

ÇOCUK HEMATOLOJİ LİTERATÜR SAATİ

13 ŞUBAT 2020



14 yaş kız hasta; Aktif yakınma yok
Sakarya EAH'den tarafımıza
Chediak Higashi ön tanısı ile
Allojenik KİT yapılmak için
yönlendirildi.

SOY GEÇMİŐ: Anne ve Baba 1. derece kuzen
11 yařında kardeři Chediak Higashi nedeni ile ex

Chediak Higashi

- 1q42.1-q42.2 kromozomunda yer alan CHS1/LYST geninde defekt
- İmmün yetmezlik
- Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar
- Parsiyel okulokutanöz albinizm
- Kanama bozukluğu
- İlerleyici nörolojik defisit

Stabil dönem ve hemofagositik lenfhistiyositoz (HLH) gelişebilen **Akselere dönem** olarak adlandırılan iki dönemden oluşmaktadır. Akselere dönemde ateş, sarılık, hepato-splenomegali, lenfadenopati, pansitopeni ve kanama görülebilmektedir.

Chediak Higashi

- CHS1 proteini; lizozom, lizozom ile ilişkili organeller ve vezikülerin düzenleyicisi
- Hastalarda;
hücrelerde lizozom kaynaklı iri inklüzyon cisimcikleri görülür

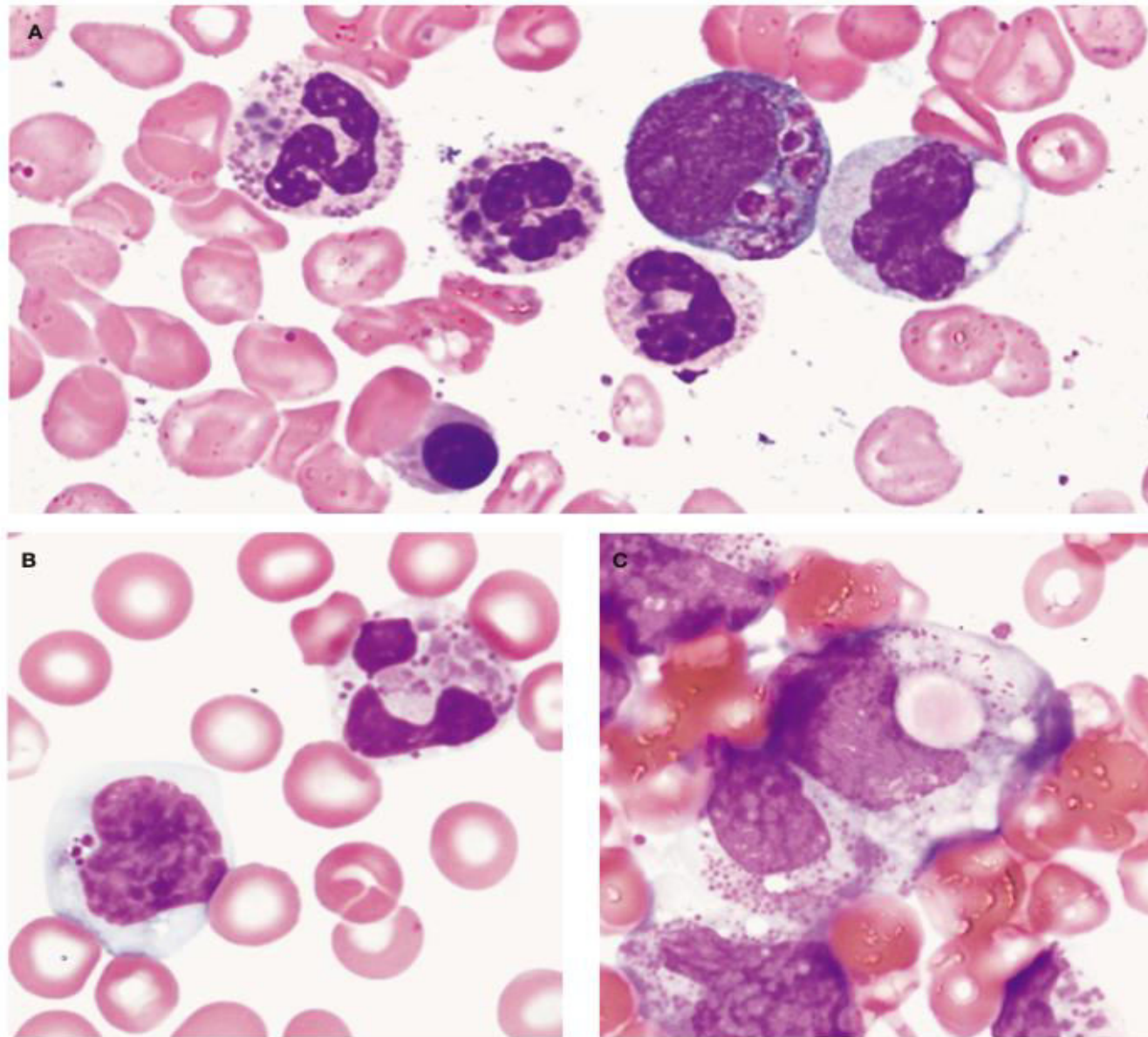


Image 1

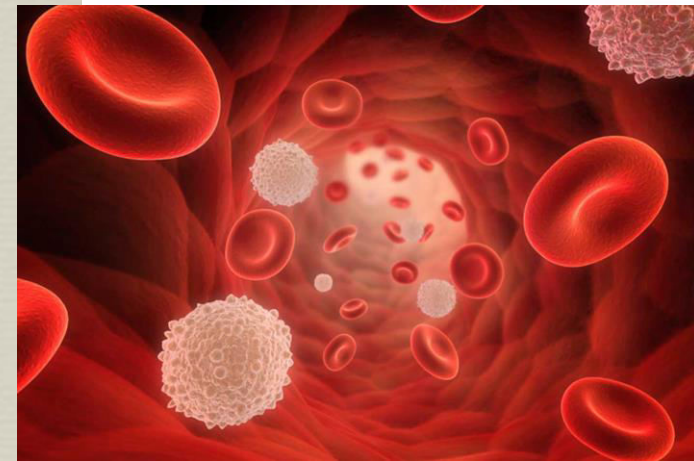
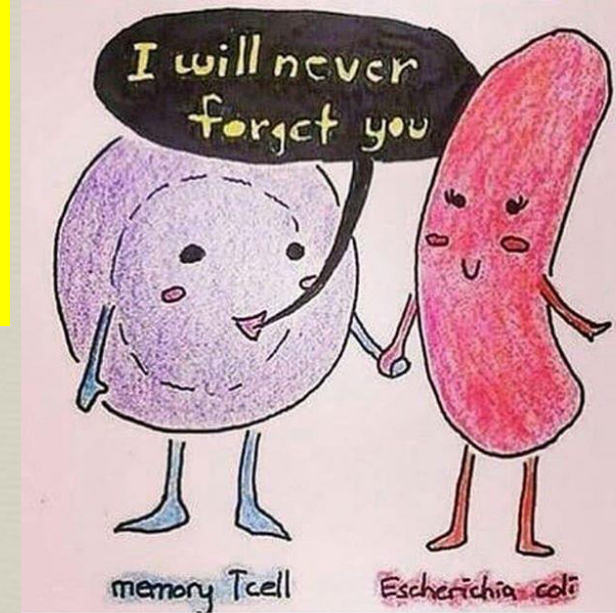
A, Wright-Giemsa-stained peripheral blood smear. **B** and **C**, bone marrow aspirate. Large azurophilic and eosinophilic granules are noted within granulocytes (**B**) as well as hemophagocytosis, demonstrated by an erythrocyte located within a macrophage (**C**), are seen on the bone marrow aspirate. The peripheral blood smear demonstrates large eosinophilic granules within neutrophils as well as reactive lymphocytes (**A**).

Sakarya EAH'de
Öncesinde hemofagositoz atakları
olduğundan
oral steroid başlanmış

2 aylık yatış sürecinde;

- Akut gelişen bilateral masif plevral efüzyon
- Solunum sıkıntısı
- Ateş
- Batında Asit
- Yaygın ödem
- ABY bulguları, metabolik asidoz
- Hipoalbuminemi
- Hipotansiyon/Hipertansiyon
- Çoklu organ yetmezliği

ÖN TANILAR ?



Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management



Eric Siddall¹, Minesh Khatri² and Jai Radhakrishnan¹

¹Columbia University Medical Center, New York, New York, USA; and ²Winthrop University Hospital, Mineola, New York, USA

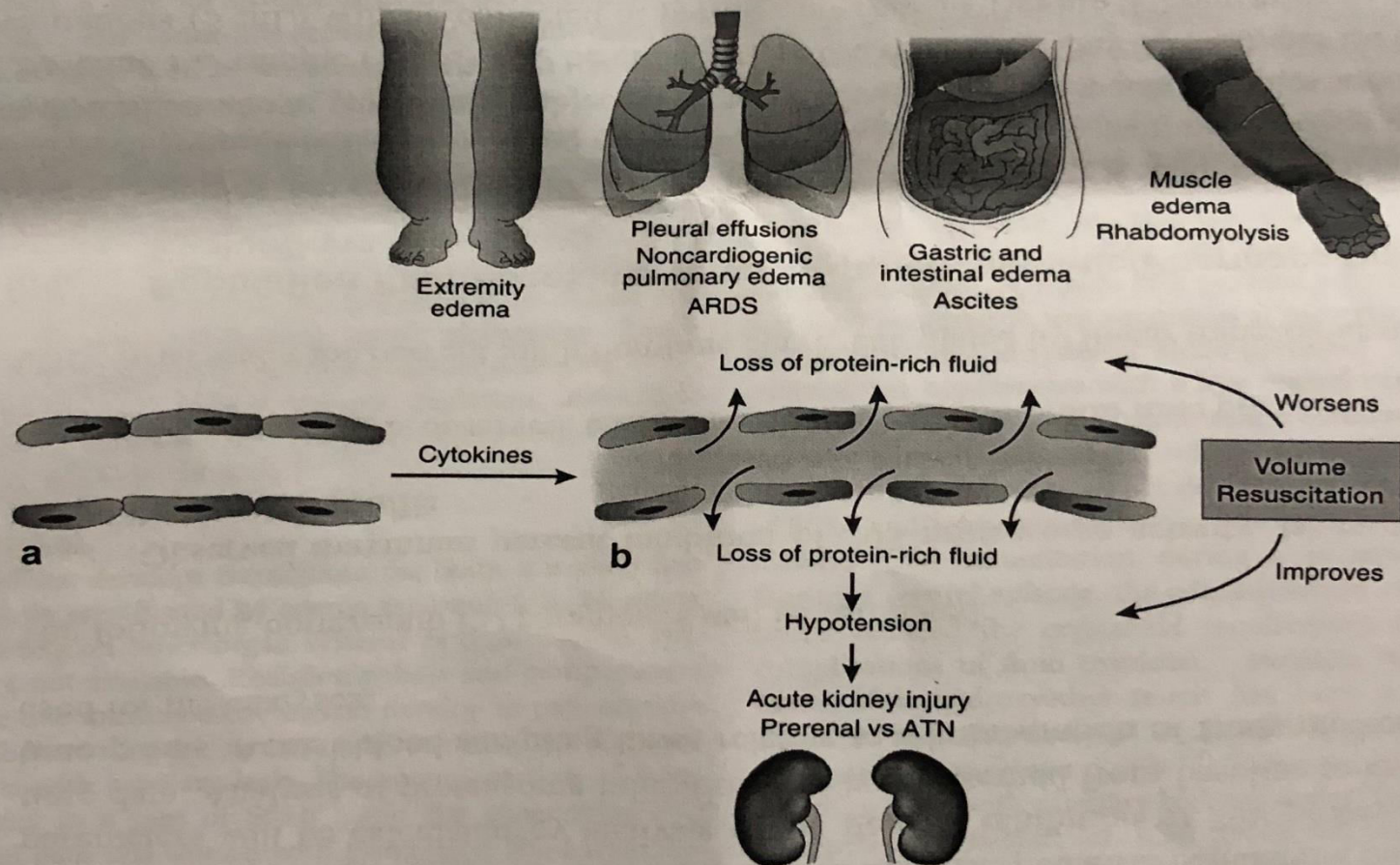


Figure 1 | Clinical manifestations of capillary leak syndrome. (a) In the resting state, capillary permeability is normal, and there is limited movement of fluid and proteins from the intravascular to the interstitial space. (b) In response to cytokines, vascular permeability increases. The increase in capillary permeability facilitates the movement of protein-rich fluid from the intravascular to the interstitial space. Subsequent intravascular volume depletion causes hypotension of varying severity. Hypotension causes decreased perfusion to the kidneys, resulting in prerenal acute kidney injury or acute tubular necrosis (ATN) in more severe cases. Cytokines themselves may also contribute to renal injury. Accumulation of protein-rich fluid in the interstitial space causes systemic pitting edema, effusions of the thoracic and abdominal cavities, noncardiogenic pulmonary edema, and/or acute respiratory distress syndrome (ARDS) in the lung, gastric, and intestinal edema, and muscle edema, which can rarely lead to rhabdomyolysis. Volume resuscitation can increase the intravascular volume and thus improve blood pressure and renal function. Volume resuscitation also expands the interstitial volume and thus potentially worsens systemic edema, increases effusions, and worsens pulmonary, gut, and muscle edema.



❧ TANI KRİTERLERİ

Eksüdatif efüzyon

Non-kardiyojenik pulmoner ödem

Hipotansiyon

Hipovolemik şok

Çoklu organ yetmezliği

❧ ETİYOLOJİ

Clarkson Hastalığı (SCLS)

Engrafman Sendromu

Diferansiasyon Sendromu

Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu (OHHS)

Viral hemorajik ateş

Hemofagositik Lenfhistiyositoz

İlaçlar (IL-2, Gemcitabin, monoklonal antikorlar)

EPİDEMİYOLOJİ

Gerçek insidans bilinmiyor

Literatürde vaka serileri mevcut

Mayo Clinic; SCLS 26 yılda 25 olgu

Daha çok İlaçlara bağlı olgu bildirileri
mevcut,

Tanı almayan hastalar?

Kültür negatif sepsis olarak değerlendirilen olgular??

Hipoalbuminemi??

∞ SCLS

Etiyoloji belli değil

Epizodik ataklar (vasküler geçirgenlik artışı)

Prodromal bulgular (halsizlik, baş dönmesi, FLS)

Ani başlayan şok, hipotansiyon, sistemik ödem, plevral efüzyon

ABY

Birkaç gün içinde kendiliğinden iyileşme,



**Pulmoner
Ödem !!!**

∞ SCLS

Anafilaksi

Anjiyoödem

Sepsis



Atak anında



VEGF
Anjiyopoetin-2

Sessiz evre ve Atak anında



CXCL 10
(c-x-c motif kemokin ligand 10)

∞ SCLS

Hastalığa özgü tedavi yok

6 olguda erken IVIG tedavisine yanıt
+

2 olguda teofilin +

1 olguda anti-TNF alfa (infliximab) +

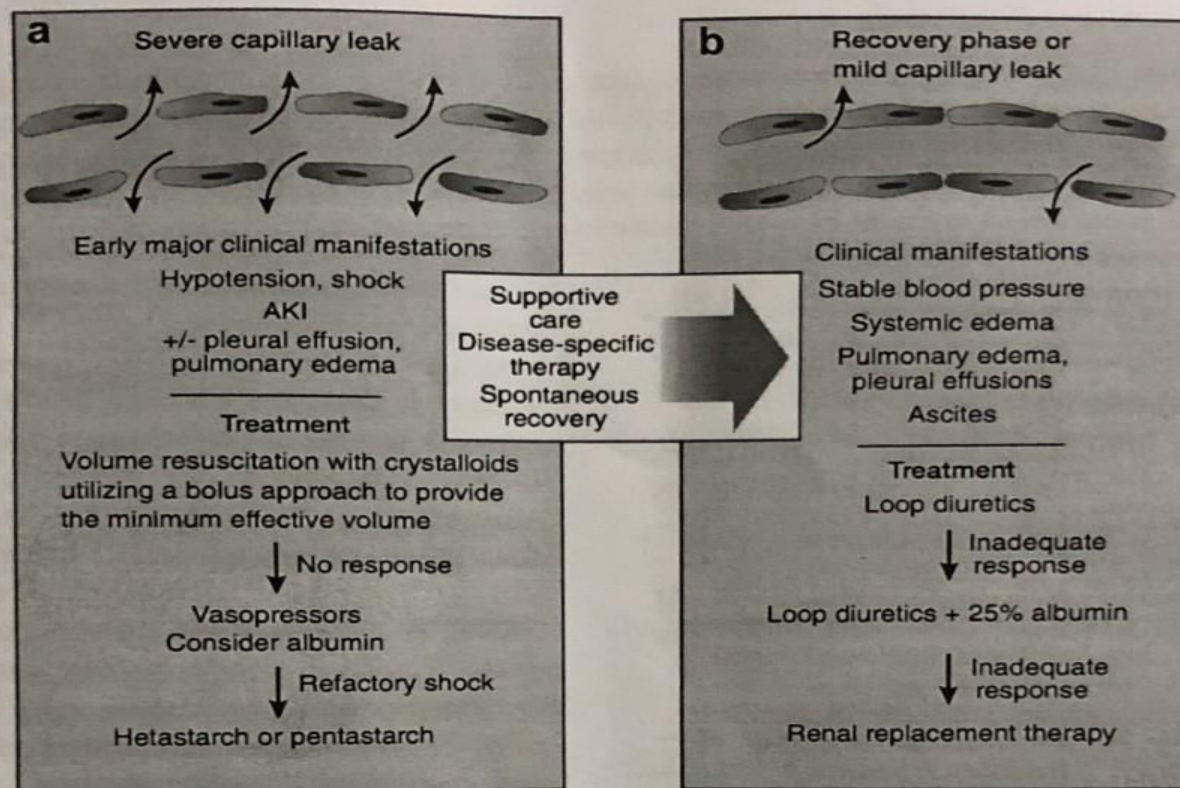


Figure 2 | Management of capillary leak syndrome. (a) In cases of severe capillary leak, there is marked disruption of endothelial cell-to-cell binding resulting in massive losses of protein-rich fluid into the interstitial space. Hypotension, shock, and acute kidney injury (AKI) often dominate the initial clinical picture. In these patients, the priority is to increase the blood pressure in order to optimize organ perfusion. The initial strategy is to administer boluses of crystalloids with a goal of providing the minimum effective volume that optimizes blood pressure. A fluid-restrictive strategy is advocated to limit interstitial fluid volume expansion. The next step in the management of persistent hypotension is the administration of vasopressors. A trial of 25% albumin i.v. is an additional option, although its efficacy is limited in those with a severe capillary leak. In those who remain with refractory shock in the setting of low filling pressures, high molecular weight starches such as hetastarch and pentastarch may be effective in expanding the intravascular volume. Supportive care with invasive and noninvasive ventilation as well as renal replacement may be necessary in severe cases. When available, disease-specific therapy should be initiated as soon as possible to facilitate recovery. (b) In cases of mild capillary leak or during the recovery phase from severe capillary leak, the endothelial injury is less, resulting in stable blood pressure. In this setting, fluid overload symptoms predominate (e.g., pulmonary edema, pleural effusions, acute respiratory distress syndrome, systemic edema, ascites). Volume removal with loop diuretics is the first-line therapy in these patients. In those with marginal blood pressure and fluid overload, the combination of loop diuretics and 25% albumin i.v. may facilitate volume removal. Patients with AKI refractory to diuretics will require renal replacement.

In addition to fluid therapy, steroid therapy has demon-

İLAÇLAR

IL-2(Aldeslökın) (metastatik MM ve RCC'de immünoterapi)

Deneyssel hayvan modellerinde albümine karşı vasküler geçirgenliği arttırdığı gösterilmiş.

IL-11 ve IL-12'nin de CLS ile ilişkisi gösterilmiş.

İLAÇLAR

OKT-3 Muromonab-CD3;

Monoklonal anti CD-3 antikoru,
Solid organ transplantasyonlarından
sonra immün baskılayıcı olarak
kullanılmakta

IL-2, TNF alfa, IFN gamma
düzeylerinin artışı ile ilişkili

İLAÇLAR

Rituximab → TNF alfa ve IL-6

Alemtuzumab → TNF alfa IFN gamma

İlaca bağlı en iyi örnek; Anti-CD28 monoklonal antikoru **TGN1412**'de görülmüş (6 hastada saatler içinde hipotansiyon, pulmoner efüzyon ABY)

İLAÇLAR

İlaçlara bağlı CLS tedavisinde steroid kullanımının semptomları azalttığı ve iyileşme sağladığı gösterilmiş.

ENGRAFMAN SENDROMU

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası

Sıklıkla granülosit engrafmanından sonraki 4 gün içinde

IL-1, TNF alfa, IFN gamma ilişkili

Tedavi  Steroid

❧ DİFERANSİASYON SENDROMU

All-trans retinoik asit veya Arsenik trioksit APL hastalarında (%25)

Sıklıkla tedaviden 10-12 gün sonra

Lösemi hücrelerinden kemokin salınımına bağlı özellikle de akciğerde ödem oluşması ve ABY

Tedavi  Steroid

OHSS

Sıklıkla ovülasyon indüksiyonunda kullanılan ovaryan stimülatör ajanlara bağlı.

En sık HCG'e bağlı

Patofizyoloji → VEGF

%2 oranında, ancak ağır klinik tablo

OHSS

Risk faktörleri; PKOS, erken yaş, düşük vücut ağırlığı,

Erken ve geç olmak üzere 2 klinik tablo mevcut

HCG sonrası 3-9 ve 12-17. günler arası

Sadece destekleyici tedavi

∞ VIRAL HEMORAJİK ATEŞ

Dengue hemorajik ateşi → daha çok
ABY

Hanta virüs → sıklıkla pulmoner
ödem

Ebola virüsü

Marburg virüsü

Tedavi
semptomatik

HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZ

Hiperaktif anormal immün yanıt

Genetik form, genellikle antijen sunan hücrelerin immün yanıtının sonlandırılmamasına bağlı

Sıklıkla enfeksiyona sekonder, otoimmün ve malign hastalıklarda

HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZ

Klinik bulgular her iki formunda da lenfosit ve makrofaj aktivasyonu sonucu gelişen sitokin fırtınasına bağlı

TNF alfa, IFN gamma, IL-18

HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZ

Tanı: ilgili genetik mutasyon (tek başına) ya da 8 kriterden 5'i

*Ateş

*Splenomegali

*Hipofibrinogenemi (<150 mg/dl)

*Bisitopeni veya pansitopeni

*Hipertrigliseridemi (açlık >265 mg/dl)

*Ferritin > 500 ng/ml

*Solubl CD25 >2400 U/ml

*Kemik iliğinde hemofagositoz

HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOİTOZ

Hastaların %50'sinde yoğun bakım takibi (ABY, bilinç bozukluğu, solunum sıkıntısına bağlı)

ABY sıklıkla prerenal olmakta ATN, TLS de nedenler arasında.

HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOİTOZ

Tedavi; etyolojiye yönelik olmakla beraber, yüksek doz IVIG, steroid ve destek tedavisini kapsamakta.

Rituksimab; EBV ilişkili HLH'de önerilmekte

Maligniteye sekonder gelişen olgularda
Etoposid+ steroid



YILAN SOKMASI

KAWASAKİ HASTALIĞI

ANTİFOSFOLİPİT ANTİKOR
SENDROMU

SJÖGREN SENDROMU

POLİMİYÖZİT

Teşekkürler

