

Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Hastada *Aspergillus Flavus*'un Etken Olduğu İnvaziv Pulmoner Aspergilloz Olgusu

A Case of Invasive Pulmonary Aspergillosis in a Patient with Acute Lymphoblastic Leukemia Caused by *Aspergillus Flavus*

Muhammed Enes KARDAN^a, Enes ARDIÇ^a, Seval AKPINAR^b, Birol ŞAFAK^c,
Mustafa DOĞAN^a, Hadi SASANI^d, Nuri KİRAZ^c, Burhan TURGUT^b, İlknur ERDEM^a

^aTekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ABD, Tekirdağ, TÜRKİYE

^bTekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji BD, Tekirdağ, TÜRKİYE

^cTekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, Tekirdağ, TÜRKİYE

^dTekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji ABD, Tekirdağ, TÜRKİYE

ÖZET İnvaziv aspergilloz, özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda, yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden önemli bir fungal enfeksiyondur. En sık akciğeri etkilemekle birlikte mantar, vücudun diğer organlarına da yayılarak hastalık yapabilir. *Aspergillus fumigatus*, invaziv aspergillozlu olgularda en sık etkindir. *Aspergillus flavus* ise bronkopulmoner enfeksiyonların yaklaşık olarak %10'undan sorumludur. İnvaziv aspergillozun tedavisinde vorikonazol 1. seçenek antifungaldır. Vorikonazol alamayacak ya da vorikonazole cevap vermeyen hastalarda tedavide alternatif olarak; isavuconazol, amfoterisin B lipid formülasyonu, itraconazol, kaspofungin, mikafungin ve posaconazol kullanılabilir. Burada akut lenfoblastik lösemi tanılı bir hastada, *A. flavus*'un etken olduğu ve vorikonazol ile tedavi edilen bir invaziv pulmoner aspergilloz olgusu sunulmaktadır.

ABSTRACT Invasive aspergillosis is an important fungal infection with high morbidity and mortality, especially in immunocompromised patients. Although invasive aspergillosis most commonly affects the lungs, *Aspergillus* can also spread throughout the body and cause infection in other organs. *Aspergillus fumigatus* is the most common cause of invasive aspergillosis. *Aspergillus flavus* is responsible for approximately 10% of bronchopulmonary infections. Voriconazole is the firstline antifungal agent in the treatment of invasive aspergillosis. Other antifungal agents including isavuconazole, lipid amphotericin formulations, itraconazole, caspofungin, micafungin, and posaconazole can be used to treat invasive aspergillosis in patients who can not take voriconazole or who have not responded to voriconazole. We present a case of invasive pulmonary aspergillosis caused by *A. flavus* and treated with voriconazole in a patient with acute lymphoblastic leukemia.

Anahtar Kelimeler: *Aspergillus flavus*; invaziv pulmoner aspergilloz; immünsupresyon

Keywords: *Aspergillus flavus*; invasive pulmonary aspergillosis; immunosuppression

İnvaziv aspergilloz, özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda, yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden önemli bir fungal enfeksiyondur. En sık akciğeri etkilemekle birlikte mantar, vücudun diğer organlarına da yayılarak hastalık yapabilir. Enfeksiyon etkeni olarak en sık izole edilen türler *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus niger*'dir. Ancak immün sistemi baskılanmış hastalarda çoğu kez etkeni izole etmek güç olmakta, mik-

robiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonlar olguların az bir kısmını oluşturmaktadır. *A. fumigatus*, akciğer tutulumlarında en sık görülen tür iken; *A. flavus*, alerjik rinosinüzit ve fungal keratitin daha sık nedendir. Deneysel veriler, *A. flavus*'un pulmoner aspergilloz hariç *A. fumigatus*'tan daha virülan olduğunu göstermektedir. *Aspergillus* türlerinin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde, vorikonazol ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Bununla birlikte *A.*

Correspondence: Muhammed Enes KARDAN

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ABD, Tekirdağ, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: meneskardan@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine.

Received: 18 Aug 2021

Received in revised form: 16 Nov 2021

Accepted: 21 Nov 2021

Available online: 07 Dec 2021

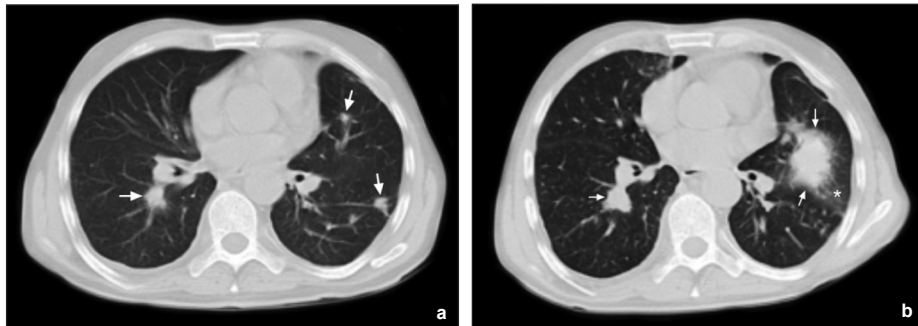
2458-8733 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

fumigatus izolatlarında, triazolere karşı kazanılmış direncin ortaya çıkması büyük bir klinik sorun hâline gelmiş, bu tedavi başarısızlığı ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Nadir olmasına rağmen azol direnci *A. flavus* türlerinde de bildirilmiştir.¹⁻⁵ Burada akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı bir hastada, *A. flavus*'un etken olduğu ve vorikonazol ile tedavi edilen bir invaziv pulmoner aspergilloz olgusu sunulmaktadır.

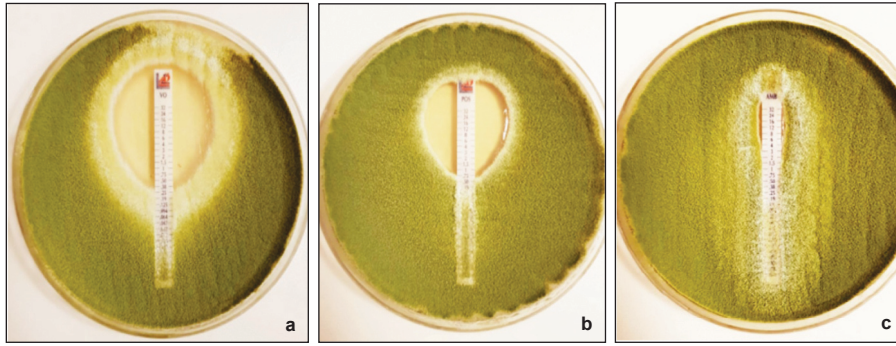
OLGU SUNUMU

Philadelphia kromozomu pozitif ALL tanılı 49 yaşında erkek hasta, hematoloji kliniğinde yatmakta iken Hyper-CVAD+dasatinib protokolü başlandıktan 1 hafta sonra 39 °C ateşi oldu. Aktif yakınması olmayan ve fizik muayenesinde ateş odağı bulunmayan derin nötropenik hastaya (nötrofil: $0,1 \cdot 10^3/uL$), febril nötropeni protokolüne uygun olarak piperasilin-tazobaktam 4x4,5 g intravenöz (IV) başlandı. Ateş yanıtı alınan fakat akut faz reaktanlarında (AFR) gerileme gözlenmeyen hastanın antibiyoterapisinin 6. günü ateşi tekrarladı. Nötropenisi devam eden hastanın nötrofil sayısı $0,14 \cdot 10^3/uL$ idi, antibiyoterapisi meropenem 3x1 g IV olarak düzenlendi. Meropenem tedavisinin 3. günü ateşi olan kuru öksürük ve nefes darlığı yakınmaları bulunan hastada, ateş yanıtının alınmaması ve AFR artışı olması üzerine toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) istendi. Toraks BT'de akciğer parankiminde konsolide alanlar, nodüler infiltrasyonlar ve yer yer buzlu cam alanları görüldü (Resim 1). Derin nötropenide olup nötrofil sayısı $0,05 \cdot 10^3/uL$ olan hastada, invaziv pulmoner aspergilloz düşünülerek,

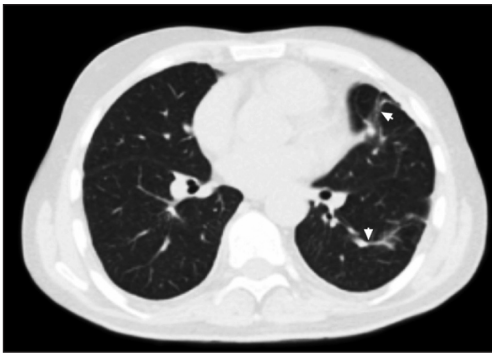
tedaviye vorikonazol (2x400 mg IV yükleme dozundan sonra 2x200 mg IV idame dozunda) eklendi. Aynı gün hastaya göğüs hastalıkları tarafından tanısal amaçlı bronkoskopi yapıldı. Nodüler infiltrasyon yapabilecek fırsatçı enfeksiyöz ajanlar (*Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans* vb.) açısından da tetkik edildi. Bronkoalveoler lavaj (BAL) örneğinin sabourad dektroz agar besiyerine yapılan ekimi sonucunda küf mantarı üredi. Geleneksel yöntemler (morfolojik koloni görüntüsü ve laktofenol pamuk mavisini) ile yapılan idantifikasyona göre üreme *A. flavus* olarak tanımlandı. E test ile yapılan antifungal duyarlılık sonuçlarına göre vorikonazol minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değeri $0,38 \mu g/mL$, posakonazol MİK değeri $0,50 \mu g/mL$, amfoterisin B MİK değeri $4 \mu g/mL$ idi (Resim 2). E test, üretici firma (bioMérieux, Fransa) önerileri doğrultusunda uygulandı. Hastanın ateşi olduğu ilk gün serumda bakılan galaktomannan (GM) değeri negatif (0,09), 1 hafta sonraki serum GM değeri pozitif (0,86) idi. Vorikonazol tedavisinin 7. gününde hastada ateş yanıtı alındı, AFR değerlerinde gerileme oldu. Meropenem tedavisi 2 haftaya tamamlandı. Vorikonazol tedavisinin 5. gününden itibaren nötropeniden çıkan ve klinik olarak daha iyi olduğu görülen hasta, IV vorikonazol tedavisini 3 hafta aldıktan sonra oral vorikonazol ile tedavisine devam edilmek üzere taburcu edildi. Hastanın oral vorikonazol tedavisi 3 aya tamamlandı. Hastanın kontrol toraks BT'sinde sekel fibrotik değişiklikler izlendi, lezyonlarda belirgin düzelme olduğu görüldü (Resim 3). Hastadan olgu sunumu için onam alındı.



RESİM 1: A) Toraks bilgisayarlı tomografide akciğer parankiminde nodüler infiltrasyonlar ve yer yer buzlu cam alanları, B) Toraks bilgisayarlı tomografide akciğer parankiminde konsolide alanlar ve nodüler infiltrasyonlar.



RESİM 2: A) E test yöntemi ile vorikonazol minimum inhibitör konsantrasyonu değeri, B) E test yöntemi ile posakonazol minimum inhibitör konsantrasyonu değeri, C) E test yöntemi ile amfoterisin B minimum inhibitör konsantrasyonu değeri.



RESİM 3: Toraks bilgisayarlı tomografide sekel fibrotik değişiklikler.

TARTIŞMA

İnvaziv pulmoner aspergillozis (IPA), ilk olarak 1953 yılında tanımlanmıştır.⁶ Kemoterapi ve immünsupresif ajanların yaygın kullanımı nedeniyle insidansı son 20 yılda artmaktadır. İmmün yetmezliği olan konakçıda en sık görülen fungal enfeksiyondur. IPA'nın mortalite oranı, nötropenik hastalarda %50'yi aşmakta, hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında ise %90'a ulaşmaktadır.^{4,7} En sık enfeksiyon etkeni *A. fumigatus*'dur, *A. flavus*, *Aspergillus terreus* ve *A. niger* diğer etkenlerdir.¹

IPA için başlıca risk faktörleri nötropeni, hematopoietik kök hücre nakli, solid organ transplantasyonu, uzun süreli yüksek doz kortikosteroid tedavisi, hematolojik malignite, sitotoksik tedavi, biyolojik ajan kullanımı, ileri evre HIV ve kronik akciğer hastalıklarıdır. En önemli risk faktörü özellikle mutlak nötrofil sayısının 500'ün altında olduğu nötropeni durumudur. IPA riski, nötropeni süresi ve şiddeti ile de

ilişkilidir.^{1,4} Olgumuz ALL hastası olup, nötrofil sayısı $0,14 \cdot 10^3/uL$ idi.

Aspergillus türleri, insanlarda solunum yollarında basit bir kolonizasyondan, doku invazyonu ve multipl organ tutulumuna kadar değişik klinik tablolara yol açar.⁸ Bronkopulmoner enfeksiyon vakalarının yaklaşık %10'unda *A. flavus* neden olurken, *A. fumigatus* pulmoner aspergilloz olgularının çoğunluğundan sorumludur.² Bu durum, *A. flavus*'un daha büyük boyutlu olması, alveollere girişinin zorluğu ile ilişkili olabilir. Semptomlar spesifik değildir, genellikle bronkopnömoniye benzer. Antibiyotiklere cevap vermeyen ateş, öksürük, balgam ve dispne görülür. Hastalar plöretik göğüs ağrısı ve genellikle hafif, ancak bazen şiddetli olabilen hemoptizi (vasküler invazyon nedeni ile tromboz ve hemorajik infaktların nedeni olduğu) ile başvurabilirler.³ Olgumuzda da antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ateş, öksürük ve nefes darlığı yakınmaları mevcuttu.

IPA şüphelenilen hastalarda, tipik toraks BT bulguları birden fazla nodül, halo belirtisi ve hava-hilal belirtisidir. Halo belirtisi, pulmoner nodül ve çevresinde hemorajiye bağlı olarak ortaya çıkan, nodülden daha az yoğunluklu buzlu cam alanı olarak tanımlanır. Çoğunlukla nötropenik hastalarda, enfeksiyon başlarında (genellikle ilk haftada) görülür. Erken dönem bulgularından yaklaşık 1-2 hafta sonra kaviteasyon ve hava-hilal belirtisi görülmektedir. Geç dönem bulgusu olan hava-hilal belirtisi (air crescent sign), nodülde nekroz ve nekrotik akciğer dokusunun komşu akciğer parankiminden ayrılmasıyla nodül içinde hilal şeklinde saydam alan oluşumu ile karakter-

terizedir. Bu radyolojik bulguların hiçbirisi, IPA için patognomonik değildir.⁹ Olgumuzda, toraks BT’de akciğer parankiminde konsolide alanlar, nodüler infiltrasyonlar ve yer yer buzlu cam alanları görüldüğü bildirilmiş idi.

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda, IPA’nın erken tanısı zordur, risk faktörleri olan hastalarda şüphelenmek gerekir. Tanı genellikle klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesine dayanmaktadır.⁴ Kesin tanı, etkenin klinik örnekte direkt mikroskopik ve histopatolojik olarak görüntülenmesi, kültürde üretilerek tür düzeyinde tanımlanması ile konulmaktadır. Ancak hematolojik maligniteli hastalarda, trombositopeni, hipoksi ve genel durum bozukluğu nedeniyle biyopsi veya derin doku örnekleme genelde mümkün olmamaktadır. GM antijen testi ve *Aspergillus*’a özgül nükleik asitlerin saptanmasına yönelik testler, son yıllarda kullanılmaya başlayan invaziv olmayan tanı yöntemleridir. GM antijeni ELISA yöntemiyle serum, BAL ve beyin-omurilik sıvısında saptanabilir. Serum GM pozitifliğinin duyarlılığı %30-100 arasında olup, özgüllüğü nispeten yüksek (>%75) saptanmaktadır. BAL sıvısının pozitif sonucunun duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %71 ve %89 idi. GM yalancı pozitifliği yapabilen durumlar (piperasilin tazobaktam ve ampisilin sulbaktam gibi fungal orijinli ilaçların kullanımı, diğer mantarlarla çapraz reaksiyon varlığı GVHD hastaları, hemodiyaliz hastaları vb.) da akılda tutulmalıdır. Tanıda kullanılan bir başka yöntem BAL veya serumda *Aspergillus* DNA’sının polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)] ile saptanmasıdır. PCR duyarlılığı ve özgüllüğü, BAL için sırasıyla %67-100 ve %55-95 iken, serumda duyarlılık %100, özgüllük %65-92 bildirilmiştir. Kolonizasyon ve enfeksiyon ayırımının yapılamaması, yanlış pozitif sonuçlar alınabilmesi, PCR yönteminin dezavantajlarıdır.^{7,9-11} Olgumuzun BAL kültüründe, *A. flavus* üredi. Hastanın ateşi olduğu ilk gün alınan serum GM değeri negatif (0,09), 1 hafta sonraki serum GM değeri pozitif (0,86) idi.

A. flavus enfeksiyonlarının tedavisi, diğer *Aspergillus* türlerinin tedavisine benzer. Mevcut tedavi kılavuzlarına göre invaziv aspergillozli hastaların tedavisinde, ilk seçenek olarak vorikonazol öneril-

mektedir. Vorikonazol direnci veya toleransı varlığında hastalar, birincil alternatif ajan olarak lipozomal amfoterisin B (L-AmB) ile tedavi edilebilirler. Kurtarma tedavisi seçenekleri arasında L-AmB, posakonazol, itrakonazol, kaspofungin veya mikafungin formülasyonları bulunur.^{5,12} Klinik *Aspergillus* izolatlarının antifungal duyarlılık sonuçlarının değerlendirildiği, ülkemizde yapılan bir çalışmada, *Aspergillus* türlerine en etkili antifungal vorikonazol olarak bildirilmiştir.¹³

Vorikonazolün en sık görülen yan etkisi görme bozukluklarıdır. Karaciğer fonksiyon testi bozuklukları ve cilt reaksiyonları daha az görülen yan etkilerdir. Vorikonazol ile siklosporin, varfarin, terfenadin, karbamazepin, kinidin, rifampin, statinler ve sülfonilüreler gibi ilaçlar arasında etkileşim görülebilir.¹⁴ Refrakter IPA kurtarma tedavisinde, antifungal ajanların kombinasyonunun yararını gösteren sınırlı sayıda klinik çalışmalar (vaka raporları ve retrospektif vaka serileri) vardır.¹⁵ Olgumuz, 3 ay süren vorikonazol tedavisi ile başarılı olarak tedavi edilmiştir.

Sonuç olarak aspergilloz, immün sistemi baskılanmış hastalarda, yaşamı tehdit eden enfeksiyonların önemli bir nedenidir. Antifungal tedavinin gecikme olmaksızın başlanması hayat kurtarıcı olacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Muhammed Enes Kardan, Enes Ardic, İlknur Erdem; **Tasarım:** Muhammed Enes Kardan, İlknur Erdem Seval Akpınar, Nuri Kiraz, Hadi Sasani; **Denetleme/Danışmanlık:** Muhammed Enes Kardan, İlknur Erdem, Burhan Turgut, Nuri Kiraz, Hadi Sasani; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Muhammed Enes Kardan,

Enes Ardiç, Seval Akpınar, Birol Şafak, Hadi Sasani; Analiz ve/veya Yorum: Muhammed Enes Kardan, Mustafa Doğan, Burhan Turgut, Nuri Kiraz, İlknur Erdem; Kaynak Taraması: Muhammed Enes Kardan, Enes Ardiç, Birol Şafak, Seval Akpınar, Hadi Sasani; Ma-

kalenin Yazımı: Muhammed Enes Kardan, İlknur Erdem, Hadi Sasani; Eleştirel İnceleme: Muhammed Enes Kardan, Hadi Sasani, İlknur Erdem; Kaynaklar ve Fon Sağlama: Muhammed Enes Kar-

KAYNAKLAR

1. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest*. 2002;121(6):1988-99. [Crossref] [PubMed]
2. Krishnan S, Manavathu EK, Chandrasekar PH. Aspergillus flavus: an emerging non-fumigatus Aspergillus species of significance. *Mycoses*. 2009;52(3):206-22. [Crossref] [PubMed]
3. Rudramurthy SM, Paul RA, Chakrabarti A, Mouton JW, Meis JF. Invasive aspergillosis by Aspergillus flavus: Epidemiology, diagnosis, antifungal resistance, and management. *J Fungi (Basel)*. 2019;5(3):55. [Crossref] [PubMed] [PMC]
4. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk EJ, Cassileth PA. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1984;100(3):345-51. [Crossref] [PubMed]
5. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA, et al; Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46(3):327-60. [Crossref] [PubMed]
6. Rankin NE. Disseminated aspergillosis and moniliasis associated with agranulocytosis and antibiotic therapy. *Br Med J*. 1953;1(4816):918-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Wald A, Leisenring W, van Burik JA, Bowden RA. Epidemiology of Aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis*. 1997;175(6):1459-66. [Crossref] [PubMed]
8. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev*. 2011;20(121):156-74. [Crossref] [PubMed]
9. Ruhnke M, Böhme A, Buchheidt D, Donhuijsen K, Einsele H, Enzensberger R, et al; Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2003;82 Suppl 2:S141-8. [Crossref] [PubMed]
10. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(10):609-22. [Crossref] [PubMed]
11. Oz Y, Kiraz N. Diagnostic methods for fungal infections in pediatric patients: microbiological, serological and molecular methods. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(3):289-98. [Crossref] [PubMed]
12. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347(6):408-15. [PubMed]
13. Öz Y, Akşit F, Aslan M, Kaşifoğlu N, Kiraz N. Klinik Aspergillus izolatları: Tür dağılımı ve antifungal duyarlılık sonuçlarının değerlendirilmesi [Clinical Aspergillus isolates: evaluation of species distribution and antifungal susceptibility results]. *Ankem Derg*. 2012;26(2):69-73. [Crossref]
14. Ullmann AJ, Aguado JM, Arıkan-Akdaglı S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24 Suppl 1:e1-e38. [Crossref] [PubMed]
15. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2007;44(1):2-12. [Crossref] [PubMed]