

NÖTROPENİK BİR HASTADA ASPERGILLUS FUMIGATUS PNÖMONİSİ

Mustafa SÜNBÜL¹, Şener BARUT¹, Mehmet KILINÇ², Şaban ESEN¹,
Ahmet SANIÇ², Hakan LEBLEBİCİOĞLU¹

ÖZET

Fungal infeksiyonlar özellikle immünsüprese hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Dissemine aspergilloz mortalitesi yüksek ciddi bir fırsatçı infeksiyondur. Olgumuz olan elli iki yaşında erkek hasta, bir haftadır devam eden ateş, öksürük, göğsünde ağrı, halsizlik ve kırgınlık şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenede ateş 39°C, nabız 100/dakika, solunum sayısı 24/dakika, hasta kaşektik görünümde, genel durumu orta, bilinç açık, oryante idi. Ağızda yanak mukozası ve dişetleri üzerinde beyaz plaklar vardı. Lökosit sayısı 500/mm³, nötrofil sayısı 70/mm³ olarak saptandı. Akciğer grafisinde retikülönodüler görünüm izlenmekteydi. Toraks tomografisinde akciğer parankim kesitlerinde sol akciğer orta zon anteriorda 3-4 cm'lik hava değerleri içeren bir kaviter lezyon, diğer akciğer alanlarında yaygın nodüler yamalı infiltratif görünüm-ler izlendi. Daha sonra hastada plevral effüzyon gelişti. Plevral mayi örneğinden BACTEC kan kültürü besiyerine yapılan ekimde *Aspergillus fumigatus* üredi. Amfoterisin B tedavisinin 13. gününde, hasta abondan akciğer kanaması nedeniyle kaybedildi.

Sonuç olarak nötropenik hastalarda görülen kaviter akciğer infeksiyonlarında *A. fumigatus*'un etken olabileceği düşünülmelidir.

Anahtar sözcükler: *Aspergillus fumigatus*, pnömoni, nötropeni

SUMMARY

Aspergillus fumigatus pneumonia in a neutropenic patient.

Fungal infections are an important cause of mortality in patients, especially those with immunosuppression. Disseminated aspergillosis is a devastating opportunistic infection with an exceedingly high death rate. A 52 years old man was admitted to our clinic with the complaints of fever, cough, chest pain, fatigue and weakness. In physical examination fever was 39°C, pulse rate 100/min, respiratory rate 24/min, he was cachectic, conscious and oriented. White plaques on buccal mucosa and gingiva were observed. Leukocyte count was 500/mm³ and the neutrophil count was 70/mm³. A reticulonodular pattern was noted in chest x-ray. Thoracic tomography revealed a cavitary lesion at the size of approximately 3-4 cm at the anterior middle zone of the left lung and nodulary patchy infiltrations were proved. Pleural effusion developed in the patient. A sample of pleural fluid was cultured into the BACTEC blood culture system from which *Aspergillus fumigatus* was recovered. He died from fatal haemoptysis in the 13th day of amphotericin treatment.

In conclusion, *A. fumigatus* pneumonia should be considered in cavitary lesions of neutropenic patients.

Key words: *Aspergillus fumigatus*, pneumonia, neutropenia

GİRİŞ

Aspergillus cinsinin üyeleri doğada yaygın olarak bulunan saprofit mantarlardır (10). Birçok türü çeşitli yollarla hastalığa neden olurlar. Aspergilloza en sık neden olan tür *Aspergillus fumigatus*'dur (5). Aspergilloz olguları genellikle immün sistemi bozulmuş hastalardır (8). *Aspergillus* türleri ile oluşan pnömoni, uzamış ve derin nötropenisi olan has-

talarda akut, hızla ilerleyen bir seyir gösterir (5). Akut invaziv pulmoner aspergilloz, remisyon indüksiyon tedavisi alan lösemili hastalarda en sık rastlanan *Aspergillus* infeksiyonudur (12). Hastanelerdeki kontamine havalandırma sistemleri, hastane içinde veya yakınında yenileme çalışmaları hastalık gelişiminde etken olabilir (5).

OLGU

Elli iki yaşında erkek hasta ateş ve öksürük şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. 4-5 aydır aralıklı öksürük, balgam çıkarma, yüksek ateş şikayeti oluyormuş. Bir hafta önceden başlayan göğüs ağrısı, halsizlik ve kırgınlığı ortaya çıkmış. Üç gün önce gittiği sağlık kuruluşunda pnömöni tanısıyla tedavi başlanmış, ancak lökopeni saptanması üzerine hastanemize sevk edilmiş. On sene önce peptik ülser nedeniyle mide operasyonu geçirmiş. Altta yatan kronik bir hastalık tanımlamıyordu ve sürekli kullandığı bir ilaç yoktu. Alkol almıyor, 10 adet/gün sigara içiyordu.

Fizik muayenede hastanın genel durumu orta, bilinç açık, oryanteydi. Kaşektik görünümde olup, turgor ve tonusu azalmıştı. Ateş 39°C, nabız 100/dakika, solunum sayısı 24/dakika idi. Ağızda yanak mukozası ve dişetleri üzerinde beyaz plaklar vardı. Solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Karaciğer ve dalak boyutları normal sınırlardaydı. Lökosit sayısı 500/mm³, nötrofil sayısı 70/mm³ idi. Hemoglobün 8.9 mg/dl, eritrosit 3130000/mm³, trombosit 151000/mm³, sedimentasyon 100 mm/saat olarak ölçüldü. Biyokimyasal kan tetkiklerinde böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler ve kan glukozu normaldi. Albumin 2.2 g/dl ölçüldü. Anti-HIV negatifdi. Akciğer grafisinde retikülönodüler görünüm izlenmekteydi, sinüsler açıktı. Toraks tomografisinde akciğer parankim kesitlerinde sol akciğer orta zon anteriorunda 3-4 cm'lik hava değeri içeren bir kaviter lezyon, diğer akciğer alanlarında yaygın nodüler yamalı infiltratif görünüm vardı.

Nötropenik ateş tanısıyla kliniğimize yatırılan hastaya kan ve idrar kültürleri alındıktan sonra ampirik olarak seftazidim (3x2 g/gün) + amikasin (1x1 g/gün) başlandı. Hastanın 39°C'ye yükselen ateşinin 3. gün de devam etmesi üzerine tedaviye vankomisin (2x1 g/gün) eklendi. Nötrofil sayısı 200/mm³ idi. Vankomisin tedavisinin 5. gününde vankomisin kesilerek tedaviye flukonazol (400 mg/gün) eklendi. Yapılan kemik iliği aspirasyonunun değerlendirilmesinde, artmış

TARTIŞMA VE SONUÇ

Aspergillus türleri insanlarda solunum yollarında basit bir kolonizasyondan fulminan yayılımla birlikte doku invazyonu ve multipl organ tutulumuna kadar değişen tablolara neden olurlar. Hastalığın yayılımı immünsüpresyon, etkenle karşılaşma süresi ve türün patojenitesine bağlıdır. Fagositlerde disfonksiyon ve hücrel immünite anormallikleri infeksiyon gelişimine zemin hazırlar (5,10). *Aspergillus*'lar hızlı üreyen hiyalen küfler olup insanlarda genellikle fırsatçı infeksiyon nedenidirler (9). Pulmoner aspergillozdan en sık izole edilen türler *A.fumigatus*, *A.flavus*, *A.niger*'dir (5).

Cisneros ve ark. (4) kalb transplantasyonundan sonra gelişen 82 pnömöni olgusunun 13'ünde etken olarak *Asper-*

plazma hücreleri görülmekle birlikte bu bulgu myeloma lehine yorumlanmadı. Myelositer seri, eritroid seri ve megakaryositler normaldi. Ateşi düşmeyen hastanın başlangıçta alınan balgam, kan ve idrar kültürlerinde patojen üreme olmadı. Balgamın Ehrlich-Ziehl-Neelsen ile boyamasında aside dirençli bakteri görülmedi. Yatışının 12. gününde tekrar akciğer grafisi çekilen hastada plevral sıvı saptandı. Torasentezle alınan sıvıda 700 lökosit/mm³ (% 80'i lenfosit) vardı ve sıvı eksüda karakterinde idi. Hastaya bronkoskopi yapılmadı. Balgamın KOH ile direkt incelemesinde hifler görüldü. Balgamdan Sabouraud dekstrozu agar (SDA), patates dekstrozu agar (PDA) ve mikobiyotik (MB) besiyerlerine ekim yapıldı. 3-4. günde SDA ve MB besiyerinde küf mantarları üredi. Kolonilerin orta kısımları koyu yeşil, çevresi beyaz renkte bordürlü, yüzeyi granüllü ve girintili çıkıntılı idi. Yapılan lam kültür mikroskopisinde; septalı hifler üzerinden çıkan konidyofofor, vezikül, tek sıralı fiyalitler ve konidyumlardan oluşan konidiyosporlar görüldü. Toraks tomografisinde akciğer parankim kesitlerinde sol akciğer orta zon anteriorunda 3-4 cm'lik hava değeri içeren bir kaviter lezyon, diğer akciğer alanlarında yaygın nodüler yamalı infiltratif görünüm izlendi. Plevral sıvıdan yapılan boyamada aside dirençli bakteri görülmedi. Seftazidim + amikasin tedavisi kesilerek, Göğüs Hastalıkları kliniğinin önerisiyle antitüberküloz tedavi başlandı. Diğer yandan pulmoner aspergilloz şüphesiyle flukonazol kesilerek amfoterisin B (1 mg/kg/gün) tedavisine geçildi. Plevral sıvıdan BACT/Alert (Organon Teknika) kan kültür besiyerine yapılan ekimde 3. günde üreme saptandı. Kanlı agar pasajında küf mantarı görünümünde koloniler görüldü. Plevral sıvının SDA ve MB agar besiyerlerindeki kültürlerinden izole edilen küf, balgam kültüründen izole edilen küf ile makroskopik ve mikroskopik özellikleri ile aynıydı. Amfoterisin B tedavisinin 13. gününde hasta abondan akciğer kanaması nedeniyle kaybedildi. Balgamdan ve plevral sıvıdan Löwenstein-Jensen besiyerine yapılan ekim 8 hafta süreyle takip edildi ve üreme saptanmadı.

gillus türlerini saptamışlar, bu 13 olgunun da 8'inde *A.fumigatus* izole etmişlerdir. Diğer bir çalışmada ise kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan ve yüksek doz kortikosteroid tedavisi alan yaşlı 7 hastanın 3'ünde invaziv akciğer aspergillozu geliştiği ve tedaviye rağmen hastaların kaybedildiği bildirilmiştir (13). Opal ve ark. (10) iki yıllık hastane tamirâtı döneminde immünsüprese 11 hastada dissemine aspergilloz tanımlamışlar ve olgulardan birisinde *A.fumigatus* izole etmişlerdir. Tedaviye rağmen on bir hastanın yedisi kaybedilmiştir.

İnvaziv aspergillozda amfoterisin B tedavisine erken başlanması hastanın yaşam şansını artırır, ancak immünsüprese bir hastada gelişen dissemine aspergillozda erken tanı

oldukça güçtür. Tanıyı doğrulamak için transbronşial biyopsi veya açık akciğer biyopsisi gibi invaziv tanı teknikleri gerekir (10). Allerjik bronkopulmoner aspergilloz ve aspergilloz için serolojik testler geliştirilmiştir, ancak bu testlerin invaziv aspergillozda kullanılmadığı bildirilmektedir (5). Son zamanlarda polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile tanıda ilerleme kaydedilmiştir. Buchheid ve ark. (2) invaziv fungal hastalık için risk taşıyan 141'i nötropenik, 176 hastadan topladıkları 197 bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında PZR ile *Aspergillus* türlerini araştırmışlar, immünsüpre hastaların 31 (% 6)'inde PZR ile *Aspergillus* DNA'sını pozitif bulmuşlardır. Aynı zamanda bu sonuç BAL kültürü, akciğer histolojisi, tomografi veya galaktomannan enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) pozitifliği ile de korelasyon göstermiştir. Hastamızda tanıyı destekleyen radyolojik bulgular yanında balgam ve plevral sıvıdan etken izolasyonu ile kesin tanı konmuştur. Literatürde PZR ile serumda *Aspergillus* DNA'sı ve ELISA ile galaktomannan antijeni pozitif bulunan yaşlı bir hastada, gelişen hemoptizi nedeniyle bronşial arterlere embolizasyon yapılmış ve hastanın kan kültüründen *Aspergillus fumigatus* izole edilmiştir (11). Bauters ve Nelis (1) *Aspergillus fumigatus*'un enzim aktivitesine dayalı ve etkeni 14 saatte hızlı ve duyarlı olarak saptayan yeni bir plate yöntem geliştirdiklerini bildirmişlerdir. Bu yöntemin, yanlış pozitiflik oranının % 0, yanlış negatiflik oranının ise % 3.1 olduğu bildirilmektedir.

Ülkemizde Güçlü ve ark. (7) akciğer tüberkülozu ön tanısıyla izlenen bir olgunun transtrakeal aspirasyon sıvısından *Aspergillus niger* üretmişler ve oral ketokonazol ile tedavi etmişlerdir. Yüzeysel ve derin mikozlarda küf mantarlarının araştırıldığı diğer bir çalışmada ise otomikozlu 25 hastada 31 üreme saptanmış, bunlardan 22'si *Aspergillus niger*, 1'i *Aspergillus flavus* ve 2'si de *Aspergillus* spp. olarak tanımlanmıştır. Aynı çalışmada derin mikozlu 10 hastada (7'si pulmoner aspergilloz) 8 *Aspergillus fumigatus*, 1 *Aspergillus flavus* izole edilmiş ve *Aspergillus fumigatus* izole edilen hastalardan ikisinin nötropenik olduğu bildirilmiştir (6). Burhanoğlu ve ark. (3) kronik sinüzitli olguların sinus biyopsi örneklerinde etken mikroorganizma araştırmışlar ve üreme saptanan 36 etken içinde 2 *Aspergillus niger* ve 1 *Aspergillus fumigatus* bildirmişlerdir.

İnvaziv aspergilloz için klasik risk faktörleri nötropeni ve immünsüpressif tedavidir (9). Olgumuzda da nedenini tam olarak açıklayamadığımız mutlak bir nötropeni vardı. Pulmoner aspergilloz olgularının akciğer tüberkülozu, nokardiyoz, *Rhodococcus equi* infeksiyonları ile karışabileceği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak nötropenik hastalarda görülen kaviter akciğer lezyonlarında *Aspergillus* türlerinin etken olabileceği düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Bauters TGM, Nelis HJ: Rapid and sensitive plate method for detection of *Aspergillus fumigatus*, *J Clin Microbiol* 38:3796 (2000).
- 2- Buchheid D, Baust C, Skladny H, Baldus M, Brauninger S, Hehlmann R: Clinical evaluation of a polymerase chain reaction assay to detect *Aspergillus* species in bronchoalveolar lavage samples of neutropenic patients, *Br J Haematol* 116:803 (2002).
- 3- Burhanoğlu D, Tünger A, Karci B, İnci R, Hilmioğlu S, Çavuşoğlu C, Tümbay E: Kronik sinüzitli olguların sinus biyopsi örneklerinden soyutlanan mikroorganizmalar, *İnfeksiyon Derg* 13:329 (1999).
- 4- Cisneros JM, Munoz P, Torre-Cisneros J et al: Pneumonia after heart transplantation: a multiinstitutional study, *Clin Infect Dis* 27:324 (1998).
- 5- Denning DW: *Aspergillus* species, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed." kitabında s. 2674, Churchill Livingstone Inc., New York (2000).
- 6- Ener B, Akalın H, Akçağlar S, Helvacı S, Töre O: Yüzeysel ve derin mikozlarda küf mantarları, *İnfeksiyon Derg* 13:99 (1999).
- 7- Güçlü S, Tıbet G, Kırağı Ö, Özbakkaloğlu B: *Aspergillus* pnömonisi ve ketokonazol sağaltımı: Bir olgu nedeniyle, *Ege Tıp Fak Derg* 29:1076 (1990).
- 8- Kimmerling EA, Fedrick JA, Tenholder MF: Invasive *Aspergillus niger* with fatal pulmonary oxalosis in chronic obstructive pulmonary disease, *Chest* 101:870 (1992).
- 9- Mutlu G: *Aspergillus* ve aspergilloz, *I. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi*, Özet Kitabı s. 17, İzmir (1999).
- 10- Opal SM, Asp AA, Cannady PB, Morse PL, Burton LJ, Hammer PG: Efficacy of infection control measures during a nosocomial outbreak of disseminated aspergillosis associated with hospital construction, *J Infect Dis* 153:634 (1986).
- 11- Seki M, Maesaki S, Hashiguchi K, Tomiyama Y, Tomono K, Tashiro T, Kohno S: *Aspergillus fumigatus* isolated from blood samples of a patient with pulmonary aspergilloma after embolization, *Intern Med* 39:188 (2000).
- 12- Uzun Ö: Kanser hastalarında fungal infeksiyonlar: tanı ve tedavi sorunları, yeni yaklaşımlar, *Flora* 3:141 (1996).
- 13- Wiest PM, Filanigan T, Salata RA, Shlaes DM, Katzman M, Lederman MM: Serious infectious complications of corticosteroid therapy for COPD, *Chest* 95:1180 (1989).