

İMMÜN KOMPETAN BİR HASTADA İNTRAKRANİAL ASPERGİLLOZ

INTRACRANIAL ASPERGILLOSIS IN AN IMMUNOCOMPETENT PATIENT

Nuriye TAŞDELEN FIŞGIN¹, Nihat ÇANDIR¹, Mustafa SÜNBL¹

ÖZET: İntrakranial aspergilloz, nadir görülen ancak mortalitesi yüksek bir klinik tablodur. Bu raporda, 43 yaşında immün kompetan bir erkek hastada gelişen ve mortal seyreden intrakranial aspergilloz olgusu sunulmaktadır. Halsizlik ve yürüme zorluğu nedeniyle hastaneye başvuran ve kranial tomografide beyin kitlesi tespit edilen hastanın öyküsünden, 18 ay önce yine intrakranial kitle varlığı nedeniyle operasyon geçirdiği belirlenmiştir. Nöroşirurjik cerrahi sonrası, ateşin 39°C, lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerlerinin yüksek ve operasyon yerinde pürülan akıntının olduğu saptanmıştır. Operasyon materyalinin patolojik incelemesinin aspergillozu işaret etmesi üzerine hastaya klasik amfoterisin B tedavisi başlanmış ve 18.günde lipozomal forma değiştirilmiştir. Flep bölgesinden alınan eksuda kültüründe *Aspergillus fumigatus* üretilen hastanın immüno globulin ve kompleman düzeyleri normal bulunmuştur. Daha sonraki kranial magnetik rezonans incelemesinde, pansinüzit ve ethmoid sinüslerde destrüktif lezyonların görülmesi üzerine tedaviye kaspofungin eklenmiştir. Amfoterisin B tedavisinin 83. ve kaspofungin tedavisinin 10.gününde beklenen iyileşme sağlanamadığından hasta yeniden operasyona alınmıştır. İkinci operasyon materyalinin kültürlerinde bakteriyel ve fungal üreme saptanmamış, histopatolojik incelemede ise mikroabse odakları ve kronik inflamasyon tespit edilmiştir. Operasyon sonrası tekrar akıntısı başlayan ve ateşi yükselen hastanın sol gözünde kısmi görme kaybı gelişmiştir. Akıntı materyalinden yapılan kültürde üreme saptanmazken, direk mikroskopik incelemede septalı hifler görülmüştür. Hasta, yakınlarının isteği ile oral itrakonazol verilerek taburcu edilmiş, ancak bir ay sonra kaybedilmiştir. Sonuç olarak, altta yatan herhangi bir immün süpresyon saptanmayan olgumuza, bulaşın birbuçuk yıl önce geçirdiği operasyon sırasında olduğu düşünülmüş ve özellikle nöroşirurji operasyonlarından sonra hastaların aspergilloz açısından daha yakından takip edilmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: İntrakranial aspergilloz, *Aspergillus spp.*

ABSTRACT: Intracranial aspergillosis is a rare clinical picture, but the mortality rate is very high. In this report, an immunocompetent 43 years old male patient with mortal intracranial aspergillosis was presented. The patient has been admitted to Neurosurgery Clinics of our hospital with the complaints of weakness and walking difficulties. In the cranial tomography a brain mass was detected, and his medical history revealed that he had experienced an operation 18 months ago because of

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun. (nuriyeff@omu.edu.tr)

another intracranial tumour. After the operation his fever was high (39°C), the leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate and CRP values were increased, and purulent discharge was present in the operation site. As the pathological examination of the operation material have suggested aspergillosis, conventional amphotericin B treatment was started initially, but has changed to liposomal form 18 days later. *Aspergillus fumigatus* has been grown on the exudate culture collected from flap region. The levels of immunoglobulins and complement components of the patient were found normal. Since his next cranial magnetic resonance result indicated the presence of pansinusitis and destructive lesions in ethmoid sinuses, caspofungin was added to the therapy. The patient has reoperated since there was no clinical and laboratory progress at the 83rd day of amphotericin B, and 10th day of caspofungin therapy. Bacterial and fungal cultures of specimens collected during the second operation yielded negative results, however microabscesses and chronic inflammation foci were detected in histopathological examination. Fever and purulent discharge recurred in the patient after the second operation and visual defect has developed in his left eye. There was no bacterial or fungal growth in the discharge material, but direct microscopy have showed the presence of septate hyphae. The patient was discharged from the hospital by his family request with oral itraconazole treatment, however, he died one month later. Since no immunosuppressive status was detected in our patient, the transmission was thought to occur during the operation which he had experienced one and half year ago. In conclusion, the patients who experience neurosurgery should be followed-up carefully in terms of aspergillosis.

Key words: Intracranial aspergillosis, Aspergillus spp.

GİRİŞ

Aspergillus türleri doğada, toprakta, suda ve çürümüş bitkilerde yaygın olarak bulunurlar. Hastane ortamı bu mikroorganizma için rezervuar görevi görebilmektedir. Özellikle hastane havasında, yer döşemelerinde, havalandırma sistemlerinde ve yemeklerden alınan örneklerde saptandığı bildirilmektedir¹.

İntrakranial aspergiloz santral sinir sisteminin nadir görülen bir enfeksiyonudur. Etken sıklıkla *Aspergillus fumigatus*'tur². İntrakranial aspergiloz, tanıdaki güçlükler nedeniyle uygun tedaviye rağmen ölümcül seyreden önemli bir klinik tablodur³. Bu raporda, immün kompetan bir hastada gelişen iyatrojenik kaynaklı intrakranial aspergiloz olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Kırk üç yaşında erkek hasta, iki aydır halsizlik, bitkinlik ve yürüme zorluğu nedeniyle Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Kliniğine başvurdu. Kranial tomografi incelemesinde beyinde kitle tespit edilmesi üzerine yatırıldı. Öyküsünde, birbuçuk yıl önce baş ağrısı ve epileptik nöbet yakınması nedeniyle yapılan inceleme sonucunda intrakranial kitle tespit edildiği öğrenildi. Bunun üzerine dış merkezde opere edilmiş ve sağ temporal bölgeye kemik graftı yerleştirilmişti. Operasyon sırasında, makroskobik olarak mukosel tanısı konmuş ancak patolojik ve mikrobiyolojik inceleme yapılmamıştı. Hastada bir yıldır sağ gözde görme kaybı yakınması vardı.

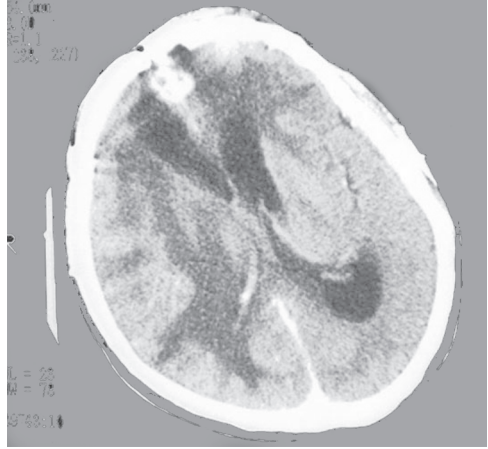
Nöroşirurji Kliniği tarafından hastaya intrakranial kitle nedeniyle cerrahi uygulanmıştı. Postoperatif dönemde ateş olması üzerine kliniğimiz tarafından konsülte edildi. İlk değerlendirmedeki vücut sıcaklığı 39°C olan hastanın fizik muayene bulgularında; genel durum orta, şuur somnole, kooperasyon kurulamıyordu. Operasyon yerinde pürülan akıntı mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar değerleri; lökosit: 7000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 60 mm/saat, C-reaktif protein (CRP): 108 mg/L idi. Hastaya intrakranial abse ön tanısı ile seftriakson, vankomisin ve metronidazol tedavileri başlandı.

Operasyon sırasında alınan dokunun patolojik incelemesinde, kronik aktif iltihabi olay ve vezikül morfolojisinin değerlendirilmesi ile aspergilloz düşünüldü. Hasta kliniğimize devir alınarak klasik amfoterisin B (1.5 mg/kg/gün) tedavisi başlandı. Ayrıca hastada alta yatan immün süpresyon durumunun araştırılması amacıyla immünooglobulinler ve kompleman düzeyleri çalışıldı ve normal bulundu. Flep bölgesinden alınan eksuda kültüründe üreyen mikroorganizma *A.fumigatus* olarak tanımlandı. Beyin tomografisinde; piyal yüzeylerde kontrastlanmalar, lateral ventrikül frontal hornlarda dilatasyon ve kapsüla eksterna düzeyinde posteriora doğru uzanan hipodens lezyonlar saptanmıştı (Şekil 1). Konvansiyonel amfoterisin B tedavisi 18. gününde, hipokalemi ve böbrek fonksiyonlarında bozulma ile ateş yanıtının kısmi olması nedeniyle lipozomal amfoterisin B'ye (5 mg/kg/gün) değiştirildi. Lipozomal amfoterisin B tedavisinin beşinci gününde vücut ısısı normale döndü ve hastanın kooperasyonunda kısmi düzelme tespit edildi. Bu dönemdeki CRP 75 mg/L ve ESH 120 mm/saat olarak saptandı. Kranial magnetik rezonans (MR) incelemesinde pansinüzit ve ethmoid sinüslerde destrüktif lezyonların görülmesi üzerine tedaviye kaspofungin (ilk gün 70 mg devamında 50 mg/gün) eklendi. Amfoterisin B tedavisinin 83. ve kaspofungin tedavisinin 10. gününde hastada beklenen klinik ve laboratuvar iyileşme sağlanamaması üzerine Nöroşirurji Kliniği ile yeniden konsülte edildi ve tekrar operasyon planlandı.

Operasyon sırasında lezyonun ilerlediği görüldü ve operasyon alanından alınan materyalde bakteriyel ve fungal üreme olmadı. Histopatolojik incelemede ise, mikroabse odakları ve kronik inflamasyon tespit edildi. Ameliyat sonrası operasyon yerinden akıntısı başlayan ve tekrar ateşi yükselen hastanın sol tarafında güçsüzlük ve sol gözde kısmi görme kaybı gelişti. Operasyon yerindeki akıntıdan yapılan kültüründe üreme saptanmadı. Ancak direk mikroskopik incelemede, ana gövdede 45° açı yapan dalları olan sık septalı hifler görülmesi üzerine ve önceki kültüründe de *A.fumigatus* üremesi nedeniyle *Aspergillus spp.* olarak yorumlandı. Kaspofungin tedavisinin 40. gününde tekrarlanan kranial CT incelemesinde lezyonlarda gerileme tespit edilmedi (Şekil 2). Hastada amfoterisin B tedavisinin 120. kaspofungin tedavisinin 78. gününde, kaspofungin kesilerek amfoterisin B, vorikonazol (ilk gün 12 saatte bir 6 mg/kg, devamında 12 saatte bir 4 mg/kg) ile kombine edildi. Amfoterisin B tedavisinin 130. ve vorikonazol tedavisinin 10. gününde hasta yakınlarının isteği ile oral itrakonazol ile taburcu edildi. İtrakonazol tedavisinin birinci ayında hasta kaybedildi.



Şekil 1. Anterior interhemisferik sulkus boyunca, sıvama tarzında subdural koleksiyon, piyal yüzeylerde kontrastlanmalar, lateral ventrikül frontal hornlarda dilatasyon ve bilateral frontal, geniş, sağ temporale doğru daha fazla olmak üzere kapsüla eksterna düzeyinde posteriora doğru uzanım gösteren hipodens alanlar görülmektedir.



Şekil 2. Bilateral temporal ve frontal yüzeylerde, yoğun kalınlaşma ve kontrastlanma, sıvama tarzda sağ temporal anteriorda subdural mesafede koleksiyonlar görülmektedir.

TARTIŞMA

Fungal enfeksiyonlar menenjit, meningoensefalit, vaskülit, abse, sinüzit ve granülom gibi çok farklı klinik tablolara neden olabilir^{4,5}. İntrakranial aspergilloz, genellikle AIDS, malignensi, ileri yaş, organ transplant alıcıları ve immün süpresyon durumlarında görülmektedir^{1,5}. İmmün kompetan hastalarda, intrakranial aspergilloz nadir olarak bildirilmiştir⁶. Literatürde santral sinir sistemi veya vasküler cerrahi uygulanan hastalarda, girişim sonrası iyatrojenik olgular rapor edilmiştir⁷. Olgumuzda da altta yatan bir immün süpresyon saptanmamış olup, bulaşın birbuçuk yıl önce geçirilen operasyonla ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Aspergilloz tanısında klinik, laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik incelemelerden yararlanılmaktadır. Klinik bulgular özellikle hemiparezi ve görme kaybı gibi fokal nörolojik defisitler ve intrakranial basınç artmasına bağlı gelişen bulgularla karakterizedir^{3,5,8}. Laboratuvar yöntemleri arasında tek başına kültür pozitifliği, duyarlı bir yöntem olarak kabul edilmemekle beraber patolojik, radyolojik ve klinik verilerle değerlendirildiğinde tanıda yol gösterici olabilir⁵. Radyolojik görüntüleme metodlarından tomografi veya MR özellikle lezyonların tespitinde ve kemik destrüksiyonunu göstermede önemli bir tanı aracıdır⁵. Histopatolojik incelemede ise dokuda etkenin gösterilmesi tanıda önemlidir⁵. Hastamızda görme kaybının olması, eksuda kültüründe etkenin üretilmesi, radyolojik olarak destrüksiyona neden olan soliter ve sonrasında oluşan multipl apse odaklarının bulunması ve histopatolojik olarak etkenin dokuda gösterilmesi ile aspergilloz tanısı konmuştur.

İntrakranial aspergillozda lezyonlar soliter olabileceği gibi, multipl kitle şeklinde de görülebilir. Ayrıca bu hastalarda kemiklerde destrüksiyon görülmesi önemli bir bulgudur³. Hastamızda başlangıçta soliter lezyon şeklinde görülen intrakranial tutulum, özellikle ikinci operasyon sonrasında yapılan kranial MR incelemesinde multipl apseler şeklinde rapor edilmiştir. Bunun yanı sıra hastamızda, intraserebral tutulumu ek olarak pansinüzit tespit edilmiştir.

İntrakranial aspergillozda cerrahi ve medikal tedavi birlikte uygulanmaktadır⁹. *Aspergillus* apselerinin, granülomların ve beyin dokusundaki infarktların cerrahi olarak çıkarılması ve altta yatan risk faktörlerinin düzeltilmesi gerekmektedir⁹. İntrakranial aspergillozun medikal tedavisinde en etkin antifungal, lipozomal amfoterisin B'dir⁵. Ayrıca amfoterisin B, flusitozin ve vorikonazol gibi antifungallerle de kombine edilebilir⁹. Hastamıza uzun süre amfoterisin B tedavisi uygulanmasına karşın tam yanıt alınmadığından kombinasyon tedavisine geçilmiştir. Ayrıca lezyonların optik sinire basısı nedeniyle hastaya cerrahi girişim uygulanmıştır. Radyolojik incelemede pansinüzit tespit edilmesi üzerine meninks dışı dokulara geçişi daha iyi olan kaspofungin, amfoterisin B ile birlikte kullanılmıştır. Hasta yakınlarının taburcu etme isteği üzerine, hastaya oral itraconazol verilmiş, ancak hasta kaybedilmiştir.

Son derece ciddi bir klinik tablo olan intrakranial aspergillozda mortalite oranı, immün süpresif hastalarda %90'nın üzerinde iken, immün kompetan kişilerde %13-50 arasında bildirilmektedir^{6,8,10}. Sonuç olarak, intrakranial aspergillozun immün kompetan hastalarda da mortal seyredebileceği akıldan çıkarılmamalı ve özellikle nöroşirurji operasyonları geçiren hastalar hızlı tanı ve tedavi için yakından takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Patterson TF. *Aspergillus* species, pp: 2958-73. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and Practice in Infectious Diseases. 2005, 6th ed. Churchill Livingstone, New York.
2. Murai H, Kira J, Kobayashi T, Goto, Inoue H, Hasuo K. Hypertrophic cranial pachymeningitis due to *Aspergillus flavus*. Clin Neurol Neurosurg 1992; 94: 247-50.
3. Gottfredsson M, Perfect JR. Fungal meningitis. Semin Neurol 2000; 20: 307-22.
4. Haran RP, Chandy MJ. Intracranial aspergillus granuloma. Br J Neurosurg 1993; 7: 383-8.
5. Dubey A, Patwardhan RM, Sampth S, Santosh V, Kolluri S, Nanda A. Intracranial fungal granuloma: analysis of 40 patients and review of the literature. Surg Neurol 2005; 63: 254-60.
6. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2,121 published cases. Rev Infect Dis 1990; 12: 1147-1201.
7. Radhakrishnan VV, Saraswathy A, Rout D, Mohan PK. Mycotic aneurysms of the intracranial vessels. Indian J Med Res 1994; 100: 228-31.
8. Carlini A, Angelini D, Burrows L, De Quirico G, Antonelli A. Cerebral aspergillosis: long term efficacy and safety of liposomal amphotericin B in kidney transplant. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 2659-61.
9. Nadkarni T, Goel A. Aspergilloma of the brain: an overview. J Postgrad Med 2005; 51 (Suppl 1): 37-41.
10. Coleman JM, Hogg GG, Rosenfeld JM, Waters KD. Invasive central nervous system aspergillosis: cure with liposomal amphotericin B, itraconazole, and radical surgery--case report and review of the literature. Neurosurgery 1995; 36: 858-63.