

Hepatosplenic Candidiasis with Generalized Cutaneous Nodular Lesions: A Case Report

Ciltte Yaygın Nodüler Lezyonlarla Birliktelik Gösteren Hepatosplenik Kandidiyazis: Olgu Sunumu

Ayşe Karakaş¹, Engin Tutar², Gülnur Tokuç², Sedat Öktem¹, Perran Boran²

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Abstract

Hepatosplenic candidiasis (HSC), also commonly known as chronic disseminated candidiasis, is a distinct form of disseminated *Candida* spp. infection, with predominant involvement of the liver, spleen and occasionally the kidneys. It is detected with increasing frequency in patients who developed neutropenia after chemotherapy in childhood cancers. A definitive diagnosis is made by producing the pathogen in culture or showing the pathogen in biopsy specimens. The basic approach in treatment is the use of parenteral amphotericin B. In this paper, a case of a 7 year old patient who developed a large number of nodular lesions on his back and arms in febrile neutropenic episodes while receiving chemotherapy with a diagnosis of stage 4 neuroblastoma is presented. The patient, who was diagnosed with the HSC after radiological tests and blood cultures but did not respond to treatment with amphotericin B, was only treated with caspofungin for a long time. (*J Pediatr Inf 2013; 7: 39-42*)

Key words: Child, hepatosplenic candidiasis, neuroblastoma

Özet

Kronik yaygın (dissemine) kandidiyazis olarak da bilinen hepatosplenik kandidiyazis (HSC) karaciğer, dalak ve böbreği tutan invazif mantar enfeksiyonudur. Çocukluk çağı kanserlerinde uygulanan kemoterapi sonrası nötrope-ni gelişen hastalarda, giderek artan sıklıkta tespit edilmektedir. Kesin tanı kan ve doku kültürlerinde patojenin üretilmesi veya biyopsi örneklerinde etkenin gösterilmesi ile konur. Temel tedavi yaklaşımı parenteral amfoterisin B uygulamasıdır. Bu yazıda; evre 4 nöroblastom tanısı ile kemoterapi almakta iken, febril nötrope-ni atağı esnasında gelişen hepatosplenik kandidiyazis nedeniyle sırtında ve kollarında çok sayıda nodüler lezyonlar gözlenen 7 yaşında bir olgu sunulmuştur. Radyolojik tetkikler ve kan kültürü ile HSC tanısı alan ancak amfoterisin B tedavisine yanıt vermeyen hasta, uzun süre uygulanan kaspofungin ile tedavi edilebilmiştir. (*J Pediatr Inf 2013; 7: 39-42*)

Anahtar kelimeler: Çocuk, hepatosplenik kandidiyazis, nöroblastom

Received/Geliş Tarihi:
28.05.2012

Accepted/Kabul Tarihi:
01.07.2012

Correspondence
Address

Yazışma Adresi:

Dr. Engin Tutar
Marmara Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, İstanbul, Türkiye
Phone: +90 216 456 45 20
E-mail:
engin_tutar@hotmail.com

©Copyright 2013 by
Pediatric Infectious Diseases
Society - Available online at
www.cocukenfeksiyon.com

©Telif Hakkı 2013
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları
Derneği - Makale metnine
www.cocukenfeksiyon.com
web sayfasından ulaşılabilir.
doi:10.5152/ced.2013.09



Giriş

İnvazif fungal enfeksiyonlar, kanser hastalığı olan bağışıklığı baskılanmış çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hepatosplenik kandidiyazis (HSC) özellikle karaciğer ve dalağı tutan yaygın kandida enfeksiyonudur. Çocukluk çağı kanserlerinde uygulanan kemoterapi sonrası nötrope-ni gelişen hastalarda, giderek artan sıklıkta tespit edilmektedir (1). Hepatosplenik kandidiyazisin bilinen en yaygın hazırlayıcı faktörü, nötrope-ninin (polimorf nüveli lökosit $<500/mm^3$) uzun, genellikle 10 günden fazla sürmesidir (2, 3). HSC'nin önemli semptom

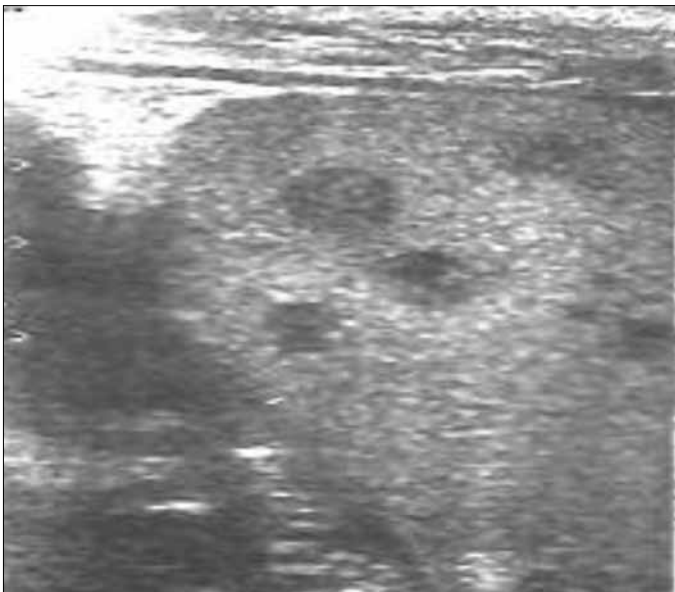
ve bulguları olarak, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine dirençli ateş, bulantı ve karın ağrısı sayılabilir (4).

Bu yazıda; nöroblastom nedeniyle kemoterapi almakta iken gelişen febril nötrope-ni atağı esnasında sırtında ve kollarında çok sayıda nodüler lezyonlar ortaya çıkan, kan kültürü ve radyolojik görüntüleme bulguları ile HSC tanısı almış bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Evre 4 nöroblastom tanısı ile tedavi almakta olan 7 yaşındaki kız hastada, uygulanan kemote-

rapi protokolünün 2. küründen 10 gün sonra febril nötropeni atağı gelişti. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin 7.2 g/dL, hematokrit %23.5, lökosit $300/\text{mm}^3$, mutlak nötrofil sayısı $150/\text{mm}^3$ trombosit $153000/\text{mm}^3$ idi, periferik yaymada atipik hücre saptanmadı. Eritrosit sedimentasyon hızı 75 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) 73.3 mg/L saptandı. Aspartat transaminaz (AST) 25 IU/L, alanin transaminaz (ALT) 17 IU/L, total bilirubin 0.27 mg/dL idi, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, kalsiyum, fosfor, magnezyum ve koagülasyon testleri normal düzeylerde bulundu. Serum immünglobulin değerleri normal sınırlardaydı. Hepatit A virüsü (HAV), hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV) ve insan bağışıklık yetmezlik virüsüne (HIV) yönelik tetkiklerde, aşılarmaya bağlı anti-HBs pozitifliği dışında özellik saptanmadı. Kültürleri alınan hastaya febril nötropeni atağı için ampirik olarak meropenem tedavisi başlandı. Antibiyotik tedavisinin 72. saatinde ateşi devam eden hastanın tedavisine amikasin eklendi. Alınan kan, idrar ve gayta kültürlerinde erken üreme saptanmadı. Tedavinin 8. gününde ateşin devam etmesi ve mukozit gelişmesi üzerine, almakta olduğu antibiyotiklere ek olarak flukonazol başlandı. Nötropenin 20. gününde, (lökosit $560/\text{mm}^3$, mutlak nötrofil sayısı $80/\text{mm}^3$) hastanın sırtında ve kollarında yaklaşık 1x1 cm, ağrılı, fluktuasyon veren çok sayıda nodüler lezyonlar saptandı, drene edildi, fakat yara yeri kültüründe üreme olmadı. Nötropenin 1. ayında ateşleri halen devam eden, fizik muayenesinde hepatosplenomegali gelişen ancak karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olmayan hastanın batin ultrasonografisinde (USG) hepatosplenomegali, dalak ve karaciğerde, en büyüğü 10 mm olan hipoekoik lezyonlar belirlendi (Resim 1). Toraks tomografisinde özellik saptanmazken batin tomografisinde, batin USG ile uyumlu olarak, karaci-



Resim 1. Batin USG'de, dalakta mikroapselerin görünümü

ğer ve dalakta multipl kistik lezyonlar (mikroapseler) saptandı, drenaja uygun olmadığı ifade edildi (Resim 2, 3). Hepatosplenik kandidiyazis ön tanısı ile uygulanmakta olan flukonazol tedavisine yanıt vermediği düşünülerek lipozomal amfoterisin B tedavisine geçildi. Amfoterisin B tedavisi sırasında alınan kan kültüründe *Candida* spp. üredi ancak antibiyogram yapılmadığı için uygun olan antifungal ajan belirlenemedi. Ateşin devam etmesi nedeniyle amfoterisin B direnci düşünülerek kaspofungin tedavisine geçildi. Kaspofungin tedavisi ile hastanın genel durumunda düzelme ve ateş yanıtında azalma gözlemlendi, kaspofungin tedavisinin 38. gününde ateş tamamen kontrol altına alındı, tedavi sürecinde ciltteki nodüler lezyonlar ile dalak ve karaciğerdeki apselerin boyut ve sayısında belirgin gerileme gerçekleşti. Lezyonların görüldüğü ilk batin tomografisinden sekiz ay sonraki görüntülemeye



Resim 2. Batin BT'de, karaciğerde mikroapselerin görünümü



Resim 3. Batin BT'de dalakta mikroapselerin görünümü

apseler tamamen kayboldu. Kaspofungin tedavisi toplam olarak 9 ay kadar uygulandı. Kaspofungin tedavisi kesildikten sonraki 2 ay süresince kandidiyazis nüksü gelişmedi. İlk kemoterapi protokolü sonrasında kemik metastazı saptanan hastanın tedavisine halen nüks kemoterapi protokolü ile devam edilmektedir.

Tartışma

Hepatosplenik kandidiyazis (kronik yaygın kandidiyazis) daha çok hematolojik olmak üzere malin hastalığı olan çocuklarda, nötropenik dönemde, özellikle de nötrofil sayısının düzelmeye başladığı süreçte gözlenmektedir (1, 5). Ancak her zaman sistemik kandidiyazisi kolaylaştırıcı, eğilim yaratan bir etken bulunmayabilir (6, 7). HSC insidansı tam olarak bilinmemektedir, son yıllarda arttığı ve bu artışın hematolojik malin hastalıklarda, özellikle lösemilerde daha yoğun uygulanan kemoterapi protokollerine bağlı olarak ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (2, 3). HSC'nin patogenezi iyi anlaşılammıştır, fakat enfeksiyon kaynağının yüksek olasılıkla gastrointestinal kanaldaki kolonizasyon olduğu düşünülmektedir. İmmün sistemi baskılanmış ve nötropeni dönemindeki hastalarda gastrointestinal kanal boyunca ülserasyon ve mukozit varlığı, mantarların yayılmasını kolaylaştırmaktadır (5, 8). *Candida* yayılımı muhtemelen kemoterapi esnasında veya kemoterapi verilmesini takiben olur. Fakat nötropenik hastada enfeksiyona immün ve inflamatuvar yanıtın yetersizliğinden dolayı, nötropeni düzelmeye başlayınca kadar klinik tablo ortaya çıkmaz (2). Risk faktörleri arasında akut lösemiler, daha nadir olmakla birlikte diğer solid tümörler, uzamış nötropeni, damar içi kateter uygulaması, mukozal bariyerlerin bozulması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sayılabilir (5). HSC semptom ve bulguları, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine cevap vermeyen ateş, bulantı ve karın ağrısıdır (4). Bazen eritemli zemin üzerinde aniden beliren, küme yapan püstüller ve nodüller şeklinde de bulgu verebilir. Evre 4 nöroblastom tanılı nötropenik olgumuzda da geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen düşmeyen ateş, bulantı, kollarında ve sırtında yaklaşık 1x1 cm çapında nodüler oluşumlar mevcuttu. Laboratuvar bulgusu olarak alkalin fosfatazda yükselme saptanabilir ve bu yükseklik aylarca devam edebilir (5). Daha nadir olarak ALT, AST ve bilirubin yüksekliği saptanabilir (1, 5). Hastamızın izlem boyunca karaciğer fonksiyon testlerinde herhangi bir yükselme olmadı. Tanısı zor olmasına rağmen, uzun süren nötropeni döneminin düzelmeye fazında ateşin gelişmesi, HSC'yi akla getirmelidir (1, 9). Kesin tanı; kan kültürü, doku kültürü veya biyopsi materyalinde kandidanın gösterilmesi ile konur. Hastaların ancak %20'sinde kan kültürleri pozitifdir. Biyopsi altın standart olmasına karşın çoğu hastada trombositopeni nedeni ile yapılamamaktadır. HSC tanısında, USG ve bil-

gisayarlı tomografi (BT) çok önemli tetkikler olmakla birlikte manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Seri USG uygulaması, erken tanı ve tedavi takibinde faydalı olabilir. Görüntüleme yöntemleri ile çoklu mikroapseler karaciğerde, dalakta ve bazen de böbrekte saptanabilir (1, 9). BT'nin duyarlılığı %57 ile %90 arasında, USG'nin duyarlılığı ise %33 ile %75 arasında değişmektedir. En yüksek duyarlılığa (>%95) sahip MRG ise BT ile tipik lezyonları saptanamamış HSC'i olan hastalarda kullanılabilir (10, 11). Olgumuzda klinik bulgular, kan kültürü ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile tanı konmuş, hasta trombositopenik olduğu için karaciğer ve dalaktaki lezyonlardan biyopsi alınamamıştır.

Hepatosplenik kandidiyazis tedavisinde kabul edilen standart bir uygulama ve tedavi süresi yoktur. HSC dahil tüm invazif fungal enfeksiyonların tedavisinde ilk tercih edilecek antifungal amfoterisin B'dir (12). Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği rehberine göre nötropenik ve klinik olarak stabil hastalarda başlangıçta tedavide oral flukonazol (6 mg/kg) kullanılabilir (13). Refrakter hastalarda ilk 1-2 haftalık lipozomal amfoterisin B (3-5 mg/kg/gün, intravenöz) ile indüksiyon tedavisini, oral flukonazol (6 mg/kg) tedavisinin izlemesi önerilmektedir. Alternatif tedavi olarak ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin vb.) kullanılabilir (13-15). Antifungal tedavinin süresi ile ilgili yeterli bilgi yoktur, ancak bildirilen olgularda ortalama 4 ay civarındadır (3, 13). Tedaviye kemoterapi gibi riskin yüksek olduğu dönemler boyunca devam edilmelidir (13). Olgumuzda da tedaviye flukonazol ile başlanmış, flukonazol tedavisine yanıtı olmayan hastada lipozomal amfoterisin B tedavisine geçilmiş, yanıt alınamaması sonrasında lipozomal amfoterisin B direnci düşünülerek kaspofungin tedavisi başlanmış ve tedavi yanıtı sağlanmıştır.

Sonuç

Çocukluk çağı malin hastalıklarında tedaviye dirençli ateş olması durumunda kandida enfeksiyonu olasılığı düşünülmeli, klinik bulgular, kültür ve görüntüleme yöntemleri ile HSC gözden kaçırılmamalıdır.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, O'Leary T, Pizzo PA. Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome. *Ann Intern Med* 1988; 108: 88-100.
2. Sallah S, Smelka RC, Whbie R, Sallah W, Nguyen NP, Vos P. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia. *Br J Haematol* 1999; 106: 697-701. [\[CrossRef\]](#)

3. Sallah S. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia: increasingly encountered complication. *Anticancer Res* 1999; 19: 757-60.
4. Pagano L, Mele L, Fianchi L, et al. Chronic disseminated candidiasis in patients with hematologic malignancies: clinical features and outcome of 29 episodes. *Haematologica* 2002; 87: 535-41.
5. Kontoyiannis DP, Luna MA, Samuels BI, Bodey GP. Hepatosplenic candidiasis. A manifestation of chronic disseminated candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 721-39. [\[CrossRef\]](#)
6. Spindel SJ, Darouiche RO, Saeed ZA. Hepatosplenic candidiasis in non-neutropenic patients: a case report and literature survey. *Int J Antimicrob Agents* 1996; 7: 149-52. [\[CrossRef\]](#)
7. Özkan H, Ataoğlu H, Özsökmen D, Karayalçın S. Hepatosplenik Kandidiazis (Bir Olgu Nedeniyle). *Turk J Gastroenterol* 1992; 3: 757-60.
8. Cole GT, Lynn KT, Seshan KR. Evaluation of a murine model of hepatic candidiasis. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1828-41.
9. Kauffman CA, Bradley SF, Ross SC, Weber DR. Hepatosplenic candidiasis: successful treatment with fluconazole. *Am J Med* 1991; 91: 137-41. [\[CrossRef\]](#)
10. Anttila VJ, Lamminen AE, Bondestam S, et al. Magnetic resonance imaging is superior to computed tomography and ultrasonography in imaging infectious liver foci in acute leukaemia. *Eur J Haematol* 1996; 56: 82-7. [\[CrossRef\]](#)
11. Semelka RC, Kelekis NL, Sallah S, Worawattanakul S, Ascher SM. Hepatosplenic fungal disease: diagnostic accuracy and spectrum of appearances on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 1311-6. [\[CrossRef\]](#)
12. Walsh TJ, Whitcomb P, Piscitelli S, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in children with hepatosplenic candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1944-8.
13. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 503-35. [\[CrossRef\]](#)
14. Sora F, Chiusolo P, Piccirillo N, et al. Successful treatment with caspofungin of hepatosplenic candidiasis resistant to liposomal amphotericin B. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1135-6. [\[CrossRef\]](#)
15. Kontny U, Walsh TJ, Rossler J, Uhl M, Niemeyer CM. Successful treatment of refractory chronic disseminated candidiasis after prolonged administration of caspofungin in a child with acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 360-2. [\[CrossRef\]](#)