

KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİ ALAN HASTADA *NOCARDIA CYRIACIGEORGICA*'NIN NEDEN OLDUĞU SOLİTER KAVİTER NODÜL YAPAN PULMONER NOKARDİYOZ

PULMONARY NOCARDIOSIS WITH A LARGE SOLITARY CAVITARY NODULE CAUSED BY *NOCARDIA CYRIACIGEORGICA* IN A PATIENT RECEIVING CORTICOSTEROID THERAPY

Erkan DERVİŞOĞLU¹, Ayşe WILLKE², Betül KALENDER¹, Ayla DİŞCI ERDOĞAN¹,
Arzu İRDEM³, Sibel GÜNDEŞ²

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Kocaeli. (dervisoglu@yahoo.com)

² Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli.

³ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli.

ÖZET

Nokardiyoz, genellikle *Nocardia asteroides* kompleks üyelerinin, bağışıklık sistemi baskılanmış insanlarda oluşturduğu nadir bir hastalıktır. *Nocardia cyriacigeorgica* bu kompleksin yeni tanımlanan bir üyesidir. Bu makalede kortikosteroid tedavisi almakta olan bir hastada *N. cyriacigeorgica*'nın etken olarak izole edildiği kaviteye gösteren büyük soliter akciğer lezyonu şeklinde ortaya çıkan bir pulmoner nokardiyoz olgusu sunulmaktadır. Prednizolon tedavisi almakta olan 29 yaşında erkek hasta, ateş, öksürük, sağ yan ağrısı ve gece terlemesi yakınmalarıyla kliniğimize başvurmıştır. Toraks bilgisayarlı tomografisinde, sağ akciğer alt lob yerleşimli büyük, soliter, kaviter görüntü saptanan hastadan alınan balgam örneklerinin direkt mikroskopik incelemesinde gram-pozitif boyanan, tesbih tanesi şeklinde dizilmiş, dallı-filamentöz basillere rastlanmıştır. Hastadan başvuru günü alınan balgam kültüründe, üçüncü gün *Nocardia* spp. olarak değerlendirilen, katalaz pozitif, oksidaz negatif ve hareketsiz basiller izole edilmiştir. Kesin tanı amacıyla referans laboratuvara (Lyon, Fransa) gönderilen bakteri, *N. cyriacigeorgica* olarak tiplendirilmiştir. Antibiyogram sonucuna göre oral uygulanan üç aylık trimetoprim (320 mg/gün)-sülfametoksazol (1600 mg/gün) tedavisi ile lezyonun sekel bırakmadan tam olarak iyileştiği kaydedilmiştir. Bu olgu, bu bakterinin neden olduğu ülkemizden bildirilen *N. cyriacigeorgica*'ya bağlı dördüncü pulmoner nokardiyoz olgusudur. Balgam örneğinin mikrobiyolojik incelemesi, tanı için en önemli yöntemdir. Uygun antibiyotik tedavisi ile büyük kaviter lezyonlar bile sekel bırakmadan iyileşebilmektedir. Sonuç olarak, pulmoner nokardiyoz, radyolojik incelemelerde saptanan soliter, kaviter nodüllerin ayırıcı tanısında, özellikle de altta yatan hastalığı olan ya da immünsüpresif hastalarda mutlaka düşünülmelidir.

Anahtar sözcükler: Akciğer nokardiyozu, immünsüpresif hasta, *Nocardia cyriacigeorgica*, trimetoprim, sülfametoksazol.

ABSTRACT

Nocardiosis is a rare disease generally caused by members of *Nocardia asteroides* complex, particularly in immunosuppressed patients. *Nocardia cyriacigeorgica* is a newly described member of this complex. In this article, a case of pulmonary nocardiosis with a large solitary cavitary nodule caused by *N. cyriacigeorgica*, in a patient receiving corticosteroid therapy was presented. A 29 years old male patient receiving prednisolone for 5 months was admitted to our hospital with fever, cough, right thoracic pain and night sweats. Computed tomography scan of chest demonstrated a large solitary cavitary nodule in the right lower lobe. Gram stained smear of the sputum revealed gram-positive, beaded, branched filamentous bacilli. On the third day of his admission, a catalase positive, oxidase negative and immotile bacilli, compatible with *Nocardia* spp., were isolated from the sputum sample taken at the day of admission. The isolated bacterium was identified as *N. cyriacigeorgica* by reference laboratory (Lyon, France). Oral trimethoprim (320 mg/day) and sulfamethoxazole (1600 mg/day) therapy given for three months, resulted in complete cure of the lesion without any sequela. This was the fourth case of pulmonary nocardiosis caused by *N. cyriacigeorgica* reported from Turkey. Microbiological examination of sputum is the most important tool for the diagnosis. Treatment with appropriate antibiotics may achieve complete cure even in large cavitary lesions. In conclusion, pulmonary nocardiosis should be considered in differential diagnosis of solitary cavitary nodules, especially in immunocompromised patients.

Key words: Pulmonary nocardiosis, immunocompromised patients, *Nocardia cyriacigeorgica*, trimethoprim, sulfamethoxazole.

GİRİŞ

Nocardia'lar aerobik Actinomycetes'lerin önemli cinslerinden birisidir. Mikroskopik incelemede gram-pozitif, filamentöz, tesbih tanesi dizisi görünümlü olup, aside dirençliliği ise değişken özellik göstermektedir¹. Nokardiyoz, *Nocardia* cinsi bakterilerin insanda oluşturduğu hayatı tehdit eden, ancak oldukça nadir görülen bir hastalıktır². Hastalık, özellikle hücrel immünitesi baskılanmış kişilerde, etkenin vücuda giriş yerine göre pulmoner nokardiyoz veya kütanöz enfeksiyon şeklinde ortaya çıkar. Pulmoner nokardiyoz bakterinin inhalasyonu ile oluşan, akut veya kronik, çoğunlukla subakut seyirli süpüratif bir enfeksiyondur. Hastalığın klinik ve radyolojik bulguları özgün olmadığından tanı koymak güç olabilir³. Pulmoner nokardiyozda akciğer radyografisindeki bulgular; konsolidasyon alanları, miliyer tüberkülozu taklit eden kavitasyon gösterebilen yaygın nodül oluşumları ve plevral efüzyonlar şeklindedir⁴. Kavitasyon gösteren büyük soliter lezyon görünümü ise nadirdir.

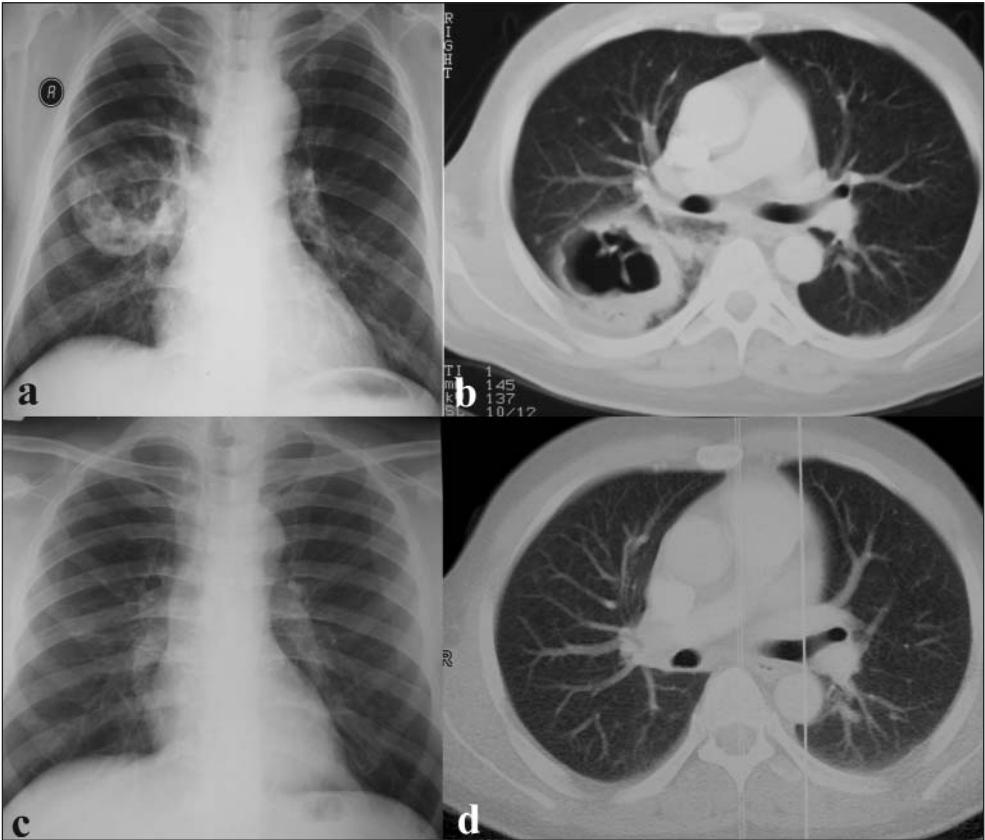
Pulmoner nokardiyoz olgularının %55-86'sında etkenin *Nocardia asteroides* kompleksi (*N. asteroides*, *N. farcinia*, *N. nova*) olduğu bilinmektedir⁵. Bu kompleks içerisine 2003 yılında *Nocardia cyriacigeorgica* da katılmıştır⁶. Literatür araştırmalarımıza göre, ülkemizde *N. cyriacigeorgica*, pulmoner nokardiyozlu hastalarda etken olarak daha önce üç kez izole edilmiştir^{5,7}.

Bu yazıda, nefrotik sendrom nedeniyle kortikosteroid tedavisi almakta olan bir hastada *N. cyriacigeorgica*'nın neden olduğu kavitasyon gösteren soliter akciğer lezyonu ile seyreden bir pulmoner nokardiyoz olgusu sunulmaktadır.

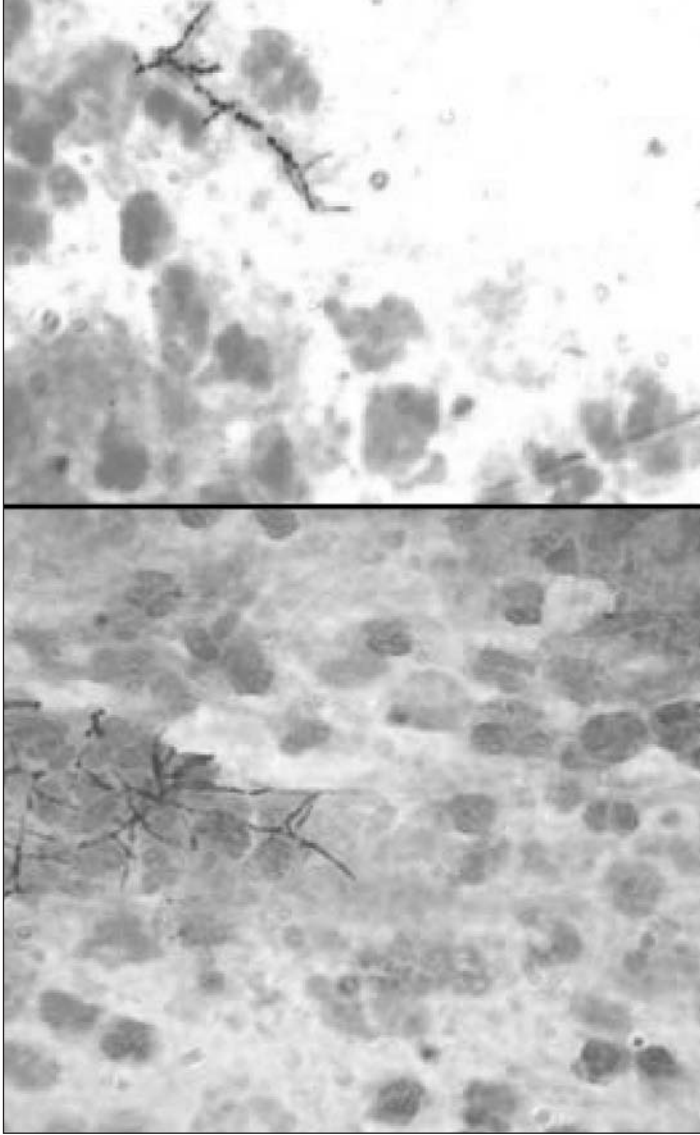
OLGU SUNUMU

Yirmi dokuz yaşında erkek hasta yedi gündür devam eden ateş, öksürük, sağ yan ağrısı ve gece terlemesi yakınmalarıyla hastanemize başvurdu. Öyküsünden, fokal segmental glomerüloskleroza bağlı nefrotik sendrom nedeniyle beş aydır metilprednizolon (1 mg/kg/gün) tedavisi almakta olduğu, bir ay önce yine öksürük ve yan ağrısı yakınmalarıyla başvurduğu hastanemizde atipik pnömoni teşhisiyle 14 gün süreyle moksifloksasin (400 mg/gün) tedavisi aldığı ve tedavi bitiminden beş gün sonra şikâyetlerinin tekrar başladığı öğrenildi. Fizik muayenede, hastanın beden ısı 37.8°C, kan basıncı 110/70 mmHg, kalp tepe atımı 81/dakika, solunum sayısı 22/dakika idi. Solunum sistemi muayenesinde toraksın palpasyonunda her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor, perküsyonunda özellik bulunmuyordu. Toraksın oskültasyonunda sağ akciğer orta alanda solunum sesleri zayıflamıştı. Hastaneye yatırılan hastanın laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin 12.7 g/dL, hematokrit %38, lökosit 17.400/mm³ (nötrofil hâkimiyeti) ve trombosit 220.000/mm³ olarak saptandı. BUN seviyesi 53 mg/dL, kreatinin seviyesi 1.4 mg/dL, açlık kan şekeri 133 mg/dL olarak belirlendi. Kan ürik asit, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamiltransferaz (GGT) ve bilirubin seviyeleri normal bulundu. Tam idrar analizinde; idrar dansitesi 1025, proteinüri 3(+) bulunup, idrar sedimentinin incelenmesinde özellik saptanmadı. Yirmi dört saatlik idrar analizinde kreatinin klerensi 60 mL/dakika, proteinüri 666 mg/gün olarak saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı 34 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) düzeyi 1.97 mg/dL, insan immünyetmezlik virusu (HIV) antikorları negatif olarak tespit edildi. Çekilen akciğer grafisinde, sağ akciğer orta alanda düzgün sınırlı homojen olmayan bir dansite artışı tespit edildi (Resim 1a). Hastaya intravenöz olarak meropenem 3 x 1 g/gün ve teikoplanin 2 x 400 mg/gün başlandı. Toraksa yönelik bilgisayarlı tomografi (BT)'de, sağ akciğer alt lob süperior segmentinde 8.5 x 8.5 cm boyutlu kalın ve düzensiz duvarlı kavite ve kavite çevresinde nodüler tarzda infiltrasyon alanları saptandı (Resim 1b). Hastanın yatışının ilk ve ikinci gününde alınan balgam örneklerinden direkt yayma preparatları hazırlandı ve kültürleri yapıldı. Direkt preparatın Gram boyamasında, Bartlett sınıflamasına göre aktif inflamasyon varlığı ve polimorfonükleer lökositler arasında gram-pozitif, tesbih tanesi şeklinde dizilmiş, dallı filamentöz basillere rastlandı (Resim 2). Balgam örnekleri koyun kanlı agar, çikolata agar, EMB (Eosin Methylen Blue) ve Sabouraud dekstroza agar (SDA)'a ekildi. 37°C'de 48 saat aerob ortamda inkübasyon sonrası, ekilen besiyerlerinde R tipi, pürüklü, yüzeyden kabarık, tebeşir beyazı renginde koloniler tesbit edildi (Resim 3,4). Bakteri kolonisinden yapılan Gram boyamada filamentöz gram-pozitif basiller görüldü. Balgamin direkt rodamin ve Ehrlich Ziehl Neelsen (EZ) ile boyalı preparatlarında aside dirençli bakteri (ARB) saptanmazken, kültürden yapılan Kinyoun "acid-fast" boyamada çok zayıf aside dirençli boyanan bakteriler görüldü. Bakterinin incelenmesi sonucunda katalaz pozitif, oksidaz negatif ve hareketsiz olduğu tespit edilerek, *Nocardia* spp. olarak değerlendirildi. Koloni pasajı, tür tanımlama yapılabilmek için Fransa'da bulunan referans laboratuvara (Laboratoire de Mycologie, Faculté De Pharmacie, Université Claude Bernard, Lyon, Fransa) gönderildi. Balgamda *Mycobacterium tuberculosis* DNA'sı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile negatif bulundu. Anti-

yogramda izolatin gentamisin ve trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ)'e duyarlı; eritromisin ve siprofloksasine orta derecede duyarlı; penisilin, aztreonam, vankomisin, ofloksasin ve klindamisine dirençli olduğu tespit edildi. Hastanın yatışının dördüncü gününde meropenem ve teikoplanin tedavisi sonlandırılarak TMP 640 mg/gün ile SMZ 3200 mg/gün oral olarak başlandı. Metilprednizolon tedavisi kademeli olarak azaltılmak suretiyle 10 gün içerisinde kesildi. Hastada metilprednizolon tedavisi aldığı süre boyunca akşam saatlerinde ortaya çıkan ve en yüksek 39.4°C'yi bulan ateş gözlemlendi. Ateşli olduğu dönemlerde alınan kan kültürlerinin hiçbirisinde üreme olmadı. Metilprednizolon tedavisi kesildikten sonra ise hastanın ateşi tekrar yükselmedi. Öksürük ve balgam yakınmaları giderek azalan hastada radyolojik olarak da lezyon boyutlarında belirgin küçülme saptandı. Hasta 21. gün sonunda TMP/SMZ dozu 320 mg/1600 mg/gün'e düşürülerek hastaneden taburcu edildi. Tedavinin ikinci ayı sonunda referans laboratuvarından, etkenin *N. cyriacigeorgica* olarak tiplendirildiği, eritromisin, TMP/SMZ, amikasin, gentamisin, imipenem,

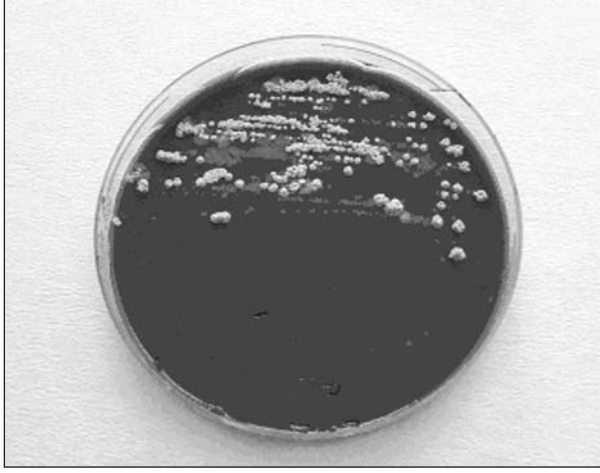


Resim 1. a) Akciğer grafisinde sağ akciğer orta alanda düzgün sınırlı homojen olmayan opasite izlenmektedir. **b)** Toraks bilgisayarlı tomografisinde sağ akciğer alt lob süperior segmentte 8.5 x 8.5 cm boyutlu kalın ve düzensiz duvarlı kavitasyon ve kavite çevresinde nodüler tarzda infiltrasyon alanları izlenmektedir. **c ve d)** Üç aylık tedavi sonunda lezyonun tamamen kaybolduğu görülmektedir.



Resim 2. Hasta balgamının Gram boyanmasında polimorfonükleer lökositler arasında *Nocardia* ile uyumlu tesbih tanesi şeklinde gram-pozitif boyanan dallı filamentöz basiller görülmektedir (x1000).

linezolid, minosiklin, rifampisin, sefepim, sefotaksim, seftriakson ve tobramisine duyarlı olduğu bildirildi. Üçüncü ay sonunda çekilen akciğer grafisinin tamamen normal olduğu, BT’de ise lezyonun tamamen kaybolduğu saptandı (Resim 1c, 1d). Hastadan alınan balgam örneklerinden yapılan tüberküloz kültürlerinde üreme olmadı. Hasta nüks ihtimaline karşın üç ay daha TMP/SMZ (320 mg/1600 mg/gün) tedavisi aldı. İlaça bağlı bir yan etki veya nüks gözlenmedi.



Resim 3. Çikolatalı agarda saptanan *R* tipi pürüklü, yüzeyden kabarıp, tebeşir beyazı renginde koloniler.



Resim 4. Bakterinin tek koloni pasajının görünümü.

TARTIŞMA

Pulmoner nokardiyoz, sık rastlanılan bir hastalık olmamakla birlikte, kronik akciğer hastalığı veya malignite zemininde, organ nakli olanlarda, HIV enfeksiyonlularda ve immünsüpresif ilaç kullananlarda ortaya çıkabilmektedir^{8,9}. Son yıllarda immünsüpresif ilaç kullanımındaki artışa paralel olarak hastalığın insidansında bir artış gözlenmiştir⁸. Pulmoner nokardiyoz klinik olarak, halsizlik ve yorgunluk gibi özgün olmayan belirtilerden solunum yetmezliğine kadar çok değişken tablolarla ortaya çıkabilir. Radyolojik bulguları da kliniği gibi son derece değişken olduğundan hastalığın tanınması güçtür ve çoğu zaman gecikir⁷. Bu olguda, mikrobiyoloji laboratuvarının, organizmanın Gram boyamada-

ki morfolojisine dayanarak etkenin *Nocardia* spp. olabileceği yönündeki uyarısı, ayırıcı tanı içerisinde nokardiyozu almamızı sağlamıştır.

Nocardia türlerinin seçici olmayan kültürlerde çoğu bakteriden daha yavaş ürediği bilinmektedir¹⁰. Saf kültür pasajlarında 48 saatte üreme saptanırken, ilk izolasyonun 4-10. günde, hatta çoğu zaman iki-dört haftada tipik kolonilerin oluştuğu görülür. Flora içeren örneklerde veya karışık üremelerde *Nocardia* spp. kolonileri gizlenir ve kolayca gözden kaçabilir³. Koloniler R tipi, granüllü, saçaklı kenarlı ve kısa aeriye miçelyumlara bağlı olarak kadifemsi görünümündedir. En çok kavun içi olmak üzere, tebeşir beyazından kırmızıya kadar değişik pigment gösterebilirler³. Bildirilen olguda, üçüncü günde üremenin gerçekleşmiş olması, etkene yönelik uygun besiyerlerinin kullanımının önemini vurgulamaktadır.

Ülkemizde *N. cyriacigeorgica*, pulmoner nokardiyozlu hastalarda daha önce üç kez izole edilmiştir^{5,7}. Yıldız ve arkadaşları⁷, nokardiyoz olgularını retrospektif olarak inceledikleri serilerinde, pulmoner nokardiyozlu iki olguda etkenin *N. cyriacigeorgica* olduğunu tespit etmişlerdir. Bu iki olguda seftriakson ve amikasin kombinasyonu tedavisi ile sonuç alınamamış ve hastalar kaybedilmiştir⁷. Alp ve arkadaşları⁵, pulmoner ve serebral tutulumu olan hastalarında serebral apsenin drenajı, seftriakson ve amikasin kombinasyonu tedavisi ile tam iyileşme elde etmişlerdir. Sunduğumuz bu olgu ise, ülkemizden bildirilen *N. cyriacigeorgica*'ya bağlı dördüncü pulmoner nokardiyoz olgusu olup, antibiyotik tedaviye dayalı TMP/SMZ tedavisi ile sekelsiz iyileşmiştir.

Pulmoner nokardiyozun radyolojik görüntüsü, çok farklı şekillerde ortaya çıkabilmektedir. Hastalık daha ziyade üst lobda yerleşimli olduğundan direkt grafilerde tüberküloz ile karışmaya meyillidir¹¹. Bildirilen olguda hastalık alt lob superior segmenti tutması ile bir farklılık göstermektedir. Yirmi bir pulmoner nokardiyoz hastasının radyolojik görüntülerinin değerlendirildiği bir seride, konsolidasyon alanları ve büyük düzensiz nodül oluşumunun en sık görülen şekil olduğu, ancak kitle imajları, plevral efüzyonlar ve interstisyel tutulum şeklinde de görünümler oluşabildiği gösterilmiştir¹². Yıldız ve arkadaşlarının⁷ serilerinde, radyolojik görüntünün pulmoner nokardiyozlu üç hastanın ikisinde konsolidasyon alanları, birinde ise büyük pulmoner nodül şeklinde olduğu belirtilmektedir. Bu noktada radyolojik görüntünün, tanıdan ziyade sadece hastalığın akla gelmesini sağlayacak özellikte olduğu söylenebilir. Hastamızda soliter kaviter görüntü şeklindeki radyolojik bulgu; tüberküloz, mantar enfeksiyonu ve akciğer malignitesinin ayırıcı tanıda düşünülmesine neden olmuştur. Hastadan alınan balgam örneğinin rodamin ve EZN ile boyalı preparatlarında ARB negatifliği yanında PCR ile *M. tuberculosis* DNA'sının negatif sonucu vermesi, bizi tüberküloz tanısından uzaklaştırmıştır. Hastanın ayrıca tüberküloz kültürlerinde de üreme olmamıştır.

Pulmoner nokardiyozun tedavisinde sülfonamidler en etkili ilaçlardır, ancak imipenem, ampicilin ve minosiklin ile iyileşen olgular da bulunmaktadır¹¹. Genellikle üç-altı aylık bir tedavi süresi önerilmektedir. Bildirilen olguda da üç aylık bir tedavi süresi sonunda sekel kalmadan tam bir iyileşme olmuş, ancak nüks ihtimaline karşı tedavi altı aya tamamlanmıştır.

Sonuç olarak, radyolojik incelemede soliter kaviter görüntüsü olan hastalarda, altta yatan bir hastalık ya da immünsüpresyon durumu da varsa, nokardiyoz mutlaka ayırıcı tanı içerisine alınmalıdır. Balgam örneğinin mikrobiyolojik olarak muayenesi tanı için en önemli yöntemdir. Uygun antibiyotik tedavisi ile büyük kaviter lezyonlar bile sekel bırakmadan iyileşebilmektedir.

TEŞEKKÜR

Nocardia, tür tayinindeki katkılarından dolayı Claude Bernard Üniversitesi, Mikoloji Laboratuvarı'ndan Prof. Dr. Patrick Boiron ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ramazan İnci'ye, fotoğraf çekimi konusundaki desteğinden dolayı Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Salih Topçu'ya teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology. 2007, 12th ed. Mosby Inc, London.
2. De La Iglesia P, Viejo G, Gomez B, De Miguel D, Del Vale A, Otero L. Fatal pulmonary *Nocardia* infection. J Clin Microbiol 2002; 40: 1098-9.
3. Akgün Y. Nocardioform bakteriler (*Nocardia* ve diğerleri), s: 1698-701. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (ed), Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 2002, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
4. Hwang JH, Koh WJ, Suh GY, et al. Pulmonary nocardiosis with multiple cavitary nodules in a HIV-negative immunocompromised patient. Intern Med 2004; 43: 852-4.
5. Alp E, Yıldız O, Aygen B, et al. Disseminated nocardiosis due to unusual species: two case reports. Scand J Infect Dis 2006; 38: 545-8.
6. Roth A, Andrees S, Kroppenstedt RM, Harmsen D, Mauch H. Phylogeny of the genus *Nocardia* based on reassessed 16S rRNA gene sequences reveals underspeciation and division of strains classified as *Nocardia asteroides* into three established species and two unnamed taxons. J Clin Microbiol 2003; 41: 851-6.
7. Yıldız O, Alp E, Tokgöz B, et al. Nocardiosis in a teaching hospital in the Central Anatolia region of Turkey: treatment and outcome. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 495-9.
8. Sorrell TC, Mitchell DH, Iredell JR. *Nocardia* species, pp: 2916-4. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2005, 6th ed. Elsevier-Churchill Livingstone, Philadelphia.
9. Kalender B, Apaydın S, Altıparmak MR, et al. Opportunistic pulmonary infection after renal transplantation. Transplant Proc 2000; 32: 563-5.
10. Enomoto M, Yamasawa H, Sawai T, Bando M, Ohno S, Sugiyama Y. Pulmonary nocardiosis with bilateral diffuse granular lung shadows in a patient with subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma. Intern Med 2002; 11: 986-9.
11. Lederman ER, Crum NF. A case series and focused review of nocardiosis: clinical and microbiologic aspects. Medicine (Baltimore) 2004; 83: 300-13.
12. Feigin DS. Nocardiosis of the lung: chest radiographic findings in 21 cases. Radiology 1986; 159: 9-14.