

# Renal Transplant Alıcılarında Aspergillus Pnömonisi

Mehmet Usta\*, Alpaslan Ersoy\*, Mustafa Güllülü\*, Beyza Ener\*\*, Mehmet Karadağ\*\*\*, Mehmet Yavuz\*, Kamil Dilek\*, Mustafa Yurtkuran\*

\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı

\*\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

\*\*\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tb. Anabilim Dalı

## ÖZET

Renal transplant olgularında aspergillus enfeksiyonu kandida enfeksiyonunda olduğu gibi önemli bir risk oluşturur. Bu hastalarda mantar enfeksiyonları % 10 ile 20 oranında görülür. Aspergillus enfeksiyonu sıklıkla akciğerleri tutar, immün baskılanmış hastalarda, beyin, gastrointestinal sistem, karaciğer, tiroid, kemik ve deriyi de tutabilir. Yaygın aspergillus enfeksiyonunda böbrekler yaklaşık olarak % 10 enfekte olur. Biz de 106 vakalık transplant serimizde 4 (% 3.9) vakada Aspergillus pnömonisi saptadık. Bu vakaları literatür eşliğinde tartıştık.

*Akciğer Arşivi: 2001; 1: 25-28.*

**Anahtar Kelimeler:** Renal transplantasyon, aspergillus enfeksiyonu

## SUMMARY

### Aspergillus Pneumonia in Renal Transplant Recipients

Aspergillus infection is an important risk in renal transplantation recipients, as is candidiasis. Fungal infections occur in 10 to 20 per cent of such patients. Aspergillus infection frequently occurs in lungs. In the immunosuppressive patients, intracranial, gastrointestinal, hepatic, thyroid, bone, cutaneous, or cardiac involvement may occur. The kidneys are infected in about 0 per cent of patients with disseminated aspergillosis. We found to be Aspergillus pneumonia in 4 patients among our series of 106 transplant patients and discussed them with series in literature.

*Archives of Pulmonary: 2001; 1: 25-28.*

**Key Words:** Renal transplantation, Aspergillus infection

## Giriş

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalara yatkın olurlar. Enfeksiyonlara en sık maruz kalan organ ise akciğer olup komplikasyonların % 75 gibi büyük bir kısmını oluşturur. Bu hastalarda yeni oluşan akciğere infiltrasyonları tanı ve tedavide genellikle güçlük yaratır. Akciğer enfeksiyonları hastaların yaklaşık yarısında birden fazla enfeksiyon ajanı ya da enfeksiyon ile enfeksiyon dışı patolojilerin birlikteliği şeklinde görülür (1,2). En sık sorumlu organizmalar sırası ile bakteriler, viruslar, mantarlar ve parazitlerdir. Mantarlarda ise sorumlu patojenler, Cryptococcus neoformans, Aspergillus türleri, Candida türleri, Coccidioidomyces immitis,

Mukormikoz etkenleri ve Histoplasma capsulatum'dur (3). Aspergillus türleri bu tip hastalarda genellikle yüksek ateş, yan ağrısı, nefes darlığı, öksürük, hemoptizi ile seyreden nekrotizan, hızlı seyirli bir bronkopnömoni yapar. Ayrıca, kavitasyon, vasküler invazyon ve hemorajik infarktlar da oluşturabilir? Bu çalışmada kliniğimizde 1991-2000 yılları arasında takip edilen, yaşları 32-43 arasında değişen dört akciğer aspergillozlu renal transplant olgusunu sunmayı uygun gördük.

## Olgular

**Olgu-1:** E.A. 43 yaşında kronik piyelonefrit nedeniyle Eylül 99'da son dönem böbrek yetmezliğine giren erkek hastaya, canlı donörden alınan böbrek 28.9.99 tarihinde nakledilmiş. Üç'lü immün baskılayıcı (Prednisolon 20mg/gün, Azatiyopirin 100mg/gün, Siklosporin 100mg/gün) tedavisi al-

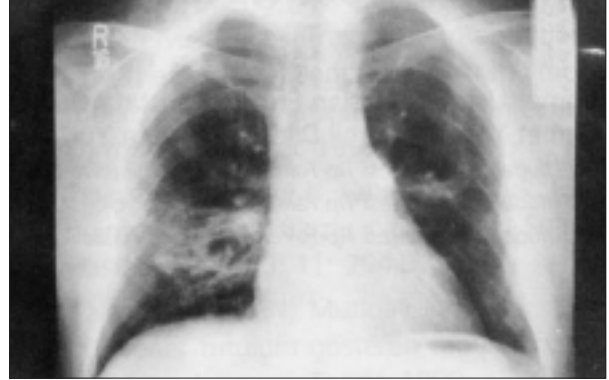
Yazışma Adresi: Dr. Mehmet Usta, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, 16059 Görükle/Bursa

Yazışma Adresi: Dr. Mehmet Usta, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, 16059 Görükle/Bursa

tında iken 12 ay sonra (Eylül 2000) ateş, öksürük, halsizlik nedeniyle nefroloji kliniğimize yatırıldı. Akciğer (AC) grafisi ve toraks tomografisinde (CT) sol AC üst lobta aspergillus enfeksiyonu ile uyumlu kavite ve içinde mantar topu mevcuttu. Tam kan tetkikinde; Lökosit 11400/mm<sup>3</sup>, Hemoglobün 13g/dl, Trombosit 174000/mm<sup>3</sup>, periferik yayma; % 81, Polimorf nükleer lökosit (PNL), % 9 çomak, % 2 eozinofil, % 8 Lenfosit saptandı. Klinik bulgular radyoloji ile desteklendikten sonra mantar enfeksiyonu ile ilgili balgamın direkt incelemesi ve kültürü yapıldı. Amfoterisin-B 1.5 mg/kg/gün dozunda ampirik tedavi hemen başlandı. Balgam ve bronkoalveoler lavaj (BAL)'da direkt incelemede bir özellik saptanmadı, kültürde üreme olmadı. Direkt inceleme ve kültürle kesin tanı sağlanamamakla beraber verilen ampirik amfoterisin-B tedavisine cevap alındı. Tedavinin 64. gününde klinik ve radyolojik olarak tam düzelme oldu ve tedavisi kesildi.

**Olgu-2:** M.M. 34 yaşında erkek hastaya, nedeni bilinmeyen son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle Şubat 96'da canlı donörden alınan böbrek nakledildi. Üç'lü immün baskılayıcı (Siklosporin 150 mg/gün, Azathiopirin 100mg/gün, Prednisolon 30mg/gün) tedavi altında iken 48 ay sonra (Şubat 2000) genel durumunda bozulma, ateş, öksürük ve balgam çıkarma nedeniyle nefroloji kliniğimize yatırıldı. Akciğer grafisi ve torak CT'de her iki akciğer alt lob superior segmentlerin santalinde düzensiz sınırlı kavite alanı olan konsolidasyonlar izlenmekteydi (Resim 1,2). Lökosit 12200/mm<sup>3</sup>, Hemoglobün 11.8g/dl, Trombosit 274000/mm<sup>3</sup>, Periferik yayma; %71 (PNL), % 8 çomak, % 1 eozinofil, % 20 Lenfosit bulundu. Hasta nefroloji kliniğine yatırılarak kültürleri alındı (balgam ve kan); meropenem 2g/gün başlandı. Ancak tedavinin 3. gününde cevap alınamayınca vankomisin 1.5g/gün eklendi. Mevcut ikili tedaviye de cevap alınamadı. Balgamda direkt incelemede mantar, tüberküloz basili dahil bir özellik saptanmadı ve kültüründe üreme olmadı. Klinik ve radyolojik olarak aspergillus enfeksiyonu düşündürmesi nedeni ile ampirik olarak amfoterisin-B 1.5mg/kg/gün dozunda tedavi başlandı. Hastanın yatışında BAL da yapıldı. BAL materyalinde de üreme olmamasına rağmen tedavinin 4. gününde klinik olarak cevap alındı ve 96. gününde hem klinik hem de radyolojik olarak tam düzelme sağlandı (Resim 3).

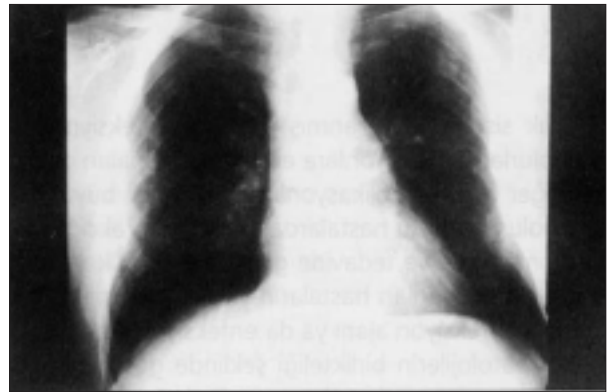
**Olgu-3:** S.Ö. 38 yaşında, kronik piyelonefrit nedeniyle son dönem böbrek yetmezliği gelişen erkek hastaya Mart 2000'de canlı donörden alınan böbrek



Resim 1:



Resim 2:



Resim 3:

rek nakledildi. Üç'lü immün baskılayıcı (Siklosporin 100mg/gün, Azotiyopirin 50mg/gün, Prednisolon 20mg/gün) tedavi başlandı. Poliklinik takibimizde tedavisini alan hasta, 5 ay sonra (Temmuz 2000) nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkarma şikayetleri nedeniyle nefroloji kliniğine yatırıldı. Akciğer grafisi ve toraks CT'de sol AC üst lob posterior segmente ince duvarlı kavite lezyonu

yonlar saptandı. Lökosit 9800/mm<sup>3</sup>, hemoglobin 12.8g/dl, trombosit 198000/mm<sup>3</sup>, Periferik yayma; % 78 PNL, % 13 Çomak, % 2 Monosit, % 17 Lenfosit saptandı. Hastanın yatışında balgam direkt inceleme, kültürü ve kan kültürü gönderildikten sonra profilaktik olarak sulperazon 3g/gün ile vankomisin 2g/gün başlandı. Hastanın klinik olarak progresyon göstermesi üzerine ampirik olarak 4. günde amfoterisin-B ile 1.5mg/kg/gün dozunda tedavi başlandı. Tedavinin 3. gününde ateş ve klinik cevap alındı. 45. günde klinik ve radyolojik olarak tam düzelme sağlandı.

**Olgu-4:** S.G. 36 yaşında erkek hastaya, nedeni bilinmeyen son dönem böbrek yetmezliği nedeni ile Şubat 2000'de canlı donörden alınan böbrek nakledildi. Üç'lü immün baskılayıcı (Siklosporin 200mg/gün, Azotiyopirin 100mg/gün, Prednisolon 30mg/gün) tedavi alan hastada 46 gün sonra (Mart 2000) ateş, öksürük ve halsizlik şikayetleri başladı. Akciğer grafisi ve toraks CT'de her iki AC'de yaygın pnömonik infiltrasyonlar tespit edildi. Lökosit 14000/mm<sup>3</sup>, Hemoglobin 14.1g/dl, Trombosit 263000/mm<sup>3</sup>, Periferik yayma; % 76 Polimorf nükleer lökosit (PNL), %9 Çomak, % 1 Monosit, % 14 Lenfosit. Kültürleri için kan ve balgam alındıktan sonra geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlandı (Sulperazon 3g/gün, Vankomisin 1.5g/gün). Pneumocystis carinii için profilaktik olarak trimetoprin-sulfametoksazol 400 mg/gün alıyordu. Klinik ve radyolojik olarak cevap alınmayınca tobramisin 350mg/gün eklendi. Bu süre içinde BAL yapıldı ve alınan materyal kültüre gönderildi. Tüm bu tedavilere rağmen enfeksiyon progresyon gösterdi. Balgam ve BAL örneklerinde aspergillus türü mantarı üremesi üzerine amfoterisin-B ile 1.4mg/kg/gün dozunda tedavi başlandı. Enfeksiyon kontrol altına alınmadı ve hastanın genel durumu giderek bozuldu; 13.09.98'de solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

### Tartışma

Cerrahi teknikte ve immün baskılayıcı tedavide kaydedilen tüm gelişmelere rağmen, transplantasyon sonrası gelişen enfeksiyöz komplikasyonlar morbidite ve mortaliteyi hala ciddi bir şekilde etkilemektedir. Bunların içinde mantar enfeksiyonları önemli bir yer tutmaktadır. Retrospektif

bir analizde 512 böbrek transplant alıcısının 18'inde invazif fungal enfeksiyon (%3.5) bildirilmiştir. Bunların 4'ü Aspergillus'a bağlı pnömonilerdir (4). Aspergillus cinsi küf mantarları çevrede, özellikle çürüyen bitkiler üzerinde yaygın olarak bulunmakta, bağışık özüllü hastalarda, kronik granulomatöz hastalığı olan kişilerde veya solunum yolunun anatomik bozukluğu olan bireylerde, fırsatçı akciğer enfeksiyonuna neden olabilmektedir (5,6). Aspergillus sporlarının solunum yolundan girmesi ile akciğer aspergillusuna ilişkin değişik klinik tablolar ortaya çıkar. Bu klinik tablolar; allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA), mantar topu (aspergilloma), akut invazif aspergilloz ve kronik nekrotizan aspergillozdur. Klinik şekil, hastanın immünolojik durumu ile yakından ilgilidir (5-10). A. Fumigatus, A. Flavus ve A. Niger pulmoner hastalık yapabilir (7). Akciğer enfeksiyonlarında etken olarak en sık saptanan tür; A fumigatus'tur. Enfeksiyonun primer odağı akciğerlerdir. Yüksek ateş, yan ağrısı, nefes darlığı, öksürük ve hemoptizi ile seyreden nekrotizan hızlı seyirli bir bronkopnömoni gelişir. Dört olgumuzda gelişen akciğer aspergillus enfeksiyonu, aspergillus'un değişik klinik tablolar arasında pnömonik infiltrasyon, kaviter lezyonlar ve mantar topu şeklindeydi. Literatürde olduğu gibi olgularımızda da ateş, yan ağrısı, öksürük ve nefes darlığı gibi benzer semptomlar vardı. Özellikle mantar topu kliniği ile seyreden olgularda hemoptizi komplikasyonu olgularımızın hiçbirinde tespit edilmedi (5,6). Bir hasta dışındaki hastalarımızda mantar topu (aspergilloma) ve kaviter lezyonlar tespit edildi. Mantar topu (aspergilloma); tüberküloz, bronşektazi, sarkoidoz, pnömokonyoz, vb. Nedenlerle önceden oluşan kavitelerde gelişmesine rağmen, olgularımızda kavitasyon yapan patolojik herhangi ibir durum yoktu. Hastalarımızda olduğu gibi mantar çoğu kez üst loblarda, bazen de alt lobların apikal segmentlerinde görülür. İmmün baskılanmış hastalarda aspergillus enfeksiyonu, akciğer tutulumu yaygın ve sıklıkla organ dışı tutulum birlikte görülmesine rağmen (1,3,4,6-10) bizim bir olgumuzda yaygın akciğer tutulumu vardı. Ancak hiçbir olgumuzda akciğer dışı tutulumu tespit edilmedi. Olguların immün baskılayıcı tedavi (tüm immün baskılayıcı ilaçlar oral tedavi şeklinde idi) dozları azaltılarak, 1.4-1.5mg/kg/gün arasında değişen dozlarda amfoterisin-B tedavisi başlandı.

İki-üç aylık tedavi sonrası üç olgu klinik ve radyolojik olarak tamamen düzeldi. İlk iki olgumuzda olduğu gibi 4. olgumuzda da başka bakteriel pnömoni düşünülerek geniş spektrumlu ikili antibiyoterapi başlandı, cevap alınamayınca bu olgumuza daha sonra tobramisın tedavisi ilave edildi. BAL ve balgam materyalinde aspergillus üremesi üzerine 1.4mg/kg/gün dozunda amfoterisin-B eklendi. Transplantın 5. gününden itibaren profilaktik olarak trimetoprin-sulfametaksazol alıyordu. Bute-davilere rağmen klinik ve radyolojik olarak enfeksiyon progresyon gösterdi. Solunum yetmezliğine girmesi sonucu hasta kaybedildi. Olgularımızda ne balgam direkt incelemede ne de kültürde tüberküloz basili saptandı. Medikal tedavi ile birinci olgu 64 günde, ikinci olgu 96 günde, üçüncü olgu da 45. günde klinik ve radyolojik olarak tam düzeldi ve kaviterin cerrahi rezeksiyonuna gerek görülmedi.

Sonuç olarak, böbrek alıcısında enfeksiyonlar içinde mortalitesi en yüksek olan klinik tablolarından biri pnömonilerdir. Bu nedenle bu vakalara yaklaşımda enfeksiyöz ajan olarak Aspergillus da mutlaka düşünülmesi ve laboratuvar olarak doğrulanması da yüksek risk altındaki hastalara ampirik tedavi erken başlanması olgularımızda olduğu gibi hayat kurtarıcıdır.

### Kaynaklar

1. Rosenow EC III, Wilson WR, Cockerill FR III. Pulmonary disease in the immunocompromised host. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 473-87.
2. Uçan ES. İmmünsüprese hastalarda enfeksiyon dışı akciğer patolojileri. Uçan ES (ed). *Pnömoniler: Bir Devrin Uyanışı*, İzmir: Saray Tıp Kitapevi, 1996: 207-24.
3. Cohen , Hopkin J, Kurtz J. Infectious complications after renal transplantation. In: Morris PJ (ed). *Kidney transplantation: Principles and practise*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1988: 533-73.
4. Nampoory MR, Khan ZU, Johny KV et al. Invasive fungal infections in renal transplant recipients. *J Infect* 1996; 33: 95-101.
5. Richardson MD, Warnock DW. *Fungal diagnosis-infection and management*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1993; 92: 103, 115, 123.
6. Vidinel İ. *Akciğer Hastalıkları*. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi, 1989: 173.
7. Pennington JE. Opportunistic fungal pneumonias: Aspergillus, Mucor, Candida, Torulopsis: In: Pennington JE, ed. *Respiratory infections: Diagnosis and management, Second Edition*. New York, Raven Press, 1988: 443.
8. Pursell KJ, Terzak EE, Armstrong D. Aspergillus species colonisation and invasive disease in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 141.
9. Pennington JE. Aspergillus. =In: Sarosi GA, Davies SF, eds. *Fungal Disease of the Lung, Second Edition*. New York, Raven Press, 1993: 133.
10. Wheat LJ. Fungal infections in the immunocompromised host. In: Rubin RH, Young LS- Russel PS, eds. *Clinical Approach to Infections in the Compromised Host*. New York, Plenum Medical Bock Company, 1994: 211.
11. Khoo SH, Denning DW. Invasive aspergillosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 41.
12. Grigouri D, Delacretaz J, Borelli D. *Lehrbuch der medizinischen Mykologie*. Bern. Verlag Hans Huber, 1984: 235, 265, 403.