

DİYABETİK BİR HASTADA ATİPİK SEYİRLİ *ASPERGILLUS* MENİNJİTİ

ATYPICAL CLINICAL COURSE OF *ASPERGILLUS* MENINGITIS IN A DIABETIC PATIENT

Öcal SIRMATEL¹, Fatma SIRMATEL², Bensu GÜRSOY³, Hasan PEKSEL⁴, Öznur TAVŞAN³, Fazilet DUYGU³, Leman KARAAĞAÇ³, Melek HAMİDANOĞLU³, Gökhan UNUTMAZ³

¹ Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Bolu Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bolu

² Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Bolu Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu

³ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa

⁴ Kızıltepe Devlet Hastanesi, Mardin

Anahtar Sözcükler: *Aspergillus flavus*, meninjit, serebral aspergilloz, Diabetes mellitus, manyetik rezonans görüntüleme

Keywords: *Aspergillus flavus*, meningitis, cerebral aspergillosis, Diabetes mellitus, magnetic resonance imaging

Geliş: 08 Kasım 2007

Kabul: 15 Kasım 2007

ÖZET

Son iki aydan beri üriner istem infeksiyonu nedeni ile siprofloksasin kullanan, 10 yıldır tip 2 Diabetes mellitus'u olan, 58 yaşındaki kadın hasta, acil servise baş ağrısı ve bilinç bulanıklığı yakınmaları ile getirildi. Hastanın ateşi 39.5° C, nabızı 110/dk, kan basıncı 130/80 mmHg idi. Bilinç bulanıklığı olan hastanın ense sertliği dışında diğer sistem bulguları normaldi. Beyin magnetik rezonans görüntülemesinde; sol hipokampal ve hipotalamik bölgede, aksiyal T1 ağırlıklı görüntülemelerde çevre beyin dokusu ile ılımlı izointens, T2 ağırlıklı görüntülemelerde çevresi hipointens, içi heterojen hiperintens kesitler saptandı. Lumbal ponksiyonda beyin-omurilik sıvısı (BOS) basıncı artmış, hücre sayısı 250 /mm³ (%80 nötrofil, %20 lenfosit), protein 74mg/dL, glikoz 131 mg/dL (eş zamanlı kan glikozu 210 mg/dL) ve LDH 107 U/L olarak bulundu. Hastaya ampirik olarak seftriakson 3x2g ve asiklovir 5x250mg IV başlandı. Alınan ilk BOS kültüründe *Aspergillus flavus* üremesi üzerine tedaviye kaspofungin eklendi. İki gün sonra tekrar alınan BOS'ta protein artmış, şeker azalmıştı. Tekrarlanan BOS kültüründe *Aspergillus flavus* üredi. Durumu kötüleşen hasta kaybedildi. Uzun süreli antibiyotik kullanan diyabet hastalarında mantar infeksiyonları, özellikle serebral aspergilloz ihmal edilmeden dikkate alınmalıdır.

SUMMARY

A 58-year-old female who had a medical history of Diabetes mellitus for ten years and had used ciprofloxacin for urinary tract infection for the last two months, was brought to the emergency room with headache and unconsciousness. At the time of attending she has a fever of 39.5° C, her pulse was 120/min per minute and blood pressure was 130/80 mm Hg. Her physical examination was normal except neck stiffness. In cranial magnetic resonance imaging there was a lesion concordant with encephalitis at her left hypocampal and hypothalamic regions. In lumbar puncture the cerebrospinal fluid (CSF) pressure was high. The cerebrospinal fluid study showed a total white cell count of 250 /mm³ (with 80% neutrophils and 20% lymphocytes), protein 74 mg/dL; glucose 131 mg/dL (simultaneous blood glucose 210 mg/dL); LDH 107 U/L; and lactate 37 mg/dL. In Gram and India ink stains of the CSF, no microorganisms were detected. Ceftriaxon 3x2 g/day and acyclovir 5x250 mg/day, both by i.v. route, were initiated as therapy. Upon growth of *Aspergillus flavus* in CSF cultures caspofungin was started. After two days lumbar puncture was repeated and CSF was re-examined. There was a decrease in glucose and an increase in protein values of CSF. In Gram stains of CSF there was no microorganism seen but again in cultures *Aspergillus flavus* grew. The patient died, and autopsy was not permitted by her family. In diabetics using antibiotics for long term systemic fungal infections including cerebral aspergillosis should be considered.

GİRİŞ

Aspergillus doğada bulunan bir mantar olup immun sistemi bozuk olan olgularda fırsatçı etken patojen olarak karşımıza çıkar. Lokal ve invazif infeksiyon olabilen aspergilloz, santral sinir sisteminde kanama alanları, apse, granulom, mikotik anevrizma ve meninjit şeklinde görülebilir (1-3). Sporlarının inhalasyonu sonucu gelişen aspergillozun hematojen yayılımında infeksiyon kaynağı akciğer veya gastro-intestinal sistemdir (4, 5). Aspergillozun Santral Sinir Sistemi (SSS)'ne ulaşması hematojen, orbital ve paranasal sinuslardan yakın komşuluk yolu ile olur (1, 3). Aspergilloz, uzun süreli diyabeti olan hastalarda ciddi klinik tablolara neden olabilir (2, 6). Santral sinir sistemi aspergillozunda erken tanı ve uygun tedavi prognozu olumlu etkiler. Kliniği asemptomatik seyreden SSS aspergillozunda tanıda geç kalındığı takdirde mikotik anevrizma rüptürlerine bağlı olarak mortalite %100'dür (7, 8).

Uzun süreli antibiyotik kullanan, on yıldır tip 2 Diabetes mellitus'u olan bir hastada primer odağı saptanamayan *Aspergillus flavus*'a bağlı bir meninjit görüldü. Aspergilloz olgusunun tanısında klinik, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme bulguları literatür ışığında tartışıldı.

OLGU

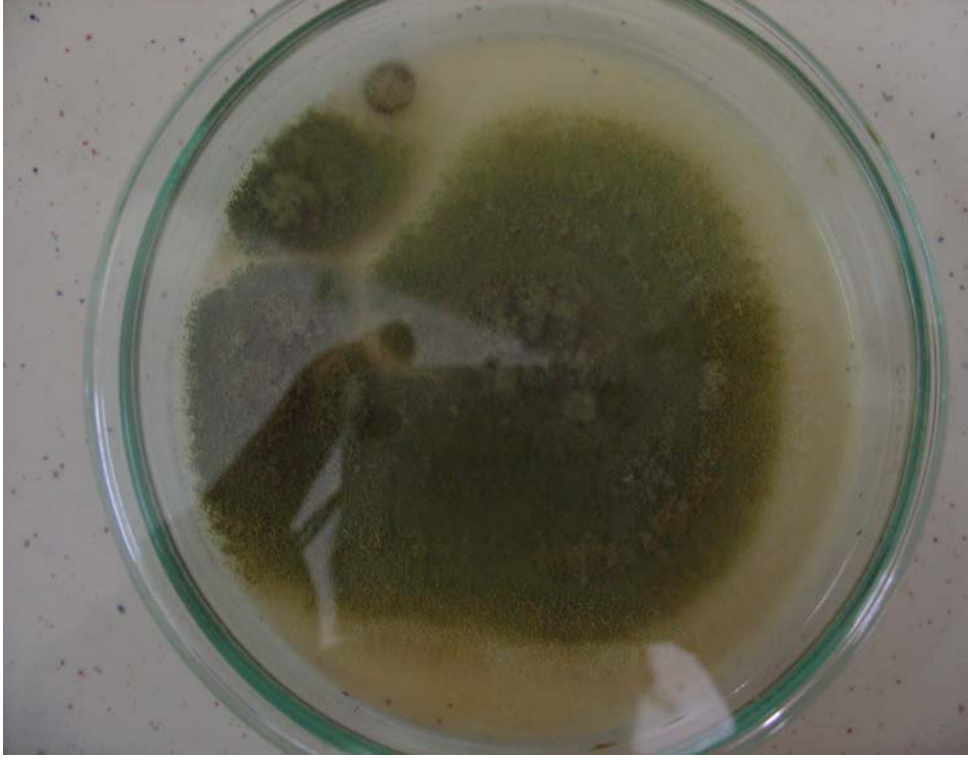
Köyde yaşayan, 58 yaşında bir kadın hasta. Acil servise dört gündür beri ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma yakınması ile geldi. Özgeçmişinde 10 yıldır tip 2 Diabetes mellitus'u olan ve son iki aydan beri devamlı idrar yolu infeksiyonu nedeni ile siprofloksasin kullanan hastanın soy geçişinde bir özellik yoktu.

Hastanın bilinci konfüze, oryantasyonu bozuk, koltuk altı ateşi 39.5° C, nabız 110/dk, arteriyel kan basıncı 130/80 mm Hg idi. Yapılan fiziksel muayenede, ense sertliği dışında başka bir patolojik bulgu saptanmadı. Tanı amaçlı yapılan lomber ponksiyonda beyin-omurilik sıvısı (BOS) basıncı artmış, görünümü berrak, hücre sayısı 250/mm³ (%80 polimorf, %20 mononükleer), protein 74 mg/dL, glikoz 131 mg/dL (eş zamanlı kan glikozu 210 mg/dL), LDH 107 U/L, laktat 37 mg/dL idi. Beyin-omurilik sıvısının Gram, çini mürekkebi ve asido-rezistan bakteri boyamasında mikro-organizma görülmedi. Acil radyolojik akciğer-sinüs röntgen grafisi, kontrastsız beyin tomografisi ve abdominal ultrasonografisinde patoloji saptanmadı. Rutin tam kan sayımı, serolojik ve biyokimyasal değerlerinde lökositoz (19600/mm³) dışında bir patoloji de bulunmadı. Alınan kan, idrar ve boğaz kültürlerinde de patojen bakteri izole edilmedi. Hastaya ampirik olarak

meningo-ensefalit ön tanısıyla seftriakson 2x2 g/gün ve asiklovir 5x250 mg/gün IV başlandı. Tedavinin ertesi günü hastanın bilinci açıldı, ancak ense sertliğinde artış vardı. Hasta başında alınan BOS kültüründe Sabouraud-dekstroz agarda ikinci gün *Aspergillus flavus* izole edildi (Şekil 1). Bunun üzerine çekilen beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG); sol hipokampal ve hipotalamik bölgede, aksiyal T1 ağırlıklı aksiyal görüntülemelerde (T1AG) kalın düzensiz duvarlı, çevre beyin dokusu ile ılımlı izointens, T2 ağırlıklı aksiyal görüntülemelerde (T2AG) kalın düzensiz duvarlı, çevresi hipointens, içi heterojen hiperintens kesitler saptandı (Şekil 2). Radyolojik olarak santral sinir sistemi tutulumu olan fungal bir meninjit düşünülen hastaya hemen ek olarak kaspofungin 50 mg/gün intravenöz başlandı. Kontrol için 48 saat sonra alınan BOS incelemesinde hücre sayısı 80/mm³, protein 174 mg/dL, glikoz 28 mg/dL idi ve kültürde tekrar *A. flavus* üredi. Tedavinin ikinci gününde genel durumu kötüleşen hasta kaybedildi ve sosyal nedenden dolayı otopsi yapılmadı.

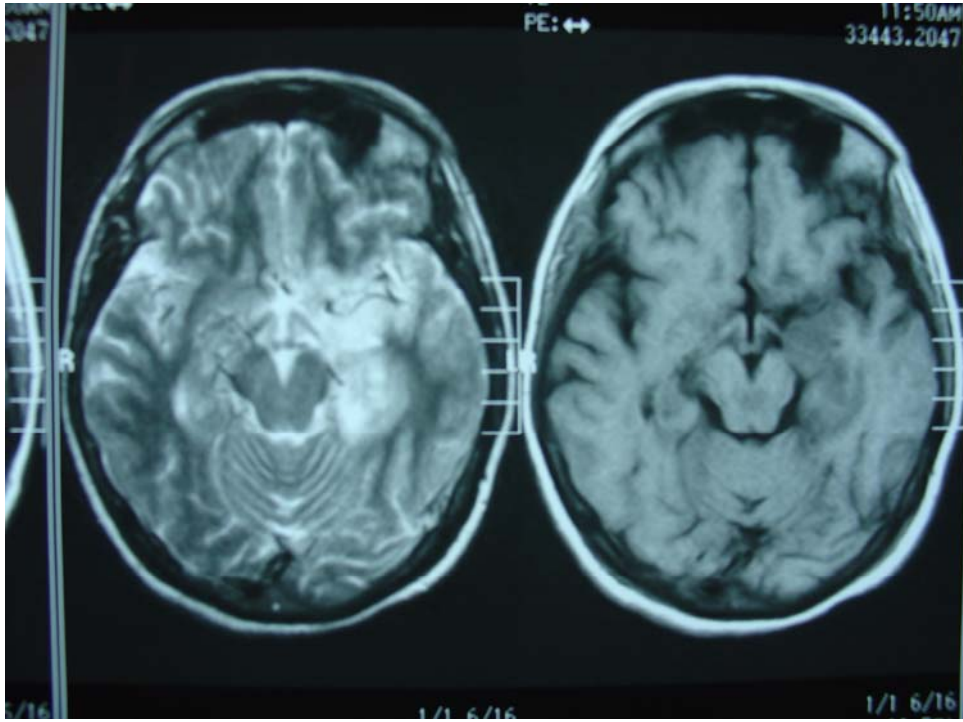
TARTIŞMA

Aspergilloz nadiren immun kompetan çoğunlukla immun-süpresif hastalarda görülen bir tablodur (1, 2). Altta yatan bir nedene bağlı olarak kronik akciğer hastalığında, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullananlarda, akciğerde kaviter lezyonu olan geçirilmiş tüberkülozda, alkoliklerde, sirozda, ileri yaşdaki kontrolsüz diyabetiklerde, transplant hastalarında ve uzun süre steroid tedavisi alanlarda sessiz seyreden bir klinik tabloya neden olur (2, 3). Aspergilloz diyabetik renal transplant olgularının %16'sında ikinci sıklıkta izlenen mantar infeksiyonu olarak rapor edilmiştir (8, 9). Boes ve ark. (2) tarafından sunulan 26 SSS aspergillozunda baziler meninjit, sino-orbital tutulum, karotit arter tutulumu, subdural apse, masif hemoraji ve herniyasyon ile ölüm saptanmıştır. Beyne hematojen veya komşuluk yolu ile ulaşan aspergilloz özellikle radyolojik görüntülemelerde ödemli, hemorajik, solit kitleler yaparak (aspergillom) tümoral oluşum görünümü verebilir ya da oluşan nekroz apse formasyonunda ring görünümü ile kolayca ayırt edilebilir (4, 9). Çoğunlukla damar duvarını tutan SSS aspergillozu mikrotik trombüsler ile hemorajik ve iskemik alanlar şeklinde görülebilir (4, 9, 10). Ani bayılmalar, görme kayıpları gibi nörolojik defisitlerle seyreden SSS aspergillozu, diyabetik olgularda mutlaka akla gelmelidir (2, 7). Lökosit fonksiyonu bozulan diyabetik hastalarda infeksiyonlar sık görülür. Uzun süreli antibiyotik kullanımı mantarların kolonizasyonuna yol açar. Son zamanlarda diya-



Şekil 1. Beyin-omurilik sıvısından direkt ekim ile Sabouraud dekstroz agarda üreyen *Aspergillus flavus* kolonileri

0



Şekil 2. T1 ağırlıklı aksiyal kesitte sol hipokampal bölgede kısmen de hipotalamik bölgeyi tutan ılımlı isointens, T2 ağırlıklı aksiyal kesitte sol hipokampal bölgede heterojen hiperintens görüntüler

betik olgularda en sık görülen *Candida* infeksiyonlarından sonra, özellikle SSS aspergillozuna dikkat çekilmektedir (5, 7). Aspergilloz meninjitlerinde %40 odak saptanamayabilir (1, 3, 9). Sunulan olguda aspergilloz kaynağı saptanamadı. Ancak uzun süreli antibiyotik kullanımı aspergillozun kolonizasyonuna bağlanabilir. İnvazif aspergilloz tanısında türe özgü antijenler ve mantarın bir hifa ürünü olan galaktomannan düzeyi PCR ve ELISA yöntemiyle kanda ve dokuda gösterilebilir (2, 5). Fakat aspergilloz meninjitlerinde galaktomannan konusunda yeterli çalışma yoktur ve antifungal-antibiyotik kullanımda yanıltıcı sonuç verebilir (2, 7, 8). Özellikle SSS aspergillozunda BOS'tan izolasyonla kesin tanı konulur (1, 5, 8). Sunulan olgumuzda iki kez BOS kültüründe *A. flavus* izole edildi. Yirmi yıllık bir postmortem incelemede 71 invazif aspergilloz gözden geçirilirken 42 SSS tutulumu saptanmıştır ve %86'sında sistemik aspergilloz olduğu görülmüştür (1). Sistemik aspergilloz sunulan olguda bulunamadı. Serebral aspergillozda mikotik anevrizma, granuloma, apseler, infarktlar, serebrit ve meninjit görülebilir.

En sık tutulum türü meninjitir ve tanıda radyolojik görüntüleme yöntemleri değerlidir (5, 9). Bilgisayarlı tomografi (BT), antimikrobiyal tedavinin yanıtlarını kontrol etmede uygun yöntem olduğu halde, BT ile ayrıntıların izlenemeyen kraniyal abselerin görüntülenmesi MRG ile mümkündür (9, 10). Sunulan olgunun beyin MRG'sinde; sol hipokampal ve hipotalamik bölgede, aksiyal T1 ağırlıklı görüntülemelerde (T1AG) kalın düzensiz duvarlı, çevre beyin dokusu ile ılımlı izointens, T2 ağırlıklı aksiyal görüntülemelerde (T2AG) kalın düzensiz duvarlı, çevresi hipointens, içi heterojen hiperintens kesitler saptandı. Manyetik rezonans incelenmesinde T2'de hipointens görülmesi, kapsül duvarında hemoraji ve hifal elementlerin yoğunluğundan dolayıdır (10). Ortası nekroze alanın etrafında ödemli bir alan görünümü MR'de spesifiktir ve diyabetik hastaların % 54'ün de aspergilloz olarak rapor edilmiştir (3). Doku nekrozu MRG'de daha iyi görülür. Santral Sinir sistemi aspergillozunda BT ve MRG'de da düşük dansiteli lezyonlar ve hemorajik infarkt alanları görülebilir (4, 9). Santral sinir sistemi aspergillozunun tanısında MRG ödemli, hemorajik ve solit kitle görünümü verebilir. Nadcarni ve Goel (4) yaptıkları değerlendirmede, akut ve fokal nörolojik yetmezlikte, ani gelişen trombusun yol açtığı infarkt veya multiple apse formasyonlarında aspergilloz saptanmıştır. Bu durumda SSS aspergilloz tanısı zordur ancak MRG ve CT yardımcıdır. Bazen mikotik anevrizma rüptürüne bağlı diyabetik hastalarda aspergilloz odağını göstermek mümkün olamaz.

Uzun süreden beri görme kaybı nedeni ile steroid alan yaşlı diyabetik hastalarda MRG ile orbital süreç saptanmış, operasyonda çıkarılan dokuda histolojik olarak *Aspergillus* hifleri gösterilmiş ve mikotik vaskulit sonucu öldüğü otopsi sonunda anlaşılmıştır (3). Manyetik rezonans görüntülemelerde; aspergilloz tutulumu olan lezyonun kalın, düzensiz duvarı mikro-organizmalara karşı koruma mekanizması olarak gelişmektedir. Serebral aspergilloz, lezyonların duvarında T2 ağırlıklı kesitlerde hipointensite olarak görüntülenir. Bu bulgu, aspergilloz hifal elementleri ve kapsül duvarında hemorajiye özgüdür. T2 ağırlıklı görüntülerde hipointensite paramagnetik özellik, demir ve magnezyum oranı konsantrasyonları ile ilişkilidir (10). Konakçının granülatöz duvarında demirin bulunması aktif mantar proliferasyonuna karşı defans mekanizması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (5,10). Lezyon içindeki nikel ve krom oranları normal beyin dokusuna oranla 12-24 kat daha fazladır. Magnetik rezonans görüntülemelerde lezyon kenarlarını çevreleyen hipointens, kontrast tutan bulgular, fungal granulomaya neden olan hifal formu gösterir (4). Olgumuzda MRG çalışmasında görülen lezyon bu tanımlamaya uyuyordu.

Ani bayılma ve nöropeni ile görülen *Aspergillus* meninjitlerinde BOS bulgusu tanıda yararlı değildir (1, 5). Ani bilinç bulanıklığı, sunulan olguda akut bakteriyel meninjitini düşündürdü. Hasta nonspesifik meninjit tedavisine yanıt verdi. Ancak BOS değerinde protein artışı, kültürde izolasyon ve kontrol amaçlı çekilen beyin MR'de saptanan lezyonlar geç kalınmış bir *Aspergillus* meninjitini doğruladı. Hastaya verilen antifungal tedavi yarar sağlamadı ve hasta belki de bir mikotik anevrizma rüptürü sonucu hızlı bir şekilde solunum yetmezliği ile kaybedildi. Hastaya postmortem otopsi yapılamadı. Bizim olgumuzda olduğu gibi, diyabetik olgularda açıklanamayan meninjit durumunda aspergilloz mutlaka akla gelmelidir. Santral sinir sistemi aspergillozu subkortikal hemoraji, serebral hemisferlerde infarktlar, apseler, granüler mikotik anevrizma ve meninjit şeklinde görülebilir (10). Özellikle mikotik anevrizmaların rüptürü sonunda görülen hemoraji ani ölümlere neden olur. Aspergillozun damar duvarını tutmasına bağlı olarak gelişen hemorajiler ve trombüsler başka nedenlere bağlanarak tedavide geç kalmaya neden olabilir. Literatürde postmortem incelemelerde diyabetik olgularda *Aspergillus* meninjitleri bildirilmektedir (1). İnvazif aspergillozda SSS tutulumu % 40-60 olup semptomların sessiz seyretmesi ve BOS bulgularının tüberküloz meninjitini taklit etmesi tanıda geç kalmaya ve hastanın tedavi şansını kaybına neden olur (1, 3). Radyolo-

jik görüntüleme yöntemleri *Aspergillus* meninjitinde tanı koydurucu olup erken tedavi ile yaşam süresi uzatılabilir (4, 5, 7).

Sonuç olarak, özellikle uzun süreli diyabet öyküsü olan olgularda nedeni bilinmeyen SSS infeksiyonlarında *Aspergillus* meninjiti düşünülmeli ve BOS kültürü mantar açısından mutlaka değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Kleinschmidt-DeMasters BK. Central nervous system aspergillosis: a 20-year retrospective Series. *Hum Pathol* **2002**; 33: 116-24.
2. Boes B, Bashir R, Boes C, Hahn F, McConnell JR, McComb R. Central nervous system aspergillosis. Analysis of 26 patients. *J Neuroimaging* **1994**; 4: 123-9.
3. Sundaram C, Umabala P, Laxmi V, et al. Pathology of fungal infections of the central nervous system: 17 years' experience from Southern India. *Histopathology* **2006**; 49: 396-405.
4. Nadkarni T, Goel A. Aspergilloma of the brain: An overview. *J Postgrad Med* **2005**; 51 (Suppl 1): S41.
5. Jain KK, Mittal SK, Kumar S, Gupta RK. Imaging features of central nervous system fungal infections. *Neurol India* **2007**; 55: 241-50.
6. Okugawa S, Ota Y, Tatsuno K, Tsukada K, Kishino S, Koike K. A case of invasive central nervous system aspergillosis treated with micafungin with monitoring of micafungin concentrations in the cerebrospinal fluid. *Scand J Infect Dis* **2007**; 39: 344-6.
7. Nenoff P, Kellermann S, Horn LC, Keiner S, Bootz F, Schneider S, Haustein UF. Case report. Mycotic arteritis due to *Aspergillus fumigatus* in a diabetic with retrobulbar aspergillosis and mycotic meningitis. *Mycoses* **2000**; 44: 407-14.
8. Altıparmak MR, Apaydin S, Trablus S, et al. Systemic fungal infections after renal transplantation. *Scand J Infect Dis* **2002**; 34: 284-8.
9. Gabelmann A, Klein S, Kern W, et al. Relevant imaging findings of cerebral aspergillosis on MRI: a retrospective case-based study in immunocompromised patients. *Eur J Neurol* **2007**; 14: 548-55.
10. Phuttharak W, Hesselink RJ, Wixom C. MR features of cerebral aspergillosis in an immunocompetent patient: Correlation with histology and elemental analysis. *Am J Neuroradiol* **2005**; 2: 835-8.

İLETİŞİM

Yard. Doç. Dr. Öcal SIRMATEL
Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Bolu Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı
Gölköy, BOLU
e-posta: sirmatel@yahoo.com