

BLASTOSCHIZOMYCES CAPITATUS'A BAĞLI FUNGAL PNÖMONİ

Mehmet Sezai TAŞBAKAN¹, Dilek Yeşim METİN², Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN³,
Hüsnü PULLUKÇU³, Naim CEYLAN⁴, Feza BACAĞOĞLU¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Blastoschizomyces capitatus, nadir rastlanan fakat mortalitesi yüksek bir invazif mantar enfeksiyonu etkenidir. Günümüze kadar bildirilmiş 100 civarında olgu mevcuttur. Bu mantara bağlı enfeksiyonlar için risk faktörleri uzamış nötropeni, agresif kemoterapi, kortikosteroid kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, deri ve mukoza bütünlüğünün bozulması sonucu lokal savunma mekanizmalarının değişikliğe uğramasıdır. Bu yazıda lenfoma tanılı bir hastada *B.capitatus*'a bağlı pnömoni olgusu sunulmuştur. Serum ve BAL'da galaktomannan testi pozitif olduğu için bu olgu önemli bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: *Blastoschizomyces capitatus*, galaktomannan testi, mantar enfeksiyonu

SUMMARY

Pneumonia due to a Fungal Pathogen: *Blastoschizomyces capitatus*

Blastoschizomyces capitatus is a rare but frequently fatal cause of an invasive fungal infection. About 100 cases have been reported until today. Risk factors for systemic *B.capitatus* infection have been reported as prolonged neutropenia, intensive chemotherapy, corticosteroid treatment, the use of broad-spectrum antibacterial agents and local disruption of skin and mucosal defenses. We reported a fungal pneumonia due to *B.capitatus* in a patient who had lenfoma. Because galactomannan assay was positive in BAL and serum samples, this case was considered to be important.

Keywords: *Blastoschizomyces capitatus*, fungal infections, galactomannan assay

GİRİŞ

Son yıllarda bağışıklık sistemi baskılanmış hasta sayısının artmasına paralel olarak antifungal ilaçların klinik kullanımı artmıştır. Bunun sonucunda mantar enfeksiyonlarının epidemiyolojisinde önemli değişiklikler meydana gelmiş ve ender görülen mantarların neden olduğu enfeksiyonlar günümüzde sık gözlenmeye başlamıştır⁽¹²⁾. Bunlardan *Blastoschizomyces capitatus* özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülen ölümcül invazif enfeksiyonlara yol açan bir mantardır. Daha önceleri, *Geotrichum capitatum* veya *Trichosporon capitatum* olarak

adlandırılan mantar, blastokonidyum ve artrokonidyuma ek olarak anellokonidyum oluşurması nedeniyle diğer iki cinsten ayrılır^(5,11).

Önceden kontaminan ve zararsız olarak düşünülen mantar, özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda önem kazanan enfeksiyon etkeni olmuştur. İlk olarak Diddens ve Lodder tarafından 1942 yılında tanımlanmış, ilk olgu 1965 yılında sunulmuştur^(3,5). Günümüze kadar bildirilmiş 100 civarında olgu mevcuttur⁽²⁾. Bu mantara bağlı enfeksiyonlar için risk faktörleri uzamış nötropeni, agresif kemoterapi, kortikosteroid kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, deri ve mukoza bütünlüğünün bozul-

İletişim adresi: Mehmet Sezai Taşbakan. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR

Tel: (0232) 390 29 72, GSM: (0532) 450 71 27

e-posta: sezai72000@yahoo.com

Alındığı tarih: 08.12.2010, yayına kabul: 24.01.2011

ması sonucu lokal savunma mekanizmalarının değişikliğe uğramasıdır. Cerrahi, ilaç bağımlılığı, kateter varlığı ve düşük doz azol kullanımının da hazırlayıcı faktörler arasında olduğu belirtilmektedir^(3,6). Bu yazıda galaktomannan test pozitifliği ile birlikte *B.capitatus*'a bağlı bir pnömoni olgusu sunulmuştur.

OLGU

Dört ay önce lenfoma tanısı alan ve bu nedenle R-CHOP (rituximab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin) kemoterapisi gören 66 yaşında erkek olgu son kemoterapisini yaklaşık 50 gün önce almış. 15 gündür devam eden öksürük ve beyaz renkli balgam çıkarma yakınması olması üzerine acil servise başvurmuş. Yapılan fizik muayenede bilinç açık, oryante ve koopere, ateş: 38.8°C, TA: 110/80 mm/Hg, nabız: 124/dakika bulundu, dinlemekle akciğerlerde bilateral yaygın raller saptandı. Biyokimyasal tetkiklerinde lökosit sayısı 10700/mm³ (% 88.3 PNL), CRP: 16.32 mg/dl olması dışında bir özelliğe rastlanmadı. Akciğer grafisinde sağ alt, sol orta ve alt zonda retikülonodüller dansite artışı izlendi. Bu bulgular ile acil serviste değerlendirilen olgu pnömoni ön tanısı ile Göğüs Hastalıkları Kliniğine yatırıldı. Olgudan kan ve balgam kültürleri alınarak seftriakson (2 g/gün) başlandı. Bu dönemde çekilen bilgisayarlı toraks tomografisinde akciğerlerde bilateral diffüz tutulum gösteren crazy-paving ile uyumlu parankimal değişiklikler saptandı. Antibakteriyel tedaviye rağmen ateş yüksekliğinin devam etmesi ve iki ayrı günde alınan kan kültürlerinin bakteriyolojik kültürlerinde üreme olmaması nedeniyle olguya bronkoskopi yapıldı ve antibiyotik tedavisi piperasilin-tazobaktam ve klaritromisin olarak değiştirildi. Hastadan alınan bronkoskopik aspirasyon örneğinin bakteriyolojik ve mikolojik kültürlerinde üreme olmadı. Ancak yatış sırasında gönderilen balgam kültürünün mikolojik kültüründe *B.capitatus* üredi. Bronkoskopi sonucu gönderilen BAL ve bronkoskopik aspirasyon örneklerinin mikolojik incelemesinde direkt bakı ve KOH preparatlarında maya ve hif hücreleri görüldü. Ayrıca BAL'dan yapılan galaktomannan testinin pozitif olduğu görüldü

(BAL indeks değeri: 1 ng/ml). Alınan serum örneklerinde (1,3)-beta-D-glukan negatif, galaktomannan testi pozitif saptandı (Serum indeks değeri: 0.9 ng/ml). Bronkoskopik aspirasyon örneğinin patolojik incelemesi benign sitoloji olarak değerlendirildi ve hücre toplulukları arasında çok sayıda hif ve spor yapısı izlendi. Mikolojik ve patolojik değerlendirmeler sonucunda hastaya flukonazol (600 mg/gün) tedavisi başlandı. Takip eden günlerde BAL ve bronkoskopik aspirasyon örneklerinin mikolojik kültüründe *B.capitatus* üremesinin devam etmesi üzerine, flukonazol kesilerek klasik amfoterisin B (1 mg/kg'dan) başlandı. Bu dönemde hasta, genel durumunun bozulması ve oksijen satürasyonunun düşmesi üzerine entübe edilerek mekanik ventilatör desteğinde izleme alındı. Böbrek fonksiyonlarının da bozulması üzerine klasik amfoterisin B tedavisi kesilerek vorikonazole geçildi. Hasta, yatışının 18. günü, vorikonazol tedavisinin ise 4. gününde kardiyak arrest sonucu kaybedildi.

TARTIŞMA

B.capitatus, özellikle hematolojik maligniteli kişilerde olmak üzere bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda infeksiyonlara yol açan ve yeni önem kazanan mantar etkenlerinden biridir. Deri, solunum ya da gastrointestinal sistemde kolonize olabilen mantar, bağışıklık sisteminin baskılanması sonucunda dissemine infeksiyonlara yol açabilmektedir^(7,12). Akciğer, böbrek, karaciğer, dalak, beyin ve endokard tutulumu sonucu endokardit, osteomyelit, menenjit, ansefalit, idrar yolu infeksiyonu, miçetom ve pnömotoraks gelişebilir^(2,8).

Günümüze kadar bildirilen 100 olgunun analizi yapıldığında 77 olguda fungemi saptanmış ve bu olguların 46'sında iki veya daha fazla organ tutulumu bildirilmiştir. Fungemi olmadan gelişen 23 infeksiyonun alt analizi yapıldığında 9 olgu ile akciğer infeksiyonları ilk sırada yer almaktadır. Dört olguda kemik-eklem, ikişer olguda santral sinir sistemi ve özefagus tutulumu mevcutken dört olguda ise fungemi olmadan iki veya daha fazla organ tutulumu belirtilmiştir⁽²⁾.

B.capitatus infeksiyonları için bildirilen en önemli risk faktörleri hematolojik malignite, nötropeni varlığı, agresif kemoterapi uygulanması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, intravasküler kateter varlığı ve deri-mukoza bütünlüğünün bozulmasıdır⁽³⁾. Lenfoma tanısı nedeni ile kemoterapi gören olgumuzda ek olarak geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının olması da bu infeksiyon için gerekli risk faktörlerini karşılamaktadır.

Kandan etken izole edilebilmekle birlikte, maya hücreleri yavaş büyüdüğü için kan kültürlerinde izole edilmesi birkaç gün almaktadır, ayrıca fungeminin olmadığı pnömoni gibi derin doku infeksiyonlarında tanı koymak da güçtür. Bu olguların bir kısmında etken patojen mukozal yüzeylerden ve solunum örneklerinden elde edilebilir. Bununla birlikte *B.capitatus*, gastrointestinal sistem ve solunum sistemi normal florasının bir elemanıdır ve kolonizasyon ile infeksiyon ayırımı yapmak her zaman kolay değildir. Bu olguda iki kez alınan kan kültürlerinde üreme gözlenmemiştir. Bununla birlikte acil servise başvuru sırasında alınan balgam kültüründe; kliniğe yatış sonrası bronkoskopi ile alınan BAL ve bronkoskopik aspirasyon örneklerinde *B.capitatus* üremiştir. Ancak solunum yolu infeksiyonlarında doku biyopsisi en değerli örnektir. Fakat hastanın genel durumu ve kan tablosu doku biyopsisi yapmaya engel olmuştur. *B.capitatus* invazif infeksiyonu için kültür dışı belirteçlerin olması çok yardımcı olabilir. Ancak spesifik antijen ve DNA tarama testleri mevcut değildir. Günümüze kadar bildirilen *B.capitatus* olgularının yalnızca beşinde galaktomannan testinin pozitif saptandığı belirtilmiştir. Bu beş olgu değerlendirildiğinde galaktomannan antijen pozitifliği kültür pozitifliğinden önce saptanmış ve tedavi değişikliği yapılmıştır. (1,3)-beta-D-glukan testi ile yapılan çalışmalar azdır ve invazif mantar infeksiyonlarının serolojik tanısının değerlendirildiği bir çalışmada, *B.capitatus* infeksiyonu olan bir hastada (1,3)-beta-D-glukan ve galaktomannan testinin, kan kültürü pozitifliğinden 4 gün önce pozitif saptandığı bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Bu olguda da serolojik tanı testlerinden (1,3)-beta-D-glukan ve galaktomannan antijeni serumda çalışılmış ve yalnızca galaktomannan testi pozitif bulunmuş-

tur. Mikolojik kültürde etkenin gösterilmesi ve patolojik incelemede mantar infeksiyonunu destekleyen bulguların olması nedeniyle galaktomannanın hem BAL hem de serum örneklerindeki pozitifliği bu hastada tanıya katkı sağlamıştır. (1,3)-beta-D-glukan testinin serum dışı örneklerde çalışılmasına ilişkin geçerli bir görüş henüz yoktur ve bu hastada tek serum örneği ile değerlendirme yapmanın doğru olmadığı düşünülmüştür. Kandidoz dışı invazif mantar infeksiyonlarında testin performansı için daha fazla sayıda hastayla yapılan deneyimlere ihtiyaç vardır. Galaktomannan testinin pozitifliği önemlidir. Yapılan çalışmalarda *B.capitatus*'un suda çözünür antijen oluşturduğu ve bunun da *Aspergillus* galaktomannanı ile çarpaz reaksiyon verdiği unutulmamalıdır⁽⁵⁾. Bu nedenle özellikle nötropenik olgularda invazif *Candida* infeksiyonuna benzer klinik tablo varlığında galaktomannan testinin pozitifliği *B.capitatus* infeksiyonunu düşündürmelidir. Hastanın tedavisinde piperasilin/tazobaktam kullanılmış olmasına rağmen BAL alındıktan sonra tedavi başlandığı için bu testin pozitifliği piperasilin/tazobaktam kullanımı ile bağlantılı bulunmamıştır. Diğer bir çalışmada, piperasilin/tazobaktam infüzyonu öncesi alınan örneklerde ve eşik değeri 0.7 kabul edildiğinde galaktomannan testinde yanlış pozitiflik oranının oldukça düşük olduğu bildirilmiştir⁽⁹⁾. Bu olguda BAL galaktomannan düzeyi piperasilin/tazobaktam kullanımı öncesi alınmış ve düzeyi 1 ng/ml bulunmuştur. Yanlış pozitiflik olarak değerlendirilmemiştir. Aynı şekilde takip eden günlerde alınan serum örneğinde de düzey 0.9 ng/ml bulunmuştur.

Yine radyolojik olarak interlobüler septal kalınlaşma ve buzlu camdan oluşan crazy-paving görünümü alveoler proteinozis, ödem ve sarkoidoz gibi bir çok hastalıkta görülmesi yanı sıra özellikle viral ve bakteriyel nedenli infeksiyonlarda da izlenebilmektedir. Bununla beraber diffüz crazy-paving görünümü fungal infeksiyonlarda nadir olup olgumuzun radyolojik olarak ta demonstratif olduğu düşünülmüştür.

Hasta konak faktörleri (son 90 gün içinde T hücre baskılayıcıları kullanımı), klinik faktörler, radyolojik değerlendirmeler eşliğinde kan kültürü ve doku biyopsisi kanıtı olmadığı için;

balgam, BAL ve bronkoskopik aspirasyon kültür pozitifliği, BAL ve serumda galaktomannan pozitifliği ve patolojik incelemede mantar spor ve hif yapılarının gözlenmesi nedeniyle olası (probable) mantar infeksiyonu olarak kabul edilmiştir⁽¹⁾.

B.capitatus infeksiyonlarında mortalite % 50-75 arasındadır⁽⁴⁾. Antifungal ilaçların in vitro duyarlılığına ilişkin bilgiler sınırlıdır. Belirlenmiş bir duyarlılık sınır değeri yoktur. İn-vitro yapılan çalışmalarda amfoterisin B ve vorikonazolün daha etkili olduğu, flukonazol, flusitozin, itrakonazol ve kaspofunginin kökenlerin çoğunda etkili olmadığı ileri sürülmüştür⁽²⁾. Ancak klinik olarak amfoterisin B ve vorikonazolün yanında, itrakonazol ve flusitozin tedavide kullanılabilen antifungallerdir. Vorikonazol ve kaspofungin ile tedavi edilmiş olgular da bulunmaktadır⁽⁴⁾. Bu olguda antifungal tedaviye flukonazolla başlanmasına karşın, kültürde etkenin gösterilmesi ile tedavi önce amfoterisin B, sonra da vorikonazolla değiştirilmiş, ancak hasta kaybedilmiştir. Mevcut antifungallerin hiçbirinin tek başına klinik başarı için yeterli olmadığı, altta yatan klinik durumun düzeltilmesinin tedavi başarısını artırdığı bilinmektedir. Mantar infeksiyonları hızlı tanı konulup, hemen uygun tedavi verilmesi gereken infeksiyonlardır. Buna rağmen pek çok yayında da belirtildiği gibi, tedaviye rağmen sağaltım başarısı düşüktür. Tedaviye cevapta hastanın altta yatan durumu başta olmak üzere pek çok faktör rol oynar.

Sonuç olarak, galaktomannan testi invazif aspergillozun göstergesi olsa da, çarpaz antijen reaksiyonları nedeniyle, *B.capitatus* gibi nadir görülen etkenlerle oluşan invazif infeksiyonlara tanı konmasına katkıda bulunmaktadır ve özellikle klinik olarak kandidoza benzeyen infeksiyonlarda galaktomannan testi pozitif ise, *B.capitatus*'un etken olabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Akan H. Fungal infeksiyonlarda EORTC tanımları, *ANKEM Derg* 2009;23(Ek 2):130-4.
2. Bonini A, Capatti C, Parmeggiani M et al. Galactomannan detection in *Geotrichum capitatum* invasive infections: report of 2 new cases and review of diagnostic options, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;62(4):450-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.08.008> PMID:18945571
3. Ersoz G, Otag F, Erturan Z et al. An outbreak of *Dipodascus capitatus* infection in the ICU: Three case reports and review of the literature, *Jpn J Infect Dis* 2004;57(6):248-52. PMID:15623948
4. Etienne A, Datry A, Gaspar N et al. Successful treatment of disseminated *Geotrichum capitatum* infection with a combination of caspofungin and voriconazole in an immunocompromised patient, *Mycoses* 2008;51(3):270-2. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2007.01484.x> PMID:18399909
5. Girmenia C, Pagano L, Martino B et al. GIMEMA Infection Program: Invasive infections caused by *Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum* in patients with hematological malignancies: a retrospective multicenter study from Italy and review of the literature, *J Clin Microbiol* 2005; 43(4):1818-28. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.43.4.1818-1828.2005> PMID:15815003 PMID:1081342
6. Ikuta K, Torimoto Y, Yamamoto M et al. Successful treatment of systemic *Geotrichum capitatum* infection by liposomal amphotericin-B, itrakonazole, and voriconazole in a Japanese man, *Intern Med* 2010;49(22):2499-503. <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.49.3887> PMID:21088357
7. Martino R, Salavert M, Parody R et al. *Blastoschizomyces capitatus* infection in patients with leukemia: report of 26 cases, *Clin Infect Dis* 2004;38(3):335-41. <http://dx.doi.org/10.1086/380643> PMID:14727202
8. Metin D, Taşbakan MI. *Blastoschizomyces capitatus* (*Geotrichum capitatum*), *Bamçağ Bülteni*, Kasım (2010). www.bamcag.org
9. Orlopp K, von Lilienfeld-Toal M, Marklein G et al. False positivity of the *Aspergillus galactomannan* Platelia ELISA because of piperacillin/tazobactam treatment: does it represent a clinical problem?, *J Antimicrob Chemother* 2008;62(5):1109-12. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkn308> PMID:18647743
10. Persat F, Ranque S, Derouin F, Michel-Nguyen A, Picot S, Sulahian A. Contribution of the (1-3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections, *J Clin Microbiol* 2008;46(3):1009-13. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02091-07> PMID:18160456 PMID:2268340
11. Salkin IF, Gordon MA, Samsonoff WA, Rieder CL. *Blastoschizomyces capitatus*, a new combination, *Mycotaxon* 1985;22(2):375-80.
12. Sancak B, Alp S, Haşcelik G, Arıkan S. Flukonazol, itrakonazol ve vorikonazolün klinik *Blastoschizomyces capitatus* (*Geotrichum capitatum*) izolatlarına karşı in vitro aktivitesinin iki farklı yöntemle araştırılması, *Mikrobiyol Bült* 2009;43(2):269-76. PMID:19621612