

Olgularla Mikolojik Tanı

Uzm.Dr. Burcu Dalyan Cilo
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim
Ve Araştırma Hastanesi

Olgu 1

- 65 yaşında, erkek hasta
- Akut myeloid lösemi (AML-M2)
- Toplum kaynaklı pnömoni nedeni ile hastaneye yatış

Tedavi

- Remisyon-indüksiyon terapisi
- Piperasilin-tazobaktam 3x4.5 gr/gün (i.v.)
- Klaritromisin 2x500 mg/gün (i.v.)
- Posakonazol 3x200 mg/gün (oral süspansiyon)

Olgu 1



- Non-spesifik enfeksiyon
- Her iki plevrada kalsifiye kalınlaşma (asbest maruziyeti)

Olgu 1

- Tedavinin dördüncü günü
 - Persistan ateş
 - Balgam kültüründe *Stenotrophomonas maltophilia*
- Antibiyotik tedavisi
 - Sefoperazon sulbaktam 2x 2 gr/gün (i.v.)
 - Trimetoprim sülfametoksazol ampul/gün (i.v.)

Olgu 1

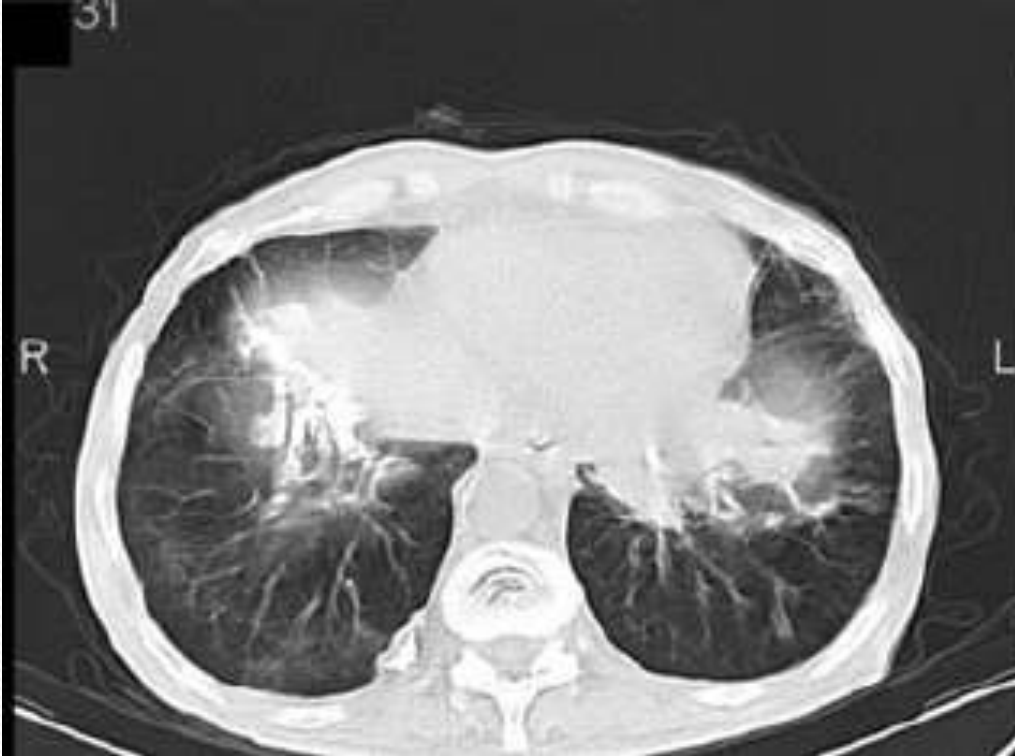
- Brokoalveolar lavaj
 - *Stenotrophomonas maltophila*
- Gaita, idrar, kan kültürleri
 - Negatif
- Galaktomannan antijen testi
 - 26 günlük remisyon-indüksiyon tedavisi sırasında haftada iki kere
 - Negatif

Olgu 1

- Kontrol periferik yayma
 - Blastik infiltrasyon
 - Refrakter lösemi
- İkinci doz kemoterapi
- Steroid tedavisi
 - Alerjik peteşiyel ve ekimotik lezyonlar

Olgu 1

- Kemoterapinin 12. günü
- Ateş



- Buzlu cam görünümü
- Kavite
- Konsolidasyon

Olgu 1

- Galaktomannan antijen testi
 - Cut-off: 2.98 (tedavinin 12. günü)
 - Cut-off: 3.6 (tedavinin 16. günü)
- Tedavi
 - Klasik amfoterisin B 1mg/kg gün (i.v.)
 - Lipozomal amfoterisin B 3mg/kg gün (i.v.)



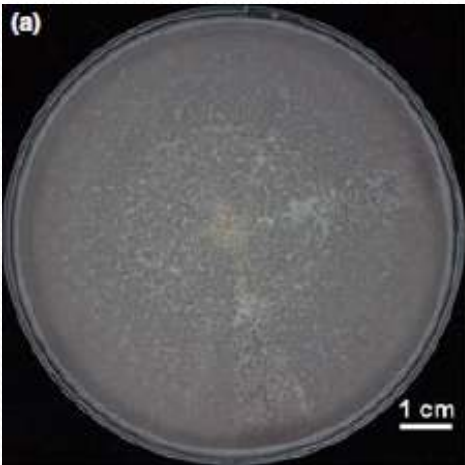
Olgu 1

- İkinci bronkoskopi yapılamadı
- Klinik durum kötüleşme
- Kemoterapinin 20. gününde exitus

Tanı?

Olgu 1

- Klinik kötüleşmenin olduğu dönem
- İki kan kültürü (+)
- Morfolojik olarak *Fusarium species*



Olgu 1

- Multilokus sekans tiplendirmesi
 - *Fusarium andiyazi*
- Antifungal duyarlılık
 - Amfoterisin B: 8 $\mu\text{g/ml}$
 - Flukonazol: 16 $\mu\text{g/ml}$
 - Itrakonazol: 8 $\mu\text{g/ml}$
 - Vorikonazol: 2 $\mu\text{g/ml}$
 - Posakonazol: 1 $\mu\text{g/ml}$



- *Aspergillus* galaktomannan antijeni çapraz reaksiyon
 - *Blastomyces dermatitidis*
 - *Nigrospora oryzae*
 - *Paecilomyces lilacinus*
 - *Penicillium chrysogenum*
 - *Trichothecium roseum*
- İnvazif fusariyoz galaktomannan pozitifliği ~%50



- Hematolojik maligniteli hastalarda *Aspergillus* ve *Candida* enfeksiyonları en sık
- Profilaktik tedavi altındaki hastalarda nadir görülen patojenler
"breakthrough enfeksiyonlar"
- *Fusarium andiazi*



- *Fusarium* spp. MİK deęerleri birçok antifungal için yüksek
- İn-vitro duyarlılık → Posakonazol: 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$
- Azalmıř absorbsiyon
 - Beslenme bozukluęu
 - Mukozid
 - Proton pompa inhibitörleri
- Serum ilaç düzeyi takibi

Olgu 2

- 27 yaşında, erkek hasta
- Akut lenfoblastik lösemi
- İleri tetkik ve tedavi amaçlı yatış

- Yatışında
 - WBC: 2740
 - Nötrofil: 40
 - HGB: 6.2
 - PLT: 15100

Olgu 2

- **Yatışının 3. günü**
 - 39°C ateş, febril nötropeni
 - Fizik muayenede odak yok
 - Akciğer grafisi doğal, TİT normal, Kan kültürü
 - Piperasilin-tazobactam 4x 4.5 gr
 - Ateş düşüyor
- **Yatışının 4. günü**
 - Hipercvad (siklofosfamid, vinkristin sülfat, doksorubisin hidroklorür, deksametazon) kemoterapi rejimi başlanıyor
- **Yatışının 7. günü**
 - Diyare
 - Metronidazol 3x500 mg

Olgu 2

- Yatışının 18. günü (KT'nin 15. günü)
- Galaktomannan antijen testi
 - Cut-off: 1.02
 - Piperasilin-tazobaktama bağlı yalancı pozitiflik?
 - Takip
- Yatışının 19. günü (KT'nin 16. günü)
 - Ateş
 - Piperasilin-tazobactam → Meropenem 3x1 gr

Olgu 2

- Kontrol akciğer grafisinde
 - Sol akciğer üst lobda belirgin ~3 cm'lik lezyon
- Yatışının 20. günü (KT'nin 17. günü)
- Ateş ve GM pozitifliği
- HRCT

- Yatışının 20. günü
HRCT



- Sol akciğerde üst lob bronş çevresinde 3cm çapında konsolidasyon alanı
- İPA ön tanısını destekleyebilir
- Olası bir primer akciğer malignitesi açısından bronkoskopik değerlendirme önerilir

Olgu 2

- Yatışının 21. günü (KT'nin 18. günü)
 - Ateş
 - *Nocardia* enfeksiyonu ön tanısı → TMP/SXT 3x2
 - Galaktomannan antijen testi Cut-off: 1.73
 - Bronkoskopi planlandı

Olgu 2

- **Yatışının 22. günü (KT'nin 19. günü)**
 - Bronkoskopi
 - Sol üst lob bronş girişinden başlayan sarı renkte, mukozal lezyonlar
 - Sol üst lob apikoposterioru bu lezyonlar ile tam tıkalı ve mukoza ileri derecede düzensiz
 - Lingula tama yakın tıkalı ve deforme
- BAL direkt mikroskopik inceleme
 - Mantar hifleri
 - Klasik amfoterisin B 1 mg/kg/gün (i.v.)
- BAL galaktomannan antijen testi Cut-off: 10,4

Olgu 2

- Yatışının 23. günü (KT'nin 20. günü)
 - Klasik amfoterisin B → Vorikonazol
- İki balgam kültürü ve BAL kültüründe *Aspergillus fumigati* tür kompleksi
- Yatışının 25. günü (KT'nin 22. günü)
 - Galaktomannan antijen testi Cut-off: 0,57
- Yatışının 27. günü (KT'nin 24. günü)
 - Vorikonazol (5), Meropenem (9), TMP/SXT (7)
 - Ateş
- Yatışının 28. günü (KT'nin 25. günü)
 - Ateş ve hipotansiyon → Vankomisin 2x 1 gr

Olgu 2

- Yatışının 29. günü (KT'nin 26. günü)
 - Galaktomannan antijen testi: Negatif
- Yatışının 30. günü (KT'nin 27. günü)
 - Ateş ↑ → Klaritromisin 2x 500 mg
 - VRE kolonizasyonu : Vankomisin → Linezolid 2x600 mg
 - İPA tedavi yanıtını değerlendirmek için bronkoskopi planı
- Yatışının 31. günü (KT'nin 28. günü)
 - Bronkoskopi

Olgu 2

- Yatışının 32. günü
 - Ateş
 - Paranasal sinüs tomografisi → sinüzit
 - Moksifloksasin 1x400 mg başlandı
- İki gün ateşsiz
- Yatışının 35. günü
 - Hipercvad B KT başlandı

Olgu 2

- **Yatışının 36. günü (KT'nin 2. günü)**
 - BAL kültürü: *Aspergillus fumigati* tür kompleksi
 - BAL galaktomannan antijen testi Cut-off: 9,14
- **Yatışının 37. günü (KT'nin 3. günü)**
 - Vital bulguları stabil
 - Moksifloksasin, linezolid, klaritromisin kesildi
- **Yatışının 39. günü (KT'nin 5. günü)**
 - Ani gelişen öksürük
 - Ağızdan parlak kırmızı, köpüklü, masif kanama
 - Hipotansiyon, kardiyak arrest
 - Exitus



J Infect Chemother 21 (2015) 581–586



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Infection and Chemotherapy

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/jic>



Original article

First determination of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* strains carrying the TR34/L98H mutations in Turkey

Gülşah Ece Özmerdiven^a, Seçil Ak^b, Beyza Ener^{a,*}, Harun Ağca^a, Burcu Dalyan Cilo^a, Berrin Tunca^b, Halis Akalın^c

^a Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Görükle, 16059 Bursa, Turkey

^b Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Görükle, 16059 Bursa, Turkey

^c Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Görükle, 16059 Bursa, Turkey



- Azol direnci?
- Kesin tanı için otopsi
- Elimizde bulunan altı *A. fumigatus* izolatının direnç taramasında iki tanesi dirençli görüldü

Olgu 3

- 23 yaşında, erkek hasta
- İki yıl önce dizdeki kitle nedeniyle opere
- Prekürsör B hücreli ALL
- Hypersvad A tedavisini reddetmiş ve steroid tedavisi ile takibe alınmış
- Hypercvad (siklofosfamid, vinkristin sülfat, doksorubisin hidroklorür, deksametazon) kemoterapisi almak üzere yatış

Olgu 3

- Yatışının ve KT'nin 2. günü
- Febril nötropeni
- Ateş, kuru öksürük
- Piperasilin tazobactam 4x 4,5 gr

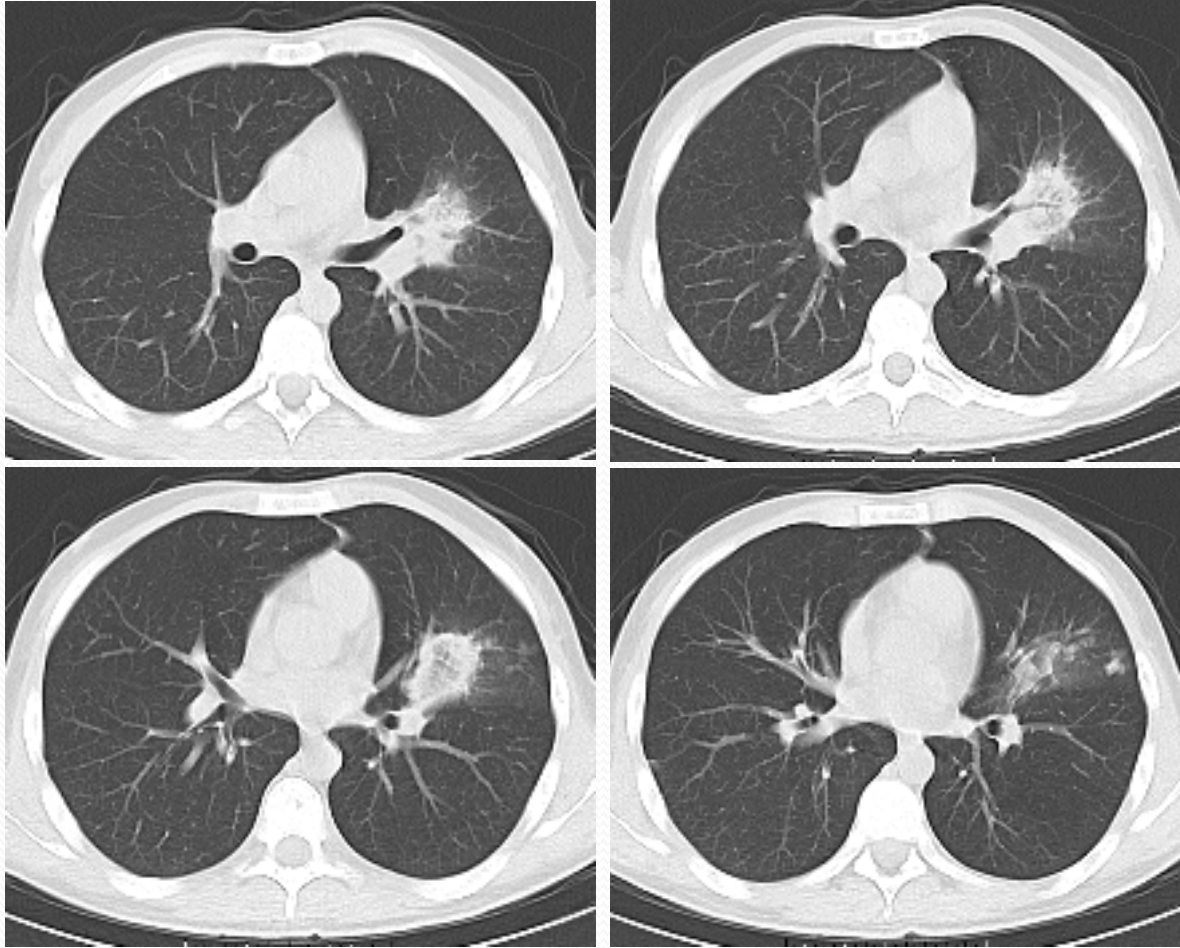
- Yatışının 15. günü
- Ateşsiz
- Piperasilin tazobactam kesildi
- Siprofloksasin proflaksisi 1x500 mg

- Yatışının 20. günü
- Ateş (subfebril)
- Meropenem 3x 1 gr

Olgu 3

- Yatışının 22. günü
- 1. Hypercvad B kolu başlandı
- Ateş yok
- Kuru öksürük
- PAAG
 - Sol akciğer orta lobda homojen lobar opasite
 - HRCT
 - Nocardia enfeksiyonu?
 - TMP/SXT 3x1 ampül
- Metronidazol 3x 500 mg (pilonidal sinüs)

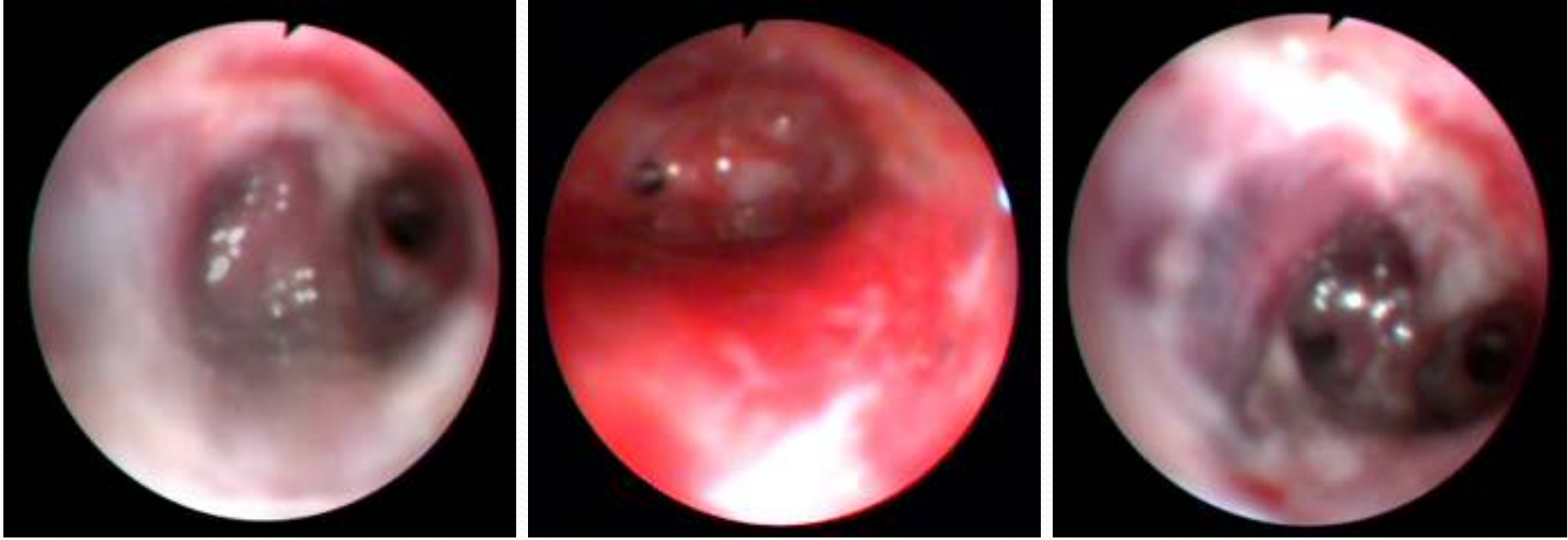
- Yatışının 23. günü HRCT



- Sol akciğer üst lob lingular segment
- Kavitasyon
- Konsolidasyon

- Lober pnömoni ile uyumlu, İPA ekarte edilemez
- Bronkoskopi önerildi

- Yatışının 24. günü
- Bronkoskopi



- Sol AC inferior lingular segmenti tıkayan endobronşiyal kitle
- Yeşil-beyaz mukoid materyal
- Mukoza irregüler, frajil, ödem, nekroz
- Linguler segmental bronşta kahverengi-beyaz plaklar
- Bronkoskopik tanı: İnvazif fungal enfeksiyon

Olgu 3

- Yatışının 24. günü
- Klasik amfoterisin B 1mg/kg/gün mg başlandı
- Yatışının 25. günü
- Klasik amfoterisin B kesildi (Alerji)
- Lipozomal amfoterisin 3mg/kg/gün başlandı

Olgu 3

- Yatışının 30. günü
- Kanlı balgam ve öksürük
- Kan galaktomannan antijeni negatif
- BAL galaktomannan antijeni cut-off: 9,23
- BAL kültürü
 - *Aspergillus fumigati* tür kompleksi
 - *Mucorales* takımı mantar üremesi
- Lipzomal Amfoterisin B 5mg/kg/güne çıkarıldı

Olgu 3

- Histopatolojik inceleme
 - Periyodik-Asid Schiff (*PAS*)
 - Metenamin gümüşleme
 - Mantar hifleri

Olgu 3

- Yatışının 32. günü
- Ateş (38.3°C)
- Kateter enfeksiyonu
- Kùltùrleri gönderildi
- Daptomisin 6 mg/kg

- Yatışının 35. günü
- Hasta aplaziden çıktı
- Balgam kùltürü: *Candida albicans*

- Yatışının 42. günü
- Dört gündür ateş yok
- Tedavi sadece lipozomal amfoterisin B

Olgu 3

- Yatışının 46. günü
- Kanlı balgam ve öksürük (+)
- Ateş yüksekliği yok
- Hipercvud B
- 3. İntrakraniyal metotreksat
- Baş ağrısı
- Kranial MR
 - Sagittal sinüs komşuluğunda dural bölgede lenfoma ile uyumlu görünüm
 - Kranial RT önerildi
- Yatışının 49. günü
- Ateş yüksekliği yok
- Kontrol PAAG'de gerileme yok
- Lipozomal amfoterisin B tedavisi devam, 4-6 hafta sonunda CT ile kontrol

Olgu 3

- Yatışının 67. günü
- HRCT
- Sol akciğer üst lobda konsolidasyon-atelektazi, şüpheli kaviter formasyon
- Bronkoskopi tekrarı
- Yatışının 80. günü
- Konseyde değerlendirildi
- Görüntüleme ve bronkoskopi sonucu akciğer lezyonlarında gerileme

Olgu 3

- Yatışının 81. günü
- Radyoterapi başlandı

- Yatışının 89. günü
- Ateş (39,3-39,6°C)
- Radyoterapiye bağlı ateş
- Atipik etkenler moksifloksasin 1x400 mg

Olgu 3

- Yatışının 95. günü
- 3 kan kültüründe *Staphylococcus aureus* üremesi
- Moksifloksasin duyarlı

- Yatışının 107. günü
- Kontrol toraks BT

- Yatışının 109. günü
- Kontrol BT'sinde belirgin regresyon
- Lipozomal amfoterisin B stoplanarak
- Taburcu



TEŐEKKÖR EDERİM.