

## Hematolojik Maligniteli Hastada Bir Fungemi Etkeni: *Blastoschizomyces capitatus*

### A Cause of Fungemia in a Patient with Hematological Malignancy: *Blastoschizomyces capitatus*

Müge AYHAN<sup>1</sup>, Gülden YILMAZ<sup>1</sup>, Elif Mukime ÖZTÜRK<sup>1</sup>, Serdar SEZER<sup>2</sup>, Uğur ŞAHİN<sup>3</sup>,  
Pervin TOPÇUOĞLU<sup>3</sup>, Ahmet Derya AYSEV<sup>4</sup>, Fügen YÖRÜK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi, Merkez Laboratuvarı, Mikrobiyoloji Birimi, Ankara, Türkiye

#### ÖZET

*Blastoschizomyces capitatus*; özellikle immünsüprese, hematolojik malignensisi olan hasta grubunda ciddi ve ölümcül seyreden infeksiyonlara neden olan bir fungal etkindir. Hematolojik malignite, sitotoksik kemoterapi, kortikosteroid kullanımı, intravasküler kateter ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı bu etkenle gelişen infeksiyonlar için risk faktörüdür. Bu olgu sunumunda akut lenfoblastik lösemi tanısıyla kemoterapi almakta olan hastada *B. capitatus*'a bağlı gelişen fungemi ve pnömoni olgusu sunulmuştur. Hastada lipozomal amfoterisin B ile kan kültürü negatifliği sağlanmıştır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ciddi fungal infeksiyonlar geliştiğinde *B. capitatus* da akla getirilmeli ve tedavi seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır. *B. capitatus* için hem antifungal duyarlılıklarının hem de duyarlılık sınırlarının net şekilde belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** *Blastoschizomyces capitatus*; Hematolojik malignite; Fungemi

#### SUMMARY

### A Cause of Fungemia in A Patient with Hematological Malignancy: *Blastoschizomyces capitatus*

Müge AYHAN<sup>1</sup>, Gülden YILMAZ<sup>1</sup>, Elif Mukime ÖZTÜRK<sup>1</sup>, Serdar SEZER<sup>2</sup>, Uğur ŞAHİN<sup>3</sup>, Pervin TOPÇUOĞLU<sup>3</sup>,  
Ahmet Derya AYSEV<sup>4</sup>, Fügen YÖRÜK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İbni Sina Hospital, Faculty of Medicine, University of Ankara, Ankara, Turkey

<sup>2</sup> Department of Internal Medicine, İbni Sina Hospital, Faculty of Medicine, University of Ankara, Ankara, Turkey

<sup>3</sup> Division of Hematology, Cebeci Hospital, Faculty of Medicine, University of Ankara, Ankara, Turkey

<sup>4</sup> Division of Microbiology Central Laboratory, Cebeci Hospital, Faculty of Medicine, University of Ankara, Ankara, Turkey

*Blastoschizomyces capitatus* is a rare fungal pathogen that may lead to severe and fatal infections in patients with hematological malignancies. The risk factors for infections with this pathogen are hematological malignancy, cytotoxic chemotherapy, corticosteroid use, intravascular catheter use, and broad spectrum antibiotic use. In this case report, fungemia and pneumoniae due to *B. capitatus* is reported in a patient who is diagnosed with acute lymphoblastic leukemia and receiving chemotherapy. Blood cultures became negative after treatment with liposomal amphotericin B. In immunosuppressed patients with severe fungal infection, *B. capitatus* should be kept in mind and should be considered in the choice of treatment. Further studies are required for the determination of antifungal susceptibilities and susceptibility breakpoints for *B. capitatus*.

**Key Words:** *Blastoschizomyces capitatus*; Hematological malignancy; Fungemia

## GİRİŞ

Son yıllarda kanser tedavilerindeki gelişme ile birlikte agresif kemoterapi alan hasta sayısındaki artış nadir görülen fırsatçı mantar infeksiyonlarında artışla sonuçlanmıştır. *Blastoschizomyces capitatus* özellikle immünsüprese hasta grubunda ciddi ve ölümcül seyreden infeksiyonlara neden olan fungal bir etkindir. *B. capitatus* önceleri *Geotrichum capitatum* veya *Trichosporon capitatum* olarak adlandırılmış ancak 1985 yılında Salkin ve arkadaşları tarafından yeni bir genus olduğu kabul edilmiştir<sup>[1,2]</sup>. *B. capitatus* immünsüprese konakta infeksiyona neden olabilmekle birlikte hastane infeksiyonlarına da neden olabilmektedir<sup>[3]</sup>. Bu mantarla gelişen infeksiyonlar için belirlenen risk faktörleri, uzamış nötropeni, kortikosteroid kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, sitotoksik agresif kemoterapi, deri ve mukoza bütünlüğünün bozulmasıdır<sup>[4]</sup>.

Bu olgu sunumunda altta yatan hastalığı ve hematolojik malignitesi olan bir hastada *B. capitatus*'a bağlı gelişen fungemi bildirilmiştir.

## OLGU SUNUMU

Yirmi iki yaşında, Mayıs 2014 tarihinde B-ALL tanısı alan kadın hastaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğinde hiperfraksiyone-siklofosamid, vinkristin, adriamisin, deksametazon (HYPER-CVAD) kemoterapi protokolü planlandı. Kemoterapinin altıncı gününde nötropenik olan hastada ateş gelişmesi üzerine kliniğimize danışıldı. Febril nötropenik kabul edilerek piperasilin-tazobaktam tedavisi başlandı. Piperasilin-tazobaktam tedavisinin ikinci gününde kateterden alınan kan kültüründe gram-negatif basil üremesi oldu. Piperasilin-tazobaktam tedavisi kesilerek imipenem tedavisine geçildi. Bu tedavi altında tekrar ateşi oldu ve ishali gelişti. Bu nedenle tedavisine teikoplanin eklendi. Antibiyotik tedavisi altında yüksek ateşi devam eden hastanın kan kültüründe maya üremesi oldu. Profilaksi dozunda aldığı flukonazol kesildi

ve ampirik olarak kaspofungin başlandı. Takibinde solunum sıkıntısı gelişen hasta entübe edildi ve yoğun bakım ünitesine devredildi. Suşlar, koloni morfolojisi, germ tüp oluşturma özelliği, mısır unlu Tween 80 besiyerindeki morfolojik görünüm, üreaz aktivitesi kullanılarak saptanan karbonhidrat asimilasyon özellikleri incelenerek *B. capitatus* olarak tanımlandı. Bu sonuçla birlikte kaspofungin kesilerek lipozomal amfoterisin B'ye geçildi. Hastanın alınan trakeal aspirat kültüründe de *B. capitatus* üredi. Kan kültürü ve trakeal aspiratta üreyen mantarların fungitest kitleri (BİO-RAD) ile belirlenen antifungal duyarlılıklarının aynı olduğu görüldü (amfoterisin B'ye duyarlı; flukonazol, flusitozin, itrakonazol ve mikonazole orta duyarlı). Hastanın o dönemde çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde spesifik olmayan konsolidasyon alanlarına rastlandı. Çekilen ekokardiyografisinde vejetasyon izlenmeyip, göz dibi muayenesinde herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı. Tedavinin üçüncü gününde kan kültürü negatifliği sağlandı. Ancak takibinde genel durumu bozulan ve kardiyak arrest gelişen hasta tedavinin 14. gününde eksitus oldu.

## TARTIŞMA

İmmünkompromize konak sayısındaki artışla birlikte fırsatçı fungal patojenlerde belirgin artış meydana gelmiştir<sup>[1]</sup>. Önceleri *Candida* spp., *Aspergillus* ve *Zygomycetes* infeksiyonları bildirilmekte iken, günümüzde daha nadir görülen fungal etkenlerde artış görülmüştür<sup>[2,5,6]</sup>. *B. capitatus* deri, mukoza ve gastrointestinal sistem mukozalarında kolonize olabilmektedir. Daha çok ciddi nötropenisi olan, sitotoksik kemoterapi alan, uzamış ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olan, vasküler kateteri olan ve kortikosteroid kullanan hastalarda invaziv hastalığa neden olabilmektedir<sup>[4]</sup>. İnternet üzerinden *B. capitatus*, fungemi, hematolojik malignite ve olgu sunumu anahtar kelimeleri kullanılarak yapılan Türkçe aramada bulunan Türkiye'den bildirilen olgular Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Türkiye'den bildirilen *Blastoschizomyces capitatus* olguları\*

Çalışma	Olgu sayısı	Alta yatan hastalık	İmmünsüpresif tedavi	Klinik tutulum	izolasyon yeri	Tedavi	Süre	Sonuç
Ersöz ve ark. 2004[7]	3	Gebelik + AML	ARA-C + mitoksantron	Pnömoni	Balgam + trakeal aspirat	Lipozomal amfoterisin B	Belirtilmemiş	Eksitus
Çelik ve ark. 2009[8]	1	Skvamöz hücreli akciğer karsinomu	Verilmemiş	Kolonizasyon	Balgam	Verilmemiş	-	Belirtilmemiş
Taşbakan ve ark. 2011[4]	1	Kolon adenokarsinomu	Verilmemiş	Fungemi + üriner sistem infeksiyonu	Kan + idrar	Flukonazol	Belirtilmemiş	Eksitus
Korkmazgil ve ark. 2012 [9]	3	Meme karsinomu + AML M1	5-florourasil	Spondilodiskit	Apse materyali	Amfoterisin B/ vorikonazol	40 gün/2 ay	Tedavi sonrası takibi bırakılmış
		Lenfoma	R-CHOP (rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin)	Pnömoni	Balgam	Flukonazol/ amfoterisin B/ vorikonazol	18 gün	Eksitus
			Belirtilmemiş	Fungemi	Kan	Amfoterisin B/ lipozomal amfoterisin B	7 gün	Eksitus
		AML M1	Belirtilmemiş	Fungemi + Pnömoni	Kan	Amfoterisin B/ lipozomal amfoterisin B	2 gün	Eksitus
		AML M2	Belirtilmemiş	Fungemi	Kan	Amfoterisin B	2 gün	Eksitus
		ALL	Belirtilmemiş	Fungemi	Kan	Kaspofungin	3 gün	Eksitus
		B hücreli lenfoma	Belirtilmemiş	Fungemi	Kan	Kaspofungin/ vorikonazol + amfoterisin B	47 gün	Kan kültürü negatifliği/eksitus
Ayhan ve ark. 2014 (çalışmamız)	1	B hücreli ALL	Belirtilmemiş	Fungemi + pnömoni	Kan	Amfoterisin B/ amfoterisin B + vorikonazol	36 gün	Kan kültürü negatifliği/şifa
		ALL	Hiper CVAD (siklofosfamid, vinkristin, adriamisin, deksametazon)	Fungemi + pnömoni	Kan + balgam	Amfoterisin B	14 gün	Kan kültürü negatifliği/eksitus

\* İnternet üzerinde *Blastoschizomyces capitatus*, fungemi ve hematolojik malignite ve olgu sunumu anahtar kelimeleri kullanılarak Türkiye olarak yapılan aramada bulunan olgular.

*B. capitatus* fungemiye neden olduğu gibi pnömoni, üriner sistem infeksiyonu, santral sinir sistemi infeksiyonu, endokardit ve osteomyelitte neden olabilmektedir<sup>[11]</sup>. Bizim olgumuzda ise fungemi ve pnömoni izlenmiş olup, endokardit tespit edilmedi.

*B. capitatus* fungemisi akut lösemili hastaların %0.5'inde bildirilmiştir<sup>[2,12,13]</sup>. *B. capitatus* suslarının in vitro antifungal duyarlılığı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Sınır duyarlılık değerleri belirlenmemiştir<sup>[14,15]</sup>. Bu nedenle bu etken için en uygun tedavi seçeneği henüz kesinlik kazanmamıştır. Sancak ve arkadaşlarının yaptığı in vitro duyarlılık çalışmasında *B. capitatus* susunda mikrodilüsyon ve E-test yöntemleriyle duyarlılık belirlenmiştir<sup>[7]</sup>. Vorikonazol ve itrakonazolün *B. capitatus* suslarına flukonazolden daha iyi in vitro aktivite gösterdiği belirtilmiştir<sup>[16]</sup>. Girmenia ve arkadaşları 23 *B. capitatus* susunda amfoterisin B, flusitozin, flukonazol, itrakonazol ve vorikonazolün in vitro aktivitesini araştırmışlar ve minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri amfoterisin B ve vorikonazol için diğer antifungallere göre daha düşük bulunmuştur<sup>[17]</sup>. Hastamızda kanda ve trakeal aspiratta üreyen *B. capitatus* susları da amfoterisin B'ye duyarlı iken flukonazol, flusitozin, itrakonazol ve mikonazole orta duyarlı bulunmuştur. Koç ve arkadaşlarının bildirdiği üç *B. capitatus* fungemili olgudan biri amfoterisin B diğeri vorikonazol ve amfoterisin B kombinasyonu ile başarılı şekilde tedavi edilmiş ve kan kültürü negatifliği sağlanmıştır<sup>[10]</sup>.

İnvaziv *B. capitatus* infeksiyonlarının prognozu kötüdür ve öncelikli olarak konak immünitesiyle ilişkilidir. Geniş antifungal tedaviye rağmen %50-75 oranında mortal seyretmektedir<sup>[2]</sup>. En yaygın kullanılan ve bu olgularda kullanımı uygun olan ajan, diğer antifungallerle kombine veya tek başına amfoterisin B gibi görünmektedir<sup>[11]</sup>.

Sonuç olarak, özellikle hematolojik malignitesi olan, immün sistemi baskılanmış, çoklu antibiyotik kullanımı olan hastalarda yaşamı tehdit eden ağır fungemilerde nadir bir etken olan *B. capitatus* da akılda bulundurulmalıdır. Uygun tedavi seçeneğinin belirlenebilmesinde bu etken için antifungallerin duyarlılıkları ve duyarlılık sınırları net bir şekilde belirlenmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Salkin I, Gordon M, Samsonoff W, Rieder C. *Blastoschizomyces capitatus*, a new combination. *Mycotaxon* 1985;22:375-80.
2. Girmenia C, Pagano L, Martino B, D'antonio D, Fanci R, Specchia G, et al. Invasive infections caused *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;43:1818-28.
3. Gurgui M, Sanchez F, Barrio J, March F, Cotura A, Roig C, et al. Nosocomial outbreak of *Blastoschizomyces capitatus* in a hematological unit associated with contaminated milk [abstract K-1435]. Program and Abstracts of the 43<sup>rd</sup> Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, Washington, DC: American Society for Microbiology, 2003.
4. Taşbakan MS, Metin DY, Taşbakan MI, Pullukçu H, Ceylan N, Bacakoğlu F. *Blastoschizomyces capitatus*'a bağlı fungal pnömoni. *ANKEM Derg* 2011;25:58-61.
5. Kaufmann CA. The changing landscape of invasive fungal infections: epidemiology, diagnosis, and pharmacologic options. *Clin Infect Dis* 2006;43(Suppl 1):S1-S2.
6. Walsh TJ, Groll A, Hiemenz J, Fleming R, Roilides E, Anaissie E. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(Suppl 1):S48-S66.
7. Ersoz G, Otag F, Erturan Z. An outbreak of *Dipodascus capitatus* infection in the ICU: three case reports and review of the literature. *Jpn J Infect* 2004;57:248-52.
8. Çelik AD, Özaras R, Kantarcıoğlu S, Mert A, Tabak F, Öztürk R. Spondylodiscitis due to an emergent fungal pathogen: *Blastoschizomyces capitatus*, a case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 2009;29:1237-41.
9. Korkmazgil B, Yavaşoğlu İ, Eyiğör M, Kadıköylü VG, Bolaman AZ, Aydın N. *Blastoschizomyces capitatus*'un etken olduğu fungemi: Üç olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2012;46:143-3.
10. Koç AN, Çiçek AÇ, Kaynar L, Sav H, Kasap Tekinşen FF, Atalay MA. *Blastoschizomyces capitatus*'un neden olduğu üç fungemi olgusu. *Mikrobiyol Bul* 2013;47:734.
11. Bouza E, Munöz P. Invasive infections caused by *Blastoschizomyces capitatus* and *Scedosporium* spp. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(Suppl 1):S76-S85.
12. González-Abad MJ, Sanz MA, Milán BH. Invasive infection due to *Blastoschizomyces capitatus*. *An Pediatr (Barc)* 2012;76:172-3.
13. Otağ F, Aslan G, Şen S, Özturhan H, Emekdaş G. 2003-2005 değerinde klinik örneklerden izole edilen maya türlerinin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg* 2011;19:435-43.
14. D'antonio D, Mazzoni A, Lacone A, Violante B, Assunta Capuani M, Schioppa F, et al. Emergence of fluconazole-resistant strains of *Blastoschizomyces capitatus* causing nosocomial infections in cancer patients. *J Clin Microbiol* 1996;34:753-75.

15. Espinel-Ingroff A. *In vitro* activity of the new triazole voriconazole (uk-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J Clin Microbiol* 1998;36:198-202.
16. Sancak B, Alp Ş, Haşçelik G, Arıkan S. Investigation of *in vitro* activities of fluconazole, itraconazole and voriconazole against clinical isolates of *Blastoschizomyces capitatus* (*Geotrichum capitatum*) by two different methods. *Mikrobiyol Bul* 2009;43:269-76.
17. Girmenia C, Pizzarelli G, D'antonio D, Cristini F, Martino P. *In vitro* susceptibility testing of *Geotrichum capitatum*: Comparison of Etest, disk diffusion, and sensititre colorimetric methods with the NCCLS M27-A2 broth microdilution reference method. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3985-8.

#### **Yazışma Adresi/Address for Correspondence**

Dr. Müge AYHAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İbni Sina Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
Ankara-Türkiye

E-posta: dr.mugeayhan@hotmail.com