

Hepatosplenik Kandidiazis (Bir Olgu Nedeniyle)

Dr. Hasan ÖZKAN, Dr. Haluk ATAÖĞLU,
Dr. Derya ÖZSÖKMEN, Dr. Selim KARAYALÇIN

Özet: Zayıflama, ateş (37-38°C), karında şişlik nedeniyle başvuran hastada yapılan incelemelerde karaciğer, dalak ve kemik iliği biyopsisi materyalinde *Kandida albicans* izole edildi ve aynı yerlerden alınan materyalin kültüründe üretildi. Bu yazıda kandidiazise predispoze edebilecek herhangi bir neden bulunamayan bir hastada tespit edilen sistemik kandidiazisin literatür bilgileri ışığında tanı ve tedavisi tartışıldı. Granülomatöz hepatitlerin ayrıca tanıdaki yeri vurgulamaya çalışıldı.

Anahtar Kelimeler: Sistemik kandidiazis, Hepatosplenik kandidiazis, Granülomatöz hepatitis.

Sistemik kandidiazise en sıklıkla *Kandida albicans* neden olur (1). Bu hastalarda altta yatan neden genellikle immünosupresif hastalıklar, antineoplastik kemoterapi için verilen sitostatik ajanların kullanımı sonucu gelişen immünsüpresyon ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle yapılan tedavi sonucu gelişen gastrointestinal kolonizasyondur. Son zamanlarda fungal enfeksiyonların tanısı, modern görüntüleme yöntemlerinin kullanılması, invaziv teknikler ve serolojik metodlardaki gelişmelere bağlı olarak giderek artmaktadır (2,3).

Bu makalede kandidiazis oluşması için altta yatan herhangi bir sebep bulunamayan karaciğer, dalak ve kemik iliği biyopsilerinde *Kandida albicans* izole edilen ve aynı yerlerden alınan materyalin kültüründe üretilen bir olgu sunulmuştur.

Summary: *HEPATOSPLENIC CANDIDIASIS*
The patient who came for treatment had losing weight, high fever (37-38°C), and swelling in the belly area and after the examination in the biopsy material of liver, spleen and bone marrow the candidia albicans is isolated, and got multibled in the culture of the material taken from the same places. In the light of the systemic candidiasis in literature diagnosis and treatment of the patient, who had no predisposed candidiasis by any means in this research, are being made. The place of the Granulomatous hepatitis in distinctive diagnosis is being tried to be emphasized.

Key Words: Systemic Candidiasis, Hepatosplenic Candidiasis, Granulomatous Hepatitis.

OLGU

H. A. (108/91) 72 yaşında kadın hasta. 6 ay öncesine kadar belirgin bir şikayeti yokken, zaman zaman ateş (37-38°C), terleme, kilo kaybı olan hastada son 4 aydır karında şişlik başlamış.

Fizik Muayene: Genel durumu orta olan 41 kg'lık hastada: TA: 100/70 mmHg, nabız: 68/dk. Karaciğer kosta yayını sağ MKH da 5 cm geçiyor ve ağrılı. Karında minimal asit vardı. Jinekolojik muayenesi: normal.

Laboratuvar: Tam idrar: normal, Hb: 14 gr, KK: 4.170.000, BK: 5300, Htk: %40, Sedim:26 mm/s, periferik yayma: %52 parçalı, %44 lenfo, %2 çomak, %1 eozinofil, %1 monosit, ALP: 245 u/l, SGOT: 114 KÜ, SGPT: 60 KÜ, GGT: 160 Ü/L. T. Prot: 5.6 gr, Alb:1.8gr. LDH: 444 U/L, Hepatit B ve C virüsü serolojik işa-



Şekil 1: Karaciğer Imprintinde Fungal Hyphea

retleri: negatif, IgG: 3400 mg/dl, IgA: 539 mg/dl, IgM: 275 mg/dl, Anti ds DNA: 4-6 Ü/MI, ANA: negatif, Renin: 1.5 ng/ml/s, Pl. kortizolü: 18.5 mikrog/% Na: 136 mmol/K, K: 3.1 mmol/L, Ca:8.8 mg/dl, Tifo grup aggl: negatif, Brucella aggl: 1/64 (+), Karın sıvısı: Dansite 1026, proteini 3 gr, Rivalta (+), Mikroskopi: Bol miktarda lenfosit, arada tek tük lökosit ve mezotel hücresi bulunmakta, sitolojik tanı: class I, lenfositten zengin karın sıvısı. Asit adi kültüründe üreme olmadı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğinde peritonoskopi yapıldı. Parietal periton ve barsak serozası normal görünümlü. Karaciğer sağ ve sol loblarında mikronodüler değişiklikler saptandı. Sol lobdan biyopsi alındı. Peritonda tbc'yi düşündüren değişiklikler görülmedi. Peritonoskopik bulgular kronik karaciğer hastalığını düşündürmektedir. Periton biyopsisi: normal PPD: (-), PA Akc. grafisi: Normal.

Abdominal USG: Diffüz hepatomegali ve karında minimal asit. Rektoskopi, kolon grafisi, kolonoskopi: Normal. Abdominal CT: Hepatomegali.

İki kez yapılan perkütan karaciğer biyopsisi ve peritonoskopi ile alınan biyopsi materyalle-

rini, histopatolojik incelemesi granüloamatöz hepatitis olarak değerlendirildi. Alınan karaciğer dokusu Luevenstein besi yerine ekildi, 3 ayda üreme olmadı. A.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında karaciğer ve kemik iliği biyopsisi ile dalak ponksiyon materyalinde kandida albicans izole edildi ve kültürlerde üretildi (Şekil-1). Hazırlanan preparatlar Calcoflor-Wright ile boyandıktan sonra Fungal hyphea görüldü.

Hepatosplenik kandidiazis tanısı konan hastaya ilk önce Amfoterisin B başlandı. (45 mg/gün olacak şekilde Fungizone amp 3x2 cc, 500 ml izotonik içinde 24 saat İ.V. verildi). Bir hafta kullanılmasına karşın hastada düzelme gözlenmedi. Bunun üzerine Flucanazol tedaviye eklendi. Triflucan kapsül 2x200 mg şeklinde verildi. Bir hafta daha ikili ilaç uygulamasına devam edildi. Tedavinin belirgin etkisi gözlenmedi. Genel durumu kötü olan hasta kendi isteği üzerine taburcu edildi. Taburcu olduktan 10 gün sonra ex olduğu öğrenildi.

TARTIŞMA

Hepatosplenik kandidiazis ilk kez 1980'li yılların başında bildirilmeye başlandı. 1988 yılına kadar literatürde 73 vaka yayınlanmıştır (4,5,6). Bu yayınlanan vakalarda kandidiazis ile birlikte neoplastik hastalıklar özellikle hematolojik malign hastalıklar sık bildirilmektedir. Hepatosplenik kandidiazis bulunan bu 73 hastanın 68'inde altta yatan hastalığın yada sitostatik kemoterapinin neden olduğu ciddi granülositopeni dikkati çekiyordu.

Bizim olgumuzda malignite, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve sitostatik kemoterapik ajan kullanımı yoktu. Vakamızda granülositopeni mevcut değildi.

Transaminazların (SGOT, SGPT) artışı kandida septisemisinde karaciğer tutulum belirtisinin en erken göstergesidir. Genellikle ultrason ve CT ile karaciğer ve dalaktaki fokal

odakların gösterilmesinden önce tesbit edilir. Ciddi granülositopeninin 2. ve 3. haftasının sonunda yavaş ve genellikle sürekli GGT ve AP'nin artışı ayırıcı tanıda hepatosplenik kandidiazisi akla getirmelidir (2).

Hastamızda transaminazlar, GGT ve AP hafif derecede yükseldi ve sürekli yüksek seyretti. Abdominal USG ve CT'de belirgin bir fokal lezyon dikkati çekmiyordu.

Hepatosplenik kandidiazis'in tanısı sadece biyopsi ile konulabilir. Perkütan karaciğer biyopsisi sıklıkla yanlış negatif olabilir Laparoskopik yada açık karaciğer biyopsisinin başarı şansı daha yüksektir (6,7). Apselerin adi kültürü sıklıkla sterildir (4,6,8). Literatüre göre karaciğer biyopsi kültürlerinin yanlış negatif gelmesi sıklıkla uygun olmayan teknik kullanımı veya daha önce sistemik antifungal ilaç kullanımına bağlı olabilir (4,6,7). Hastamız daha önce sistemik antifungal ilaç almamıştı. İki kez yapılan perkütan karaciğer biyopsisi granülomatöz hepatit olarak geldi ve etyolojisi histopatolojik olarak kandidadan şüphe edilmedi. Ancak karaciğer, dalak ve kemik iliğinden yapılan imprintler mantar duvarına spesifik özel bir boya ile boyamada kandida tespit edildi. Daha sonra kültüründe kandida albicans üretildi.

Çeşitli endikasyonlarla yapılan karaciğer biyopsilerinin %2.5 ile 9'unda granülomatöz hepatitis nedenlerinin başlıcaları viral, riketsiyal, spiroketal, bakteriyel, fungal parazitik, ilaç ve kimyasal ajanlara karşı oluşan hipersensitivite granülomları ve etyolojisi bilinmeyen granülomatöz hastalıklardır. Otopsi yapılan diseminan kandida albicans vakalarının 3/4 ünden daha fazlasında karaciğer etkilenir. Kandida albicansın neden olduğu hepatik granülomları ve mikroapseler en sık rastlanan histolojik lezyonlar olup kandida albicans karaciğerde gösterilebilir (10).

Kandidiazis profilaksisinde ve akut veya subakut infeksiyonunda erken tedavi için kandidiazise karşı en etkili ajanın flukonazole olduğunu belirten yayınlar vardır. Erken dönemde flukonazole, dissesmine kandidiazisde Amfoterisin B kadar etkilidir. Hastalığın geç döneminde Amfoterisin B'ye göre daha az etkindir (9). Flukonazole bir triazoledir. Sterol sentezi-ne etkilidir. Sterol 14-alfa-demetilazı inhibe eder. Bu şekilde sitoplazmik membran için ergosterolün biyosentezini tahrip ederler ve 14 alfa metil sterollerin birikimine yol açarlar. Bu durumda membran bağımlı enzim fonksiyonlarını bozarlar ve mantarların çoğalmasını ve büyümelerini önlerler. Diğer bir antifungal ajan olan Amfoterisin B'nin etkisi de yine sterol ve ergosteroller ile olur. Membran permeabilitesini bozarak candida albicans ve diğer mantarların çoğalmalarını önlerler (11). Amfoterisin B'nin başlıca yan etkileri ateş ve azotemidir. Ateş ilk 1-2 saat içinde olur. 3-4 saat sonra düşer. Dispne ve taşikardi nadir görülür. Hastaların %80'inde görülen azotomi geçici olup doz bağımlıdır. Flukonazole'nin en yaygın yan etkisi gastrointestinal sistem üzerine olup; bulantı, kusma ve ishaldir (11).

Bizde hastamızı hastalığın geç döneminde olduğunu kabul ederek önce amfoterisin B belirgin bir cevap alamayınca buna Fluconazole ekleyerek tedaviye çalıştık. Ancak hasta tedavinin 15. gününde kendi isteği üzerine, tedavisine belirgin bir cevap alınamaması gerekçesi ile taburcu edildi. Hastaneden çıktıktan 10 gün sonra ex oldu.

Sonuç olarak hepatosplenik kandidiazis düşülen hastalarda karaciğer, dalak ve kemik iliği biyopsi materyalinin kültürünün ve imprintinin incelenmesinin önemli bilgiler vereceği düşüncesindeyiz. Ayrıca granülomatöz hepatitlerin ayırıcı tanısında ülkemiz için tüberkülozdan sonra akla gelmesi gereken önemli nedenlerden teki de hepatik kandidiazisdir. Bunun zamanında tespiti önemlidir. Çünkü tüberküloz dışı granülomatöz hepatitlerde deneme tedavisi olarak steroid verilmesi halinde hepatik kandidiazis fatal seyretmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cole TG, Lynn KT, Seshan KR: Evaluation of murine model hepatic candidiasis. *J Clin Microbiol* 1990; 28; 1828-41.
2. Van Eijff M, Essink M, Roos N, Hiddeman W, Buchner TH, Van de Loof: Hepatosplenic candidiasis, a late manifestation of candida septicemia in neutropenic patients with hematologic malignancies. *Blut* 1990;60:242-48.
3. Warnock DN: Immunological and other defects predisposing to fungal infection in the compromised host. In Warnock DW, Richardson MD (eds): *Fungal infection in the compromised patient*. Wiley, New York, pp 29-47, 1982.
4. Haron E, Feld R, Tuffnell P, Patterson B, Hasselbalh R, Matlow A: Hepatic candidiasis: An increasing problem in immunocompromised patients *Am J Med* 1987; 83:17-26.
5. Jones JM: Granulomatous hepatitis due to candida albicans in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1981; 94:475-77.
6. Thaler M, Pastaki B, Shawker TH, O'Leary T, Pizzo PA: Hepatic candidiasis in cancer patients: The evolving picture of the syndrome. *Ann Intern Med* 1988;108X88-100.
7. Stuart CG, Watts JC, Veneri RJ, Chandler FW: Focal hepatic candidiasis with perihepatic adhesions: Laparoscopic and immunohistologic diagnosis. *Gastroenterology* 1990;99:214-17.
8. Tashjian LS, Abramson JS, Peacock JE: Focal hepatic candidiasis: A distinct clinical variant of candidiasis in immunocompromised patient. *Rev Infect Dis* 1984;5: 689-703.
9. Walsh TJ, Aoki S, Mechinaud F, Bacher J, Lee J, Rubin M, Pizzo PA: Effect of preventive, early, and late antifungal chemotherapy with fluconazole in different granulocytopenic models of experimental disseminated candidiasis. *J Infect Dis* 1990;161: 755-60.
10. Sherlock S: *Disease of the liver and biliary system*. 8 ed, Blackwell scientific publications, pp 557-8, 1989.
11. Bennett JE: Antifungal agents. In: *The pharmacological basis of therapeutics* (eds) Goodman Gilman A. Pergamon press, pp 1165-72, 1990.