

Kalp Transplantasyonu Sonrası Gelişen Aspergillus Flavus'a Bağlı Akciğer Absesi

PULMONARY ABCSES CAUSING BY ASPERGILLUS FLAVUS AFTER CARDIAC TRANSPLANTATION

Denyan Mansuroğlu, Altuğ Tuncer, Ercan Eren, Kaan Kırallı, Gökhan İpek, Cevat Yakut

Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Özet

Kalp transplantasyonu sonrası mortaliteyi etkileyen sebeplerin başında akut rejeksiyon ve enfeksiyonlar gelmektedir. Ortotopik kalp nakli gerçekleştirilen 30 yaşındaki erkek hastada postoperatif 3. haftada yüksek ateş, lökositoz ve genel durum bozukluğu ile kendini belli eden enfeksiyon nedeniyle yapılan tetkiklerde sağ plevral effüzyon ve ilk kan kültürlerinde gram (-) enterokok üremesi tespit edildi. Uygun antibiyotik tedaviye yanıt alınamaması nedeniyle bir ay sonra yapılan bilgisayarlı toraks tomografisinde sağ akciğer orta lobun lateral segmentinde abse formasyonu tespit edildi. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde abse drenajı uygulandı. Alınan materyalden aspergillus flavus identifiye edilerek amfoterisin B başlandı. Üç aylık tedavi sonrası hastada klinik ve radyolojik düzelmeye sağlandı. İmmünyespresif tedavi alan transplant hastalarında bakteriyel ve viral enfeksiyonlar kadar mantar enfeksiyonlarında yüksek mortaliteye yol açmaktadır. Erken teşhisi çok önemli olup, antibiyoterapi yanında absenin drenajı veya cerrahi olarak eksizyonu ile olumlu sonuç alınabilir.

Anahtar kelimeler: Aspergillus, transplantasyon, immünyespresif, amfoterisin B, enfeksiyon

Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2002;10:35-37

Summary

Acute rejection and infection are the major causes of mortality after heart transplantation. A 30 year – old heart transplant recipient developed high grade fever, leukocytosis and worsening general condition on the 21st postoperative day. Computed tomography (CT) revealed pleural effusion in the right hemithorax and gram (-) enterococci was identified in blood cultures. One week after non responding to appropriate antibiotic therapy for enterococci, CT scans of the thorax showed abscess formation in the lateral segment of the right middle lobe. CT-guided abscess drainage was performed. Aspergillus flavus was identified in the fluid material and amphotericin B was administered. Clinical and radiological healing were developed after 3 months therapy. In addition to bacterial and viral infections, fungal infections are the major cause of high mortality rate in immunosuppressed heart transplant patients. Early diagnosis is very important and satisfactory results can be developed after antifungal therapy concomitant abscess drainage or surgical resection.

Keywords: Aspergillus, transplantation, immunosuppressive, amphotericin B, infection

Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2002;10:35-37

Giriş

Kalp transplantasyonlarından sonra mortalite ve morbiditeyi artıran nedenlerin başında enfeksiyonlar gelmektedir [1]. Transplantasyon sonrası ilk bir ayda hastane enfeksiyonları, gram negatif basillere bağlı pnömoniler, intravenöz hatların yerlerinde üreyen staphylococcus epidermitis ve mediastinitten sorumlu staphylococcus aureus, üriner sistem enfeksiyonları (gram negatif basiller, enterokoklar) ve deri enfeksiyonlarından sorumlu herpes simpleks ilk sıralarda yer almaktadır. Geç transplant dönemi olarak bilinen bir aydan sonraki dönemde ise viral (sitomegalavirus, Ebsteinbar, herpes simpleks), bakteriyel (listeriya, notardiya, tüberküloz), martar (aspergillus, kriptomok, kandida) ve protozoal (pneumocystis carinii, toksoplazma) gibi fırsatçı enfeksiyonlar daha ön plana çıkmaktadır. Transplantasyon sonrası görülen enfeksiyonların % 46'sı bakteriyel, % 40'ı viral, % 9'u fungal ve % 5'ini protozoal enfeksiyonlar oluşturmaktadır [1].

Pulmoner enfeksiyonlar immünyespresif tedavi alan hastalarda mortalite ve morbiditenin majör sebeplerinden biridir. Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar sık olmasına karşın, invaziv pulmoner enfeksiyonlar özellikle nötropenik hastalarda yüksek risk taşımaktadır. Tek başına amfoterisin B ile tedaviye cevap % 5-10 arasındadır [2]. Son zamanlarda invaziv pulmoner aspergillozda erken cerrahi tedavi önerilmektedirler [3]. Erken tanı sonrası etkin antifungal tedavi ile beraber uygulanabilecek cerrahi tedavi prognozu artırmaktadır.

Olgu Sunumu

Kliniğimizde 13.3.1998 yılında başarılı ortotopik kalp transplantasyonu uygulanan 30 yaşındaki erkek hastada immünyespresif tedavi klasik üçlü ilaç (siklosporin, azatioprin ve kortikosteroid) ile sağlandı. Antibiyotik profilaksisi sefazolin sodyum 4 x 1 gr, mikasin 2 x 500 mg, asiklovir 4 x 200 mg, flukanazol 2 x 100 mg ve trimetoprin sulfametaksazol 2 x 480

Adres: Dr. Denyan Mansuroğlu, Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, 81020 Kadıköy, İstanbul
e-mail: drdenyan@yahoo.com

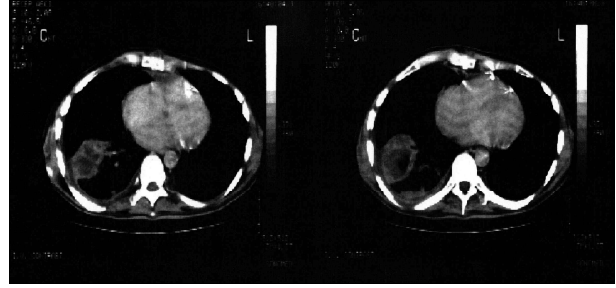
Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrası böbrek fonksiyonları.

	Üre (mg/dL)	Kreatin (mg/dL)	Kreatin klirensi (mL/dak)
1. gün	51	1.29	70.6
15. gün	213	2.36	42.3
1. ay	143	1.36	38.4
2. ay	106	2.3	36.3
3. ay	127	2.89	26.7
4. ay	162	3.09	18.1
4., 5. ay	180	3.72	8
5. ay	113	2.67	30
8. ay	96	1.92	55



Resim 2. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde iğne biyopsisi uygulaması ve apse drenajı.

mg ile gerçekleştirildi. Rejeksiyon takibi sitoimmunolojik monitorizasyonla gerçekleştirildi. Hastaya hiç endomiyokardiyal biyopsi yapılmadı. Erken dönemi sorunsuz seyreden hastada postoperatif 16. gününde subfebril ateş ve nefes darlığı şikayetleri ile beraber teleradyografisinde sağ plevral effüzyon tespit edildi. Kan tablosunda lökositoz (22000/mm³) hakimdi. Yapılan fizik muayenesinde dinlemekle solunum seslerinin tek taraflı azaldığı ve sağ hemitoraksta submatite tespit edildi. Diğer sistem muayeneleri normal olup, ekokardiyografik tetkikle kalp fonksiyonları normal sınırlarda tespit edildi. Lenfosit subset analizinde beyaz küre hakimiyeti olmasına karşın T4/T8 oranı normal idi ve diğer alt gruplarda enfeksiyonu veya rejeksiyonu düşündürülecek bulgu yoktu. Enfeksiyonun akciğer kaynaklı olabileceği düşünüldü. Tanı amaçlı yapılan sağ akciğer ponksiyonunda eksüda karakterli mayi aspire edildi. Bunun üzerine ameliyathane şartlarında hastaya sağ toraks kapalı sualtı drenajı yapılarak 1000 cc eksüda vafında mayi boşaltıldı. Kültür çalışmasında gram negatif enterobakter üremesi üzerine antibiyograma uygun kinolon grubu (Ciproxin 2 x 200 mg) ve aminoglikozit grubu (Amikasin 2 x 500 mg) başlandı. Bu tedaviye bir ay devam edildi. Ancak postoperatif 50. günde antibiyotik dozlarının artırılmasına rağmen ateşlerin 38.5°C'yi geçmesi, genel durum



Resim 1. Bilgisayarlı tomografide sağ orta lob lateral segmentte holo ve kresent bulgusu veren apse imajları.



Resim 3. Sekizinci aylardaki kontrol bilgisayarlı tomografideki iyileşmiş apse görüntüsü.

bozukluğunun gelişmesi, hemoptizinin tabloya eklenmesi ve teleradiyografide sağ alt ve orta lobda infiltrasyonların belirmesi üzerine hastaya toraksa yönelik bilgisayarlı tomografi (BT) yapıldı. Sağ orta lob lateral segmentte holo belirtisi ve kresent bulgusu veren akciğer absesi tespit edildi (Resim 1). Apsenin göğüs duvarına yakın olması nedeniyle ikinci seansta BT eşliğinde iğne biyopsisi yapılarak 150 cc eksüda boşaltıldı (Resim 2). Alınan materyalden yapılan kültür çalışmasında aspergillus flavus identifiye edildi. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde apse içine 14 F dren yerleştirilerek apse drenajı sağlandı. Amfoterisin B 0.5 mg/kg/gün dozunda başlandı. Yoğun akciğer fizyoterapi desteği [bronkodilatör, nebulizatör ile buhar, devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP) ve postural drenaj uygulamaları] sağlandı. Toraks dreni birinci hafta sonunda çekildi. Azatioprin ve prednol kesilerek siklosporin dozu da azaltıldı. Siklosporin kan düzeyi 100-150 ng/dL'de tutuldu ve rejeksiyon açısından haftalık ekokardiyografik takipleri yapıldı. Amfoterisin B'nin yoğun nefrotoksik olması ve siklosporinin de bu etkisini artırması nedeniyle üre, kreatin ve kreatin klirens değerleri yakından takip edildi (Tablo 1). Tedavinin başlamasıyla beraber böbrek fonksiyonlarında tedrici bir bozulma ve bitimiyle beraber tedrici bir düzelme gözlemlendi. Apsenin drenajının yapılması ve amfoterisin B tedavisinin başlanmasıyla 15 gün içinde ateş kontrol altına alındı. Birinci ayın sonunda genel durum

bozukluğu, öksürük ve nefes darlığı semptomları geriledi. Amfoterisin B tedavisine 3 ay devam edildi. Hastanın tedavi sonrası 8. aydaki kontrol BT görüntüsünde sadece plevral kalınlaşma görülmektedir (Resim 3). Hastamıza uygulanan apse drenajı ve amfoterisin B tedavisi ile mortal seyreden aspergillus apsesi başarıyla tedavi edildi. Yapılan tomografik kontrollerinde herhangi bir patolojiye rastlanmayan hastamız transplantasyon sonrası 3.5 yılında olup nüks gözlenmeden normal fizik aktivitesini sürdürmektedir.

Tartışma

Aspergillus her yerde bulunmasına rağmen, özellikle toprakta bulunmaktadır. Sporlar havayla transfer edilir ve inhalasyon yoluyla akciğer dokusuna ulaşır. İnsanda hastalık yapan tipleri aspergillus niger, aspergillus fumigatus ve aspergillus flavus'tur. Virulansları düşüktür, ancak immun sistemi baskılanmış olan hastalarda mortal seyretmektedir. Enfeksiyon tipleri bronkopulmoner aspergillozis (allerjik), aspergilloma (fungusun bir kavitede proliferasyonu) ve invaziv pulmoner asperillozistir (İPA) (pulmoner parankim ve kan damarlarına invazyon sonucu tromboz, nekroz hemoraji ve disseminasyon). Tek başına medikal tedavisi tartışmalıdır. Kemik iliği nakli sonrası hastaların % 4-38, böbrek nakillerinden sonra % 2, karaciğer nakillerinden sonra %4.2 oranında görülmekte ve yüksek mortalite ile sonlandığı bilinmektedir. Akut lösemi veya solid organ transplantasyonu sonrası otopsi vakalarının % 20'sinde tespit edilmiştir. Aspergillozis gelişmesi için risk faktörleri mevcut olup bunların başında nötropeni gelmekte ve enfeksiyonun insidansı nötropenik seyreden gün sayısı ile doğru orantılı bir şekilde artmaktadır. Otuzdört günden sonra risk oranı % 70'e ulaşmaktadır [4]. Hastalarda antibiyoterapiye cevapsız ateş, plevral yan ağrısı, nonproduktif öksürük, nefes darlığı ve doku invazyonu gösteren hemoptizi en sık görülen semptomlardır. Hemoptizi sıklıkla masiv olup ilk atakta öldürücü olabilir. Tanıda klinik tablonun yanında radyolojik tanı çok önemli olup teleradiyografi ve özellikle BTönemli bir yer tutmaktadır. Halo bulgusu kitle benzeri infiltrasyonu veya hava kresent bulgusu kavitasyonu göstermekte olup patognomonik değildirler. Balgam kültürü veya bronkoalveolar lavaj sadece % 20 oranında tanıya yardımcı olmakta ve çoğu zaman negatif sonuç vermektedir [5]. Halen tanıda altın standart akciğer dokusunun histolojik incelemesidir. Son zamanlarda aspergillus galaktomannan antijenine karşı serum veya idrarda tarama testi tanımlanmış, ancak kanser ilaçları alan hastalarda test yalancı pozitiflik vermektedir. Buna rağmen yüksek riskli hastalarda erken ve kolay tanının yapılmasına olanak vermekte, tedavi şeklinin hızlı bir şekilde planlanmasını sağlayabilmektedir [6]. İnvaziv pulmoner asperillozisin tanısı immunsupressif ilaç alanlarda zor olmakta ve tedavi gecikmektedir. Bunun sonucunda hayatı tehdit eden ciddi hemoptiziler veya kavitenin plevraya açılması sonucu ampiyem ortaya çıkabilmektedir. Klinik olarak şüphelenildiğinde tedavi hızlıca planlanmalıdır. Yapılan birçok çalışmada tek başına amfoterisin B tedavisinin % 94-100 oranında mortal seyrettiği belirtilmiştir [2]. Amfoterisin B'nin toksik olması nedeniyle dokulara daha iyi penetre olan ve lipozomal amfoterisin B son zamanlarda kullanılmaya başlanmıştır. En sık rastlanan a. fumigatus ve a. flavus amfoterisin B'ye hassas olup, diğer suşlarda da sinerjik etki için flusitozin veya rifampisin tedaviye kombine edilebilir. İnvaziv pulmoner asperillozisli hastalarda medikal tedavi protokolü halen tam açık değildir. Medikal tedavi sonuçlarının çok mortal seyretmesi nedeniyle agresif cerrahi tedavinin

medikal tedaviye eklenmesi gerektiğini savunanlar çoğunluktadır. Cerrahi tedavinin %64-100 arasında iyileşme sağladığı bildirilmiştir [3,7]. Cerrahi tedavi kortikosteroid alan, trombositopenisi olmayan ve rekürren aspergillozisi olmayan hastalarda düşük mortalite ve morbidite ile yapılmaktadır. Operatif mortalite %3.8-31 arasında bildirilmektedir [7-9]. Nötropenik olmayan hastalarda direk cerrahi tedavinin dahada başarılı olacağı savunulmaktadır. Cerrahi tedavi hemoptizisi veya kavernin pulmoner arterlere yakın olan hastalarda acil olarak yapılacağı gibi, basit aspergilloması olanlarda elektif olarak da yapılabilir. Önerilen cerrahi tedavi lobektomi, segmentektomi veya "wedge" rezeksiyonu şeklindedir [(9,10]. Bazen pulmonektomi gerekebilir. Bilateral olması, kavernin plevral boşluğa açılmış olması, hastanın nötropenik olması ve esas hastalığın seyri mortaliteyi arttırmaktadır. Cerrahi debridman ile etkenin tamamen eradike edilememesi veya hasta direncinin düşük olması sebebiyle ameliyat öncesi ve sonrası antifungal tedavi uygulanmalıdır. Biz hastamızda apsenin toraks duvarına yakın olması ve drenajın BT eşliğinde yapılabilirliği nedeniyle cerrahi girişim düşünmedik. Her ne kadar tek başına amfoterisin B tedavisinin ölümcül seyrettiği bildirilmiş ise de, biz vakamızda intravenöz amfoterisin B tedavisi ile beraber daha az invaziv olan apsenin BT eşliğinde aspirasyonunu tercih ettik. İmmun sistemi baskılanmış olan bu tip hastalarda, başarılı sonucunu gördüğümüz bu yöntemle tedavinin daha az komplikasyona yol açabileceği ve hastaları muhtemel ikincil enfeksiyonlardan koruyabileceği düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Kriett JM, Kaye MP. The registry of the International society for Heart and lung transplantation: Eighty official report-1991. J Heart Lung Transplant 1991;10:491-8.
2. Denning DW. Treatment of invasive aspergillozisi. J Infection 1994;28 (Suppl 1):25-33
3. Robinson LA, Reed EC, Galbraith TA, Alonso A, Moulton AL, Fleming WH. Pulmonary resection for invasive Aspergillus infections in immunocompromised patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;109:1182-97.
4. Meyers JD. Fungal infection in bone marrow transplant patient. Semin Oncol 1990;17:10-3.
5. Kahn FW, Jones JM, England DM. The role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillozisi. Am J Clin Pathol 1986;86:518-23.
6. Rogers TR, Hynes KA, Barnes RA. Value of antigen detection in predicting invasive pulmonary aspergillozisi. Lancet 1990;336:1210-3.
7. Salerno CT, Ouyang DW, Peterson TS, et al. Surgical therapy of invasive pulmonary aspergillozisi in immunocompromised patients. Ann Thorac Surg 1998;65:1415-9.
8. Al-Kattan K, Ashour M, Hajjar W, Salah El Din M, Fouda M, Al Bakry A. Surgery for pulmonary aspergilloma in post-tuberculous vs. immunocompromised patients. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 20:728-33.
9. Ölçmen A, Akın H, Dinçer Sİ, ve ark. Aspergilloma: Cerrahi tedavi uygulamış 26 olgu. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 1998;6:442-5.
10. Dakak M, Genç O, Gürkök S, Gözübüyük A, Balkanlı K. Pulmoner aspergilloma. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 1999;7:480-2.