

Akut lenfoblastik lösemi olgusunda gelişen kandida menenjit

Asım YÖRÜK (*), Atiye FEDAKAR (****), Çetin TİMUR (**), Müferret ERGÜVEN (***)

SUMMARY

Candidal meningitis in a case of acute lymphoblastic leukemia

Fungal infections have become a leading cause of morbidity and mortality in cancer patients. One particular problem in the management of these infections is the difficulty in early diagnosis and delay in specific treatment.

A candidal meningitis case has been presented in a patient who was hospitalized with acute lymphoblastic leukaemia diagnosis in SSK Göztepe Training Hospital Paediatrics Clinic Haematology-Oncology Department. A 4 year old girl developed neutropenia in the 23th day of chemotherapy. She was receiving TRALL-BFM 2000 protocol. Following neutropenia she had fever, abdominal pain and anorexia. Candida parapsilosis was found in cerebrospinal fluid culture. She had been given conventional Amphotericin B according to the antibiogram but fever persisted. Then the drug was changed to liposomal Amphotericin B. Clinical and laboratory recovery was seen after liposomal Amphotericin B.

In oncology patients candidal infections must be considered due to abundance of risk factors and contamination routes. In high risk neutropenic patients antifungal therapy must begun not later than 7th day of fever. Therapy should be changed to liposomal Amphoterecin B in the case of irresponsiveness to conventional Amphoterecin B therapy because of the probability of resistant candidiasis.

Key word: Candidal meningitis, ALL

Anahtar kelimeler: Kandida menenjit, ALL

Fungal infeksiyonlar son yıllarda kanser hastalarında önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya başlamıştır (1,2). Kandida infeksiyonlarında en önemli sorun erken tanı koymanın güçlüğü ve buna bağlı olarak tedavinin gecikmesidir. Onkolojik hastalarda yoğun kemo-terapinin oluşturduğu immün yetersizliğin yanı sıra birçok risk faktörü de kandida prevalansını artırmakta-

dır (3). Onkolojik hastalarda risk faktörleri ve bulaşma yollarının fazlalığı nedeniyle, kandidal infeksiyonlar sürekli olarak ihtimal dahilinde değerlendirilmelidir. Risk faktörleri yüksek olan hasta grubunda laboratuvar kanıtı olmasa da en geç 7. günde fungal infeksiyonların varlığına yönelik tedaviye başlanması ve infeksiyon odaklarının titizlikle araştırılması gerekir. Konvansiyonel Amfoterisin B'ye yanıtızlık durumunda dirençli kandidiasis varlığı düşünülerek tedavi lipozomal Amfoterisin B olarak değiştirilmelidir.

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniği Hematoloji Onkoloji servisinde akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısıyla interne edilen bir olguda gelişen kandida menenjit olgusu sunulmuştur.

OLGU

Dört yaşında kız hastada; T-ALL nedeniyle TRALL -BFM 2000 protokol tedavisi almakta iken tedavinin 23. günü nötro-peni gelişti. Nötropeniden iki gün sonra ateş, karın ağrısı, iş-tahsızlık şikayeti başladı. Fizik muayenede ense sertliği ve meningeal irritasyon bulguları mevcuttu. Laboratuvar bulguları; Hb10.4 g/dl, Htc % 30.1, lökosit 870/mm³, PNL 190/mm³, trombosit 23.000/mm³, CRP 11.5 mg/dl, sedimantasyon 20 mm/saat tesbit edildi. Trombosit sayısı düşük olduğu için lomber ponksiyon yapılamadı. Fizik muayene ve klinik bulgular ile santral sinir sistemi infeksiyonu düşünülerek hemokültür, gaita kültürü, idrar ve boğaz kültürü alınarak intravenöz meropenem 120 mg/kg/gün başlandı. Antibiyotik tedavisinin 7. günü ateşin devam etmesi üzerine tedaviye yine kültürleri alınarak teikoplanin 10 mg/kg/gün ilave edildi. Ancak, tedavinin 13. gününde hastanın ateşinin 38.5°C'nin üzerinde olması nedeniyle lomber ponksiyon yapıldı. BOS, hemokültür, idrar, boğaz, gaita kültürleri alındı. Yapılan lomber ponksiyonda BOS basıncı artmıştı. Bunun dışında bir patolojik bulgu yoktu. Kültürlerde üreme olmadı. Hastanın laboratuvar bulgularında lökosit 22.200/mm³, Hb 12.2 g/dl, Htc % 33.2, trombosit 350.000/mm³, PNL 17.700/mm³, CRP 27.9 mg/dl, sedimantasyon 135 mm/saat olarak bulundu.

SSK Göztepe Çocuk Kliniği Hematoloji Onkoloji Kliniği Onkoloji Uzman*; Hematoloji Uzman**; Çocuk Kliniği Klinik Şefi***; Çocuk Kliniği Asist. Dr.****

Tedavi seftazidim+amikasin+ornidazol+teikoplanin+konvansiyonel amfoterisin B olarak yeniden düzenlendi. Hastanın iki kez alınan hemokültür, idrar, boğaz, gaita kültürü ve BOS kültürü steril bulundu. Yoğun antibakteriyel, antifungal tedaviye rağmen gün içinde ateşin 38.5°C üzerinde devam etmesi üzerine hastaya 0.5 g/kg/doz IVIG verildi. Yapılan batın US, kranial ve toraks BT'de ateş odağını açıklayacak patoloji tesbit edilemedi. Kemik iliği infeksiyonla uyumlu bulundu. Antifungal tedavinin 15. gününde ikinci kez lomber ponksiyon tekrarlandı. Yapılan BOS kültüründe *Candida parapsilosis* üredi. Kültür antibiyogram sonucu Amfoterisin B'ye duyarlı olmakla birlikte, hastanın ateşinin yüksek seyretmesi klinik iyileşmenin görülmemesi üzerine tedavi lipozomal Amfoterisin B olarak düzenlendi. Tedaviden 4 gün sonra ateş derecesi ve süresi azalmaya başladı, 10. günden itibaren ateş görülmedi. Akut faz reaktanları düşmeye başladı. Hastanın tekrarlanan lomber ponksiyonunda üreme görülmedi.

TARTIŞMA

Kandida menenjit, nadir görülen ağır bir hastalık olup onkoloji hastalarında mortalite ve morbitenin önemli bir nedenidir (4). Nazokomiyal infeksiyonların % 10'u mantar infeksiyonudur. Sistemik mantar infeksiyonu lösemilerde infeksiyona bağlı ölümlerin % 25'inden sorumludur. Normal konakçı defans mekanizmaları santral sinir sistemi (SSS) fungal infeksiyonundan korunmada oldukça efektif olmasına rağmen, primer fungal patojenler olan *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Blastomyces* altda yatan bir hastalık ya da immün defekt olmadan da SSS'de infeksiyone neden olabilir. Bununla beraber fırsatçı fungal patojen olan aspergillus ve kandida immün sistemi baskılanmış hastalarda primer olarak menenjite neden olabilir (5).

Kandida menenjit ilk kez 1933'de rapor edilmiştir (6). Beyin tutulumu olan 28 kanserli olgunun otopsi sonuçları incelenmiş lösemili ve Hodgkin lenfomalı 10 hastada ölümden önce kandida menenjit rapor edilmiştir (7-10). Kandida menenjitinde başlıca risk faktörleri; immünyüpresif tedavi, habis hastalıklar, antibiyotik tedavisi, SSS cerrahisi, nöroşirurjikal şant, total parenteral beslenme, i.v kateter, uzun süreli kortikosteroid kullanımı, uzun süreli hastanede yatış ve yapay solunum cihazına bağlanmadır. Son 20 yılda, yukarıda bahsedilen risk faktörlerine bağlı olarak kandida infeksiyon ve menenjitlerinde önemli oranda artış mevcuttur. Bu infeksiyonlarda erken tanı koymanın güçlüğü, tedavinin gecikmesine neden olmaktadır. Kanser hastalarında nötropeni, sellüler immün defekt, sık santral kateter konulması fungal infeksiyon gelişmesi için uygun ortam sağlamaktadır (1,11-13). Onkolojik hastalarda risk faktörlerinin fazlalığı nedeniyle kandida infeksiyon prevalansı art-

maktadır. Sommers'in yaptığı çalışmada, olguların % 65'inde son zamanlarda geçirilmiş beyin cerrahi işlemi, % 30'unda nötropeni tesbit edilmiştir (14). Yine Pagano'nun 73 hematolojik serisininin % 86'sında nötropeni mevcuttur (24).

Kanser hastalarında görülen menenjit normal çocukluk çağı menenjitlerinden klinik belirti ve laboratuvar bulguları olarak farklıdır. Özgül bir bulgusu yoktur. Bu nedenle erken tanısı zordur. Fungemili hastalarda lomber ponksiyon rutin olmasa da, eğer SSS tutulumu semptom veya bulguları varsa her olguda erkenden yapılmalıdır (6). Sommers'in yaptığı çalışmada, ateş haricinde herhangi bir semptom olmamasına rağmen intratekal kemoterapi için yapılan lomber ponksiyonlarda candida menenjitine rastlanmıştır (14). Bu nedenle, örnekleme nedenine bakılmaksızın nötropenik hastalarda alınan tüm BOS örneklerinde bakteri, mantar kültürü alınmalı Gram boyası yapılması düşünülmelidir. Ateş ve mental durumdaki değişiklik en belirgin bulgudur. Menenjitin tipik bulguları % 70 olguda görülebilmektedir (14).

Pediyatrik kanser hastalarında fungal infeksiyonun en sık etkeni *C albicans* % 29, *C tropicalis* % 26, *C parapsilosis* % 24, *C krusei* % 8, *C globrata* % 8, *C lusitonica* % 5 tesbit edilmiştir (8,10,15-18). Bizim olgumuzda kültürde *C parapsilosis* tesbit edildi. Kandida menenjitlerin yarısında aynı zamanda yaygın kandidiasis tesbit edilir (19). Kandida, nötropenin başlangıcından sonraki ortalama 10 gün içinde kan kültüründen izole edilebilir. Primer habaset veya habaset relapsından menenjitin saptanmasına kadar olan ortalama zaman 13-24 gündür (20).

Tedavide tek başına etkili antifungal ajan mevcut değildir. Mortalite ve morbidite oranı kandida menenjitlerinde tek başına Amfoterisin B kullanımı ile yüksektir. Amfoterisin B ilk kez 1958 yılında kullanılmış. Amfoterisin B kullanımı ile mortalite oranı % 7-17 oranında gösterilmiştir. Fusitozinle kombine edildiğinde tedavi oranı artmaktadır (20-23). Bu ilaca dirençli suşlar varsa renal ve hepatik yetersizlik varlığında lipozomal Amfoterisin B ile tedavi önerilir.

Onkolojik hastalarda risk faktörlerinin, bulaşma yollarının fazlalığı nedeniyle, kandida infeksiyonları sürekli olarak ihtimal dahilinde değerlendirilmelidir. Risk faktörleri yüksek olan hasta grubunda kontrol edilemeyen ateş, kontrol edilemeyen infektif durumlarda kandida araştırma yapılmalıdır. Erken tanı konması özellikle bu

hasta grubunda hem mortaliteyi hem de morbiditeyi azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. **Riberio P, Sousa AB, Nunes O, Aveiro F, Fernandes JP, Gouveia J:** Candidemia in acute leukemia patients. *Support Care Cancer* 5(3):249-51, 1997.
2. **Chen TL, Tsai CA, Fung CP, Lin MY, Yu KW, Liu CY:** Clinical significance of *Candida* species isolated from cerebrospinal fluid. *J Microbiol Immunol Infect China* 35(4):249-54, 2002.
3. **Piiego-Castaneda A, Yanez-Viguri A, Lopez-Valle T, Vaides-de la Torre F:** Prevalencia y sensibilidad de *Candida albicans* en cultivos obtenidos en un hospital oncologico. *Gac Med Mex* 136(3):193-9, 2000.
4. **Aldress K, Al Shaaan M, Memish Z, Alola S, Bannatyne R:** *Candida* meningitis in children : report of two cases. *J Chemother* 12(4):339-44, 2000.
5. **Perfect JR, Durack DT:** Pathogenesis and pathophysiology of fungal infections of the central nervous system. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds: *Infections of the central nervous system*. Newyork: Raven Pres, 693-702, 1991.
6. **Jonathan A, Mc Cullers, Sergio L, Vargas, Patricia M: Flynn, Bassem I. Razzouk, and Jerry L:** Shenep. *Candidal Meningitis in Children with Cancer Clinical Infections Diseases* 31:451-457, 2000.
7. **Hughes WT:** Systemic candidiasis: a study of 109 fatal cases. *Pediatr Infect Dis J* 1:11-8, 1982.
8. **Flynn PM, Marina NM, Rivera GK, Hughes WT:** *Candida tropicalis* infections in children with leukemia. *Leuk Lymphoma* 10:369-76, 1993.
9. **Devita VT, Utz JP, Williams T, Carbone PP:** *Candida* meningitis. *Arch Intern Med* 117:527-35, 1966.
10. **Henig E, Djaldetti M, Pinkhas J, De Vries A:** *Candida tropicalis* meningitis in Hodgkin's disease. *JAMA* 199:214-5, 1967.
11. **Arisoy ES, Arisoy AE, Dunne WM Jr:** Clinical significance of fungi isolated from cerebrospinal fluid in children. *Pediatr Infect Dis J* 13(2):128-33, 1994.
12. **Bayer AS, Edwards JEJ, Seidel JS, Guze LB:** *Candida* meningitis : report of seven cases and review of the English literature. *Medicine (Baltimore)* 55:477-86, 1976.
13. **Moyer DV, Edwards JE:** *Candida* endophthalmitis and central nervous system infection. In: GP Bodey, ed: *Candidiasis: pathogenesis, diagnosis and treatment*. New York: Raven Press, 345-55, 1993.
14. **Sommers LM, Hawkins DS:** Meningitis in pediatric cancer patients : a review of forty case from a single institution. *Pediatr Infect Dis J* 18(10):902-7, 1999.
15. **Strauss SE:** Antifungal therapy for candidal meningitis. *Ann Intern Med* 89:574-5, 1978.
16. **Sannchez PJ, Cooper BH:** *Candida lusitanae*: sepsis and meningitis in neonate. *Pediatr Infect Dis J* 6:758-9, 1987.
17. **Sarma PS, Durairaj P, Padhye AA:** *Candida lusitanae* causing fatal meningitis. *Postgrad Med J* 69:878-80, 1993.
18. **Faix RG:** *Candida parapsilosis* meningitis in a premature infant. *Pediatr Infect Dis J* 2:462-4, 1983.
19. **Parker JC Jr, Mc Closkey JJ, Lee RS:** The emergence of candidiasis, the dominant postmortem cerebral mycosis. *Am J Clin Pathol* 70:31-6, 1978.
20. **Buch S, Pfister P:** *Candida* meningitis: course, prognosis and mortality before and after introduction of the new antimycotics. *Mykosen* 26:73-81, 1983.
21. **Nguyen MH, Yu VL:** Meningitis caused by *Candida* species : an emerging problem in neurosurgical patients. *Clin Infect Dis* 21:323-7, 1995.
22. **Smego RAJ, Devoe PW, Sampson HA, Perfect JR, Wilfert CM, Buckley RH:** *Candida* meningitis in two children with severe combined immunodeficiency. *Pediatr* 104:902-4, 1984.
23. **Lilien LD, Ramamurthy RS, Pildes RS:** *Candida albicans* meningitis a premature neonate successfully treated with 5-fluorocytosine and amphotericin B: a case report and review of the literature. *Pediatrics* 61:57-61, 1978.
24. **Pagano L, Antinori A, Ammassari A, Mele L, Nosari A, Melillo L, Martino B, Sanguinetti M, Equitani F, Nobile F, Carotenuto M, Morra E, Morace G, Leone G:** Retrospective study of candidemia in patients with hematological malignancies. Clinical features, risk factors and outcome of 76 episodes. *Eur J Haematol* 63(2):77-85, 1999.