

# İnvazif *Trichosporon* Enfeksiyonu: İki Olgu Sunumu

## *Invasive Trichosporon Infection: A Report of Two Cases*

Burcu Deniz Yayla<sup>1</sup>, Birsen Mutlu<sup>2</sup>, Ayfer Gedük<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Malazgirt Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Muş, Türkiye

<sup>2</sup>Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

<sup>3</sup>Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

### Özet

*Trichosporon* türleri, çoğunlukla yüzeysel deri enfeksiyonlarına sebep olurlarken, özellikle hematolojik maligniteleri ve solid organ tümörleri olan veya transplant alıcısı immünoşüprese hastalarda fırsatçı bir invazif enfeksiyon ajanı da olabilirler. Trikosporozlu hastaların tedavisi, kullanılan antifungal ajanlar hakkında etkene yönelik sınırlı veri nedeniyle sorun teşkil etmektedir. Bu yazıda hastanemizin inşaat ve yenileme döneminde izlenen, hematolojik malignite zemininde gelişen invazif trikosporoz tanılı iki hastanın kombine antifungal tedavi yanıtları sunulmuştur.

*Klimik Dergisi 2018; 31(1): 67-70.*

**Anahtar Sözcükler:** *Trichosporon* enfeksiyonu, febril nötropeni.

### Abstract

*Trichosporon* species usually cause superficial skin infections, however, they are capable of being an opportunistic invasive infectious agent in immunosuppressed patients especially with hematologic malignancies and solid organ tumors, or who are transplant recipients. Treatment of patients with trichosporonosis is problematic due to limited data on antifungal agents used. In this report, we present the combined antifungal therapy responses in two patients diagnosed as invasive trichosporonosis developed on the ground of hematologic malignancy during the reconstruction and renovation period of our hospital.

*Klimik Dergisi 2018; 31(1): 67-70.*

**Key Words:** *Trichosporon* infections, febrile neutropenia.

### Giriş

*Trichosporon* türleri, doğada yaygın olarak bulunmakla birlikte, insanda da deri, solunum yolları, gastrointestinal ve genitoüriner sistemde kolonize olabilirler. Çoğunlukla yüzeysel deri enfeksiyonlarına sebep olurlarken, özellikle hematolojik maligniteleri ve solid organ tümörleri olan veya transplant alıcısı immünoşüprese kişilerde fırsatçı bir invazif enfeksiyon ajanı da olabilirler (1). *Trichosporon* enfeksiyonlarıyla ilgili çalışmalar, literatürde genellikle olgu sunumları şeklinde yer almaktadır (2). *Trichosporon* cinsi içinde klinik önemi olan en az sekiz farklı tür vardır: *T. asahii*, *T. inkin*, *T. asteroides*, *T. cutaneum*, *T. mucoides*, *T. ovoides*, *T. pullulans* ve *T. loubieri*. En sık izole edilen *Trichosporon* türünün, *T. asahii* olduğu görülmektedir (3,4).

Trikosporozlu hastaların tedavisi, antifungal ilaçların *in vitro* ve *in vivo* aktiviteleri hakkındaki verilerin sınırlı olması nedeniyle sorun teşkil etmektedir. Bu olgu sunumunda, hematolojik malignite zemininde gelişen invazif trikosporoz tanılı iki hasta sunulmuştur.

### Olgular

**Olgu 1:** İki yıldır akut myeloid lösemi (AML) tanısıyla tedavi gören ve 12 haftalık gebe olan 35 yaşında kadın hastada, yatmakta olduğu hematoloji servisinde uygulanan fludarabin, sitarabin, idarubisin ve granülosit koloni stimülan faktörü (G-CSF)'nden oluşan FLAG-IDA rejimi altındayken febril nötropeni (nötrofil sayısı 90/mm<sup>3</sup>) gelişmişti. Farinksi hiperemik olan hastaya piperasilin-tazobaktam 4x4.5 gr ve profilaktik olarak

**Cite this article as:** Yayla BD, Mutlu B, Gedük A. [Invasive *Trichosporon* infection: A report of two cases]. *Klimik Derg.* 2018; 31(1): 67-70. Turkish.

XVIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (22-26 Mart 2017, Antalya)'nde bildirilmiştir.

Presented at XVIII<sup>th</sup> Turkish Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (22-26 March 2017, Antalya).

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Burcu Deniz Yayla, Malazgirt Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Malazgirt, Muş, Türkiye

E-posta/E-mail: burcudnz@hotmail.com

(Geliş / Received: 6 Ekim / October 2017; Kabul / Accepted: 19 Şubat / February 2018)

DOI: 10.5152/kd.2018.17



posakonazol başlandı. Hastanın rızasıyla Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği tarafından gebeliği sonlandırıldı. Düşmeyen ateş, hemoroid ve santral venöz kateteri (SVK) olması nedeniyle antibiyotik tedavisi meropenem 3x1 gr ve teikoplanin 1x400 mg olarak düzenlendi. Antibiyoterapinin beşinci gününde de ateşin düşmemesi nedeniyle fungemiden şüphelenildi ve posakonazol kesilerek lipozomal amfoterisin B (L-AmB) 3 mg/kg/gün başlandı. Abdominal ultrasonografi (USG), toraks ve kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT)'de belirgin bir patoloji izlenmedi. L-AmB tedavisinin ikinci ve üçüncü gününde alınan periferik kan kültüründe *T. asahii* üremesi oldu. Çekilen SVK kateterinde üreme olmadı. Antifungal duyarlılık testlerinde suş amfoterisin B (AmB)'ye duyarlı olarak bulundu. Antifungal tedavinin dördüncü gününden sonra hastanın ateşi düştü ve genel durumu stabil hale geldi. Ancak tedavinin 10. gününden itibaren hastanın tekrar ateşi olması nedeniyle L-AmB tedavisine 2x4 mg/kg vorikonazol eklendi. Alınan dört kontrol kan kültüründe üreme olmadı. Ampirik olarak başlanan antibakteriyel tedavi, fungal infeksiyonun kanıtlanmasından sonra kesildi. Hasta şifayla taburcu edildi.

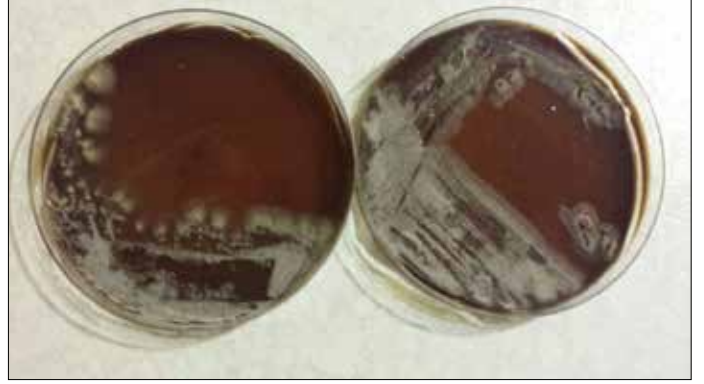
**Olgu 2:** Alojenik kök hücre nakli sonrası nükseden AML tanısıyla hematoloji servisinde yatırılarak uygulanan Flag-IDA rejimi ve posakonazol profilaksisi altındayken febril nötropeni (nötrofil sayısı 10/mm<sup>3</sup>) gelişen 36 yaşındaki hastada, karın sol alt kadranda 10x5 cm boyutlarında ortası nekrotik, çevresi hiperemik deri lezyonu saptandı. Hastaya ampirik olarak başlanan meropenem, aminoglikozid ve daptomisin tedavisinin üçüncü gününde ateşin düşmemesi ve genel durum bozukluğu nedeniyle fungemiden şüphelenildi ve posakonazol kesilerek L-AmB 3 mg/kg/gün başlandı. Abdominal USG, toraks ve kraniyal BT'de belirgin bir patoloji izlenmedi. L-AmB tedavisinin ikinci gününde alınan periferik kan kültüründe *Trichosporon* sp. üremesi oldu. Suş, antifungal duyarlılık testlerinde AmB ve vorikonazole duyarlı olarak bulundu. Ateşi düşmeyen hastanın L-AmB tedavisine 2x4 mg/kg vorikonazol eklendi. Alınan altı kontrol kan kültüründe üreme olmadı. Görme bozukluğu gelişmesi üzerine vorikonazol tedavisi kesilen ve takibi sırasında kemoterapiye yanıt vermeyen hasta eksitus oldu.

Her iki hastadan izole edilen *Trichosporon* suşlarının, kanlı agar ve Sabouraud besiyerlerindeki kolonileri ve koloniden hazırlanan preparattaki mikroskopik görünümü Resim 1-3'te; suşların VITEK® 2 ve Etest® (bioMérieux, Marcy l'Étoile, Fransa) ile araştırılan antifungal duyarlılık sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

### İrdeleme

*Trichosporon* türleri normal toprak florasının bir üyesidir. Etken kan ve idrar kültürlerinden veya postmortem doku kültüründen izole edilebilir (5). Bizim çalışmamızda dikkat çeken nokta, her iki olguda da hastanemizde yapılan inşaat ve yenileme çalışma döneminde daha önce hematoloji servisinde üretilmeyen *Trichosporon* etkeninin aynı hafta içerisinde kan kültürlerinde saptanması oldu.

İnvazif *Trichosporon* infeksiyonlarına bağlı fungemiye neden olan risk faktörleri, organ transplantasyonu, SVK kul-



Resim 1. Kanlı agarda *Trichosporon* kolonilerinin görünümü.

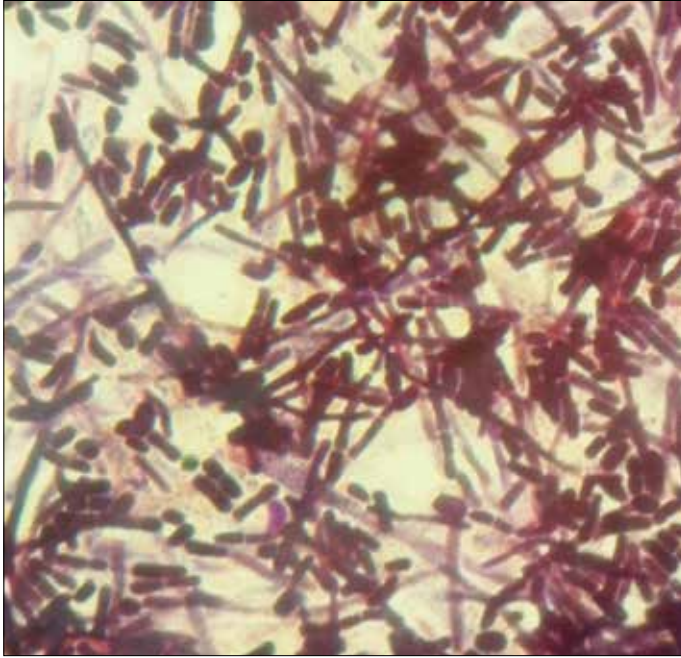


Resim 2. Sabouraud besiyerinde *Trichosporon* kolonilerinin görünümü.

Tablo 1. *Trichosporon* Suşlarının Antifungal Duyarlılık Profilleri

Antifungal Ajan	Minimum İnhibitör Konsantrasyon (µg/ml)	
	Suş 1	Suş 2
Amfoterisin B	<0.25	<0.25
Vorikonazol	<0.12	<0.12
Flusitozin	<1	<1
Flukonazol	>64	>64

lanımı, geniş yanıklar, kortikosteroid kullanımı ve periton diyalizidir. Nötropenik hastalarda artan lökosit sayısı infeksiyon kontrolünde yararlı bir prognostik faktördür. Bu hastalarda G-CSF'nin antifungal tedaviye eklenmesi tedavi başarısını artırabilir. Karahan ve arkadaşları (6)'nın Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada, *Trichosporon* infeksiyonlu 15 immünokompetan hastanın nötropenik olmadıkları fakat tamamının üriner sondası olduğu bildirilmiştir. Nötropenisi olmamasına rağmen,



**Resim 3.** *Trichosporon* kolonisinden hazırlanan preparatın mikroskopik görünümü.

men, invazif kateterizasyon uygulaması, diabetes mellitus veya antibiyotik kullanımı gibi risk faktörü taşıyan hastalarda da uygun şartlar oluştuğunda, *Trichosporon* türleriyle ciddi infeksiyonların görülebileceği unutulmamalıdır.

Trikosporoz, uygun tedaviye rağmen genellikle ölümcül seyrettiği için mortalitenin azaltılması açısından erken tanı ve ampirik tedavi önemlidir (7). AmB, flukonazol ve itrokonazol, trikosporoz tedavisinde kullanılan antifungallerdir. Ancak, *in vivo* etkinliklerinin yetersiz olduğu bilinmektedir. Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri çok yüksek olan kaspofungin ve benzeri ekinokandinler trikosporoz tedavisinde önerilmemektedir. Son dönemde *T. asahii* infeksiyonlarındaki önemli sayılabilecek artışa rağmen, *T. asahii* suşlarının konvansiyonel ve yeni geliştirilen antifungal ilaçlara *in vitro* duyarlılık profillerini inceleyen çalışma sayısı ve böyle çalışmalara dahil edilen suş sayıları sınırlıdır. Bir mikrodilüsyon yöntemi olarak kullanılan Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A3, *Candida* türleri ve *Cryptococcus neoformans* için standardize edilmiştir (8). Ancak *T. asahii* suşlarının antifungal ilaçlar için *in vitro* duyarlılık profilleri de CLSI M27-A3 mikrodilüsyon yöntemiyle incelenmekte ve okuma skoru olarak MİK-2 değeri kullanılmaktadır. *T. asahii* suşları için direnç sınır değerlerinin henüz kesinlik kazanmamış olması sebebiyle, sadece elde edilen MİK değerleri belirtilmektedir.

Kalkancı ve arkadaşları (9)'nın ülkemizde yaptıkları bir çalışmada, altı üniversite hastanesinden elde edilen 107 klinik izolat incelenmiştir. Bu çalışmada *Trichosporon* izolatları, AmB, 5-flusitozin ve flukonazole düşük duyarlılık göstermiştir. Ayrıca vorikonazol, *T. asahii* suşlarında en düşük MİK değerlerine sahip ve *in vitro* en aktif triazol olarak bulunmuştur. *In vitro* veriler kısıtlı olmakla birlikte vorikonazol, posakonazol ve ravukonazol gibi yeni azollerle *Trichosporon* infeksiyonlarına karşı başarılı sonuçlar elde edilmiştir (10).

Kurnaz ve arkadaşları (11), yaygın *T. asahii* infeksiyonu gelişen AML tanılı genç bir hastada, tedavi başlangıcında vorikonazol ve tedavi devamında vorikonazol + L-AmB kombinasyonu vermelerine rağmen tedavide başarılı olunamamıştır. Bayramoğlu ve arkadaşları (12)'nin olgu sunumlarında, ampirik kaspofungin tedavisi alan, orta yaşlı AML tanılı bir erkek hastanın kan kültürlerinden *T. asahii* izole etmişlerdir. Hastaya ek olarak L-AmB ve flukonazol verilmişse de klinik yanıt alınamamıştır.

Antifungal tedavi sırasında *Trichosporon* hücre duvarındaki hızlı değişiklikler nedeniyle test sonuçları negatifleşebilmektedir. Bu olgularda antifungal tedaviye yanıt alındığı düşünülerek tedavi sonlandırılmamalıdır. Kateterle ilişkili infeksiyonların kontrolünde, periton diyaliz kateteri ve kalıcı intravasküler kateterler de dahil olmak üzere bütün kateterler çıkarılmalıdır. *Trichosporon* infeksiyonlarında diğer invazif mantar infeksiyonlarındaki gibi belirli bir antifungal tedavi süresi yoktur. Tedavi tamamlanma kriterleri arasında klinik iyileşme, ateşin düşmesi, mantarın eradikasyonu ve tüm visceral lezyonların kaybolması sayılabilir (13,14).

*Trichosporon* türleri nadir görülen, tedavisi zor fungal etkenlerdir. Triazol grubu antifungal ilaçlar *Trichosporon* infeksiyonlarının tedavisinde en çok önerilen ilaçlar olmakla birlikte, bu infeksiyonların tedavisinde kullanılacak optimal antifungal ilaç henüz kesin olarak belirlenmemiştir. Bizim çalışmamızda, L-AmB ve vorikonazol kombinasyonu verilen her iki olguda da tedavi sonrası kan kültüründe *Trichosporon* üremesi olmadı. Tedavisi oldukça zor olan *Trichosporon* infeksiyonları için L-AmB ve vorikonazol kombinasyonunun göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca, normal toprak florasının da bir üyesi olması nedeniyle inşaat ve yenileme çalışmalarını döneminde hastane kaynaklı infeksiyon etkeni olarak da karşımıza çıkabileceği akılda tutulmalıdır.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### Kaynaklar

1. Watson KC, Kallichurum S. Brain abscess due to *Trichosporon cutaneum*. *J Med Microbiol*. 1970; 3(1): 191-3. [\[CrossRef\]](#)
2. Rastogi VL, Nirwan PS. Invasive trichosporonosis due to *Trichosporon asahii* in a non-immunocompromised host: A rare case report. *Indian J Med Microbiol*. 2007; 25(1): 59-61. [\[CrossRef\]](#)
3. Antachopoulos C, Papakonstantinou X, Dotis J, et al. Fungemia due to *Trichosporon asahii* in a neutropenic child refractory to amphotericin B: clearance with voriconazole. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005; 27(5): 283-5. [\[CrossRef\]](#)
4. Sugita T, Nishikawa A, Ikeda R, Shinoda T. Identification of medically relevant *Trichosporon* species based on sequences of internal transcribed spacer regions and construction of a database for *Trichosporon* identification. *J Clin Microbiol*. 1999; 37(6): 1985-93.
5. Thibeault R, Champagne M, de Repentigny L, et al. Fatal disseminated *Trichosporon asahii* infection in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2008; (19)2: 203-5. [\[CrossRef\]](#)
6. Karahan ZC, Koyuncu E, Dolapçı I, Arıkan Akan O, Can F, 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.

7. Vasquez JA. Rhodotorula, Malassezia, Trichosporon, and other yeast-like fungi. In: Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD, eds. *Clinical Mycology*. New York: Oxford University Press, 2003: 206-17.
8. Clinical Laboratory Standards Institute. *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts*. Approved Standard. 3rd ed. CLSI document M27-A3. Wayne, PA: CLSI, 2008.
9. Kalkancı A, Sugita T, Arıkan S, et al. Molecular identification, genotyping, and drug susceptibility of the basidiomycetous yeast pathogen Trichosporon isolated from Turkish patients. *Med Mycol*. 2010; 48(1): 141-6. [\[CrossRef\]](#)
10. Antachopoulos C, Papakonstantinou E, Dotis J, et al. Fungemia due to Trichosporon asahii in a neutropenic child refractory to amphotericin B: clearance with voriconazole. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005; 27(5): 283-5. [\[CrossRef\]](#)
11. Kurnaz F, Kaynar L, Doğan S, Eser B, Metan G. Treatment failure of disseminated Trichosporon asahii infection with voriconazole in a patient with acute myeloid leukemia. *Acta Oncologica Turcica*. 2010; 43: 32-5.
12. Bayramoğlu G, Sonmez M, Tosun I, Aydın K, Aydın F. Breakthrough Trichosporon asahii fungemia in neutropenic patient with acute leukemia while receiving caspofungin. *Infection*. 2008; 36(1): 68-70. [\[CrossRef\]](#)
13. 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. [\[CrossRef\]](#)
14. Kontoyiannis DP, Torres HA, Chagua M, et al. Trichosporonosis in a tertiary care cancer center: risk factors, changing spectrum and determinants of outcome. *Scand J Infect Dis*. 2004; 36(8): 564-9. [\[CrossRef\]](#)