

SAĞLIKLI BİR OLGUDA POSTTRAVMATİK PRİMER KÜTANÖZ ASPERGİLLOZİS VE *CANDIDA GUILLIERMONDII* ENFEKSİYONU BİRLİKTELİĞİ

POSTTRAUMATIC PRIMARY CUTANEOUS ASPERGILLOSIS WITH *CANDIDA GUILLIERMONDII* INFECTION IN A HEALTHY HOST

Zeynep TÜRKŞEN¹, Server YAĞCI², Ayşe Serap KARADAĞ³, Ayla TEZER⁴,
Ömer Faruk TANER¹, Fatih TEKİN¹, Sevtap ARIKAN AKDAĞLI⁵

¹ SB Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği, Ankara.
(zeynepsen1975@hotmail.com)

² SB Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara.

³ SB Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara.

⁴ SB Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, Ankara.

⁵ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Fırsatçı mantar enfeksiyonları genellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülmektedir. Bu enfeksiyonlarda etken olarak en sık *Candida* türü mayalar saptanırken, ikinci sırada *Aspergillus* türü küf mantarları gelmektedir. Primer kütanöz aspergillozis, sıklıkla immünyetmezlikli hastalarda ortaya çıkarken çok nadiren sağlıklı bireylerde de görülebilmektedir. Bu raporda, 70 yaşındaki sağlıklı bir erkekte travma sonrası görülen primer kütanöz aspergillozis olgusu sunulmaktadır. Olgunun sağ el orta parmağında travma sonrası ortaya çıkan ülser lezyonu saptanmıştır. Biyopsi örneğinden hazırlanan kesitlerin histopatolojik incelemesinde dikotom açıyla dallanan septalı mantar hifleri ve küçük yuvarlak blastosporlar izlenmiştir. Biyopsi örneğinin Sabouraud dekstroz agarda yapılan kültürlerinde sarı-yeşil renkli ve granüler yapıda küf kolonileri ile beyaz renkte kremi maya kolonileri üremiştir. Küf kolonilerinden hazırlanan yaymaların laktofenol pamuk mavisi ile boyanarak yapılan mikroskopik incelemesinde, uzun konidyoforlar uçundaki vezikülün tüm çevresinde yerleşmiş bir sıra fiyalidler görülmesi, koloni özellikleri ile birlikte değerlendirildiğinde *Aspergillus flavus* ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Maya kolonileri ise ID32C (bioMérieux, Fransa) ile yapılan asimilasyon testi ve 25°C'de 72 saatlik inkübasyon sonrasında mısır unu-Tween 80 agar plaklarındaki mikroskopik morfolojisine göre, *Candida guilliermondii* olarak tanımlanmıştır. Hastanın cerrahi debridman ve itrakonazol tedavisi ile tamamen iyileşmesi sağlanmıştır. Sonuç olarak, yaşlanma ile birlikte immün sistem fonksiyonlarındaki azalma dikkate alınarak, immünyetmezliği olmayan bu yaş grubundaki bireylerde özellikle travma sonrası gelişen nekrotik ülser ve siyah eskar dokusunun ayırıcı tanısında kütanöz fırsatçı mantar enfeksiyonları aklı gelmelidir.

Anahtar sözcükler: Primer kütanöz aspergillozis, *Aspergillus flavus*, *Candida guilliermondii*, posttravmatik lezyon, sağlıklı konak.

ABSTRACT

Opportunistic fungal infections are usually seen in immunocompromised patients. While *Candida* is the most prevalent agent in such infections, *Aspergillus* is at the second order. Primary cutaneous aspergillosis is most common in immunocompromised patients but can rarely be seen in healthy hosts as well. We report a case of posttraumatic primary cutaneous aspergillosis and *Candida guilliermondii* coinfection in a 70-years-old healthy man. The patient had an ulcerous lesion which developed in the site of a trauma on the middle finger of the right hand. Histopathological examination of the biopsy specimens revealed septate hyphae with dichotomous branching small circular blastospores. The cultures of the biopsy specimen yielded yellow-green colored, granular mold colonies and creamy white yeast colonies. Microscopic examination of the lactophenol cotton blue stained mold colonies indicated long conidiophores with vesicles surrounded by uniseriate phialides, compatible with *Aspergillus flavus*. Yeast colonies were identified as *Candida guilliermondii* by ID32C (BioMerieux, France) and by their microscopical morphology detected in corn meal-Tween 80 agar incubated at 25°C for 72 hours. The patient was treated properly with surgical debridement and itraconazole therapy. Since the immune system is compromised as a consequence of aging, cutaneous opportunistic fungal infections should be considered in the differential diagnosis of posttraumatic necrotic ulcers and black eschar in aged patients.

Key words: Primary cutaneous aspergillosis, *Aspergillus flavus*, *Candida guilliermondii*, posttraumatic lesion, healthy host.

GİRİŞ

Aspergillus türleri, doğada yaygın olarak bulunan, Ascomycota sınıfına dahil saprofitik küf mantarlarıdır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ortaya çıkan mantar enfeksiyonlarında en sık etken olan *Candida* türlerini ikinci sırada *Aspergillus* türleri izlemektedir¹. Sağlıklı kişilerde saptanan kütanöz *Candida* enfeksiyonları follikülit, intertrigo, paronşi, onikomikoz gibi çeşitli klinik tablolar halinde kendini göstermektedir. Primer kütanöz aspergillozis, genellikle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde ortaya çıkan bir durum olmakla birlikte sağlıklı bireylerde de görülebilir².

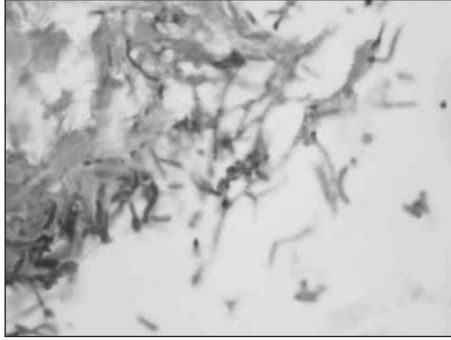
Bu raporda, bağışıklık sistemi sağlam olan yaşlı bir erkekte gelişen primer kütanöz aspergillozis ve *Candida guilliermondii* koenfeksiyonu olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Yetmiş yaşında erkek hasta polikliniğimize iki aydır sağ el orta parmakta ortaya çıkan, ağrılı, siyah yara nedeniyle başvurdu (Resim 1). Lezyonun, hasta bahçede odun keserken oluşan bir travmanın sonrasında geliştiği öğrenildi. Dermatolojik muayenede, sağ el orta parmakta yer alan 1 x 2 cm'lik, ortasında siyah eskarı bulunan ülserin etrafında eritem ve ödem tespit edildi. Hastada sistemik bir hastalık ya da immünyetmezlik bulgusu saptanmadı. Hemogram, rutin kan biyokimyası, anti-HIV dahil tüm laboratuvar testleri normal olarak belirlendi. Direkt akciğer grafisinde de herhangi bir patoloji izlenmedi. Histopatolojik inceleme için insizyonel ve ardından eksizyonel biyopsi alındı. Lezyon alanından hazırlanan kesitlerde yüzeyde psödoepitelyamatöz hiperplazinin yanı sıra fibrin ve polimorfonükleer lökosit birikimiyle karakterli ülser zemini ve bu ülserle bitişik dermis alanlarında iskemik nekroz, kanama alanları ve mantar kümeleri gözlemlendi. Dikotom açıyla dallanan septalı mantar hiflerinin yanı sıra küçük yuvarlak blastosporlar da dikkati çekti (Resim 2). Septalı hifler *Aspergillus* ile

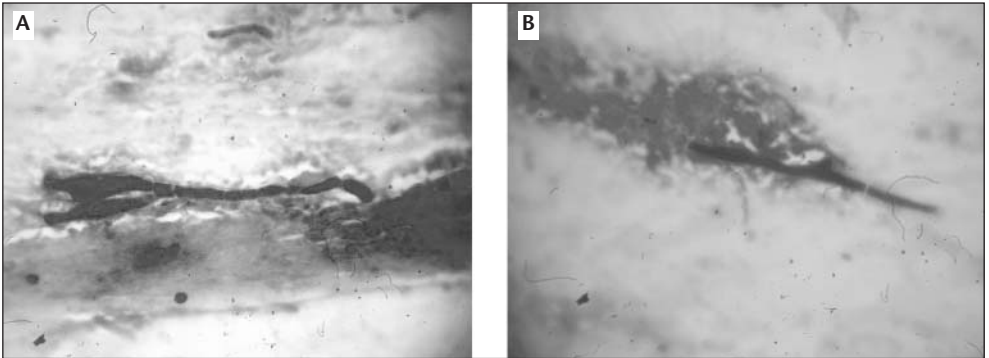


Resim 1. Sağ el orta parmaktaki lezyonun görünümü.



Resim 2. Biyopsi örneğinden hazırlanan kesitlerin histopatolojik incelemesinde dikotom açıyla dallanan septalı mantar hifleri ve küçük yuvarlak blastosporlar (100X, Hematoksilen-eozin).

uyumlu bulunurken, blastosporların varlığı mayaların da olabileceğini düşündürdü. Eksizyonel biyopsi örneğinden alınan sürüntüler Gram boyası ile boyandı. *Aspergillus* için özgül olan paralel duvarlı hifler ile birlikte tomurcuklanan maya hücreleri görüldü (Resim 3 a,b). Biyopsi örneğinden alınan bir parça mikrobiyolojik kültür için ayrıldı. Bu örnekten, Saboura-



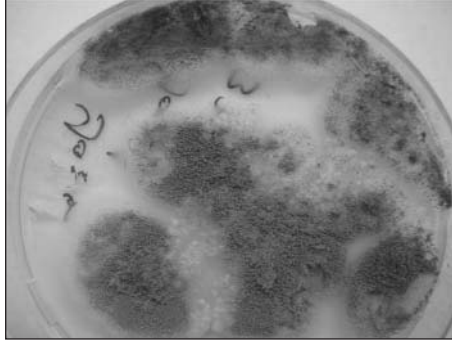
Resim 3. Biyopsi örneğinden hazırlanan direkt preparatta dikotom açıyla dallanan septalı hif yapısı (100X, Gram).

ud dekstroz agar (SDA)'a (Becton Dickinson, ABD) ekim yapılarak 25 ve 35°C'de inkübasyona alındı. İnkübasyonun üçüncü gününde plakta sarı-yeşil renkli ve granüler yapıda küf kolonileri ile beyaz renkte kremsi maya kolonileri görüldü (Resim 4). Küf kolonilerinden hazırlanan yaymaların laktofenol pamuk mavisini boyanarak yapılan mikroskopik inceleme- sinde, uzun konidyoforlar ucundaki vezikülün tüm çevresinde yerleşmiş bir sıra (uniseriate) fiyalidler görülmesi, koloni özellikleriyle birlikte değerlendirildiğinde *Aspergillus flavus* ile uyumlu olarak değerlendirildi. Maya kolonilerinin ID32C (bioMérieux, Fransa) ile yapılan asimilasyon testi ve 25°C'de 72 saatlik inkübasyon sonrasında mısır unu-Tween 80 agar plaklarındaki mikroskopik morfolojisine göre, *C.guilliermondii* tanımlaması yapıldı.

Histopatolojik, mikolojik inceleme ve klinik bulgular ışığında hastaya kütanöz aspergillozis tanısı konuldu. Hastaya cerrahi debridman uygulandı ve yedi gün süreyle günde iki defa 200 mg itraconazol verildi. Lezyon tamamen kayboldu ve yaklaşık dört hafta içinde epitelizeasyon tamamlandı (Resim 5).

TARTIŞMA

Aspergillus türleri bilinen en yaygın küf mantarlarıdır. Toprakta, suda ya da çürümüş organik atıkların olduğu herhangi bir yerde bulunabilirler. *A.flavus*, primer kütanöz as-



Resim 4. Sabouraud dekstroz agarda *Aspergillus flavus* ve maya kolonilerinin görünümü.



Resim 5. Cerrahi debridman ve antifungal tedavi sonrası lezyonun görünümü.

pergilloziste en sık rastlanan etkindir; ancak, *Aspergillus glaucus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus* ve *Aspergillus ustus* ile enfeksiyon olguları da bildirilmiştir¹.

Kütanöz aspergillozis, primer ve sekonder olarak iki şekilde ortaya çıkar. Primer kütanöz aspergillozis, ciltteki bir yaraya havadaki sporlar veya kontamine materyalin inokülasyonu sonucu oluşur. Sekonder hastalık ise sıklıkla pulmoner odak olmakla birlikte başka bir anatomik bölgeden hematogen yayılım ile oluşur³. *Aspergillus* enfeksiyonu için risk faktörleri arasında kalıtsal ya da edinilmiş immünyetmezlik durumları, organ transplantasyonu, kronik kortikosteroid kullanımı, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kemoterapi, uzamış granülositopeni, siroz, diyabet, üremi, lokal doku hasarı (yanık, cerrahi girişimler vb.), altta yatan malign hastalık, kronik alkolizm, yenidoğan evresi ve sitomegalovirus enfeksiyonu sayılabilir¹. Buna ek olarak çok nadiren sağlıklı bireylerde, cerrahi yaralardan ya da çiftçilerde olduğu gibi çalışma esnasındaki travmatik inokülasyonlarla meydana gelebilmektedir⁴. Yaşlanma ile birlikte immün sistem fonksiyonlarında azalmanın olduğu bilinen bir gerçektir. Bu da ileri yaş grubu hastaları fırsatçı enfeksiyonlara daha açık hale getirmektedir⁵.

Primer kütanöz aspergillozis tanısı, nekrotik ülser ve siyah eskarı çevreleyen eritematöz endüre plak şeklindeki cilt lezyonunun karakteristik görünümü ile konabilir. Dissemine aspergilloziste cilt bulguları; (a) cilt altı granülom ya da apseler, (b) kalıcı erüptif makülopapüller, (c) çeşitli eritem ve toksikodermiler, (d) progresif konfluent granülomalar ve (e) soliter nekrotizan plaklar olmak üzere beş ayrı grupta toplanır. Sistemik yayılıma bağlı kütanöz aspergilloziste, embolik hematogen yayılım nedeniyle dağınık çok sayıda lezyon bulunurken, primer kütanöz formda lezyon ya tektir ya da aynı sahada en fazla birkaç adettir⁶. Primer kütanöz aspergillozis tanısı ancak diğer bölgelerde enfeksiyon durumu ekarte edildikten sonra konabilir¹.

Fungal etkenler hematoksil-eozin boyası ile görülebilir, ancak Gomori metenamin-gümüş ya da periyodik asit-Schiff (PAS) daha özellikli boyalardır. Kütanöz aspergillozis lezyonunun gümüş ya da PAS boyası ile yapılan histolojik incelemesinde, dikotom (45 derecelik açı ile) dallanmış septalı hiflerin görülmesi karakteristikdir. Ayrıca süpüratif, granülomatöz ve/veya nekrotik değişiklikler de görülebilir⁷. Doku biyopsilerinin kültürü SDA'da yapılmalıdır. Klinik materyalin kontaminasyonu sıklıkla karşılaşılabilen bir durumdur ve *Aspergillus* türlerinin hastalık etkeni olup olmadığına karar verme konusunda zorluklar olabilir. Aspergillozis tanısı koymada tek başına mikroskopi yeterli değildir; etkenin kültürde üretilmesi ve karakteristik histolojik bulgularının da olması gerekmektedir⁵.

İmmünyetmezlikli bir hastada herhangi bir nekrotizan cilt lezyonunun ayırıcı tanısında *Pseudomonas*, zigomikozis, kriptokokozis, şarbon ve *Aeromonas hydrophila*, *Staphylococcus aureus* ve *Serratia marcescens*'e bağlı enfeksiyonlarda ortaya çıkan ektima gangrenozum ya da vaskülitler ile birlikte *Aspergillus* enfeksiyonları da akla gelmelidir. Tüm bu nekrotizan cilt lezyonlarının etiolojisinin belirlenmesinde biyopsi ve uygun bakteriyel ve fungal kültürlerin yapılması kritik öneme sahiptir. Primer kütanöz aspergillozis tanısında en önemli basamaklardan birisi şüphelenmektir. Bu şüphe, histolojik bulgular ve doku kültürü ile desteklendiğinde tanı konabilir⁸.

İnsanda kommensal bir organizma olan *Candida*, immünyetmezlikli hastalarda fırsatçı enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkar. Genomik DNA'nın saptanmasına yönelik tanı yöntemlerinin geliştirilmesiyle birlikte *Candida* enfeksiyonlarının genellikle endojen kaynaklı olduğu ve kişinin kendi florasından kaynaklandığı gösterilmiştir. Ancak salgınlar sırasında ekzojen kaynaklı bazı izolatlar da saptanmıştır. Kolonizasyon ile enfeksiyonu ayırt etmek zor olabilmektedir⁹.

Kütanöz *Candida* enfeksiyonları kendini yoğun eritemli, bazen satellit püstüllerin eşlik ettiği eroziv yamalar şeklinde gösterir. Mukokütanöz kandidiazis en sık olarak *Candida albicans*'a bağlı olarak ortaya çıkarken, *Candida tropicalis* ve *C. guilliermondii* nadiren insanlarda enfeksiyona sebep olan *Candida* türleridir⁶. Hastanın cildinde genelde *C. guilliermondii* kolonizasyonu olma olasılığı akla gelse de, lezyondan alınan biyopsi örneğinin kültüründe saf olarak üremesi nedeniyle *C. guilliermondii*, enfeksiyon etkeni olarak düşünülmüştür.

Literatürdeki aspergillozis olguları incelendiğinde, olgumuzdaki lezyonun primer kütanöz aspergilloze bağlı olduğu düşünülmüştür. Kültürde iki farklı tür mantarın saf olarak üremesi nedeniyle *C. guilliermondii*'nin kontaminasyon değil, dejenere cilt üzerinde fırsatçı patojen olarak çoğaldığı düşünülmüştür. Literatürde immünyetmezlikli üç pediatrik olguda iki fungal ajanın birlikte sistemik enfeksiyonu bildirilmiştir¹⁰. Ancak literatür tarandığında sağlıklı bireyde iki fırsatçı patojenin aynı zamanda enfeksiyon etkeni olduğu olguya rastlanmamıştır.

Kütanöz *Candida* enfeksiyonları genellikle immün sistemin baskılandığı durumlarda fırsatçı enfeksiyon olarak ortaya çıkmaktadır. Yaşlanmayla birlikte immün sistem fonksiyonlarındaki azalma, bu yaş grubundaki hastaları fırsatçı enfeksiyonlara daha açık hale getirmektedir⁵. Immünyetmezliği olmayan bireylerde özellikle travma sonrası gelişen nekrotik ülser ve siyah eskar dokusunun ayırıcı tanısında kütanöz fırsatçı enfeksiyonlar akla gelmelidir.

KAYNAKLAR

1. Thomas LM, Rand HK, Miller JM, et al. Primary cutaneous aspergillosis in a patient with a solid organ transplant: case report and review of the literature. *Cutis* 2008; 81: 127-30.
2. Romano C, Miracco C. Primary cutaneous aspergillosis in an immunocompetent patient. *Mycoses* 2003; 46: 56-9.
3. Goel R, Wallace ML. Pseudoepitheliomatous hyperplasia secondary to cutaneous aspergillus. *Am J Dermatopathol* 2001; 23: 224-6.
4. van Burik JH, Colven R, Spach DH. Cutaneous aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3115-21.
5. Wick G, Grrubeck-Loebenstien B. Primary and secondary alterations of immune reactivity in the elderly: impact of dietary factors and disease. *Immunol Rev* 1997; 160: 171-84.
6. Böhler K, Metze D, Poitschek CH, et al. Cutaneous aspergillosis. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15: 446-50.
7. Rieger A, Chen T, Cockerell CJ. Cutaneous manifestation of HIV infection and HIV related disorders, pp: 1165-82. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds), *Dermatology*. 2008, 2nd ed. Mosby Elsevier, UK.
8. Raszka WV, Shoupe BL, Edward EG. Isolated primary cutaneous aspergillosis of the labia. *Med Ped Oncol* 1993; 21: 375-8.
9. Zervos MJ, Vazquez JA. DNA analysis in the study of fungal infections in the immunocompromised host. *Clin Lab Med* 1996; 16: 73-88.
10. Kumar A, Gera R, Kulkarni R. Polyfungal systemic infections in pediatric oncology patients. *Am J Ped Hematol Oncol* 1990; 12: 331-5.