Olgu Sunumu/Case Report *Mikrobiyol Bul 2009; 43: 481-485*

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ BİR OLGUDA *ALCALIGENES XYLOSOXIDANS* BAKTERİYEMİSİ

ALCALIGENES XYLOSOXIDANS BACTEREMIA IN A PATIENT WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Zeynep ALP AYDEMİR[1], Nihal ÖZDEMİR[1], Nigar ÇELİK[2], Tiraje CELKAN[1]

[1] İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul. (tirajecelkan@yahoo.com)

[2] İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

ÖZET

Doğada, sularda ve insan florasında bulunabilen *Alcaligenes xylosoxidans* (*Achromobacter xylosoxidans*), aerobik, nonfermentatif, gram-negatif bir basildir. Çoklu antibiyotik direncine sahip olan bu bakteri, altta yatan kronik hastalığı olan kişilerde, immünsüpresif hastalarda, yaşlı bireylerde veya prematüre bebeklerde fırsatçı enfeksiyonlara neden olmaktadır. Bu raporda, akut lenfoblastik lösemi (ALL)'li bir çocukta gelişen *A.xylosoxidans* bakteriyemisi sunulmaktadır. Dört yaşında, ALL indüksiyon tedavisi alan erkek hastada, halsizlik, baş ağrısı, uykuya eğilim ve ateş (39°C) şikayetlerinin gelişmesi üzerine hastadan beyin omurilik sıvısı, kan, boğaz ve idrar kültürleri yapılmış ve febril nötropeni protokolüne uygun olarak ampirik sefoperazon-sulbaktam ve amikasin tedavisi başlanmıştır. Hastanın kan kültüründen BacT ALERT 3D (bio Merieux, Fransa) sistemi ile izole edilen bakterinin gram-negatif kokobasil morfolojide olduğu, TSI besiyerinde şekerlere etki etmediği, H_2S üretmediği ve indol negatif olduğu tespit edilmiş ve izolat API 20 NE (bio Merieux, Fransa) kiti ile *A.xylosoxidans* olarak tanımlanmıştır. Hastanın antibiyotik tedavisi altında ateşinin devam etmesi nedeniyle, tedavi imipeneme (90 mg/kg/gün, 3 doz) değiştirilmiş ve 24 saat içinde hızla iyileşme tespit edilmiştir. "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" standartına göre Kirby Bauer disk difüzyon testi ile yapılan antibiyogram sonunda izolatın, sefuroksim, amikasin, sefotaksim, netilmisin, gentamisin, sefalotin, ampisilin ve sefoksitine dirençli; amoksisilin-klavulanik asit, piperasilin-tazobaktam, imipenem, siprofloksasin, seftazidim ve sefepime duyarlı olduğu belirlenmiştir. Antibiyotik tedavisi 14 güne tamamlanan hastanın genel durumu düzelmiş ve takibi yapılmak üzere şifa ile taburcu edilmiştir. Sonuç olarak, özellikle onkoloji, diyaliz ve yenidoğan yoğun bakım üniteleri gibi risk altındaki hastaların bulunduğu bölümlerde ortaya çıkan enfeksiyon olgularında *A.xylosoxidans*'ın göz önüne alınması gerektiği düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: *Alcaligenes xylosoxidans, akut lenfoblastik lösemi, bakteremi.*

ABSTRACT

Alcaligenes xylosoxidans which is an aerobic, non-fermentative gram-negative bacillus found in aqueous environments and human flora, can lead to opportunistic infections. It causes infections in elderly, immunocompromised patients, patients with chronic disorders or premature infants. In this report, a case

Geliş Tarihi: 13.11.2008 • Kabul Ediliş Tarihi: 30.01.2009

of *A.xylosoxidans* bacteremia that developed in a child with acute lymphoblastic leukemia (ALL) was presented. Four years old male patient under ALL induction therapy was admitted with symptoms of lethargy, headache, somnolence, and fever (39°C). Cerebrospinal fluid, blood, throat and urine cultures were taken from the patient and empirical treatment with sulbactam cefoperazon and amikacin was initiated. Blood cultures in BacT Alert 3D (Bio Merieux, France) revealed the growth of a gram-negative coccobacillus. The agent which was non-fermentative, indol and H_2S negative, was identified as *A.xylosoxidans* by API 20 NE (Bio Merieux, France). Since fever continued under the current antibiotic treatment, the therapy was switched to imipenem (90 mg/kg 3x/day) and the patient's condition improved markedly after 24 hours. Disc diffusion susceptibility testing of the isolate revealed that it was resistant to ampicillin, cephalothin, cefuroxime, cefoxitin, cefotaxime, amikacin, netilmicin and gentamicin; susceptible to amoxicillin clavulanate, piperacillin tazobactam, seftazidime, cefepime, imipenem and ciprofloxacin. Following 14 days of imipenem therapy, the patient recovered and discharged from the hospital on routine follow-up. It is important to consider *A.xylosoxidans* as a possible causative agent particularly in the infections that develop in high risk patients at oncology, dialysis and neonatal intensive care units.

Key words: *Alcaligenes xylosoxidans, acute lymphoblastic leukemia, bacteremia.*

GİRİŞ

Alcaligenes xylosoxidans (*Achromobacter xylosoxidans*), doğada ve sularda yaygın olarak bulunan, insan florasında nadiren kulak ve gastrointestinal kanaldan izole edilen, aerop, gram-negatif bir çomaktır[1,2]. Bu bakteri, hareketli, sporsuz, oksidaz ve katalaz pozitif, ksilozu glukozdan daha hızlı parçalamasına rağmen, diğer karbonhidratları okside edemeyen; üreaz, lizin dekarboksilaz ve arjinin dehidrolaz negatif özellik taşır[3].

A.xylosoxidans klinik olarak bakteremi, menenjit, pnömoni, ampiyem, idrar ve safra yolu enfeksiyonları, cerrahi yara enfeksiyonları, peritonit, protez kapak endokarditi, endoftalmit, keratit, osteomiyelit ve septik artrit gibi pek çok farklı klinik tabloya yol açabilir[1,4-8]. Enfeksiyonların çoğu nozokomiyal kaynaklıdır ve diyaliz sıvıları, distile veya deiyonize sular, musluk suları, ventilatörler, klorheksidin solüsyonları, intravenöz sıvılar ve küvözler bulaş kaynağı arasında sayılabilir[3,9]. Patojenitesi düşük olmasına rağmen altta yatan kronik hastalığı, immün yetmezliği ve malignitesi olan hastalarda ya da 65 yaş üzerindeki kişiler, prematüre bebekler ve idrar sondası, periferik veya santral venöz kateteri olan hastalarda olmak üzere ağır ve bazen ölümle sonuçlanan enfeksiyonlara yol açabilmektedir[2,4-6,9].

Bu raporda, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Servisinde takip edilen akut lenfoblastik lösemi (ALL)'li bir çocukta görülen, kliniğimizde daha önce rastlanmamış bir *A.xylosoxidans* enfeksiyonu olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

ALL indüksiyon tedavisinin son protokolünü alan 4 yaşındaki erkek hastada deksametazon tedavisinin başlangıcından 1 hafta sonra karın şişliği, halsizlik, baş ağrısı, uykuya eğilim ve subfebril ateş şikayetleri ortaya çıktı. Fizik muayenesinde lenfadenopati ve hepatosplenomegali saptanmayan hastanın nörolojik muayenesi normal olarak değerlendirildi. Kan sayımında lökosit sayısı 4200/mm^3, nötrofil sayısı 1200/mm^3 olarak belirlendi ve rutin biyokimya, periferik yayma ve tam idrar tahlilinde bir özellik saptanmadı. Has-

tanın uykuya eğilim, halsizlik ve baş ağrısı yakınmalarının deksametazonun glisemik etkisinin ardından gelişebilecek reaktif hipoglisemiye bağlı olabileceği düşünüldü ve belli aralıklarda yapılan açlık ve tokluk kan şekeri değerleri normal sınırlarda bulundu. Dört hafta önce lomber ponksiyon (LP) yapılan ve intratekal metotreksat tedavisi uygulanan hastada, bu işlem sırasında bulaştırılan ve yavaş üreme gösteren bir etkenden kaynaklanan menenjit tablosu gelişmiş olabileceği düşünüldü. Tetkik amaçlı yapılan LP'de alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) örneğinin rengi berrak, basıncı normal bulundu. Biyokimyasal tetkikleri normal olan BOS'un direkt mikroskobik incelemesinde hücre veya mikroorganizma görülmedi, kültüründe üreme saptanmadı.

Şikayetleri devam eden hasta tedavinin 3. haftasında, acil birimimize gün içerisinde 15 kez tekrarlayan, kan veya mukus içermeyen, sarı renkli ve sulu ishal yakınması ile başvurdu. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, ateşi 36.7°C olarak saptandı. Dehidratasyon bulgusu tespit edilmedi, karın muayenesinde batın hafif distandü ve bağırsak sesleri artmış olarak değerlendirildi. Kan sayımında hemoglobin: 12.1 g/dl, lökosit: 600/mm^3, polimorfonükleer lökosit (PNL): 200/mm^3, lenfosit: 400/mm^3, trombosit: 80.000/mm^3 ve eritrosit sedimentasyon hızı: 2 mm/saat olarak bulundu. Kan biyokimyası ve tam idrar tahlilinde özellik saptanmadı. Hastanın hemokültürü alınarak parenteral hidrasyon tedavisi başlandı. İzleminde ishali tekrarlamayan hasta ertesi gün ayaktan takibine devam edilmek üzere taburcu edildi.

İndüksiyon tedavisinin bitiminden 1 gün sonra ateş şikayeti ile polikliniğimize başvuran hastanın fizik muayenesinde genel durumu iyi, uykuya meyilli ve ateşi 39°C olarak saptandı. Ateş odağı olmayan hastanın kan sayımında hemoglobin: 10.3 g/dl, lökosit: 900/mm^3, PNL: 0/mm^3, lenfosit: 800/mm^3, monosit: 100/mm^3, trombosit: 80.000/mm^3 olarak belirlendi. Kan, boğaz ve idrar kültürleri alındıktan sonra kliniğimizin febril nötropeni protokolüne uygun olarak ampirik sefoperazon-sulbaktam (150 mg/kg/gün, 3 dozda) ve amikasin (15 mg/kg/gün, tek doz) tedavisi başlandı ve servisimize yatırıldı. Aynı gün hastanın bir önceki ishal nedeniyle yatışı sırasında alınan hemokültürde *A.xylosoxidans* üremesi olduğu bildirildi.

Etkenin izolasyonu BacT ALERT 3D (bio Merieux, Fransa) sistemi ile yapıldı. Kültürden yapılan Gram boyamada gram-negatif kokobasiller görüldü. Bakterinin tanımlanması amacıyla TSI agara, sıvı indol besiyerine, koyun kanlı agara ve çikolata agara ekimler gerçekleştirildi. Yirmi dört saat sonra TSI agarda şekerlere etki etmediği, H_2S üretmediği ve indol negatif olduğu tespit edildi. Daha sonra izolat, API 20 NE (bio Merieux, Fransa) kiti kullanılarak *A.xylosoxidans* olarak tanımlandı. "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" standartına göre Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılarak antibiyogramı yapıldı. Antibiyogram sonucu beklenirken yapılan literatür taramasında, bakterinin aminoglikozidlere dirençli, trimetoprim-sülfametoksazol, piperasilintazobaktam ve karbapenemlere duyarlı olduğunun anlaşılması ve hastanın antibiyotik tedavisi altında ateşlerinin devam etmesi nedeniyle uygulanan tedavi imipeneme (90 mg/kg/gün, 3 doz) değiştirildi. İmipenem tedavisinin 12. saati dolmadan tedaviye dramatik yanıt alındı; 24. saatte ise hastanın bilinci açıldı, ateşi düştü, batın distansiyonu azaldı ve baş ağrısı düzeldi. Antibiyogram sonucu, izolatın sefuroksim, amikasin, sefo-

taksim, netilmisin, gentamisin, sefalotin, ampisilin ve sefoksitine dirençli; amoksisilin-klavulanik asit, piperasilin-tazobaktam, imipenem, siprofloksasin, seftazidim ve sefepime duyarlı olduğu belirlendi. Antibiyotik tedavisi 14 güne tamamlanan, genel durumu düzelen hastanın indüksiyon tedavisi tamamlandı ve idame tedavisi için ayaktan polikliniğimize gelmek üzere şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Çok farklı klinik tablolarla seyredebilen *A.xylosoxidans* enfeksiyonlarında, olgular ateş, bilinç değişiklikleri, karın ağrısı, ishal, baş ağrısı ve dispne ile başvurabilirler[1]. Bizim olgumuzda ayırıcı tanıda halsizlik, baş ağrıları ve uykuya meyilin deksametazon alımının ardından gelişebilen reaktif hipoglisemiye bağlı olabileceği düşünülmüştür. Açlık ve tokluk, ilaç alım öncesi ve sonrasında yapılan kan şekeri kontrollerinde anlamlı hiperglisemi ve reaktif hipoglisemiye rastlanılmaması, hipoglisemiye bağlı gelişen uyuklama nedenini dışlatmıştır. Uygulanan intratekal tedaviler sırasında bulaşmış olabilecek bir etkene bağlı ya da primer bir menenjit olasılığı da yapılan LP ile dışlanmıştır. Periferik venöz kateter yoluyla günlük tedavisi yapılan, kemoterapi alan ve nötropenik olan hastamız gibi predispozan faktörlerin olduğu birçok hastada heparin gibi sıvılarda üreyebilecek bir mikroorganizmanın enfeksiyon etkeni olarak düşünülmesi ve ampirik tedavi başlanırken antibiyotik direncinin göz önüne alınması gerekir[1,3]. Etkenin bulaş kaynağını bulmak amacıyla antikoagülan olarak kullanılan heparin flakonundan daha sonra yapılan kültürde üreme saptanmamıştır.

Hasta sayısının az olması ve etkenin çoklu antibiyotik direnci göstermesi nedeniyle bu mikroorganizmaya karşı geliştirilmiş standart bir tedavi rejimi yoktur. Aminoglikozid ve yarı sentetik olanlar dışındaki penisilinlere karşı direnç iyi bilinmektedir[1,2,4,6,7] ancak aztreonam, kinolon ve sefalosporin direnci bildirilen olgular da mevcuttur[1,4]. *A.xylosoxidans* genellikle trimetoprim-sülfametoksazol, karbapenemler ve antipsödomonal penisilinlere duyarlı olup, enfeksiyonların tedavisinde kombine antibiyotik kullanımı önerilmektedir[1-9]. Bizim olgumuzda olduğu gibi, ampirik olarak başlanmış daha sonra in vitro duyarlılığı kanıtlanmış ilaçlarla tek antibiyotik kullanımı ile de klinik başarı elde edildiğine dair yayınlar vardır[5].

Sonuç olarak, altta yatan hastalığı ya da immünsüpresyonu olan hastalarda ciddi komplikasyonlara ve ölüme yol açma potansiyeli nedeniyle *A.xylosoxidans*, özellikle onkoloji, diyaliz ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ortaya çıkan enfeksiyon olgularında göz önüne alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Tsay RW, Lin LC, Chiou CS, et al. *Alcaligenes xylosoxidans* bacteremia: clinical features and microbiological characteristics of isolates. J Microbiol Immunol Infect 2005; 38: 194-9.
2. Yabuuchi E, Ohyama A. *Achromobacter xylosoxidans* n. sp. from human ear discharge. Jpn J Microbiol 1971; 15: 477-81.
3. Igra-Siegman Y, Chmel H, Cobbs C. Clinical and laboratory characteristics of *Alcaligenes xylosoxidans* infection. J Clin Microbiol 1980; 11: 141-5.

4. Aisenberg G, Rolston KV, Safdar A. Bacteremia caused by *Achromobacter* and *Alcaligenes* species in 46 patients with cancer (1989-2003). Cancer 2004; 101: 2134-40.
5. Kim M, Bancroft E, Lehnkering E, Donlan RM, Mascola L. *Alcaligenes xylosoxidans* bloodstream infections in outpatient oncology office. Emerg Infect Dis CME 2008; Available from: http://cme.medscape.com/viewarticle/576484
6. Al-Jasser AM, Al-Anazi KA. Complicated septic shock caused by *Achromobacter xylosoxidans* bacteremia in a patient with acute lymphoblastic leukemia. Libyan J Med, AOP: 070617 (published 19 June 2007)
7. Espinoza-Gómez F, Newton-Sánchez OA, Melnikov V, Virgen-González O, Unrau J. Meningitis caused by *Alcaligenes xylosoxidans* in a patient with HIV/AIDS. Braz J Infect Dis 2007; 11: 603-4.
8. Spear JB, Fuhrer J, Kirby BD, *Achromobacter xylosoxidans* (*Alcaligenes xylosoxidans*) bacteremia associated with well-water source: case report and review of the literature. J Clin Microbiol 1988; 26: 598-9.
9. Reverdy ME, Freney J, Fleurette J, et al. Nosocomial colonization and infection by *Alcaligenes xylosoxidans*. J Clin Microbiol 1984; 19: 140-3.