flora

OLGU SUNUMU/CASE REPORT

FLORA 2020;25(2):275-278 • doi: 10.5578/flora.?????

Hodgkin Dışı Lenfoma Tanılı Bir Olguda HIV İnfeksiyonunun Gecikmiş Tanısı: Hekimler Hala Farkında Değil mi?

Delayed Diagnosis of HIV Infection in a Patient with Non-Hodgkin Lymphoma: Are Physician Still Not Aware?

Dilşah BAŞKOL[1](İD), Gülşen MERMUT[1](İD), Tansu YAMAZHAN[1](İD), Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN[1](İD), Hüsnü PULLUKÇU[1](İD)

[1] Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

* Bu olgu, HIV/AIDS Kongresi 2019 (14-17 Kasım 2019, Antalya)'da poster olarak sunulmuştur.

Makale atıfı: *Başkol D, Mermut G, Yamazhan T, Işıkgöz Taşbakan M, Pullukçu H. Hodgkin dışı lenfoma tanılı bir olguda HIV infeksiyonunun gecikmiş tanısı: Hekimler hala farkında değil mi? FLORA 2020;25(2):275-8.*

ÖZ

İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) ile infekte olan hastalarda malignite görülme riski artmıştır. Hodgkin dışı lenfomalar, Kaposi sarkomu ve servikal kanser kazanılmış immünyetmezlik sendromu (AIDS) tanımlayıcı hastalıklar içinde yer almaktadır. Hodgkin dışı lenfomalar içinde en sık difüz büyük B hücreli lenfoma görülmektedir. AIDS ilişkili hodgkin dışı lenfoma tanılı hastanın tedavisinin planlanmasında, kombine antiretroviral tedavi alıyor olması iyi prognoz yönünden oldukça yararlıdır. Bu nedenle yukarıdaki tanıları alan hasta gruplarında HIV tarama testi yapılmalıdır. Farklı bir bakış açısı ile değerlendirilecek olursa HIV ile infekte hastalar pek çok bölüme farklı kliniklerle başvurabilmektedir. Bu nedenle tüm hekimlerin AIDS tanımlayan hastalıklar açısından bilgi ve farkındalık sahibi olması gereklidir. Erken tanı ile tedavi başarısı yüksek olan bu hastalıkta hekimlerin bilinci büyük önem taşımaktadır. Ne yazık ki halen geç tanı almış olgularla karşılaşılmaktadır. Bu yazıda, difüz büyük B hücreli lenfoma tanısıyla dört aydır kemoterapi tedavisi gören ve febril nötropeni tablosunda konsülte edilen, geç HIV infeksiyonu tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: *Lenfoma; HIV; AIDS tanımlayıcı hastalık; Febril nötropeni*

Geliş Tarihi/Received: 19/05/2020 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 27/05/2020

©Telif Haklı 2020 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 22.06.2020

ABSTRACT

Delayed Diagnosis of HIV Infection in a Patient with Non-Hodgkin Lymphoma: Are Physician Still Not Aware?

Dilşah BAŞKOL[1], Gülşen MERMUT[1], Tansu YAMAZHAN[1], Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN[1], Hüsnü PULLUKÇU[1]

[1] Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Ege, Izmir, Turkey

Malignancy risk is increased in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV). Non-Hodgkin lymphomas, Kaposi's sarcoma and cervical cancer are among the AIDS-defining diseases. Diffuse large B cell lymphoma is the most common non-Hodgkin lymphoma. Taking combined antiretroviral therapy is associated with good prognosis in the treatment of AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. Therefore, HIV screening test should be requested in patient groups with the above-mentioned diagnoses. If evaluated from a different perspective, HIV-infected patients can apply to many departments with different clinics. For this reason, all physicians should have knowledge and awareness in terms of AIDS-defining diseases. The awareness of physicians is of great importance in this disease, which has a high success rate with early diagnosis and treatment. Unfortunately, cases with late diagnosis are still encountered. In this article, a patient treated with chemotherapy for four months with the diagnosis of diffuse large B cell lymphoma, who consulted us as febrile neutropenia and was diagnosed with late HIV infection is presented.

Key Words: *Lymphoma; HIV; AIDS-defining illnesses; Febrile neutropenia*

GİRİŞ

İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) ile infekte olan hastalarda kanser gelişme oranı normal popülasyona göre daha yüksektir. Özellikle Hodgkin dışı lenfomaların görülme riski infekte olmayanlara göre 7-23 kat daha artmıştır[1]. Bu nedenle Hodgkin dışı lenfomalar kazanılmış immünyetmezlik sendromu (AIDS) tanımlayıcı hastalıklar grubunda yer almaktadır. Antiretroviral tedavi (ART) ile insidansı günümüzde azalmakla birlikte HIV ilişkili malignitelerin %21'ini oluşturmaktadır[1]. AIDS tanımlayan Hodgkin dışı lenfomalar arasında en sık görüleni difüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL)'dır. AIDS ilişkili Hodgkin dışı lenfoma tanılı bir hastanın tedavisinin planlanmasında, kombine ART alması iyi prognoz yönünden oldukça yararlıdır[1]. Bu nedenle yukarıdaki tanıları alan hasta gruplarında HIV tarama testi mutlaka istenmelidir. Farklı bir bakış açısı ile değerlendirilecek olursa HIV ile infekte hastalar pek çok bölüme farklı klinik tablolarla başvurabilmektedir. Bu nedenle tüm hekimlerin AIDS tanımlayan hastalıklar açısından bilgi ve farkındalık sahibi olması gereklidir. Erken tanı ile tedavi başarısı yüksek olan bu hastalıkta hekimlerin bilinci büyük önem taşımaktadır. Ancak ne yazık ki halen geç tanı almış olgularla karşılaşılmaktadır.

Bu yazıda DBBHL tanısıyla dört aydır kemoterapi tedavisi gören ve febril nötropeni tablosunda tarafımıza başvurusu ile geç HIV infeksiyonu tanısı alan bir olgu sunularak tanıda gecikmenin öneminin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Hastadan yazılı onam alınarak hasta bilgileri elektronik hasta sistemi üzerinden elde edilmiştir.

OLGU SUNUMU

Koroner arter hastalığı (KAH), diabetes mellitus (DM) ve DBBHL tanıları olan 55 yaşındaki erkek hasta ateş şikayeti ile acil servise başvurdu. Beş ay önce sağ inguinal bölgede şişlik nedeniyle yapılan biyopsisi sonucunda lenfoma tanısı alarak rituksimab, siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin, prednizolon (R + CHOP) içeren kemoterapi rejimi başlandığı ve dört kür tedavi aldığı öğrenildi. Son kemoterapisi 10 gün önce uygulanan hastanın 38.5°C ateş ve oral aftöz lezyonları dışında başka bir şikayeti yoktu. Nötropenik de (490/µL), olan hastanın bilgisayarlı tomografisinde bronkopnömoni saptanması üzerine servisimize yatırıldı. Hastaya piperasilin-tazobaktam ve teikoplanin tedavileri başlandı. Hastanın önceki hastane başvurularının hiçbirinde sitomegalovirüs (CMV) ve Epstein-Barr virüs (EBV) dahil olmak üzere virüslere yönelik serolojik tarama testleri istenmediği için hepatit B, hepatit C ve HIV açısından serolojik testleri istendi. Anti-HIV tarama testi ve doğrulama testi pozitif saptandı. HIV infeksiyonu ile ilgili ek testleri de planlanarak dolutegravir + tenofovir

emtrisitabin tedavisi başlandı. Viral yük: 3824181 kopya/mL, CD4: 71 hücre/mm^3 saptanan hastanın tedavisine profilaktik trimetoprim-sülfametoksazol ekledi. Hastanın izleminde ateş yanıtı alındı, nötropenisi düzeldi. Kemoterapi rejimi ile mevcut ART arasında etkileşim bulunmadığı için kemoterapi protokolünde değişiklik yapılmadı. Kemoterapiye devam edilen olguda bir ay içinde ikinci kez febril nötropeni tablosu gelişti. Tekrar antibiyotik tedavisi aldığı sırada ayrıca klinik ve radyolojik olarak CMV reaktivasyonu (CMV DNA düzeyi kanda 44810 IU/µL pozitif) ile fungal pnömoni saptandı. Valgansiklovir ve amfoterisin B tedavisi sonucunda genel durumu düzelen hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA

Günümüzde HIV erken tanı ile tedavi edilebilen bir hastalıktır. Ancak akut HIV infeksiyonu tablosunda belirtiler çoğu zaman hafif olup hasta tarafından önemsenmediği için bu dönemde hekime başvurma oranları düşüktür. Bu evreyi geçiren hastalar kronik sürece ilerleyerek AIDS tanımlayıcı hastalıklar ile karşımıza gelebilmektedir. Bu nedenle de her branş hekiminin kendi alanı ile ilgili AIDS tanımlayıcı hastalıkları mutlaka bilmesi gerekmektedir. Sağlık çalışanlarının HIV bilgi düzeyinin ölçüldüğü bir çalışmada 126 sağlık çalışanının %75'i en az bir kez HIV/AIDS hakkında eğitim aldığını ve %44'ünün bu hastalığın tedavi edilebilir olduğunu düşündüğü görülmüştür. Aynı çalışmada hastalık hakkındaki bilgi ve önyargı seviyeleri arasında korelasyon saptanmıştır[2]. HIV/AIDS konusunda bilgi düzeyi ve tutumun değerlendirildiği ve 230 sağlık çalışanının katıldığı bir çalışmada ise katılımcıların %8.7'si HIV/AIDS tanılı bir hastanın takibinde ya da tedavisinde yer aldığını, %80.9'u da bu hastalıkla ilgili bir eğitim programına katılmak istediğini belirtmiştir[3]. Başka bir çalışmada ise 158 sağlık çalışanına HIV/AIDS ile ilgili eğitim verilmiş; eğitimden önceki ortalama bilgi puanı 9.32 iken, eğitimden sonra 12.76 olarak saptanmıştır[4]. Bu da verilecek eğitimlerin önemini göstermektedir. Ancak HIV/AIDS sürekli gelişmelerin olduğu bir hastalıktır. Bu nedenle hekimlere düzenli eğitim verilmesi hem konunun gündemde olmasını sağlayacak hem de bilgi düzeylerinin artmasına yol açacaktır.

HIV ile infekte bireylerde kanserler, normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. 400.000'den fazla hastayı kapsayan bir meta-analiz, HIV ile infekte bireylerde HIV negatif olanlara göre 23-353 kat daha fazla lenfoma gelişme riski olduğunu göstermiştir[5]. HIV ile infekte olan bireylerde görülen lenfomaların patogenezinde immün disregülasyon, gen disregülasyonları, viral [HIV, hepatit B virüsü (HBV), EBV, human herpes virüs (HHV)-8 gibi] ve bakteriyel infeksiyonların rolleri olduğu bildirilmekle birlikte net değildir. Olgumuzun HBV ve hepatit C virüsü (HCV) serolojileri negatifti; EBV ve CMV'ye karşı IgG antikorları vardı. HHV-8 için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve test yapılmamıştı. Sifiliz yönünden seronegatifti.

Kaposi sarkomu, Hodgkin dışı lenfoma, servikal kanserler AIDS tanımlayıcı hastalıklar arasındadır[1]. AIDS tanımlayan Hodgkin dışı lenfomalar; DBBHL, immünoblastik lenfoma, plazmablastik lenfoma, primer efüzyon lenfoması ve primer beyin lenfoması olarak sınıflandırılabilir. Fransa'da yapılan bir çalışmada, HIV ile ilişkili Hodgkin dışı lenfoma insidansının ART öncesi dönemde (1992-1996) genel popülasyondan 117, ART sonrası dönemde (2005-2009) ise dokuz kat daha fazla olduğu bildirilmiştir[6]. ART ile insidansın düşmesi CD4+ T lenfosit sayımlarındaki iyileşmeleri yansıtmaktadır.

Hodgkin dışı lenfomalar öncelikle daha ileri HIV infeksiyonu olan hastalarda ve genellikle CD4 sayısı 100 hücre/mm^3'ün altında olan hastalarda görülmektedir[7]. Yüksek bir HIV viral yük de Hodgkin dışı lenfoma için risk faktörü olarak bildirilmektedir[7]. Tarafımıza febril nötropeni tablosuyla gelen, dört aydır DBBHL için kemoterapi alan olgunun, tarama test pozitifliği sonrası bakılan CD4 T lenfosit sayısı beklenildiği gibi düşük (71 hücre/mm^3), HIV viral yükü yüksek (3824181 kopya/mL) olarak saptanmıştır.

Lenfomalar HIV infeksiyonu sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilmekte, ancak ortaya çıkışları histolojik alt tipe göre değişebilmektedir. DBBHL ve primer santral sinir sistemi lenfoması, immünsüpresyonun en belirgin olduğu dönemde ortaya çıkma eğilimindedir. Burkitt lenfoma genellikle CD4 sayısı daha iyi korunduğunda hastalık

sırasında daha erken dönemde ortaya çıkmakta iken Hodgkin lenfoma CD4 sayısının arttığı dönem olan ART'nin ilk aylarında nispeten yüksek sıklıkta görülmektedir[8]. DBBHL genellikle ileri evre (yani evre III-IV) veya ekstranodal hastalık ile ortaya çıkmakta ve çoğunlukla santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem, kemik iliği veya karaciğeri tutmaktadır. Geç HIV infeksiyonu tablosuyla tanı alan olgumuzda yoğun immünsüpresyon mevcuttu ve en az tanı değeri olan inguinal lenf nodunda kitlesel lezyon ile tanı almıştı, bilinen ekstranodal tutulum yoktu.

HIV ile ilişkili Hodgkin dışı lenfoma tedavisinin önemli bir bileşeni etkili bir ART rejiminin uygulanmasıdır. Hastalara kemoterapi ile eş zamanlı ART başlanmasının sağkalımı artırdığı ve kemoterapinin toksisitesini azalttığı bilinmektedir[1]. Kemoterapi rejimleri ile ilgili birçok çalışmada ileri evre HIV ile ilişkili DBBHL'li hastalar için R-CHOP kemoterapi rejimi önerilmektedir[9].

Tarafımıza başvuran olgunun da HIV tanısı almasının ardından dolutegravir + tenofovir emtrisitabin tedavisi başlandı; mevcut kemoterapi rejimi ile etkileşim olmadığı için değişiklik yapılması planlanmadı. HIV ilişkili lenfoma tanısı ile takip edilen 26 hastada febril nötropeni için risk faktörlerinin incelendiği bir çalışmada febril nötropeninin yaşlılık, düşük CD4 T lenfosit sayıları ve yüksek riskli kemoterapi rejimlerinin risk faktörü olduğu bildirilmiştir[10]. Olgumuzun da literatürle uyumlu olarak nötropeni tablosu uzadı ve febril atakları tekrarladı.

SONUÇ

HIV ve lenfoma birlikteliği sık görülmesine ve hastalar fırsatçı kanserler nedeniyle farklı kliniklere başvurmalarına rağmen HIV testi istenmediği için bazı olgular tanı alamamaktadır. Bu durum kanser hastalarında mortalite riski olan febril nötropeniye yol açabileceğinden oldukça önemlidir. Erken tanı ve tedavinin hasta prognozuna olumlu etkisi nedeniyle AIDS tanımlayıcı hastalığı olan hastaların başvurabileceği klinik hekimlerinin farkındalığını arttırmak amacıyla HIV/AIDS konusunda eğitimlerin yaygınlaşmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: Tüm yazarlar

Analiz/Yorum: Tüm yazarlar

Veri Sağlama: Tüm yazarlar

Yazım: Tüm yazarlar

Gözden Geçirme ve Düzeltme: Tüm yazarlar

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

1. *Gökengin D, Kurtaran B, Korten V, Tabak F, Ünal S. HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı. Kasım 2018 Sürüm 1.0.*
2. *Bayrak B, Keten S, Fırıncı M. Sağlık çalışanlarının HIV/AIDS olgularına yaklaşımları. Klimik Dergisi 2014;27(3):103-8.*
3. *İnci A. Knowledge level and attitude about HIV/AIDS. J Clin Anal Med 2014;5(5):394-6.*
4. *Köse Ş, Mandıracı A, Kaptan F, Özbel Y, Mermut G. Sağlık çalışanlarının HIV/AIDS ile ilgili konularda eğitildikten sonra artan bilgi ve tutumları: Türkiye'de kentsel alanda yapılmış bir çalışma. Turkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32(1):94-103.*
5. *Grulich AE, Van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. Lancet 2007;370:59.*
6. *Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, Tattevin P, Pacanowski J, Genet P, et al. Risk of AIDS-defining cancers among HIV-1-infected patients in France between 1992 and 2009: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. Clin Infect Dis 2013;57:1638.*
7. *Engels EA, Pfeiffer RM, Landgren O, Moore RD. Immunologic and virologic predictors of AIDS-related non-Hodgkin lymphoma in the highly active antiretroviral therapy era. J Acquir Immune Defic Syndr 2010;54:78.*
8. *Lanoy E, Rosenberg PS, Fily F, Lascaux AS, Martinez V, Partisani M, et al. HIV-associated Hodgkin lymphoma during the first months on combination antiretroviral therapy. Blood 2011;118:44.*
9. *Levine AM, Noy A, Lee JY, Tam W, Ramos JC, Henry DH, et al. Pegylated liposomal doxorubicin, rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in AIDS-related lymphoma: AIDS Malignancy Consortium Study 047. J Clin Oncol 2013;31:58.*
10. *Park J, Kim TM, Hwang JH, Kim NH, Choe PG, Song KH, et al. Risk factors for febrile neutropenia during chemotherapy for HIV-related lymphoma. J Korean Med Sci 2012;27(12):1468-71.*

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Asistan Dr. Dilşah BAŞKOL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir-Türkiye

E-posta: dilsahbaskol@gmail.com