

## SUBAKUT NEKROTİZAN PULMONER ASPERGİLLOZİS: OLGU SUNUMU

### SUBACUTE NECROTIZING PULMONARY ASPERGILLOSIS: CASE REPORT

Sezen ŞENİRMAK ÖZDEN <sup>1</sup>      Gürkan ERTUĞRUL <sup>1</sup>      Şevket DERELİ <sup>1</sup>  
Can BİNÇMEN <sup>2</sup>      Rifat ÖZACAR <sup>1</sup>

Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

<sup>1</sup> Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği

<sup>2</sup> Mikrobiyoloji Laboratuvarı

**Anahtar sözcükler:** Aspergillozis, akut, nekrotizan

**Key words:** Aspergillosis, acute, necrotizing

#### ÖZET

Kronik nekrotizan pulmoner aspergillozis genellikle var olan akciğer hastalığı veya immun sistem bozukluğu nedeniyle meydana gelen lokal savunma bozukluğu olan hastalarda görülen subakut bir enfeksiyondur.

Altmış bir yaşında KOAH tanısı olan erkek hasta siyanoz, ilerleyici dispne ve balgam çıkarma yakınması ile başvurdu. İki hafta süreli geniş spektrumlu antibiyotik, bronkodilatatör ve steroid tedaviye rağmen semptomları ilerledi. Göğüs radyografisi ve BT'de sol alt lob superior segmentte infiltrasyon görüldü. 1 ay içinde klinik durumu bozuldu ve aynı dönemde çekilen BT'de sol alt lobda miçetoma içeren kavite ve plevral efüzyon görüldü. Bronşial lavaj ve balgam kültüründe Aspergillus sp. üredi ve malignite saptanmadı.

Başlanan Amfoterisin B lipid kompleks tedavisi ile tedaviden 1 ay sonra klinik ve radyolojik bulgularda düzelme saptandı. Tedaviye İtrakonazol ile devam edildi, başlangıç semptomları geriledi ve radyografik düzelme devam etti.

Olgumuzu erken tanınip tedavi edilmiş olması ve tedavinin başarılı olması nedeniyle literatür eşliğinde sunduk.

#### SUMMARY

Chronic necrotizing pulmonary aspergillozis is a subacute infection most commonly seen in patients with altered local defense due to preexisting pulmonary disease or in patients with risk factors that alter systemic immune status.

A sixtyone-year-old male patient diagnosed with COPD presented cyanosis, worsening dyspnea and sputum production. Despite two weeks of broad-spectrum antibiotic, bronchodilator and steroid therapy, his symptoms progressed. His chest radiograph and CT scan revealed an infiltration at superior segment of left lower lobe (LLL). In 1 month, his clinical condition deteriorated and subsequent CT scan showed cavity in LLL with mycetoma and pleural effusion. Aspergillus sp. grew in bronchial washing and sputum cultures and cytology revealed no malignancy.

After 1 months of treatment with amphotericin B lipid complex (ABLC), clinic and radiographic findings improved significantly. Therapy continued with itraconazole, during 3 months and his initial symptoms resolved and radiographic improvement is continued.

We report this case as he was early diagnosed and treated successfully by reviewing the literature.

## GİRİŞ

Aspergillus küfleri doğada yaygın olarak bulunur. Normal konakta deri yaralarını, yanık yüzeyini ve travmalı korneayı ikincil olarak enfekte edebilir. Sıklıkla ev tozu ve yiyeceklerin üzerinde bulunan aspergillus küfleri hastane ortamında da benzer bir kontaminasyona yol açar. Aspergillus sp., artmış immün yanıtla bağlı hipersensitivite pnömonisi ve allerjik bronkopulmoner aspergillozis'e yol açabilmektedir. İnsanlarda en sık etken Aspergillus fumigatus'tur. İmmün yetmezlikli ve HIV(+) konaklarda ise aspergillus sporları havayolları boyunca yayılarak ve akciğer parankimini invaze ederek, çoğunlukla ölümcül seyirli invaziv pulmoner aspergillozis'e neden olur. Konakta belirgin immün yanıt olduğunda veya invazyon gelişmediğinde ise aspergillus suşları genellikle önceden varolan kaviteelerde aspergillus yumakları (aspergilloma, miçetoma) oluşturur (1-4).

Hastalığın seyrine ışık tutması açısından kliniğimizde KOAH akut alevlenme ön tanısı ile yatan nazokomiyal pnömoni kliniğini taklit eden ve daha sonra subakut nekrotizan pulmoner aspergillozis tanısı alan olguyu tartışmayı uygun bulduk.

## OLGU

5 yıldır KOAH tanısıyla düzenli oral ve inhale bronkodilatatör kullanan 61 yaşındaki erkek olgu son iki haftadır giderek artan nefes darlığı, halsizlik ve balgam çıkarma yakınması ile kliniğimize yatırıldı. 60 paket yılı sigara, alkol kullanımı ve tüberküloz temas öyküsü vardı. 16 yıl pamuk işleme ve 14 yıl da metal işleme sektöründe çalışmıştı. Fizik bakıda dispne ve siyanoz mevcuttu. Göğüs ön arka çapı artmış, dinlemekle bilateral solunum sesleri azalmıştı. Eritrosit sedimentasyon hızı 70 mm/saat, lökosit sayısı 11500/mm<sup>3</sup>, arteriyel kan gazı analizi normokapnik hipoksemikti. Balgam direk bakısında bol polimorf nüveli lökosit saptandı. Ancak rutin

bakteriyel kültürde üreme olmadı. Homojenizasyonla balgam ARB bakısında basil saptanmadı. Başvuru postero-anterior (PA) akciğer radyogramında bilateral hiperinflasyon görünümü dışında bulgu yoktu (Resim 1).



**Resim 1.** Başvuru PA akciğer radyogramında bilateral parlaklık artışı.

Hastaya II. kuşak sefalosporin, inhale bronkodilatatör ve inhale İV steroid başlandı. Tedavinin birinci haftasında ateş, lökositoz (20800/mm<sup>3</sup>) ortaya çıktı. PA akciğer radyogramı ve toraks bilgisayarlı tomografide (BT) sol alt lob süperior segmentte içinde hava bronkogramı gösteren infiltrasyon görülmesi nozokomiyal pnömoni lehine değerlendirildi ve tedavi yeniden düzenlendi (Resim 2a,b). Uygulanan fiberoptik bronkoskopide endobronşiyal lezyon saptanmadı, örneklerin kültüründe etken üremedi ve ARB izlenmedi. Sitolojik inceleme benign rapor edildi.

Olgu nozokomiyal pnömoni tedavisi almakta iken balgam ve bronş aspirasyonu kültürlerinde Aspergillus sp. üredi. Kontrol toraks BT'de aynı lob içinde miçetoma içeren kaviteasyon ve sıvı saptandı (Resim 3a,b).

Hastaya steroid ve parasetamol premedikasyonu ile lipid kompleks amfoterisin E



**Resim 2a.** Olguda ortaya çıkan sol alt lob superior segment infiltrasyonu PA akciğer radyogramındaki infiltrasyon.



**Resim 2b.** Toraks bilgisayarlı tomografide infiltrasyon ve pleval kalınlaşma.



**Resim 3a,b.** Olgunun tedavi başlangıcı PA akciğer ve toraks BT kesitlerinde solda serbest pleval sıvı ve sol alt lob superior segmentte kavite ve mantar topu.



(ABLC) 5 mg/kg/gün (300 mg) başlandı. Serum kreatinin düzeyinde ılımlı yükselme dışında (maksimum 2.5 mg/dl) yan etki gözlenmeyen hastada bir aylık tedavi sonunda (toplam doz 9 gr) belirgin radyolojik yanıt

izlendi. Halen itrakonazol tedavisinin (400 mg/gün) altıncı ayında olan olguda radyolojik yanıt devam etmekte olup nüks lehine bulgu saptanmamıştır (Resim 4-6).



**Resim 4a.** Bir aylık tedavi sonrası kontrol akciğer radyogramında sol plevral sıvıda gerileme ve **b.** Toraks BT'de kavitede küçülme.



**Resim 5.** Tedavinin 2. ayında toraks BT'de kavite izlenmiyor.

**Resim 6.** Tedavinin 5 ayında toraks BT'de izlenen sekel değişiklikler.

### TARTIŞMA

Kronik nekrotizan aspergillozis'in tanısı akciğer biyopsi örneklerinde parankime invazyon gösteren tipik aspergillus hiflerinin gösterilmesi ve kültürde *Aspergillus* sp. üretilmesi ile kesin olarak konabilmektedir. Ancak olgumuzda olduğu gibi fungal invazyon gösterilemediği durumlarda klinik tanı balgam, bronş aspirasyonu, perkutanöz akciğer aspirat-

ları veya akciğer biyopsi örneklerinde *Aspergillus* sp. üretilmesi, disemine aspergillozis dışlanması ve antifungal tedaviye klinik yanıt tanı koydurucudur (2,3).

İlk kez 1981 yılında Geftter ve arkadaşları aspergillozis yarı invaziv pulmoner aspergillozis olarak tanımlanan lokal invaziv formunu bildirdiler. Tüm hastalarda genel düşüklük, alkolizm ve malignite gibi değişik

düzeylelerde immün baskılanma vardı. Birkaç ay sonra Binder ve arkadaşları benzer lokal invazyon bulguları gösteren 4 olguya ve önceden yayınlanmış 22 olguya dayanarak bu hastalığa kronik nekrotizan pulmoner aspergillozis (KPNA) adını verdiler. Olguların çoğunda altta yatan bir akciğer hastalığı (kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve geçirilmiş tüberküloz) ve kortikosteroid tedavi öyküsü vardı. Bu olgulara amfoterisin-B, 5-flusitozin ve cerrahi rezeksiyon tedavileri uygulanmıştı (3,5,6).

Aspergillozis'te hastalığın lokal veya dissemine olması, konakçının immün yanıtı tarafından belirlenmektedir. KPNA gelişimine yol açan lokal veya sistemik immün yetmezlik nedeni sıklıkla bir akciğer hastalığıdır (%78). Bunların arasında kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) en sık rastlanandır ve bu hastalarda özellikle üst loblardaki büllöz amfizem alanlarında mukosilyer klirensin bozulması sonucu gelişen lokal immün yetmezlik KPNA'ya zemin hazırlar. Sarkoidoz, granülomatöz akciğer hastalıkları, diffüz interstisyel akciğer hastalıkları veya rezeksiyonlar da akciğerin yapısını bozarak fungal enfeksiyonların gelişimini kolaylaştırır (2,3,7-9).

KPNA'da en belirgin semptomlar, kronik öksürük, balgam çıkarma ve kilo kaybıdır. Hemoptizi ancak olguların %10'unda bildirilmiştir. Radyolojik olarak plevral kalınlaşmanın eşlik ettiği üst lob kaviteleri saptanır. Eski incelemelerde görülmeyen miçetoma, olguların yarısında bulunabilir. Üst loblarda plevral kalınlaşmanın eşlik ettiği infiltrasyonların erken bulgu olabileceği bildirilmişse de ilk kez olgumuzda infiltrasyon, kavitasyon ve miçetoma oluşumu gösterilebilmiştir (2,3,7-9,10).

KPNA'da ortalama tanı süresi 7 ay gibi çok uzun bir süre olup, gecikmiş tanıya çok sık rastlanmaktadır. Saraceno ve arkadaşları bu süreyi üç aya indirilebilmiştir. Tanıya daha erken dönemde ulaşabilmek için, balgamda ARB'nin üç kez negatif bulunması, bronkoskopi ve transbronşiyal akciğer biyopsisi

alınması, histopatolojik invazyon saptanmazsa, mikolojik kültür sonuçlarının beklenmesi önerilmektedir. Ayrıca bronkoskopik örneklerde rastlanabilecek olan kalsiyum oksalat kristallerinin *Aspergillus niger* enfeksiyonu açısından uyarıcı olduğu belirtilmektedir (3,8).

KPNA tedavisinde amfoterisin-B, 5-flusitozin, itrakonazol, cerrahi ve kombinasyonları uygulanmaktadır. Amerika kaynaklı yayınlarda genellikle intravenöz amfoterisin-B uygulaması ile %40'larda tedavi başarısı elde edilmiştir. İntrakaviter amfoterisin B uygulanan 11 olguda %80 etkinlik sağlanmıştır. Bu yüksek oranda tedavi başarısı, lokal penetrasyon artışından ve ilacı yüksek doz uygulayabilme şansından kaynaklanmaktadır. Flusitozin (5-FC), 5-fluorosil ile floksuridin'den sentez edilen, pirimidin metabolizmasını ve protein sentezini etkileyen bir ilaçtır. Miyelosupresyon yapması nedeniyle sadece yedi hastada kullanıldığı rapor edilmiştir (3,6,11).

İtrakonazol tedavisinin halen en sık kullanılan ve en etkin tedavi olduğu bildirilmektedir. İki çok merkezli çalışmada (44 ve 14 olgu) %90'lara varan oranda düzelme bildirilmektedir. Dupont, 200-400 mg/gün dozunda oral itrakonazol'ü bir ila 7 ay arasında uygulamış, 10,9 aylık izlem boyunca hastaların hiçbiri kaybedilmemiştir. Ancak 3/14 olguda ilaç kesildikten sonra nüks gelişmiştir. DeBeule ve arkadaşları çalışmasında 29/44 olguda düzelme gözlenmiş ve mikolojik eradikasyon oranı %71 bulunmuştur. İtrakonazol dozu 100-400 mg/gün olup tedaviye 1 ile 18 ay arasında devam edilmiştir (3). Wong ve ark. (12) ise, 9 olguluk bir seride 4'ü amfoterisin B ile birlikte 8 itrakonazol tedavisi alan KPNA olgusunun 6'sında yanıt almışlardır. Olgumuzda mikolojik eradikasyonu üç haftalık amfoterisin-B tedavisinden sonra sağlandı ve tedavinin 7. ayında itrakonazol devam edilmektedir.

KPNA'da eşlik eden hastalıklar, toksik ilaçlar ve tanıda gecikmeler nedeniyle prognoz kötüdür ve ABD kaynaklı yayınlarda mortalite %39'lara çıkmaktadır. Ancak son yıllar-

da yayınlanan Avrupa kaynaklı büyük serilerde hem yaş ortalamasının daha genç (45'e 59), hem genel durumun daha iyi olması, doğru tanı ve daha az toksik itraconazol tedavisi ile mortalite %10'larda bildirilmektedir (3).

Sonuçta, olgumuz hastalığın başlangıç döneminin tam olarak gösterilebildiği bir olgudur ve KPNA'da da subakut bir başlangıç dönemi olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak eşlik eden hastalıklar, immün yetersizlikler ve tanıda gecikmeler, birkaç hafta süren bu başlangıç fazının atlanmasına neden olmaktadır. Olgumuza 6 haftada tanı konuldu, tüberküloz kültür sonuçlarının beklenmesi

ve ilaç sağlanması çalışmaları nedeniyle 8 haftanın sonunda ilaç tedavisine başlanabildi. Özellikle lokal immün yetersizliği olan hastalarda, akciğer radyogramlarında yeni infiltrasyonlar ortaya çıktığında balgam ve bronş aspirasyonu örneklerinde etken üretilmediğinde, akciğerin mantar infeksiyonlarının akla gelmesi, kültür ve biyopsi örneklerinde mikolojik incelemenin yapılması gerektiğine inanıyoruz. Göğüs Hastalıkları hekimlerinin bu hastalıkla ilgili deneyimi arttıkça hastalığın daha erken dönemde tanılması sağlanacak ve erken tedavi uygulamaları ile mortalitenin yüksek olduğu bu hasta grubunda başarılarımız artacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Dokuzoğuz B. HIV/AIDS ve fırsatçı infeksiyonlar. Uzun Ö, Ünal S (ed). Güncel bilgiler ışığında infeksiyon hastalıkları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2002; 969-82.
2. Sugar MA, Olek EA. Aspergillus syndromes, mucormycosis and pulmonary candidiasis. In: Fishman PA(ed). Pulmonary diseases and disorders. New York. Mc Graw-Hill Com. 1998: 2266-87.
3. Saraceno JL, Phelps DT, Ferro TJ, Futerfas R, Schwartz DB. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. Approach to management. Chest 1997; 112: 541-8.
4. Tabak L. Akciğerin fungal infeksiyonları, Nokardiyo, Aktinomikoz. Arseven O(ed). Akciğer Hastalıkları. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2002: 263-72.
5. Hafeez I, Muers MF, Murphy SA, Evans EGV, Barton RC, McWhinney P. Non-tuberculous mycobacterial lung infection complicated by chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. Thorax 2000; 55: 717-9.
6. Filippou N, Papachristou K, Ilias I, Pefanis A, et al. Case report. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patient treated with liposomal amphotericin B. Mycoses 2000; 43(7-8): 313-5.
7. Caras WE, Pluss JL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: pathologic outcome after itraconazole therapy. Mayo Clin Proc 1996; 71: 25-30.
8. Kimmerling EA, Fedrick JA, Tenholder MF. Invasive aspergillosis niger with fatal pulmonary oxalosis in chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1992; 101: 870-2.
9. Eliot JA, Milne LJR, Cumming D. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis treated with itraconazole. Thorax 1989; 44: 820-1.
10. Franquet T, Müller NL, Gimenez A, Domingo P, et al. Semiinvasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease. AJR 2000; 174: 51-6.
11. Klein NC, Cunha BA. New antifungal drugs for pulmonary mycoses. Chest 1996; 110: 525-32.
12. Wong PC, Fung SL, Lee J, Wong CF, et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. A report of 9 cases with analysis of clinical picture, risk factors and treatment for outcome correlation. Monaldi Arch Chest Dis 2001; 56(3): 202-7.

#### Yazışma Adresi:

Dr. Sezen ŞENIRMAK ÖZDEN  
İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 12. Servis  
35110 Yenışehir / İZMİR  
Tel : 0 232 4333333 / 246-403  
E-mail: ssenirmak@hotmail.com