

Akut Lenfoblastik Lösemili Bir Çocukta Akut Aspergillus Laringotrakeobronşiti

Acute Aspergillus Laryngotracheobronchitis in a Child with Acute Lymphoblastic Leukemia

Deniz KIZMAZOĞLU¹, Eda ATASEVEN¹, Şebnem YILMAZ¹, Duygu ELİTEZ²,
Alper KÖKER³, Taner ERDAĞ⁴, Hale ÖREN¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Larinks ve trakeobronşiyal yapının tutulumu ile giden invaziv mantar enfeksiyonları çok nadir olarak bildirilmektedir. Bu enfeksiyonların seyrinde özellikle nötropenik hastalarda ölüm oranının çok yüksek olduğu bilinmektedir. Uygun antifungal tedaviye zamanında başlanması ve destek bakım prognozunu iyileştirilmesi için çok önemlidir. Burada solunum yetmezliğine neden olan laringotrakeobronşitle seyreden bir invaziv pulmoner aspergillozun geliştiği altı yaşındaki bir akut lenfoblastik lösemili kız olgu sunulmaktadır. Olgunun entübasyonu sırasında larinks yapılarında görülen psödomembranlar ile fungal laringotrakeobronşit düşünülmüş, epiglot sürüntü kültüründe *Aspergillus fumigatus* ile *Aspergillus terreus* üremesi olan olguda vorikonazol ve kaspofungin kombinasyon tedavisi başarılı olmuştur.

Anahtar Sözcükler: Laringotrakeobronşit; *Aspergillus*; Lösemi

ABSTRACT

Invasive fungal infection of the laryngotracheobronchial structures is rarely reported. The mortality rate in this condition is extremely high, especially for neutropenic patients. Timely initiation of the adequate antifungal drugs and supportive care is very important to improve the prognosis. We present a six-year-old girl with acute lymphoblastic leukemia, who was shown to have invasive pulmonary aspergillosis with laryngotracheobronchitis, which led to respiratory failure. At the time of intubation, pseudomembranes were seen on the laryngeal structures and fungal laryngotracheobronchitis was considered. Epiglottis swab culture was positive for *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus terreus*, and the patient was successfully treated with the combination therapy of voriconazole and caspofungin.

Keywords: Laryngotracheobronchitis; *Aspergillus*; Leukemia

Makale atfı: Kızmazoğlu D, Ataseven E, Yılmaz Ş, Elitez D, Köker A, Erdağ T ve ark. Akut lenfoblastik lösemili bir çocukta akut aspergillus laringotrakeobronşiti. LLM Dergi 2019;3(1):14-7.

GİRİŞ

Aspergillus trakeobronşiti daha sık olarak başışıklığı baskılanmış olgularda tanımlanmış ve trakeobronşiyal yapıların ağırlıklı olarak tutulduğu nadir bir tip invaziv pulmoner aspergilloz tipidir (1). Literatürde *Aspergillus* trakeobronşiti tekli olgu sunumları ve küçük seriler şeklinde bildirilmiştir, ancak bunların çok azı çocuk olgulardan oluşmaktadır (2-6). *Aspergillus* trakeobronşiti tanısı, olgularda sıklıkla öksürük, solunum sıkıntısı

Yazışma Adresi

Prof. Dr. Şebnem YILMAZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı,
İzmir-Türkiye

Geliş: 23.10.2018- **Kabul:** 16.01.2019

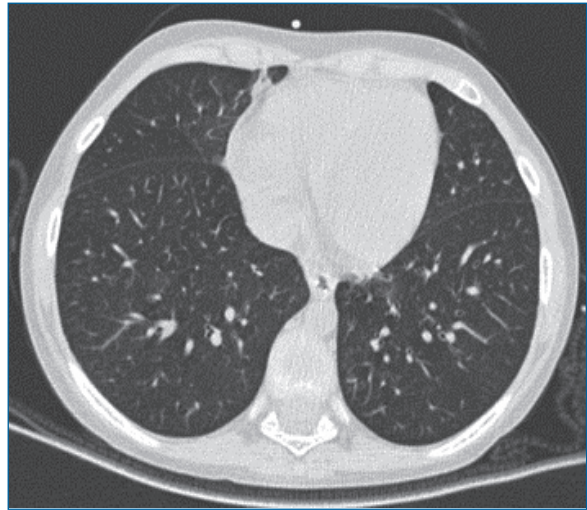
E-posta: sebnemiyilmaz14@yahoo.com

gibi özgül olmayan klinik belirti ve bulgularının olması ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinin erken dönemde yönlendirici olmaması nedeniyle gecikerek konabilmektedir (7). *Aspergillus* trakeobronşitinin nötropeni zemininde geliştiğinde çok yüksek ölüm oranı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (7). Burada akut lenfoblastik lösemi tanılı, konsolidasyon tedavisinin erken dönemindeki bir nötropenik ateş (NA) atağında, solunum yetmezliğine neden olan *Aspergillus* laringotrakeobronşiti gelişen altı yaşındaki bir kız olgu sunulmaktadır.

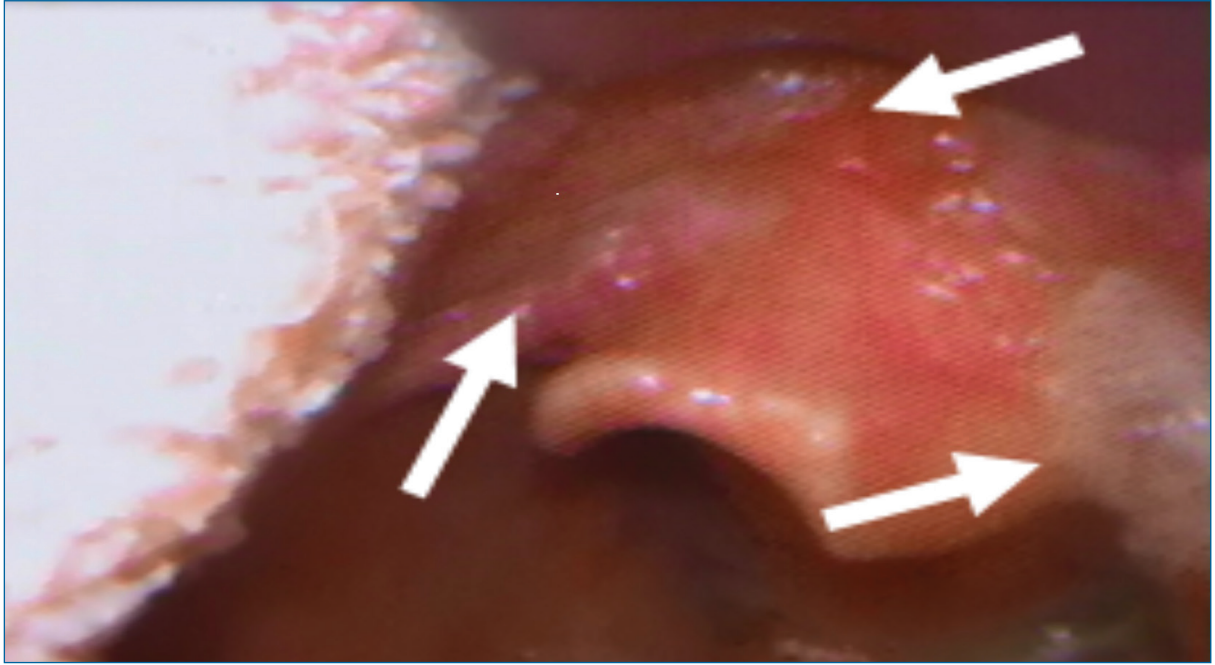
OLGU SUNUMU

B öncül hücreli akut lenfoblastik lösemi tanısı konan, indüksiyon tedavisi sonunda remisyona girmiş olan altı yaşındaki kız hasta konsolidasyon tedavisinin 17. gününde ağızda aftöz lezyonlar, beslenme sorunları ve kilo kaybı ile başvurdu. Derin nötropenide olduğu saptanan olgunun kemoterapisine ara verildi ve hastaneye yatırıldı. Yatışının ikinci gününde NA gelişti, fizik incelemesinde yaygın mukozit dışında ateş odağı saptanmayan olguya intravenöz meropenem, teikoplanin ve 5 µg/kg/gün dozunda granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) başlandı. Ateş kontrolü antibiyotik tedavisinin üçüncü gününde sağlanan, kan kültürlerinde üreme olmayan olgunun NA'nın 12. gününde, nötropenisi devam etmekteyken yeniden ateşi yükseldi ve krup benzeri öksürükle birlikte ses kısıklığı gelişti. Solunum sayısı ve oksijen saturasyonu normal sınırlardaydı. Akciğer seslerinde kabalaşma saptandı ancak ral veya ronküs yoktu. Altı saat arayla nebulize adrenalın başlandı ve intravenöz tek doz 0.5 mg/kg deksametazon verildi, antimikrobiyal tedaviye klaritromisin ile oseltamivir eklendi. Aynı gün çekilen toraks tomografisinde her iki akciğerde fokal buzlu cam alanları, asiner nodüller dansiteler ve subsegmenter atelektaziler görüldü (Şekil 1). İnvaziv fungal akciğer enfeksiyonu düşünülerek 5 mg/kg/gün intravenöz lipozomal amfoterisin B başlandı, deksametazon kesildi. Bu dönemde hastanın mutlak nötrofil sayısı halen düşüktü, G-CSF dozu 7.5 µg/kg/gün olacak şekilde arttırıldı. Bir kez 1 g/kg'dan intravenöz immünglobülin verildi. Tekrarlanan kan kültürlerinde de üreme olmadı. Solunum sistemi bulgularının üçüncü gününde ani solunum sıkıntısı ve inspiratuvar stridor gelişti, oksijen saturasyonu %92'nin altına düştü, solunum sayısı dakikada 40'a ve kalp hızı dakikada 170'e dek yükseldi. Her iki akciğerde ronküsler duyuldu. Nebülize adrenalın, salbutamol ve budesonid verildi. Geri solumasız maske ile oksijen desteği verildi. Kulak Burun Boğaz (KBB) hekimleri tarafından endoskopik bakı yapıldı ve üst solunum yolu obstrüksiyonu düşünülmedi. Galaktomannan antijeni ardışık olarak iki kez 3.91 ve 6.17 ile pozitif saptandı. Solunum sıkıntısı devam eden olguya BIPAP (iki seviyeli pozitif havayolu basıncı) ile noninvasiv ventilasyon

uygulanmaya başlandı ve aralıklı aminofilin, magnezyum sülfat ve beş kez 1 mg/kg/doz prednizolon infüzyonu verildi. Uygulanan tedavilere rağmen solunum sıkıntısı artan olgunun ilk endoskopik değerlendirmesinden yaklaşık 48 saat sonra tekrarlanan KBB değerlendirmesinde glottik açıklığının 2-3 mm'ye kadar azaldığı, vokal kordlar üzerinde mukozal düzensizlik ve ödem olduğu görüldü. Hasta solunum sistemi bulgularının başlamasının altıncı gününde entübe edilerek yoğun bakım ünitesinde izlenmeye başlandı. Entübasyon sırasında vokal kordlar ve epiglot üzerinde yaygın beyaz plaklar şeklinde psödomembranlar ve frajil mukozaya saptandı (Şekil 2). Bu görünüm nedeniyle akut fungal laringotrakeobronşit olabileceği düşünülerek 24 mg/gün, haftada üç gün inhale lipozomal amfoterisin B eklendi. İntravenöz amfoterisin B tedavisi altıncı gününde kesilerek ve antifungal tedaviye vorikonazol ve kaspofungin ile devam edildi. Epiglot sürüntü kültüründe *Aspergillus fumigatus* ve *A. terreus* üredi. Bunun üzerine *Aspergillus terreus*'un bilinen direnci göz önüne alınarak inhale amfoterisin B tedavisi de sonlandırıldı. Olgu sekiz gün entübe olarak mekanik ventilasyonda izlendi. Kombine antifungal tedavinin 10. gününde galaktomannan negatifleşti, 18. gününde nötropeniden çıkan ve klinik olarak stabil olan olgunun kaspofungin tedavisi kesilerek vorikonazol ile devam edildi. İnvaziv fungal akciğer enfeksiyonunun saptanmasından üç hafta sonra tekrarlanan toraks tomografisindeki lezyonlarda da gerileme saptanması üzerine kemoterapisine kaldığı yerden devam edildi. Sekonder antifungal profilaksi konsolidasyon tedavisi boyunca vorikonazol ile sürdürüldü. İdame kemoterapisine geçildiğinde antifungal profilaksi kesildi. İzleminde fungal enfeksiyonu tekrarlamayan ve kemoterapisi 20 ay önce tamamlanan olgu halen poliklinik kontrollerine gelmektedir.



Şekil 1. Toraks tomografisinde fokal buzlu cam alanları ve asiner nodüler dansiteler.



Şekil 2. Epiglot üzerinde yaygın psödomembranlar.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Burada, konsolidasyon tedavisi sırasında NA atağı seyrinde özgül olmayan solunum sistemi bulgularının ardından toraks tomografisinde parankimde invaziv fungal enfeksiyonla uyumlu bulguları saptanan, izleminde gelişen solunum yetmezliği nedeniyle entübe edilirken vokal kordlar ve epiglot üzerinde psödomembranların görülmesi ve epiglot sürüntü kültüründe *A. fumigatus* ve *A. terreus* üremesi ile *Aspergillus* laringotrakeobronşiti tanısı konan altı yaşındaki bir çocuk hasta sunulmuştur. Olguda solunum yetmezliğinin gelişmesinden üç gün önce inspiratuvar stridor ortaya çıkmış, ancak KBB konsültanının endoskopik bakışında bu dönemde üst solunum yolunda obstrüksiyon veya fungal enfeksiyonu düşündürülen bulgu saptanmamıştır. İmmünitesi baskılanmış hastalarda ateş ile birlikte hava yolu obstrüksiyonu, hışıltı ve bronkospazm geliştiğinde ideal olarak bronkoskopi ile *Aspergillus* trakeobronşiti açısından da değerlendirme önerilmektedir (8,9). Lösemili çocuklarda akciğer komplikasyonlarında erken fleksibl fiberoptik bronkoskopi yapılan 31 olgunun değerlendirildiği çalışmada olguların %51.5'inde trakeobronşit ve %6.1'inde membranöz trakeobronşit saptandığı, bronkoalveoler lavaj kültüründe %39.4 olguda *Candida* ve %9.1 olguda *Aspergillus* ile en sık mantar izolasyonu yapıldığı ve membranöz trakeobronşit saptanan iki olgudan birinde *Aspergillus*, diğesinde *Pseudomonas aeruginosa* ürettiği bildirilmiştir (5). Hastamıza bronkoskopi yapılamadı, ancak laringeal yapılarda psödomembran yapıları entübasyon sırasında görüldü. Çocuklarda *Aspergillus* trakeobronşiti saptanan çok az sayıda olgunun bildirilmiş olması nedeniyle

prognozu tam belirlenmemiştir. İmmünsüprese hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacının olmasının kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (8). Hastamız amfoterisin B tedavisi altındayken invaziv fungal laringotrakeobronşit ile solunum yetmezliği geliştiği düşünüldüğünden antifungal tedaviye vorikonazol ve kaspofungin kombinasyonu ile devam edilmiştir. Bu kombinasyon tedavisinin çocuklarda ağır invaziv fungal enfeksiyonların tedavisinde etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir (10). İnvaziv mantar enfeksiyonlarında tedavi süresi alınan klinik ve radyolojik yanıt değerlendirilerek hastaya göre belirlenmelidir (11).

Sonuç olarak, solunum yolu obstrüksiyonu bulguları ve solunum yetmezliği gelişen immün sistemi baskılanmış olgularda *Aspergillus* laringotrakeobronşiti akılda tutulmalı, mümkünse bronkoskopi ile erken dönemde tanı konulup uygun tedaviye başlanmalıdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Veri toplama: DK, EA, DE, AK; Veri analiz etme: ŞY, DK; Makalenin yazımı: ŞY, DK; Kritik gözden geçirme: HÖ, TE.

HASTA ONAMI

Hastadan yazılı onam alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Segal BH. Aspergillosis. N Engl J Med. 2009;360:1870-84.
2. Barnes C, Berkowitz R, Curtis N, Waters K. *Aspergillus* laryngotracheobronchial infection in a 6-year-old girl following bone marrow transplantation. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2001;59:59-62.
3. Gauguet S, Madden K, Wu J, Duncan C, Lee GS, Miller T, et al. Case report of a child after hematopoietic cell transplantation with acute *Aspergillus* tracheobronchitis as a cause for respiratory failure. Case Rep Pediatr. 2016;2016:9676234.
4. Restrepo-Gualteros SM, Jaramillo-Barberi LE, Rodríguez-Martínez CE, Camacho-Moreno G, Niño G. Invasive pulmonary aspergillosis: A case report. Biomedica. 2015;35:171-6.
5. Furuya ME, Ramírez-Figueroa JL, Vargas MH, Bernáldez-Ríos R, Vázquez-Rosales JG, Rodríguez-Velasco A. Diagnoses unveiled by early bronchoscopy in children with leukemia and pulmonary infiltrates. J Pediatr Hematol Oncol. 2012;34:596-600.
6. Unal E, Uysal Z, Ileri T, Ertem M, Ince E, Kendirli T. *Aspergillus* tracheobronchitis following a fungal tongue nodule. Pediatr Blood Cancer. 2008;51:307-8.
7. Fernández-Ruiz M, Silva JT, San-Juan R, de Dios B, García-Luján R, López-Medrano F, et al. *Aspergillus* tracheobronchitis: report of 8 cases and review of the literature. Medicine. 2012;91:261-73.
8. Krenke R, Grabczak EM. Tracheobronchial manifestations of *Aspergillus* infections. ScientificWorldJournal. 2011;11:2310-29.
9. Tasci S, Glasmacher A, Lentini S, Tschubel K, Ewig S, Molitor E, et al. Pseudomembranous and obstructive *Aspergillus* tracheobronchitis - optimal diagnostic strategy and outcome. Mycoses. 2006;49:37-42.
10. Lee KH, Lim YT, Hah JO, Kim YK, Lee CH, Lee JM. Voriconazole plus caspofungin for treatment of invasive fungal infection in children with acute leukemia. Blood Res. 2017;52:167-73.
11. Tüfekçi Ö, Yılmaz Bengo Ş, Demir Yenigürbüz F, Şimşek E, Karapınar TH, İrken G, et al. Management of invasive fungal infections in pediatric acute leukemia and the appropriate time for restarting chemotherapy. Turk J Haematol. 2015;32:329-37.