

İMMÜN SİSTEMİ SAĞLAM BİR KONAKTA ALTERNARIA ALTERNATA İLE OLUŞAN DERİ ENFEKSİYONU*

CUTANEOUS INFECTION CAUSED BY *ALTERNARIA ALTERNATA* IN AN IMMUNOCOMPETENT HOST

Şaban GÜRCAN¹, Süleyman PİŞKİN², Haluk KILIÇ¹, Baksel AY TEMELLİ², Ömer YALÇIN³

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne.
(sabangurcan@trakya.edu.tr)

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Edirne.

³Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Edirne.

ÖZET

İnsanda *Alternaria alternata* enfeksiyonları daha ziyade immün sistemi baskılanmış hastalarda bildirilmektedir. Bu raporda, immün sistemi sağlam konakta çok nadir bildirilen *A.alternata* ile oluşan bir deri enfeksiyonu olgusu sunulmaktadır. İki aydır sol malleol üzerinde bulunan 5 cm çapında kızarıklık ve deskuamasyon yakınması ile dermatoloji polikliniğine başvuran 71 yaşında erkek hasta, serum total immünglobulin ve kompleman düzeylerinin normal olması, anti-HIV negatifliği ve tanımlanan altta yatan başka bir hastalığının bulunmaması nedeniyle immün kompetan olarak değerlendirilmiştir. Hastanın farklı iki günde alınan deri kazıntı örneğinin KOH ile mikroskopik incelemesinde çok sayıda *Alternaria* sporları ve hifler görülmüştür. Yapılan mantar kültürlerinde üreyen izolat *A.alternata* olarak tanımlanmıştır. Alınan cilt biyopsi örneğinin patolojik incelemesinde hematoksilen-eozin boyama ile mantar elemanlarına rastlanmamış, ancak dokudan yapılan kültürde yine *A.alternata* üremesi saptanmıştır. Etkenin tanısı, bir referans merkezi (Mycology Section of Scientific Institute of Public Health, Belgium) tarafından doğrulanmış ve BCCM/IHEM kültür koleksiyonuna IHEM 22598 koduyla eklenmiştir. Yapılan in vitro antifungal duyarlılık testinde izolatın süspanse edilmesindeki sorunlar nedeniyle başarılı olunamamıştır. Hastaya oral itrakonazol 200 mg/gün ve bifonazol krem tedavisi başlanmış, tedavinin 19. gününde lezyonda gerileme saptanmıştır. Daha sonra 2 hafta da oral ve lokal terbinafin tedavisi alan hastanın 5 ay sonraki kontrolünde tamamen iyileştiği görülmüştür. İki farklı zamanda alınan deri kazıntı örneğinde etkenin mikroskopik olarak gösterilmesi ve kültürlerden izole edilmesi, ek olarak deri biyopsi örneğinin kültürlerinde de üretilmesi izolatın kolonizasyondan ziyade etken olduğu yönünde değerlendirilmesini sağlamıştır. Sunulan bu olgu, ulaşılabilen kaynaklar ışığında ülkemizde immün sistemi sağlam bir konakta saptanan ilk alternaryoz olgusu olup, saprofit olarak bilinen bu mantarların her zaman her konakta enfeksiyon potansiyelinin olduğunun vurgulanması açısından önem taşıdığı düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: *Alternaria alternata*, deri enfeksiyonu, immün kompetan konak.

* 4. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Simpozyumu'nda (30 Ekim-1 Kasım 2008, Elazığ) sözlü bildiri olarak sunulmak üzere kabul edilmiştir.

ABSTRACT

Human infections caused by *Alternaria alternata* are more frequently reported in immunosuppressive hosts. In this report, a rarely seen cutaneous infection, caused by *A.alternata* in an immunocompetent patient was presented. The patient (71 years-old, male) was admitted to the dermatology unit with complaints of an erythematous and squamatus lesion of 5 cm diameter on left malleolar region. The case was evaluated as immunocompetent based on the normal serum total immunoglobulin and complement levels, anti-HIV negativity, and no known underlying disease. A number of *Alternaria* spp. conidia and hypha were seen in the microscopical examination of KOH treated cutaneous scrapings of the lesion obtained in two different days. Fungal cultures of the skin scrapings yielded the growth of a fungus identified as *A.alternata*. Although fungal elements were not detected in haematoxyline-eosin stained smears of the skin biopsy, *A.alternata* was again isolated in the culture of the biopsy specimen. The identification of the fungus was confirmed by a reference center (Mycology Section of Scientific Institute of Public Health, Belgium) and it was integrated to BCCM/IHEM collection under accession number IHEM 22598. Antifungal susceptibility test efforts failed due to a problem in the preparation of fungal suspension. Oral itraconazole (200 mg/day) and bifonazole cream was used for the treatment and the lesion regressed after the 19th day of the therapy. The treatment was continued with oral and local terbinafine for two weeks and the patient fully recovered. Since *A.alternata* was demonstrated both in the skin scrapings and tissue biopsy through microscopic examination and culture, it was evaluated as the causative agent of skin infection rather than colonization. This was the first *A.alternata* infection in an immunocompetent patient in the light of the current literature.

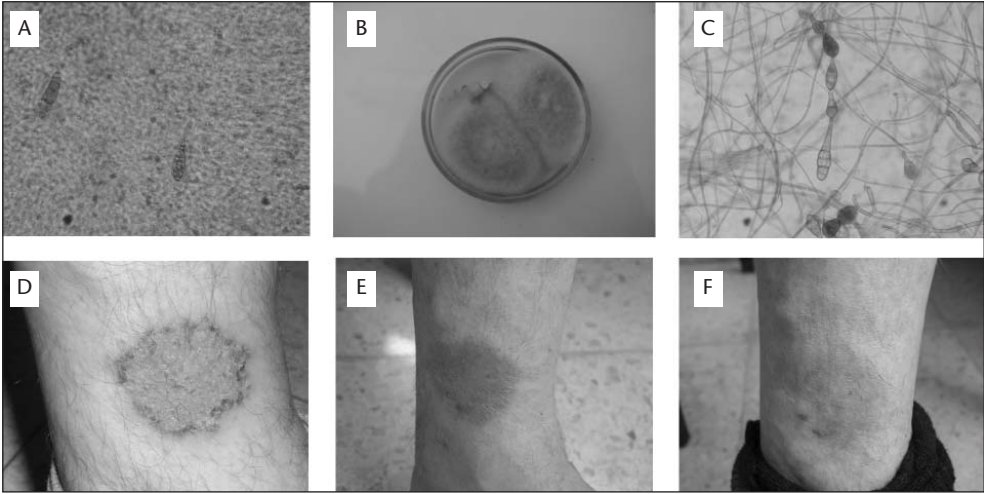
Key words: *Alternaria alternata*, cutaneous infection, immunocompetent host.

GİRİŞ

Alternaria türleri, genellikle travmayı takiben oluşan deri enfeksiyonları başta olmak üzere yumuşak doku enfeksiyonları, beyin apsesi ve solunum yolu enfeksiyonları olmak üzere farklı klinik tablolara yol açan dematiyaseöz mantarlardır^{1,2}. *A.alternata*, *A.tenuissima* ve *A.chartarum* insandaki hastalıklardan en çok izole edilen türlerdir³. Sağlıklı bireylerde nadiren enfeksiyonlara yol açan *Alternaria* türleri, genellikle immün sistemi baskılanmış kişilerde fırsatçı patojen olarak karşımıza çıkmaktadır^{2,4,5}. Bu raporda, immün sistemi sağlam bir bireyde *A.alternata* ile meydana gelen bir deri enfeksiyonu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Emekli memur olarak bir köyde yaşayan, 71 yaşında erkek hasta, sol malleol üzerinde 2 aydır bulunan yaklaşık 5 cm çapında kızarıklık ve deskuamasyon yakınması ile dermatoloji polikliniğine başvurdu. Serum total immünglobulin ve kompleman düzeylerinin normal seviyelerde saptanması, anti-HIV antikorunun negatif olarak belirlenmesi ve tanısı konmuş altta yatan bir başka hastalığının bulunmaması nedeniyle hasta immün kompetan olarak değerlendirildi. Hastadan iki farklı iki günde alınan deri kazıntı örneklerinden KOH ile hazırlanan direkt preparatların mikroskopik incelemesinde çok sayıda enine ve boyuna septalar içeren *Alternaria* sporları ve hifleri görüldü. Yapılan mantar kültürlerinde 4. günde yüzeyi gri-beyaz renkte olan, daha sonraki günlerde yeşilimsi siyah renge dönüşen, yünsü görünümde küf kolonileri gözlemlendi. Küf kolonilerinin mikroskopik incelemesinde septalı ve koyu kahverengi-siyah renkli septalı hiflerden dallanan konidyoforların ucunda yerleşim gösteren enine ve boyuna septalar içeren tek veya zincir oluş-



Resim 1. A: Olgunun cilt kazıntı örneğinden KOH ile hazırlanan preparatta görülen *Alternaria* sporları. B: Cilt biyopsisinde üreyen *A.alternata*'nın 25°C'de sikloheksimitli Sabouraud dekstroz agar besiyerinde üstten görünümü (7. gün). C: *A.alternata* hif ve sporları. D: *A.alternata*'nın neden olduğu cilt lezyonu (tedavi önce-si). E: Tedavinin 19. günü. F: Tedaviden sonraki 5. ay.

turmuş makrokonidyumlar görüldü (Resim 1). Etken *A.alternata* olarak tanımlandı ve tanı Belçika'da bir referans merkezi (Reference Centre in Medical Mycology, Scientific Institute of Public Health, Belgium) tarafından da doğrulanarak BCCM/IHEM kültür koleksiyonuna IHEM 22598 koduyla eklendi. Alınan cilt biyopsi örneğinde hematoksilen-eozin (HE) boyamada patolojik incelemeyle mantar elemanlarına rastlanmamasına rağmen deri biyopsisinden yapılan kültürde yine *A.alternata* üremesi saptandı. İzolatın in vitro antifungal duyarlılık testinin yapılması planlandı ancak suşun süspansedilmesindeki sorunlar nedeniyle gerçekleştirilemedi.

Hastanın tedavisi için oral itrakonazol 200 mg/gün ve yüzeysel bifonazol krem başlandı. Tedavinin 19. gününde yapılan kontrol muayenesinde lezyonda gerileme saptandı. Hasta, itrakonazol reçetelemesi için başka bir doktora başvurduğunda tedavisi terbinafin tablet ve krem şeklinde değiştirilmişti. Bu tedaviyi de 2 hafta kullanan hastanın 5 ay sonraki kontrolünde tamamen iyileştiği gözlemlendi.

TARTIŞMA

Alternaria türlerinin en sık neden olduğu kütanöz alternaryozda klinik tablo, lokal deri lezyonlarından invaziv ve yaygın enfeksiyonlara kadar değişiklik gösterebilir. Kütanöz lezyonlar nodülden gelişen iyileşmeyen yüzeysel ülserler, subkütan inflamatuvar olmayan kistler, verrüköz lezyonlar veya eritamatöz-pullu lezyonlar şeklinde olabilir². Alternaryoz immün kompetan bireylerde immün kompromize hastalardakinden farklı bir seyir gösterir. Bu hastalarda iyileşme ve sonra yeni lezyonların belirmesi şeklinde kronik bir seyir gözlenmektedir⁵. Sunulan olguda, son 2 ayda başlayan kızarıklık ve deskuamasyon gösteren deri lezyonunun çapı 5 cm'ye kadar büyümüş, ancak bu aşamada tanı konulup uygun tedavi uygulanmasından dolayı kronikleşme göstermemiştir.

Alternaria türleri tüm dünyada toprak, hava ve bitkilerde yaygın olarak bulunan, insanlarda sık olmamakla birlikte farklı klinik tablolara yol açabilen dematiyaseöz küflerdir^{2,4}. *Alternaria* türleri, insan deri florasında bulunabileceği gibi laboratuvar kontaminantı olarak da kültürlerde üreyebilir⁶. Bu nedenlerden dolayı kütanöz alternaryozun tanısı, doku biyopsilerinde bu küflerin varlığının histolojik incelemelerle veya ıslak preparasyonlarda mikroskopik incelemelerle gösterilmesine ve/veya kültürlerde üretilmesine dayanır^{6,7}. Klinik örneklerin tekrarlanan kültürlerindeki izolasyonlar da tanı için değerlidir⁷. Sunulan olguda farklı iki günde tekrarlanan deri kazıntı örneklerinin hem direkt mikroskopisinde mantar hifleri ve sporları görülmüş hem de yapılan kültürlerinde etken izole edilmiştir. Ayrıca, lezyondan yapılan deri biyopsisinin kültüründe de etken üretilmiştir. Sunulan olguda deri biyopsisinde mantar elemanları ıslak preparasyon ve HE boyalı doku kesitlerinde gösterilememiştir. Lyke ve arkadaşları⁸, alternaryoz olgularında metanamin gümüş, periyodik asit-Schiff ve HE boyalı doku kesitlerinde mantar elemanlarının gösterilemediğini, buna karşın kalkoflor boyama gibi başka yöntemlerle gösterilebileceğini ifade etmişlerdir⁸. Sunulan olguda, etken doku örneğinde üretildiğinden dolayı diğer boyama yöntemlerinin denenmesine gerek duyulmamıştır.

Kütanöz alternaryozun en sık etkeni *A.alternata*'dır⁷. En çok tutulan bölgeler, travmaya açık olan sırasıyla ayaklar, dizler, bacaklar, el sırtları, ön kollar ve yüzdür⁴. Sunulan olguda bir travma anamnezi alınmamasına rağmen, tibia üzerindeki deri bölgesinde lezyonun saptanması hastanın farkına varmadığı bir travmanın etkenin deriye yerleşmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Türkiye'de şimdiye kadar bazı alternaryoz olguları bildirilmiştir⁹⁻¹². Bildirilen ilk olgu böbrek transplantlı bir olgu olup immün süpresif tedavi görürken el sırtında cilt lezyonu gelişmiştir^{9,10}. Deri ve tırnak örneklerinde direkt mikroskopide koyu renkli miçeller saptanarak her iki kültürde de *Alternaria* spp. izole edilmiştir. Akman ve arkadaşları¹¹, sistemik lupus eritematozuslu bir olguda kütanöz alternaryoz tanımlamıştır. Başka bir olguda ise, bir hafta aralarla ard arda alınan üç örnekte *Alternaria* spp. üremesine rağmen direkt mikroskopik incelemede mantar elemanına rastlanmadığı için yazar tarafından alternaryoz olarak tanımlanmamıştır¹². Son olgu alternaryoz kabul edilmediğinde, bizim sunduğumuz olgu ulaşılabilen kaynaklar ışığında ülkemizde yayınlanan 3., immün sistemi sağlam bir konakta saptanan ilk alternaryoz olgusudur.

Kütanöz alternaryozun tedavisinde cerrahi eksizyon ve/veya antifungal ilaç kullanılır⁷. Sporlanmadaki sorunlardan dolayı dematiyaseöz küflerle ilgili duyarlılık testlerinin yapılması oldukça zordur; nitekim olgumuzdan izole edilen suşun duyarlılık testleri sonuçlandırılmamıştır¹. Ancak bazı yazarlar, *Alternaria* türlerinin itraconazol, amfoterisin B, flukonazol, mikonazol ve ketokonazole karşı duyarlı olduğunu bildirmektedir⁴. En sık tercih edilen antifungal tedavi, itraconazolün 100-400 mg/gün kullanılmasıdır⁴. Sunulan olguda yaklaşık 3 haftalık bir itraconazol tedavisinden sonra lezyonda gerilemenin saptanması tedaviye yanıtı düşündürmüştür. Ancak elde olmayan nedenlerden dolayı, sonraki 2 haftada başka bir doktor tarafından uygulanan terbinafin tedavisinin hastaya olan katkısıyla ilgili bir yorum yapılamamaktadır.

Sonuç olarak, ülkemizde ve dünyada immün sistemi sağlam kişilerde nadir de olsa bildirilen alternaryoz olgularının mevcudiyeti dikkate alınmalı ve saprofit olarak bilinen bu mantarların her zaman her konakta enfeksiyon potansiyelinin bulunduğu akıldta tutulmalıdır.

TEŞEKKÜR

A.alternata izolatinın doğrulanmasında ve liyofilize edilerek saklanmasıdaki katkılardan dolayı Dr. Hugues Beguin'e (Reference Centre in Medical Mycology, Scientific Institute of Public Health, Belgium) teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Nulens E, De Laere E, Vandeveldel H, et al. *Alternaria infectoria* phaeohyphomycosis in a renal transplant patient. *Med Mycol* 2006; 44: 379-82.
2. Kazory A, Ducloux D, Reboux G, et al. Cutaneous *Alternaria* infection in renal transplant recipients: a report of two cases with an unusual mode of transmission. *Transpl Infect Dis* 2004; 6: 46-9.
3. Vieira R, Veloso J, Afonso A, Rodrigues A. Cutaneous alternariosis in a liver transplant recipient. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23: 107-9.
4. Gilaberte M, Bartralot R, Torres JM, et al. Cutaneous alternariosis in transplant recipients: clinicopathologic review of 9 cases. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 653-9.
5. Ono M, Nishigori C, Tanaka C, Tanaka S, Tsuda M, Miyachi M. Cutaneous alternariosis in an immunocompetent patient: analysis of the internal transcribed spacer region of rDNA and Brm2 of isolated *Alternaria alternata*. *Br J Dermatol* 2004; 150: 770-95.
6. Ara M, Aspiroz C, Zaballos P, et al. Relapse of cutaneous *Alternaria infectoria* in a renal transplant recipient after 2 years. *Acta Derm Venereol* 2005; 86: 154-5.
7. Ioannidou D, Maraki S, Krüger Krasagakis S, et al. Cutaneous alternariosis revealing acute myeloid leukemia in an adult patient. *Mycoses* 2004; 47: 227-30.
8. Lyke KE, Miller NS, Towne L, Merz WG. A case of cutaneous ulcerative alternariosis: rare association with diabetes mellitus and unusual failure of itraconazole treatment. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1178-87.
9. Baykal C, Kazancıoğlu R, Büyükbabani N, et al. Simultaneous cutaneous and unguinal alternariosis in a renal transplant recipient. *Br J Dermatol* 2000; 143: 910-2.
10. Yeğenoğlu Y, Şatana D, Erturan Z, Kiraz M, Uzun M, Anđ Ö. İmmun sistem yetmezlikli hastalarda mantar enfeksiyonları (Dört olgu nedeniyle). *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002; 32: 239-43.
11. Akman A, Sakalli Cakcak D, Ozhak Baysan B, et al. Cutaneous alternariosis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 993-6.
12. Hilmioğlu-Polat S, Metin DY, İnci R, Dereli T, Kiliç I, Tümbay E. Non-dermatophytic molds as agents of onychomycosis in Izmir, Turkey-a prospective study. *Mycopathologia* 2005; 160: 125-8.