

Yüksek olasılıklı fungal beyin apsesi ve teikoplanin kullanımına bağlı nötropeni

Probable fungal brain abscess and neutropenia due to teicoplanin

Serin D Ç¹ Özçelik Ünal N G² Sipahi O R¹ Metin D Y³ Pullukçu H¹ Arda B¹ Özütemiz Ö²
Ulusoy S¹¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye**Özet**

İmmün yetmezlikli hastalarda görülen önemli enfeksiyonlardan birisi de fungal beyin apseleridir. Tanıda güçlükler ve uygun tedaviye rağmen mortalite oranı yüksektir. Teikoplanin kullanımına bağlı nötropeni gelişmesi ise literatürde olgu sunumları şeklindedir. Bu bildiride otoimmün hepatit tanısı ile izlenirken fungal beyin apsesi gelişen ve takibinde idrar yolu enfeksiyonunun tedavisi için kullanılan teikoplanine ikincil olarak nötropeni gelişen bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Beyin apsesi, fungal, nötropeni, teikoplanin.

Summary

One of the most critical infections in immunosuppressed patients is a fungal brain abscess. There are challenges in diagnosis and the mortality rate is very high, although convenient antimicrobial therapy for treatment. Neutropenia due to teicoplanin utilization is identified in case reports. In this paper, we present a case of a patient with autoimmune hepatitis who developed a fungal brain abscess and neutropenia secondary to teicoplanin which was used due to treat a urinary tract infection during a febrile neutropenia episode.

Key Words: Brain abscess, fungal, neutropenia, teicoplanin.

Giriş

Günümüzde fungal beyin apselerinin oranı endojen ve iyatrojenik immünsüpresyona bağlı olarak belirgin bir şekilde artmıştır. Klinik bulguların özgül olmaması, gerekli örneklerin alınmasında zorluk ve kültür pozitifliğinin nadir olması nedeniyle tanıda zorluklar yaşanmaktadır (1). Santral sinir sistemi (SSS) fungal lezyonları için kesin tedavi genellikle cerrahi rezeksiyon ve antifungal tedaviden oluşmaktadır (2). Literatürde vankomisinindüklediği nötropeni olguları nispeten daha sık bildirilmekle beraber teikoplaninle ilişkili sadece birkaç olgu yayınlanmıştır (3,4).

Olgu Sunumu

Bir aydır sarılık ve yeni gelişen bilinç bulanıklığı nedeniyle yakınları tarafından acil servise getirilen 30 yaşındaki kadın hasta hepatik ensefalopati ön tanısı ile gastroenteroloji kliniğine yatırılmıştır.

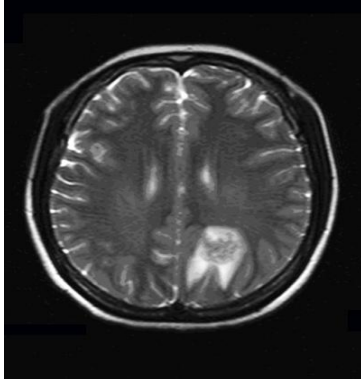
Tetkiklerinde; lökosit 6050/mm³, hemoglobin 9.2 g/dl, trombosit 220.000/mm³, alanin aminotransferaz 356 U/L, aspartat aminotransferaz 766 U/L, alkalen fosfataz 236 U/L, gama-glutamil transferaz 57 U/L, total bilirubin 22 mg/dl, direkt bilirubin 16 mg/dl, indirekt bilirubin 6 mg/dl, açlık kan şekeri 417 mg/dl, total protein 9 g/dl, albumin 2.5 g/dl, globulin 6.5 g/dl, protrombin zamanı 14.3 sn., APTZ 49.8 sn., INR 1.13, protrombin aktivitesi %84 olarak saptanmış olup, olgu yeni tanı alan diyabetes mellitus ve karaciğer yetmezliği olarak değerlendirilmiştir. Karaciğer yetmezliği etiyojisine yönelik yapılan incelemelerinde; hepatit A, EBV ve CMV IgG olumlu, HBsAg olumsuz, anti-HBs olumlu, anti-HCV, anti-HEV, anti-HIV, Rose-Bengal olumsuz, anti-nükleer antikor: 1/640 homojen, anti-düz kas antikor: 1/160, p-anti nötrofil sitoplazmik antikor: 1/160, liver kidney mikrozomal antikor: negatif, anti mitokondrial antikor: negatif, crithidia (DS DNA): 2 saptanmıştır. Portal doppler ultrasonografi bulgularının karaciğer sirozu ile uyumlu olması üzerine otoimmün hepatit tip 1 olarak değerlendirilen hastaya, prednizolon (60 mg/gün, iv) başlanmıştır. Karaciğer transplantasyonu planlanan hastada tedavinin 10. gününde ateş yüksekliği ve

Yazışma Adresi: Derya Çağlayan SERİN

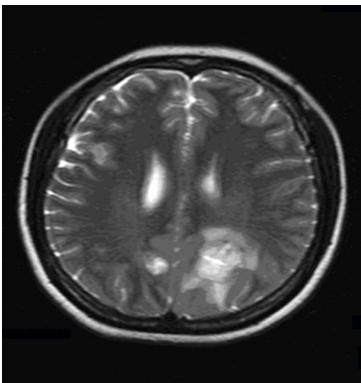
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 02.06.2012 Kabul Tarihi: 10.08.2012

batında assit gelişmesi nedeniyle ampirik olarak seftriakson başlanmıştır. Assit ponksiyon sıvısında lökosit saptanmamış olup asit sıvısı ve kan kültürlerinde üreme olmamıştır. Ateş yanıtı alınamayan hasta tarafımızca değerlendirilmiş ve idrar kültüründe genişlemiş spektrumlu beta laktamaz salgılayan *Escherichia coli* üremesi üzerine piperasilin-tazobaktama geçilmiştir. Özofagus varislerini değerlendirmek amacıyla yapılan endoskopide yaygın *Candida* özofajiti saptandığından ampirik flukonazol (200 mg/gün, iv) başlanmıştır. Kültüründe *Candida albicans* üremiştir. Flukonazol tedavisinin ikinci gününde ateş yanıtı sağlanmıştır. Hastanın takibinde ani görme kaybı gelişmesi üzerine çekilen kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) serebellar, bilateral oksipital ve sol frontal bölgede fungal apse formasyonuna uyan multipl lezyonlar saptanmıştır (Şekil-1).



Şekil-1. Tedavi öncesinde çekilen ve apse saptanan kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi.



Şekil-2. Tedavinin 12. gününde çekilen ve apsede progresyon saptanan kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi.

Hastanın tedavisi vorikonazol (2x400 mg, iv) ile değiştirilmiştir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları normal olup mikolojik incelemesinde etken saptanmamıştır. Beyin cerrahisi tarafından değerlendirilen hastaya tanı ve tedavi amacıyla operasyon planlanmıştır, ancak hasta yakınları tarafından kabul

edilmemiştir. Hastanın serum galaktomannan (*Platelia Aspergillus*, BioRad, France) (GM) antijen testi (1.8 ng/ml) ve β -D glukon testi (Fungitell, Associates of Cape Cod) (>100.000 pg/ml) olumlu bulunmuştur. Vorikonazol tedavisinin 12. gününde çekilen kontrol MRG'de lezyonlarda progresyon saptanmıştır (Şekil-2). Hastada tekrar ateş yüksekliği olması üzerine alınan idrar örneğinin direkt bakısında 120 lökosit/mm³ görülmesi ve kültüründe *Enterococcus faecium* üremesi üzerine hastaya teikoplanin başlanmıştır. Üçüncü gün kontrol hemogramında daha önce normal sınırlarda olan nötrofil sayısının 290 /mm³ saptanması üzerine hastaya kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi planlanmıştır. Nötropenik ateş olarak değerlendirilen hastanın tedavisine meropenem eklenmiş ve lökopeni etiyo-lojisinde olası ilaç yan etkisi düşünülerek teikoplanin tedavisi vankomisin ile değiştirilmiştir. Bu dönemde periferik ve kateter kanı kültürlerinde metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* üremesi üzerine kateteri çekilmiştir. Teikoplanin kesildikten beş gün sonra nötrofil sayısı 1570 /mm³'e yükselmesi üzerine kemik iliği biyopsisi ertelenmiştir. Meropenem, vankomisin ve vorikonazol tedavisi ile ateş yüksekliği olmayan hastanın tedavisine devam edilmiştir. Vorikonazol tedavisine başlandıktan sonra hastanın görme bozukluğu şikayeti belirgin olarak azalmış ve kliniği düzelmiştir. Ancak tedavisinin on üçüncü gününde tekrar ateş yüksekliği olan ve genel durumu birden kötüleşen hasta yatışının ikinci ayında kaybedilmiştir. Hasta yakınları tarafından otopsi kabul edilmemiştir.

Tartışma

Fungal beyin apselerinin oranı günümüzde belirgin olarak artmıştır. Bu artışın başlıca nedenleri transplantasyonlarda artış, bağışıklığı baskılayıcı tedaviler, otoimmün hastalıklar, karaciğer hastalıkları, diyabetes mellitus ve HIV enfeksiyonu olarak özetlenebilir (2,5). Sık görülen etkenler *Candida* türleri, *Aspergillus* türleri ve *Zygomycetes* cinsi mantarlardır. Başlıca tedavi genellikle cerrahi ve antifungal kemoterapidir.

Hastamız *European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Disease Consensus Group*'un revize edilmiş kriterlerine göre yüksek olasılıklı fungal apse olarak değerlendirilmiştir (6). Hastada, diyabetes mellitusun olması ve otoimmün hepatit nedeniyle üç haftalık prednizolon tedavisi alması konağa ait; MRG'de fungal apse ile uyumlu lezyonların olması klinik; serum galaktomannan ve serum β -D glukon testinin pozitif olması ise mikolojik kriterleri karşılamaktadır (6). İnvaziv aspergillozun erken dönem ön tanısında, GM pozitifliğinin radyoloji ile birlikte değerlendirildiğinde yardımcı olduğu belirtilmektedir(1).

Galaktomannan testinde ampisilin, piperasilin tazobaktam gibi antibiyotiklerin kullanılması (7), oto reaktif antikolar, böbrek yetmezliği ile ilişkili yalancı pozitif sonuçların olabildiği bildirilmiştir (1). Ancak çeşitli çalışmalarda, piperasilin tazobaktam infüzyonu öncesi alınan örneklerde ve eşik değeri 0.7 kabul edildiğinde GM testinde yanlış pozitiflik oranının oldukça düşük olduğu veya hiç saptanmadığı bildirilmiştir(8). Bu nedenle, hastamızda saptanan yüksek GM düzeyi (1.8 ng/ml), yanlış pozitiflik olarak değerlendirilmemiştir. β -D gluklan testi de invaziv fungal enfeksiyonların tanısında sıklıkla kullanılmakta olup, GM ile birlikte pozitif saptanmasının hem pozitif prediktif değeri arttırdığı hem de yanlış pozitifliği azalttığı bildirilmektedir (9). Olgumuz iki antijen testinin eş zamanlı yüksek olumlu bulunması nedeniyle fungal kaynaklı yüksek olasılıklı beyin apsesi olarak kabul edilmiştir. BOS'da GM antijeninin saptanabileceği ve tanısız kesinliğin artabileceği gösterilmekle birlikte hastamızda BOS örneğinde GM araştırılmamıştır. Fungal beyin apselerinde medikal ve cerrahi tedaviye rağmen mortalite yüksektir. Hastamızda hem mikolojik kesin tanı için hem de küratif amaçlı cerrahi düşünülmüş ancak hasta yakınlarının onay vermemesi daha sonra trombosit düzeyinin düşüklüğü nedeniyle girişim yapılamamıştır. Vorikonazol ile klinik iyileşme olmasına karşın radyolojik progresyon gelişmiştir. İnvaziv pulmoner aspergillozda infiltratların hacminin tedavinin ilk günlerinde artabileceği bildirilmiştir. Çalışmada bu

artışın kötü prognoz ve tedaviye yanıt alınamaması ile korele olmadığı belirtilmiştir (10). Olgumuzda nörolojik bulgular klinik olarak belirgin şekilde gerilediğinden vorikonazol tedavisi değiştirilmemiştir.

Olgumuzda idrar yolu enfeksiyonuna yönelik başlanan teikoplanin tedavisi ile nötropeni gelişmiştir. Literatürde vankomisin indüklediği nötropeni olguları nispeten daha sık bildirilmekle beraber teikoplaninle ilişkili sadece birkaç olgu yayınlanmıştır (3,4). Ayrıca vankomisin ile nötropenin geliştiği ve tedavinin teikoplanin ile değiştirildiği olgularda çapraz reaksiyon geliştiği de bildirilmiştir (11,12). Hastamızda teikoplanin tedavisi kesildikten beş gün sonra nötrofil değeri normal sınırına yükselmiş ve vankomisin ile tedaviye devam edilmiştir. Olgumuzda yan etkisinin daha fazla olduğu bilinen vankomisine geçilmesine rağmen çapraz reaksiyon gelişmemiştir. Teikoplanin ile indüklenen nötropeni az görülen ancak akılda tutulması gereken bir yan etkidir.

Olgumuz yakınlarının otopsiye izin vermemesi nedeni ile yüksek olasılıklı fungal beyin apsisi olarak değerlendirilen ve teikoplanin kullanımına bağlı lökopeni geliştiği bildirilen literatürdeki az sayıda vakadan biridir. Tek başına antifungal tedavinin başarılı olamayışı ve fungal beyin apsisi olgularında, antifungal ve cerrahi tedavi ile sağ kalım oranının %35 olduğu göz önüne alındığında, bu durum, cerrahi için daha agresif yaklaşılmasının faydalı olacağını düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Kantarcıoğlu SA, Yücel A. The significance of galactomannan antigen detection in presumptive diagnosis of invasive aspergillosis. *Cerrahpaşa J Med* 2005;36(2):155-66.
2. Kandemir Ö. Santral sinir sisteminin mantar enfeksiyonları. In: Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö (eds). *Önemli ve Sorunlu Fungal Enfeksiyonlar*. Ankara;2006:63-115.
3. Del Favero A, Patoia L, Bucaneve G, Biscarini L, Menichetti F. Leukopenia with neutropenia associated with teicoplanin therapy. *DICP* 1989;23(1):45-7.
4. Wee IY, Oh HM. Teicoplanin-induced neutropenia in a paediatric patient with vertebral osteomyelitis. *Scand J Infect Dis* 2001;33(2):157-8.
5. Tunkel AR. Brain abscess. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia; 2010:1265-78.
6. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813-21.
7. Yücesoy M, Ergon MC. Investigation of *Aspergillus* galactomannan levels in antimicrobial agents. *Mikrobiyol Bul* 2007;41(4):565-70.
8. Metan G, Ağkuş C, Buldu H, Koç AN. The interaction between piperacillin/tazobactam and assays for *Aspergillus* galactomannan and 1,3-beta-D-glucan in patients without risk factors for invasive fungal infections. *Infection* 2010;38(3):217-21.
9. Ráčil Z, Kocmanová I, Weinbergerová B, et al. Detection of 1,3-beta-D glucan for diagnosis of invasive fungal infections in hematological patients: usefulness for screening of invasive mycosis and for confirmation of galactomannan positive results. *Klin Mikrobiol Infekc Lek* 2009;15(2):48-57.
10. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001;19(1):253-9.
11. Hsiao SH, Chou CH, Lin WL, et al. High risk of cross-reactivity between vancomycin and sequential teicoplanin therapy. *J Clin Pharm Ther* 2012;37(3):296-300.
12. Hsiao SH, Chen HH, Chou CH, Lin WL, Liu Yeh PY, Wu TJ. Teicoplanin-induced hypersensitivity syndrome with a preceding vancomycin-induced neutropenia: A case report and literature review. *J Clin Pharm Ther* 2010;35(6):729-32.