

## Akut Lenfoblastik Lösemili Hastada Gelişen ve Ampirik Yaklaşımla Tedavi Edilen Multipl Odaklı Beyin Apsesi Olgusu

Erdal KURTOĞLU<sup>a,1</sup> Taha HİDAYETOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı ve,

<sup>2</sup> İç Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA

### ÖZET

**Amaç:** İmmünsüprese hastalarda görülen en önemli enfeksiyonlardan biri de beyin absesidir. Etiyolojik ajanlar arasında başlıcaları bakteriler (enterobakteriler, nokardia), funguslar ve protozoonlar (toksoplazma) sayılabilir. Çoğu zaman uygulanan antimikrobiyal tedaviye rağmen mortalite yüksektir. Bu nedenle, beyin apsisi antimikrobiyal tedavi ile iyileşen akut lenfoblastik lösemi hastayı sunmayı amaçladık.

**Olgu:** Akut lenfoblastik lösemi tanısı konulan hastada kemoterapinin 27. gününde ani gelişen ateş, baş ağrısı, kusma, bulantı ve yüzün sağ yarısında sensorimotor kayıp gelişti. Magnetik rezonans (MR) görüntülemesinde multipl beyin apsisi saptanan hastaya sefepim, amikasin, flukanazol ve metronidazol kombinasyonu başlandı. Üçüncü günde ateşi düşmeyen ve klinik düzelmeyen hastanın tedavisine vankomisin eklendi. Bu kombinasyon tedavisinin 3. gününde de düzelmeyen hastanın tedavisinden flukanazol çıkarılarak yerine liposomal amfoterisin B eklendi. İkinci günde hastanın ateşi düşerken nörolojik bulguları kayboldu. Kontrol MR' da apse odaklarının tümüyle kaybolduğu saptandı.

**Sonuç:** Olgumuz mortalitesi oldukça yüksek olan beyin apsisinin ampirik yaklaşımla başarı ile tedavi edilmiş olduğu için sunulmuştur.

©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**Anahtar kelimeler:** Lösemi, Beyin Apsesi, Nötropeni.

### ABSTRACT

#### Multiple Brain Abscesses of an Acute Lymphoblastic Leukemia Patient Treated by Empiric Antibiotic Treatment

**Objective:** One of the infections seen in neutropenic patients is brain abscess. Bacterias (*Enterobacteriaceae*, *Nocardia*), fungi and protozoa (toksoplazma) are the common etiologic agents. Mortality is extremely high in spite of antimicrobial therapy. So we intended to present an acute lenfoblastic leukemia patient with brain abscess.

**Case:** Twenty-seven years old female with acute lymphoblastic leukemia suddenly developed fever, headache, nausea, vomiting and sensorymotor loss on the right side of her face on the 27th day of chemotherapy. Combination of cefepime + amikacin + fluconazole + metronidazole was started after the detection of multiple lesions of brain abscess by magnetic resonans imaging (MRI). Vancomycin was added to the combination on the 3rd day since fever was still high and clinical signs and symptoms persisted. On the 3rd day of new combination fluconazole was discarded and liposomal amphotericin B was added instead. On the 2nd day of liposomal amphotericin B fever and neurological signs and symptoms disappeared. Control MRI revealed no abscess lesions.

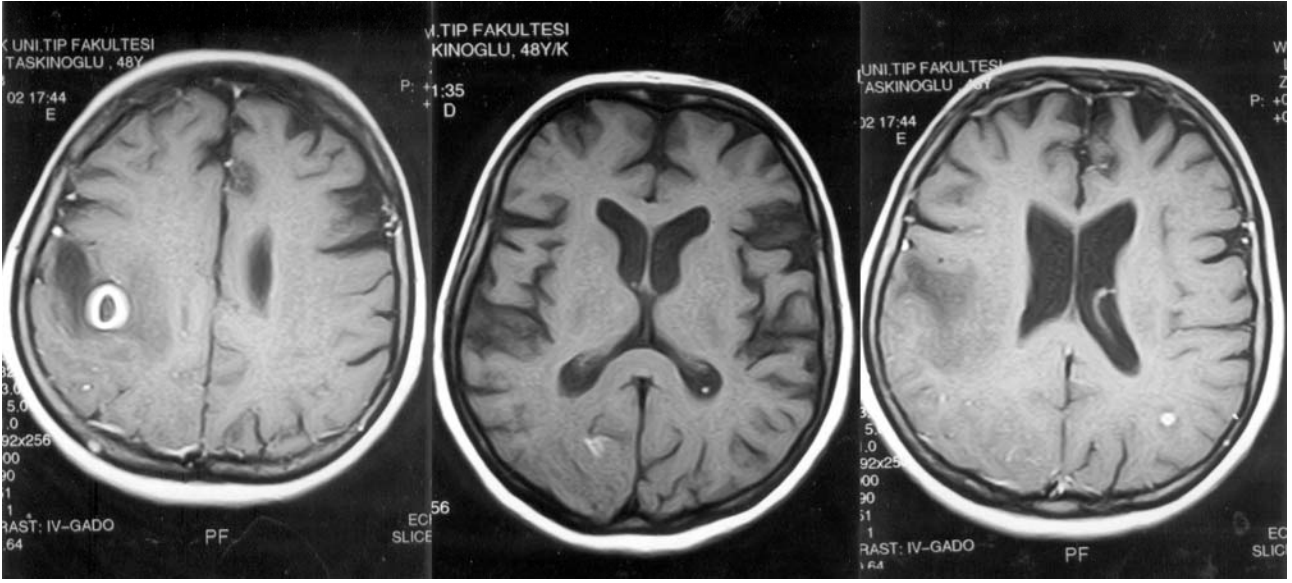
**Conclusion:** We presented this case since brain abscess has a high mortality rate in neutropenic patients and it was treated successfully by ampirical antimicrobial approach. ©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**Key words:** Leukemia, Brain Abscess, Neutropenia.

Sitotoksik kemoterapi sonrası ortaya çıkan nötropeni oldukça önemli bir problemdir. Nötropeni gelişen hastaların çoğunluğunda enfeksiyon gelişir (1). Özellikle nötrofil sayısının  $500/\mu\text{L}$ ' nin altına düştüğü durumlarda enfeksiyon riskinde belirgin bir artış olur (2). Nötropeniye bağlı olarak hastalarda sıklıkla pnömoni, yumuşak doku enfeksiyonu, perirektal enfeksiyon, primer bakteremi ve santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları gibi birçok ciddi enfeksiyon görülebilir. İmmünsüpresif bir hastada enfeksiyona yol açan mikroorganizmalar oldukça çeşitlidir. Bunlar arasında başlıcaları bakteriler (enterik bakteriler, nokardia), funguslar ve protozoonlar (toksoplazma) sayılabilir (3). İmmünsüprese hastalarda görülen en önemli enfeksiyon çeşitlerinden biri de beyin absesidir. Apse lezyonları genellikle beyin dokusunda

multipl yerleşimlidir (3). Beyin absesinin hangi mikroorganizmaya bağlı olarak geliştiği kemoterapinin immün sistemde neden olduğu bozukluğa göre tahmin edilebilir(4). T-lenfosit defekti veya mononükleer hücre fagositoz bozukluğu olan hastalarda hastane enfeksiyonuna sıklıkla rastlanır. Bu tür hastalarda karşılaşılan en önemli etiyolojik ajanlar *Toxoplasma gondii* ve *Nocardia asteroides*' tir (4, 5). Nötrofil defektlerinin olduğu hastalarda ise en önemli neden kemoterapidir. Olgularda enterik bakteriler ve *Pseudomonas aeruginosa*' ya bağlı enfeksiyonlar genellikle menenjite ikincil olarak görülürler. Beyin apseline yol açan birçok fungus tanımlanmış olmasına rağmen en sık karşılaşılan etken *Aspergillus*, *Mucoraceae* ve *candidadır* (4).

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Erdal Kurtoglu, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı, KONYA



**Şekil 1.** Sol frontal, sol parietookspital ve sağ oksipital loblarda multipl apse lezyonları

Multipl beyin apseleri olan akut lenfoblastik lösemili olguyu başarı ile tedavi edildiği için, sunulması literatüre katkısı açısından uygun bulundu.

## OLGU

Ellisekiz yaşında bayan hasta L1 alttipi akut lenfoblastik lösemi tanısı ile yatırıldı. Hastaya siklofosfamid, daunorubisin, L-asparaginaz, vinkristin ve prednizolondan oluşan Türk Lösemi Grubu kemoterapi protokolü uygulandı. Hastaya haftada bir kez profilaksi amacı ile olmak üzere 4 kez intratekal metotratsat uygulandı. Kemoterapinin 27. gününe kadar herhangi bir problemle karşılaşmadı. 27. günde gerçek nötrofil sayısı 400/µL iken hastada ateş (39°C), baş ağrısı, bulantı, kusma ve ağız çevresinde uyuşma ortaya çıktı. Fizik muayenede yüzün sağ yarısında sensorimotor kayıp ve sağ nazolabial sulkus kaybı dışında bulgu saptanmadı. Hastanın gerçekleştirilen magnetik rezonans (MR) görüntülemesinde sağ parietal lobun beyaz cevherinde radyolojik olarak apse ile uyumlu 2 cm çapında bir adet ve sol frontal, sol parietookspital ve sağ oksipital loblarda 1 cm çapında multipl apse lezyonu saptandı (Fotoğraf 1,2 ve 3). Lomber ponksiyonda lösemik infiltrasyona rastlanmadı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) berrak ve renksizdi. BOS'un biyokimyasal incelemesinde; glukoz 75 mg/dl, total protein 25 mg/dl, sodyum 144 mEq/L, potasyum 3.2 mEq/L ve pH 7.35 bulundu. Eş zamanlı kan glukoz değeri 115 mg/dl idi. Hücre sayısı 5/µL ve hücreler mononükleerdi. BOS ve kan kültürlerinde herhangi bir bakteri ve/veya fungus izole edilmedi. Serolojik incelemede muhtemel etkenlere yönelik seropozitiflik saptanmadı.

Hastaya ampirik olarak Sefepim (4 g/gün 2 dozda, iv), amikasin (1 g/gün tek doz, iv), flukanazol (400 mg/gün, PO) ve metranidazol (2 g/gün 2 dozda, iv) kombinasyonu başlandı. Tedavinin 3. gününde herhangi bir klinik düzelme saptanmadı. Ateş 38.5°C düzeyinde seyretti. Tedaviye vankomisin (2000 mg/gün 4 dozda, iv) eklendi. Ancak 3. günde de herhangi bir düzelme saptanmadı. Flukanazol kombinasyonundan çıkarıldı ve yerine liposomal amfoterisin B (8 mg/kg/gün tek dozda, iv) eklendi. Liposomal amfoterisin B tedavisinin 2. gününde hastanın ateşi normale döndü. Nörolojik bulgulardaki ilk

düzelme ise ancak tedavinin 7. gününde saptandı. Liposomal amfoterisin B tedavisinin başarısı etiyolojik ajanın fungal olabileceğini düşündürmektedir. Kontrol MR'da sağ parietal lobtaki 2 cm çapındaki lezyonun çapının 1 cm'ye gerilediğini

ve diğer loblardaki 2 cm çapındaki multipl lezyonların kaybolduğunu gördü. İki hafta sonra hastanın tüm nörolojik semptom ve bulguları kaybolurken çekilen MR'da lezyon yerlerindeki gliosis dışında tümüyle normaldi.

## TARTIŞMA

Hematolojik malinitesi olan hastalarda pnömoni, yumuşak doku enfeksiyonu, perirektal enfeksiyon, primer bakteriyemi ve SSS enfeksiyonları gibi birçok ciddi enfeksiyon uygulanan kemoterapotik ajanlara bağlı gelişen nötropeni nedeniyle sıklıkla görülebilmektedir. Bu enfeksiyöz hastalıklarda en sık izole edilen etkenler gram-negatif çomaklardır (*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Escherichia coli* ve *Proteus*) (6). Fakat son 15 yılda gram-pozitif bakterilerin (stafilokoklar, enterokoklar ve *Corynebacterium*) neden olduğu enfeksiyonlar artış göstermiştir. Gram-pozitif patojenlerin etkinliğinin artmasının en önemli nedeni damar içine yerleştirilen kateterlerin kullanımının artmasıdır (2, 7). İnvaziv fırsatçı fungal enfeksiyonlar da (*Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus spp*, *Histoplasmosis*, *Coccidioides*) hematolojik malinitesi olan hastalarda oldukça sık görülür ve mortalite oranı da bu olgularda yüksektir. Yaygın olarak karşılaşılan diğer etiyolojik ajanlar *Toksoplasma*, *Nocardia* ve enterik bakterilerdir. SSS'nde görülen enfeksiyonlar bazı olgularda immun sistemin baskılanmasına bağlı, bazı olgularda ise intratekal girişimler nedeniyle meydana gelmektedir. Günümüzde kullanılmakta olan antimikrobiyal ajanların kan-beyin engelini aşmasının kısıtlı olması nedeni ile SSS enfeksiyonlu hastalarda çoğunlukla prognoz kötü bir seyir gösterir (8, 9). SSS'nde görülen fungal enfeksiyonların bir özelliği ise akciğer tutulumunun da eş zamanlı olarak görülmesidir (8, 10, 11). Multipl intratekal girişim gerçekleşen olgumuzda nörolojik semptomlar ve MR'da saptanan multipl apse görünümümlü lezyonlar nedeniyle beyin apseleri düşünüldü. Beyin abselerinin en sık görüldüğü yer frontal ve temporal loblardır. Bunu sırası ile frontoparietal, parietal, serebellar ve oksipital loblar izler

(12). Olgumuzda hemen hemen tüm lokalizasyonlarda apseye rastlanmıştır. Beyin abselerinde cerrahi drenaj ve elde edilen apse materyalinin kültürü tanı ve tedaviye yardımcı olabilecek bir girişimdir (11,13). Çapı 2.5 cm' den küçük apseler için cerrahi tedavi düşünülmüdüğünden ve hastamız trombositopenik olduğu için cerrahi drenaj yapılmadı (14). Bu nedenle de kültür yapabileceğimize olanağımız olmadı. Hastada akciğer tutulumu saptanmadığı halde bu tür olgularda sıklıkla görülen invaziv fungal infeksiyonunda olabileceği düşünülerek; neden olabilecek olan tüm ajan patojenlere yönelik geniş spektrumlu bir antibiyotik kombinasyonu tedavi olarak uygulandı. İ Ayrıca intratekal girişim uygulanan lösemi olgularında beyin apsesinin geliştiği bildirilmiştir (15). Bu nedenle intratekal girişim gerçekleştirilen nötrojenik olgularda gelişebilecek beyin apsesi açısından dikkatli olmanın gereği ortaya çıkmaktadır. Etiyolojik etkenin serolojik veya kültür yöntemleri ile saptanabildiği, yardımcı klinik bilgilerin olduğu durumlarda uygun tedavi kombinasyonu başlanabilmektedir (11, 13, 16).

## KAYNAKLAR

1. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. Williams Hematology. 6th ed. New York: McGraw-Hill;2001. p.201.
2. Rubin M, Hathorn JW, Marshall D, et al: Gram-positive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. Ann Intern Med 108:30, 1988.
3. Dacey RGJr, Winn HR. Brain abscess and perimeningeal infections. İçinde: Stein HJ, Cline MJ, Daly WJ, eds. Internal Medicine. Boston: Little Brown;1983.p. 1213.
4. Gonzalez MI, Caballero D, Lopez C, Alburquerque T, Hernandez R, de la Loma A, Canizo C, Vazquez L, San Miguel JF. Cerebral toxoplasmosis and Guillain-Barre syndrome after allogeneic peripheral stem cell transplantation. Transpl Infect Dis 2000;2:145-149.
5. Escudier E, Cordonnier C, Poirier J. Infections of the central nervous system in malignant hemopathies. Rev Neurol 1986;142:116-125.
6. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ. Williams Hematology. 5th ed. New York: McGraw-Hill;1995. p.166.
7. Wade JC, Schimpff SC, Newman KA, Wiernik PH. Staphylococcus epidermidis: An increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. Ann Intern Med 1982; 97:503
8. Mahlknecht U, von Lintig F, Mertelsmann R, Lindemann A, Lubber M. Successful treatment of disseminated central nervous system aspergillosis in a patient with acute myeloblastic leukemia. Leuk Lymphoma 1997; 27:191-194.
9. Ng A, Gadong N, Kelsey A, Dennind DW, Leggate J, Eden OB. Successful treatment of aspergillus brain abscess in a child with

Ancak serolojik ve kültür yöntemlerinin yardımcı olmadığı, yardımcı klinik bulguların bulunmadığı durumlarda başlanabilecek geniş spektrumlu bir kombinasyon, tedavi giderlerini ve ilaç yan etkilerini artırabilmektedir. Bu nedenle klinik izlemin iyi kontrol edilebildiği, hastanın bulgularının yakın izlenebildiği durumlarda ampirik yaklaşım tercih edilebilir. Böylece gereksiz antibiyotiklerin kullanımı engellenebilir. Biz bu olguyu nötrojenik hastalarda çok yüksek bir mortaliteye sahip olan, çoğu zaman etiyolojik ajanın izole edilemediği ve cerrahi drenajın mümkün olmadığı durumlarda beyin apsesinin ampirik bir antibiyotik kombinasyonu ile tedavi edilebileceğini göstermek amacı ile sunduk.

## SONUÇ

Akut lösemili hastalarda yüksek mortalite ile seyreden beyin apsesi etiyolojik tanı metotlarının yardımcı olmadığı durumlarda ampirik yaklaşımla tedavi edilebilir.

acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Hematol Oncol 2000; 17: 497-504.

10. Okamoto K, Kuroiwa A, Yokoyama Y, Kamoda F, Kinumaki H, Shitara N. A case of cerebral aspergillosis associated with induction chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. No To Shinkei 1996; 48: 1047-1051.
11. BuxhoferV, Ruckser R, Kier P, Habertheuer KH, Tatzreiter G, Zelenka P, Dorner S, Sebesta C, Knops E, Hruby W, Hinterberger W. Successful treatment of invasive mould infection affecting lung and brain in an adult suffering from acute leukaemia. Eur J Haematol 2001; 67:128-132.
12. Nielsen H, Glydensted C, Harmsen A. Cerebral abscess. Aetiology and pathogenesis, symptoms, diagnosis, ad treatment. Acta Neurol Scand 1982 ; 65:609.
13. Coleman JM, Hogg GG, Rosenfeld JV, Waters KD. Invasive central nervous system aspergillosis: cure with liposomal amphotericin B, itraconazole, and radical surgery-case report and review of the literature. Neurosurgery 1995; 36: 858-863.
14. Mamelak AN, Mampalam TJ, Obana WG, Rosenblum ML. Improved management of multiple brain abscesses: a combined surgical and medical approach. Neurosurgery. 1995 ;36:76-85.
15. Erduran E, Yıldırım A, Gedik Y. Multiple fungal brain abscess in a child with acute myeloblastic leukemia. Pediatr hematol Oncol 1998; 15:463-466.
16. Akan H, Akova M, Ataoğlu H, Aksu G, Arslan O, Koç H. Rhodococcus equi and Nocardia brasiliensis infection of the brain and liver in a patient with acute nonlymphoblastic leukemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17:737-739.

Kabul Tarihi: 24.05.2004