

OLGU SUNUMU

İ.Ü C.T.F Enfeksiyon Hastalıkları A.D

Dr. Seven Uludokumacı

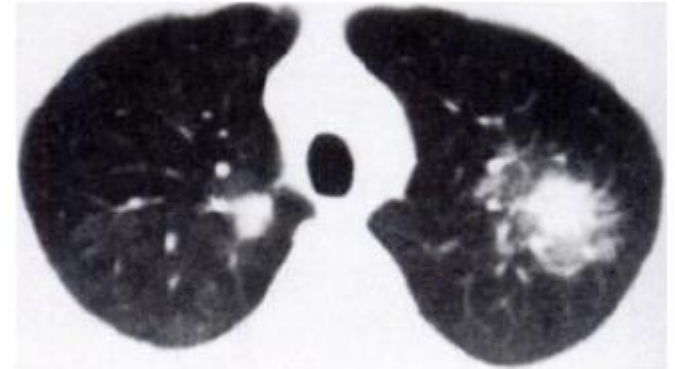
14 Aralık 2013

OLGU

- 27 yaşında kadın hasta
- Dokuz haftalık gebe
- Ateş, halsizlik, iştahsızlık, boğaz ağrısı yakınmaları ile C.T.F Acil Birimine başvurdu.
- WBC: $34.700/\text{mm}^3$ (blastik)
- Ateş: 38.5°C
- Tanı : AML (M3)
- Kültürler alınarak seftazidim 3x2 gr (i.v) başlandı.

Tedavinin 5.günü

- Ateş:38,3⁰C
- HRCT: Sağ akciğer üst lobta daha belirgin, buzlu cam dansitesinde yaygın nodüler yoğunluklar, bilateral akciğer alt loblar kollabe
- Klasik Amfoterisin B (Amp B)
(1.2 mg/kg/gün) başlandı.



Yatışının 8.günü

- Küretaj işlemi ile gebelik sonlandırıldı
- Küretaj sonrası GD → Dispne + taşikardi + takipne
- pH:7.4 , SO_2 : %93 pO₂:66.5 mm/Hg
pCO₂:23 mm/Hg
- Ateş :38.5⁰C
- WBC:55.800 hücre/mm³ , Nötrofil:0/mm³
- Sitozin arabinozid (ARA-C) 170 mg başlandı.
- YBÜ'ye transfer edildi. Meropenem 3x1 gr (i.V)+ Levofloksasin 750 mg/gün (i.V) olarak değiştirildi

YBÜ'de 2. gün

- Sağ hemiparazi ve afazi →kraniyal BT→Sol MCA enfarktı
- Hemodinami bozuldu →Entübe edildi
- Kemoterapi, 3. günde zorunlu olarak kesildi (planlanan süre: 7 gün)
- İki hafta YBÜ'de izlendikten sonra GD düzelen hasta hematoloji servisine nakledildi.
- Levofloksasin 21. günde kesildi.

Amp B tedavisinin 3. haftası

Kontrol toraks BT:

Bilateral akciğer parankiminde buzlu cam dansiteleri , yer yer birbiri ile birleşen asiner nodüller ve konsolidasyonlar, bilateral plevral efüzyon (bir önceki BT ile karşılaştırıldığında progresyon olduğu belirtildi).



- **Serum Galaktomannan (GM):** Ardışık iki kez pozitif (1.04 ve 1.3 OD) (eşik değeri 0,5 OD)
- Olası İPA → Amp B kesilerek → Vorikonazol (ilk gün 2x6 mg, idame 4 mg/kg,İV) başlandı.
- Vorikonazol 10. gün: GM ardışık iki kez negatif (<0,5 OD)

Vorikonazol 37. gün

- Toplam antifungal tedavinin 50. günü →
Toraks BT : Nodüler lezyonlarda progresyon
- Ateş: 38.3⁰C
- Nötrofil :20 hücre/mm³
- Hgb: 8.7 mg/dl
- PLT:96.000/mm³

Bronkoskopi (yatışının 60.günü)

- Bronkoalveoler lavaj
- Küf: Negatif
- P. jirovecii İFA ve Giemsa: Negatif
- EZN: Negatif
- Aerop kültür:

Candida glabrata (vorikonazol MİK:4 µg/ml,
kaspofungin MİK: 0.125 µg/ml)

Chryseobacterium indologenes üredİ.

Her iki etkenin de solunum yoluna kolonize olma olasılığı dışlanamamakla birlikte



Radyolojik progresyon + persistan ateş + derin nötropeni + akut faz yüksekliği



Tedavi, kaspofungin (ilk gün 70 mg/gün, idame 50 mg/gün) ve piperasilin/tazobaktam (3x4.5 gr, İV) olarak değiştirildi.

Yatışının 83-88. günleri

- Kemoterapi [FLAG (fludarabine 1x45 mg D1-5 + ARA-C 3 gr/gün D1-5)] başlandı.
- Ateş devam ediyordu.
- 72 saatte bir kan kültürleri alındı.

Yatışının 95. günü (TZP 17.gün)

- Ardışık 4 set (sekiz şişe) hemokültürde
→ ***Pseudomonas aeruginosa***
- TZP 4x4.5 gr sürekli infüzyon + Siprofloksasin
800 mg/gün + Amikasin 1 gr/gün iv başlandı

Yatışının 97.günü, TZP 19.gün

- Ateş: 38.9⁰C
- WBC:50 hücre/mm³ Nötrofil : 0/mm³
- CRP:267 mg/L (x53)
- Sağ gluteal bölgede ortası nekrotik , eritemli, yüzeyi erode bir lezyon
- Sol gluteal bölgede ve karın sol yan duvarında sağa göre daha küçük boyutta, akneiform , eritematöz nodüler lezyonlar...

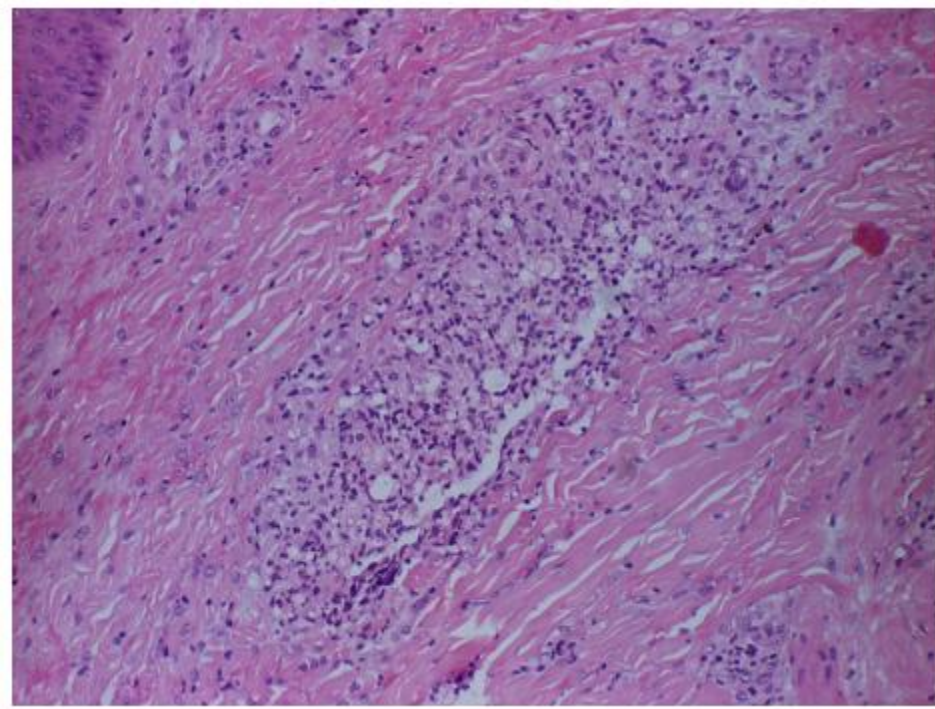




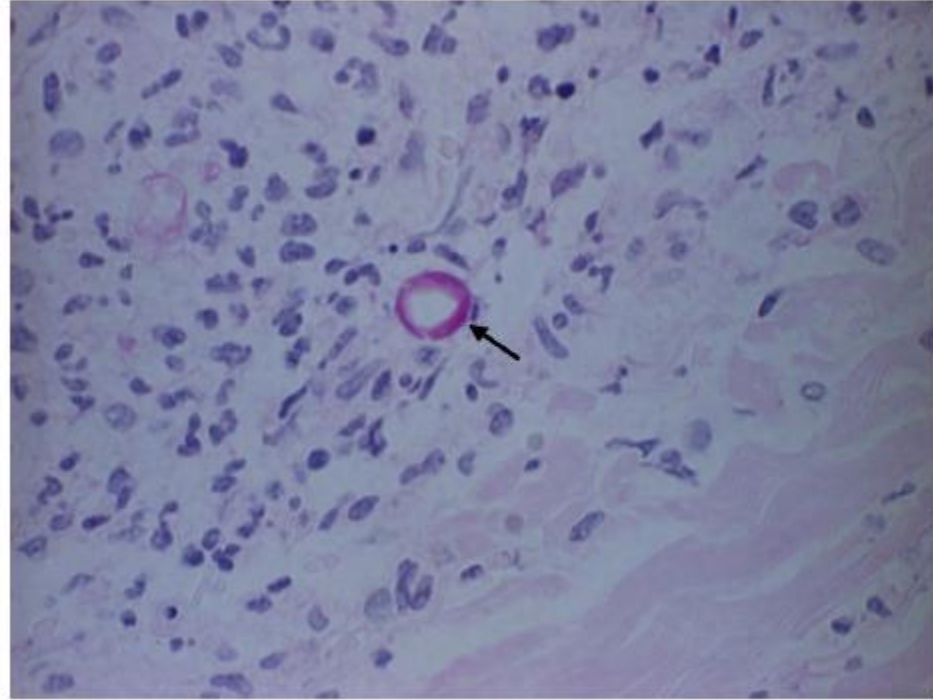
Aksillada eritemli ağrılı nodüler lezyon

Punch Biyopsi

- Sağ gluteal lezyon → Histopatoloji → **ektima gangrenozum** (Pseudomonas bakteremisi ile ilişkili) ve **funga enfeksiyonun cilt tutulumu** bulguları (bulgular ektima gangrenozum ile bağdaşabilir, ancak sistemik fungal enfeksiyon eşlik etmektedir)
- Sol gluteal lezyon histopatolojisi → Fungal enfeksiyon **bulguları** (fungal enfeksiyona bağlı **oklüziv vaskülopati ve dermal nekroz**)

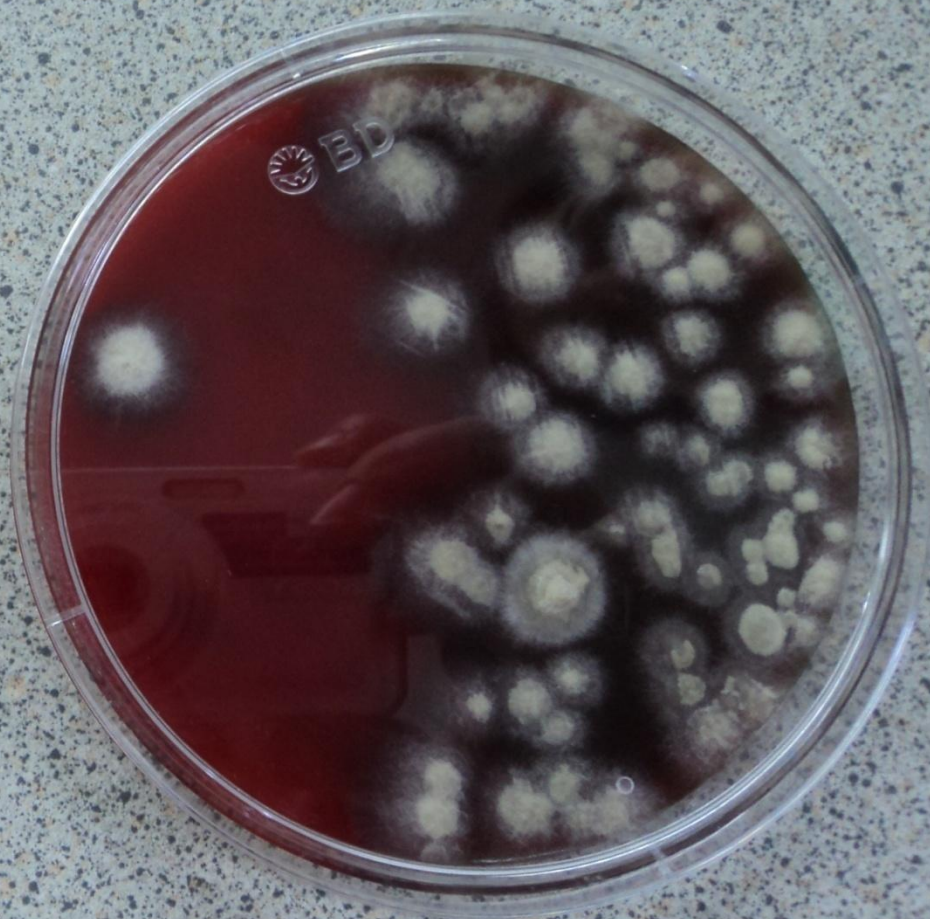


Hematoksilen eozin boyası: Trombotik vasküloklüziv vaskülopati, perivasküler infiltratlar ve süpüratif granülomlar



PAS boyası: Ovoid görünümde, kalın duvarlı interkalar hifal hücreler

- **Doku kültürü → *Fusarium* spp.**





Fusarium ilişkili “ektima gangrenozum benzeri” lezyonlar

P. aeruginosa ilişkili ektima gangrenozum

Antifungal duyarlılık

MİK sonuçları

- Vorikonazol: 0,5 µg/mL
- Kaspofungin: 16 µg/mL
- Amp B: 1 µg/mL

Tedavi

Kaspofungin tedavisine Lipozomal amfoterisin B (5 mg/kg/gün) eklendi.

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Jan. 2002, p. 245–247
0066-4804/02/\$04.00+0 DOI: 10.1128/AAC.46.1.245–247.2002
Copyright © 2002, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 46, No. 1

In Vitro Synergy of Caspofungin and Amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium* spp.

Sevtap Arikan,* Mario Lozano-Chiu, Victor Paetznick, and John H. Rex

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Center for the Study of Emerging and Reemerging Pathogens, University of Texas Medical School, Houston, Texas 77030

Received 18 June 2001/Returned for modification 18 September 2001/Accepted 16 October 2001

We investigated the in vitro interaction of caspofungin and amphotericin B for clinical isolates of *Aspergillus* and *Fusarium*. Synergy tests were performed using the checkerboard method and following the NCCLS M38-P guidelines in Antibiotic Medium 3 broth supplemented to 2% glucose. Antagonism was not observed for any of the isolates tested. Caspofungin and amphotericin B were synergistic or synergistic to additive for at least half of the isolates.

- Amfoterisin B infüzyonu sonrası şiddetli titreme, yaygın eritem, solunum güçlüğü → ciddi allerjik reaksiyon
- Kaspofungin (50 mg/gün)+ vorikonazol (ilk gün 2x6 mg/kg, idame 2x4 mg/kg) tedavisine geçildi

Yatışının 100.günü

Sağ gözde görme kaybı şikayeti



Fundoskopik muayene : Fungal endoftalmit bulguları

Sol gözde de yer yer kanama alanları



Yatışının 110. günü

- Hasta konvülzyon geçirdi.
- Kraniyal MRI → Dissemine mantar enfeksiyonu lehine bulgular

- Dissemine Fusariosis tanısı koyuldu.
- Hemokültürde Fusarium üremedi.

(%50 üreme beklenir)

Yatışının 110. günü

- Aralıklı koloni stimulan faktör (CSF) uygulandı.
- Kontrol kemik iliği incelemesinde hastalığının remisyona girdiği görüldü.
- Hasta nötropeniden çıktı, ateşi düştü, akut fazlarda regresyon saptandı.

Yatışının 110. günü

- Nötrofil :3200 /mm³
- Ateş: 36.7°C
- CRP:112 mg/L (x22)
- Antibakteriyel tedavi 3 haftaya tamamlanarak kesildi.
- Kombine antifungal tedaviye devam edildi.
- İki hafta sonra çekilen kontrol kraniyal MR'da lezyonlarda gerileme saptandı.

YATIŞININ 160.GÜNÜ

- Konvansiyonel sitogenetik inceleme → t(15;17) pozitif
- ATRA (all-trans *retinoik asit*) idame tedavisine geçildi.
- Hasta 74 günlük kombine antifungal tedavi sonrasında oral ardışık vorikonazol ile taburcu edildi.

Ayaktan izlemin 10. ayında

Üç ayda bir toraks BT ile ayaktan izlenen hastanın öncelikle sağda olmak üzere her iki akciğerindeki nodüler lezyonların kısmen regrese olarak sekel lezyonlara dönüştüğü gözlemlendi; vorikonazol kesildi.

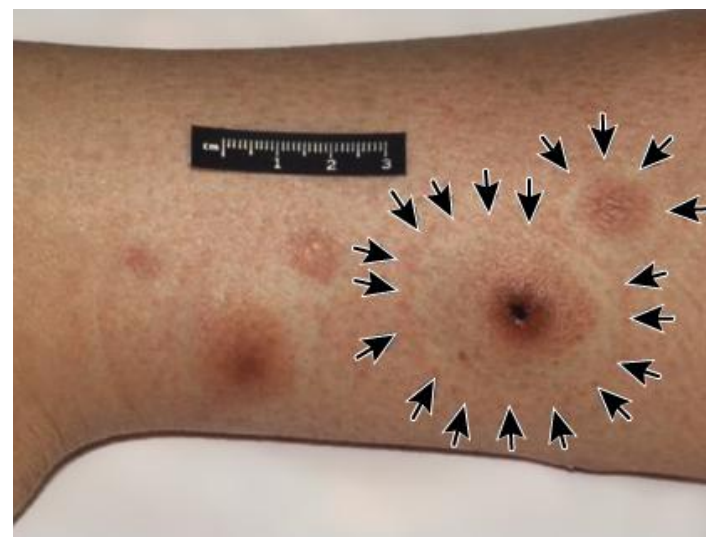
4. yıl

- Sol gözde görme kaybı, sağ üst ekstremitede belirgin hemiparezi gibi sekeller ile izleniyor.
- Hastalığı remisyonda
- Otolog kök hücre nakli planlanıyor.

- Olgumuzda; iki farklı etkenin sistemik enfeksiyonuna ait deri bulguları eşzamanlı olarak görülmüştür.
- Ektima benzeri lezyonlar, olgumuzda olduğu gibi dissemine fusariosisin deri bulguları ile ilişkili olabilir.
- Ektima gangrenozum, Pseudomonas bakteremisi sırasında görülse de farklı görünümdeki lezyonlardan doku örneği alınarak mikrobiyolojik ve patolojik inceleme yapılmalıdır.

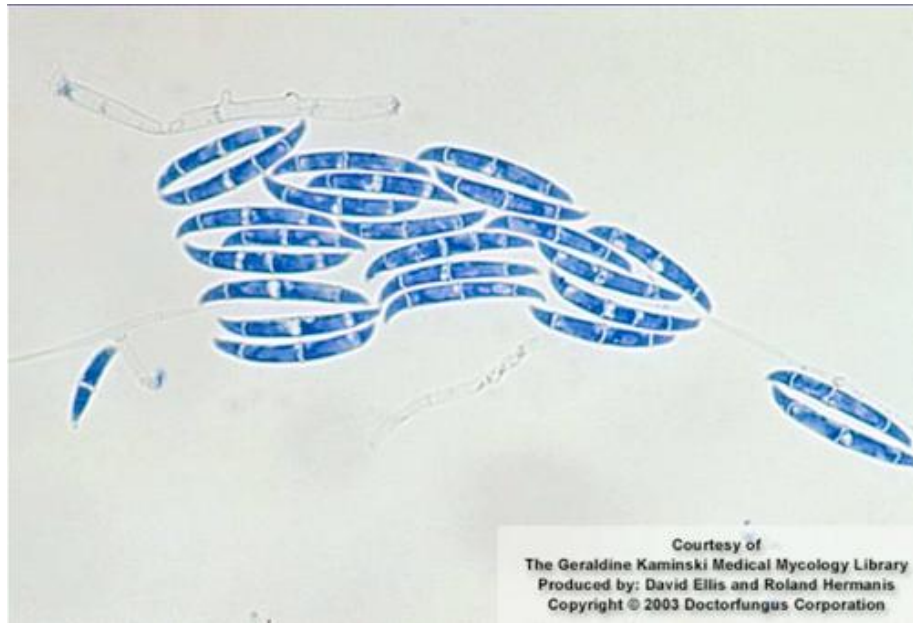
- *Fusarium* spp., keratit veya onkomikoz gibi yüzeyel enfeksiyonlara yol açabileceği gibi özellikle immüdüşkün konaklarda lokal invaziv ya da disemine enfeksiyonlara da neden olabilen fırsatçı bir enfeksiyon etkenidir.
- Toprakta, suda organik materyallerde bulunur.
- Yüzden fazla *Fusarium* türü tanımlanmıştır. *Fusarium solani* insanlarda en sık enfeksiyona neden olan türüdür.

- *Fusarium* spp. anjiyoinvazif etki gösteren bir küftür ve doğrudan doku harabiyetine neden olarak invaziv enfeksiyonlara yol açar.
- İmmündefektif konakta sinüzit, İPA benzeri pnömoni, deri lezyonları, fungemi,dissemine enfeksiyona yol açabilir.



Dissemine form

- İmmündefekt konaklarda en sık gözlenen klinik form.
- Antibiyotiğe dirençli, 10 günden uzun süren ateş yüksekliği ve derin nötropeni döneminde gelişen yaygın deri lezyonları ve pozitif kan kültürü varlığı ile prezente olabilir.
- Pnömoni, sinüzit gibi diğer organ tutulumları da gözlenebilir.



Tedavi

- Net bir öneri bulunmamakla birlikte amfoterisin B en yaygın kullanılan antifungal ajandır.
- Vorikonazol kullanımının da başarılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcut.
- Ciddi immündefektün konak ve /veya ağır seyreden olgularda kombinasyon tedavileri önerilmektedir (Amp B+vorikonazol)
- Kaspofungin monoterapisi önerilmemekle birlikte kurtarma tedavisi amacıyla kombinasyonlarda kullanıldığı olgular mevcuttur.