

İDİOPATİK TROMBOSİTOPENİ NEDENİYLE KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİ ALAN HIV NEGATİF BİR OLGUDA İNVAZİV ASPERGİLLOSİS

Yard. Doç. Dr. Dilaver DEMİREL*, Dr. Gökhan KANDEMİR**, Dr. Hakan ÇERMİK*, Yard. Doç. Dr. Ahmet ÖZTÜRK**, Dr. Nadir ARICAN*, Doç. Dr. Mustafa YAYLACI**, Doç. Dr. Zafer KARTALOĞLU***, Dr. Şükrü YILDIRIM*, Prof. Dr. Recep AYDİLEK***

ÖZET: 42 yaşında bir erkek hastaya idiopatik trombositopeni nedeniyle kortikosteroid tedavisi verilmiştir. HIV negatif olan hastada yaygın akciğer enfeksiyonu gelişmiştir. Antibakteriyel, antiprotezoal ve anti fungal tedaviye cevap vermeyen hasta pnömoni gelişmesinin 28. gününde ölmüştür. Yapılan otopside sistemik yayılım gösteren invaziv Aspergillozis saptanmıştır. Olgu kortikosteroid kullanımı ve Aspergillozis ilişkisi yönünden tartışılmış ve erken tanının prognostik önemi vurgulanmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Aspergilloma, invaziv pulmoner aspergillozis, immünosüpresyon, sitoloji, tanı.

SUMMARY: INVASIVE ASPERGILLOSIS IN AN HIV NEGATIVE PATIENT WHO HAS TAKEN CORTICOSTEROID THERAPY FOR IDIOPATHIC TROMBOSITOPENİ: Corticosteroid therapy was given to a 42 year-old man patient for idiopathic trombositopeni. Widespread lung infection was developed in this HIV negative patient. The patient did not respond to antibacterial, antiprotezoal and antifungal therapy and died twenty eighth day of the development of pneumonia. An invasive Aspergillozis with sysemic dissemination was found in autopsy. This case was discussed with respect to the association between corticosteroid use and Aspergillozis, and prognostic significance of early diagnosis was stressed.

KEY WORDS: Aspergilloma, invasive pulmonary aspergillozis, immunosuppression, cytology, diagnosis.

GİRİŞ

İmmünosupressif ajanlar bazı immünolojik hastalıkların kontrolünde kullanılmakla birlikte önemli yan etkileri de beraberinde taşırlar (1). Kortikosteroidler bu amaçla en sık olarak kullanılan ajanlardan biridir. Kortikosteroidler hümöral ve/veya hücrel immüniteyi baskırlar. Bu nedenle kortikosteroid tedavisi alan hastalar fırsatçı enfeksiyonlara hazır hale gelebilirler. Aspergillozis en sık görülen fungal enfeksiyonlardan biridir (2). Bu hastalık en sık transplantasyon yapılanlarda, uzun süreli antibiyotik, antineoplastik ve steroid kullananlarda, düşkünlerde ve HIV pozitif hastalarda ortaya çıkar (1,2,3,4). Burada HIV negatif olan, idiopatik trombositopeni tanısıyla kortikosteroid tedavisi yapılan ve tedavi sırasında invaziv Aspergillozis gelişen bir olgu sunulmaktadır.

OLGU

Rutin biyokimyasal testlerinde trombositopeni saptanan 42 yaşında erkek hasta GATA, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Hematoloji Kliniğine başvurdu. Formül lökosit ve kemik iliğinin sitolojik incelemesinde anormallik saptanmayan hastaya idiopatik trombositopeni tanısı kondu. Olguda oral yoldan 1 mg/kg/gün metilpredizolon tedavisi başlandı. Trombosit sayısı 100.000/mm³ olan hasta, tedavinin 3. haftasında ateş, terleme, halsizlik, boğaz ağrısı ve öksürük yakınmaları ile hematoloji kliniğine yeniden

başvurdu. Fizik muayenede kriptik farenjit ve sol akciğer posterior alt lobta krepatasyon saptandı. Akciğer grafisinde sol alt bölgede kalp gölgesi arkasında belirginleşen konsolidasyon gözlemlendi. Lober pnömoni düşünülen ve boğaz kültüründe üreme olmayan hastaya 2x1 gram, IM ampisilin-sulbaktam tedavisi verildi. Trombosit sayılarında belirgin artış saptanmayan hastaya verilen kortizon dozu azaltıldı (44 mg/gün). 5 gün sonra sırt ağrısı, öksürük, terleme yakınmaları ile tekrar kliniğe başvuran hastada, akciğer grafisinde sol alt bölgede homojen konsolidasyon, sol hilus ile komşulukta homojen 4 cm çapında kitle, ve sağ paratrakeal heterojen infiltrasyon gözlemlendi (Şekil-1). Bunun üzerine hasta aynı hastanenin Göğüs Hastalıkları Servisi'ne yatırıldı ve Hematoloji Kliniği ile koordineli olarak İ.V. Sefriakson (2x1 g/gün) ve oral klaritromisin (2x500 mg/gün) tedavisine başlandı. Bu arada deride kırmızı renkli döküntüler gelişti. Hasta, yatışından iki gün önce sol gözde görme kaybı oluştuğunu ifade etti. Göz Hastalıkları uzmanınca yapılan muayenede sol gözde şiddetli iridosiklit saptanarak günlük 16 mg doza kadar düşürülen steroid tedavisi yeniden düzenlenerek 120 mg/gün prednizolon verildi. Birkaç gün içinde akciğerde yeni bir konsolidasyon gelişmesi üzerine prednizolon tedavisine son verildi. Toraksın bilgisayarlı tomografisinde (BT) multikaviter gelişim saptanması üzerine verilmekte olan ilaçların tamamı kesilerek Triflucan (2x50 mg), Octogam (0.4g/kg, Seftazidim (3x2 g/gün) ve olası Stafilokok enfeksiyonu göz önünde bulundurularak Vankomisin (4x500 mg/gün) tedavisine başlandı. Bu arada yapılan gaita mikroskopisinde Entamoeba Histolytica gözlenen hastanın tedavisine Metranidazol (3x500 mg, IV) ilave edildi. AARB, HIV, PPD negatif olarak saptanan hastada balgam kültüründe Candida üredi. Fungal enfeksiyon olasılığı nedeniyle önceden başlanmış olan Triflucan tedavi-

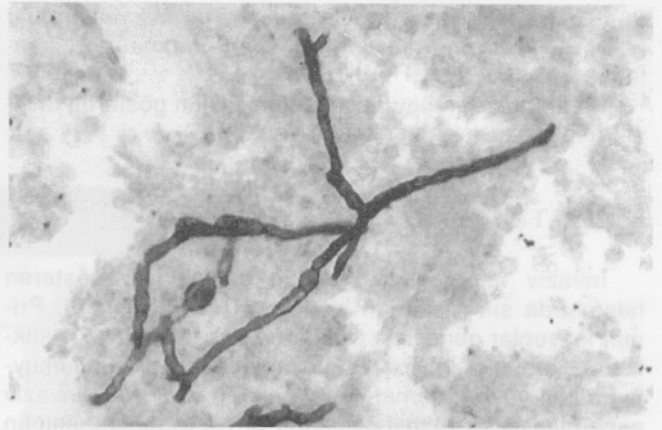
* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Patoloji Servisi, İstanbul.

** GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Hematoloji-Onkoloji Servisi, İstanbul.

*** GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, İstanbul.



Şekil 1. Aspergilozis, radyolojik görünüm. Pnömotoraks ve kistik kavern izleniyor.



Şekil 2. Aspergillus hifalarının GMS boyamasındaki görünümü (imprint, X440).

si, Amfoterisin B (1 mg/kg/gün) ile değiştirildi. Hastalığının seyri klinik ve radyolojik olarak devam etti. Pnömoni başlangıcının 28. gününde sağda spontan parsiyel pnömotoraks gelişen hasta akut solunum yetmezliği sonucu öldü.

Postmortem bulgular:

Dış Muayenede; Ölü katılığına devam ettiği ve ölü morluklarının sırtta ve ekstremitelerde yüzlerinde olduğu saptanan olguda ağız ve burundan gelen az miktarda köpüklü sıvı dışında özellik görülmedi. Deride purpura ile ilişkili bulgu yoktu.

İç muayenede; her iki parietal lob üst bölümünü içeren 8x7 cm. boyutlarında araknoid membran üzerinde beyaz renkli alan görüldü. Yapılan beyin ve beyincik kesitlerinde ise hiperemi dışında özellik saptanmadı. Akciğerde pnömotoraks saptanan olguda her iki akciğerin antroktotik görünümde olduğu, plevral kalınlaşma gösterdiği ve sol akciğer ile göğüs duvarı arasında yer yer yapışıklıkların varlığı görüldü. Sol akciğerde 10 cm. çapında, içinde nekrotik materyal bulunan kavite izlendi. Trakea, bronş ve bronşiol lümenlerinde mukopürülan karakterde materyal saptandı. Her iki akciğer kesiti hiperemik görünümde olup, sol akciğer üst loba nekrotik lezyonlar görüldü.

Kalpte mitral ve triküspit kapak üzerinde 2-5 mm. çapında beyaz renkli odaklar izlendi. Myokard kesitlerinde sol ventrikül yan duvarında subendokardial alanda 2x2 cm. lik alanda abse odağı izlendi. Pankreas sert ve inflamme görünümde olup, organ çevresinde yaygın kanama alanı tespit edildi. Dalak hemorajik görünümdeydi. Diğer organlarda anormal bir bulgu saptanmadı.

Mikroskopi:

Beyinde subaraknoid mesafede hemoraji, fibrin ve akut inflammatuar infiltrasyon izlenmiştir. Beyin dokusunda vasküler yapılar konjesyone görünümdeydi. Beyincikten alınan doku örneğinin kesitlerinde çoğu alanda vasküler konjesyon ve mikst inflammatuar infiltrasyon mevcut-

tu. Birkaç alanda nötrofil lökositlerin yoğun olarak bulunduğu abse odakları ve nekroz dikkati çekmekteydi.

Her iki akciğerden alınan multipl kesitlerde abse formasyonu, nekroz ve hemoraji mevcuttu. Abse odakları içinde dallanan ve değişik derecelerde açılı oluşturan hifa formunda Aspergillosis türü fungal mikroorganizmaların varlığı seçilmekteydi (Şekil 2). Abse odaklarının çevresindeki akciğer dokusunda mikst inflammatuar hücre infiltrasyonu izlenmekteydi. Plevrada kalınlaşma, mikst inflammatuar infiltrasyon ve fibrin birikimi mevcuttu. Akciğerin vasküler yapıları konjesyone görünümdeydi. Bazı vasküler yapıların lümeninde fungal mikroorganizmalar izleniyordu. Bronşiollerin ve bronşların lümeninde de nekrotik materyal mevcuttu. Yapılan seri kesitlere rağmen tüberküloz veya neoplastik bir süreçle ilgili bulgu saptanmadı. Kalp kasından alınan kesitlerde myokard içinde fungal organizmalar içeren abse formasyonunun ve inflammatuar hücre infiltrasyonunun varlığı izlenmekteydi. Kalp kası hücrelerinin degeneratif değişiklikler gösterdiği dikkati çekiyordu. Kalp kapaklarında hyalinizasyon, fibrin ve mikst inflammatuar infiltrasyon görüldü.

Pankreastan alınan kesitlerde yaygın kanama alanları, otoliz, akut inflammatuar infiltrasyon ve nekroz izlenmekteydi. Pankreas çevresindeki dokularda akut inflammatuar infiltrasyon ve hemoraji mevcuttu. Dalakta yaygın hemoraji, nötrofil lökosit ve plazma hücre infiltrasyonunu izleniyordu. Aortadan alınan atherom plaklarına ait kesitlerde hyalinize fibröz doku içinde kolesterol kristalleri, kalsifikasyon ve lenfosit infiltrasyonu izlendi. Böbrekte vasküler konjesyon ve interstiyel inflammatuar hücre infiltrasyonu gözlemlendi. Glomerüllerde nötrofil lökosit infiltrasyonu ve kapiller konjesyon mevcuttu. Özefagus yüzey epitelinde human papilloma virus etkisiyle uyumlu değişiklikler (koilositozis) görüldü. Özefagus yassı epitelinin 1/3 alt kısmında epitelyal proliferasyon ve hafif derecede hücresel displazi izlenmekteydi. Mide, ince barsak ve kalın barsakta kronik inflammatuar hücre infiltrasyonu izlendi. Entamoeba histolytica saptanmadı. Karaciğerde yaygın vasküler ve sinüzoidal konjesyon görül-

dü. Portal alanlarda hafif derecede kronik infiltratuar hücre infiltrasyonu mevcuttu. Mesane normal görünümündü.

Bu bulgularla; olguda sistemik yayılım gösteren invaziv Aspergillozis tanısı kondu.

TARTIŞMA

İnvaziv aspergillozis immün baskılanma gösteren hastalarda sık rastlanan bir fırsatçı enfeksiyondur. Primer lezyonlar genellikle akciğerde bulunur. Ancak sıklıkla kalp kapakları, myokard, beyin ve böbreğin tutulumuyla birlikte yaygın hematojen yayılım gösterir (1). İnvaziv aspergillozis bir otopsi serisinde % 1.4 oranında, immün baskılanma gösteren yüksek riskli hastaların ise % 10.7 sinde saptanmıştır (5). Bu hastalığın sıklığı nötropenik şahıslarda % 70'e ulaşmaktadır (6). Bizim olgumuzda HIV negatif olup, nötropeni hiç bir dönemde görülmemiştir. Uygulanan glukokortikoid dozunun yüksek olmamasına rağmen bizim olgumuz bu dozda bir steroid tedavisinin de invaziv aspergillozisi indükleyebileceğini düşündürmektedir.

İnvaziv pulmoner aspergillozis sıklıkla ekstrapulmoner yayılım yapmaktadır. Boon ve arkadaşlarının serisinde olguların % 62.5'inde sistemik yayılım saptanmıştır (5).

Aspergillus pnömonisinin ekstrapulmoner yayılım yapmadan önce tanınması çok önemlidir (7). Ekstrapulmoner yayılım sonrası tedavi etkisiz ve prognoz kötü olmaktadır (8). Bizim olgumuzda da etken erken dönemde saptanamadığından kısa bir süre için de olsa, steroid tedavisine devam edilmiştir.

İnvaziv aspergillozisin erken tanısı oldukça güçtür. Klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik yöntemlerin ve balgam sitolojisinin sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür (5,9). Bizim olgumuzda da etken balgam sitolojisi ile saptanamamıştır. Serolojik teknikler de tanı doğruluğunu artırmaya yeterince katkı sağlayamamaktadır (10,11,12). Transtrakeal aspirasyon (13), perkutan ince iğne aspirasyon biopsisi (14,15), bronşial fırçalama (15,16), yıkama (16) ve bronşioalveolar lavaj (17,18,19) pulmoner aspergillozis tanısı için başarı ile uygulanan sitoloji yöntemleridir. Sitolojik yaymalarda Aspergillus türleri; 40-45 derece dallanma gösteren, septalı, paralel hücre duvarlarına sahip hifal fragmentler olarak görülür. Sitolojik materyalin Grocott's methanamine silver (GMS) boyaması ile boyanması bu mikroorganizmaların tanınmasını kolaylaştırır (Şekil-2), (20). Bu mantarların sitolojik olarak mucormycosisden ayırımı güçtür. Ayırıcı tanıda mucormycosisde hifal fragmentlerin septa

içermemesi, kurdale görünümünde olmaları ve dallanmaların düzenli olarak 40-45 derece olmaması en güvenilir kriterlerdir (21).

Sonuç olarak; ne amaçlı olursa olsun steroid tedavisinin uygulanması sırasında gelişen pnömoni olgularında fungal enfeksiyonların erken evrede saptanarak agresif sistemik tedavinin yapılması gerekmektedir. Bu nedenle biz bu tür olgulara bronşioalveolar lavajın rutin olarak yapılmasını öneriyoruz.

KAYNAKLAR

1. Cotran RS, Kumar VK, Robbins SL. Pathologic Basis of Disease. 5 th ed. Philadelphia, Saunders, 1994;355-388.
2. Thommi G, Bell G, Liu J, Nugent K. Spectrum of invasive pulmonary aspergillozis in immunocompetent patients with chronic obstructive pulmonary disease. South Med J 1991; 84:828-831.
3. Rohatgi PK, Rohatgi NB. Clinical spectrum of pulmonary aspergillozis. South Med J 1984; 77:1291-1301.
4. Vonfeldt JM, Jaffee WL. Medical grand rounds. Aspergillus pulmonary disease. Del Med J 1984;56:511-517.
5. Boon AP, O'Brien D, Adams DH. 10 year review of invasive aspergillozis detected at necropsy. J Clin Pathol 1991;44:452-454.
6. Geffer WB, Wingrad TR, Epstein DM, et al. Semi-invasive pulmonary aspergillozis. Radiology 1981;140:313.
7. Hooper DC, Pruitt AA, Rubin RH. Central nervous system infection in the chronically immunosuppressed. Medicine 1982;61:166-188.
8. Wajszczuk CP, Dummer SJ, Ho M, et al. Fungal infections in liver transplant recipients. Transplantation 1985;40:347-353.
9. Fiher BD, Armstrong D, Ye B, Gold JWM. Invasive aspergillozis: Progress in early diagnosis and treatment. Am J Med 1981;71:571-577.
10. Froudast JH, Harnett GB, McAleer R. Comparison of immunodiffusion and enzyme-linked immunosorbent assay antibodies to four Aspergillus species. J Clin Pathol 1989;42:1215-1221.
11. Trull AK, Parker J, Warren RE. IgC enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of invasive aspergillozis: retrospective study over 15 years of transplant recipients. J Clin Pathol 1985;38:1045-1051.
12. Young RC, Bennett JE, Vogel CL, Carbone PP, DeVita VT. Aspergillozis: The spectrum of the disease in 98 patients. Medicine (Baltimore) 1970;49:147-172.
13. Hahn HH, Beaty HN. Transtracheal aspiration in the evaluation of patients with pneumonia. Ann Intern Med 1970;72:183-187.
14. Bhatt ON, Miller R, Riche JL, King EG. Aspiration biopsy in pulmonary opportunistic infections. Acta Cytol (Baltimore) 1977;21:206-209.
15. Pennington J. Aspergillus pneumonia in hematologic malignancy. Arch Intern Med 1977; 137:769-771.
16. Albelda SM, Tablot GH, Gersonn SL, Miller WI, Cassileth PA. Role of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillozis in patients with acute leukemia. Am J Med 1984;76:1027-1034.
17. Hopkin JM, Young JA, Turney JH, Adu D, Micheal J. Rapid diagnosis of obscure pneumonia in immunosuppressed renal patients by cytology of alveolar lavage fluid. Lancet 1983;2:299-301.
18. Stover DE, Zaman MB, Majdu SI, Lange M, Gold J, Armstrong D. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. Ann Intern Med 1984;101:1-7.
19. Kahn FW, Jones JM, England DM. The role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillozis AJCP 1986;86:518-523.
20. Grocott RG. A stain for fungi in tissue sections and smears using Gomori methanamine silver nitrate technique. Am J Clin Pathol 1955;25:975.
21. Bibbo M. Comprehensive Cytopathology. Philadelphia, Saunders, 1991:347-349.