

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA PULMONER ASPERGİLLOZ: OLGU SUNUMU

PULMONARY ASPERGILLOSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: CASE REPORT

**Ali KORKMAZ Melike YÜKSEL YAVUZ Melih BÜYÜKŞİRİN
Ceyda ANAR Filiz GÜLDAVAL İbrahim Onur ALICI**

İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Bölümü, İzmir, Türkiye

Anahtar sözcükler: Pulmoner aspergilloz, KOAH, fungal enfeksiyon

Keywords: Pulmonary aspergillosis, COPD, fungal infection

Geliş tarihi: 06 / 01 / 2018

Kabul tarihi: 21 / 03 / 2018

ÖZ

Aspergillozis genellikle saprofitik ve havayolu ile bulaşan mantar olan *Aspergillus fumigatus*'un neden olduğu mikotik bir hastalıktır. *Aspergillus* enfeksiyonları; immun baskılanmış hastalarda invazif aspergillozis, allerjik bronkopulmoner aspergillozis ve aspergilloma gibi klinik formlarda ortaya çıkabilmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalardan alınan örneklerde *Aspergillus* suşlarının kültürde üremesi sıklıkla kontaminasyon olarak yorumlanır. Bazı verilere göre invaziv pulmoner aspergillozlu (İPA) hastaların %1'inde altta yatan KOAH bildirilmiştir. KOAH'lı hastalarda İPA'nın kesin tanısı çoğu zaman zordur. Bu yüzden; teşhis, klinik özellikler, radyolojik bulgular (çoğunlukla toraks bilgisayarlı tomografisi), mikrobiyolojik sonuçlar ve bazen serolojik bilgilerin kombinasyonuna dayanarak konulmaktadır. Bu çalışma ile, KOAH'lı olan iki olgumuzda saptanan pulmoner aspergillozu literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalardan alınan örneklerde *Aspergillus* suşlarının kültürde üremesi sıklıkla kontaminasyon olarak yorumlanır. Bununla beraber, KOAH hastalarının invaziv pulmoner aspergilloz (İPA) geliştirme riskinin daha yüksek olduğuna dair kanıtlar gün geçtikçe artmak-

ABSTRACT

Aspergillosis is a mycotic disease generally caused by *Aspergillus fumigatus*, which is a saprophytic and airborne fungus. Infections caused by *Aspergillus* spp. in immunocompromised patients may present as invasive aspergillosis, allergic bronchopulmonary aspergillosis and aspergilloma. The cultivation of *Aspergillus* spp. in samples taken from the airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is frequently considered as a contamination. According to some data, it has been reported that there is an underlying COPD in 1% of patients with IPA. Definitive diagnosis of IPA in COPD patients is often difficult. Therefore, diagnosis is put based on the combination of clinical features, radiological findings (mostly thoracic computed tomography), microbiological results and sometimes, serological information. We aimed to discuss pulmonary aspergillosis diagnosed in two of our cases with COPD in the context of literature.

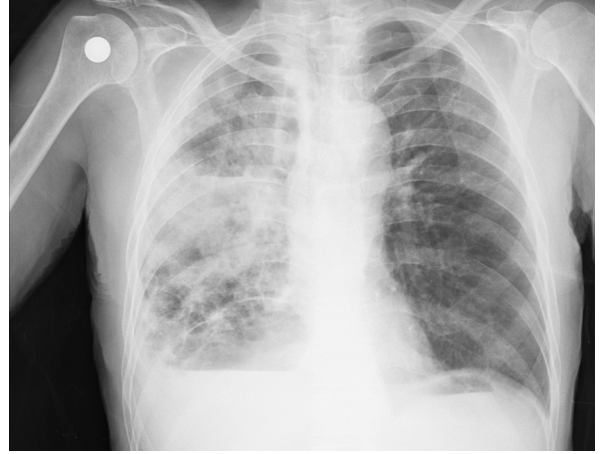
tadır, buna rağmen bu popülasyonda İPA insidansı dökümantasyonu zayıftır. Steroidlerin İPA'ın ortaya çıkmasında rol oynadığına inanılmaktadır. Literatüre bakılarak kortikoterapinin dozları veya süreleri hakkında net bilgiye ulaşılamamasına rağmen, eldeki veriler KOAH hastalarının yüksek doz kortikosteroid aldıklarında veya uzun dönem steroid uygulandı-

ğında İPA riski taşıdıklarını desteklemektedir (1). Yakın zamanda, bazı yayınlarda yüksek doz inhale kortikosteroidlerin de İPA için bir risk faktörü olabileceğini bildirmektedir (2,3). Sadece oral değil fakat aynı zamanda inhale steroidler de KOAH'lı hastalarda İPA'ı ilerletebilir. Yüksek doz inhale steroidler potansiyel sistemik etkilere sahiptir ve bu yüzden adrenal fonksiyonu baskılayabilir (4). Şiddetli steroid-bağımlı KOAH hastalarında, geniş spektrumlu antibiyotikler ve yüksek dozda steroidlerin kullanılmasına rağmen dispne şiddetlenmesi ve kötü klinik durum varlığı, özellikle de göğüs radyografisinde yakın zamanda yeni pulmoner infiltrat görüldüğünde ve/veya balgamda aspergillus türleri saptandığında, İPA için yüksek derecede anlamlıdır. Klinik, laboratuvar, radyolojik olarak pulmoner aspergilosis tanısı koyduğumuz iki olgumuzu literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

OLGULAR

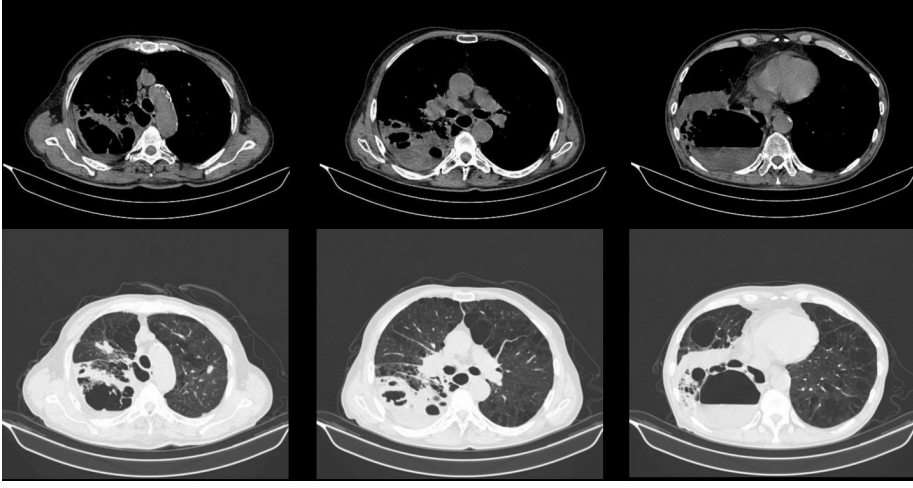
Olgu 1

KOAH tanısı mevcut olan 74 yaşında erkek hasta, 3 haftadır nefes darlığı, öksürük, balgam çıkarmada artış ve başvurudan iki gün önce olan 200 cc kadar hemoptizi ile başvurdu. Özgeçmişinde 50 paket/yıl sigara öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde sağ akciğerde yaygın raller mevcuttu. Laboratuvar bakışında lökosit: 15.700 /ul, hemoglobinin: 10.4gr/dl nötrofil: 13.800 /ul, lenfosit: 1200 /ul, trombosit: 284.000 /ul olarak ölçüldü. Hastanın biyokimya değerleri normal, CRP: 24.97 mg/dl olarak ölçüldü. Akciğer grafisinde sağ akciğerde yaygın infiltrasyon ve hava sıvı seviyesi gösteren kaviter lezyon görüldü (Resim 1). Hastaya akciğer absesi ön tanısı ile 2 gr/ gün seftirakson ve 1200 mg/ gün klindamisin intravenöz yolla tedavisi başlandı. Toraks BT'sinde her iki akciğerde büllöz form kazanmış amfizematöz değişiklikler, sağ akciğer alt lob parakiminde yaygın konsolidasyon görünümü, bu düzeyde alt lobta 9 cm çapında hava sıvı seviyelenmesi gösteren büllöz oluşum izlendi (Resim 2). Hastanın tedavisi



Resim 1. PAAG'de sağ akciğerde yaygın infiltrasyon ve hava sıvı seviyesi gösteren kaviter lezyon

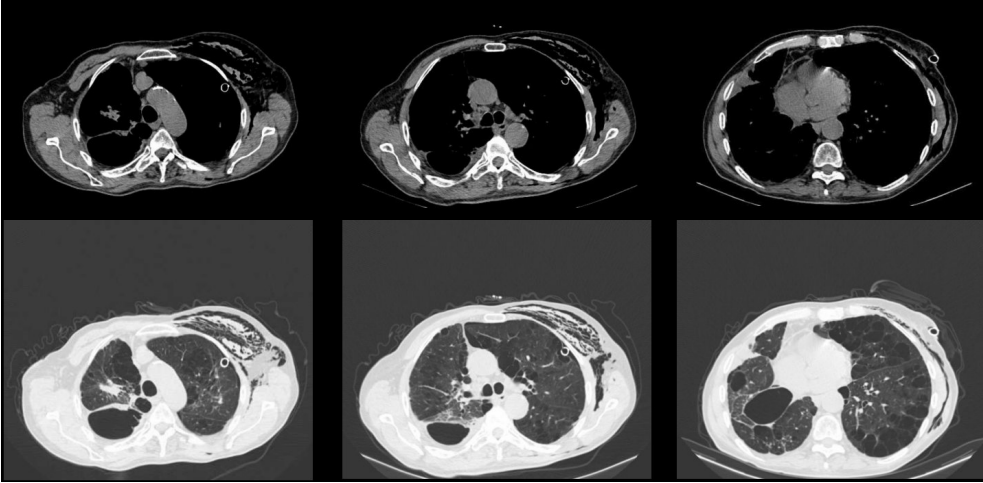
18 gr/ gün piperasilin – tazobaktam olarak değiştirildi. Hastaya bronkoskopi yapıldı: endobronşial lezyon izlenmemekle birlikte sağ akciğer alt lobtan daha fazla olmak üzere sağ bronş sisteminden yaygın pürülan sekresyon geldiği görüldü şeklinde değerlendirildi. Klinik ve laboratuvar olarak regresyon olmaması üzerine enfeksiyon hastalıkları ile görüşülerek 2 gr/gün imipenem tedavisi başlandı. Hastanın alınan kültürlerinden *Aspergillus Niger* üremesi saptandı. Galaktomannan antijeni istendi. Pozitif saptandı ve enfeksiyon hastalıkları ile yeniden görüşüldü. Semi-invaziv aspergillozis olarak değerlendirilen hastaya 50 mg/gün kaspofungin tedavisi başlandı. Hastanın tedavisinin 13.gününde yeniden ateş yüksekliği olması üzerine hastaya bronkoskopi yapıldı. Bronkoskopik materyalde *Pseudomonas Aureginosa* üremesi görülen hastanın imipenem tedavisine devam edildi. Dirençli ateş yüksekliği devam etmesi üzerine hastanın tedavisi siprofloksasin ve vorikonazol olarak değiştirildi. Hastanın vorikonazol tedavisi ile 3. günden itibaren ateş yüksekliği geriledi. Galaktomannan antijeni değerinde azalma saptandı. Akciğer grafisinde regresyon görüldü. (Resim 3) Klinik durumu iyi olan hasta taburcu edilerek ayaktan takibe alındı. Hastanın 3 ay vorikonazol tedavisi ile klinik ve radyolojik regresyonu sağlandı (Resim 4). Hasta halen takibimize devam etmektedir.



Resim 2. Sağ akciğer alt lob parakiminde yaygın konsolidasyon görünümü, bu düzeyde alt lobta 9 cm çapında hava sıvı seviyelenmesi gösteren büllöz oluşum



Resim 3. Kontrol PAAG'de görülen regresyon.

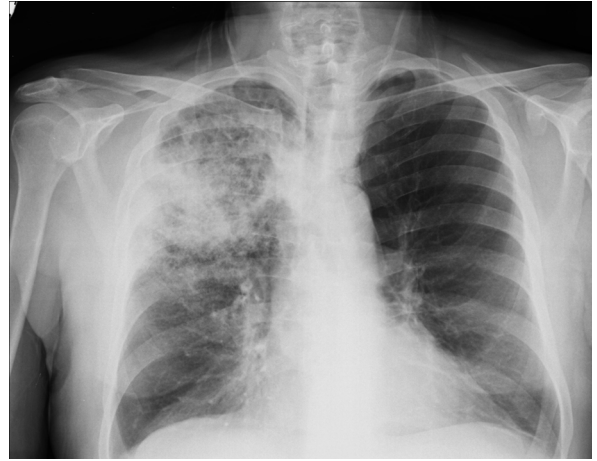


Resim 4. Hastanın 3 ay sonra spontanpnömotoraks nedeniyle takip edildiği dönemde çekilen Toraks BT. Hastanın lezyonlarında regresyon izlenmekte.

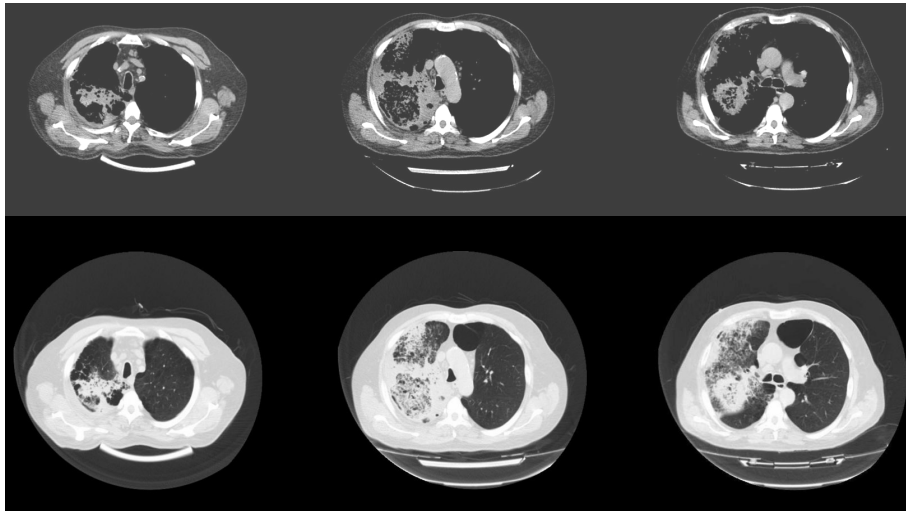
Olgu 2

62 yaşında KOAH tanısı mevcut olan erkek hasta 1 haftadır artan nefes darlığı, öksürük, balgam çıkarmada artış ve yaklaşık 200 cc kadar hemoptizi ile başvurdu. Özgeçmişinde 60 paket yılı sigara öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde sağda solunum sesleri azalmış olarak değerlendirildi. Laboratuvar bakışında lökosit: 43.200 /ul, hemoglobin: 11.5 mg/dl, nötrofil: 40.300 /ul, lenfosit: 1600/ul, trombosit: 499.000 /ul olarak görüldü. Hastanın biyokimya değerleri normal, CRP: 19.06 mg/dl olarak ölçüldü. Akciğer grafisinde sağ akciğerde özellikle üst zonlarda daha belirgin olan infiltrasyon görüldü (Resim 5). Hastaya toraks BT çekildi ve sağ üst lobun geniş bir bölümünde paramediastinal alandan perifere doğru yaygın konsolide dansitede pnömonik/atelektatik değişiklikler izlenmektedir şeklinde raporlandı (Resim 6). Hastaya 3. Kuşak sefalosporin ve moksifloksasin tedavisi başlandı. Hastadan alınan balgam kültüründe ürem e görülmedi. Tedaviye rağmen ateş yüksekliği devam eden hastadan tekrar alınan balgam kültürünün direkt bakışında fibriler yapılar yoğunlukta görülmesi üzerine hastadan galak-

tomannan antijeni istendi. Antijen düzeyi yüksek saptandı. Hasta ön planda semi-invaziv aspergillozis olarak değerlendirildi. Hastaya amfoterisin-B tedavisi başlandı. Hastada alerjik yan etki ortaya çıkması üzerine amfoterisin-B tedavisi kesildi ve tedaviye vorikonazol ile devam edildi. Tedavisinin yedinci gününde hastada tip 2 solunum yetmezliği gelişmesi üzerine entübe edildi. Yoğun bakımda takibi devam eden hasta tedavisinin 12. gününde ex oldu.



Resim 5. Sağ akciğerde özellikle üst zonlarda daha belirgin olan infiltrasyon.



Resim 6. Sağ akciğer üst lobun geniş bir bölümünde paramediastinal alandan perifere doğru yaygın konsolide dansitede pnömonik/atelektatik değişiklikler

TARTIŞMA

KOAH'lı hastalarda İA'nın temel klinik belirtisi şiddetli dispnenin eşlik ettiği özgül olmayan antibiyotik dirençli pnömonidir. 50 çalışmayı ele alan bir derlemede, KOAH, aspergillozisli hastaların %1.3'ünde (1941 hastanın 26'sında) altta yatan neden idi (5). Bir büyük çalışmada, invaziv aspergillozisli 595 hastanın %9'u solunum hastalıkları arasında ayırım yapmaksızın, akciğer hastalığına sahipti (6). Rodrigues ve arkadaşları kurumlarında KOAH hastalarının İPA vakalarının %1'lik kısmını oluşturduklarını bildirdiler (7). Bulpa ve ark. yaptığı derlemede, hastanede yatan özellikle GOLD 3-4 grubunda olan hastaların %96'sına steroidlerin uygulandığı belirtilmiştir. Ateş, hastaların sadece %38.5'inde mevcuttu [8]. Yüksek doz kortikoterapi ateş yokluğunun nedeni olarak sayılabilir. Bundan başka yine hematolojik hastalardaki İA ile ilişkili semptomlar karşılaştırıldığında, göğüs ağrısı ve hemoptizi KOAH hastalarında nadiren belirtilmiştir. Olgularımızda ise geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen devam eden ateş söz konusu olup aynı zamanda az miktarda hemoptizi yakınmaları mevcuttu. GOLD'a göre D grubunda olan olgularımız hastanemize başvurmadan önce başka bir merkezde dispne ve ateş nedeni ile 6 ay içinde 3 kez yatarak sistemik steroid ve antibiyotik tedavisi almışlardı.

KOAH hastalarının *Aspergillus* suşları ile kolonize edilebilmesine rağmen, bundan emin olmak için yapılan çalışmalar çok azdır. Bununla birlikte, balgamdaki *Aspergillus* suşlarının varlığı özellikle de antibiyotiğe dirençli pnömoni vakalarında önemi gözardı edilmemelidir. Balgamda *Aspergillus* saptanması, İA varlığında %48'lere ulaşmaktadır (9). Florosan tekniklerin kullanımı ile %88'e kadar yükselebilmektedir (10). Pozitif kültür İPA için tek başına tanı koydurucu değildir. Özellikle steroid tedavisi almış ve antibiyotiklere cevap vermeyen enfeksiyon durumunda fungal enfeksiyon şüphesi artırmalıdır. Ardışık olarak yapılan pozitif kültürler enfeksiyon için daha da destekleyicidir (11-13). Balgam elde edilemediğinde kültür için gereken materyal

fiberoptik bronkoskopi yardımıyla elde edilir (endotrakeal aspirat, bronkoalveoler lavaj (BAL), veya bronşial yıkama veya fırçalama). Kültürlerin verimi %46-77 arasında değişmektedir (9,11,14). İkinci olgumuzda iki kez gönderilen balgam mikroskopik incelemesinde hif yapılarının görülmesi, ilk olgumuzda da bronş aspirasyonunda aspergillusun üremesi pulmoner aspergillozis yönünden uyarıcı olmuştur. Histopatolojik olarak tanı olmasa da; bizim hastamızda olduğu gibi geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen geçmeyen ateş, dispne ve pulmoner infiltratların yanı sıra alt solunum yollarından *Aspergillus* için pozitif kültür ve/veya mikroskopi, *Aspergillus fumigatus* için pozitif serum antikor testi (presipitinleri içeren) ve ardışık iki pozitif serum galaktomannan testi özelliklerinden bir tanesinin olması hastamızda olduğu gibi muhtemel İPA tanısını düşündürmelidir (14). Ek olarak, antijen ve PCR testleri BAL sıvısında yapılabilir fakat standardizasyon yoktur. Olgularımızda BAL yapmamıştık sadece bronş aspirasyonu ile etken izolasyonu elde edilmişti. *Aspergillus* için pozitif BAL mikroskopisi aktif hastalık için yüksek şüphe uyandırır fakat kolonizasyon ile enfeksiyon arasında kesin ayırım yapmak mümkün değildir. İnfeksiyonun kesin onaylanması biyopsi gerektirirken, antifungallerin hemen başlanması düşünülmelidir. Fleksibl bronkoskopi sırasında, bazı mukozal lezyonlar mevcut olabilir ve böylece biyopsi yapılabilir. Kanıtlanmış veya muhtemel İPA'lı hastalarda biyopsilerin verimliliğinin %47 kadar yüksek olduğu bildirilmiştir (15). Ayrıca transbronşial akciğer biyopsileri yapılabilir; fakat verimlilik %25'tir (15). Maalesef, yararlı olmasına rağmen, KOAH hastalarında fleksibl bronkoskopinin performansı bazen kötü akciğer görünümü ve fonksiyonuna bağlı olarak zordur. Uzun dönem steroid tedavisindeki hastalarda antikor cevabı sıklıkla zayıftır. KOAH'lı hastalar nötropenik veya kemik iliği nakli hastalarıyla kıyaslandığında nispeten normal bir immüniteye sahiptirler ve böylece antikor üretmeye meyillidirler. İPA'da *Aspergillus*'a karşı antikorların yararlılığı

immün kompetan hastalara oranla daha az duyarlı olabilir. Ayrıca, akut İPA'nın seyri antikor cevabı ortaya çıkmasına göre çok hızlıdır. Aspergillus'a karşı antikorların varlığı ve balgamda aspergillus varlığıyla birlikte veya olmaksızın özellikle doğru klinik prezentasyonda serokonversiyon bu tip hastalarda İPA tanısı koymaya yardımcı olabilir (16). İki olgumuzda da galaktomannan antijen pozitifliği mevcuttu. İPA'nın erken dönemlerinde göğüs radyografileri normal olabilir. Mevcut olduğunda, İPA ile ilişkili çok sayıda radyolojik belirtiler tarif edilmiştir; konsolidasyon, nodüller, toraks bilgisayarlı tomografisinde halo belirtisi, hava- hilal belirtisi görülmektedir (17). Bu belirtiler nötropeni esnasında iyi tanımlanırken, KOAH hastaları ve solid organ nakli hastalarında daha az sıklıkla gözlenmektedirler (18), bunlarda özgül olmayan konsolidasyonlar özgül özelliklerden (nodül, kavitasyon vb.) çok daha sık görülmektedir. Bir çalışmada, akciğer grafisinde hastaların 107'sinde (%44.7) infiltratlar, 31'inde (% 12.9) konsolidasyon, 24'ünde (%10,4) nodüller, ve 11'inde (% 4.6) kavite; kalan hastalarda spesifik olmayan bulgular tespit edilmiştir (19). Birinci olgumuzda konsolidasyon ve infiltrasyon ön planladayken; ikinci olgumuzda kavitasyon mevcuttu.

Yakın zamana kadar, tedavinin ana kısmını, geniş antifungal aktivitesi ve düşük maliyeti ve

hastanede uzun dönem kullanımı nedeniyle amfoterisin B oluşturmaktaydı. Özellikle böbrek yetmezliği olmak üzere çok sayıdaki yan etkileri kullanımını sınırlar. Günümüz için, vorikanozal, amfoterisin B'den daha iyi etkinliğe sahip olduğu gösterilmiş hem intravenöz ve hem de oral kullanım formları mevcuttur. Vorikanozalin (1. gün 2 doz 6 mg/kg ve sonra 7 gün 4 mg/kg/12 saat ve bunu takiben 200 mg/kg/12 saat oral) amfoterisin B'ye (i.v 1-1.5 mg/kg/gün) karşı üstünlüğünü bildiren, 277 hastanın katıldığı, randomize, kör olmayan bir çalışmada doğrulanmıştır (20). Caspofungin, micafungin ve anidulafungin gibi Posaconazole ve echinocandin türevleri İPA'de hasta eğer 1. basamak ilaçları tolere edemez ya da 1. basamak ilaçlara dirençli tedavi durumunda kullanılması önerilen ilaçlardır. İki olgumuzda vorikonazol tedavisi aldı ve 1. olgumuz da yanıt alınırken ikinci olgumuz ise tedavisinin 12. gününde exitus olmuştur.

Sonuç olarak KOAH hastalarında kolonizasyon sık olmasına rağmen, İPA ortaya çıkabilir ve zamanında tanı ve tedavi başarı şansını arttırarak mortaliteyi azaltabilmektedir. Uzun süreli bronkospazm ve özellikle uzun süre sistemik steroid tedavisi alan GOLD C ve D grubunda yer alan antibiyotiğe dirençli alt solunum yolu enfeksiyonu olan KOAH'lı hastalarda aspergillus enfeksiyonunun da olabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Muquim A, Dial S, Menzies D. Invasive aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Can Respir J* 2005; 12: 199-204.
2. Leav BA, Fanburg B, Hadley S. Invasive pulmonary aspergillosis associated with high-dose inhaled fluticasone. *N Engl J Med* 2000; 343 (8): 586.
3. Barouky R, Badet M, Saint Denis M, Soubirou JL, Philit F, Guerin C. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease and disseminated aspergillosis. *Eur J Intern Med* 2003; 14: 380-2.
4. Hanania N, Chapman K, Kesten S. Adverse effects of inhaled corticosteroids. *Am J Med* 1995; 98: 196-208.
5. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: Systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 358-66.
6. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M. Invasive aspergillosis: Disease spectrum, treatment practices and outcomes. *Medicine* 2000; 79: 250-60.
7. Rodrigues J, Niederman MS, Fein AM, Pai PB. Non resolving pneumonia in steroid-treated patients with obstructive lung disease. *Am J Med* 1992; 93: 29-34.

8. Bulpa P, Dive A, ve Sibille Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalarında invaziv pulmoner aspergilloz. *Eur Respir J* 2007; 30: 782-800.
9. Kahn FW, Jones JM, England DM. The role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Clin Pathol* 1986; 86: 518-23.
10. Andreas S, Heindl S, Wattky C, Moller K, Ruchel R. Diagnosis of pulmonary aspergillosis using optical brighteners. *Eur Respir J* 2000; 15: 407-11.
11. Nalesnik MA, Myerowitz RL, Jenkins R, Lenkey J, Herbert D. Significance of Aspergillus species isolated from respiratory secretions in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1980; 11: 370-6.
12. Horvath JA, Dummer S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med* 1996; 100: 171-8.
13. Greub G, Bille J. Aspergillus species isolated from clinical specimens: suggested clinical and microbiological criteria to determine significance. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4: 710-6.
14. Fisher BD, Armstrong D, Yu B, Gold JW. Invasive aspergillosis. Progress in early diagnosis and treatment. *Am J Med* 1981; 71: 571-77.
15. Barile M, Bulpa P, Nollevaux MC. Usefulness of flexible bronchoscopy in ICU patients suspected of invasive aspergillosis. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 456.
16. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (3): 265-80.
17. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukaemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology* 1985; 157: 611-4.
18. Ergin F, Arslan H, Azap A, Demirhan B, Karakayali H, Haberal M. Invasive aspergillosis in solid-organ transplantation: report of eight cases and review of the literature. *Transpl Int* 2003; 16: 280-6.
19. Guinea J, Torres-Narbona M, Gijon P, P. F Munoz. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. *Clinical Microbiology and Infection* 2010; 16 (7): 870-7.
19. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-15.

Yazışma Adresi:

Dr. Melike YÜKSEL YAVUZ
İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Bölümü, İzmir, Türkiye
yuksekmelike@windowslive.com