

HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLMAYAN HASTALARDA NADİR GÖRÜLEN FÜNGAL İNFEKSİYONLAR: İKİ OLGU SUNUMU

Özlem ALICI¹, Canan AĞALAR¹, Zafer ÇETİNKAYA²

¹Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL

²Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Trichosporon asahii ve *Geotrichum capitatum* özellikle kemik iliği transplant hastaları gibi ciddi immün supresyonu olan kişilerde daha sık olmak üzere, insanlarda nadiren infeksiyona yol açan fırsatçı mantarlardır. Hematolojik malignitelere bağlı gelişen nötropeni, sistemik infeksiyon için başta gelen risk faktörüdür. Burada nötropeni olmayan bir hastada *T.asahii*'nin etken olduğu üriner sistem infeksiyonu ve nötropeni olmayan diğer bir hastada *G.capitatum*'un etken olduğu fungemi ile seyreden üriner sistem infeksiyonu bildirilmiştir.

Anahtar sözcükler: fırsatçı infeksiyon, *Geotrichum capitatum*, *Trichosporon asahii*

SUMMARY

Rare Fungal Infections in Patients Without Hematologic Malignancies: Two Case Reports

Trichosporon asahii and *Geotrichum capitatum* are rare opportunistic fungal pathogens particularly in seriously immunosuppressed patients, such as bone marrow transplant recipients. Neutropenia related with hematological malignancy is the primary predisposing risk factor for disseminated cases of these fungal infections. Here, one non-neutropenic patient with urinary tract infection caused by *T.asahii* and other non-neutropenic patient with fungemia associated with urinary tract infection caused by *G.capitatum* have been reported.

Keywords: *Geotrichum capitatum*, opportunistic infection, *Trichosporon asahii*

GİRİŞ

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda invazif fungal infeksiyonlarda *Candida* spp., *Aspergillus* spp. ve *Mucor* spp. en sık saptanan etkenler olmaya devam ederken, son yıllarda *Geotrichum capitatum* (Yeni adıyla *Blastoschizomyces capitatus*, *Saprochaete capitata*) ve *Trichosporon asahii* gibi maya benzeri mantarların etken olarak saptanmaya başlanması dikkat çekicidir⁽¹⁵⁾.

Her iki mantar cinsi özellikle nötropenik hastalarda fatal infeksiyonlara yol açmaktadır. Hematolojik malignitesi ve nötropeni olmayan konaklarda ise daha nadir infeksiyon etkeni ola-

rak saptanırlar^(4,19).

Bu yazıda hematolojik malignitesi olmayan, *G.capitatum* ve *T.asahii*'ye bağlı üriner sistem infeksiyonu ve kan dolaşımı infeksiyonu gelişen immünkompetan iki olgu ışığında literatür bilgilerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Olgu 1

Bilinen diabetes mellitus öyküsü olan 90 yaşında kadın hasta solunum sıkıntısı nedeni ile acil servise götürülmüş ve ventriküler taşikardiye bağlı kardiyak arrest gelişmesi üzerine kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanarak yoğun bakım ünitesine yatırılıp mekanik ventilasyona

İletişim adresi: Özlem Alıcı, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği ve Kan Merkezi, C Blok, İSTANBUL

GSM: (0505) 686 00 88

e-posta: ozlemalici69@yahoo.com

Alındığı tarih: 15.04.2014, Yayına kabul: 07.07.2014

bağlanmıştı. Hasta yoğun bakım ünitesinde yattığı 52 gün içinde iki kere üriner sistem infeksiyonu geçirmiştir. İlk atakta idrar kültüründe genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitif *Klebsiella pneumoniae* üremiş ve hasta 14 gün ertapenem tedavisi almıştır. Bu süre içinde ateşi yükselmemiş, CRP ve beyaz kan hücreleri tedavi sonunda normal düzeye inmiştir. Ancak hastanın genel durum bozukluğu devam etmiş, hipoalbuminemiye bağlı tüm vücutta yaygın anazarka tarzında ödem gelişmiştir. Antibiyotik tedavisinden 23 gün sonra hastanın ateşi yükselmiş, buna lökosit ve CRP yüksekliği eşlik etmiştir. İkinci idrar kültüründe GSBL pozitif *K.pneumoniae* ile birlikte *G.capitatum* üremiş, antibiyogram sonucuna göre sefaperazon-sulbaktam başlanmıştır. Her iki kan kültüründe de *G.capitatum* üremesi üzerine, antifungal duyarlılık testi hastanemizde yapılamadığından, literatür bilgisine dayanarak antibiyotik tedavisine ampirik olarak parenteral vorikonazol eklenmiştir. Hastanın santral kateteri ve idrar kateteri değiştirilmiştir. Tedavi boyunca hastanın genel durum bozukluğu ve laboratuvar bulguları düzelmemiş, pozitif inotrop destek ihtiyacı devam etmiştir. Tedavinin üçüncü ve 14. gününde alınan kan kültürlerinde *G.capitatum* üremeye devam etmiş ve hasta vorikonazol tedavisinin 15. gününde sepsise bağlı çoklu organ yetmezliği sonucu kaybedilmiştir.

Olgu 2

Bilinen kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve nefrolitiazis öyküsü bulunan 67 yaşındaki erkek hasta, iki haftadır devam eden yüksek ateş ve idrar yaparken yanma şikayeti ile hastanemize başvurmuştur. Hastanın dokuz ay önce nefrolitiazis nedeni ile opere olduğu nefrostomi kateteri takıldığı ve iki ay sonrada kateterin çıkarıldığı öğrenilmiştir. Batın tomografisinde her iki böbrekte parankimal atrofik değişiklikler, bilateral nefrolitiazis, prostat büyümesi ve mesane cidarında diffüz kalınlaşma saptanmıştır. İdrar kültüründe GSBL pozitif *Escherichia coli* üremesi olan hastaya ertapenem tedavisi başlanmıştır. Tedavi ile ateşi düşen ve klinik şikayetleri gerileyen hastanın, antibiyotik tedavisinin 12. gününde alınan kontrol idrar kültüründe *T.asahii* üremiştir. Ardışık dört idrar kültüründe aynı etken üremesi üzerine, KBY ve bilateral

nefrolitiazisinin olması, uzun süreli antibiyotik kullanması predispozan faktörler kabul edilerek, ampirik olarak vorikonazol tablet başlanmıştır. On dört günlük tedavi sonrasında kontrol idrar kültüründe üreme olmamış, bu süre içinde hastanın ateşi yükselmemiş ve klinik tablosunda kötüleşme olmamıştır.

Mantar identifikasyonu: *G.capitatum* için Sabouraud Dextrose Agar (SDA) besiyerinde üreyen koloniler makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirilmiş ve Vitek-2 sistem (bioMérieux, France) ile tanımlanmıştır. *T.asahii* için SDA besiyerinde makroskopik koloni görünümü (48 saatte krem renğinde, S tipi olan koloniler yedi günde koloni yüzeyinde düzensizleşme ince ışınal çukurluklar), mikroskopik görünüm (mısır unlu-tween 80 agarda 25°C'de 72 saatte septalı hifler ve dikdörtgen şeklinde artrokonidyumlar) ve Vitek-2 sistem (bioMérieux, France) ile yapılmıştır.

TARTIŞMA

Trichosporon spp. ile *G.capitatum* akraba mantar türleridir. Her iki mantar türü tüm standart fungal besiyerlerinde kolay ürerler. Mikroskopik görünümleri birbirine benzer^(6,8,12). *G.capitatum* blastokonidyum ve artrokonidyuma ek olarak annelokonidyum oluşturması nedeniyle *Trichosporon* türlerinden ayrılır⁽¹²⁾. Her iki mantar doğada, toprakta ve çevrede yaygın olarak bulunurlar. İnsanlarda mukozal yüzeyler, dışkı, balgam ve saçta kolonize olabilirler. Hastaneye yatanlarda kolonizasyon oranı % 1-3 arasında değişmektedir⁽⁵⁾.

G.capitatum infeksiyonu % 91.7 akut lösemi başta olmak üzere hematolojik malignitelerde görülmektedir⁽⁶⁾. Nadiren de olsa ciddi immün supresyonu olmayan hastalarda da bildirilmiştir^(1,13). Nötropeni en iyi belirlenmiş risk faktörü olmasına rağmen bizim hastamızda nötropeni veya herhangi bir malignite saptanmamıştır. Yoğun bakım ünitesinde uzun süre yatma, kateterizasyona bağlı mukozal bütünlüğün bozulması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmasına bağlı kolonizasyon riskinin artması ve diyabete bağlı granülosit fonksiyonlarında bozulma olması, bizim hastamız için *G.capitatum*

infeksiyonu gelişmesine yol açan olası risk faktörleri olarak düşünülmüştür. Nötropenik hastalarda dissemine infeksiyon daha sık görülürken, nötropenik olmayan hastalarda ise endokardit, menenjit ve osteomyelit gibi lokal infeksiyonlar daha sıktır. Akciğerler en sık tutulan organ olup, kemik ve santral sinir sistemi infeksiyonun görüldüğü diğer organlardır⁽³⁾. Olası giriş yolları gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve cilt olarak belirtilmiş olmakla birlikte, *G.capitatum*'a bağlı üriner sistem infeksiyonu oldukça nadir olup kolonizasyon daha sık bildirilmiştir^(1,15). Bizim olgumuzda klinik tablo idrar yolu infeksiyonu ve buna bağlı fungemi olarak ortaya çıkmıştır. Derin organ tutulumu olan *G.capitatum* infeksiyonlarında kan kültüründe üreme oranı % 60-80'dir⁽¹⁵⁾.

G.capitatum infeksiyonlarında önerilen belirli bir antifungal ajan ve tedavi süresi yoktur. In vitro duyarlılık çalışmalarına ve klinik deneyimlere dayanan tedavi önerileri bulunmaktadır; Sancak ve ark.⁽¹⁸⁾'nin çalışmasında flukonazolun in-vitro aktivitesinin *G.capitatum*'a karşı sınırlı olduğu saptanmış, itrakonazol ve vorikonazolün in vitro olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Girmenia ve ark.⁽⁶⁾'nın çalışmasında ise in vitro vorikonazol % 100 etkili bulunmuştur. Amfoterisin B lipit formülasyonları da etkili olup, özellikle vorikonazol tedavisinin etkin olduğu bildirilmektedir⁽⁶⁾. Ekinokandinler ise etkili olmadıklarından, tedavi seçeneği olarak kabul edilmemektedirler⁽⁷⁾. Bizim olgumuzda ise vorikonazol tedavisi başlanması ve tüm invazif kataterlerin değiştirilmesine rağmen, tedavinin 14. gününde alınan kan kültürlerinde üreme devam etmiş ve hasta tedavinin 15. gününde kaybedilmiştir. Yapılan çalışmalar in vitro duyarlılıkları gösterdiğinden, mevcut antifungallerin klinik etkinlikleri kesin olarak bilinmemektedir. Altta yatan klinik tablo ve nötropeni benzeri risk faktörleri düzelmeden, antifungal tedavinin tek başına klinik düzelmeye için yeterli olmayacağı düşünülmektedir.

İlk dissemine *Trichosporon* infeksiyonu 1970 yılında lösemik bir hastada beyin apsesi etkeni olarak saptanmıştır⁽⁹⁾. İnvazif *Trichosporon* infeksiyonları çoğunlukla immünkompromize hastalarda görülür. Vakaların çoğunun *G.capitatum* gibi hematolojik malignitesi olan ve özellikle

le nötropenik hastalarda olduğu görülmektedir^(2,16). AIDS, intravenöz ilaç kullanımı, glukokortikoid tedavisi diğer risk faktörleridir⁽⁵⁾.

Sistemik yayılımda karaciğer, dalak, böbrek, akciğer, göz, beyin ve deri en sık tutulan organlardır^(5,9,20). İmmünkompetan hastalarda ise daha çok cilt ve müköz membranları tutan lokalize enfeksiyonlar ön plandadır. Oftalmolojik cerrahi, protez varlığı, intravenöz ilaç kullanımı, periton diyalizi ve yoğun bakım ünitesinde yatma hastanın infeksiyon riskini artıran durumlardır. Altta yatan belirgin bir neden saptanamayan vakalar da bildirilmiştir. Belirgin risk faktörü olmayan durumlarda, sistemik antibiyotik kullanımı ve mukozal bariyerin bozulması ile kolonize olan mantarın yayılarak sistemik infeksiyona yol açtığı düşünülmektedir⁽⁹⁾.

Dissemine *Trichosporon* infeksiyonları çeşitli antifungal ajanlarla tedavi edilmelerine rağmen fatal seyirlidir. Bu infeksiyonlar için de *G.capitatum* gibi optimal bir tedavi önerisi bulunmamaktadır. Bunun nedeni nadir görülen bir infeksiyon olması nedeniyle iyi dizayn edilmiş bir klinik çalışma yapılamamasıdır. Triazololler ve amfoterisin B in vitro etkili olmalarına rağmen amfoterisin B ile tedavide in vivo klinik başarısızlık ve mikrobiyolojik direnç bildirilmiştir⁽²⁾. Özellikle en sık infeksiyon etkeni olan *T.asahii*, amfoterisin B'ye en az duyarlı türdür. Yeni geniş spektrumlu azollerden vorikonazol, posakonazol ve ravikonazol in vitro olarak *Trichosporon* türlerine oldukça etkilidir^(2,14).

Yapılan diğer çalışmalarda da vorikonazol başta olmak üzere azollerin oldukça etkili olduğu in vitro olarak gösterilmiştir^(11,16). Ekinokandinler etkisiz olup, amfoterisin B ve flusitozin bu iki grubun arasında yer almaktadır^(11,16).

Trichosporon spp.'ye bağlı gelişen üriner sistem infeksiyonu sık görülmez. İtalya'dan bildirilen retrospektif bir çalışmada *G.capitatum* veya *Trichosporon* spp.'a bağlı üriner sistem infeksiyonu % 3.8 olarak bildirilmiştir⁽⁶⁾. Bu vakalarda sonografik olarak renal lezyonlar gösterilmiştir⁽⁶⁾. Renal tutulum son dönem böbrek yetmezliği ve periton diyalizi gibi invazif girişimlerle birlikte olabilmektedir. Böbrek transplant hastalarında benign fungüri görülebilir. Ancak asıl önemli risk faktörü üriner kateter uygulanmasıdır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada da 17

immünkompetan hastanın, infeksiyon sırasında nötropenik olmadıklarını ancak hepsinin üriner kateteri olduğu bildirilmiştir⁽⁹⁾.

Dissemine infeksiyona yol açabileceğinden, *Trichosporon* spp. ile kolonize nötropenik hastalar dikkatli şekilde takip edilmelidir. İdrarda *Trichosporon* spp. üremesi öncelikle kolonizasyonu düşündürmelidir⁽⁵⁾. Ancak yan ağrısı ve hematüri varlığında renal infeksiyon olasılığı gözden kaçırılmamalıdır⁽²⁰⁾. Hastamızın malignitesi ve nötropenisi olmamasına karşın üriner sistem operasyon öyküsü, böbreklerde bilateral yaygın böbrek taşlarının varlığı, uzun süreli üriner kateterizasyon ve nonspesifik üriner sistem infeksiyonu nedeni ile geniş spektrumlu antibiyotik kullanım öyküsü olması, infeksiyon gelişmesi için risk faktörleri olarak kabul edilmiştir. Peş peşe dört idrar kültüründe *T.asahii* üremesi nedeniyle, hastada sistemik yayılım göstermeyen üst üriner sistem infeksiyonu düşünülerek vorikonazol tedavisi başlanmıştır. Böylece mevcut lokal infeksiyonu tedavi ederken diğer taraftan hastanın yatıklılığı da göz önünde bulundurulduğunda olası bir sistemik infeksiyon gelişiminin önlenmesi de amaçlanmıştır. Tedavi sonrasında hastanın idrar kültürlerinde üreme olmamıştır. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, üriner kateterizasyon gibi risk faktörleri taşıyan hastaların fungemi olmaksızın idrar kültürlerinde *T.asahii* üremesi, diğer laboratuvar bulguları ve klinik ile beraber değerlendirilerek infeksiyon olarak kabul edilmiş ve bizim hastamızda olduğu gibi sistemik antifungal ajanlar ile tedavi edildikleri bildirilmiştir^(10,17).

G.capitatum ve *T.asahii* nadir görülen fungal etkenler olmalarına rağmen, artan vaka bildirimleri sayesinde son yıllarda malignite ve/veya kemoterapiye bağlı ciddi immün supresyon olan, özellikle nötropenik hastalarda fungal infeksiyon etkeni olarak daha kolay akla gelebilmektedirler. Ancak yol açtıkları infeksiyonların immünkompetan kişilerde de fatal seyirli olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle erken tanı ve uygun tedavinin hızla başlanması yanı sıra, varsa kateterlerin çıkarılması ve/veya değiştirilmesi tedavi başarısı için oldukça önemlidir.

Sonuç olarak nötropenik olmayıp bu etkenler ile kolonize olan diyabet, antibiyotik kullanımı veya invazif kateterizasyon uygula-

maları gibi risk faktörü taşıyan hastalarda da uygun şartlar oluştuğunda ciddi infeksiyonların görülebileceği konusunda klinisyenler dikkatli olmalıdırlar.

KAYNAKLAR

1. Amft N, Miadonna A, Viviani MA, Tedeschi A. Disseminated Geotrichum capitatum infection with predominant liver involvement in a patient with non Hodgkin's lymphoma, *Haematologica* 1996;81(4):352-5.
2. Asada N, Uryu H, Koseki M, Takeuchi M, Komatsu M, Matsue K. Successful treatment of breakthrough Trichosporon asahii fungemia with voriconazole in a patient with acute myeloid leukemia, *Clin Infect Dis* 2006;43(4):e39-41. <http://dx.doi.org/10.1086/505970>
3. 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>
4. Bouza E, Munoz P. Invasive infections caused by Blastoschizomyces capitatus and Scedosporium spp., *Clin Microbiol Infect* 2004;10(Suppl 1):76-85. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1470-9465.2004.00842.x>
5. Cox GM, Perfect JR, Kauffman CA, Thorner AR. Infections due to Trichosporon species and Blastoschizomyces capitatus. <http://www.uptodate.com/contents/infections-due-to-trichosporon-species-and-blastoschizomyces-capitatus>
6. Girmenia C, Pagano L, Martino B et al. 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>
7. Goodman D, Pamer E, Jakubowski A, Morris C, Sepkowitz K. Breakthrough trichosporonosis in a bone marrow transplant recipient receiving caspofungin acetate, *Clin Infect Dis* 2002;35(3):E35-6. <http://dx.doi.org/10.1086/341305>
8. Hazırolan G. Trichosporon asahii ve enfeksiyonlarına genel bakış, *Mikrobiyol Bul* 2012;46(4):707-15.
9. Karahan ZC, Koyuncu E, Dolapci I, Arıkan Akan O, Tekeli A. Genotyping of Trichosporon asahii strains isolated from urinary tract infections in a

- Turkish university hospital, *Turk J Med Sci* 2010; 40(3):485-93.
10. Kumar S, Bandyopadhyay M, Mondal S, Pal N. A rare case of nosocomial urinary tract infection due to *Trichosporon asahii*, *J Global Infect Dis* 2011; 3(3):309-10.
<http://dx.doi.org/10.4103/0974-777X.83541>
 11. Liao Y, Hartmann T, Zheng T, Yang RY, Ao JH, Wang WL. Breakthrough trichosporonosis in patients receiving echinocandins: case report and literature review, *Chin Med J* 2012;125(14):2632-5.
 12. Metin D, Taşbakan MI. *Blastoschizomyces capitatus* (*Geotrichum capitatum*), *Bamçag Bülteni* 2010; 1:5-6.
 13. Moreno S, Buzòn L, Sánchez-Sousa A. *Trichosporon capitatum* fungemia and intravenous drug abuse, *Rev Infect Dis* 1987;9(6):1202-3.
<http://dx.doi.org/10.1093/clinids/9.6.1202a>
 14. Ozkaya-Parlakay A, Karadag-Oncel E, Cengiz AB et al. *Trichosporon asahii* sepsis in a patient with pediatric malignancy, *J Microbiol Immunol Infect* 2013;pii: S1684-1182(13)00018-2.
 15. Özkaya-Parlakay A, Cengiz AB, Karadag-Oncel E, Kuşkonmaz B, Sarıbaş Z, Kara A, Oğuz B. *Geotrichum capitatum* septicemia in a hematological malignancy patient with positive galactomannan antigen: case report and review of the literature, *Turk J Pediatr* 2012;54(6):674-8.
 16. Ruan SY, Chien JY, Hsueh PR. Invasive trichosporonosis caused by *Trichosporon asahii* and other unusual *Trichosporon* species at a medical center in Taiwan, *Clin Infect Dis* 2009;49(1):e11-7.
<http://dx.doi.org/10.1086/599614>
 17. Sabharwal ER. Successful management of *Trichosporon asahii* urinary tract infection with fluconazole in a diabetic patient, *Indian J Pathol Microbiol* 2010;53(2):387-8.
<http://dx.doi.org/10.4103/0377-4929.64320>
 18. Sancak B, Alp S, Hascelik G, Arıkan S. Flukonazol, itrakonazol ve vorikonazolün klinik *Blastoschizomyces capitatus* (*Geotrichum capitatum*) izolatlarına karşı in vitro aktivitesinin iki farklı yöntemle araştırılması, *Mikrobiyol Bul* 2009;43(2):269-76.
 19. Wolf DG, Falk R, Hacham M et al. Multidrug-resistant trichosporon *asahii* infection of nongranulocytopenic patients in three intensive care units, *J Clin Microbiol* Dec 2001;39(12):4420-5.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.39.12.4420-4425.2001>
 20. Yıldız O. Önemi artan bir infeksiyon etkeni: *Trichosporon*, *İnfeksiyon Derg* 2007;21(Ek):133-40.