

LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLarda İNFEKSİYON

Sevgi KALAYOĞLU-BESİŞİK

Lenfoid hücrelerden kaynaklanan neoplaziler oldukça geniş hastalıklar listesi oluşturmaktadır. Bu hastalıkların patolojik, immunofenotipik, genetik ve klinik bulgulara göre sınıflandırılması farklı hastalık gruplarının belirlenmesine yol açmıştır.

Neoplazik klon T ya da B hücrebine farklılaşan

- öncü T ya da B hücresi ya da
- olgun T ya da B hücreinden kaynaklanmaktadır.

Akut lenfoblastik lösemi ve infeksiyon

Nötropeni: Tanı sırasında ateş; hastalarda nötropeni de varsa infeksiyon lehine kabul edilmeli ve hemen geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Remisyon induksiyonu sırasında ateş; verilen kemoterapinin miyelosupresyon ve mukoza hasarı yaparak infeksiyona eğilimi artırması ile ilişkilidir. Bu dönemde hastaların % 50'sinde infeksiyon gelişmektedir. Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) verilmesi kemoterapinin yol açtığı nötropeniden toparlanma dönemini kısaltmaktadır, ancak olaysız sağkalım süresini erişkin ya da çocukta değiştirmemektedir.

Çoğu merkez remisyon induksiyonu amacıyla uygulanan kemoterapi sırasında *Pneumocystis carinii* (PCP) profilaksi vermektedir.

Hasta ile temas: İnfluenza A virüsü ile aktif infeksiyonu olan hastalarla temas; rimantadin ve amantadin profilaktik verilmelidir.

Suççeği aktif infeksiyonu olan hastalarla temas; ilk 96 saat içerisinde Varisella Zoster'e özgü immunglobulin verilmelidir.

Yakın temas olasılığı olan kardeş ya da çocuklar; poliyo, kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısı ile aşılanabilir.

Kronik lenfositik lösemide infeksiyöz komplikasyonlar

Kronik lenfositik lösemili (KLL) hastaların başlıca morbidite ve mortalite nedeni infeksiyon olmaktadır.

Hipogamaglobulinemi: Hipogamaglobulinemi hastalığının süresi ve ileri evre hastalık ile ilişkilidir. Kalıcı ve anlamlı derecededir. Özellikle IgG ve IgA düzeyinde düşüklük sağ kalımı etkilemektedir. Immunglobulin düzeyindeki düşüklük ile infeksiyon ilişkisi çeşitli çalışmalarda, özellikle IgG ve IgA için, bulunmuştur. Son iki ilişki durumu IgM için bulunmamıştır. Bilinen tedavilerle hematolojik yanıt elde edilmekte birlikte immun yanıt düzelmemektedir. Fludarabin ile immun yanıtın düzeldiğini bildiren çalışmalar vardır.

Hücresel immune: T lenfosit miktarı normal ya da artmış bulunmakla birlikte T hücre alt gruplarında değişiklik örneğin CD4/CD8 oranında azalma, T hücre koloni oluştur-

ma kapasitesinde azalma, E-rozet pozitif ve E-rozet negatif hücrelerce ortaya çıkarılan spontan ve antikora bağlı sitotoksite yanıtı ve doğal katil hücre aktivitesinde bozukluk vardır. Deri antijenlerine karşı gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonu vardır. Bu bozuklukların hastalığın kendisi ya da kemoterapi ile ilişkili olup olmadığı net değildir; yine bozuklukların klinikte infeksiyon ile birlikteliği de net belirlenmemiştir.

Kompleman: T hücreler ile olduğu gibi serum kompleman düzeyi ile infeksiyon riski arasında bir ilişki saptanmıştır.

Lökosit sayısı ve işlevi: Tedavi edilmemiş hastalarda göreceli bir nötropeni olmakla birlikte mutlak nötrofil sayısı normal ya da hafif azalmıştır. Genellikle nötrofil işlevi normaldir. Bakteriyel infeksiyonlara eğilim kemoterapi ile ortaya çıkan nötropeni ile olmaktadır.

Mukozal bağılıklık: Serum IgA düzeyi <59 mg/dl olan hastalarda infeksiyonların toplam sayısı ve derecesi şiddetlidir. IgA düzeyi ile bağımsız olarak alkile edici ajan kullanılması ile de KLL'de infeksiyona eğilim artmaktadır.

Klinik: Tekrarlayan infeksiyon kliniği vardır. Akciğer, deri, ve idrar yolu başlıca infeksiyon gelişen bölgelerdir. Spektrum değişkendir. Alkile edici ajanlarla ve/veya kortikosteroid ile tedavi gören hastalarda bakteriyel infeksiyonlara eğilim vardır. Mantar, mikobakteriyal ve kriptokokal infeksiyon enderdir.

Çoğunluk infeksiyon etkenlerini *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* ve herpes zoster-varisella virus oluşturur. Ancak fludarabin gibi purin analoglari ile tedavi gören hastalarda diğer fırsatçı infeksiyonlar ile de infeksiyon olasılığı vardır. Bunlar herpes simpleks, sitomegalovirus, herpes zoster, *Listeria monocytogenes*, *Pneumocystis carinii* ve mikobakteriyel infeksiyonlardır.

Erken evre KLL hastalarında infeksiyon antibiyotiklere iyi yanıt vermekte iken ileri evrelerde yanıt iyi değildir. Bu durumda etkenleri yumuşak doku veya idrar yolundan tam arındırılmamak için uzun süre antibiyotik vermek gereklidir.

İleri evre KLL'de hipogamaglobulinemi ile infeksiyon sıklığı, şiddeti ve şekli arasında ilinti bilgisine dayanarak ağır hipogamaglobulinemi ve yineleyen infeksiyon öyküsü olan hastalarda 3 haftada bir 400 mg/kg intravenöz immunglobulin (ivIg) verilmesini öneren çalışmalar vardır. Ancak araştırmacılar bu yaklaşımın bakteriyel infeksiyon sıklığını azaltırken sağkalımı etkilemediğini göstermişlerdir. Hastalar *H.influenzae* ve *S.pneumoniae* için ölü aşılarla aşılanabilir ancak aşıyla yanıt kötüdür.

Tüylü hücreli lösemide infeksiyöz komplikasyonlar

Nötropeni ve monositopeni: Çoğu hastada mutlak nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ olması ve monositopeni olması nedeni ile çeşitli tipik ve fırsatçı mikroorganizmalar ile infeksiyona eğilim artmıştır.

Sitokin üretiminde bozukluk: Mononükleer hücrelerden interferon üretimindeki bozukluk hücre içi infeksiyona eğilime yol açmaktadır.

Ateş durumunda kültürde sıkılıkla üretilen mikroorganizmlar; *Mycobacterium kansasii*, *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Cryptococcus* ve *Toxoplasma gondii* dir.

Büyük granüllü lenfositik lösemide infeksiyöz komplikasyonlar

Nötropeni: Büyük granüllü lenfositik lösemili hastaların % 80'den fazlasında kronik nötropeni vardır. Bu hastaların yarısında nötropeni ağırdir ($< 500/\text{mm}^3/\text{dl}$). Hastalık klinik olarak yineleyen infeksiyonlarla tanınır.

Multipl miyelomda infeksiyöz komplikasyonlar

Monoklonal immunglobulin varlığı, çözünür Fc reseptör düzeyinde artış, Fc eksprese eden hücre sayısında artış, monoklonal immunglobulinin etkisi ile yardımcı T lenfosit işlevinin baskılanması, net tanımlanmamış makrofajdan kaynaklanan bir faktör ile B hücre olgunlaşmasının etkilenmesi, yardımcı T lenfosit eksikliği, evre ile ilişkili olmak üzere doğal katıl hücrelerin baskılanması bağılıklığın baskılanmasına yol açmaktadır.

Hipogamaglobulinemi: Hastalıkta paraproteinemiyi oluşturan immunglobulin dışında diğer immunglobulin düzeyleri de düşük bulunur; dolayısı ile humoral yanıt bozuktur. Böylelikle özgün opsoninle bağışık yanıt gereklili *Streptococcus pneumoniae* gibi bakteriyel infeksiyonlara eğilim artar.

Hücresel bağılıklık yetersizliği: Yineleyen infeksiyonların en sık nedenini oluşturmaktadır. Hücresel bağılıklık yetersizliğinin nedeni net olmamakla birlikte "transforming growth factor- β " (TGF- β) ve Fas-ligand ile ilişkili tutulmaktadır.

Hastaların pnömokok ve influenzaya karşı aşılanması hatta profilaksi amacıyla penisilin verilmesini öneren çalışmalar vardır. Ayrıca kemoterapi uygulanan ilk aylarda trimetoprim/kotrimoksazol ile profilaksi yineleyen pnömoni durumda ivIg verilmesi önerilmektedir.

Lenfomalı hastalarda infeksiyon

Hastlığın etkisiyle:

Bağılıklık sisteminin etkilenmesi.

Hücresel bağılıklık yetersizliği: Klasik olarak Hodgkin hastlığında uzun süren ve etkili tedaviden sonra da bir süre devam eden hastalık ile ilişkili hücresel bağılıklık yetersizliği vardır. Hücresel bağılıklık yetersizliğinde sitokin açığa çıkıştı ya da yanıtında yetersizlik ve TGF- β gibi bağılıklığı baskılayıcı sitokin varlığı mekanizma olarak suçlanmaktadır. Klasik olarak herpes simpleks, herpes zoster ve sitomegalovirusu içeren herpes virüsleri, *Listeria* ve *Mycobacteria* gibi hücre içi bakteriler, mantar ve protozooları kapsayan hücre içi patojenlerle infeksiyon gelişir.

Hipogamaglobulinemi: Hodgkin dışı lenfomada genellikle etkili tedaviden sonra düzelen humoral bağılıklıkta bozukluk vardır. Bu hastalar özellikle opsonizasyon gerektiren mikroorganizmalarla infekte olur.

Anormal sitokin aktivitesi ve

Nötropeni gelişebilmektedir.

Organ işlev bozukluğu; tikanma, nörolojik işlev bozukluğu, doku invazyonu, deride ülser, serum kortizol düzeyinde azalma, böbrek yetersizliği infeksiyona eğilime yol açmaktadır.

Malnütrisyon

Eşlik eden diğer hastalıklar

HIV, doğumsal bağılıklık yetersizliği

Kronik hastalık (şeker hastalığı, kronik bronşit).

Hastalığa özgü tedavinin etkisi ile

Radyoterapi: Mukozit, fibroz, nötropeni, lenfopeni

Kemoterapi: Nötropeni, mukozit, hücresel bağılıklık kusuru, deride ülser ve flebit

Kortikosteroid: Hücresel bağılıklık kusuru

Cerrahi: Postoperatif dönem infeksiyonları, splenektomi sonrası infeksiyon.

Destek tedavisi ile ilişkili

Kateterler, parenteral besleme, transfüzyon, belirtilerin kontrolü amacıyla verilen diğer tedaviler yine infeksiyon gelişimine yol açabilmektedir.

Her iki hastalık için geçerli olan hastalık ne kadar saldırgan ve yaygın ise bağılıklık sistemindeki bozukluğun o derece ağır olmasıdır. Klinik yaklaşım daha karışiktır. Bağılıklık sistemindeki bozulma lenfomanın tipleri, komplikasyon (cerrahi işlem gereksinimi vb.), splenektomi, verilen tedavi tipine (radyoterapi, kemoterapi, ya da son yıllarda kullanım alanına giren biyolojik tedavi) göre değişmektedir.

Splenektomi yapılmış hastalarda özellikle kapsüllü mikroorganizmalara karşı eğilim olacaktır.

Miyelosupresyonu yol açmadan kemoterapinin geliştirildiği immunsupresyon giderek önem kazanmaktadır. Özellikle son yıllarda kullanımı giderek artmakta olan pürin analogları ile tedavi herpes zoster, *Pneumocystis carinii*, hatta yaygın sitomegalovirus infeksiyonu bildirimleri olmuştur.

KAYNAKLAR

- 1- Anaisse E, Kontoyiannis DP, Kantarjan H, Elting L, Robetrsen LE, Keating M: Listeriosis in patients with chronic lymphocytic leukemia who were treated with fludarabine and prednisone, *Ann Intern Med* 117:466 (1992).
- 2- Bergman L, Fenchel K, John B, Mitrou PS, Hoelzer D: Immunosuppressive effects and clinical response of fludarabine in refractory chronic lymphocytic leukemia, *Ann Oncol* 4:371 (1993).
- 3- Cheson BD, Plass RR, Rothstein G: Defective opsonisation in multiple myeloma, *Blood* 55:602 (1980).
- 4- Cooperative Group for Study of Immunglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia: Intravenous immunglobulin for prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized controlled clinical trial, *N Engl J Med* 319:902 (1988).
- 5- Famuloro G, D'Ambrosio A, Qinitieri F, et al: Natural killer cell frequency and function with monoclonal gammopathies, *J Clin Lab Immunol* 37:99 (1992).
- 6- Golomb HM, Hadad LJ: Infectious complications in 127 patients with hairy cell leukemia, *Am J Hematol* 16:393 (1984).
- 7- Griffith H, Lea J, Bunch C, Lee M, Chapel U: Predictors of infection in chronic lymphocytic leukemia, *Hematol Cell Ther* 41:145 (1999).
- 8- Hooper WC, Barth RF, Shah NT: Lack of natural killer cell activity in hairy cell leukemia patients and partial restoration with interleukin-2, *Cancer* 57:988 (1986).
- 9- Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Cott L: Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocytis carinii* pneumonitis, *N Engl J Med* 316:1627 (1987).
- 10- Itala M, Helenius H, Nikoskelainen J, Remes K: Infections and serum IgG levels in patients with chronic lymphocytic leukemia, *Eur J Haematol* 48:266 (1992).
- 11- Janckila AJ, Wallace JH, Yam LT: Generalized monocyte deficiency in leukemic reticuloendotheliosis, *Scand J Haematol* 29:18 (1982).
- 12- Kennard J, Zolla-pazner S: Origin and function of suppressor macrophages in myeloma, *J Immunol* 124:268 (1980).
- 13- Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al: A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111, *Blood* 92:1556 (1998).
- 14- Leonard RCF, Macconnan IC, Smart Y, Vanhegan RI, Cwzick J: Light chain isotype-associated suppression of normal plasma cell numbers in patients with multiple myeloma, *Int J cancer* 24:385 (1979).
- 15- MacGregor RR, Negendank WG, Schreiber AO: Impaired granulocyte adherence in multiple myeloma, *Blood* 51:591 (1978).
- 16- Massaia M, Branchi A, Dianzani U, et al: Defective interleukin-2 induction of lymphokine-activated killer (LAK) activity in peripheral blood T lymphocytes of patients with monoclonal gammopathies, *Clin Exp Immunol* 79:100 (1990).
- 17- Mckowiak PA, Demian S, Sutker WL, et al: Infections in hairy cell leukemia. Clinical evidence of a pronounced defect in cell-mediated immunity, *Am J Med* 68:718 (1980).
- 18- Pui CH, Boyett JM, Hughes WT, et al: Human granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia, *N Engl J Med* 336:1781 (1997).
- 19- Shapira R, Froon P, Kinarty A, Aghai E, Lahest N, Apkai E, Lahat N: Increase in the suppressor inducer T cell subset in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of unknown significance, *Br J Haematol* 71:223 (1989).
- 20- Siegal Fp, Shadell M, Shah K, et al: Impaired interferon alpha response in hairy cell leukemia is corrected by therapy with 2-chloro-2' deoxyadenosine: implications for susceptibility to opportunistic infections, *Leukemia* 8:1474 (1994).