

## AMFOTERİSİN B VE KASPOFUNGİNİN BİRLİKTE KULLANIMI İLE DÜZELEN BİR MANTAR İNFEKSİYONU OLGUSU

Tiraje CELKAN\*, İnci YILDIZ\*, Sebu KURUOĞLU\*\*, Mehmet Ali SARAÇLI\*\*\*, Şinasi Taner YILDIRAN\*\*\*  
Alp ÖZKAN\*, Hilmi APAK\*, Şükufe DİREN\*\*\*\*

\* Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

\*\* Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

\*\*\* GATA, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mikoloji Bilim Dalı, İSTANBUL

\*\*\*\* Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İSTANBUL

### ÖZET

*Çocukluk çağı akut lösemilerinde prognoz % 80'lere ulaşmıştır. Ancak tedavinin yan etkileri sonucunda gelişen nötropeni, steroid kullanımı ve tedavi komplikasyonları (karaciğer yetersizliği, hemolitik üremik sendrom, böbrek yetersizliği) infeksiyon riskini bu hastalarda arttırmaktadır. Pediatrik lösemi olgularında mantar infeksiyonlarından ölüm oranının % 21 gibi yüksek oranlarda olması bu konuya dikkat çekmektedir. Mantar infeksiyonlarının tanısı ve tedavisi bu grup hastalarda çoğu zaman sorun yaratmaktadır. Akut miyeloid lösemi (AML M5) tanısı ile izlenen ve nüks ettikten sonra, 23 günlük ağır nötropeni döneminde hem hepatosplenik hem de akciğerde mantar infeksiyonu gelişen ve yaklaşık 1 yıl amfoterisin B kullanılmasına rağmen tam remisyon elde edilmeyen bir hastada, etki mekanizması farklı bir ajan olan kaspofunginin kombine kullanılması ile klinik tam yanıtı ulaşılmıştır. Mantar infeksiyonlarının tedavisinde özellikle immünsüprese hastalarda kombine antifungal tedavinin bazen çözüm olabileceğini vurgulamak amacı ile olgumuz sunulmuştur.*

**Anahtar sözcükler:** çocukluk çağı lösemi, kaspofungin, kombinasyon tedavisi, mantar infeksiyonu

### SUMMARY

#### A Case of Fungal Infection Treated by Combination of Amphotericin B and Caspofungin

*The ratio of overall survival rates in childhood acute leukemia has reached to 80 %. The underlying risk factors including neutropenia and steroid medication, medical complications (e.g. liver failure, haemolytic uremic syndrome and acute renal failure) increase infectious complications in these patients. The high percentage (21 %) of death from fungal infections among lethal infections in paediatric leukemic patients illustrates the importance of fungi in this group of patients. The following report will discuss an invasive fungal infection that occurred in a child with acute myeloblastic leukaemia (AML M5), with a severe neutropenia lasting 23 days resulting hepatosplenic and lung invasion. The progress of fungal infection despite of one year antimycotic therapy by amphotericin B, and the success achieved by the addition of caspofungin, a drug with different activity mechanism, not only illustrates the inherent problems of therapy but also the need for innovative therapeutic modalities. This case was presented to show that combination therapy may be effective in fungal infections especially in immunocompromised patients.*

**Key words:** caspofungin, childhood leukemia, combination therapy, fungal infection

---

**Yazışma adresi:** Tiraje Celkan, Armakent B 2/8 Konaklar Mah. Şebboy Sok. 80620 4.Levent-İSTANBUL

Tel.: (0212) 414 30 00/ 21956

(0212) 283 69 22

e-posta: tirajecelkan@yahoo.com

Alındığı tarih: 27.07.2004, revizyon kabulü: 14.09.2004

## OLGU

Yedi aylık erkek çocuk düşmeyen ateş ve yüzünde felç nedeni ile menenjit şüphesi ile gönderildiği Cerrahpaşa Tıp Fakültesi pediatrik acil ünitesinde periferik yaymasında % 42 blast, % 50 lenfosit, % 3 monosit, % 2 stab, % 1 eozionofil saptanarak ileri tetkik, tanı ve tedavi için Hematoloji Servisine interne edilmiştir. Fizik bulgularında: ağırlığı 8100 g (50 p), boyu 72 cm (90 p), baş çevresi 44 cm (50 p), DSS: 80/dk, KTA: 148/dk. olarak saptanmıştır. Bilinci açık, genel durumu orta, soluk görünümde olan hastada pretibial ödem ve batın distansiyonu bulunmuştur. Karaciğer ve dalak büyüklüğü batın distansiyonu nedeni ile nitelikli olarak belirlenememiştir. Saçlı deride ve alnında nodüler lezyonlar (1-1.5 cm) saptanmıştır. Ürogenital sistem muayenesinde sol testiste hidrosel, sağ testiste 1 cm çapında 2 adet kitle palpe edilmiştir. Hastanın inguinal bilateral multip mikro LAP'ları olduğu belirlenmiştir. Diğer sistem muayeneleri normal bulunmuştur. Akut lökoz ön tanısı ile servisimize interne edilen hastanın laboratuvar tetkiklerinde lökosit: 19100/mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 8.5 g/dl, hematokrit: % 24, trombosit: 44500/mm<sup>3</sup>, glukoz: 117 mg/dl, üre: 9 mg/dl, kreatinin: 0.3 mg/dl, ürikasit: 4.0 mg/dl, Ca: 8.1 mg/dl, fosfor: 1.7 mg/dl, sodyum: 135 mmol/L, potasyum: 3.8 mmol/L, klor: 104 mmol/L, total protein: 4.3 g/dl, albumin: 2.6 g/dl, globulin: 1.7 g/dl, ALT: 12 IU/L, AST: 21 IU/L, AF: 120 IU/L, LDH: 1324 IU/L olarak saptanmıştır. Lösemi ayırıcı tanısı için yapılan immunfenotipleme tetkikinde: CD2: % 1, CD7: % 30, CD10: 0, CD19: % 6, CD20: % 15, Cd22: % 8, CD13: % 3, CD33: % 1, CD14: % 2, CD34: % 20, HLA: % 35, IgM: % 40 ve sitoşimi sonucunda PAS (-), POX (-), esteraz (+) olarak saptanmış ve morfolojik olarak hastaya (AML FAB M5a) tanısı konmuştur. Testisdeki kitlelerden yapılan aspirasyonda da AML, testis infiltrasyonu saptanmıştır. Beyin omurilik sıvısının incelemesinde AML M5'in tutulumu ile uyumlu olduğu düşünülmüştür. Sitogenetik inceleme sonucunda hastada klonal ve klonal olmayan sayısal ve yapısal kromozom anomalileri [44-48, XY, + 8(14), + (11:19) (913.3) (18) (cp18)] saptanmıştır. BFM-98 AML protokoluna göre tedavi verilen ve yoğun tedavisi 6 ayda tamamlanarak idame tedavisine geçilen hastada, idame tedavisinin 5. ayında kusma ve halsizlik nedeni ile poliklinik kontrolleri sırasında yapılan kemik iliği aspirasyonunda atipik hücreler saptanmamasına rağmen hastanın BOS sitosantrifüjünde blast hücreleri saptanmıştır. Hastaya 2 kür kemoterapi ve kranial ışınlanmadan sonra otolog kemik iliği transplantasyonu planlanmıştır. Ayrıca haftalık yapılan intratekal tedavileri sırasında yapılan BOS sitosantrifüjünde blast hücreleri izlenmemiştir. Birinci kür kemoterapi sonrasında ağır aplaziye (ANC < 100/mm<sup>3</sup>) giren ve antibiyoterapiye rağmen 23 gün devam eden febril nötropenisi nedeni ile istenilen toraks HRCT'de sağ akciğer alt lob süperior

segmentte 1.2 cm çapında ince cidarlı kavite ve içinde mantar topu ve karaciğer parenkimi ve dalakta multipl küçük hipodens alanlar saptanmıştır. Kan kültüründe ve açlık mide suyunda herhangi bir mantar üretilmemiştir. Hastadan iki aylık bir sürede dokuz farklı zamanda alınan serum örnekleri panfungal primerler kullanılarak PCR ile GATA Tıp Fakültesi Mikoloji Laboratuvarında araştırılmış ve tüm örnekler pozitif bulunmuştur. Hastanın almakta olduğu lipozomal amfoterisin B dozu 5 mg/kg/gün'e yükseltilecek tedaviye devam edilmiştir. Bu arada aplaziden çıkan ancak radyolojik olarak düzelme saptanmayan hastaya tüm beyin C2 vertebra bölgesine 1200 cGy kranial radyoterapi uygulanmıştır. Antifungal tedavinin 2. ayında yinelenen toraks BT'de akciğer parenkim alanlarında belirgin kitle, nodül ve infiltrasyon saptanmamış, ancak karaciğer parenkim içinde prekontrast kesitlerde daha net seçilen kontrast tutan 1 cm'den küçük lezyonlar ve dalak parenkim içinde kontrast tutan hipodens iki adet lezyon saptanmıştır. Anti-fungal tedavi altında hipopotasemisi gelişen ve antifungal tedavisine 170 gün devam edilmesine ve amfoterisin B tedavisinin 10 mg/kg'a çıkarılmasına karşın karaciğer ve dalak içinde yeni odaklar gelişen hastada yeni antifungal tedavi arayışına gidilmiştir. Karaciğerdeki lezyonların gerilemesi üzerine hasta toplam 296 gün amfoterisin B kullandıktan sonra antifungal tedaviye sadece flukonazol ile devam edilmiştir. Yinelenen USG'sinde değişiklik saptanmaması üzerine flukonazol kesilip 5 mg/kg'dan itrakonazol ve 10 mg/kg'dan lipozomal amfoterisin B tekrar başlanmıştır. Amfoterisin B öncesinde bakılan kreatinin klerensi 54 ml/dak/m<sup>2</sup> saptanan hastada sintigrafik olarak tekrarlanan GFR: 78 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> saptanmıştır. Tekrarlanan batın CT'sinde karaciğer ve dalak parenkiminde mikotik lezyonların sebat ettiğinin saptanması üzerine, mantar infeksiyonu nedeniyle KİT'e verilemeyen hastada antifungal tedaviye bu kez kaspofungin eklenmesi planlanmıştır. Hastanın tedavisine önce itrakonazol (45 gün) eklenmiş, fakat yanıt alınmaması üzerine kaspofungin (2 mg/kg) başlanmıştır. Onbeş gün tek başına kullanılan bu ajandan sonra hepatosplenik bulgulara progresyon saptanması üzerine lipozomal amfoterisin B (10 mg/kg) tedaviye eklenmiş ve ikili ilaç kombinasyonu 50 gün uygulanmıştır. İkili ilaç kombinasyon döneminde yan etki izlenmemiş, radyolojik tam düzelme saptanmıştır. Antijenik tarama için tedavi sonrası tekrar inceleme yapıldığında 5 örnekten 4'ü temiz saptanmıştır. Hastanın mantar infeksiyonu remisyona girdiği için otolog KİT'e hazırlanmaya başlanırken hasta tekrar SSS nüksü saptanarak 3. kez kemoterapi protokoluna başlanmıştır. Yüksek doz multi ajandan oluşan nüks protokolü (FLAG) ve ağır nötropenilere rağmen hasta halen mantar infeksiyonu açısından remisyonda izlenmektedir.

## TARTIŞMA

Çocukluk çağı lösemilerinde prognoz % 80'lere ulaşmıştır<sup>(22)</sup>. Son 30 yılda özellikle hematolojik malign hastalıkların tedavisinde artan doz ve sayıda kemoterapotikler klinik uygulamaya girmiştir. Ancak tedavinin yan etkileri ve tedavi komplikasyonları sistemik fungal infeksiyonların artmasına neden olmaktadır<sup>(1,8,19-21,26)</sup>. İnvazif mantar infeksiyonlarına en sık olarak lösemi grubu hastalarda rastlanmaktadır<sup>(8,19)</sup>. Pediatrik lösemi grubu hastalarda mantar infeksiyonlarından ölüm oranını % 21 olarak veren merkezler vardır<sup>(22)</sup>. Bu yazıda ilk kez 7 aylıkken AML tanısı alan, remisyona giren ve idame tedavisinin 5. ayında nüks eden ve kemoterapi sonrası ağır nötropenik olduğu dönemde tip tayini yapılamayan, ancak panfungal primerler kullanılarak PCR ile mantar infeksiyonu olduğu ispatlanan, radyolojik olarak akciğer ve hepatosplenik mantar infeksiyonu olan olgu sunulmuştur. Bu olgunun kültürlerinde üreme saptanmamış ve galaktomannan antijenik tarama testi kan, açlık mide suyu ve BOS'nda negatif sonuçlanmıştır. Hastaya tedavi olarak flukonazol (34 gün), itrakonazol (45 gün), klasik amfoterisin B (8 gün), lipozomal amfoterisin B (Ambizom<sup>R</sup>) 5 mg/kg (4 ay) ve 10 mg/kg doz (7 ay) uygulanmıştır.

İmmün düşkün konaklarda mantar infeksiyonlarının tanı ve tedavisi genellikle sorun yaratır. Nötropenik olan bu hastalarda klinik ve radyolojik olarak bulgular saptanmayabilir<sup>(2,15,23)</sup>. Ancak hasta nötropeniden çıktığında beklenen bulgular saptandığında bu kez de tedavi için geç kalınmış olmaktadır<sup>(3,7)</sup>. Bu hastaların febril nötropenilerinde antibiyoterapiye rağmen ateş düşmediğinde ampirik olarak antifungal başlanması artık CDC kılavuzlarının önemli bir noktasını oluşturmaktadır<sup>(12)</sup>. Mantar infeksiyonlarında altın standart kültürde üretmekse de bu oran *Candida* türlerinde ancak % 50, *Aspergillus* türlerinde ise % 5'lerde olarak verilmektedir<sup>(9,19)</sup>. Son yıllarda mantar antijenlerinin kanda aranması ile tanı erken konularak gerekli doz ve sürede tedaviye erken başlanabilmektedir<sup>(7)</sup>. Antijenik tanı duyarlılığı bazı araştırmalarda zayıf olarak verilse de, günlük kullanıma giderek yoğun olarak girmektedir<sup>(5,6,18)</sup>. Hastamızda da mantar infeksiyonu tanısında panfungal primerler kullanılmıştır. Bu yöntemin özellikle nötropenik hastalarda tanıda çok yardımcı olduğu çeşitli çalışmalarda vurgulanmaktadır<sup>(14,24)</sup>. Özgüllük ve duyarlılığı konusunda farklı sonuçlar bildirilmektedir<sup>(5,6,14,18,24)</sup>.

Özellikle hematolojik malign hastalıkların tedavisi sırasında kortikosteroid ve sitotoksik ilaçların birlikte kullanımı ve uzun süren ağır nötropeniler invazif mantar infeksiyonları için risk faktörleridir. Son 40 yıldır amfoterisin B deoksikolat hayatı tehdit eden mantar infeksiyonlarında sistemik kemoterapi için standart tedavi seçeneği olmuştur<sup>(15)</sup>. Ancak geniş antifungal etkisine rağmen toksisitesi, özellikle de nefrotoksitesisi kullanımı sınırlamaktadır<sup>(25)</sup>. Yan etkileri azaltmak amacıyla geliştirilmiş

lipid formülleri kullanıma girmiştir. Bu formların nefrotoksitesisinin daha az, ama etkinliğinin benzer olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Lipid formüllerinin kullanımını kısıtlayan özellikleri ise, yüksek maliyetleridir<sup>(25)</sup>.

Kaspofungin ekinokandinlerin yeni bir üyesidir<sup>(13)</sup>. Özelliği glukan sentezini bozarak mantar hücre duvar sentezini engellemesidir. *Aspergillus* ve *Candida* türlerinde etkili olduğu bilinmektedir. Ancak birinci basamak antifungal olarak seçimi FDA tarafından önerilmemektedir<sup>(13,17)</sup>. Özellikle refrakter ve yetersiz cevaplı mantar infeksiyonlarında kullanımı önerilmektedir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda dirençli olgularda 162 güne uzatılan tedavi süreleri ile % 40 oranında başarı bildirilmektedir. Etki mekanizması amfoterisin B ve azol grubu ilaçlardan farklı olduğu için kombine kullanımı literatürde tek tek olgu bazında özellikle dirençli ve progresyon gösteren olgularda önerilmektedir<sup>(4,10,16)</sup>. Ekinokandinlerin, amfoterisin B veya azollerle sinerjistik etkili oldukları in-vitro çalışmalarda gösterildikten sonra klinik uygulamalar başlamıştır. Tek tek olgu sunumlarından elde edilen verilerde genellikle kombine kullanımda suboptimal amfoterisin B dozunun 3-5 mg/kg/gün olduğudur. Kaspofungin tek ya da kombine kullanımda çocuklar tarafından genellikle iyi tolere edilmektedir. Ateş, kusma, bulantı, laboratuvar değişiklikleri ile pek karşılaşılmamıştır. Halen çocukluk çağı günlük doz hakkında tam bir görüş birliği yoktur. Hastamız mantar infeksiyonu açısından remisyona ancak kaspofungin ve lipozomal amfoterisin B birlikte kullanıldığında girmiştir. Olgumuzda kaspofungin 2 mg/kg dozunda kullanılmıştır. İlacın optimum kullanım süresi konusu da henüz netleşmemiş konulardan biridir. Olgumuzda toplam kaspofungin kullanımı 65 gün sürmüştür. Özellikle çocukluk çağında kullanım, doz, süre ve kombine tedavi protokolleri üzerine daha kapsamlı çalışmalar yapılmasının gerekli olduğu açıktır. Farmakokinetik, ilaç etkileşimleri, olası toksisite ve maliyet konuları da ilaç rutin kullanıma girmeden önce çalışılması gereken konular olmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Abbasi S, Shenep JL, Hughes WT, Flynn PM: Aspergillosis in children with cancer: a 34-year experience, Clin Infect Dis 1999;29:1210-9 .
2. Aliff TB, Maslak PG, Jurcic JG, Heaney ML, Cathcart KN, Sepkowitz KA, Weiss MA: Refractory Aspergillus pneumonia in patients with acute leukemia: successful therapy with combination of caspofungin and liposomal amphotericin, Cancer 2003;97:1025-32.
3. Archibald S, Park J, Geyer JR, Hawkins DS: Computed tomography in the evaluation of febrile neutropenic pediatric oncology patients, Pediatr Infect Dis J 2001;20:5-10 .
4. Arian S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Rex JH: In vitro synergy of caspofungin and amphotericin B against Aspergillus and Fusarium spp., Antimicrob Agents Chemother 2002;46:245-7 .

5. Ascioğlu S, de Pauw BE, Donnelly JP, Collette L: Reliability of clinical research on invasive fungal infections: a systematic review of the literature, *Med Mycol* 2001;39:35-40 .
6. Bretagne S, Costa J-M, Bart-Delabesse E, Dhe'din N, Rieux C, Cordonnier C: Comparison of serum galactomannan and competitive polymerase chain reaction for diagnosing invasive aspergillosis, *Clin Infect Dis* 1998;26:1407-12 .
7. Caillot D, Casanovas O, Bernard A et al: Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using thoracic computer tomographic scan and surgery, *J Clin Oncol* 1997;15:139-47,
8. Denning DW, Marinus A, Cohen J et al: An EORTC multicenter prospective survey of invasive aspergillosis in haematological patients: diagnosis and therapeutic outcome, *J Infect* 2002;37:173-80.
9. Einsele H, Hebart H, Roller G et al: Detection and identification of fungal pathogens in blood by using molecular probes, *J Clin Microbiol* 1997;35:1353-60.
10. Elanjikal Z, Sorensen J, Schmidt H et al: Combination therapy with caspofungin and liposomal amphotericin B for invasive aspergillosis, *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:653-6.
11. Grigull L, Beier R, Schrauder A et al: Invasive fungal infections are responsible for one-fifth of the infectious deaths in children with ALL, *Mycoses* 2003;46:441-6.
12. Hughes WT, Armstrong D, Bodey P et al: 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer, *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
13. Keating GM, Jarvis B: Caspofungin, *Drugs* 2001; 61:1121-9 (Discussion 1130-1).
14. Komatsu H, Fujisawa T, Inui A, Horiuchi K, Hashizume H, Sogo T, Sekine I: Molecular diagnosis of cerebral aspergillosis by sequence analysis with panfungal polymerase chain reaction, *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:40-4 .
15. Lehrnbecher T, Groll AH, Chanock SJ: Treatment of fungal infections in neutropenic children, *Curr Opin Pediatr* 1999;11:47-55.
16. Lindauer M, Kolbe K, Huber C, Ulmann AJ: Treatment of suspected and proven mycoses in neutropenic patients with a combination of liposomal amphotericin B and caspofungin [Abstract]. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(Suppl 2):S248.
17. Maertens J, Raad I, Petrikos G et al: Update of the multicenter, noncomparative study of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to other antifungal agents: an analysis of 90 patients [Abstract M868], 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego (2002).
18. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ: Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance, *J Infect Dis* 2004;190:641-9.
19. Martino R, Subira M: Invasive fungal infections in hematology: new trends, *Ann Hematol* 2002;81:233-43.
20. Martino R, Subira M, Rovira M et al: PBSCT infectious/non-infectious complications subcommittees of the Grupo Espanol de Trasplante Hematopoyetico (GETH). Invasive fungal infections after allogenic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients, *Br J Haematol* 2002;116:475-82.
21. Rosenman M, Madsen K, Hui S, Breitfeld PP: Modeling administrative outcomes in fever and neutropenia: clinical variables significantly influence length of stay and hospital charges, *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:263-8.
22. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M et al: Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Munster, *Leukemia* 2000; 14:2205-22.
23. Shenep JL, Flynn PM: Pulmonary fungal infections in immunocompromised children, *Curr Opin Pediatr* 1997;9:213-8.
24. Van Burik JA, Myerson D, Schreckhise RW, Bowden RA: Panfungal PCR assay for detection of fungal infection in human blood specimens, *J Clin Microbiol* 1998;36:1169-75 .
25. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C et al: Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group, *N Engl J Med* 1999;340:764-71.
26. Wingard JR: Antifungal chemoprophylaxis after blood and marrow transplantation, *Clin Infect Dis* 2002;34:386-90.