

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Olguda Kronik Nekrotizan Pulmoner Aspergilloz

CHRONIC NECROTIZING PULMONARY ASPERGILLOSIS ASSOCIATED TO SMALL CELL LUNG CANCER: ORIGINAL IMAGE

Dr. Hüseyin LAKADAMYALI,^a Dr. Haluk ERDOĞAN,^b Dr. Hatice LAKADAMYALI,^c
Dr. Şule AKÇAY,^d Dr. Özgür ÖZYILKAN^e

^aGöğüs Hastalıkları AD, ^bEnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, ^cRadyoloji AD,

Başkent Üniversitesi Alanya Uygulama ve Araştırma Merkezi, ANTALYA

^dGöğüs Hastalıkları AD, ^eMedikal Onkoloji BD, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Altmış dokuz yaşında erkek hasta hastanemize nefes darlığı, öksürük ve kilo kaybı yakınmalarıyla başvurdu. Çekilen göğüs grafisinde sağ akciğer üst zonda mediasten komşuluğunda kitle lezyonu saptandı. Bilgisayarlı toraks tomografisinde de 16 x 7 x 7 cm boyutlarında karina ve her iki ana bronşu çevreleyen paratrakeal kitle raporlandı. Yapılan fiberoptik bronkoskopide ise, ana karinanın düzensiz sınırlı, kanamalı lezyonla infiltre olduğu görüldü. Alınan bronşiyal biyopsi tipik *Aspergillus* hifaları ve yaygın nekroz sahaları ile birlikte küçük hücreli akciğer kanseri yönünden de pozitif. Kronik nekrotizan pulmoner aspergilloz (KNPA) genellikle orta yaşlı, alta yatan akciğer hastalığı olan kişilerde görülür. Hastalığın tanısı konusunda antifungal tedavi mutlaka gereklidir. Bu bildiride amaçlanan nadir bir birliktelik olan küçük hücreli akciğer kanseri ile KNPA tartışılmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner aspergilloz;
küçük hücreli akciğer kanseri; antifungal tedavi

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:142-145

Abstract

A 69-year-old man was admitted to our hospital with a history of dyspnea, cough and loss of weight. A chest X-ray showed a mass at the right lung upper zone next to the mediastinum. Thorax CT demonstrated right paratracheal mass with 16 x 7 x 7 cm diameter surrounding the carina and two main bronchi. An irregular, haemorrhagic lesion infiltrating the carina was observed during FOB. *Aspergillus* hyphae and necrosis was observed in the bronchial biopsy specimen; besides samples were positive for small cell carcinoma. Chronic necrotizing pulmonary aspergilloz (CNPA) occurs primarily in middle-aged persons with underlying pulmonary diseases. Treatment with antifungal medications is necessary once the diagnosis is made. The response to therapy with IV amphotericin B is generally favorable but is known to cause serious side effects such as nephrotoxicity. Itraconazole is another agent that is used in the treatment of CNPA with lower side effects and good response. In this study, we present a rare coincidence of chronic necrotizing pulmonary aspergilloz associated to small cell lung cancer.

Key Words: Aspergilloz; allergic bronchopulmonary;
carcinoma; small cell; lung; antifungal agents

A *aspergillus* türü mantarlar doğada yaygın olarak toprak, su ve organik artıklarda bulunurlar ve neden olduğu klinik tablolar; allerjik, kolonizasyon ve invaziv aspergilloz olarak sıralanabilir.¹⁻³ Bu olgu sunumunda KNPA enfeksiyonu gelişimine yatkınlık yaratan bir hastalığı olan

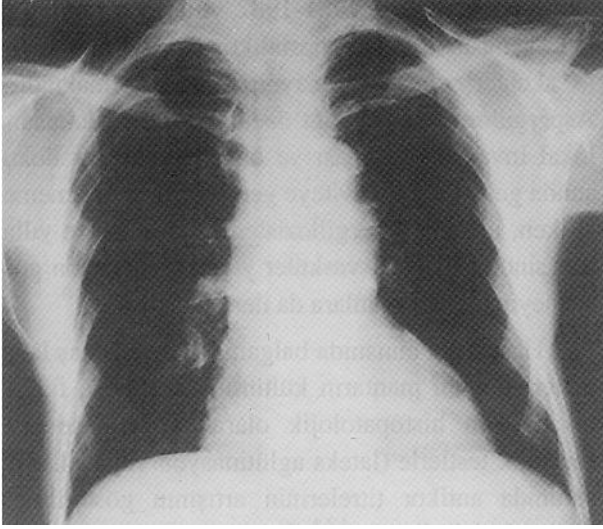
küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tanımlı bir olguyu sunmayı amaçladık.

Altmış dokuz yaşında erkek hasta nefes darlığı, öksürük ve kilo kaybı (4 kg/2 ay) yakınmaları ile göğüs hastalıkları polikliniğine başvurdu. Öz ve soy geçmişinde bir özellik yoktu. Yaşamı boyunca aktif sigara kullanmadığı öğrenildi. Çekilen postero-anterior (PA) akciğer grafisinde her iki hiler dolgunluk, sağ akciğer üst zonda mediastinal yapılar komşuluğunda homojen dansite artımı izlenmekteydi (Resim 1). Olgunun toraks BT'sinde ise sağ paratrakeal yerleşimli 16 x 7 x 7 cm ebatında karina ve her iki ana bronşu çepeçevre saran,

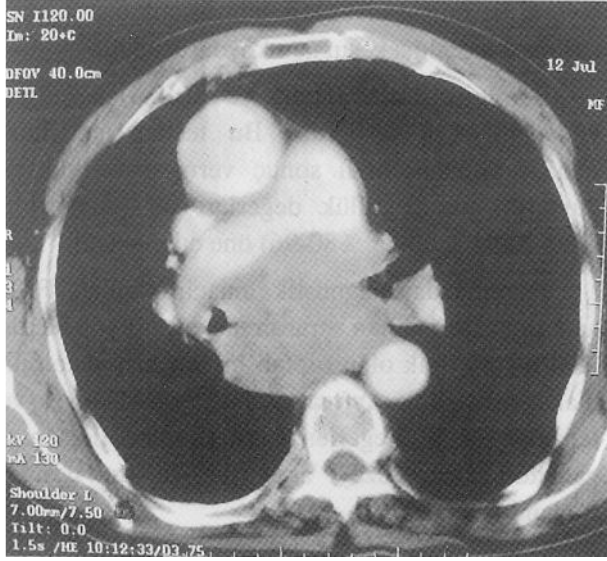
Geliş Tarihi/Received: 11.08.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 11.04.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Hüseyin LAKADAMYALI
Başkent Üniversitesi Alanya Uygulama ve
Araştırma Merkezi,
Göğüs Hastalıkları AD, ANTALYA
lakadamyali@mynet.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri



Resim 1. PA akciğer grafisi: Her iki hiler dolgunluk, sağ akciğer üst zonda mediastinal yapılar komşuluğunda homojen dansite artımı.

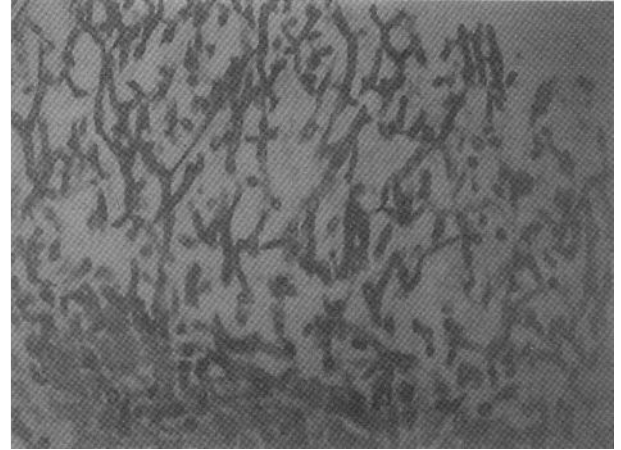


Resim 2. Toraks BT: Sağ paratrakeal yerleşimli 16 x 7 x 7 cm ebatında karina ve her iki ana bronşu çepeçevre saran, mediastende çok sayıda lenf nodunun eşlik ettiği kitle lezyonu.

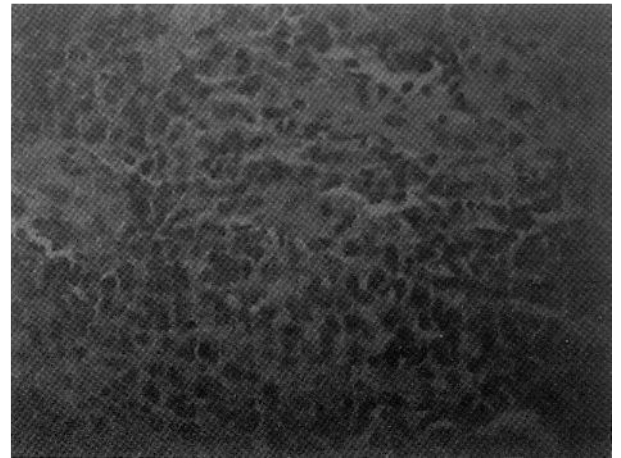
mediastende çok sayıda lenf nodunun eşlik ettiği kitle lezyonu saptandı (Resim 2). Hastamıza akciğer kanseri ön tanısı ile fiberoptik bronkoskopi (FOB) yapıldı. FOB'da ana karina irregüler, hemorajik lezyonla infiltre idi. Ayrıca bu lezyonun sol ana bronşu parsiyel olarak daralttığı görüldü. Ana karina düzeyinden forsepsle alınan transmukozal biyopsilerin patolojik incelemesinde,

akciğer parankimini invaze etmiş, yaygın nekroz alanı içerisinde *Aspergillus* türü mantarlar için tipik olan septalı hifalar izlendi (Resim 3). Eş zamanlı ELISA yöntemi ile bakılan serum galaktomannan düzeyi 2.4 (normal değer: 0-1 indeks) yüksek saptandı. Aynı doku örneğinde KHAK ile uyumlu bulguların varlığı da raporlandı (Resim 4). Olgunun evrelendirilmesi amacı ile yapılan beyin BT, abdominal ultrasonografi ve tüm vücut kemik sintigrafisi incelemeleri normal sınırlarda saptandı. Olgumuz sınırlı evre KHAK olarak evrelendirildi.

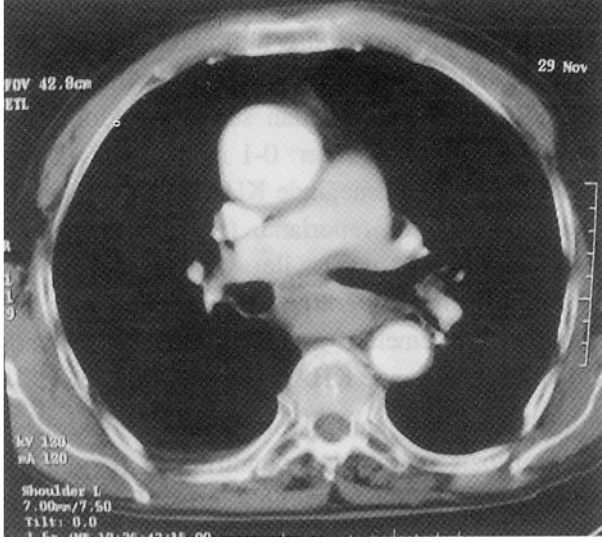
Aspergillus enfeksiyonu kronik nekrotizan aspergillozis olarak değerlendirilerek 10 gün süreyle 30 mg/kg lipozomal amfoterisin B uygulandı.



Resim 3. Nekroz alanı içerisinde *Aspergillus* türü mantarlar için tipik olan septalı hifalar (PAS, Plan x 40).



Resim 4. Doku örneğinde küçük hücreli akciğer kanseri ile uyumlu bulguların (HE, Plan x 40).



Resim 5. Toraks BT: Remisyon.

Klinik yanıt alındığından idame tedavi 3 ay süreyle oral itraconazol (400 mg/gün) ile sürdürüldü. Bu arada olguya KHAK tanısına yönelik standart kemoterapi protokolü (sisplatin ve etoposid) medikal onkolojinin önerileri ile düzenlendi.

Tedavinin 3. ayında olgumuzun solunumsal ve konstitüsyonel semptomları geriledi, radyolojik olarak lezyonda belirgin düzelme izlendi (Resim 5). Tekrarlanan serum galaktomannan düzeyi normal sınırlarda (0.64) saptandı. Yapılan kontrol FOB'da daha önce izlenen mukozal infiltrasyonun tama yakın gerilediği görüldü. Alınan transmukozal biyopsilerde de malignite veya *Aspergillus* lehine bulguya rastlanmadı. Üç kür kemoterapi sonrası olguya beyine yönelik profilaktik radyoterapi uygulandı, ardından kemoterapi protokolü 6 küre tamamlandı. Olguda uygulanan ilaçlara karşı, nefrotoksisite veya nötropeni gibi, herhangi bir yan etki gözlenmedi. Olgu KHAK tanısı aldıktan 9 ay sonra rekürren KHAK'dan kaybedildi.

Doğada sık bulunan bir küf mantarı olan *Aspergillus*'un sporları havada serbest halde bulunur ve inhalasyon yolu ile akciğerlere ulaşabilir. Mantar akciğerlere ulaştıktan sonra konakçıya ait faktörler ve *Aspergillus*'un hastalık yapıcı etkisine bağlı olarak 3 farklı klinik ve patolojik formla karşımıza çıkar: Saprofitik, allerjik ve invaziv.¹⁻³

KNPA ilk kez 1981-1982 yıllarında tanımlanmış "semi-invaziv" bir hastalıktır ve yavaş bir seyirle akciğerlerde destrüksiyona neden olmaktadır.³ *Aspergilloma*'dan ayrılan özelliği akciğer dokusuna lokal invazyon yapması ve önceden akciğer dokusunda gelişmiş bir kaviteye gereksinim göstermemesi iken, invaziv aspergillozisten farkı aylar ve yıllar içerisinde gelişerek, vasküler yapılara invazyon göstermeyip, diğer organlara da ilerlememesidir.¹⁻³

Hastalığın tanısında balgam ve/veya bronş lavaj materyalinden mantarın kültürde üretilmesi, fungal invazyonun histopatolojik olarak gösterilmesi ve serolojik testlerle (lateks aglütinasyon veya ELISA) serumda antikor titrelerinin artışının gösterilmesi yöntemleri kullanılır.^{1,2,4} Balgam veya bronş lavajında *Aspergillus* kültür pozitifliği saprofitik kolonizasyona bağlı olabilir. Bu nedenle özellikle fiberoptik bronkoskopi ile elde edilen transbronşiyal biyopsi ile fungal invazyonun histolojik olarak gösterilmesi hastalığa kesin tanı koydurucudur.^{2,4}

Serolojik testler (lateks ve ELISA) ise diğer yüz güldürücü testlerdir. Bu testler içerisinde ELISA yöntemi hızlı sonuç vermesi ve yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri ile (duyarlılık: %80-100, özgüllük: %80-96) öne çıkmaktadır.⁴

Olgumuzda diagnostik amaçlı yapılan FOB aracılığı ile alınan transmukozal biyopsilerde KNPA için tipik olan septalı hifalar histopatolojik olarak gösterildi. Ayrıca tanının desteklenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacı ile serum galaktomannan düzeyi araştırıldı ve tanı desteği sağlandı.

Günümüzde kabul edilen görüş KNPA tanısı konduktan sonra antifungal tedavi başlanması gerekliliğidir.¹⁻³ Amfoterisin B tedavi yanıtı iyi olan genellikle ilk tercih antifungal ajandır.¹⁻³ Ancak nefrotoksisitesi nedeniyle tedavi dikkatle izlenmelidir. Son yıllarda *Aspergillus* enfeksiyonlarında uygulaması kolay ve nefrotoksisitesi olmayan oral ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır. KNPA'nın itraconazole başarılı bir şekilde tedavi edildiğine dair patoloji destekli yayınlar sunulmaktadır.⁵

Biz de hastamızda eş zamanlı KHAK ve KNPA saptanması nedeniyle başlangıçta lipozomal amfoterisin B (10 gün süreyle), idamede ise anti-

neoplastik ajanlarla (sisplatin ve etoposid) birlikte nefrotoksisitesi olmayan itraconazol (400 mg/gün) uyguladık. Tedavi öncesi yüksek saptanan galaktomannan düzeyinin (2.4) spesifik tedavi sonrası düştü (0.64) ve tedaviden sonra tekrar edilen bronkoskopik transmukozal biyopside *Aspergillus* spp. rastlanmadı. Klinik ve radyolojik olarak da belirgin düzelme izlendiğinden 3 ay sonra itraconazol (400 mg/gün) tedavisi kesildi.

İtraconazolün oral yolla alınabilmesi, düşük yan etki profili ve tedavi maliyetinin düşüklüğü amfoterisin B'ye karşı önemli üstünlükleridir.^{2,4,5}

Özetle, bu olgunun, enfeksiyonla tümörün bazı olgularda birlikte olabileceğini, yan etki insidansı yüksek antineoplastik ilaçlarla yan etki profili düşük antifungal ajan olan itraconazolün güvenle bir

arada kullanılabileceğini göstermesi açısından iyi bir örnek olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Bodey GP, Vartivarian S. Aspergillosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989;8:413-37.
2. Saraceno JL, Phelps DT, Ferro TJ, Futerfas R, Schwartz DB. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: Approach to management. Chest 1997;112:541-8.
3. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. Chest 2002;121:1988-99.
4. Tomee JF, Van der Werf TS, Latge JP, Koete GH, Dubois AE, Kauffman HF. Serologic monitoring of disease and treatment in a patient with pulmonary aspergilloma. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:199-204.
5. Caras WE, Pluss JL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: Pathologic outcome after itraconazole therapy. Mayo Clin Proc 1996;71:25-30.