

---

# Vorikonazol ile tedavi edilen dirençli pulmoner ve serebral aspergilloz olgusu

Eyüp Sabri UÇAN<sup>1</sup>, Vildan AVKAN OĞUZ<sup>2</sup>, Özkan GÜNGÖR<sup>3</sup>, Aşkın GÜLŞEN<sup>1</sup>, Nurbanu UĞURAL SEZAK<sup>2</sup>, Kemal Can TERTEMİZ<sup>1</sup>, Emel CEYLAN<sup>1</sup>, Aydanur KARGI<sup>4</sup>, Pınar BALCI<sup>5</sup>, Emel ADA<sup>5</sup>, Aydın ŞANLI<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

<sup>2</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

<sup>3</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

<sup>4</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,

<sup>5</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı,

<sup>6</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir.

## ÖZET

*İnvaziv pulmoner aspergillozis (İPA) immünsüpresif olgularda fungal akciğer enfeksiyonlarının en sık nedenidir. Bu hastalıkta tanı güç, tedavi süresi değişken ve mortalite yüksektir. Serebral tutulumun eşlik ettiği olgularda prognoz daha da kötüdür. Usual interstisyel pnömoni nedeniyle takip edilen kortikosteroid ve azotioprin tedavisi alan hasta baş ağrısı ve ani görme kaybı nedeniyle başvurdu ve yapılan tetkikler sonrasında İPA ve serebral aspergillozis tanısı aldı. Olguya serebral ve pulmoner tutulum nedeniyle amfoterisin B lipid kompleks tedavisi verildi. Yanıt alınamaması üzerine hastaya vorikonazol tedavisi başlandı. İntraserebral etkinliği daha iyi olduğu bilinen vorikonazol ile başarılı bir şekilde tedavi edilen olguyu sunmayı uygun bulduk.*

**Anahtar Kelimeler:** Vorikonazol, serebral aspergillozis, immünsüpresyon.

## SUMMARY

*A case of resistant pulmonary and cerebral aspergillozis successfully treated with voriconazole*

Eyüp Sabri UÇAN<sup>1</sup>, Vildan AVKAN OĞUZ<sup>2</sup>, Özkan GÜNGÖR<sup>3</sup>, Aşkın GÜLŞEN<sup>1</sup>, Nurbanu UĞURAL SEZAK<sup>2</sup>, Kemal Can TERTEMİZ<sup>1</sup>, Emel CEYLAN<sup>1</sup>, Aydanur KARGI<sup>4</sup>, Pınar BALCI<sup>5</sup>, Emel ADA<sup>5</sup>, Aydın ŞANLI<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Department of Chest Disease, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey,

<sup>2</sup> Department of Infectious Disease and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey,

<sup>3</sup> Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey.

---

### Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Özkan GÜNGÖR, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

Balçova, İZMİR - TÜRKİY

e-mail: drozkangungor@yahoo.com

<sup>4</sup> Department of Pathology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey,

<sup>5</sup> Department of Radiology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey,

<sup>6</sup> Department of Chest Surgery, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey.

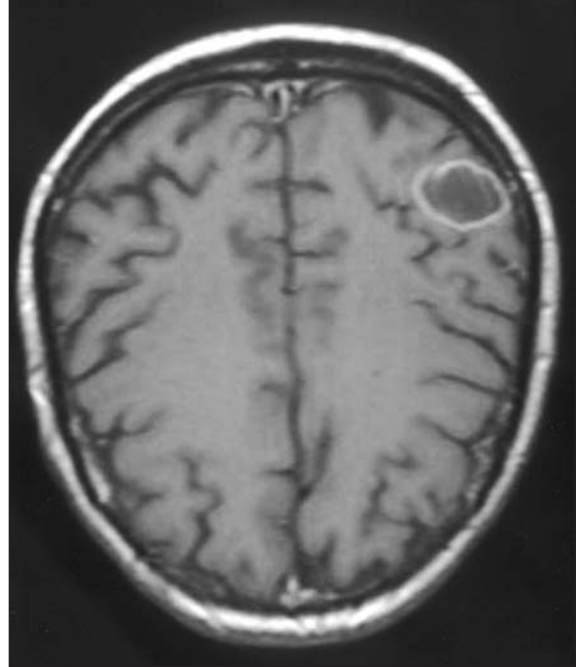
*Invasive pulmonary aspergillosis (IPA) is the most common fungal pulmonary infection in immunocompromised patients. In this disease, it is hard to diagnose, it's therapy process is variable and mortality is high. Prognosis is even worse in the cases which have cerebral aspergillosis. The patient was following up as a diagnosis of usual interstitial pneumonia and treating with corticosteroids and azothiopurine. Patient attended our clinic with headache and lose of vision. IPA and cerebral aspergillosis was the diagnosis as his examinations. Amphotericine B lipid complex treatment were given because of pulmonary and cerebral aspergillosis. Voriconazole was the second threapy because of the no response. Voriconazole is more effective in cerebral aspergillosis and treated this patient succesfully.*

**Key Words:** Voriconazole, intracerebral aspergillosis, immunosupression.

İnvaziv pulmoner aspergillozis (IPA) genellikle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde görülen ve mortalitesi yüksek bir enfeksiyondur. Pulmoner aspergillozis hastanın bağışıklık durumu ve altta yatan akciğer hastalığına bağlı olarak değişen klinik, radyolojik ve patolojik bulgular gösterir. Pulmoner aspergilloziste serebral tutulum görülebilir ve bu, tedavinin zorlaşmasına ve kötü prognoza neden olmaktadır.

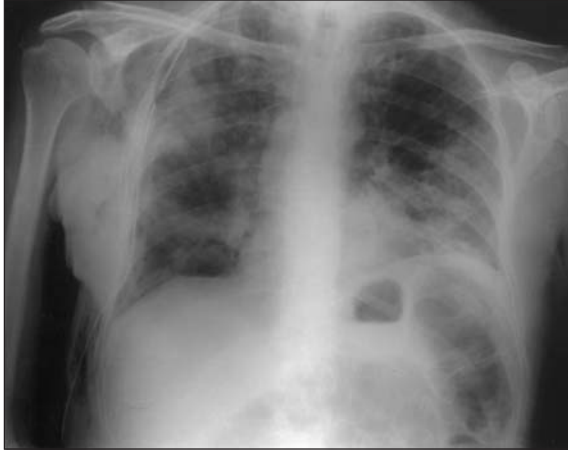
### OLGU SUNUMU

Altmışbir yaşında erkek hasta, öksürük ve nefes darlığı yakınmalarıyla Aralık 2003 tarihinde polikliniğimize başvurdu. Sigara içme öyküsü olmayan hastanın, diyetle regüle diyabet dışında komorbid hastalığı yoktu. Yapılan değerlendirmeler sonrasında usual interstisyel pnömoni tanısı konularak 40 mg/gün kortikosteroid tedavisi başlandı. İzlemede Ocak 2004 tarihinde tedavisine 150 mg/gün azotioprin eklendi. Nisan 2004 tarihinde 16 mg/gün kortikosteroid ve 150 mg/gün azotioprin tedavisi alırken, baş ağrısı ve sol gözde ani gelişen görme kaybı gelişti. Hastanın iki gündür ateş yüksekliği ( $> 38.5^{\circ}\text{C}$ ), öksürük ve sarı renkli balgam çıkarma şikayetleri vardı. Beyin manyetik rezonans (MR) incelemesinde sağ temporal ve pariyetal lobda metastazla uyumlu kitlesel lezyonlar saptandı (Resim 1). Akciğer grafisinde ise her iki akciğerde yaygın pnömonik infiltrasyon görüldü (Resim 2). Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)'nde paramediastinal kitlesel lezyon ve multipl parankimal nodül-

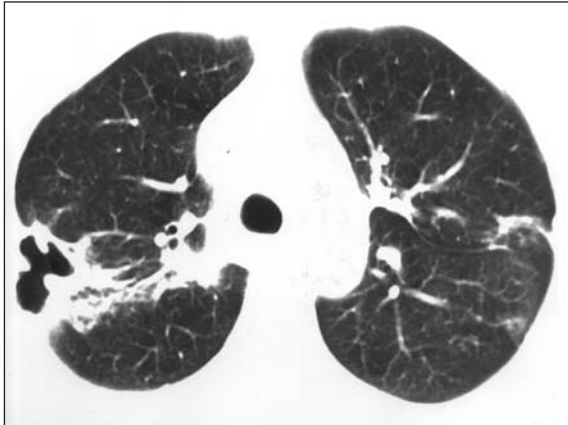


**Resim 1.** MR'de sağ temporoparietal bölgede kitlesel lezyon.

ler, sol akciğer lingular segmentte pnömonik infiltrasyon saptandı (Resim 3). Bronkoskopide sol üst lob anterior segment ağzında submukozal değişiklikler saptandı, endobronşiyal lezyon görülmedi. Parenteral ampicilin-sulbaktam ve klaritromisin başlandı. İzleminde akciğer grafilerinde ilerleme saptanması, etken spektrumunun genişletilmesine karşın tedaviye yanıt alınamaması, uzun süredir immünsüpresif ilaç kullanması ve toraks BT bulguları göz önüne alınarak fırsatçı fungal enfeksiyon düşünüldü.



Resim 2. Her iki akciğerde yaygın pnömonik infiltrasyonlar.

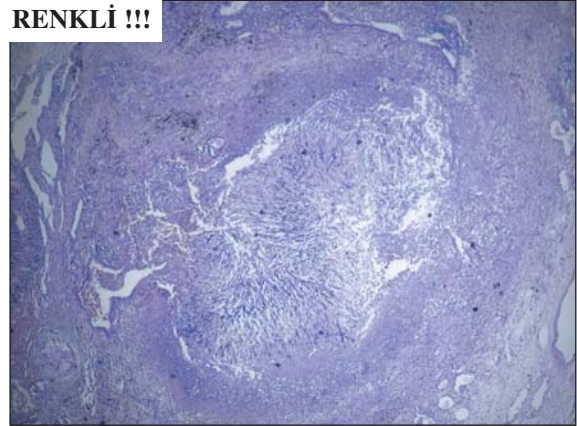


Resim 3. Toraks BT'de multipl parankimal nodüler lezyon, sol linguler pnömonik infiltrasyon.

Ayrıncı tanısı açısından açık akciğer biyopsisi yapıldı. Alınan örneklerin kültürlerinde üreme olmadı. Patolojik değerlendirmesinde bronş ve bronşiyal yapıları yıkıma uğratan inflamasyon, difüz ya da mikroapseler oluşturmuş polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu, ayrıca ortası nekrotik ve aspergillus hif yapıları ile uyumlu fungal eleman içeren ve çevresinde granülasyon doku formasyonu içeren lezyonlar izlendi (Resim 4,5). Serumda aspergillus galaktomannan antijeni pozitif. Olguya İPA ve serebral aspergillozis tanısı ile 5 mg/kg/gün amfoterisin B lipid kompleks başlandı.

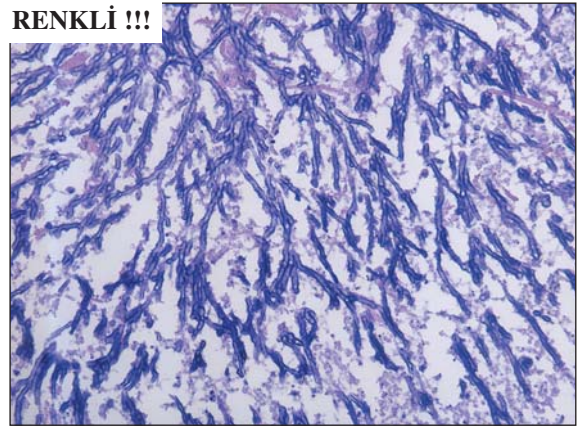
İzlemde pulmoner infiltrasyonlar geriledi, ancak serebral lezyonlarda progresyon saptandı ve kranial MR ile apse olarak değerlendirilen bu lezyonlardan ikisi kraniyotomi ile boşaltıldı. Patolo-

**RENKLİ !!!**



Resim 4. Ortasında nekrotik granülasyon dokusu ve hif yapıları içeren inflamasyon.

**RENKLİ !!!**



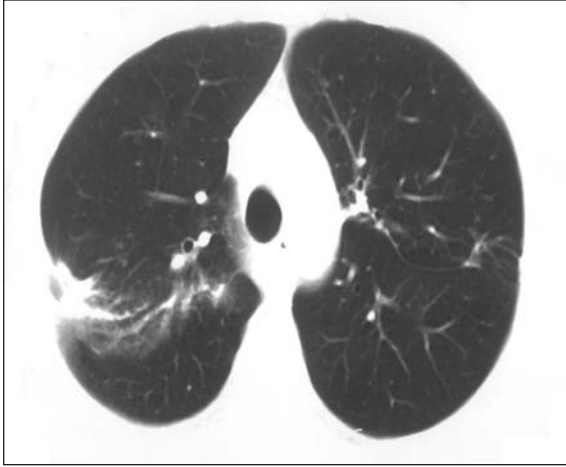
Resim 5. *Aspergillus*'a ait hif yapıları.

jik incelemesinde fungus elemanı izlenmedi ve antifungal tedaviye devam edildi.

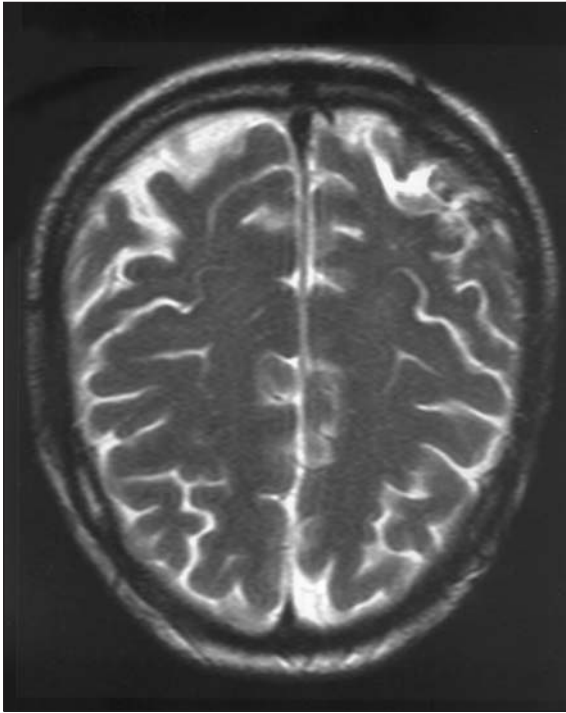
Toplam üç ay amfoterisin B lipid kompleks kullanımını takiben, serebral lezyonlarında gerileme olmaması üzerine serebrospinal sıvıya geçişi daha iyi olan vorikonazol intravenöz (IV) yoldan başlandı ve sonra 2 x 200 mg/gün peroral olarak devam edildi. Üç aylık tedavi sonrasında pulmoner ve serebral lezyonlarda belirgin gerileme görüldü ve altıncı ayda radyolojik tam düzelme saptandı (Resim 6,7). Vorikonazol tedavisi sırasında ilaca ait herhangi bir yan etki saptanmadı. Olgu bir yıldır sekelsiz olarak izlenmektedir.

#### TARTIŞMA

İPA genellikle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde görülen ve mortalitesi yüksek bir infeksyondur. Bağışıklık sistemi normal bireylerde alı-



Resim 6. Tedavi sonrasında toraks BT bulguları.



Resim 7. Tedavi sonrasında beyin MR bulguları.

nan sporlar elimine edilir, ancak immünsüpresif kişilerde sporlar hiflere dönüşerek bronşları ve damarları invaze eder (1,2).

İPA genellikle hematolojik maligniteli, uzun süreli steroid veya immünsüpresif tedavi alanlarda ve AIDS'li hastalarda görülmektedir. Nadiren immün sistemi normal bireylerde de görülebilir (3). Uzun süreli antibiyoterapi kullanımı ve gebelik de aspergillozis için önemli bir risk faktörü-

dür (4,5). Diabetes mellitus, alkol kullanımı, karaciğer-böbrek yetmezliği ve nötrofil fonksiyon bozukluğu kolaylaştırıcı nedenler arasındadır (6). İzlenen olguda risk ve ağırlaştırıcı faktör olarak kortikosteroid kullanımı ve diyabet bulunmaktadır.

İPA tanısı oldukça zordur, erken dönemde diğer infeksiyonlarla karışabildiğinden mortalite %80 civarındadır (7). Klinik olarak ateş yüksekliği, öksürük, balgam, nefes darlığı ve hemoptizi gibi nonspesifik bulgular görülebilmektedir. Tanı klinik, radyolojik ve mikolojik incelemeler sonrasında konmaktadır. Serum veya bronkoalveoler lavajda galaktomannan antijeni varlığı tanıda yararlıdır (13). Bu olguda da serumda galaktomannan antijeni pozitif saptanmıştır.

İPA'da hematolojik yolla yayılım sonrasında serebral tutulum görülebilir ve bu kötü prognoza neden olmaktadır (8). Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu sonrasında tedavi güçleşmekte ve mortalite oranları artmaktadır (9). Kontrol altına alınamayan ateş yüksekliği, baş ağrısı, kusma ve nörolojik defisit gelişimi halinde serebral tutulum akılda tutulmalıdır. Bu hastada var olan pulmoner semptomlar üzerine baş ağrısı ve görme kaybı eklenmiş, incelemeler sonrasında serebral tutulum saptanmıştır.

İPA tedavisinde azol grubu antifungal ajanlar, amfoterisin B ve kaspofungin kullanılabilir. Gerek pulmoner gerekse SSS tutulumunda cerrahi girişim tanının kesinleşmesi ve tedavi açısından yararlı olabilmektedir (9). Literatürdeki bir olgu sunumunda serebral aspergillozisli hasta cerrahi sonrasında yüksek doz itrakonazol ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (10).

Son zamanlarda aspergillozis tedavisinde en çok önerilen antifungal ajan vorikonazoldür. Biyoyararlanımı %100'dür. Dokulara ve SSS'ye geçişi iyidir (11). Serebrospinal konsantrasyonunu %42-67 oranında değiştirmektedir. En sık görülen yan etki hepatotoksitesidir (%13.4) (11). Bir olgu serisinde beş İPA hastası vorikonazol ile yan etki oluşmadan başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (12).

Sonuç olarak; İPA'nın klinik bulguları nonspesifik olup, mortalite %30-90 arasında değişmekte-

dir. Tedaviye yanıt şansının yüksek olduğu erken dönemde tanısız güçlükler olmakla beraber erken tanı ve uygun tedavi ile sağkalım oranları günümüzde %80'lere ulaşmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Worthy S, Flint J, Muler N. Pulmonary complications after bone marrow transplantation: High-resolution CT and pathologic findings. *Radiographics* 1997; 17: 1359-71.
2. Thompson B, Stanford V, Galvin J, Kurihara Y. Vared radiological appearances of pulmonary aspergillosis. *Radiographics* 1995; 15: 1273-84.
3. Nourry L, Ganadoux F, Pierrat M, et al. Invasive pulmonary aspergillosis complicating septic shock. *Rev Mal Respir* 2005; 22: 806-10.
4. Kaminski J, Zielinska-Les I, Kozielski J. Invasive pulmonary aspergillosis as a complication of prolonged antibiotic therapy. *Pol Merkuriusz Lek* 2005; 18: 700-2.
5. Green R. The radiological spectrum of pulmonary aspergillosis. *Med Mycol* 2005; 43(Suppl 1): 147-54.
6. Vaideeswar P, Prasad S, Deshpande JR, Pandit SP. Invasive pulmonary aspergillosis: A study of 39 cases at autopsy. *Journal of Postgrad Medicine* 2004; 50: 21-6.
7. Herbrecht R, Natarajan Ame-S, Letscher-Bru V, Canuet M. Invasive pulmonary aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25: 191-202.
8. Tattevin P, Jaureguiberry S, Gangneux JP. Cerebral aspergillosis. *Rev Neurol* 2004; 160(5 Pt 1): 597-605.
9. Bunc G, Vorsic M. Long-term survival following treatment of multiple supra-and infratentorial aspergillus brain abscesses. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113(Suppl 3): 69-74.
10. Imai T, Yamamoto T, Tanaka S, Kashiwagi M, Chiba S, Matsumoto H, Ueda T. Successful treatment of cerebral aspergillosis with a high oral dose of itraconazole after excisional surgery. *Intern Med* 1999; 38: 829-32.
11. Shirasawa H, Nagino K. Voriconazole-medicalneeds, evidence, potential for the future. *Japan J Med Mycol* 2005; 46: 223-8.
12. Garbino J, Rohner P, Kolarova L, Ondrusova A, Lew D. Successful treatment of pulmonary invasive aspergillosis with voriconazole in patients who failed conventional therapy. *Infect* 2003; 31: 241-3.
13. Mandell, Douglas ve Bennets Principles and Practise of Infectious Disease. Vol 2. 2005: 3436.