

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ BİR OLGUDA GELİŞEN NÖROASPERGİLLOZUN BAŞARILI TEDAVİSİ: CERRAHİ, SİSTEMİK ANTİFUNGAL TEDAVİ VE İNTRAKAVİTER TEDAVİNİN ROLLERİ

SUCCESSFUL TREATMENT OF NEUROASPERGILLOSIS IN A PATIENT WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: ROLE OF SURGERY, SYSTEMIC ANTIFUNGAL THERAPY AND INTRACAVITARY THERAPY

Tülay ÖZÇELİK¹, Fahir ÖZKALEMKAŞ¹, Hasan KOCAELİ², Yıldız ALTUNDAL¹, Beyza ENER³,
Rıdvan ALİ¹, Vildan ÖZKOCAMAN¹, Bahattin HAKYEMEZ⁴, Ahmet TUNALI¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.
(tulay.ozcelik@hotmail.com)

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa.

³ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

⁴ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Serebral aspergilloz nadir bir durum olup konvansiyonel antifungal tedavilere genellikle kötü yanıt vermektedir. Bu raporda, 34 yaşında akut lenfoblastik lösemi tanısı olan bir erkek hastada agresif nöro-cerrahi, intrakaviter amfoterisin B tedavisi ve vorikonazol kombinasyonu ile başarıyla tedavi olan bir serebral aspergilloz olgusu sunulmuş ve nöroaspergillozun tedavisinde cerrahi tedavi, intrakaviter tedavi ve antifungal tedavinin rolleri tartışılmıştır. Amfoterisin B tedavisi altında dizartri ve sağ hemiparazi gelişen olgumuzda beyin manyetik rezonans görüntülemesinde sol paryeto-okspital bölgede 7 cm çapında lezyon saptanmıştır. Tanı amaçlı yapılan cerrahi girişim aşırı kanama nedeniyle başarıyla gerçekleştirilememiştir. Lezyondan alınan aspirat örneğinin kültüründe *Aspergillus flavus* üremesi saptanmıştır. Tedavi kaspofungin ve vorikonazol kombinasyonu olarak değiştirilmiştir. Tedavi altında enfeksiyonun ilerleme göstermesi üzerine hastaya ikinci cerrahi girişim uygulanmış ve lezyonun boyutunda gerileme tespit edilmiştir. Cerrahi tedaviyi takiben vorikonazol ve kaspofungin kombinasyon tedavisine ek olarak intrakaviter amfoterisin B uygulaması yapılmıştır (0.3 mg/gün 15 gün). Kaspofungin tedavisine 42 gün devam edildikten sonra kesilmiştir. Vorikonazol tedavisine ise 100 gün devam edilmiştir. Bu dönemde beyindeki lezyon tama yakın düzelme göstermiştir. Ancak, hastanın takibi sırasında lösemi relapsı görülmüş ve kemoterapi sırasında aplazik dönemde gelişen nötropenik tiflitis tablosu ile hasta kaybedilmiştir. Serebral aspergillozlu olgularda erken dönemde radikal cerrahi uygulanması sonucunda daha iyi sonuçlar elde edildiği belirtilmektedir. Antifungal tedavide kullanılan ilaçların vorikonazolde olduğu gibi kan-beyin bariyerini geçebilme özelliğine sahip olması gerekmektedir. Tüm lezyonlar düzelinece ve alta yatan predispozan fak-

törler geri dönünceye kadar tedaviye devam edilmelidir. Sonuç olarak, serebral aspergillozlu olgularda cerrahi girişim ve vorikonazol tedavisinin güvenilir ve etkin tedavi yaklaşımları olduğu düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: Serebral aspergilloz, nörocerrahi, antifungal tedavi, intrakaviter tedavi.

ABSTRACT

Cerebral aspergillosis is a rare condition that generally exhibits a poor response to conventional antifungal drugs. We report here a case of cerebral aspergillosis in a 34-years-old man with acute lymphoblastic leukaemia who was successfully treated with a combination of aggressive neurosurgery, intracavitary instillation of amphotericin B and voriconazole. We aimed to emphasize the roles of surgery, intracavitary therapy and antifungal therapy in the management of neuroaspergillosis. Under amphotericin-B therapy, the patient developed dysarthria and paralysis of the right side of his body. Brain magnetic resonance imaging demonstrated a lesion in the left parieto-occipital region, measuring 7 cm in the greatest dimension. Diagnostic surgery was interrupted due to abundant bleeding. The culture of the aspirate from the lesion yielded *Aspergillus flavus*. The therapy was switched to voriconazole and caspofungin combination. Due to disease progression during combination therapy, the patient had a second surgical resection resulting in a 75% reduction in lesion size. Following surgical intervention, intracavitary instillation of amphotericin B (0.3 mg/day for 15 days) was performed alongside with combination therapy (voriconazole and caspofungin). Caspofungin was stopped after 42 days, whereas the patient was continued on voriconazole for a total of 100 days. At this point, his brain lesion resolved almost completely. However, leukemia relapsed. The patient died during his treatment course because of neutropenic typhilitis occurring in the aplastic phase. It is stated that in patients with neuroaspergillosis radical neurosurgery leads to better outcomes if performed at an earlier stage. Antifungal treatment of cerebral aspergillosis requires that the drug must cross the blood brain barrier. Voriconazole has the ability to cross the blood brain barrier. The therapy should be prolonged beyond the resolution of all lesions and until reversal of the underlying predisposition. We conclude that the use of neurosurgery and voriconazole together appears to be a reliable and effective treatment modality in patients with cerebral aspergillosis.

Key words: Cerebral aspergillosis, neurosurgery, antifungal therapy, intracavitary therapy.

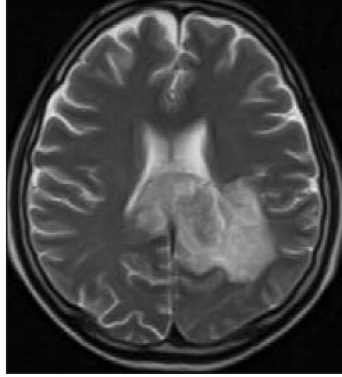
GİRİŞ

İnvaziv aspergilloz immün sistemi baskılanmış hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Aspergilloz, genellikle akciğerde lokalize olup beyine sekonder olarak yayılım göstermekte, sadece az sayıda olguda santral sinir sisteminde soliter lezyon olarak ortaya çıkabilmektedir^{1,2}. Nöroaspergilloz genellikle konvansiyonel antifungallere yanıt vermediğinden mortalite oranı %90'a ulaşabilir³. Tanı koyulduğunda tedavi yaklaşımı olarak, antifungal ajanlar ve cerrahi tedavi bir arada uygulanmaktadır. Bu raporda, akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı bir olguda gelişen ve başarıyla tedavi edilen bir serebral aspergilloz olgusu sunulmaktadır serebral aspergillozda uygulanan tedavilerin önemini tartışılması amaçlanmıştır.

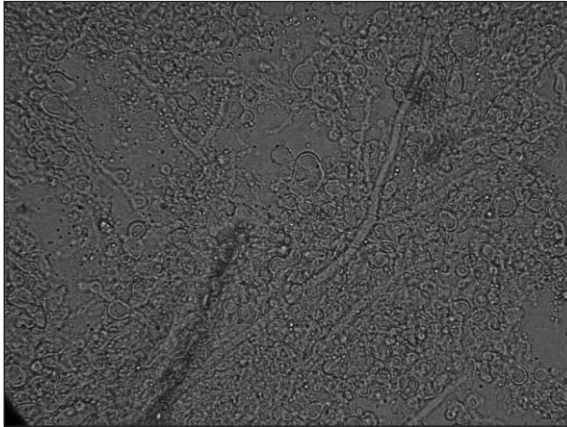
OLGU SUNUMU

ALL tanısıyla prednizolon (60 mg/m²/gün 28 gün) içeren kombine kemoterapi uygulanan 34 yaşında erkek hastada tedavinin 13. gününde febril nötropeni (mutlak nötrofil sayısı; MNS: 13/mm³) gelişti. İmipenem başlanan hastanın ateşinin devam etmesi üze-

rine 5. günde tedavisine amfoterisin B deoksikolat (1 mg/kg/gün) eklendi. Bu dönemde toraks tomografisinde sol akciğerde "halo sign" tespit edildi. Hastanın serum galaktomannan (GM) antijeni pozitif olarak bulundu. Amfoterisin B tedavisinin 9. gününde hastada ani başlangıçlı dizartri, ve sağ hemiparazi gelişti. MNS $103/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de sol paryeto-okcipital bölgede en büyük çapı 7 cm olan bir lezyon saptandı (Resim 1). Hastanın durumu hızla kötüleşme göstererek sağ hemipleji gelişti. Acilen ameliyata alınan hastanın lezyonundan stereotaktik aspirasyon yapıldı (MNS: $219/\text{mm}^3$, trombosit: $36.000/\text{mm}^3$). Ancak uygulanan işleme bağlı olarak aşırı kanama meydana geldiği için kısmi drenaj gerçekleştirilebildi. Lezyondan alınan aspirat örneğinin direkt incelemesinde dikotom dallanma gösteren septalı hifler görüldü (Resim 2). Kültürde *Aspergillus flavus* üremesi saptandı. Hastanın tedavisi vorikonazol olarak değiştirildi ve solunum problemlerine bağlı olarak kötüleştiği için tedaviye kaspofungin de eklendi. Bu dönemde nötrofil sayısı düzelen hastanın, antifungal tedaviye rağmen takip eden günlerde nörolojik tablosu kötüleşti. GM antijen pozitifliğinin



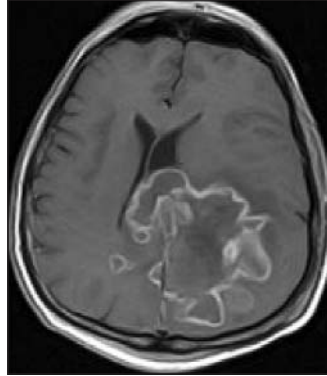
Resim 1. İlk tanıda T2-ağırlıklı görüntülemelerde *genus korpus kallozumda* lokalize olup perikalozal ak maddeye ve paryetal loba yayılan lezyon.



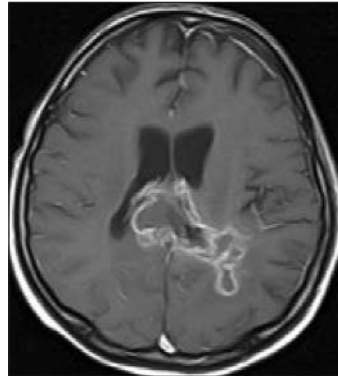
Resim 2. KOH ile hazırlamada dikotom dallanma gösteren septalı hifler.

ve ateşin devam ettiği gözlemlendi. Hastada somnolans, miks afazi ve bilateral papilödem gelişti. Beyin MRG tekrarlandığında lezyonda belirgin progresyon saptandı (Resim 3). Sol oksipital ve parietal lobda 7 x 7 x 8 cm boyutunda lezyon ile birlikte sağ hemisferde de lezyon saptandı. Perilezyonel ödeme bağlı serebri sağa deviyeye olarak belirlendi. Antifungal tedavinin 24. gününde acil olarak sol kraniyotomi uygulandı. Sert eksternal kapsülü olan lezyondan güçlükle aspirasyon yapıldı ve gri-sarı renkte materyal elde edildi. Kavite içine subdural drenaj kateteri yerleştirildi. Kontrol kraniyal tomografide lezyonda düzelleme gözlemlendi. Sistemik antifungal tedaviye ek olarak intrakaviter amfoterisin B (0.3 mg/gün) uygulamasına başlandı ve 15 gün devam edildi.

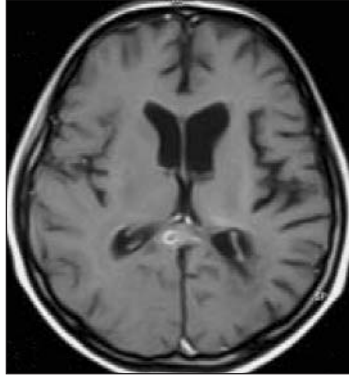
Lezyonun histolojik incelemesinde periglial difüz olarak yerleşmiş lenfosit ve plazma hücrelerinin yanı sıra çok sayıda histiyosit ve nekroz alanları da tespit edildi. PAS boyama ile herhangi bir fungal elemana rastlanmadı. Doku kültüründe *Aspergillus* üremesi saptanmadı. İkinci cerrahi işlemden sonra hastanın ateşi düştü ve takip eden günlerde GM negatif olarak belirlendi. İkinci cerrahi işlemin ardından 13. gününde çekilen kraniyal MRG'de lezyonda belirgin düzelleme olduğu tespit edildi (Resim 4). Kaspofungin te-



Resim 3. Kontrast tutulumu gösteren lezyonda belirgin ilerleme. Sağ parietal lobda ikinci bir lezyon görülmektedir (ilk cerrahi tedavi sonrası progresyon).



Resim 4. İkinci cerrahi girişim sonrası lezyon boyutunda gerileme.



Resim 5. Lezyonun tama yakın gerilediğini gösteren T1 ağırlıklı görüntüleme. Genus korpus kallozumda 1.5 cm boyutunda "ring enhancing" lezyon görülmektedir.

davisi 42. günde kesilip vorikonazol ile tedaviye devam edildi. Hastanın afazisi yavaşça düzelmeye gösterirken hemiplejisinin devam ettiği görüldü. Hasta başka bir kemoterapiye uygun olmadığı için oral vorikonazol tedavisinin 70. gününde taburcu edildi. Hastaya 30 gün daha ayaktan vorikonazol tedavisi uygulandı, ancak lösemi tablosunun nüks etmesi üzerine tekrar hastaneye yatırıldı. Çekilen kraniyal MRG'de lezyonda daha da gerileme olduğu tespit edildi. Hastaya lösemiye yönelik kemoterapi başlandı. Vorikonazol tedavisi parenteral forma geçildi. Febril nötropeni gelişen hastaya antibiyotik tedavisi başlandı. Serum GM antijen testi negatif saptandı. Toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'de solda 1.7 cm boyutunda kaviter lezyon saptandı. Bronkoalveoler lavaj (BAL)'da fungal mikroorganizma tespit edilmedi ve BAL GM antijeni de negatif bulundu. Kraniyal MRG tekrarlandığında beyindeki lezyonda tama yakın düzelmeye olduğu görüldü. (Resim 5). Bunun üzerine ateşin *Aspergillus* reaktivasyonuna bağlı olmadığı düşünüldü. Kemoterapiye yanıt alınamayan hasta aplastik fazda nötropenik tiftitis tablosu ile kaybedildi.

TARTIŞMA

Serebral aspergilloz tek veya çoklu beyin apselerine yol açan nadir bir tablodur⁴. Klinik olarak fokal nörolojik bulgular, baş ağrısı, mental durumda değişiklikler ve nöbet gibi özgül olmayan bulgular saptanır. İntraserebral kanama veya serebral infarkt ile sıklıkla karışabilmektedir². Akut lösemili olgularda L-asparajinaz gibi bazı terapötik ajanlar tromboza eğilim oluşturabilir ve bu durum da nöroaspergilloz teşhisinde zorluğa yol açabilir⁵. Nöroaspergilloz kesin tanısı için aspirasyon/biyopsi gibi işlemlere gerek vardır, ancak akut lösemili olgularda gerek performanslarının düşük olması gerekse koagülasyon problemleri nedeniyle bu işlemleri gerçekleştirmek kolay değildir. Bu durumda beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi tanıda yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilir. Kami ve arkadaşları⁶, nöroaspergillozlu olguların BOS'unda kültür negatifken polimeraz zincir reaksiyonu ile *Aspergillus* DNA'sını göstermişlerdir. Machetti ve arkadaşları⁷, multipl serebral parankimal lezyonları olan bir olguda antifungal tedavi sonrası BOS GM antijen indeksinde düşme tespit etmişlerdir. Viscoli ve arkadaşları⁸ ise, kontrol grubu ile karşılaştı-

rıldığında 'yüksek olasılıklı' serebral aspergillozlu olgularda BOS'ta GM antijen düzeyinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu bulgulardan invaziv tanısal girişimler için uygun olmayan olgularda yukarıda belirtilen invaziv olmayan yöntemlerin kullanılabilmesi çıkarımı yapılabilir. Ancak intrakraniyal hipertansiyonu olan serebral kitleli olgularda lomber ponksiyon yapılması önerilmemektedir. Bizim olgumuzda tanı doku biyopsisi ile koyulduğu için BOS GM antijen incelemesi yapılmamıştır.

BT ve MRG, serebral aspergilloz teşhisinde yardımcı diğer yöntemlerdir. Bazal nükleus ve kortikomedüller bileşkenin tutulması tipik görüntüleme bulgularıdır. Nöroaspergilloz lezyonları minimal veya hiç kontrast tutmaz. "Ring-enhancing" lezyonlar da olasıdır, ancak neoplastik ve diğer enfeksiyöz durumlardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır^{2,9}.

Nörolojik semptomlar ortaya çıktığında serebral aspergilloz genellikle ölümcül seyreder, ancak erken müdahale ile daha iyi sonuç alınabilir. Teşhis koyulur koyulmaz cerrahi ve antifungal tedavi hemen uygulanmalıdır. Erken dönemde uygulanan radikal cerrahi daha iyi sonuç vermektedir. Middelhof ve arkadaşları¹⁰, 4 serebral aspergilloz olgusunda görüntüleme eşliğinde stereotaktik rezeksiyon ile aspergillomaları çıkarıp hastaları başarıyla tedavi ettiklerini, multipl lezyonlu olgularda bile bu işlemin iyi sonuca yol açtığını, apse içeriği ve kapsülünün tamamen çıkarılmasının tedavinin temel hedefi olması gerektiğini ifade etmektedir. Serebral aspergillozun tedavisinde kan-beyin bariyerini geçen ilaçların kullanılması gerekmektedir. Vorikonazol, posakonazol ve lipozomal amfoterisin B santral sinir sistemine etkin olarak geçtiği gösterilmiş ajanlardır². Schwartz ve arkadaşları¹¹, serebral aspergillozu olup vorikonazol ile başarıyla tedavi ettikleri bir akut lösemi olgusunda, intravenöz ve oral kullanımdan sonra ilacın BOS ve plazma düzeylerine bakmış ve tüm örneklerde etkin antifungal düzey elde etmişlerdir. Machetti ve arkadaşları⁷, vorikonazol ile tedavi ettikleri bir ALL olgusunda tedavi süresi arttıkça BOS'ta ilaç konsantrasyonunun belirgin olarak arttığını göstermiş, vorikonazolün doğrusal olmayan serum farmakokinetiği gösterdiği ve tedavi sırasında birikime uğradığı sonucuna varmışlardır. Serebral aspergillozun vorikonazol ile başarıyla tedavi edildiği olgu sunuları mevcuttur¹²⁻¹⁴. Tedavi süresi tam bilinmemekle birlikte tüm lezyonlar düzelinceye ve altta yatan predispozan faktör geri dönünceye kadar tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Nöroaspergillozlu olgularda intrakaviter amfoterisin B kullanımı da mevcuttur. Literatür bilgisinde uygulanan doz 25 µg-0.3 mg (gün, günde bir, haftada 2 gün) ve tedavi süresi de 4 gün-6 ay arasında değişmektedir¹⁵.

Bizim olgumuzda nörolojik bulguların ilk geliştiği dönemde kemoterapi protokolünde yer alan L-asparajinaz tedavisi nedeniyle tanısal güçlük yaşanmış, ancak radyoloji ve biyopsi bulguları doğrultusunda hasta 'kanıtlanmış' serebral aspergilloz tanısını almıştır. İlk cerrahi girişimi takiben hastaya kombine antifungal tedavi başlanmış, ancak iyileşme sağlanamayıp MRG ile progresyon tespit edilmiştir. Bu dönemde hastada nötropeni tablosu düzeldiği için artmış inflamatuvar yanıtın hastalık progresyonuna katkıda bulunduğu düşünülmüştür. Ayrıca 2. operasyon materyalinde fungus gösterilememiştir. Kombine antifungal tedaviye rağmen progresyon olması, ilk cerrahi girişimin yeter-

siz olmasından kaynaklanmış olabilir diye düşünmekteyiz. Middelhof ve arkadaşları, beyin lezyonunun kısmen çıkarıldığı bir olguda hastalıkta progresyon saptamışlardır. Biz de nöroaspergillozlu olgularda beyin apselerinin tamamen çıkarılmasının düzelmeye olumlu katkıda bulunacağına inanmaktayız. Olgumuzda lezyon cerrahi olarak tamamen çıkarılmayınca 2. operasyona ait biyopsi sonucu çıkmadan tedavi gecikmesi yaşanmaması için farklı bir tedavi protokolünün daha eklenmesi uygun görülmüş ve lezyon içine amfoterisin B tedavisi uygulamasına başlanmıştır. Ancak, işleme bağlı gelişebilecek enfeksiyöz komplikasyonlar ve biyopsi sonucunda fungal eleman gösterilememesi nedeniyle işleme devam edilmemiştir. İntrakaviter tedavi süresi kısa olmakla birlikte kontrol kraniyal MRG'de gerileme saptanmamış olup, bu bulgular doğrultusunda intrakaviter tedavinin olgumuzda etkili olmadığını söyleyebiliriz. Geçmiş yıllarda amfoterisin B, serebral aspergillozda temel tedavi olmakla birlikte vorikonazol günümüzde kullanılan etkin bir ajandır. Bizim olgumuzda 2. cerrahi girişim sonrası vorikonazol ile tedavi %99 oranında radyolojik gerileme ile sonuçlanmıştır. Vorikonazolün oral kullanımının da serebral aspergilloz tedavisinde başarılı olduğunu düşünmekteyiz. Olgumuzda nötropeni tablosunun düzelmesinin prognoza olumlu katkısını gözardı edemeyiz. Sonuç olarak serebral aspergillozlu olgularda cerrahi tedavi ve ilk basamak antifungal ajan olarak vorikonazol tedavisini önermekteyiz. Tek bir olgu deneyimimiz olmasına rağmen intrakaviter amfoterisin B tedavisinin vorikonazol gibi ajanların olduğu günümüzde terk edilebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Denning DW. Invasive aspergillosis. State-of-the-art clinical article. Clin Infect Dis 1998; 26: 781-803.
2. Pagano L, Caira M, Falcucci P, Fianchi L. Fungal CNS infections in patients with hematologic malignancy. Expert Rev Anti Infect Ther 2005; 3: 775-85.
3. Patterson TF. *Aspergillus* species, pp: 2965-70. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2005, 6th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.
4. Mattiuzzi G, Giles J. Management of intracranial fungal infections in patients with haematological malignancies. Br J Haematol 2005; 131: 287-300.
5. Beinart G, Damon L. Thrombosis associated with L-asparaginase therapy and low fibrinogen levels in adult acute lymphoblastic leukaemia. Am J Hematol 2004; 77: 331-5.
6. Kami M, Ogawa S, Kanda Y, et al. Early diagnosis of central nervous system aspergillosis using polymerase chain reaction, latex agglutination test, and enzyme-linked immunosorbent assay. Br J Haematol 1999; 106: 536-7.
7. Machetti M, Zotti M, Veroni L, et al. Antigen detection in the diagnosis and management of a patient with probable cerebral aspergillosis treated with voriconazole. Transpl Infect Dis 2000; 2: 140-4.
8. Viscoli C, Machetti M, Gazzola P, et al. *Aspergillus* galactomannan antigen in the cerebrospinal fluid of bone marrow transplant recipients with probable cerebral aspergillosis. J Clin Microbiol 2002; 40: 1496-9.
9. Okafuji T, Yabuuchi H, Nagatoshi Y, Hattanda Y, Fukuya T. CT and MR findings of brain aspergillosis. Comput Med Imaging Graph 2003; 27: 489-92.
10. Middelhof CA, Loudon WG, Muhonen MD, Xavier C, Greene CS. Improved survival in central nervous system aspergillosis: a series of immunocompromised children with leukaemia undergoing stereotactic resection of aspergillomas. Report of four cases. J Neurosurg 2005; 103: 374-8.

11. Schwartz S, Milatovic D, Thiel E. Successful treatment of cerebral aspergillosis with a novel triazole (voriconazole) in a patient with acute leukaemia. *Br J Haematol* 1997; 97: 663-5.
12. Wandroo F, Stableforth P, Hasan Y. *Aspergillus* brain abscess in a patient with acute myeloid leukaemia successfully treated with voriconazole. *Clin Lab Haem* 2006; 28: 130-3.
13. De Lastours V, Lefort A, Zappa M, Dufour V, Belmatoug N, Fantin B. Two cases of cerebral aspergillosis successfully treated with voriconazole. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 297-9.
14. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005; 106: 2641-5.
15. Elgamel EA, Murshid, WR. Intracavitary administration of amphotericin B in the treatment of cerebral aspergillosis in a non-immuno compromised patient: case report and review of the literature. *Br J Neurosurg* 2000; 14: 137-41.