ANKEM Derg 2009;23(Ek 2):122-125

İNVAZİV MANTAR İNFEKSİYONU TANISINDA KULLANILAN RADYOLOJİK VE SEROLOJİK TESTLERLE İLGİLİ TANIMLAR

Bilgin ARDA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR
bilgin.arda@ege.edu.tr

ÖZET

Febril nötropenik hastalarda invazif mantar infeksiyonları önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bigisayarlı tomografi (BT) ve serolojik incelemelerdeki gelişmeler erken tanı ve tedavi açısından önemli katkılar sağlamıştır. Serolojik olarak (1,3)-beta-D-glukan ve galaktomannan antijenemi takibi ve radyolojik olarak BT tetkiklerinin belirli aralıklarla yapılması tanı ve tedavi başarısı açısından önemlidir.

Anahtar sözcükler: *(1,3)-beta-D-glukan, galaktomannan, hava-hilal belirtisi, holo belirtisi*

SUMMARY

Definitions Related to Radiologic and Serologic Tests for Diagnosis of Invasive Fungal Infections

Invasive fungal infections are important causes of mortality and morbidity in febrile neutropenia. Developments in computerized tomography and serologic techniques increased the facilities for early diagnosis of the invasive fungal infections. Serologic follow up with (1,3)-beta-D-glucan and galactomannan and periodic computerized tomography are important for successful diagnosis and management of invasive fungal infections.

Keywords: *air-crescent sign, (1-3)-beta-D-glucan, galactomannan, holo sign*

Mantar infeksiyonlarının tanısında direkt mikroskobi, boyalı preperatlar ve kültür yöntemleri gibi klasik incelemeler tanıdaki önemini korumaktadır. Ancak hematolojik malinitesi olan hastalarda klinik bulguların belirgin olmaması, trombositopeni gibi nedenlerle invazif tanı yöntemlerinin yeterince uygulanamaması ve kültür sonuçları çıkana kadar geçen süre tedavide önemli gecikmelere yol açmaktadır. Bu nedenle erken tanı için geliştirilen testler özellikle kritik hastalarda tedavinin yönlendirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Serolojik ve moleküler yöntemlerle mantar antijenlerinin saptanması tanıda önemli gelişmelere neden olmuştur. Bu yazıda hematolojik maligniteli hastaların tanısında kullanılan serolojik ve radyolojik tetkikler özetlenmiştir.

(1,3)-beta-D-glukan antijen testi: *Zygomycetes* ve *Criptococcus* türleri dışındaki küf ve maya mantarlarının hücre duvarında bulunan (1,3)-beta-D-glukan antijeninin kanda araştırılması hematolojik maligniteli hastalarda duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir tarama testi olarak önem kazanmıştır. (1,3)-beta-D-glukan antijen varlığını tespit etmek için kullanılan Tachypleus veya Limulus tetkiki, endotoksin tayini için kullanılan Limulus tetkikinin bir türürdür. Serumda (1,3)-beta-D-glukan antijeninin bulunması fungal invazyonun göstergesidir ancak *Aspergillus* türleri için özgül değildir[17,20]. Kontamine kan toplama tüpleri, gazlı bezler, kan ürünlerinin hazırlanmasında kullanılan filtreler ve çeşitli antibiyotikler (bazı sefalosporinler, karbapenemler ve ampisilin-sulbaktam) yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir[12]. (1,3)-beta-D-glukan antijen tayinine yönelik Fungitell tetkiki (Associates of Cape Cod) FDA tarafından aspergilloz da dahil olmak üzere invazif mantar infeksiyonlarının tanısında onaylanmıştır[14,15]. Bir çalışmada, antifungal profilaksi uygulanan akut miyeloit lösemi ve miyelodisplastik sendromlu 283 hastada, kandidoz, fusariyoz, trikosporonoz ve aspergilloz gibi kanıtlanmış veya

yüksek olasılıklı 20 invazif fungal infeksiyonun erken tanısında (1,3)-beta-D-glukan testinin duyarlı ve özgün olduğu gösterilmiştir[14]. İnvazif mantar infeksiyonları açısından yüksek risk altındaki diğer populasyonlarda testin güvenilirliği daha fazla çalışma ile doğrulanmalıdır[14,15]. Çok merkezli bir çalışmada tek serum örneği ile (1,3)-beta-D-glukan testinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmada sınır değer 80 pg/ml olarak alındığında duyarlılık % 64, özgüllük % 92 olarak bulunmuştur[15]. 283 nötropenik AML olgusunda (1,3)-beta-D-glukan testinin ardışık ölçümlerinin değerlendirmesinde iki ve üzerinde pozitiflikler değerlendirildiğinde duyarlılık % 65, özgüllük % 96, negatif öngörü değeri % 97 olarak saptanmıştır. Ayrıca klinik bulgular oluşmadan ortalama 10 (2-32) gün önce test pozitifliğinin görüldüğü bildirilmiştir[14].

Galaktomannan antijen testi: Galaktomannan antijeninin Enzim İmmunoassey (EIA) yönemiyle saptanması hayvan modellerinde ve hastalarda invazif aspergilloz tanısında bir belirteç olarak onaylanmıştır[20]. Santral sinir sistemi aspergillozu olan hastalardan alınan BOS örneklerinde ve invazif pulmoner aspergillozlu hastalardan alınan bronkoalveolar lavaj sıvı örneklerinde galaktomannan antijeni saptanmasına yönelik araştırmalar sürmektedir[2,11,19]. Erken tanı yanısıra galaktomannan antijenemisinin seri halinde degerlendirilmesi tedavi izlemini kolaylaştırabilir[1]. Galaktomannan antijenemi testi hematolojik malignitesi olan hastalarda invazif aspergilloz tanısında iyi bir duyarlılık ortaya koymustur[20]. İmmünsüpresif hastalarda galaktomannan antijen testinin etkinliğini araştıran metaanaliz çalışmasında pozif sınır değer 0.5 olarak değerlendirildiğinde duyarlılık % 78, özgüllük % 81 olarak bulunmuştur. Haftada iki veya üç kez ardışık test pozitifliği duyarlılık ve özgüllüğü artırmaktadır[10]. Nötropenisi olmayan hastalarda duyarlılık daha düşük bulunmuştur[20]. Antifungal tedavi ya da profilaksi de dahil olmak üzere çeşitli degişkenler dolaşımdaki galaktomannan düzeylerini anlamlı olarak düşürmektedir. Belirli antibiyotikler (piperasilin-tazobaktam ve amoksisilin-klavulanat), *Bifidobacterium* ile neonatal kolonizasyon ve diğer invazif mantar infeksiyonları (*Penicillium*, histoplazmosis ve blastomikozis), yalancı pozitifliğe neden olabilir[20]. Bu kısıtlamalara rağmen özellikle yüksek infeksiyon riski taşıyan hastalarda galaktomannan antijeneminin seri ölçümleri erken tanı ve tedavi açısından büyük önem taşımaktadır. Galaktomannan ve (1,3)-beta-D-glukan testlerinin birlikte değerlendirilmesi sonucunda duyarlılık % 88, özgüllük % 100, pozitif öngörü değeri % 100 ve negatif öngörü değeri % 96 olarak hesaplanmıştır[16]. Hematolojik maligniteli hastalarda iki testin birlikte ve haftada iki veya daha fazla çalışılması invazif mantar infeksiyonlarının erken tanısı ve tedavisinde yol göstericidir.

Radyoloji

Akciğer grafisi: İnvazif aspergilloz ve mukormukoz olgularında kesin tanı ve anormal radyolojik tomografi bulgularından bir hafta önce akciğer grafileri % 0-29 arasında normal olabilmektedir[5,7,18]. İnvazif aspergilloz olgularında saptanan segmental ve subsegmental konsolidasyon, yama infiltrasyon ve tek veya çoklu nodüller gibi akciğer grafi bulguları özgün değildir. İnvazif aspergilloz olgularında akciğer grafisinde en sık görülen bulgu nodül olup % 48-68 arasında saptanır[8]. Kemik iliği transplant olgularının değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada 21 kesin invazif akciğer aspergillozu olgusunda nodül saptanmasının duyarlığı % 81, özgüllüğü % 100, pozitif öngörü değeri % 100 ve negatif öngörü değeri % 75 olarak bulunmuştur[13]. Radyolojik bulgular içinde nodül, kavitasyon ve hava-hilal belirtisi invazif aspergillozu destekleyen bulgular olarak öne çıkmıştır. Kavitasyon ve hava-hilal belirtisinin ortaya çıkması ilk anormal radyolojik bulgunun görülmesinden 1-4 hafta sonra oluşmaktadır. Kavitasyon ve hava-hilal belirtisi invazif akciğer aspergillozunda karakteristik olabilmekle birlikte geç bulgulardır ve özellikle nötrofil sayısının düzelmesiyle birlikte görülür[8]. Akciğer mukormukoz olgularının % 25'inde kavitasyon, % 8'inde hava-hilal belirtisi görülebilmektedir. Hava-hilal belirtisinin varlığı fatal hemoptizi ile yakından ilişkilidir[9].

Akciğer tomografisi: Nötropenik hastalarda akciğer grafilerine göre duyarlılığı belirgin olarak yüksek olup bu hastalarda gelişebilecek infeksiyonların erken tanısında yol göstericidir.

Fungal infeksiyonların erken tanısında bu hasta grubunda haftada bir akciğer tomografi tetkiki önerilmektedir. İnvazif aspergillozda erken tomografi bulguları tek veya çoklu nodül ve holo işaretidir. Nodül ve çevresinde kanama alanına bağlı olarak ortaya çıkan, nodülden daha az yoğunluklu buzlu cam alanı olarak tanımlanan holo işareti erken tanı ve tedavide önemlidir. Erken dönem bulgularından yaklaşık 1-2 hafta sonra kavitasyon ve hava-hilal belirtisi görülebilmektedir. Hava-hilal belirtisi nodülde nekroz ve nekrotik akciğer dokusunun komşu akciğer parankiminden ayrılmasıyla nodül içinde hilal şeklinde saydam alan oluşumuyla karakterizedir. Hava-hilal belirtisi genellikle nötropeniden çıkış döneminde artmış inflamatuvar yanıtla beraberdir ve geç dönem bulgusudur. Holo işareti semptomlar başlamadan yaklaşık 10 gün önce saptanabilmektedir[4]. Değişik çalışmalarda holo işaretinin görülme sıklığı % 22-95 arasında değişmektedir. Bu radyolojik özellikler riskli hasta grubunda invaziv aspergillozu öncellikle düşündürmekle birlikte invazif akciğer aspergillozu teşhis edici nitelikte degildir. *Pseudomonas aeruginosa* ve *Nocardia* türlerinin yanı sıra, *Zygomycetes, Fusarium* ve *Scedosporium* türleri gibi diger anjiyoinvazif filamentli mantara bağlı infeksiyonlar da halo işaretine ve aspergilloz için tanımlanan diğer radyolojik görüntülere yol açabilir. Nötropenik hastalarda bakteriyel ve *Aspergillus* pnömonilerinin değerlendirildiği bir çalışmada holo belirtisi aspergilloz olgularında belirgin olarak daha sık (17 olgu - 2 olgu) saptanmıştır[3]. 235 kanıtlı invazif aspergilloz olgusunun BT bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada olguların çoğunda en az bir makronodül (% 94) ve en az bir holo bulgusu (% 61) saptanmış olup kavitasyon ve hava-hilal belirtisine daha az rastlanmıştır[6]. Akciğer zigomikozlu olgularda holo belirtisi olguların % 25'inde saptanmış olup 10'dan fazla nodül ve plevral sıvı saptanmasının zigomikoz lehine olduğu vurgulanmıştır. Zigomikozlu olguların % 25'inde kavitasyon ve % 8'inde hava-hilal belirtisi saptanmıştır[6]. Hematolojik maligniteli hastalarda yüksek çözünürlüklü BT incelemeleriyle halo ve hava-hilal işaretinin artan düzeyde tanınması invazif mantar infeksiyonlarının tanısını büyük oranda kolaylaştırmıştır. Radyolojik bulgular nötropenik hastalarda iyi tanımlanmış olmakla birlikte, bağışıklık sistemi baskılanmış diğer hastalarda bu lezyonların özellikleriyle ilgili daha az şey bilinmektedir[20].

Sonuç olarak invazif mantar infeksiyonlarında galaktomannan ve (1,3)-beta-D-glukan gibi serolojik testlerle birlikte BT incelemelerinin erken dönemde ve periyodik olarak tekrarlanması erken tanı ve tedavi açısından yol gösterici dir.

KAYNAKLAR

1. Anaissie EJ: Trial design for mold-active agents: time to break the mold aspergillosis in neutropenic adults, Clin Infect Dis 2007;44(10):1298-306.
2. Becker MJ, Lugtenburg EJ, Cornelissen JJ, Van Der Schee C, Hoogsteden HC, De Marie S: Galactomannan detection in computerized tomography-based broncho-alveolar lavage fluid and serum in haematological patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis, Br J Haematol 2003;121(3):448-57.
3. Bruno C, Minniti S, Vassanelli A, Mucelli RP: Comparison of CT features of Aspergillus and bacterial pneumonia in severely neutropenic patients, J Thorac Imaging 2007;22(2):160-5.
4. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A et al: Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia, J Clin Oncol 2001;19(1):253-9.
5. Denning DW, Marinus A, Cohen J et al: An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillosis in haematological patients: diagnosis and therapeutic outcome. EORTC Invasive Fungal Infections Cooperative Group, J Infect 1998;37(2):173-80.
6. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW et al: Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign, Clin Infect Dis 2007;44(3):373-9.
7. Hauggaard A, Ellis M, Ekelund L: Early chest radiography and CT in the diagnosis, management and outcome of invasive pulmonary aspergillosis, Acta Radiol 2002;43(3):292-8.
8. Kim MJ, Lee KS, Kim J, Jung KJ, Lee HG, Kim TS: Crescent sign in invasive pulmonary aspergillosis: frequency and related CT and clinical factors, J Comput Assist Tomogr 2001;25(2):305-10.
9. Lee FY, Mossad SB, Adal KA: Pulmonary mucor-

mycosis: the last 30 years, Arch Intern Med 1999;159(12):1301-9.
10. Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Visser CE et al: Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromized patients, Cochrane Database Syst Rev 2008;4:CD007394.
11. Machetti M, Zotti M, Veroni L et al: Antigen detection in the diagnosis and management of a patient with probable cerebral aspergillosis treated with voriconazole, Transpl Infect Dis 2000;2(3):140-4.
12. Marty FM, Lowry CM, Lempitski SJ, Kubiak DW, Finkelman MA, Baden LR: Reactivity of (1-3)-beta-D-glucan assay with commonly used intravenous antimicrobials, Antimicrob Agents Chemother 2006;50(10):3450-3.
13. Mori M, Galvin JR, Barloon TJ, Gingrich RD, Stanford W: Fungal pulmonary infections after bone marrow transplantation: evaluation with radiography and CT, Radiology 1991;178(3):721-6.
14. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E et al: Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome, Clin Infect Dis 2004;39(2):199-205.
15. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH et al: Multicenter clinical evaluation of the (1-->3)-beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans, Clin Infect Dis 2005;41(5):654-9.
16. Pazos C, Ponton J, Palacio AD: Contribution of (1-->3)-beta-D-glucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: a comparison with serial screening for circulating galactomannan, J Clin Microbiol 2005;43(1):299-305.
17. Pickering JW, Sant HW, Bowles CA, Roberts WL, Woods GL: Evaluation of a (1-->3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections, J Clin Microbiol 2005;43(12):5957-62.
18. Thomas KE, Owens CM, Veys PA, Novelli V, Costoli V: The radiological spectrum of invasive aspergillosis in children: a 10-year review, Pediatr Radiol 2003;33(7):453-60.
19. Viscoli C, Machetti M, Gazzola P et al: Aspergillus galactomannan antigen in the cerebrospinal fluid of bone marrow transplant recipients with probable cerebral aspergillosis, J Clin Microbiol 2002;40(4):1496-9.
20. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW et al: Treatment of aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society, Clin Infect Dis 2008;46(3):327-60.