

GALAKTOMANNAN ve 1,3 BETA-D GLUKAN NEGATİFLİĞİ İLE GİDEN *ASPERGILLUS FUMIGATUS* SUŞUNUN NEDEN OLDUĞU MAKSİLLER SİNÜZİT OLGUSU

A CASE OF MAXILLARY SINUSITIS DUE TO *ASPERGILLUS FUMIGATUS* WITH NEGATIVE 1,3 BETA-D GLUCAN

Melek İNCİ¹, M. Altay ATALAY², Fatih KURNAZ³, A. Nedret KOÇ², F. Filiz KASAP²

¹Kayseri Kadın-Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi;

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı;

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji-Onkoloji Anabilim Dalı; Kayseri

Anahtar Sözcükler: *Aspergillus fumigatus*, maksiler sinüzit, nötropeni, galaktomannan, 1,3 beta D-glukan, amfoterisin B

Keywords: *Aspergillus fumigatus*, maxillary sinusitis, neutropenia, galactomannan, 1,3 beta D-glukan, amphotericin B

Geliş: 18 Mart 2009

Kabul: 20 Nisan 2009

ÖZET

Aspergillus türlerine bağlı gelişen paranasal sinüs enfeksiyonlarında *Aspergillus fumigatus* en sık görülen türdür. Bu çalışmada, galaktomannan ve 1,3 beta D-glukan negatifliği ile giden *Aspergillus fumigatus* suşunun neden olduğu maksiller sinüzit olgusu sunulmuştur. Olgu bifenotipik lösemi tanısı almış, nötropenik ve kemoterapi alan 26 yaşında erkek hastaydı. Ateş, öksürük, burunda ağrı, tıkanıklık ve kanama nedeniyle çekilen paranasal sinüs tomografisinde maksiller sinüzit saptandı. Hastanın galaktomannan ve 1,3 beta D- glukan antijen değerleri negatif olarak bulundu. Burun sol alt konkadaki lezyondan alınan örnekte *A. fumigatus* üredi. Suşun *in vitro* antifungal duyarlılık test sonuçları; amfoterisin B, vorikonazol, kaspofungin ve itraconazol için sırasıyla 0.25, 0.19, 0.032 ve 2 µg/mL olarak bulundu. Hasta amfoterisin B tedavisi ile iyileşti. İmmün yetmezlikli hastalardaki sinüzitlerde antijen testleri negatif olsa bile mantar sinüzitleri, özellikle de *A. fumigatus* ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

SUMMARY

Aspergillus fumigatus is the most frequent strain in paranasal sinus infections associated with *Aspergillus* species. In this paper, a case of maxillary sinusitis caused by *A. fumigatus* with galactomannan, 1,3 beta D-glucan negativity is presented. The case was a 26-year old male diagnosed to have biphenotypic leukemia and neutropenia and receiving chemotherapy. Maxillary sinusitis was detected in the paranasal sinus on computerized tomography taken upon presence of fever, cough, nasal pain, obstruction and bleeding. Galactomannan, 1,3 beta D-glucan antigenic test was found to be negative. *Aspergillus fumigatus* grew in the sample taken from the lesion in the left lower cocha of the nose. The results of *in vitro* antifungal susceptibility test with the isolate were found to be 0.25, 0.19, 0.032 and 2 µg/mL for amphotericin B, voriconazole, caspofungin and itraconazole, respectively. The patient recovered with amphotericin B treatment. Fungal sinusitis, particularly that caused by *A. fumigatus* should be considered in the differential diagnosis in sinusitis in immunocompromised patients even if their antigene tests are negative.

GİRİŞ

Aspergillus türleri, Ascomycetes sınıfı içinde tüm dünyada yaygın olan küflerdir. Toprak, gübre ve çürüyen bitkilerde

bulunurlar (1). Son yıllarda bağışıklığı baskılanmış hasta sayısının artmasıyla görülme sıklığı artan *Aspergillus* türleri en sık hava kaynaklı patojenlerdir. *Aspergillus*

türleri allerjik hastalıklar, mikotoksikoz, akciğer apsesi, pnömoni, osteomyelit, göz infeksiyonları, deri tutulumu, santral sinir sistemi, sindirim sistemi ve paranasal sinüs infeksiyonlarına neden olabilirler (2). Paranasal sinüsün *Aspergillus* infeksiyonları sıklıkla tek sinüste ve genellikle maksiller sinüste görülmekte, bunu ikinci sıklıkta sfenoit sinüs infeksiyonları takip etmektedir. Paranasal sinüs infeksiyonları lokal infeksiyonlar olup ancak immün yetmezlikli hastalarda tedavi edilmezse mortalitesi yüksek, sistemik infeksiyona dönüşebilirler (3).

Bu çalışmada, ateş şikayeti ile gelen nötropenik bir hastada galaktomannan (GM), 1,3 beta D-glukan (BG) negatifliği ile giden ve amfoterisin B tedavisine yanıt veren *Aspergillus fumigatus* suşunun neden olduğu maksiller sinüzit olgusu sunulmaktadır.

OLGU

Yaklaşık üç yıldır bifenotipik lösemi tanısı ile takip edilen 26 yaşındaki erkek hasta ateş, nefes darlığı, bacaklarında ağrı ve halsizlik yakınmalarıyla hastaneye başvurdu. Fizik muayenede; genel durumu iyi, bilinci açık ve koopere idi. Ateş 37.7° C, nötrofil sayısı 260 (nötropeni<500), kırmızı kan hücreleri 2760/mm³, hemoglobin 7.6 g/dl, trombosit 16000/mm³, idi. Bunun dışında diğer biyokimyasal parametrelerinde özellik yoktu. Hastaya kemoterapi ve antibakteriyel tedavi başlandı. Hastanın yatışının 21. günü öksürük, burunda tıkanıklık, ağrı ve kanama şikayetiyle çekilen toraks bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi normaldi. Paranasal sinüs BT incelemesinde maksiller sinüzit saptandı. Hastanın nötropenisi ve ateşi devam ediyordu. Burun muayenesinde, sol alt konkada saptanan lezyondan alınan örnek Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikoloji Laboratuvarı'na gönderildi. Örneğin direkt mikroskopik incelemesinde mantar elemanları görüldü. Mantar kültüründe *Aspergillus fumigatus* üredi. Yatışından beri değişik aralıklarla çalışılan kan örneklerinde GM ve BG antijenleri negatif olarak bulundu.

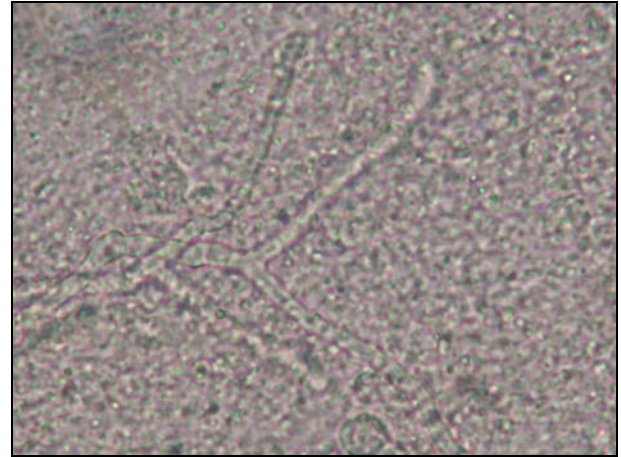
Hastaya intravenöz lipozomal amfoterisin B tedavisi (3 mg/kg) başlandı. Tedavinin beşinci gününde hastanın ateşi düştü. Semptomları düzeldi. Çekilen paranasal sinüs BT'sinde sinüzit bulgularının gerilediği görüldü.

Mikolojik İnceleme

Burun sol alt konkadaki lezyondan alınan örnek serum fizyolojik içerisinde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikoloji Laboratuvarı'nda incelemeye alındı. Örnek doku eziciler ile ezildikten sonra %10'luk potasyum hidrokisit

(KOH) ile muamele edilerek direkt mikroskopik incelemeye alındı. İncelemede septalı hif şeklinde mantar elemanları görüldü (Şekil 1). Klinik örnek Sabouraud-dekstroza ekildi ve ikinci günde küf mantarı üredi. Küf mantarının makroskopik incelemesinde, başlangıçta beyaz renkli koloninin zamanla yeşile döndüğü görüldü. Lam kültürü ile yapılan mikroskopik incelemede septalı hifası, konidyofozu ve konidyofoz üzerinde sterigmalarıyla *Aspergillus fumigatus* olarak tanımlandı. Hastanın hastaneye yatışından itibaren yapılan GM (Platelia *Aspergillus* EIA; Bio-Rad) ve BG (Fungitell, Associates of Cape Cod) antijen değerleri negatif olarak bulundu (GM indeks: < 0.5; BG: <60 pg/mL).

Hastadan izole edilen *Aspergillus fumigatus* suşuna E test (AB BIODISK Sonla, İsveç) yöntemi ile antifungal duyarlılık incelendi. Minimal inhibitör konsantrasyonlar (MİK) amfoterisin B, vorikonazol, kasfungin ve itrakonazol için sırasıyla 0.25, 0.19, 0.032 ve 2 µg/mL olarak bulundu.



Şekil 1. Klinik örneğin % 10'luk KOH preparatında mikroskopik görünümü (x100).

TARTIŞMA

Akut lösemili hastalarda uygulanan kemoterapiler, nötropeniye neden olmakta ve hücrel immünitede ciddi ve uzun süreli baskılanmaya yol açabilmektedir. Bu durum invazif mantar infeksiyonu riskini arttırmaktadır (4).

Paranasal sinüslerin *Aspergillus* infeksiyonları, nadir olmakla birlikte, son yıllarda bildirilen olgu sayısında artış görülmektedir. Kronik sinüzit tanısı konan hastaların % 10'unda aspergilloma saptanmıştır (3, 5). *Aspergillus* türleri maksiller sinüsteki en yaygın patojen mantardır. Joshi ve ark. (6) kronik maksiller sinüzitlerin %14'ünde nedenin mantarlar olduğunu bildirmişlerdir.

Aspergillus türlerinin neden olduğu sinonazal infeksiyonların erken bulguları nonspesifik olup bakteri infeksiyonları ile karışabilmektedir. Ateş, öksürük, burun kanaması ve başağrısı siktir. Burun akıntısı ve sinüs ağrısı diğer bulgulardır. İlk dönemlerde burun ön delikleri muayenesinde özellik görülmeyebilir. Tipik radyolojik bulgular ile birlikte lezyondan pozitif kültür tanısı düşündürür (4). Benzer olarak, bu olgudaki şikayetler de öksürük, burunda kanama, tıkanıklık ve ağrı ile başlamıştır. Kesin tanı kültürde etkenin üretilmesi ile konulmuştur.

Aspergillus türlerinin neden olduğu sinüzitler hem normal bireylerde hem de bağıışıklığı baskılanmış bireylerde görülebilir. İmmün yetmezliği olmayan hastada yapılan iki çalışmanın birinde (5) *Aspergillus* suşuna bağlı gelişen maksiller sinüzit, diğerinde (7) *A. fumigatus* suşunun etken olduğu sfenoit ve etmoidal sinüzit olgusu sunulmuştur. Xavier ve ark. (8) bifenotipik akut lösemili bir olguda *Aspergillus flavus* türüne bağlı gelişen invazif pansinüzit, Choffray ve ark. (9) immün yetmezlikli bir olguda *Aspergillus* suşunun neden olduğu maksiller sinüzit olgusu bildirmişlerdir. Yurdumuzda yapılan bir çalışmada (10), nötropenik bir hastada *A. fumigatus* suşuna bağlı ortaya çıkan maksiller sinüzit olgusu bildirilmiştir. Bu hasta da benzer olarak bifenotipik lösemi tanısı almış, nötropenisi olan ve *A. fumigatus* suşunun etken olduğu maksiller sinüzitli bir olguydu.

İnvazif sistemik mantar infeksiyonlarının erken tanısında serolojik olarak GM ve BG antijeni çalışılmasının yararlı olabileceği bildirilmiştir (11). Kostoma ve ark. (12)'nin çalışmasında, *Aspergillus* suşlarının neden olduğu tüm rinosinüzitli hastalarda GM antijeni negatif olarak bulunmuştur. Bu olguda da hastaneye yatışından itibaren değişik aralıklarla çalışılan GM antijeni negatif olarak bulunmuştur. Bu durumun infeksiyonun lokal bir odakta sınırlı kalmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. *Aspergillus* sinüzitli olgularda BG antijeni çalışılması ile ilgili literatürde çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada hastanın hastaneye yatışından itibaren değişik aralıklarla BG antijeni aranmış ve negatif olarak bulunmuştur.

Aspergillus türleri için antifungal duyarlılık sınırları tam olarak belirlenmemiştir. *Aspergillus fumigatus* suşunun in

vitro antifungal duyarlılığının farklı olduğu bildirilmektedir (13, 14). O'Shaughnessy ve ark. (13) yaptıkları çalışmada, *A. fumigatus* suşunun amfoterisin B ve vorikonazol için düşük MİK değeri (sırasıyla 0.4-0.6 ve 0.5-1 µg/mL) kaspofungin için yüksek MİK değeri (128-512 µg/mL) gösterdiğini bildirmişlerdir. Karşıt olarak farklı bir çalışmada (14), en düşük amfoterisin B için olmak üzere vorikonazol, itrakonazol ve kaspofungin için düşük MİK değerleri bulunmuştur. Bu çalışmada en düşük MİK değeri kaspofunginde (0.032 µg/mL) bulunmuş olmasına rağmen amfoterisin B, vorikonazol ve itrakonazol için de düşük MİK değerleri (sırasıyla 0.25, 0.19, 2 µg/mL) saptanmıştır.

Aspergillus sinüzitinde mortalite yüksektir. Remisyonda olan lösemilerde %20 iken relaps olgularda %100'e çıkabilmektedir (4). *Aspergillus* infeksiyonlarında standart bir tedavi şekli yoktur (5, 7, 10). Xavier ve ark. (8) invaziv *Aspergillus flavus* sinüziti tanısı konulan olgunun cerrahi tedaviye şırh vermediğini bildirmişlerdir. *Aspergillus* suşunun neden olduğu maksiller sinüzitli bir olgunun sunulduğu başka bir çalışmada (5). sinüs cerrahisinin başarılı olduğu bildirilmiştir. Lösemili hastalardaki *Aspergillus* sinüzitinin tedavisinde amfoterisin B ilk seçenek olmasına rağmen farklı antifungallerin de kullanıldığı çalışmalar rapor edilmektedir (4, 7, 10).

Okamoto ve ark. (7) *A. fumigatus* suşuna bağlı gelişen sfenoit ve etmoidal sinüzit tedavisinde mikafungin ve itrakonazol kullanımını etkili bulmuşlardır. Ayhan ve ark. (10) *A. fumigatus* suşuna bağlı gelişen maksiller sinüzit olgusunda flukonazol ile etkili sonuç alınmadığını, amfoterisin B ile kısa sürede sinüzit bulgularının ortadan kalktığını gözlemişlerdir. Bu olguda da cerrahi tedaviye gerek kalmadan lipozomal amfoterisin B ile klinik ve radyolojik olarak iyileşme görülmüştür.

Sonuç olarak, immün yetmezlikli hastalarda bakteriyel, viral enfeksiyonlar kadar mantar enfeksiyonları da yüksek mortaliteye yol açmaktadır. Düşmeyen ateş şikayeti olan nötropenik hastalardaki sinüzit olgularında GM ve BG antijen testleri negatifte olsa bile, mantar infeksiyonları, özellikle de *A. fumigatus* infeksiyonu ayırıcı tanıda düşünölmelidir.

KAYNAKLAR

1. Kuştımur S. *Aspergillus*, *Fusarium* ve diğer küf mantarları. Topçu-Willke AW, Söyletir G, Doğanay M, ed. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*'nde. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1833-40.

2. **Kantarcioğlu AS, Yücel A.** *Aspergillus* cinsi mantarlar ve invaziv aspergilloz: mikoloji, patogenezi, laboratuvar tanımı, antifungallere direnç ve duyarlılık deneyleri. *Cerrahpaşa Tıp Derg* **2003**; 34: 140-57.
3. **Chao TK.** Triple discrete fungus balls of the paranasal sinuses. *Otolaryngol Head Neck Surg* **2004**; 131: 1014-5.
4. **Özçelik T.** Hematolojik hastalarda invaziv aspergilloz. Beyza Ener, ed. *Aspergillus'da. 3. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Simpozyumu (2006, Bursa)*. İstanbul: Türk Cemiyeti, **2006**: 205-11.
5. **Bozkurt MK, Özçelik T, Saydam L, Kutluay L.** Maksiller sinüste izole *aspergillus* enfeksiyonu: Olgu sunumu. *Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi* **2008**; 18: 53-5.
6. **Joshi RR, Bhandary S, Khanal B, Singh RK.** Fungal maxillary sinusitis: a prospective study in a tertiary care hospital of eastern Nepal. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* **2007**; 5: 192-8.
7. **Okamoto M, Azuma T, Ishimaru H, Abe N, Komatsu M, Hatta K.** Successful treatment of invasive sinus aspergillosis with micafungin and itraconazole. *Kansenshogaku Zasshi* **2006** Mar; 80: 115-8.
8. **Xavier MO, Oliveira Fde M, Almeida V, Prolla G, Severo LC.** Invasive *Aspergillus flavus* sinusitis: case report in a patient with biphenotypic acute leukemia. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* **2009**; 51: 57-8.
9. **Choffray A, Flageul B, Dubertret L, Viguier M.** Erysipelas-like dermatitis of the legs revealing aspergilloma of the maxillary sinus. *Ann Dermatol Venereol* **2007** Nov; 134: 851-4.
10. **Ayhan FY, Üstüner Z, Akgün Y, Gezer S.** *Aspergillus* sinüziti : Bir olgu bildirisi. *KLİMİK Derg* 1992; 5: 114-5.
11. **Hachem RY, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, Jiang Y, Reitzel R, Raad I.** Utility of galactomannan enzyme immunoassay and (1,3) beta-D-glucan in diagnosis of invasive fungal infections: low sensitivity for *Aspergillus fumigatus* infection in hematologic malignancy patients. *J Clin Microbiol* **2009**; 47: 129-33.
12. **Kostamo K, Richardson M, Eerola E, et al.** Negative impact of *Aspergillus* galactomannan and DNA detection in the diagnosis of fungal rhinosinusitis. *J Med Microbiol* **2007**; 56: 1322-7.
13. **O'Shaughnessy EM, Meletiadiis J, Stergiopoulou T, Demchok JP, Walsh TJ.** Antifungal interactions within the triple combination of amphotericin B, caspofungin and voriconazole against *Aspergillus* species. *J Antimicrob Chemother* **2006**; 58: 1168-76.
14. **Serrano Mdel C, Valverde-Conde A, Chaves M M, et al.** *In vitro* activity of voriconazole, itraconazole, caspofungin, anidulafungin (VER002, LY 303366) and amphotericin B against *Aspergillus* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2003**; 45: 113-5.

İLETİŞİM

Dr. Melek İNCİ
Kayseri Kadın-Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi
KAYSERİ