

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ VE HEPATORENAL KANDİDİAZİS:

(Olgu Sunumu)

Gülersu İRKEN*, Nur OLGUN*, Erbil ÜNSAL**, Arzu KOVANLIKAYA***,
Tanju AKTUĞ****, Faik SARIALIOĞLU*, Namık ÇEVİK*

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Ünitesi*

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı**

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı***

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı****

ÖZET

Malign hastalıkların tedavisinde uygulanan yoğun ve kombine kemoterapi yöntemleri immun sistemi baskılamakta ve fırsatçı enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Özellikle akut lösemilerde, nötrofil sayısının normale dönme safhasında ortaya çıkan inatçı ateşin bakteriyel bir kaynağı bulunamıyorsa, iç organların mantar enfeksiyonları araştırılmalıdır. Dissemine kandidiazis tedavisinde kullanılan antifungal ilaçlar konusunda henüz ortak bir görüş belirlenememiştir. Son yıllarda "Lipozomal Amfoterisin B", etkinliği ve düşük toksisitesi ile ön plana çıkmıştır. Kliniğimizde "Akut Lenfoblastik Lösemi" tanısıyla izlenen ve "Hepatorenal Kandidiazis" gelişen olguda flukonazole iyi yanıt alınamaması üzerine lipozomal amfoterisin B kullanılmıştır.

Anahtar sözcükler: Hepatorenal kandidiazis, amfoterisin B.

SUMMARY

Current therapy for malignant diseases increasingly uses intensive chemotherapy. Although such treatment can prolong survival, it is also associated with profound and protracted immunosuppression and the risk of serious fungal infections. A persistent pyrexia following neutrophil recovery and associated with multiple negative microbiological cultures should signal a careful search for a deep-seated fungal infection. Candidiasis is the most frequently encountered systemic fungal infection in the compromised host. Early recognition and adequate treatment of hepatic and renal candidiasis are important to the clinical outcome. Liposomal formulations of amphotericin-B are effective and much better tolerated. In a case diagnosed as hepatorenal candidiasis complicating acute lymphoblastic leukemia, liposomal amphotericin-B is used.

Key words: Hepatorenal Candidiasis, amphotericin-B

Günümüzde malign hastalıkların tedavisinde yoğun ve çok ilaçlı kemoterapi yöntemleri uygulanmaktadır. Bu tür tedaviler immun sistemi baskılamakta ve fırsatçı enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır (1). Özellikle son 20 yılda kanserli hastalarda mantar enfeksiyonları sıklığında belirgin bir artış görülmektedir. Temelde yatan hastalık ya da yoğun kemoterapi sonucu uzamış nötrojeni, tedavi ve

nutrisyonel destek amaçlı uzun süreli intravenöz kateter konulması, geniş spektrumlu antibiyotik uygulamaları ile sık steroid verilmek durumunda kalınması altta yatan önemli nedenlerdir (2). Kanserli hastalarda mantar enfeksiyonlarının tedavisinin güçlüklerini, etkenin kan, idrar, dışkı, balgam ya da ağız boşluğu gibi odaklardan elde edilmesindeki başarısızlıklar da etkilemektedir (3). Mantar en-

feksiyonlarının çoğu hematolojik malignitelere, özellikle akut lösemilerde ortaya çıkmaktadır (4). Bu grupta, nötrofil sayısının normale dönme safhasında ortaya çıkan inatçı ateşin bakteriyel bir kaynağı bulunamıyorsa, iç organların mantar enfeksiyonlarını dikkatle araştırmak gereklidir (5). Bu hastalarda en sık görülen etken, "Candida albicans"tır. Dissemine kandidiaziste tutulan organlar akciğerler, böbrekler, gastrointestinal sistem, karaciğer, dalak ve kalptir (2). Son yıllarda özellikle "Hepatik Kandidiazis" sendromu giderek artan bir sıklıkla adını duyurmaktadır (6).

Bu makalede, akut lenfoblastik lösemi tanısı ile izlenen ve "Hepatorenal Kandidiazis" gelişen bir olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

9 yaşında kız hasta ateş, karn ağrısı, ishal ve halsizlik nedeniyle kliniğimize başvurdu. Bu yakınmalarının 2 gün önce başladığı, ateşinin 39,3°C'ye kadar yükseldiği ve günde 3-4 kez sulu, sarı dışkılamasıyla birlikte karnında yaygın ağrısı olduğu öğrenildi.

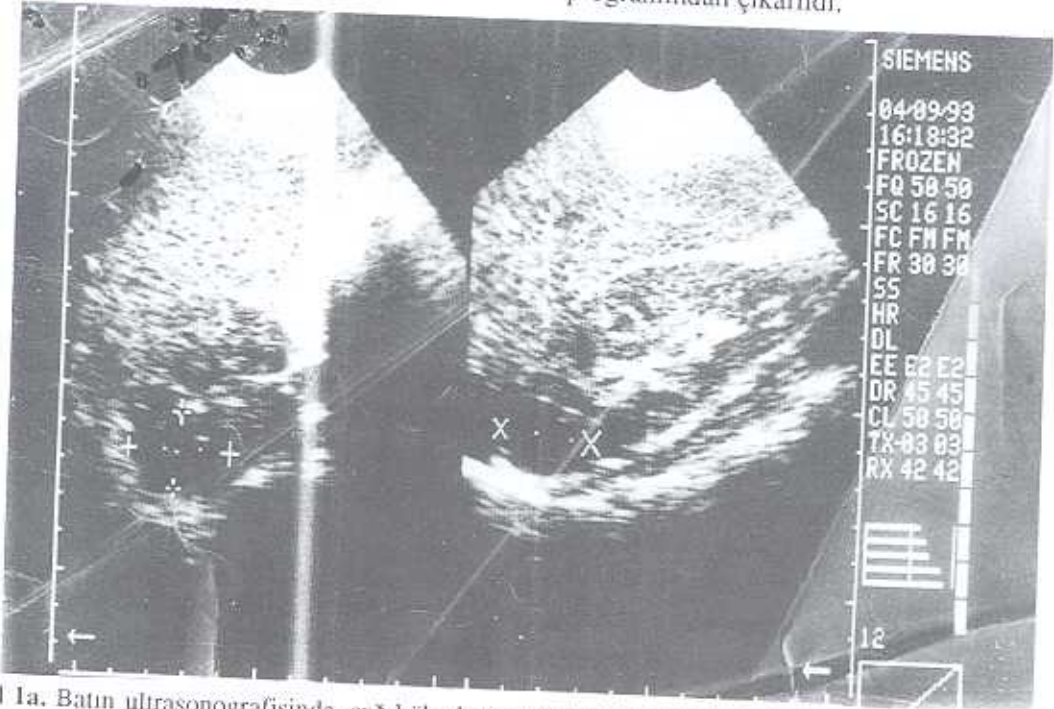
Hastaya, 1990 yılında "L₁ tipi Yüksek Riskli Akut Lenfoblastik Lösemi" tanısı ile indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri sonrasında vinkristin (VCR), sitozin arabinozid (ARA-C), metotreksat (MTX), 6-merkaptopürin (6-MP) ve prednizolondan (pred) oluşan idame tedavisi uygulandı. 2,5 yıl sonra relaps saptanması üzerine intravenöz yüksek doz

MTX, ARA-C, L-asparaginaz, 6-MP, VCR, deksametazon ve intratekal MTX, ARA-C, prednizolondan oluşan "BFM-90 reindüksiyon tedavisi" programına alındı. Olguya kliniğimize ilgili yakınmalarla başvurduğunda bu ilaçlardan oluşan "Block R₁-M" protokolü uygulanıyordu.

Hasta fizik muayenede kaşektik ve soluk görünümde idi. Batın palpasyonunda yaygın hassasiyet vardı. Karaciğer, dalak ve herhangi bir kitle palpe edilemedi. Yapılan laboratuvar incelemelerinde nötropeni ($0.2 \times 10^9/L$) ve trombositopeni ($24 \times 10^9/L$) saptanan hastada akut batın ekarte edildi. Gastroenterit ve nötropenik sepsis düşünülerek tüm kültürleri alındı, mezlosilin ve amikasinden oluşan antibiyoterapi başlandı. Kültürlerinde üreme olmaması ve ateş yüksekliklerinin sürmesi üzerine tedaviye 5. günde flukonazol eklendi. Tekrarlanan fizik muayenede, karaciğerin kosta kenarını 1,5 cm geçmesi ve derin palpasyonda duyarlılığın saptanması üzerine çekilen batın ultrasonografisinde, karaciğerin normalden büyük, ekojenitesinin normal olduğu, ancak sağ böbrek üst pol posterior bölümünde 2,5x2,5 cm boyutlarında abseyle uyumlu hipoekoik alan bulunduğu ortaya çıkarıldı (Şekil 1a). İleri inceleme amacıyla yapılan bilgisayarlı batın tomografisinde ultrasonografide tarif edilen alanda düzgün konturlu hipodens alanlar izlendi (Şekil 1b). Yine bilgisayarlı tomografide karaciğerde kandidiazis ile uyumlu olabileceği düşünülen multipl hipodens alanlar saptandı (Şekil

2a,b). Laboratuvar incelemelerinde ise, başlangıçta normal düzeyde olan alkalen fosfatazın 582 U/L düzeyine yükseldiği görüldü. Hastaya eksploratris laparotomi yapılarak renal abse materyali temizlendi, aynı anda karaciğerden ince iğne aspirasyon biyopsisiyle örnek alındı. Bu bölgelerden ve eş zamanlı tekrarlanan tüm kültürlerinden herhangi bir etken üretilmedi. Renal abse materyalinden yapılan yaymada kandida hifleri saptandı.

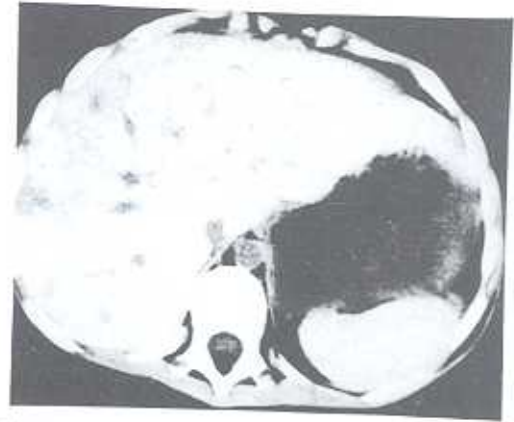
Hastanın 15 gündür almakta olduğu flukonazol kesilerek lipozomal amfoterisin başlandı. Tedavinin birinci ayında çekilen kontrol batın bilgisayarlı tomografisinde renal patolojinin gerilediği, ancak karaciğerdeki değişikliklerin aynı kaldığı görüldü. Bu arada tekrarlanan kemik iliği aspirasyonunda üçüncü kez relaps saptanması üzerine hasta tedavi programından çıkarıldı.



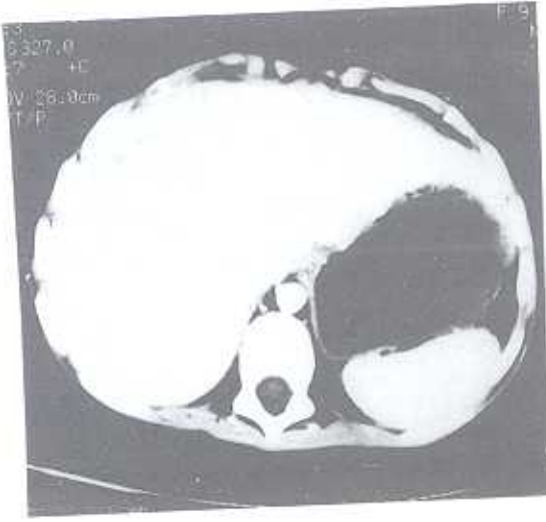
Şekil 1a. Batın ultrasonografisinde, sağ böbrek üst pol posterior bölümünde 2.5x2.5 cm boyutlarında abseyle uyumlu hipoekojen alan izlenmektedir.



Şekil 1b. Bilgisayarlı batın tomografisinde, ultrasonografide tanımlanan alanda sağ böbrek düzgün konturlu hipodens alan izlenmektedir.



Şekil 2a. Kontrastsız bilgisayarlı tomografi kesitlerinde, karaciğerde çok sayıda hipodens alanlar dikkati çekmektedir.



Şekil 2b. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi kesitlerinde, vasküler yapılar kontrast tutarken lezyonlar multipl hipodens alanlar olarak izlenmektedir.

TARTIŞMA

Yoğun kemoterapi yapılan malignite hastalarında mantar enfeksiyonları önemli bir problem oluşturmaktadır. Elde olan hemen tüm antifungal ilaçlar incelenmiş ve çeşitli dönemlerde denenmiştir; ancak, halen profilaksi ve tedavide kesin bir ortak görüş belirlenememiştir (7). Lösemilerde mantar enfeksiyonları insidansı %14-24 arasında değişmektedir. Rol oynayan etkenler kandida, aspergillus, kriptokokkus ve histoplazma türleridir. İçlerinde en sık görüleni, kandidadır (8). Malignitelere kandida enfeksiyonlarının sıklığı 1972'den bu yana araştırılmış ve özellikle lösemilerde son yıllarda ilginç bir şekilde sıklığın azaldığı gösterilmiştir. Burada, etkili bir antifungal ajan olan amfoterisin B'nin nötropenik hastalarda açıklanamayan ateşin tedavi protokoluna 7. günde eklenmesi önemli bir

etkendir (9). Ancak özellikle son yıllarda git-tikçe önem kazanan ve mortaliteyi etkileyen derin organ kandidiazisinin tedavisi sorun oluşturmaktadır. İmmun sistemi baskılanmış olan ve yoğun kemoterapi gören lösemili hastalarda en sık hepatosplenik kandida abseleri görülmektedir. Klinik bulgular karın ağrısı, bulantı, antibiyoterapiye dirençli ateş, hepatomegali ve alkalen fosfataz yükseliğidir (10). Hastanın semptom ve bulguları da aynı doğrultudadır. Bulgular nötropeninin düzelme döneminde ortaya çıkmış ve ilerleme göstermiştir.

Hastalara yapılan ileri incelemelerde, hepatosplenik lezyonların ortaya çıkarılması için en geçerli yöntemin bilgisayarlı tomografi olduğu ortaya konulmuştur. Ultrasonografik incelemede de karakteristik "öküz gözü" ya da "hedef" lezyonlar saptanabilmektedir (10). Olguda karaciğere yönelik incelemede ultrasonografi yardımcı olamamış, ancak bilgisayarlı tomografide çok sayıda abse odakları ortaya çıkarılmıştır. Hastanın farklı bir yönünde, hepatic lezyonlara sıklıkla eşlik eden dalgağın normal olması, buna karşın böbrekte kandida absesinin görülmesidir.

Derin organ kandidiazisi tedavisinde amfoterisin B'nin yeri her zaman önemini korumuştur. Son zamanlara kadar bu ilacın toksik yan etkileri olması nedeniyle kullanımının doza ve süreye bağımlı olması, imidazol grubundan mikonazoli ve polien grubundan nistatinin gündemde kalmasını sağlamıştır (9,11). Yine, amfoterisin B'nin uzun süreli kullanımın-

da %50'ye varan mortalite bildirilmesi nedeniyle alternatif tedavide flukonazol önerilmiştir (10). Günümüzde "lipozomal amfoterisin B"nin kullanılmasıyla toksik yan etkileri en aza indirilmiş ve kullanımı daha güvenilir olmuştur. Hepatik kandidiazis olgularında ilacın parenteral kullanılma zorunluluğu, flukonazole göre dezavantajdır; ancak, tedavi amfoterisin B ile başlanılıp oral flukonazol ile

sürdürülebilir (12). Hastada hepatorenal kandidiazis tedavisinde 15 gün süreyle uygulanan flukonazol yeterli etkiyi gösteremediği için lipozomal amfoterisin B tedavisine geçilmiş, ama üçüncü kez kemik iliği relapsı saptanması üzerine kemoterapiye dirençli olgu olduğu düşünülerek tedaviye son verilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Thaler M, Pastakia B, Shavker TH, et al. Hepatic candidiasis in cancer patients. *Ann Intern Med* 1988; 108: 88-100.
2. Haron E, Feld R, Tuffnell P, Patterson B, Hasselback R, Matlow A. Hepatic candidiasis: An increasing problem in immunocompromised patients. *Am J Med* 1987; 83: 17-26.
3. Maksymuk AW, Thongprasert S, Hopfer R, Luna M, Fainstein V, Bodey GP. Systemic candidiasis in cancer patients. *Am J Med* 1984; 77: 20-7.
4. Bodey GP. Fungal Infection and Fever of Unknown origin in neutropenic patients. *Am J Med* 1986; 80: 112-9.
5. Ong ST, Kuch YK. Hepatic Candidiasis: Persistent pyrexia in a patient with acute myeloid leukemia after recovery from consolidation therapy-induced neutropenia. *Ann Acad Med Singapore* 1993; 22: 257-60.
6. Hathorn JW, Pizzo PA. Infectious Complications in the Pediatric Cancer Patient. In: Pizzo PA, Poplack DG, ed. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott Company 1993; 857.
7. Meunier F. Prevention of mycoses in immunocompromised patients. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 408-16.
8. Bodey GP. Fungal infections complicating acute leukemia. *J Chronic Dis* 1966; 19: 667-87.
9. Horn R, Wong Brian, Kiehn TE, Armstrong D. Fungemia in a cancer hospital: Changing frequency, earlier onset, and results of therapy. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 646-55.
10. Flannery MT, Simmons DB, Saba H, et al. Fluconazole in the treatment of hepatosplenic candidiasis. *Arch Intern Med* 1992; 152: 406-8.
11. Wingard JR. Prevention of fungal sepsis in the neutropenic patient. *Am J Med* 1987; 83: 1103-10.
12. Lopez-Berestein G, Fainstein V, Hopfer R, et al. Liposomal Amphotericin B for the treatment of systemic fungal infections in patients with cancer. *J Infect Dis* 1985; 151: 704-10.