
Yenidoğan Döneminde *Aspergillus niger*'e Bağlı Bir Pürülan Menenjit Olgusu

Zeynep ŞIKLAR, Hasan AKSÜT, Yusuf GÖKTAŞ,
Gülten TANYER, Yıldız DALLAR, Ayşe SERDAROĞLU

Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, ANKARA

ÖZET

Merkezi sinir sistemi (MSS)'ni tutan invaziv *Aspergillus* infeksiyonları çocukluk çağında oldukça nadir görülmektedir. Mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek olup, pürülan menenjit formuna çok seyrek rastlanır. Yirmi sekiz günlük iken sepsis ön tanısı ile kliniğimize yatırılan ve *Aspergillus niger*'e bağlı pürülan menenjit saptanan bir yenidoğan olgusu sunulmuştur. Altı hafta süre ile lipozomal amfoterisin B tedavisi uygulanan olgunun bu süre sonunda klinik ve mikrobiyolojik bulguları düzelmiştir.

Anahtar Kelimeler : *Aspergillus niger*, Pürülan menenjit

SUMMARY

Purulent Meningitis Due to *Aspergillus niger* in Neonatal Period: A Case Report

Invasive *Aspergillus* infections involving the central nervous system (CNS) are unusual among children. Mortality and morbidity are very high and aspergillosis of CNS rarely presents as purulent meningitis. A 28 day- old neonate was admitted to our clinic with sepsis findings and diagnosed as purulent meningitis caused by *Aspergillus niger*. At the end of the six weeks of therapy with liposomal amphotericin B, clinical and microbiological cure were achieved.

Key Words : *Aspergillus niger*, Purulent meningitis

İnvaziv *Aspergillus* infeksiyonu, özellikle immün sistemi baskılanmış bireylerde görülen ciddi bir sistemik mantar infeksiyonudur^[1,2]. Uzamış nötropeni, nötrofil disfonksiyonu, kemoterapi, steroid tedavisi, HIV infeksiyonu *Aspergillus* infeksiyonu için başlıca risk faktörleridir^[1,4]. Mortalite ve morbiditesi oldukça

yüksek olan invaziv aspergillozide başlıca tutulum yeri akciğerler olup merkezi sinir sistemi (MSS) aspergillozu nadiren görülmektedir. Serebral apse, granüloma oluşumu, intraserebral kanama, ensefalit, araknoidit şeklinde ortaya çıkabilen MSS aspergillozunda menenjit formu sık değildir^[3,5,6]. Çok

farklı klinik bulgular ile ortaya çıkabileceğinden tanı koymak güçtür ve özellikle çocuklarda tanı hastalığın son evresinde ya da otopsi sonucunda konmaktadır^[7,8].

İnvaziv aspergilloz tedavisinde tercih edilen bir ilaç olan lipozomal amfoterisin B'nin, prematüre ve yenidoğanlarda kullanımı konusunda yeterince bilgi yoktur^[9]. Bu yazıda yenidoğan servisinde prematürite ve pürülan menenjit tanısı ile izlenen, beyin omurilik sıvısı (BOS) kültüründe *Aspergillus niger* üreyen bir olgu, nadir görülmesi ve amfoterisin B tedavisine iyi yanıt vermesi nedeni ile sunulmuştur.

OLGU SUNUSU

Yirmisekiz haftalık gebelik sonucu, 1.100 g ağırlığında normal doğum ile meydana gelen ve bir klinikte küvöz bakımına alınarak dört hafta izlenen, başvurudan beş gün önce emmesinde azalma, aktivitesinde bozulma, kilo kaybı gelişmesi üzerine kliniğimize sevk edilen, beş gündür amikasin + penisilin kristalize tedavisi uygulanmış olan bebek, yenidoğan bölümüne yatırılarak izleme alındı.

Fizik incelemesinde boy 42 cm, vücut ağırlığı 1.160 g, baş çevresi 28 cm, kalp tepe atımı 112/dk, solunum sayısı 26/dk, vücut ısısı rektal 26°C; genel durumu kötü, hipotonik, hipoaktif, apneleri gözleniyordu. Solunum sesleri, kalp ve batin muayenesi normal, emmesi zayıf idi. Laboratuvar incelemesinde hemoglobin 11.2 g/dL, lökosit 10.400/mm³, periferik yaymada %50 lenfosit, %24 PNL, %10 çomak, %16 metamiyelosit mevcut; trombosit sayısı 150.000/mm³ olarak bulundu. Tam idrar tetkiki, rutin biyokimyası normal; boğaz ve trakeal aspirat, dışkı, idrar ve kan kültürlerinde patoloji yok; akciğer grafisinde bilateral hafif infiltrasyon mevcut, EKG normal; TORCH yönünden serolojik tetkikleri negatif idi. Lomber ponksiyon (LP) yapılan hastanın BOS incelemesinde mm³'de 170 PNL, 30 lenfosit, 20 eritrosit gözlemlendi. BOS proteini 32 mg/dL, glukoz 58 mg/dL, klor 130 mEq/L; lateks yöntemi ile yapılan bakteriyel antijenik tanımlama negatif idi. Serum total IgG, IgA, IgM düzeyleri normal, kraniyal ultrasonografide grade I subependimal kanama saptandı.

Sepsis ve menenjit tanıları ile izleme alınan hastaya ampicilin + sulbaktam ve seftazidim başlandı. İlk yapılan LP'de elde edilen BOS'un bakteriyel kültüründe üreme olmadı. Klinik ve laboratuvar düzelme gözlenmeyen hastanın tekrarlanan LP'de BOS'da mm³'de 180 PNL, 10 lenfosit saptandı. BOS proteini 40 mg/dL, glukoz 38 mg/dL, klor 122 mEq/dL idi. Sabouroud besiyerinde yapılan

BOS kültürü sonucu *Aspergillus niger* üredi. Hastaya, antibiyotikleri 12. gününde kesilerek, lipozomal amfoterisin B 0.25 mg/kg test dozunda başlandı ve doz tedrici olarak 2 mg/kg'a kadar çıkıldı. Yapılan kraniyal tomografide abse, granülom vb. oluşumlar gözlenmedi. Antifungal tedaviden bir hafta sonra klinik iyileşme gözlemlendi. Haftalık tekrarlanan BOS incelemelerinde biyokimyası normal iken ancak antifungal tedavinin 21. gününde pleositoz kayboldu. Buna rağmen kültürde üreme sebat etti. Gram ve Giemsa ile boyanan BOS direkt yaymasında mikroorganizma görülemedi. Birer haftalık ara ile yapılan üç BOS kültüründe *Aspergillus niger* üreyen hastada tedavinin 30. gününde alınan BOS kültürü steril idi. Amfoterisin B tedavisinin 2. gününde 50.000/mm³'e inen trombosit sayısı 3 gün sonra 180.000/mm³'e çıktı ve tekrar trombosit sayısında azalma gözlenmedi. Tedaviye bağlanabilecek başka bir yan etki, karaciğer, böbrek fonksiyon testlerinde değişiklik görülmedi. Altı hafta süre ile amfoterisin B verilen olgunun klinik ve mikrobiyolojik bulguları tamamen düzeldi. Taburcu edildikten iki ay sonra görülen olgunun sistemik ve nörolojik bulguları normaldi.

TARTIŞMA

Aspergillus türleri dünyada yaygın olarak bulunan, immün sistemi baskılanmış bireylerde nadiren invaziv infeksiyon nedeni olabilen saprofit mantarlardır^[10]. *Aspergillus* infeksiyonlarında patojen olarak sıklıkla *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus fumigatus* saptanmaktadır^[8,10]. Son yıllarda özellikle immün sistemi baskılanmış bireylerde, sistemik kortikosteroid veya kemoterapi alanlarda, kazanılmış immün yetmezlik sendromu olan hastalarda ciddi infeksiyon nedeni olarak bildirilmektedir. İnvaziv aspergilloze bağlı infeksiyonlar çoğunlukla tanı almadan fatal sonuçlanır. Bildirilen olguların çoğu otopsi sonucu elde edilen verilere dayanmaktadır^[2,5,7]. Boom ve arkadaşlarının yayınladığı ve 1980-1989 yıllarında yapılan 2.315 otopsinin değerlendirmesini bildirdiği yayınında 32 otopsi vaka-sında invaziv aspergillozis saptandığı ve bunların sadece 8'inde ölmeden önce *Aspergillus* izole edilmiş olduğu bildirilmiştir^[7].

Olgumuzda gerek invaziv aspergillozun tutulum yeri, gerekse saptanan ajanın *Aspergillus niger* olması oldukça ilginçtir. Çocukluk çağında invaziv aspergilloze nadiren rastlanır ve tutulum yeri genellikle akciğerler ve deridir^[8]. Walmsey ve arkadaşlarının 10 yıllık sürede ve aspergillozisli 39 çocuğu içeren incelemesinde sadece 2 olguda tutulum yeri

MSS'dir. Yine bu çalışmada *Aspergillus niger*, deri tutulumu olan tek bir olguda patojen ajan olarak bildirilmiştir^[8]. Bizim olgumuzda, BOS'da *A. niger* üremesi kontaminasyon olarak düşünülebilir. Ancak klinik belirti ve bulgular, hastanın lipozomal amfoterisin B'ye yanıtı dikkate alınınca bu olasılığın pek mümkün olmadığı kanaatindeyiz.

MSS tutulumu, etkenin deri, akciğer gibi bir odaktan hematogen yol ile veya çevre dokulardan komşuluk yolu ile yayılması sonucu olabilir^[3]. Olgumuzda MSS dışında, primer odak olabilecek başka bir organ tutulumu incelendiğinde akla gelecek en uygun odak akciğerlerdir. Olgunun solunum sistemi muayenesi normal olmasına, trakeal aspirat kültürlerinde *A. niger* ürememesine rağmen akciğer grafisinin değerlendirilmesinde görülen hafif bilateral infiltrasyon aspergillus infeksiyonuna bağlanabilir. Ayrıca literatürde de çok nadir de olsa izole MSS aspergillozuna rastlanmaktadır^[3,13].

MSS aspergillozu lokal bulgu verebilen apse, granülom oluşumu, anevrizma, meningoensefalit yapabilmekte, bu nedenle klinikte farklı, özgün olmayan tablolar ile karşımıza gelebilmekte, tanı güçlüğü oluşturmaktadır^[6]. Klinik ani ya da sinsi başlayabilir^[14,15]. Şuur değişiklikleri, konvülsiyonlar, fokal nörolojik bulgular, menenjal işaretler, başağrısı, ateş, ani serobrovasküler atak, serebellar bulgular, kranial sinir tutulumu bildirilen değişikliklerdir^[13-16]. Çoğunlukla kültürlerin negatif olması, radyolojik incelemelerin özgün olmaması, tanının biyopsi veya otopsi sonucu patolojik inceleme ile koyulmasına neden olmaktadır^[4,13,14,17,18]. *Aspergillus*'a bağlı menenjit çok nadirdir^[11,19]. Van der Wyngaert 1986 yılında yayınladığı yazısında literatürde bildirilen MSS *Aspergillus* infeksiyonu olan 22 olguyu değerlendirmiş ve sadece 2'sinde bazal menenjit olduğunu bildirmiştir^[20]. Japonya'da yapılan bir çalışmada ise 10 yıllık sürede çoğu otopside tanı almış olan 7 *Aspergillus* meningoensefaliti saptanmıştır^[18]. Olgumuzda BOS kültüründe üreme olması üzerine, menenjit dışında beyin dokusunda invazyon olup olmadığının anlaşılması amacıyla bilgisayarlı beyin tomografisi çekilmiş, ancak apse vb. lokal infeksiyon odakları gözlenmemiştir.

Literatürde bildirilen, genellikle hastalığın geç evreleri ya da post mortem yapılmış olan LP incelemelerinde olgularda BOS bulgularının özgün olmadığı, farklı bulguların saptandığı görülmektedir. Lenfositik pleositoz, protein artışı, glukoz azalması saptanabilir^[3,12]. Geriye dönük olarak yaptığımız 30 yıllık literatür taramasında bildirilen olgularda pürülan me-

nenjit etkeni olarak *Aspergillus niger*'e rastlamadık. Ayrıca yaptığımız araştırmada yenidoğan döneminde tanı almış *Aspergillus* türlerine bağlı bir pürülan menenjit olgusuna da rastlayamadık.

Yenidoğan döneminde infeksiyonlara eğilimi artıran en önemli faktör, immün yetmezlik durumu olarak kabul edilen, prematürelilik ya da düşük doğum ağırlığıdır. Yenidoğan bebeğin nötrofillerinde kemotaksis özelliğinin, makrofaj fonksiyonlarının, gama interferon sentezinin, kompleman sisteminin işlevlerinin normalden daha az olduğu bilinmektedir^[21]. *Aspergillus* infeksiyonlarında konak cevabında makrofajların önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Olgumuzun <1.500 g, prematüre bebek olması yanında uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik alması, invaziv *Aspergillus* infeksiyonu için predispozan nedenlerdir.

MSS aspergillozu genellikle tedaviye iyi yanıt vermeyen fatal infeksiyonlardandır^[3,14,17]. Tedavide amfoterisin B, itrakonazol gibi antifungal ilaçların yanında granülom vb. lezyonlar için cerrahi rezeksiyon da uygulanmaktadır^[1]. Tedavide kullandığımız lipozomal amfoterisin B, özellikle yenidoğan döneminde yeterince denenmemiş olan bir antifungal ajandır. Lackner ve arkadaşları biri dissemine *Aspergillus fumigatus* infeksiyonu olan çok düşük doğum ağırlıklı iki yenidoğanda lipozomal amfoterisin B kullanmışlar, herhangi ciddi bir yan etki gözlememişlerdir^[9]. *Aspergillus fumigatus* pnömonisi olan kronik granülomatoz hastalıklı bir yenidoğanda da amfoterisin B ile başarılı sonuç alınmıştır^[22]. Olgumuzda lipozomal amfoterisin B ile başarılı sonuç alınmış ve tedavinin başında gözlenen geçici trombositopeni dışında, ilaca bağlanabilecek herhangi bir yan etki görülmemiştir.

Yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olan aspergillus infeksiyonları, çocukluk çağında daha sık görülmeye başlanmıştır^[8]. Özellikle immün yetmezlik durumlarında ve yenidoğan döneminde infeksiyon nedeni olarak *Aspergillus* gibi etkenlerin akla getirilmesi, erken tanı ve tedavi ile başarılı sonuçların alınmasını ve mortalite oranlarının azalmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Decker CF, Parenti DM. Invasive aspergillosis in patients with HIV infection: Report of two patients and a review of literature. J Acquir Immune Defic Syndr 1991;4: 603-6.
2. Lortholary O, Meyohas MC, Dupont B, et al. Invasive aspergillosis in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome: Report of 33 case. Am J Med 1993;95: 177-87.

3. Carrazana EJ, Rossitch E, Morris J. Isolated central nervous system aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. Clin Neurol Neurosurg 1991;93-3: 227-30.
4. Reik RA, Rodriguez NM, Hensley GT. Infections in children with human immunodeficiency syndrome: an autopsy study of 30 cases in south Florida, 1990-1993. Pediatric Pathology & Laboratory Medicine. 1995;15 (2):269-81.
5. Van der Knaap MS, Valk J, Jansen GH, Kapelle LJ, Van Nieuwenhuizen O. Neuroradiology 1993;35:567-72.
6. Casey At, Wilkins P, Uttley D. Aspergillosis in neurosurgical practice. Br J Neurosurg 1994;8(1):31-9.
7. Boon Ap, O'Brain D, Adams DH. 10 year review of invasive aspergillosis detected at necropsy. J Clin Pathol 191;44:452-4.
8. Walmsey S, Devi S, King S, Schneider R, Richardson S, Ford-Jones L. Invasive aspergillosis infections in a pediatric hospital: a ten year review. Pediatr Infect Dis J 1993;12:673-82.
9. Lackner H, Schwinger W, Urban C, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) for treatment of disseminated fungal infections in two infants of very low birth weight. Pediatrics 1992;89:1259-61.
10. Denning DW. Epidemiology and pathogenesis of systemic fungal infections in the immunocompromised host. J Antimicrob Chemother 1991;28 (Suppl):1-16.
11. Lammens M, Robbertecht W, Waer M, Carton H, Dom R. Purulent meningitis due to aspergillosis in a patient with systemic lupus erythematosus. Clin Neurol Neurosurg 1992;94(3):247-50.
12. Gordon MA, Holzman RS, Senter H. *Aspergillus oryzae* meningitis. JAMA 1976;235:2122-3.
13. Walsh TJ, Hier DB, Caplan LR. Aspergillosis of the central nervous system: clinicopathological analysis of 17 patients. Ann Neurol 1985;18(5):574-82.
14. Beal ME, O'Carroll CP, Kleinman GM, Grossman RI. Aspergillosis of the nervous system. Neurology 1982;32 (5):473-9.
15. Haran RP, Chandy MJ. Intracranial aspergillus granuloma. Br J Neurosurg 1993;7(4):383-8.
16. Torre-Cisneros J, Lopez OL, Kusne S, et al. CNS aspergillosis in organ transplantation: a clinicopathological study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56(2):188-93.
17. Hajjar J, Brunon J, Jaubert J, et al. Cerebral aspergillosis. Apropos of 4 cases. Neurochirurgie 1987;33 (2):142-7.
18. Mori T, Ebe T. Analysis of cases of central nervous system fungal infections reported in Japan between January 1979 and June 1989. Intern Med 1992;31(2):174-9.
19. Boon AP, Adams DH, Buckels J, McMaster P. Cerebral aspergillosis in liver transplantation. J Clin Pathol 1990; 43:114-8.
20. Van der Wyngaert FA, Sindic CJM, Rousseau JJ, Fernandes XFG, Brucher JM, Laterre EC. Spinal arachnoiditis due to *Aspergillus* meningitis in a previously healthy patient. J Neurol 1986;233:41-3.
21. Gotoff SP. Infections of the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). Nelson textbook of Pediatrics. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1996; 514-60.
22. Mouy R, Ropert JC, Donadieu J, Hubert P, de Blic J, Revillon Y, et al. Granulometose septique chronique revelee par une aspergillose pulmonaire. Archives de Pediatrie 1995;2(9):861-4.

Yazışma Adresi:

Dr. Zeynep ŞIKLAR

Paris Cad. 11/3 Başkent Apt.

06540 Kavaklıdere-ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 25.04.1997 Kabul Tarihi: 23.09.1997