

# Renal Hücreli Kanseri Taklit Eden Renal Aspergilloz Olgusu

## A Case of Renal Aspergilloz Mimicking Renal Cell Cancer

Cihat Özcan<sup>1</sup>, Gülden Yılmaz<sup>2</sup>, Evren Süer<sup>1</sup>, Ömer Gülpınar<sup>1</sup>, İlker Gökçe<sup>1</sup>, Mete Özkıdık<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

On beş yıldır tip 2 diabetes mellitus öyküsü olan 56 yaşındaki erkek, son 2 aydır devam eden sol yan ağrısı, son 3 ayda 10 kilo kadar kilo kaybı ve 1 aydır zaman zaman 38°C'yi geçen ateş ataklarıyla başvurdu. Hastanın tam kan sayımı ve biyokimyasal testleri normal olarak saptanırken C-reaktif protein (CRP) değeri 158 mg/Lt olarak izlendi. İdrar ve kan kültürlerinde mikroorganizma saptanmadı. Abdominopelvik bilgisayarlı tomografide (BT) sol böbrekte kistik bir kitle tespit edildi. Kist hidatik yönünden indirekt hemaglutinasyon testi negatif bulundu. Böbrekteki lezyon, olası malignite riski nedeniyle subkostal "chevron" keşiyle sol radikal nefrektomi yapılarak eksize edildi. İntraoperatif olarak böbreğin anterior kısmındaki tümör olduğu düşünülen lezyon içerisinden pürülan sıvı drene oldu. Böbrek dokusunda histopatolojik olarak ksantogranüloamatöz pyelonefritle birlikte hematoksilen eozin boyamasında dallanma gösteren ve septumları olan hifler izlendi. Nekrotik materyalde lateks aglutinasyon yöntemiyle galaktomannan antijeni saptandı. Kültürde *Aspergillus fumigatus* üremesi üzerine renal aspergilloz tanısı kesinleştirildi. Tarama amacıyla çekilen toraks ve kraniyal BT'de, ekokardiyografide ve yapılan oftalmoskopik değerlendirmede başka lezyon saptanmadı. Hastaya 6 hafta süreyle 2x100 mg oral itraconazol tedavisi başlandı. Tedavi sonunda CRP normal olarak saptanırken, kontrol BT'de patolojik bulguya rastlanmadı. Sonuç olarak immün yetmezliği olan veya diabetes mellitus gibi komorbiditeleri olan hastalarda renal kitle saptandığında fungal infeksiyonlar ve özellikle de aspergilloz akla gelmelidir. *Klimik Dergisi 2015; 28(1): 42-4.*

**Anahtar Sözcükler:** Aspergilloz, renal hücreli karsinom.

### Abstract

We report a 56-year-old male patient with diabetes mellitus type 2 for 15 years who referred to our hospital with a history of left-side pain for 2 months, 10 kilograms of weight loss in the last 3 months and intermittent fever attacks over 38°C for 4 weeks. The results of laboratory tests including complete blood count, kidney and liver functions, and blood electrolytes turned out to be normal. C-reactive protein (CRP) was high as 158 mg/L but no microorganism was identified in urinary and blood cultures. In abdominopelvic computerized tomography (CT), a cystic lesion was observed at the left kidney. The result of indirect hemagglutination test for hydatid cyst was negative. Because of the risk of malignancy, left radical nephrectomy with subcostal chevron incision was performed. During the operation, a lesion on the anterior part of the kidney filled with purulent fluid was observed and drained. Histopathological examination revealed a kind of xanthogranulomatous pyelonephritis and microscopic examination with hematoxylin and eosin displayed branching septate hyphae. Galactomannan antigen was detected in necrotic material with latex agglutination test and *Aspergillus fumigatus* was isolated in the culture. Thoracic and cranial CTs, echocardiography and ophthalmic examination were normal. An oral therapy of 100 mg itraconazole 2 times a day for 6 weeks was given. Post-therapy CRP was normal and no lesion was identified at the control CT. As a result, fungal infections, especially aspergilloz should be kept in mind in immunodeficient patients or patients with comorbidities like diabetes mellitus with a renal mass. *Klimik Dergisi 2015; 28(1): 42-4.*

**Key Words:** Aspergilloz, renal cell carcinoma.

### Giriş

*Aspergillus* genelde immün yetmezlikli insanlarda lokal ya da invazif hastalığa sebep olabilen, doğada yaygın olarak bulunan bir küf mantarıdır. AIDS, diyabet, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, prematürite, maligniteler ve organ transplantasyonu alıcısı olmak *Aspergillus* infeksiyonu gelişimi için risk faktörleridir. İmmünokompe-

tan insanlarda nadiren infeksiyona sebep olur. Son yirmi yılda bağışıklığı baskılanmış hasta sayısının artmasıyla birlikte aspergilloz insidansında da artış gözlenmiştir. Aspergilloma denilen mantar topları şeklindeki *Aspergillus* infeksiyonları, en sık solunum sisteminde görülmekle birlikte, beyin, böbrek, mesane, kulak, deri ve kraniyal sinüslerde de karşımıza çıkabilir (1). Böbrekte aspergilloma

XI. Üroonkoloji Kongresi (6-10 Kasım 2013, Antalya)'nde bildirilmiştir.  
Presented at the XI<sup>th</sup> Urooncology Congress (6-10 November 2013, Antalya).

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:**

Cihat Özcan, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

E-posta/E-mail: cihatozcan@hotmail.com

(Geliş / Received: 3 Aralık / December 2013; Kabul / Accepted: 1 Şubat / February 2015)

DOI: 10.5152/kd.2015.09



tek başına ya da diğer organlarla birlikte multifokal olarak da görülebilir. Literatürde, üriner sistemde *Aspergillus* infeksiyonlarının asemptomatik hastalıktan, üriner sistem obstrüksiyonu ve böbrek yetmezliğine kadar değişen spektrumda klinik tablolara yol açabildiği bildirilmektedir (2,3).

### Olgu

On beş yıldır diyabetik olan 56 yaşındaki erkek hasta, iki aydır devam eden sol yan ağrısı şikayetiyle polikliniğimize başvurdu. Hastanın son 3 ayda 10 kilo kadar kilo kaybı ve son bir aydır zaman zaman 38°C'yi geçen ateş atakları mevcuttu. Ultrasonografik incelemede, sol böbrekte soliden ziyade internal ekolu perirenal koleksiyon görünümü veren 9x4 cm boyutlarında hipoekoik bir lezyon izlendi. Dinamik renal bilgisayarlı tomografi (BT)'de sol böbreği önden, arkadan ve lateralden saran ve uzun aksı 9 cm olarak ölçülen kistik alanlar içeren yumuşak doku izlendi (Resim 1). Primer tanıda renal hücreli kanserden ziyade böbreği dışarıdan invaze eden bir kitle olarak yorumlandı. Kist hidatik yönünden indirekt hemaglütinasyon testi negatif olarak saptandı. Hastanın tam kan ve biyokimyasal testleri normal olarak saptanırken C-reaktif protein (CRP) değeri 158 mg/lit olarak saptandı. İdrar ve kan kültürlerinde üreme olmadı. Olası malignite riski nedeniyle, böbrekte saptanan şüpheli lezyon, subkostal "chevron" kesi yapılıp sol radikal nefrektomiyle eksize edildi. İntraoperatif olarak böbreğin anterior kısmında izlenen kistik lezyondan pürülan bir sıvı boşaldı (Resim 2). Histopatolojik incelemede, ksantogranülomatöz pyelonefrit saptandı. Ayrıca hematoksilen eozinle yapılan incelemede dallanan ve septumları olan hifler izlendi. Nekrotik materyalden alınan örnekte lateks aglütinasyon yöntemiyle galaktomannan antijeni saptandı. Örnekten yapılan kültürde *Aspergillus fumigatus* üremesi üzerine renal aspergilloz tanısı kesinleştirildi. Tarama amacıyla çekilen toraks ve kraniyal BT'de, ekokardiyografide ve oftalmoskopik muayenede başka bir lezyon saptanmadı. Hastaya oral itraconazol 2x100 mg altı hafta süreyle verildi. Tedavi sonunda CRP normal olarak saptanırken çekilen kontrol abdominopelvik BT'de herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı.

### İrdeleme

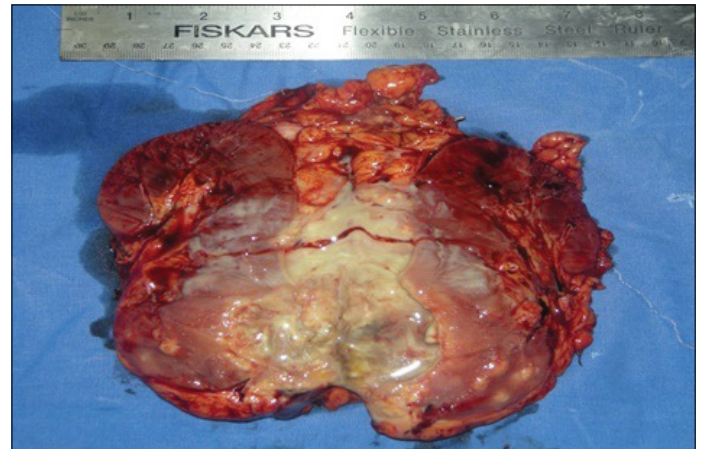
*Aspergillus* infeksiyonlarıyla kronik (saprofitik), invazif ve alerjik olmak üzere üç şekilde karşılaşılır. 180'in üzerinde

*Aspergillus* türü tanımlanmıştır. *A. fumigatus* invazif aspergillozdan en sık sorumlu olan patojen olarak bilinmektedir. *A. flavus*, *A. niger* ve *A. terreus* da diğer sık görülen patojenlerdir (4). Aspergilloz tanısı, kültürde mantarı üreterek, histopatolojik boyama yöntemleriyle tipik *Aspergillus* hiflerini göstererek, ELISA ya da lateks aglütinasyon yöntemiyle yapılan galaktomannan ve  $\beta$ -glukan testiyle ya da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)'yla fungal DNA saptanarak konulabilir. ELISA ile galaktomannan antijeninin araştırılması FDA tarafından onay alan ve klinikte rutin uygulamaya geçmiş bir testtir. İmmün yetmezliği olan hastalardaki invazif aspergillozun tanısında anti-*Aspergillus* antikoru bakılması, rutin bir test olarak önerilmemektedir.

Hastamızda radyolojik olarak malignite şüphesinin ekarte edilemediği bir renal kitle görüntüsü vardı. Kitlenin kistik natürde olması, kist hidatik ihtimalini akla getirmiş ve indirekt hemaglütinasyon testi yapılmıştır. Ancak malignite şüphesiyle yapılan ameliyat sırasında boşalan pürülan sıvıda histopatolojik olarak saptanan hifler, fungal bir infeksiyona işaret etmiştir. Retrospektif olarak değerlendirildiğinde, hastanın tip 2 diyabetinin olması sebebiyle ayırıcı tanıda *Aspergillus* gibi kavite yapan fungal etkenlere bağlı infeksiyonların da dikkate alınmasının uygun olacağı anlaşılmaktadır. Woods ve arkadaşları (5)'nin 56 hematolojik hastaya içeren çalışmasında, serum galaktomannan antijeni seviyesiyle *Aspergillus* infeksiyonu arasında yüksek korelasyon olduğu gösterilmiştir (5). Ayrıca tedaviye rağmen galaktomannan düzeyleri yüksek olarak seyreden hastalardaki prognoz, galaktomannan titresi düşen hastalardakinden daha kötü olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte galaktomannan antijeninin nötrojenik olmayan hastalarda sensitivitesi daha düşüktür. Herbrecht ve arkadaşları (6), solid organ ya da hematolojik malignitesi olan hastalardaki invazif aspergillozun tanısında galaktomannanın spesifitesini %94.8, sensitivitesini %64.5 olarak bildirmiştir. Galaktomannanın erişkinlerdeki spesifitesinin, çocuklara göre daha yüksek olduğu bildirilmiş; ayrıca otolog kemik iliği alıcılarında, allojenik alıcılara göre yine daha spesifik olduğu gösterilmiştir. Piperasilin-tazobaktam ve amoksisilin-klavulanat gibi antibiyotiklerin kullanımı (7,8), yenidoğanda barsaktaki *Bifidobacterium* kolonizasyonu gibi sebeplerle yalnız pozitiflikler de bildirilmiştir (9,10).



**Resim 1.** Dinamik renal bilgisayarlı tomografide sol böbreği önden, arkadan ve lateralden saran ve kistik alanlar içeren yumuşak doku.



**Resim 2.** Böbreğin anterior kısmındaki kistik lezyon ve boşalan pürülan sıvı.

Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2008 yılı kılavuzunda renal aspergilloz tedavisinde primer olarak medikal tedaviyi önermektedir (11). Medikal tedavi lokal uygulamaya ya da intravenöz olarak sistemik şekilde uygulanabilir. Medikal tedavi, küçük lezyonlarda çoğu zaman tek başına yeterli olmakla birlikte; büyük lezyonlarda cerrahi drenaj gereksinimi olasılığı daha yüksektir. Nefrektomi böbrek lezyonları için son çare olarak önerilmektedir (11). Rüptür ve kanama gibi durumlarda acil nefrektomi indikasyonu doğabilmektedir (12). Literatürde total nefrektomi dışında nefron koruyucu cerrahi, yani parsiyel nefrektomi de bildirilmiştir (13).

Aspergillomanın medikal tedavisinde vorikonazol primer seçenektir (14,15). Herbrecht ve arkadaşları (14)'nin vorikonazol ve amfoterisin B'nin aspergilloz tedavisindeki başarısını karşılaştıran çalışmada 12 ay sonunda vorikonazol grubunda tedaviye yanıt %52, amfoterisin B grubunda ise %31.6 olarak saptanmıştır. Sağkalım oranı, 12 ay sonunda vorikonazol grubunda %70.8, amfoterisin B grubunda %57.9 olarak bildirilmiştir. Misra ve arkadaşları (16)'nin vorikonazol, itraconazol ve amfoterisin B'nin aspergilloz tedavisindeki etkinliğini inceleyen *in vitro* çalışmada da en düşük minimal inhibitör konsantrasyona sahip ajan olarak vorikonazol saptanmıştır. Amfoterisin B ve vorikonazole karşı direnç bildirilmemiştir (16,17). Kaya ve Kiraz (17) 120 aspergillozlu hastadan izole edilen *Aspergillus* türlerinden üçünde itraconazole direnç saptanmıştır.

Literatürde aspergillozun radyolojik olarak tümörle karışabileceği bildirilmiştir (18). Hastalarda postoperatif serum galaktomannan antijen düzeyinin normal olmasına ve radyolojik olarak lezyon saptanmamasına rağmen rekürans olabilir. Bu nedenle oral itraconazol tedavisi önerilmektedir (19). İtraconazol, aspergillozun medikal tedavisinde birinci seçenek olmamakla birlikte, izole edilen suşun antibiyogramda duyarlı bulunması ve postoperatif galaktomannan düzeylerinin de normal olması sebebiyle tercih edilmiştir. Aspergilloz tedavisinde, itraconazol, amfoterisin B ile kombine olarak ya da amfoterisin B'ye dirençli olgularda tek başına kullanılabilir (20). IDSA 2008 yılı kılavuzunda, aspergillozun başlangıç tedavisinde, birçok organ tutulumu varsa vorikonazol önerilmektedir; kombine tedavi ise seçilmiş hastalarda önerilmektedir. Alerjik aspergilloz tedavisinde ise itraconazol birinci tercihtir. Bununla birlikte oral biyoyararlanımı azalabildiği için, AIDS hastalarında ve kemoterapi sonrası mukoziti olan hastalarda itraconazol önerilmez. Özellikle immün sistemi baskılanmış hematolojik hastalarda, aspergillozun relaps riski mevcuttur. Bu hastalarda hastalık daha agresif seyredebilmektedir. Relaps olan hastalarda sekonder profilaksi planlanabilir (18). Hastamızda diyabet regülasyonu sağlandığı ve ek immün yetmezlik durumu da bulunmadığı için sekonder profilaksi planlanmamıştır.

Sonuç olarak immün sistemde yetmezliği olan veya diyabet gibi immün yetmezliğe neden olabilecek komorbiditeleri olan hastalarda saptanan renal kitleler karşısında, infeksiyonlar ve özellikle *Aspergillus* infeksiyonları da akla gelmelidir (21). Bu ön tanıya yönelik yapılacak ek tetkiklerle aspergilloz tanısı konulabilir ve hastalar cerrahinin getireceği ek perioperatif morbiditelerden korunabilir.

#### **Çıkar Çatışması**

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### **Kaynaklar**

- Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, *et al.* Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics*. 2008; 121(5): e1286-94. [CrossRef]
- Smaldone MC, Cannon GM, Benoit RM. Case report: bilateral ureteral obstruction secondary to *Aspergillus* bezoar. *J Endourol*. 2006; 20(5): 318-20. [CrossRef]
- Kueter JC, MacDiarmid SA, Redman JF. Anuria due to bilateral ureteral obstruction by *Aspergillus flavus* in an adult male. *Urology*. 2002; 59(4): 601. [CrossRef]
- Brakhage AA. Systemic fungal infections caused by *Aspergillus* species: epidemiology, infection process and virulence determinants. *Curr Drug Targets*. 2005; 6(8): 875-86. [CrossRef]
- Woods G, Miceli MH, Graziutti ML, Zhao W, Barlogie B, Anaissie E. Serum *Aspergillus* galactomannan antigen values strongly correlate with outcome of invasive aspergillosis: a study of 56 patients with hematologic cancer. *Cancer*. 2007; 110(4): 830-4. [CrossRef]
- Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C, *et al.* *Aspergillus* galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2002; 20(7): 1898-906. [CrossRef]
- Mattei D, Rapezzi D, Mordini N, *et al.* False-positive *Aspergillus* galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay results in vivo during amoxicillin-clavulanic acid treatment. *J Clin Microbiol*. 2004; 42(11): 5362-3. [CrossRef]
- Sulahian A, Touratier S, Ribaud P. False positive test for aspergillus antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam. *N Engl J Med*. 2003; 349(24): 2366-7. [CrossRef]
- Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Van Eldere J. False-positive *Aspergillus* galactomannan antigen test results. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(2): 289-90. [CrossRef]
- Mennink-Kersten MA, Klont RR, Warris A, Op den Camp HJ, Verweij PE. Bifidobacterium lipoteichoic acid and false ELISA reactivity in aspergillus antigen detection. *Lancet*. 2004; 363(9405): 325-7. [CrossRef]
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, *et al.* Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(3): 327-60. [CrossRef]
- Park H, Lee MJ, Kim Y, Min YH, Kim SJ, Kim D. Primary renal aspergillosis and renal stones in both kidneys associated with hematopoietic stem cell transplant. *Korean J Hematol*. 2010; 45(4): 275-8. [CrossRef]
- Lisson SW, Hellinger WC, Parra RO. Primary bilateral parenchymal renal *Aspergillus* infection. *Urology*. 2002; 60(2): 345. [CrossRef]
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, *et al.* Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002; 347(6): 408-15. [CrossRef]
- Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(5): 630-7. [CrossRef]
- Misra R, Malik A, Singhal S. Comparison of the activities of amphotericin B, itraconazole, and voriconazole against clinical and environmental isolates of *Aspergillus* species. *Indian J Pathol Microbiol*. 2011; 54(1): 112-6. [CrossRef]
- Kaya AD, Kiraz N. In vitro susceptibilities of *Aspergillus* spp. causing otomycosis to amphotericin B, voriconazole and itraconazole. *Mycoses*. 2007; 50(6): 447-50. [CrossRef]
- Fung Y, Yeh HC. Renal aspergilloma mimicking a tumor on ultrasonography. *J Ultrasound Med*. 1997; 16(8): 555-7.
- Na HH, Hong SW, Kim MC, Kang YK, Yoon YC, Koh HI. A case of invasive aspergillosis in transplanted kidney and perirenal area. *J Korean Soc Transplant*. 2008; 22(1): 135-7.
- Sipsas NV, Kontoyiannis DP. Clinical issues regarding relapsing aspergillosis and the efficacy of secondary antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(11): 1584-91. [CrossRef]
- Yapar N, Şener A, Kuruüzüm Z, Yücesoy M, Yüce A. Bir üniversite hastanesinde bir yıllık dönemde izlenen invazif fungal infeksiyonların değerlendirilmesi. *Klimik Derg*. 2005; 18(2): 67-70.