

İmmün Kompetan Bir Hastada Vorikonazol ile Tedavi Edilen *Cladophilaphora bantiana* Beyin Apsesi

Cladophilaphora bantiana Brain Abscess Treated with Voriconazole in an Immunocompetent Patient

Mustafa Altay ATALAY¹, Ayşe Nedret KOÇ¹, Sümeyra KOYUNCU², Ayşegül ULU KILIÇ³,
Ali KURTSOY⁴, Emine ALP MEŞE³

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

¹ Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Kayseri, Turkey.

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri.

² Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Kayseri, Turkey.

³ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

³ Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kayseri, Turkey.

⁴ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Kayseri.

⁴ Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Kayseri, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 14.01.2014 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 05.03.2014

ÖZET

Feohifomikoz terimi, hücre duvarında melanin içeren koyu pigmentli septalı hifleri olan mantarların neden olduğu enfeksiyonları tanımlamak için kullanılır. Mantarlar nadiren santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonlarına neden olur; öte yandan hücre duvarında melanin içeren mantarlara bağlı SSS enfeksiyonlarının son yıllarda arttığı bildirilmektedir. Serebral feohifomikoz etkenleri arasında en sık izole edilen tür *Cladophilaphora bantiana*'dır. Olguların çoğunluğunu, ikinci ve üçüncü dekaddaki erkek hastalar, yaklaşık yarısını ise immün kompetan hastalar oluşturur. Bu raporda, beyin apsisi ön tanısıyla opere edilen immün kompetan bir hastanın beyin dokusundan üretilen *C.bantiana* suşu tartışılmaktadır. Kronik bir hastalığı olmayan, 27 yaşındaki erkek hasta geçmeyen baş ağrısı ve çift görme şikayetleriyle hastanemizin acil servisine başvurmuştur. Burada çekilen manyetik rezonans görüntüleme (MRC)'de sağ parietal lobda ve sol frontal lobda yer kaplayıcı lezyon izlenmesi nedeniyle beyin cerrahisi bölümünce beyin apsisi ön tanısıyla devralınmış, seftriakson ve metronidazol tedavisi başlanmıştır. Mikoloji laboratuvarına gönderilen apse materyalinden direkt mikroskopik inceleme, Gram ve Giemsa boyama yapıldıktan sonra antibiyotiksiz ve antibiyotikli (sikloheksimid ve kloramfenikol içeren) Sabouraud dekstroza agar (SDA) ekim yapılmış; 37°C ve 25°C'de inkübe edilmiştir. Direkt muayene, Gram ve Giemsa boyama yöntem-

İletişim (Correspondence): Doç. Dr. Mustafa Altay Atalay, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 38039 Melikgazi, Kayseri, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 352 207 6666, **E-posta (E-mail):** altayatay@gmail.com

leriyle septalı hifa görülmesi üzerine hastaya lipozomal amfoterisin B başlanarak enfeksiyon hastalıkları servisine devralınmıştır. Sikloheksimidli SDA da dahil olmak üzere tüm besiyerlerinde yüzeyi zeytin grisi tabanı siyah, kadifemsi koloniler görülmüştür. Mısır unlu-Tween 80 agarda lam kültüründe, çok uzun, birbirine birleşmiş, zayıf dallanmalar gösteren limon şeklinde konidyum zincirleri görülmesi ve yapılan pasajlarda 42°C'de üreyebilme yeteneği, üreaz pozitifliği ve sikloheksimide dirençli olması dolayısıyla, izolat *C.bantiana* olarak tanımlanmış ve bu tanı DNA dizi analizi yöntemiyle de doğrulanmıştır. Amfoterisin B, vorikonazol, kaspofungin ve posakonazol için minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri sırasıyla 2 µg/ml, 0.03 µg/ml, 0.03 µg/ml ve 0.03 µg/ml olarak bulunmuştur. Antifungal duyarlılık sonucuna göre lipozomal amfoterisin B yerine vorikonazol başlanmış; tedavinin 24. gününde şikayetlerinin geçmesi üzerine vorikonazol tablet ile taburcu edilmiştir. Sonuç olarak, immün sistemi normal olan bireylerde de serebral feohifomikozun görülebileceği akılda tutulmalı, bu hastalardan alınan örnekler mutlaka mikoloji laboratuvarlarına da gönderilmeli ve erken tanının hayat kurtarabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar sözcükler: *Beyin apsesi; Cladophialophora bantiana; immün kompetan.*

ABSTRACT

Phaeohyphomycosis is a term used to define infections caused by darkly pigmented fungi with septate hyphae which contain melanin in their cell walls. Although fungi rarely cause central nervous system (CNS) infections, the incidence of CNS infections caused by melanin-containing fungi has been increasing in the recent years. *Cladophialophora bantiana* is the most frequently isolated species from cerebral phaeohyphomycosis. It mostly affects adult men in the second and third decade of life and about half of the cases occurs in immunocompetent patients. In this report, the isolation of *C.bantiana* from brain tissue of an immunocompetent patient who was operated with the initial diagnosis of a brain abscess, was presented. A 27 year-old male patient presenting without any chronic disease was admitted to the emergency department of our hospital with the complaints of persistent headache and diplopia. Magnetic resonance imaging (MRI) showed a space-occupying lesion in the right parietal lobe and left frontal lobe. Brain abscess was diagnosed in the patient who was referred to the neurosurgery department. Treatment was initiated with ceftriaxone and metronidazole. The abscess material sent for direct microscopic examination in the mycology laboratory was stained with Gram and Giemsa and cultured in the Sabouraud dextrose agar medium (SDA) with and without antibiotics (cycloheximide and chloramphenicol). Then, it was incubated at 37°C and 25°C. Direct examination and staining revealed a septate hyphae. The patient who received liposomal amphotericin B was referred to the infectious diseases department. Surface colors of all media including SDA with cycloheximide were olive-gray to black and contained velvety colonies. Lemon-like very long and integrated chains of conidium with poor branching in cornmeal Tween 80 agar, as well as growth at 42°C in passages, positive urease test result and cycloheximide resistance suggested *C.bantiana*. The isolate was confirmed as *C. bantiana* based on its DNA sequence analysis. Minimum inhibitor concentration (MIC) values for amphotericin B, voriconazole, caspofungin, and posaconazole were 2 µg/ml, 0.03 µg/ml, 0.03 µg/ml and 0.03 µg/ml, respectively. Liposomal amphotericin B was replaced with voriconazole due to the antifungal susceptibility profile. The patient who was symptom-free was discharged at 24 days after hospitalization with oral voriconazole treatment. In conclusion, cerebral phaeohyphomycosis should be considered in immunocompetent individuals. Given the fact that early diagnosis saves lives, such specimens should promptly be sent for mycological analysis.

Key words: *Brain abscess; Cladophialophora bantiana; immunocompetent.*

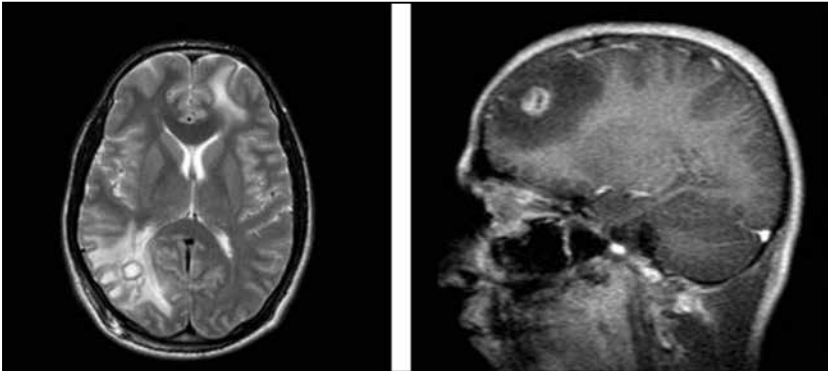
GİRİŞ

Feohifomikoz, hücre duvarında melanin içeren koyu pigmentli (dematiyöz, esmer), septalı hifleri olan mantarların neden olduğu enfeksiyonları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Bu mantarlar, lokal travma sonucu oluşan tekli subkutan, intramusküler nodüllerden, çoklu beyin apseleri ve yaygın enfeksiyon gibi yaşamı tehdit eden hastalıklara kadar değişen çeşitli klinik tablolara neden olur^{1,2}. Daha önceden *Cladosporium trichoides*, *Cladosporium bantianum* ve *Xylohypha bantiana* gibi değişik isimlerle adlandırılan *Cladophialophora bantiana* serebral feohifomikoz olgularının çoğunluğunu oluşturan, nörotropik bir küf mantarıdır³. Olguların yaklaşık yarısını immün kompetan bireyler oluşturmaktadır ve tedavi edilmeyen olgularda enfeksiyon 1-6 ay içerisinde ölümle sonuçlanır⁴. Serebral *C.bantiana* enfeksiyonlarının tedavisinde, cerrahi eksizyon ve antifungal tedavi kuvvetle önerilmekle birlikte, standart bir tedavi protokolü bulunmamaktadır³. İn vitro duyarlılık testlerinde *C.bantiana*'nın genellikle itrakonazol ve vorikonazole duyarlı, amfoterisin B ve flusitazine duyarlı ya da dirençli, flukonazole ise dirençli olduğu bildirilmektedir^{3,5,6}.

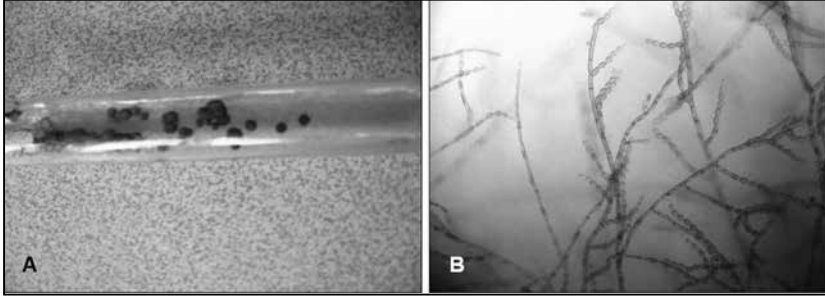
Bu raporda, immün sistemi normal olan bir bireyde gelişen *C.bantiana* suşunun neden olduğu beyin apsesi olgusu sunulmuş; in vitro ve in vivo uygun antifungal tedavi yaklaşımının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Daha önce bilinen kronik bir hastalığı olmayan, inşaat işçisi, 27 yaşındaki erkek hasta baş ağrısı ve çift görme şikayetleriyle 24.10.2013 tarihinde hastanemizin acil servisine başvurdu. Hastanın hikayesinden, yaklaşık bir aydır baş ağrıları olduğu, bir ay önce sinüzit olduğu düşünülerek antibiyotik tedavisi aldığı öğrenildi. Genel durumu iyi, bilinci açık, ateşi 36.5°C, oryante ve koopere olan hastanın çekilen manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'sinde sağ parietal lobda 20 x 16 mm, sol frontal lobda 19 x 16 mm ölçülerinde yer kaplayıcı lezyon izlenmesi nedeniyle beyin cerrahisi bölümünce beyin apsesi ön tanısıyla devralındı; seftriakson (2 x 2 g) ve metronidazol (4 x 500 mg) başlandı (Resim 1). Sekiz gün sonra opere edilen hastanın sağ parietal bölgedeki lezyonu drene edilirken,



Resim 1. Beynin manyetik rezonans görüntülerinde sağ parietal ve sol frontal lobdaki lezyonlar.



Resim 2. A) *Cladophilaphora bantiana*'nın zeytin grisi, kadifemsi kolonileri; B) *C.bantiana*'nın lam kültüründeki görüntüsü.

sol frontal lobdaki lezyona dominant hemisfer olması ve konuşma merkezine yakınlığı nedeniyle müdahale edilemedi. Mikoloji laboratuvarına gönderilen apse materyalinden direkt mikroskopik inceleme, Gram ve Giemsa boyama yapıldıktan sonra antibiyotiksiz ve antibiyotikli (sikloheksimid ve kloramfenikol içeren) Sabouraud dekstroz agara (SDA; Oxoid, İngiltere) ekim yapıldı; 37°C ve 25°C'de inkübe edildi. Direkt muayene, Gram ve Giemsa boyama yöntemleriyle septalı hifa görülmesi üzerine hastaya lipozomal amfoterisin B (3 mg/kg) başlanarak enfeksiyon hastalıkları servisine devralındı. Kültürde üreme, inkübasyonun 9. gününde oldu. Sikloheksimidli SDA da dahil olmak üzere tüm besiyerlerinde yüzeyi zeytin grisi tabanı siyah, kadifemsi koloniler görüldü (Resim 2A). Mısır unlu-Tween 80 agarda lam kültüründe, çok uzun, birbiriyle birleşmiş, zayıf dallanmalar gösteren limon şeklinde konidyum zincirleri görülmesi ve yapılan pasajlarda 42°C'de üreyebilme yeteneği, üreaz pozitifliği, sikloheksimide dirençli olması dolayısıyla *C.bantiana* olarak tanımlandı⁷ (Resim 2B). Klinik izolatin DNA dizi analizi, özel bir laboratuvar (BMLabosis) ABI 3730XL Genetic Analyzer (Applied Biosystems, ABD) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Dizi analizi verisi "Multiple Sequence Alignment by Florence Corpet" MULTALIN sistemi (<http://multalin.toulouse.inra.fr/multalin>) kullanılarak analiz edildi ve *C.bantiana* ile %100 uyumlu bulundu. Bunun üzerine ve bakteriyolojik kültürlerde üreme olmaması nedeniyle hastanın seftriakson ve metronidazol tedavisi kesildi. Hastanın insan immün yetmezlik virusu antikoru (anti-HIV) ve galaktomannan antijeni negatif olarak saptandı. İzolatin antifungal duyarlılığı, amfoterisin B ve vorikonazol için mikrodilüsyon yöntemiyle, kaspofungin ve posakonazol için ise E-test yöntemi (AB Biodisk, İsveç) ile çalışıldı⁸. Amfoterisin B, vorikonazol, kaspofungin ve posakonazol için minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri sırasıyla 2 µg/ml, 0.03 µg/ml, 0.03 µg/ml ve 0.03 µg/ml olarak bulundu. Antifungal duyarlılık sonucuna göre lipozomal amfoterisin B yerine vorikonazol (ilk gün 2 x 6 mg/kg, takiben 2 x 4 mg/kg) başlandı. Vital bulgularının stabil seyretmesi, kontrol MRC'de frontal lob apse boyutunda küçülme olması ve şikayetlerinin geçmesi üzerine hasta vorikonazol tablet tedavisiyle taburcu edildi.

TARTIŞMA

Mantarlar nadiren santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonlarına neden olur. İmmün kompetan hastalarda *Cryptococcus neoformans* ve endemik mantarlar, immün sistemi

baskılanmış hastalarda ise *Candida*, *Aspergillus* ve *Zygomycetes* türleri bu enfeksiyonlarda en sık bildirilen mantarlardır⁹. Öte yandan hücre duvarında melanin içeren mantarlara bağlı SSS enfeksiyonlarının son yıllarda arttığı ve *Exophiala dermatitis*, *C.bantiana* ve *Ramichloridium mackenzie*'nin en sık izole edilen türler olduğu bildirilmektedir¹⁰. Serebral feohifomikoz hastalarının yaklaşık yarısını sağlıklı, genç erkek hastalar oluşturur ve bakteriyel beyin apseleriyle karşılaştırıldığında ateş, bulantı ve kusma daha nadir görülür^{3,11}. Revankar ve arkadaşları⁹, 101 primer SSS feohifomikoz olgusunu inceledikleri çalışmada, en sık izole edilen türün *C.bantiana* olduğunu ve immün kompetan bireylerde daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Baş ağrısını takiben ortaya çıkan fokal nörolojik semptomlar *C.bantiana* beyin apselerinde en sık görülen tablodur¹². Beynin radyolojik görüntülemelerinde ise, sıklıkla tek taraflı sınırları belirgin yer kaplayıcı lezyonlar görülür, başta frontal lob olmak üzere, parietal lob, oksipital lob, serebellum ve medulla oblongata en çok tutulumun olduğu bölgeler olarak bildirilmektedir¹³. Baş ağrısı ve sonrasında çift görme şikayetiyle başvuran olgumuz da 27 yaşında, immün kompetan bir erkek hastadır ve sağ parietal ve sol frontal lobda sınırları belirgin yer kaplayıcı lezyonu mevcuttur.

İnsanlarda enfeksiyona neden olan *Cladophialophora* türleri; nörotropik türler (*C.bantiana*, *C.emmonsii*, *C.modesta*), kromoblastomikoz etkenleri (*C.carrionii*), subkutan hastalık etkenleri (*C.arxii*, *C.devriesii*, *C.boppii*) ve tinea-benzeri lezyon yapanlar (*C.saturnica*) olarak gruplandırılabilir¹⁴. *C.bantiana* türünün kesin ekolojik odağı bilinmemekle birlikte toprak mantarı olduğuna inanılmaktadır⁹. Moleküler yöntemler, bütün enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi küf mantarlarında da yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahiptir. Öte yandan diğer *Cladophialophora* türlerine göre *C.bantiana*'yı tanımlamak tipik morfolojisi ve klinik örneğinin türünden dolayı nispeten daha kolaydır; ayrıca 42-43°C'de, sikloheksimid içeren besiyerinde üreyebilme yeteneği ve üreaz pozitifliği de tanıyı kolaylaştıran biyokimyasal ve fizyolojik özelliklerdir⁷. Konvansiyonel yöntemlerle *C.bantiana* olarak tanımladığımız klinik izolat, DNA dizi analizi yöntemiyle de, *C.bantiana* ile %100 uyumlu bulunmuştur.

Serebral feohifomikozların tedavisi zordur; cerrahi eksizyona rağmen antifungal tedavi gereklidir. Diğer taraftan antifungal tedavi için standart bir rehber bulunmamaktadır. Ketokonazol, mikonazol ve flukonazol tedavide önerilmemektedir⁴. Amfoterisin B'nin *C.bantiana*'ya karşı antifungal aktivitesi olmasına rağmen, amfoterisin B'ye karşı doğal ya da kazanılmış direnç görülebilir¹⁴. Bizim suşumuzda da amfoterisin B için MİK değeri yüksek, 2 µg/ml olarak bulunmuştur. Vorikonazol SSS'ye penetrasyonu iyi olan, *C.bantiana* için fungusidal etkinlik gösteren bir antifungal olup, *C.bantiana* beyin apsesinde başarı ve başarısızlığı konusunda çeşitli raporlar vardır^{6,7,15}. Antifungal duyarlılık sonucuna göre lipozomal amfoterisin B yerine vorikonazol başlanan olgumuz, kontrol MRC'de frontal lob apse boyutunda küçülme olması ve şikayetlerinin azalması üzerine vorikonazol tablet ile taburcu edilmiştir.

Sonuç olarak, immün sistemi normal olan bireylerde de serebral feohifomikozun görülebileceği akılda tutulmalı, bu hastalardan alınan örnekler mutlaka mikoloji laboratuvarlarına da gönderilmeli ve erken tanının hayat kurtarabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hilmioğlu Polat S. Subkutan mikozlar, s: 1292-303. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (ed), Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2008, 3. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
2. George IA, Mathews MS, Karthik R, et al. Fatal cerebral abscess caused by *Cladophialophora bantiana*. J Assoc Physicians India 2008; 56(6): 470-2.
3. Huang WM, Fan YM, Li W, Yang WW. Brain abscess caused by *Cladophialophora bantiana* in China. J Med Microbiol 2011; 60(Pt 12): 1872-4.
4. Schell WA, Salkin IF, McGinnis MR. *Bipolaris*, *Exophiala*, *Scedosporium*, *Sporothrix*, and other dematiaceous fungi, pp:1820-47. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds), Manual of Clinical Microbiology. 2003, 8th ed. ASM Press, Washington, DC.
5. Levin TP, Baty DE, Fekete T, Truant AL, Suh B. *Cladophialophora bantiana* brain abscess in a solid-organ transplant recipient: case report and review of the literature. J Clin Microbiol 2004; 42(9): 4374-8.
6. Lyons MK, Blair JE, Leslie KO. Successful treatment with voriconazole of fungal cerebral abscess due to *Cladophialophora bantiana*. Clin Neurol Neurosurg 2005; 107(6): 532-4.
7. Ajantha GS, Kulkarni RD. *Cladophialophora bantiana* the neurotropic fungus- A mini review. J Clin Diag Res 2011; 5(6):1301-6.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. Approved Standard. Document M38-A2. 2008, 2nd ed. CLSI, Wayne, PA.
9. Revankar SG, Sutton DA, Rinaldi MG. Primary central nervous system phaeohyphomycosis: a review of 101 cases. Clin Infect Dis 2004; 38(2): 206-16.
10. Aher A, Rastogi V. A case of cerebral abscess due to *Cladophialophora bantiana*. J MID 2012; 2(4): 171-3.
11. Li DM, de Hoog GS. Cerebral phaeohyphomycosis- a cure at what lengths? Lancet Infect Dis 2009; 9(6): 376-83.
12. Borkar SA, Sharma MS, Rajpal G, Jain M, Xess I, Sharma BS. Brain abscess caused by *Cladophialophora bantiana* in an immunocompetent host: need for a novel cost effective antifungal agent. Indian J Med Microbiol 2008; 26(3): 271-4.
13. Jayakeerthi SR, Dias M, Nagarathna S, Anandh B, Mahadevan A, Chandramuki A. Brain abscess due to *Cladophialophora bantiana*. Indian J Med Microbiol 2004; 22(3): 193-5.
14. Sutton D. Clinically significant dematiaceous moulds and the mucorales. 35. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Öncesi Kursları, 02-03 Kasım 2012, İzmir. Mikoloji Laboratuvarında Tanımlama Kursu Kitabı, s: 11-6.
15. Fica A, Diaz MC, Luppi M, et al. Unsuccessful treatment with voriconazole of a brain abscess due to *Cladophialophora bantiana*. Scand J Infect Dis 2003; 35(11-12): 892-3.