



Hematolojik Maligniteli Olguda Dissemine *Cryptococcus neoformans* ve *Nocardia farcinica* İkili Enfeksiyonu: Bir Olgu Sunumu

Disseminated *Cryptococcus neoformans* and *Nocardia farcinica* Dual Infection in a Case with Hematological Malignancy: A Case Report

Hasibullah YAOOOBI¹([iD](#)), Yusuf Ziya DEMİROĞLU¹([iD](#)), Hayriye ALTUNAY¹([iD](#)), Enes ALTUNAY²([iD](#)), Duygu Nurdan AVCI³([iD](#))

¹ Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Yüreğir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

² Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Yüreğir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

³ Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Yüreğir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Makale atfı: Yaqoobi H, Demiroğlu YZ, Altunay H, Altunay E, Avcı DN. Hematolojik maligniteli olguda dissemine *Cryptococcus neoformans* ve *Nocardia farcinica* ikili enfeksiyonu: Bir olgu sunumu. FLORA 2025;30(2):224-229.

ÖZ

Cryptococcus spp. ve *Nocardia* spp. gibi patojenler, doğada bulunan ve insan normal florasında yer almayan mantar ve bakteriler olup, özellikle immün yetmezliği olan hastalarda yüksek morbidite ve mortalite riski taşıyan enfeksiyon etkenleri arasında değerlendirilmektedir. Hematolojik ve/veya solid organ maligniteleri, kemoterapötik ve/veya immünsupresif ilaç kullanımı, kemik iliği (otolog veya allojenik) ve solid organ nakli, steroid kullanımı gibi durumlar *Cryptococcus* spp. ve *Nocardia* spp. gibi enfeksiyonlara yatkınlığı arttırmaktadır. Bu çalışmada, multipl miyelom tanısıyla önce otolog, ardından tam uyumlu kardeş vericiden allojenik kök hücre nakli uygulanmış, hastalığın nüksü nedeniyle yeniden kemoterapi alan bir hastada gelişen *Cryptococcus neoformans* ve *Nocardia farcinica* kaynaklı ikili enfeksiyon olgusu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Cryptococcus neoformans*; *Nocardia farcinica*; Multipl miyelom; İkili enfeksiyon

Geliş Tarihi/Received: 03/12/2024 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 26/03/2025



ABSTRACT

Disseminated *Cryptococcus neoformans* and *Nocardia farcinica* Dual Infection in a Case with Hematological Malignancy: A Case Report

Hasibullah YAQOOBI¹, Yusuf Ziya DEMİROĞLU¹, Hayriye ALTUNAY¹, Enes ALTUNAY²,
Duygu Nurdan AVCI³

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Başkent University Adana Practice and Research Center Yüreğir Hospital, Adana, Türkiye

² Department of Medical Microbiology, Başkent University Adana Practice and Research Center Yüreğir Hospital, Adana, Türkiye

³ Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Başkent University Adana Practice and Research Center Yüreğir Hospital, Adana, Türkiye

Pathogens such as Cryptococcus spp. and Nocardia spp., which are found in the environment and not part of the normal human flora, are considered significant infectious agents associated with high morbidity and mortality, particularly in immunocompromised individuals. Risk factors that increase susceptibility to infections caused by Cryptococcus spp. and Nocardia spp. include hematologic and/or solid organ malignancies, the use of chemotherapeutic and/or immunosuppressive agents, bone marrow (autologous or allogeneic) and solid organ transplantation, and long-term corticosteroid therapy. In this report, we present a rare case of dual infection with Cryptococcus neoformans and Nocardia farcinica in a patient diagnosed with multiple myeloma who initially underwent autologous stem cell transplantation, followed by HLA-matched allogeneic stem cell transplantation from a sibling donor. Due to disease relapse, the patient received further chemotherapy, resulting in profound immunosuppression that predisposed them to these opportunistic infections.

Key Words: *Cryptococcus neoformans; Nocardia farcinica; Multiple myeloma; Dual infection*

GİRİŞ

Multipl miyelom (MM) gibi hematolojik maligniteler, kemoterapi uygulaması, immünsupresif tedavi alma durumu ve kök hücre nakli benzeri uygulamalar immün sistemin zayıflamasına neden olmakta ve bu da fırsatçı enfeksiyon riskini arttırmaktadır^[1]. *Cryptococcus* spp. ve *Nocardia* spp. gibi patojenler doğada bulunan, insan florasında yer almayan mantar ve bakteriler olarak, özellikle immün yetmezliği olan hastalarda yüksek morbidite ve mortalite riskine sahip enfeksiyon etkenleri arasında değerlendirilmektedir. Bu etkenlerin enfeksiyonları, çoğunlukla inhalasyon yoluyla alınarak akciğerlerde başlamakta ve devamında hematogen yolla santral sinir sistemine ve diğer iç organlara yayılmaktadır. *Cryptococcus neoformans*, edinsel bağışıklık yetmezliği sendromu haricinde en yaygın kriptokokoz etkenidir ve genellikle immün sistemi baskılanmış bireylerde ciddi menenjit ve fungemi vakalarına neden olmaktadır. Diğer yandan, *Nocardia* spp. immün sistemi zayıf bireylerde, özellikle kemoterapi alan veya organ nakli yapılmış hastalarda, lokalize veya disemin enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Bu iki patojenin varlığı, tedaviye rağmen hastaların klinik durumlarını ciddi şekilde komplike edebilir^[2,3].

Çalışmanın amacı, kemoterapi almakta olan, otolog ve allojenik kök hücre nakli yapılmış bir olguda gelişen disemin *C. neoformans* ve *Nocardia farcinica* enfeksiyonlarını ve bu durumun literatürdeki yeri ve klinik öneminin tartışılmasıdır.

OLGU SUNUMU

Elli altı yaşında erkek hasta ateş, baş ağrısı ve hemoptizi nedeniyle değerlendirildi. Öz geçmişinde MM (13 q pozitif), kronik hepatit B ve pulmoner tromboemboli mevcuttu. Öyküsü derinleştirildiğinde MM nedeniyle kemoterapi aldığı, bir kez otolog ve daha sonra insan lökosit antijeni tam uyumlu kardeşten allojenik kök hücre nakli yapıldığı ve buna rağmen nüks geliştiği için yeniden kemoterapi almakta olduğu öğrenildi. Fizik muayenede ateş= 38.3 °C, tansiyon= 110/60 mmHg, nabız= 70/dakika, oda havasında SpO₂= %96 ve dinlemekle sol akciğer alt lobda ronküs mevcuttu. Diğer sistemik fizik muayene bulguları doğaldı. Ateş odağını tespit etmek amacıyla kan, idrar ve balgam kültürleri alındı. Koronavirüs hastalığı 2019 pandemi döneminde olunması da göz önüne alınarak nazofaringeal sürüntüden sendromu-koronavirüs-2 polimeraz zincir reaksiyon (PZR) çalışıldı (Tablo 1).

Tablo 1. Yatış laboratuvar bulguları

Hemoglobin	8.50 g/dL (13.5-18)
Hematokrit	%26.35 (36-50)
Eritrosit	$2.69 \times 10^{12}/L$ (4.5-5.80)
Lökosit	$1.15 \times 10^9/L$ (4.5-119)
Mutlak nötrofil	$0.2570 \times 10^9/L$ (2-7.8)
Nötrofil	%22.27 (40-72)
Mutlak lenfosit	$0.69 \times 10^9/L$ (0.90-5.6)
Lenfosit	%59.80 (20-46)
Monosit	%17.04 (3-10)
Trombosit	$38.78 \times 10^9/L$ (15000-40000)
CRP*	15.20 mg/L (0-5 mg/L)
CMV PZR**	1573 kopya/ml [2579.72 IU/ml (<79 IU/ml)]
Serum galaktomannan	Negatif
COVID-19 PZR***	Negatif
Anti HIV	Negatif
HBs Ag	Pozitif (44.84 S/CO)
HBV DNA	86508.77 IU/ml
İdrar Kültürü	Üreme olmadı

*C-reaktif protein, **Cytomegalovirus polimeraz zincir reaksiyonu, ***Koronavirüs hastalığı 2019 polimeraz zincir reaksiyonu (coronavirus diseases-2019 polymerase chain reaction).

Hemoptizi nedeniyle yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi çekildi. Sol akciğer alt lob süperior ve hiller bölgede infiltrasyon ve buzlu cam görünümü izlendi. Bulgular bakteriyel pnömoni lehine değerlendirilerek levofloksasin ve piperasilin-tazobaktam başlandı. Çekilen abdomen ultrasonografi ve transtorasik ekokardiyografi normal saptandı. İdrar ve balgam kültürlerinde üreme olmadı. BD BACTEC FX (Becton Dickinson Diagnostics, Sparks, Amerika Birleşik Devletleri) otomatize sisteminde inkübe edilen kan kültürlerinde üreme sinyali alındı. Yapılan Gram boyamada maya mantarları görüldü. Koyun kanlı, çikolata ve MacConkey agara ekim yapıldı. Gram boyamada maya mantarlarının görülmesi nedeniyle ayrıca sabouraud dekstroza agara ekim yapıldı. Sabouraud dekstroza agarda yoğun krem-beyaz renkli, S şekilli, mukoid koloniler üredi. Mikroorganizma tanımlaması ve duyarlılık VITEK® 2 COMPACT (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemde yapıldı. Sonuç *C. neoformans* olarak geldi (Tablo 2). Tedavisine liposomal amfoterisin B ve flukonazol eklendi. Baş ağrısı nedeniyle lomber ponksiyon

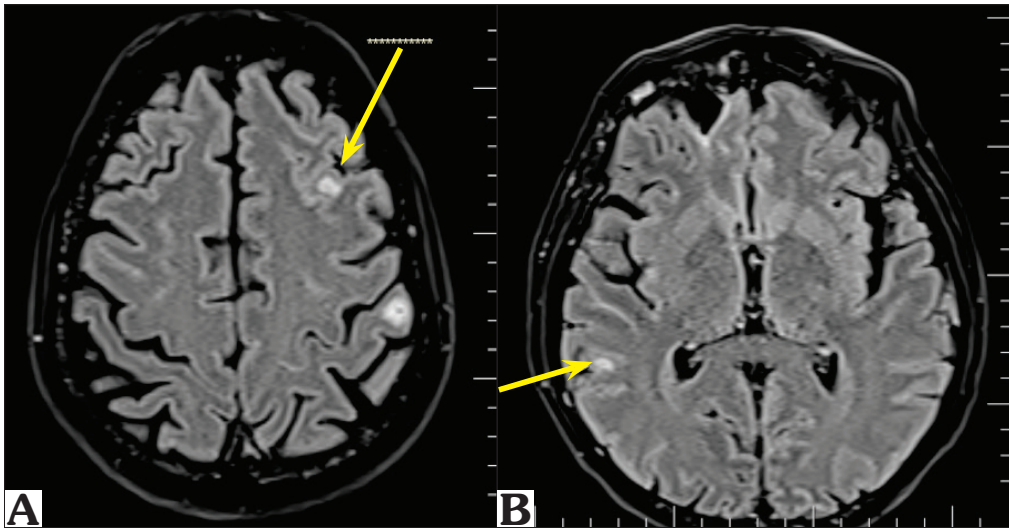
yapıldı ve sonuçları Tablo 2’de gösterildi. Çekilen kontrastlı beyin manyetik rezonans görüntülemesinde her iki frontalde ve sağ temporalde kontrastlı FLAIR sekansta parlaklaşma artışı gösteren küçük nodüler lezyonlar kriptokokoz açısından anlamlı olarak değerlendirildi (Şekil 1). Yetmiş iki saat arayla alınan iki set kan kültüründe de *C. neoformans* üredi. Takiplerine devam edilirken solunum yetmezliği gelişti. Entübe edilerek kan, idrar, balgam kültürleri alındı. Ayrıca balgam örneğinden tüberküloz (Tb) kültürü ve Tb PZR, *Pneumocystis jirovecii* pnömoni PZR istemi yapıldı (Tablo 2). Entübe olarak yoğun bakımda takip edilirken kan kültüründe *Nocardia* spp. (VITEK® 2 COMPACT) üremesi bildirildi. Antibiyotik tedavisi amikasin, imipenem ve trimetoprim-sülfametaksazol olarak düzenlendi. *Nocardia* spp. üremesinin tür düzeyinde tanımlanması matris yardımcı lazer desorpsiyon/ionizasyon zaman-uçuşlu kütle spektrometrisi (Bruker Daltonics, ABD) yöntemiyle yapıldı. Sonuç *N. farcinica* olarak geldi ve duyarlılık çalışamadı (Tablo 2). Yoğun bakım takibinin beşinci gününde hasta eksitus oldu.

Tablo 2. Kan, BOS ve idrar kültürleri, antifungal duyarlılık ve balgam tetkikleri

Kan, BOS ¹ kültürü ve BOS bulguları		
Kan kültürü	C. neoformans	
BOS basıncı	25 mmHg	
BOS görünümü	Berrak	
BOS lökosit: 10/mm ³ (nötrofil %60)		
BOS protein: 50 mg/dL (15-45)		
BOS glikoz: 60 mg/dL (40-70)		
BOS kültürü	C. neoformans	
BOS C. neoformans antijeni	Pozitif (lateks aglütinasyon)	
Kan ve BOS Duyarlılık sonuçları		
Amfoterisin B	MİK ² = 0.5 mg/L	Duyarlı ³
Flukonazol	MİK= 2 mg/L	Duyarlı
Vorikonazol	MİK≤ 0.12 mg/L	Duyarlı
Kaspofungin	MİK≤ 8 mg/L	Duyarlı
Mikafungin	MİK≥ 8 mg/L	Duyarlı
Solunum yetmezliği ve entübasyon sonrası alınan tetkikler		
Kan kültürü sonucu	N. farcinica (MALDI-TOF MS sonucu)	
İdrar kültürü	Üreme olmadı	
Balgam kültürü	Üreme olmadı	
Tüberküloz kültürü (balgam)	Üreme olmadı	
Tüberküloz PZR ⁴ (balgam)	Negatif	
ARB ⁵ (balgam)	Negatif	
PCP ⁶ PZR (balgam)	Negatif	

1. Beyin omurilik sıvısı, 2. Minimum inhibitör konsantrasyon, 3. VITEK[®] 2 kompakt (bioMérieux Fransa) sonucudur. 4. Polimeraz zincir reaksiyonu, 5. Aside dirençli boyama, 6. *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi.

Not: Yetmiş iki saat arayla alınan üç set kan kültüründe de *C. neoformans* üremiştir.



Şekil 1. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde her iki frontalde (A) ve sağ temporalde (B) kontrastlı FLAIR sekansında parlaklaşma artışı gösteren küçük nodüler lezyonlar mevcut. Kriptokokkoma (sarı ok) açısından anlamlıdır.

TARTIŞMA

Hematolojik ve/veya solid organ maligniteleri, kemoterapötik ve/veya immünsupresif ilaç kullanımı, kemik iliği (otolog ve allojenik) ve solid organ nakli, steroid kullanımı, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) vb. nedenlerle doğuştan var olan ve kazanılmış immün sistemin baskılanması (özellikle B ve T hücre fonksiyon bozukluğu) ile lokal ve dissemine fırsatçı bakteriyel, viral, fungal ve paraziter enfeksiyonlara yatkınlık artmaktadır^[1]. Örneğin MM nedeniyle tedavi edilen, kök hücre nakli (otolog ve allojenik) yapılan hastalarda lokal/dissemine kriptokok ve/veya nokardiyozlara bağlı enfeksiyonların gelişmesi kolaylaşmaktadır^[4,5]. Nefrotik sendrom tanısıyla uzun süredir izlenen, prednizon, siklosporin ve siklofosamid kullanan, bir aydır olan ateş, baş ağrısı ve uykuya meyil şikayetleriyle başvuran olguda *C. neoformans* ve *N. farcinica* menenjit ikili enfeksiyonu bildirilmiştir^[6]. Olgumuza *C. neoformans* (menenjit ve fungemi) ve *N. farcinica* (bakteremi) tanısı konulmuştur. Anti-nötrofil sitoplazmik antikor ile ilişkili vaskülit tanısı alan ve kortikosteroidlerle tedavi edilen 67 yaşında bir erkek olguda dissemine nokardiyoz (beyin, akciğer, cilt) ve kriptokokal menenjit tanısı koyularak başarılı şekilde tedavi edilen vaka bildirilmiştir^[7]. Multipl miyelom nedeniyle daratumumab, lenalidomid, bortezomib ve deksametazon tedavisi alan başka bir olguda dissemine *C. neoformans* (menenjit ve fungemi) bildirilmiştir^[8]. Olguda MM tedavisi için daha önce daratumumab hariç diğer bahsedilen tedaviler kullanılmıştır. Otolog ve allojenik kemik iliği nakli yapılmıştır. Multipl miyelom dahil hematolojik malignite nedeniyle hematopoetik kök hücre nakli yapılmış (otolog, allojenik ve kordon) hastalarda, nakilden sonra kriptokokozis tanısı koyulan 24 hastayı içeren bir derlemede, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, fungemi ve pulmoner kriptokokoz en sık karşılaşılan klinik tablolar olarak belirtilmiştir^[4]. Multipl miyelom nedeniyle bortezomib, iksazomib, siklofosamid ve deksametazon alan, *N. farcinica*'ya bağlı beyin apsesi tanısı koyulan başka bir olgu apse drenajı, seftriakson ve trimetoprim-sülfametoksazol ile başarılı şekilde tedavi edilmiştir^[9]. Olguda *N. farcinica*'ya bağlı bakteremi saptanmıştır. Dissemine ve lokal

Nocardia spp. enfeksiyon tedavi stratejileri farklı olsa da amikasin, imipenem ve trimetoprim-sülfametoksazol kombinasyonu dissemine nokardiyoz tedavisinde birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir^[10]. Kriptokoklara bağlı enfeksiyon tedavi stratejisi HIV ve non-HIV olarak ele alınmıştır. Her iki grupta da birinci basamak tedavi lipozomal amfoterisin B ve flusitozin kombinasyonudur. Flusitozin bulunmadığında flukonazol alternatif olarak kullanılabilir^[11]. Türkiye'de flusitozin bulunmadığı için olguda lipozomal amfoterisin B 1 x 3 mg/kg IV ve flukonazol 2 x 400 mg/kg IV kombinasyonu kullanılmıştır. Türkiye'den *Cryptococcus* spp. ve *Nocardia* spp.'ye bağlı çok sayıda çalışma ve olgu bildirilmiştir. Ulusal veri tabanlarında (Türk Medline, TR Dizin ve TÜBİTAK ULAKBİM) *C. neoformans* ve *N. farcinica* anahtar kelimeleriyle yapılan aramada eş zamanlı *C. neoformans* ve *N. farcinica* enfeksiyonunu içeren araştırma makalesi ve/veya olgulara rastlanmamıştır. Çalışmanın bu açıdan literatüre katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

Sonuç olarak MM hastalığının seyri sırasında hastalığın kendisine ve/veya uygulanan kemoterapötik ajanlar, otolog ve/veya allojenik kök hücre nakline bağlı immün baskılanma nedeniyle, dissemine kriptokok ve nokardiya enfeksiyonları gelişebilmektedir. Dolayısıyla dissemine *C. neoformans* (fungemi ve menenjit) ve *N. farcinica* (bakteremi) ikili enfeksiyonun da gelişebileceği ve mortal seyredebileceği akılda tutulmalı ve ciddi yetle ele alınmalıdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: Tüm yazarlar

Analiz/Yorum: HY, YZD, HA

Veri Sağlama: HY, EA, HA

Yazım: HY, YZD, DNA

Gözden Geçirme ve Düzeltme: HY, YZD, DNA

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

1. José RJ, Periselneris JN, Brown JS. Opportunistic bacterial, viral and fungal infections of the lung. *Medicine (Abingdon)* 2020;48(6):366-72. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.03.006>
2. Yılmaz H, Yılmaz EM, Esen Ş, Sünbül M, Leblebicioğlu H. İmmünkompetan hastada görülen dissemine kriptokok enfeksiyonu: İki olgu. *FLORA* 2012;17:132-6
3. Guliyeva G, Pullukçu H, Taşbakan MS, Metin DY, Sipahi OR, Yamazhan T, et al. Nokardiyoz: 16 hastanın değerlendirilmesi. *FLORA* 2016;21:57-63. <https://doi.org/10.5578/flora.46479>
4. Firacative C, Carvajal SK, Escandón P, Lizarazo J. Cryptococcosis in hematopoietic stem cell transplant recipients: A rare presentation warranting recognition. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2020;2020:3713241. <https://doi.org/10.1155/2020/3713241>
5. Angeles RM, Lasala RP, Fanning CV. Disseminated subcutaneous nocardiosis caused by *Nocardia farcinica* diagnosed by FNA biopsy and 16S ribosomal gene sequencing. *Diagn Cytopathol* 2008;36:266-9. <https://doi.org/10.1002/dc.20804>
6. Ma H, Wang X, Yan H, Liu Q, Yang D, Bian T. Dual intracranial infection with *Nocardia farcinica* and *Cryptococcus neoformans* diagnosed by next-generation sequencing in a patient with nephrotic syndrome: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e30325. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030325>
7. Iwazu K, Iwazu Y, Takeda S, Akimoto T, Yumura W, Takahashi H, et al. E. Successful treatment of serial opportunistic infections including disseminated nocardiosis and cryptococcal meningitis in a patient with ANCA-associated vasculitis. *Intern Med* 2012;51:3051-6. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.7886>
8. Sato S, Kambe E, Tamai Y. Disseminated cryptococcosis in a patient with multiple myeloma treated with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone. *Intern Med* 2019;58:843-7. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1726-18>
9. Xu N, Li L, Lei W, Qian W. *Nocardia farcinica* brain abscess in a multiple myeloma patient treated with proteasome inhibitor: A case report and review of the literature. *Brain Sci* 2021;11:1204. <https://doi.org/10.3390/brainsci11091204>
10. Averbuch D, De Greef J, Duréault A, Wendel L, Tridello G, Lebeaux D, et al; European Study Group for Nocardia in Hematopoietic Cell Transplantation. Nocardia infections in hematopoietic cell transplant recipients: A multicenter international retrospective study of the infectious diseases working party of the European Society for blood and marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 2022;75:88-97. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab866>
11. Chang CC, Harrison TS, Bicanic TA, Chayakulkeeree M, Sorrell TC, Warris A, et al. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: An initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM. *Lancet Infect Dis* 2024;24:e495-e512. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00731-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00731-4)

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Hasibullah YAQOOBI

Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma
Merkezi Yüreğir Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Adana, Türkiye

E-posta: h_yaqoobi@hotmail.com