

# Fungal İnfeksiyona Tanı Koymak?

Hamdi Akan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Türkiye



# Rutin yaklaşım

- Yüksek riskli Febril nötropenik hasta
  - Ateş..
    - Galaktomannan testi iste
    - Ateş devam ederse HRCT planla

## 5. Gün de ateş var..

- Galaktomannan düzeyleri
- HRCT'yi yaptır



- GM pozitif ( $>0.5$ ) + HRCT pozitif - Antifungal
- GM negatif + HRCT pozitif - Antifungal
- GM pozitif + HRCT negatif – Hasta stabil veya nötrofiller yükseliyor - Bekle
- GM negatif + HRCT negatif - Bekle

# HRCT pozitifligi

- Halo
- Hava-hilal
- Kavite

- 48 yaşında kadın hasta
- 3 yıl önce ALL tanısı var
- Remisyon indüksiyonu ve ardından konsolidasyon alıyor
- 2 yıl önce 1 şüpheli IFI atığı, Ampho-B ile düzelmiş
- Nakil yok



- 2007 Mart'ta relaps
- Hyper-CVAD (Cyclophosphamide + Vincristine + Adriamycin + Dexamethasone) veriliyor
- Mayıs 2007'de ateş ve nötropeni

# 0. Gün

## Ateşin ilk günü

- ANC: 0.1
- Piperacillin/tazobactam + Amikacin
- AC. Filmi
- Kan kültürleri negatif



# PA. AC. grafi



## 5. Gün

- GM1: 0.12
- GM2: 0.60
- GM3: 1.12
  
- HRCT: nodül ve halo

# HRCT 1





# S1

Eger Galaktomannan negatifse, invazif Aspergillozis açısından rahat edelim mi?  
(yanlış olanı bulun)

1. GM PPV'si yüksek
2. GM NPV'si yüksek
3. GM orta derecede duyarlı
4. GM çok spesifik

# Y1

Yanlış yanıt GM PPV'si yüksek. GM, IA'u ekarte etmek için iyi bir test (yüksek NPV).

- Genel duyarlılık % 61-71
- Spesifite (Özgüllük) % 89-93
- PPV % 26-53
- NPV % 95-98

*Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2006 May 15;42(10):1417-27*

- 50 mg/gün Konvansiyonel Ampho-B veriliyor ve 2 gün sonra infüzyon toksisitesi nedeni ile lipozomal Ampho-B (3 mg/kg) ye deđiřiyor.



## S2

Pozitif Galaktomannan ve pozitif AC. HRCT olan hastada yanlış olanı bulun?

1. Bu testler Invazif Aspergillozis tanısı için yararlıdır
2. Nötropenik olmayan hastada kullanılabilir.
3. Zygomycosis'de yararlı değildir
4. Mortaliteyi ve gereksiz antifungal kullanımını azaltır.

# Y2

- **117 epizodda, 41 epizod (%35) ampirik antifungal tedavi kriterlerine uydu**
- Tüm invazif aspergillozis olgularına tanı kondu; 1 zygomycosis olgusu atlandı.
- Preemptif yaklaşım , bu epizodlarda antifungal kullanımını %35'den %7.7'ye indirdi (% 78 azalma).
- 12 haftada sağkalım %63.6
- Solid organ transplantları ve nötropenik olmayanlarda yararlı değil

*Galactomannan and Computed Tomography–Based Preemptive Antifungal Therapy in Neutropenic Patients at High Risk for Invasive Fungal Infection: A Prospective Feasibility Study. Maertens J, et al. CID 2005; 41:1242–50*

*Marr KA, Carter RA, Crippa F, et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 2002; 34:909–17.*

*Husain S, Alexander BD, Munoz P, et al. Opportunistic mycelial fungal infections in organ transplant recipients: emerging importance of non-Aspergillus mycelial fungi. Clin Infect Dis 2003; 37:221–9.*

# 10. Gün

- GM 4: 1.23
- GM 5: 1.01
- Yeni HRCT: Nodül
- Ateş: 38.9 °C
- ANC: 0.1
- Genel durum stabil



# HRCT 2



## 13. Gün

- Lipozomal Ampho-B yerine Caspofungin 70-50 mg/gün başlandı
- Piptazo + Amikasin yerine Meropenem verildi
- Ateş 38.3 °C
- ANC: 0.7

## 20. Gün

- Ateş  $>38.3^{\circ}$  C max:  $38.9^{\circ}$  C
- ANC: 2.1
- Genel durum stabil
- Meropenem monoterapisi alıyor
- Yeni HRCT



# HRCT 3

- Nodül ve kavitasyon



# BAL

23. Günde BAL yapıldı

- Fungal kültürler negatif
- Fungal mikroskopi negatif
- BAL GM: 0.42

## S3

BAL Galaktomannan IA tanısında is serum Galaktomannan'dan daha duyarlıdır?

1. Evet
2. Hayır
3. Yalnız Yogun Bakım hastalarında



# Y3

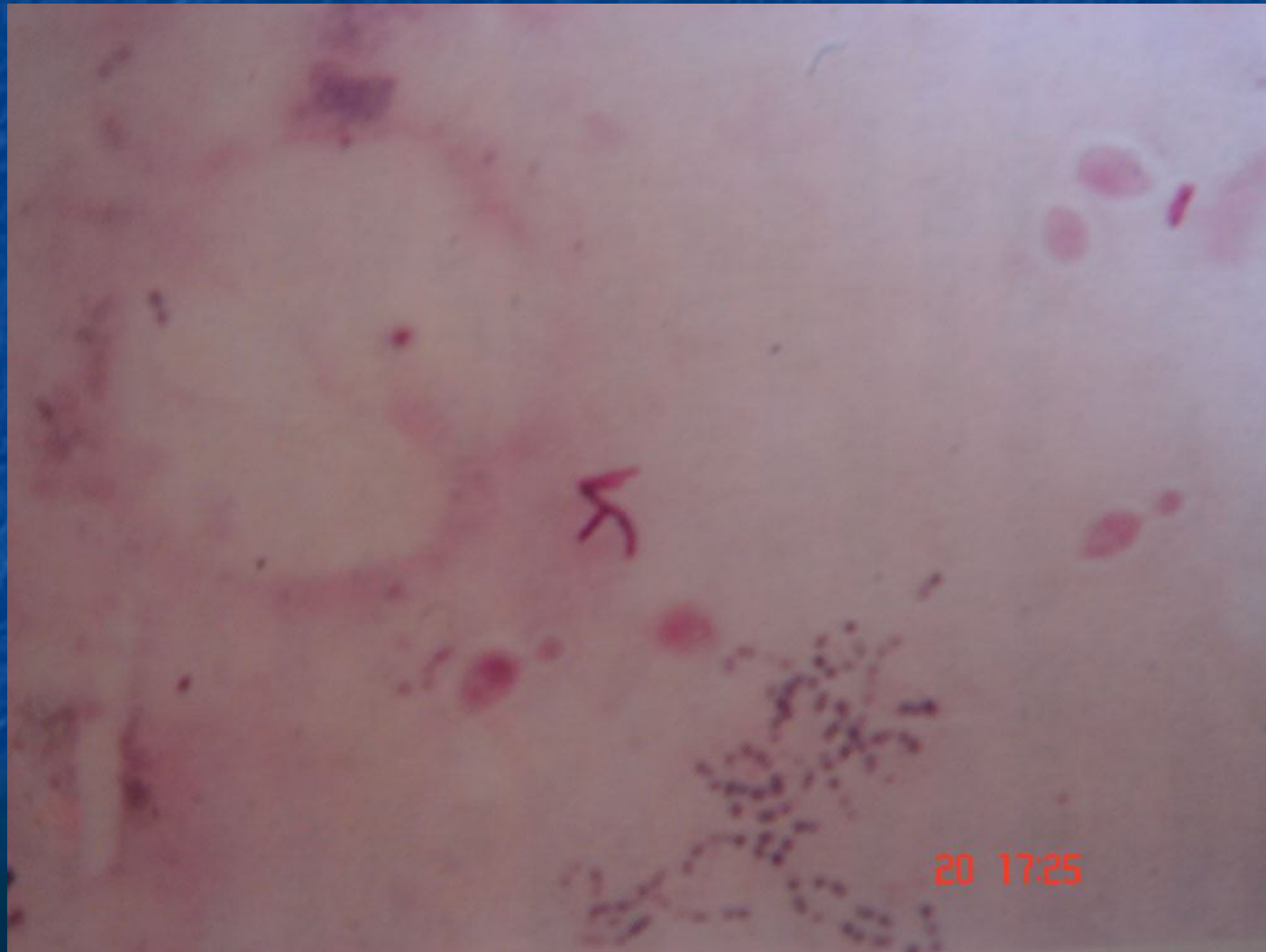
- Yogun bakım hastalarında Cut-off index 0.5 kabul edildiğinde, BAL'da GM duyarlılığı %88, özgüllüğü %87.
- Serum GM duyarlılığı sadece %42.
- 26 kanıtlanmış olgunun 11'inde BAL GM pozitif iken, Bal kültürü ve serum GM negatifti.

*Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, Spriet I, Verbeken E, Van Wijngaerden E. Galactomannan in Broncho-alveolar Lavage Fluid: A Tool for Diagnosing Aspergillosis in ICU Patients. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Sep 20;*

## 27. Gün

- Hasta Caspofungin alıyor
- Pozitif BAL kültürü
- Mikroskopi yapılıyor

# Mikroskopi





# Q4

ARB pozitifligi..

- Mycobacterium spp.
- Nocardia spp.
- Rhodococcus equi
- Hepsi

Y4

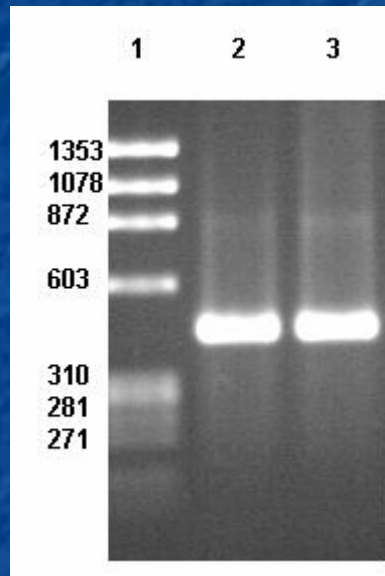
- Hepsi

# Mikrobiyoloji

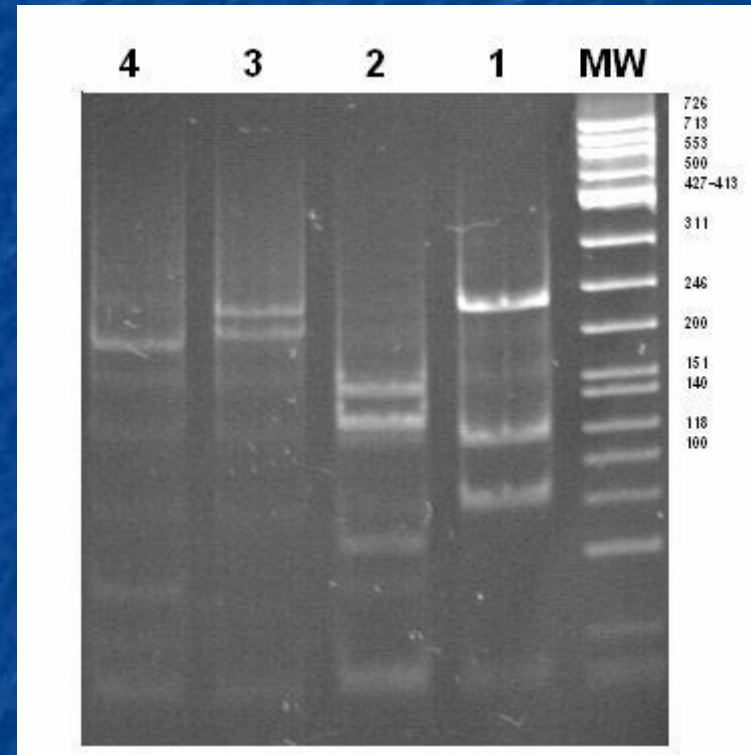
- BacTec ile organizmanın Myc. tuberculosis kompleks dışında bir mikobakteri olduğu anlaşılıyor.



# DNA analizi



PCR DNA ampl.



RFLP

Mycobacterium abscessus

# S5

Yalancı Galaktomannan pozitifliği:

- Prematür yenidoğanlarda %83'e kadar pozitiflik var..
- Bazı ilaçları alanlarda (pip/tazo, cyclophosphamide)
- Sütlü gıda ve yulaf ezmesi yiyen çocuklarda
- Başka infeksiyonlar (penicillium, mycobacterium..)

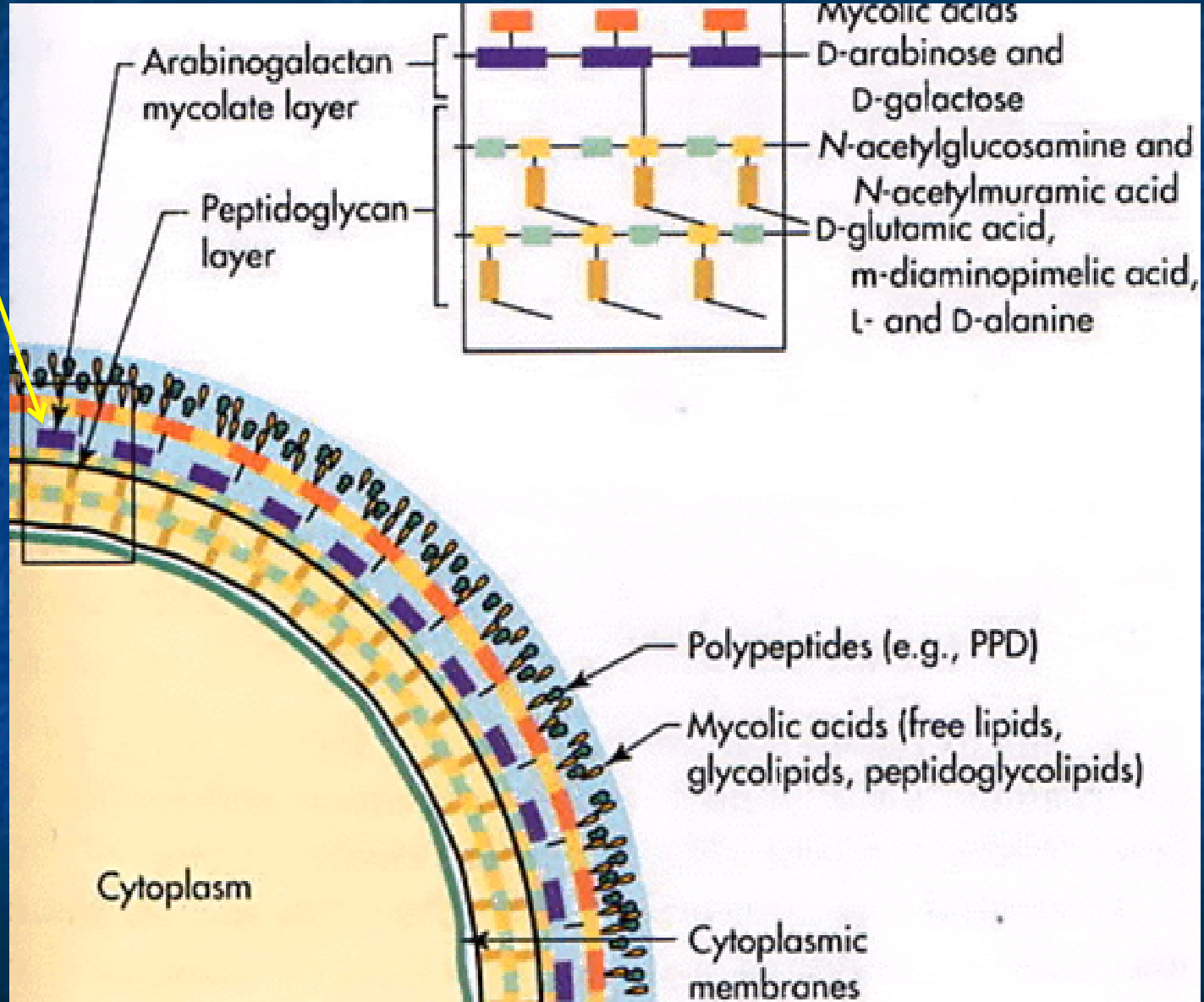
# Y5

- Mycobacterium infeksiyonlarında GM pozitifliği yok



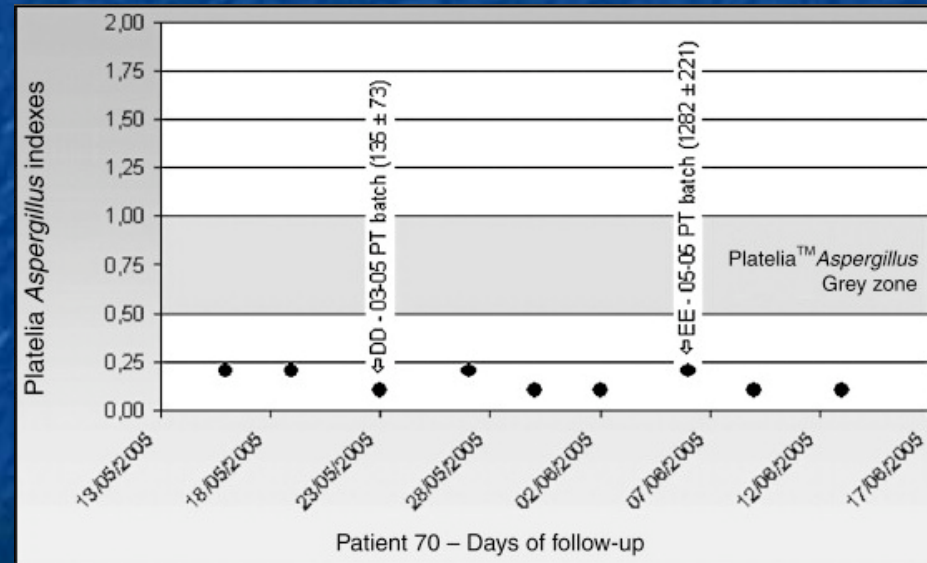
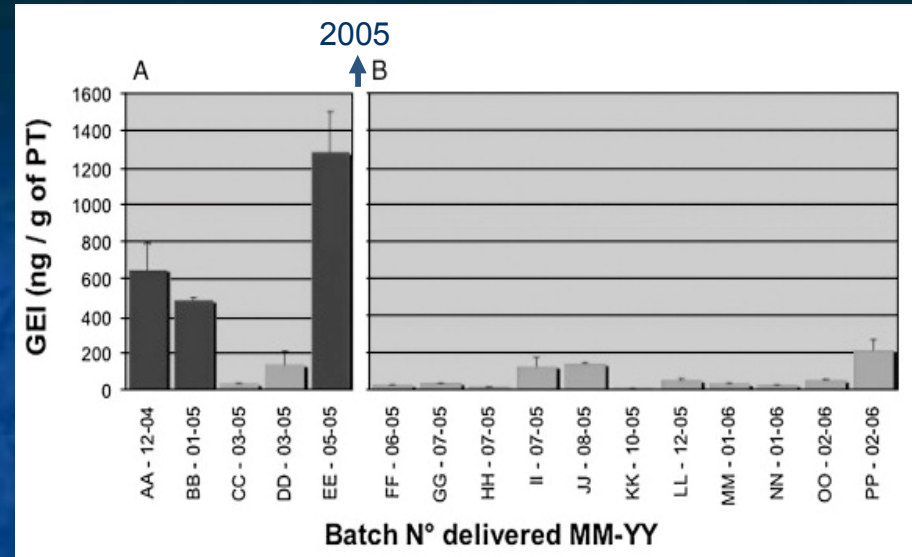
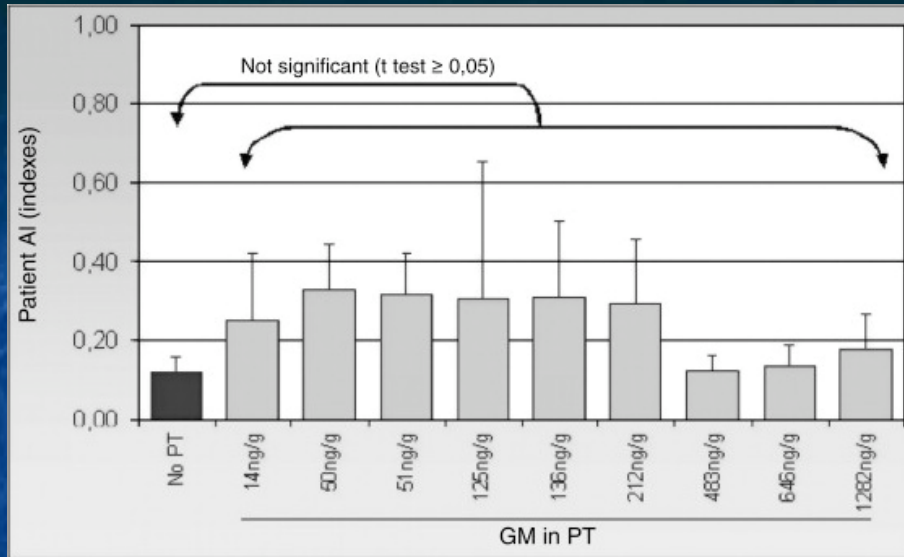
Lipoarabinomannan (LAM)

# Mikobakteriyel Hücre Duvarı



# GALAKTOMANNAN POZİTİFLİĞİ

- Süt ve yulaf ezmesi
- Ağırlıklı olarak sütlü gıda ile beslenen çocuklar
- Prematür yenidoğanlarda %83'e kadar pozitiflik var..
- Bazı ilaçları alanlarda (pip/tazo, cyclophosphamide)
- Diğer funguslarla çapraz reaksiyon
- Ampirik ya da profilaktik antifungal tedavi
- Aspergillus spp. Galaktomannan oluşturma açısından farklılaşabiliyor.



→ Sampling before PT administration

Penack O, Rempf P, Graf B, Thiel E, Blau IW. False-positive Aspergillus antigen testing due to application of piperacillin/tazobactam-is it still an issue? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007 Sep 20;



# S6

## Mycobacterium abscessus (yanlışı bul)

1. Hızlı büyüyen, insan için patojen bir etken
2. İmmünsuprese ve transplant hastalarında dissemine infeksiyon yapıyor.
3. Solunum sistemine tropizmi var,
4. Kazeifikasyon gösteren tuberküloid granulomlar yapıyor,
5. TB gibi tedavi ediliyor.

# Y6

- Standart antitüberkuloz tedavisine dirençli ve yalnız parenteral antibiyotik ve oral makrolidlere duyarlı. Eradikasyonu çok güç.

Griffith, D. E., W. M. Girard, and R. J. Wallace. 1993. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria: an analysis of 154 patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 147: 1271-1278.

- Toprak, su ve tozda var.
- Tıbbi cihazlar için kontaminan.
- Yumuşak doku infeksiyonları,
- Bronko-pulmoner infeksiyonlar yapıyor,
- İmmünsuprese ve transplant hastalarında dissemine infeksiyon yapıyor.
- Latentlik ve reaktivasyon söz konusu



# OUTCOME

- Hastaya Amikasin + Meropenem ve Klarithromisin verildi
- Ateş kısmen düzeldi
- Hasta tedavinin 20. gününde masif pulmoner hemoraji ile kaybedildi.

TEŞEKKÜR EDERİM

