

# Renal Transplant Hastasında Yaygın Pulmoner ve Kraniyal Apse Nedeni Olarak “Aspergillus Flavus”

## “Aspergillus Flavus” as Cause of Extensive Pulmonary and Cranial Abscess in Patient with Kidney Transplant

İlknur KOÇ<sup>a</sup>, Emine Sevil AYAYDIN MÜRTEZAOĞLU<sup>a</sup>, Velican Arda EYÜPOĞLU<sup>b</sup>,  
Olca AYÇİÇEK<sup>a</sup>, Selçuk KAYA<sup>c</sup>, Mehtap PEHLİVANLAR KÜÇÜK<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ABD, Trabzon, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Trabzon, TÜRKİYE

<sup>c</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ABD, Trabzon, TÜRKİYE

**ÖZET** İnvaziv mantar enfeksiyonu sebeplerinden olan *Aspergillus flavus* fırsatçı bir patojen olup, sıklıkla immünsupresif hastalarda etken olarak saptanmaktadır. Diğer *Aspergillus* türlerinden daha virülandır. Kortikosteroid kullanımı, kemoterapi öyküsü, kemik iliği nakli, organ nakli gibi immünsupresyona yol açan durumlarda sık görülür. Kaviter akciğer ve multiple santral sinir sistemi lezyonları progresif seyretmekte, zaman zaman malignitelerle karşılaşabilmektedir. Tedavide triazololler öncelikli tercihtir ve ilk tercih vorikonazoldür. *A. flavus*, intrinsik olarak Amfoterisin B'ye dirençli olduğundan, ön planda düşünülen olgularda bu ajandan kaçınılmalıdır. Renal transplant alıcısı, 61 yaşında erkek hasta; invaziv, hızlı seyirli kaviter akciğer ve çok sayıda kraniyal lezyonlarla prezente olmuştur. Özellikle santral sinir sistemi lezyonlarının atipik olması sebebiyle literatüre katkı amaçlı sunulmuştur.

**ABSTRACT** *Aspergillus flavus*, as one of the causes of invasive fungal infection, is a opportunistic pathogen which is detected in immunosuppressive patients often, as a determinat. It is more virulent than other *Aspergillus* species. It is common in conditions that led to immunosuppression such as corticosteroid use, chemotherapy history, bone marrow transplantation, organ transplantation. Cavitory lung and multiple central nervous system lesions can be progressive and can be mistaken for malignancies. Triazoles are first choice for treatment and voriconazole is the first choice of them. Because *A. flavus* is resistant to Amphotericin-B intrinsically, Amphotericin-B should be avoided in cases whose pre-diagnose suggest *A. flavus* infection. A sixty-one kidney transplant recipient patient, is presented with invasive progressive cavitory lung and multiple cranial lesions. This case is presented especially because central nervous system lesions are atypical, to contribute to the literature.

**Anahtar Kelimeler:** *Aspergillus flavus*;  
santral sinir sistemi enfeksiyonları;  
invaziv fungal enfeksiyonlar;  
akciğer apsesi; böbrek nakli

**Keywords:** *Aspergillus flavus*;  
central nervous system infections;  
invasive fungal infections;  
lung abscess; kidney transplantation

*Aspergillus flavus* invaziv ve noninvaziv enfeksiyona sebep olabilen fırsatçı bir patojendir. Toksik ve karsinogenik etkisi olan aflatoksin üretir. *Aspergillus fumigatus*'tan sonra invaziv *Aspergillus* enfeksiyonuna sebep olan 2. en sık *Aspergillus* türüdür.<sup>1</sup> Çoğunlukla diğer *Aspergillus* türleri ile birlikte enfeksiyona sebep olur. Diğer *Aspergillus* türlerinden daha virülandır. Kortikosteroid kullanımı, kemoterapi öyküsü, kemik iliği nakli, organ nakli gibi immünsupresyona yol açan durumlarda sık görülür. İmmün-

suprese hastalarda invaziv enfeksiyonlara (invaziv pulmoner aspergilloz, santral sinir sistemini tutan aspergilloz, endoftalmit, rinosinüzit, kardiyak tutulumlu aspergilloz, kutanöz aspergilloz, kemik-eklem tutulumlu aspergilloz) sebep olabilir. İnvaziv pulmoner aspergilloz ve rinosinüzit en sık invaziv tutulum şeklidir. Beyin tutulumu, immünsuprese hastalarda yaygın hastalığın hematojen yayılımı olarak görülebilmekle birlikte, immünkompetan hastalarda rinosinüzitin lokal yayılımı sonucu görülebilir. Tutulum

**Correspondence:** İlknur KOÇ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ABD, Trabzon, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** ilknurkoc\_trb@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Archives of Lung.

**Received:** 24 Jan 2021

**Accepted:** 08 Feb 2021

**Available online:** 02 Mar 2021

2619-9459 / 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/>).

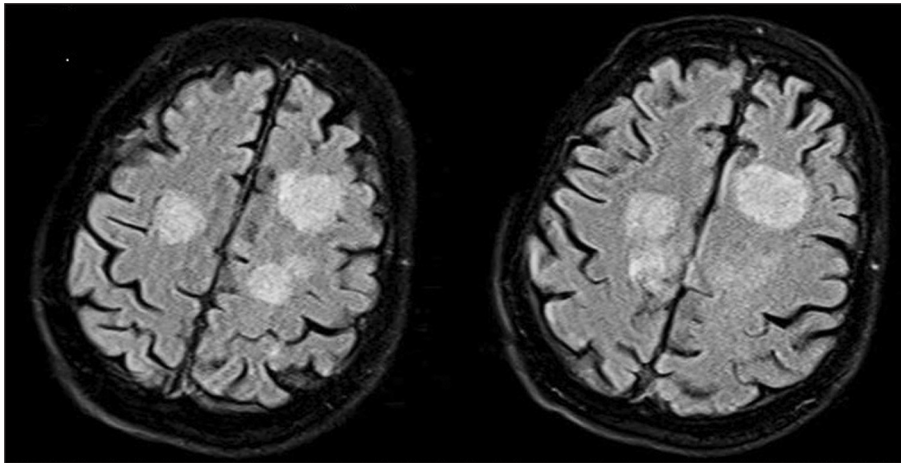
yerine göre semptom verir. Uygun klinik bulgular ve radyolojik görüntülemeler ile birlikte serum ve bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında galaktomannan ve beta-D-glukan yüksekliği; BAL sıvısı veya dokuda *Aspergillus* hiflerinin gösterilmesi ile tanı konulur.<sup>2</sup> Akciğer tomografisinde erken evrede “halo sign”, nodül, tomurcuklanmış ağaç görünümü ve konsolidasyonlar sık gözlenir. İlerleyen dönemlerde havahilal bulgusu, apse ve kavite görüntüsü izlenir.<sup>3</sup> Beyin görüntülemesinde rastgele dağılımlı ve multiple olabilen apse ve infarkt görüntüsü yanında; akut veya kronik invaziv paranasal rinosinüzit görülebilir. Tedavide triazololler öncelikli tercihtir ve ilk tercih vorikonazoldür. Azalmış duyarlılığı sebebiyle Amfoterisin B’den kaçınılmalıdır.<sup>2</sup> İnvaziv aspergilloz diğer nakillere kıyasla, renal nakillerde daha az sıklıkta görülür ancak mortaliteye katkısı büyüktür.<sup>3</sup> Yüksek dozda ve uzamış kortikosteroid kullanımı, hemodiyaliz gerektiren organ yetersizliği ve potent immünsupresif tedavi alımı; renal transplant sonrası invaziv aspergilloz için önemli risk faktörleridir.<sup>2</sup> Bizim olgumuz da renal nakil sonrası daha az sıklıkta gözlenmesi, yaygın pulmoner ve beyin tutulumu, invaziv ve hızlı progrese olması sebebiyle sunuldu.

## OLGU SUNUMU

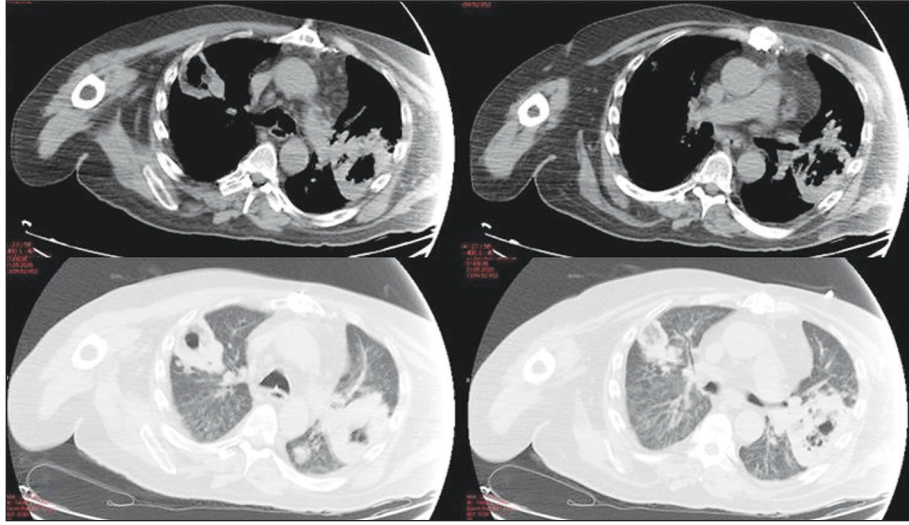
Öz geçmişinde; hipertansiyon, diabetes mellitus, glomerülonefrit tanıları olan; yoğun bakım ünitemize kabulünden 3 ay önce glomerülonefrite sekonder kronik böbrek hastalığı sebebiyle eşinden renal nakil yapılan ve düzensiz immünsupresif tedavi alımı (takrolimus,

mikofenolat mofetil ve prednizolon) olan 61 yaşında erkek hasta, 1 hafta önce başlayan öksürük, balgam, hemoptizi, sırt ağrısı ve göğüs ağrısı şikâyetleri ile hekime başvurmuş. Takibinde şuur bulanıklığı ve genel durum bozukluğu gelişen hastanın beyin manyetik rezonansında (MR), bilateral frontoparietal kortikomedüller yerleşimli multiple lezyonlar ve akciğer tomografisinde bilateral kaviter lezyonlar, nodüller ve konsolide alanlar mevcuttu (**Resim 1**, **Resim 2**). Hastada yaygın *Aspergillus*, nokardiya ve tüberküloz enfeksiyonları ön planda düşünülerek ve meropenem ve Amfoterisin B (vorikonazol bulunamaması sebebiyle) tedavileri altında ileri tetkik ve tedavi amaçlı yoğun bakım ünitemize devralındı. Kan tetkiklerinde albümin: 23,6 g/L, kreatinin: 1,55 mg/dL, alanin aminotransferaz: 8 U/L, aspartat aminotransferaz: 11 U/L, sodyum: 136 mEq/L, potasyum: 5,2 mEq/L, C-reaktif protein: 297 mg/L, lökosit:  $14,05 \times 10^3/\mu\text{L}$ , hemoglobin: 12 g/dL, trombosit:  $313 \times 10^3/\mu\text{L}$ , sedimentasyon: 87 mm/saat, uluslararası normalleştirilmiş oran: 1,14, fibrinojen 959,38 mg/dL olarak saptandı. Gönderilen kan ve idrar kültürlerinde üreme saptanmadı. Kan galaktomannan seviyesi yüksek (3,60) bulundu.

Genel durum bozukluğu sebebiyle ilk aşamada bronkoskopi yapılamayan hastaya enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu ile meropenem ve Amfoterisin B tedavisine devam edildi, oral olarak profilaktik dozda kullandığı trimetoprim-sulfametoksazol, parenteral tedavi dozuna geçildi ve devam edildi, ilaç etkileşimi açısından D kategorisinde olması sebebiyle

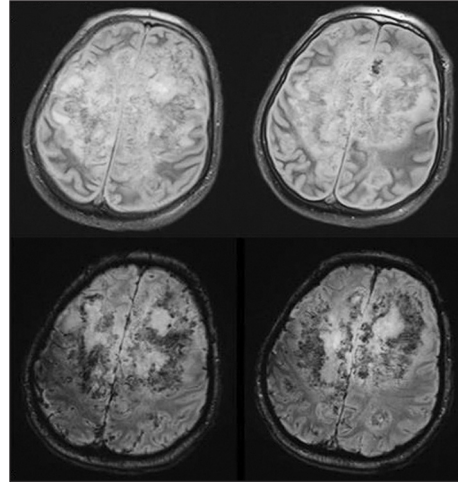


RESİM 1: Yatış öncesi, dış merkez beyin manyetik rezonansı.



RESİM 2: Yatış öncesi, dış merkez toraks bilgisayarlı tomografisi.

vorikonazol önerilmedi. Almakta olduğu immünesupresif tedavilerden takrolimus düzeyi günlük olarak bakılarak doz ayarlaması yapıldı. Derin trakeal aspirat kültüründe ko-trimoksazol duyarlı *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Citrobacter freundii* üremesi olan hastanın antibiyoterapisi devam edildi. Antibiyoterapi, destek tedavi ve sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisine rağmen takipneik olan ve genel durumu kötüleşen hasta, yatışının 4. gününde entübe edildi. İnotrop ihtiyacı artan ve invaziv mekanik ventilasyon altından kan gazı bozulan hastanın tedavisine teikoplanin eklendi. Progresif kreatinin yüksekliği olan hastada, nefroloji tarafından rejeksiyon düşünülmüdü. Hastanın kliniği mevcut enfeksiyon durumuna, takrolimus düzey yüksekliğine ve hemodinamik instabiliteye sekonder akut renal yetersizlik olarak değerlendirildi. Entübasyon sonrası hastanın trakeal aspirat kültürlerinde *A. flavus* üredi. Takibinde yapılan bronkoskopiye sol akciğer üst lob posteriordan bronşiyal lavaj yapıldı. Bronşiyal lavaj sıvısında *A. flavus* saptandı. Trakeal aspirat ve bronşiyal lavaj sıvısında aside dirençli basiller negatif saptandı. Bu süreçte inotrop ihtiyacı artan, mekanik ventilatör desteğine rağmen hiperkarbi ve solunumsal asidozu derinleşen, elektrolit ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan hastanın ilk MR'sinden 8 gün sonra çekilen, kontrol beyin MR'sinde, beyin parankiminde yaygın progresyon gösteren lezyonlar, beyin ödeme sekonder sulkuslarda silinme ve tonsiller



RESİM 3: Kontrol beyin manyetik rezonansı.

herniasyon ve beyin ölümü ile uyumlu intrakraniyal vasküler yapılarda sinyal kaybı izlendi (Resim 3). Desatüre olması sebebiyle apne testi yapılamadı. *A. flavus* üremesi saptandığı gün antibiyotik revizyonu yapılamadan yatışının 9. gününde eksitus oldu. Etken olarak *A. flavus* saptanması sonrası olgu olarak literatüre sunulması için hasta yakınından onam alındı.

## TARTIŞMA

Organ nakil alıcıları ve tüm diğer immünesupresif tedavi alan hastalar fırsatçı patojen enfeksiyonları açısından tehdit altındadır. *Aspergillus* spp. immünesupresif hastalarda sıklıkla görülen bir fırsatçı patojen

olmakla birlikte; renal nakil hastalarında diğer nakillere kıyasla daha az sıklıkta görülmektedir ancak mortaliteye katkısı büyüktür. Aspergillus türleri içinde *A. flavus*, 2. sıklıkta görülmektedir. Yüksek dozda ve uzamış kortikosteroid kullanımı, hemodializ gerektiren organ yetersizliği ve potent immüno-supresif tedavi alımı; renal transplant sonrası invaziv aspergilloz için önemli risk faktörleridir.<sup>3</sup> Sık görülen lokal tutulumlar yanında bizim hastamızda olduğu gibi yaygın sistemik tutulama sebep olabilmesi ve diğer türlere göre daha mortal seyretmesi sebebiyle dikkatli olmak gerekir.

Yapılan çalışmalarda, *A. flavus*'un, *A. fumigatus*'a göre daha az sıklıkta pulmoner tutulum yaptığı görülmüş, immünkompetan hastalarda daha sıklıkla enfeksiyona yol açtığı görülmüş.<sup>1</sup> Pulmoner tutulumun *A. fumigatus* ve *A. flavus*'ta benzer olduğu; *A. flavus*'ta da aspergilloma, trakeobronşiyal enfeksiyon ve invaziv pulmoner aspergilloz olabileceği yapılan çalışmalarda görülmüştür.<sup>4</sup> Olgumuzda tipik yaygın akciğer tutulumu olması öncelikle *A. fumigatus*'u düşündürmekle birlikte, üremeler nihayetinde *A. flavus*'un da ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiği görülmüştür. *A. flavus* ve *A. fumigatus* tanısı benzer şekilde konulur. Tipik radyolojik ve klinik bulgular yanında, serumda beta-d glukon ve galaktomannan yüksekliği tanıya yardımcıdır.<sup>1</sup> Yapılan bazı çalışmalarda, *A. flavus*'ta, *A. fumigatus*'a göre daha fazla galaktomannan üretildiği görülmüş.<sup>5</sup> Yine başka bir çalışmada, serebral aspergillozu olan hastalarda, diğer organ tutulumlarına göre serumda daha yüksek galaktomannan saptandığı görülmüş.<sup>6</sup> Galaktomannanın belirgin yüksekliği *A. flavus* ve serebral aspergilloz açısından uyarıcı olabilir. Yapılan bir çalışmada, *A. flavus*'un diğer Aspergillus türleriyle kıyaslandığında dokuda BAL sıvısına göre daha fazla izole edildiği görülmüş.<sup>7</sup> Olgumuzda biyopsi yapılamamakla birlikte, BAL ile tanı sağlanamayan olgularda doku örneğinin tanıya daha çok katkı

sağlayacağı akılda bulundurulmalıdır. Tüm Aspergillus türlerinde ilk tedavi seçeneği vorikonazoldür.<sup>1</sup> *A. flavus* intrinsik olarak Amfoterisin B'ye dirençlidir ve *A. fumigatus*'a kıyasla triazol direnci nadir olarak gözlenir.<sup>2</sup> Olgumuzda ön planda Aspergillus enfeksiyonu düşünülmesi ve Aspergillus alt tiplerinden en sık *A. fumigatus* görülmesi sebebiyle vorikonazol tedavisi planlanmıştır ancak ilaç etkileşimi sebebiyle vorikonazol verilemediğinden Amfoterisin B verilmiştir. Özellikle santral lezyonların hızlı progresyonu, beklenen radyolojik yanıtın alınamaması daha az sıklıkla görülse de *A. flavus* bu hastalarda akla gelmelidir. Yine *A. flavus* üreyen olgularda, Amfoterisin B direnci tedaviyi düzenlerken göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **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:** İlknur Koç, Olcay Çiçek, Mehtap Pehlivanlar Küçük; **Tasarım:** İlknur Koç, Mehtap Pehlivanlar Küçük; **Denetleme/Danışmanlık:** İlknur Koç, Olcay Çiçek, Mehtap Pehlivanlar Küçük, Selçuk Kaya; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** İlknur Koç, Emine Sevil Ayaydın Mürtezaoğlu, Velicann Arda Eyüpoğlu; **Analiz ve/veya Yorum:** İlknur Koç, Mehtap Pehlivanlar Küçük; **Kaynak Taraması:** İlknur Koç; **Makalenin Yazımı:** İlknur Koç; **Eleştirel İnceleme:** İlknur Koç, Mehtap Pehlivanlar Küçük, Selçuk Kaya; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** İlknur Koç, Mehtap Pehlivanlar Küçük; **Malzemeler:** İlknur Koç, Mehtap Pehlivanlar Küçük.

## KAYNAKLAR

1. Krishnan S, Manavathu EK, Chandrasekar PH. Aspergillus flavus: an emerging non-fumigatus Aspergillus species of significance. *Mycoses*. 2009;52(3):206-22. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
2. 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](#)]
3. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(1):44-69. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]
4. Mori T, Matsumura M, Yamada K, Irie S, Oshimi K, Suda K, et al. Systemic aspergillosis caused by an aflatoxin-producing strain of Aspergillus flavus. *Med Mycol*. 1998;36(2):107-12. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
5. Swanink CM, Meis JF, Rijs AJ, Donnelly JP, Verweij PE. Specificity of a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for detecting Aspergillus galactomannan. *J Clin Microbiol*. 1997;35(1):257-60. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]
6. Khan ZU, Ahmad S, Mokaddas E, Said T, Nair MP, Halim MA, et al. Cerebral aspergillosis diagnosed by detection of Aspergillus flavus-specific DNA, galactomannan and (1-->3)-beta-D-glucan in clinical specimens. *J Med Microbiol*. 2007;56(Pt 1):129-32. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
7. Tarrand JJ, Lichtenfeld M, Warraich I, Luna M, Han XY, May GS, et al. Diagnosis of invasive septate mold infections. A correlation of microbiological culture and histologic or cytologic examination. *Am J Clin Pathol*. 2003;119(6):854-8. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]