

OLGU BİLDİRİMİ

Pseudomonas Dışı Ektima Gangrenosum: Fusarium Enfeksiyonu Olgusu

Tuçcan ALP¹, Hilmi Erdem GÖZDEN¹, Fahir ÖZKALEMKAŞ¹,
Ahmet Bilgehan ŞAHİN², Vildan ÖZKOCAMAN¹, Tuğba ERSAL¹, Rıdvan ALİ¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Fusarium tipleri, bağışıklığı baskılanmış kişilerde giderek artış gösteren ciddi etkenlerdir ve derin nötropenik hastalarda geliştiğinde genellikle ölümcüldür. Uzun süreli ciddi nötropeni (<500/ mm³), kortikosteroidler, geniş spektrumlu antibiyotikler, intravenöz kateter varlığı yaygın Fusarium enfeksiyonu gelişimi için önemli risk faktörleridir. Olgumuz; nüks Akut Myeloid Lösemi tanılı 52 yaşında, erkek olup kurtarma amaçlı etoposid+ mitoksantron+ sitarabin kemoterapisi verildi. Hastamızda posakonazol profilaksisi altında ciltte ektima gangrenosum benzeri döküntülerle kendini gösteren Fusarium enfeksiyonu gelişti ve vorikonazol ile başarılı şekilde tedavi edildi. Yaygın hastalığın kötü seyirli oluşu lokalize enfeksiyonun erken tanı ve tedavisine dikkat çekmektedir. Bilinen risk faktörleri olan ve fuzariyal enfeksiyondan şüphelenilen hastalarda vakit kaybedilmeden yüksek doz lipozomal amfoterisin tedavisine başlanması önerilmektedir. Fusarium tedavisinde etkin olabilen itraconazol, vorikonazol ve posakonazol gibi daha yeni triazol grubu antifungal ajanlar mevcuttur. Nadir görülen fakat bağışıklığı baskılanmış hastalarda sıklığı giderek artış gösteren, erken tanındığında ve hemen tedaviye başlandığında başarılı sonuçlar alınabilen Fusarium enfeksiyonuna dikkat çekmek istedik.

Anahtar Kelimeler: Fusarium Enfeksiyonu. Nötropeni. Vorikonazol.

Nonpseudomonal Ecthyma Gangrenosum: Fusarium Infection- A Case Report

ABSTRACT

Fusarium species are increasingly recognised as serious pathogens in the immunocompromised patients. The outcome in severe neutropenia has been almost fatal. Prolonged severe neutropenia (<500/ mm³), corticosteroids, broad spectrum antibiotics, and indwelling intravenous catheters are all important risk factors for the development of disseminated fusariosis. Our case is 52 year old male who was diagnosed relapse acute myeloid leukemia and given etoposide+ mitoxantrone+ cytarabine combination as a salvage chemotherapy. In our patient, Fusarium infection, which presented eruptions like ecthyma gangrenosum during prophylactic posaconazole was occurred and successfully treated with voriconazole. The poor prognosis of disseminated disease highlights the importance of early recognition and treatment of localised disease. High dose liposomal amphotericin should be started without delay if fusarial infection is suspected in a patient with known risk factors. Newer antifungal triazole agents that may have good activity against fusarium species such as itraconazole, voriconazole, and posaconazole are available. Here, we want to notice Fusarium infections are rare but tend to increase in the immunocompromised and early recognition and treatment could yield successful results if provided.

Key Words: Fusariosis. Neutropenia. Voriconazole.

Geliş Tarihi: 21 Eylül 2014
Kabul Tarihi: 22 Aralık 2014

Dr. Tuğcan ALP
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji Bilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0224 295 11 41
e-posta: tugcanalp82@hotmail.com

Ektima gangrenosum, ciddi ve invaziv enfeksiyonun göstergesi olan, genellikle *Pseudomonas aeruginosa* ve nadiren *Pseudomonas* dışı olarak, *Klebsiella pneumoniae*, *Aeromonas hydrophila*, *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Aspergillus* ve *Mucor* türleri ile de görülebilen dermatolojik bir bulgudur¹.

Fusarium türleri öncelikle bitki patojenidir ve insanlarda nadir enfeksiyon etkenidirler, Vasküler yayılım göstererek, tromboz ve doku yıkımına yol açarak invazif hastalık oluştururlar². İnsanlarda, keratit, endoftalmis, onikomikoz, sinüzit, pnömoni, cilt lezyonları, fungemi ve yaygın hastalık klinik bulgularıdır. Cilt bulguları yaygın fuzariyozun metastatik tutulum görü-

nümü olabileceği gibi genellikle ayak parmaklarındaki sellülite bağlı gelişen primer cilt tutulumu şeklinde de olabilir³. Yaygın infeksiyon hemen daima bağıışıklığı baskılanmış hastada saptanmaktadır. İnfeksiyonun ana bulaş yolları; hava yolu ya da Fusarium ile kontamine materyelin deri ve diğer vücut bölgelerine direk inokülasyonudur. Ayrıca hastane su sistemlerine kolonize olmuş patojenik Fusarium türleri ile ilişkilendirilen fuzariyoz olguları bildirilmiştir². Genel olarak tanı, etkilenen infeksiyon bölgesinden alınan materyellerde Fusarium türlerinin kültürde izolasyonu ile konulmaktadır⁴. Ciddi bağıışıklık yetmezliği olan hastalarda, deri lezyonları (selülit ya da metastatik lezyonlar) ve kan kültüründe küf tipi mantar üremesi yaygın fuzariyozu akla getirmelidir. Fuzariyozda mortalite oranı yüksektir. Antifungal ajanların duyarlılıkları sınırlıdır. Tüm bu nedenlerden dolayı infeksiyonun önlenmesi çok önemlidir^{2,5}.

Yazımızda; bağıışıklığı baskılanmış kişilerde sıklığı giderek artan ve genellikle mortal seyreden, ektima gangrenosum benzeri cilt lezyonuyla dikkati çeken yaygın Fusarium enfeksiyonlu olgumuzu sunduk.

Olgu

Bilinen bir hastalık ve ilaç kullanımı öyküsü olmayan, 52 yaşında erkek hasta, vücutta yaygın ekimoz ve peteşiyal döküntü şikayetleriyle Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı polikliniğine başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde boyunda iki taraflı yaklaşık 1*1 cm, submandibular 1*1 cm boyutlarında lenfadenomegali, laboratuvar tetkiklerinde lökosit 39.300/mm³, nötrofil 20.900/mm³, Hb: 9,7 g/dL, trombosit 33.000/mm³, periferik yaymasında %100 blast saptandı. Kemik iliği aspirasyonunda miyeloblast karakterinde %90 oranında hücre gözlemlendi, flowsitometri sonuçlarıyla da hasta Nisan 2013'te Akut Miyeloid Lösemi (AML, M0) tanısı aldı. Bunun üzerine idarubisin+ sitarabin protokolü ile birinci tam remisyona sağlandı. Birinci ve ikinci konsolidasyon kemoterapileri (yüksek doz sitarabin) alan hastanın poliklinik kontrollerinde lökosit 4400/mm³, nötrofil 700/mm³, Hb 12,5 g/dL, trombosit 23.000/mm³ saptanmasıyla periferik yayması incelendi ve birkaç adet blastik hücre saptanmasıyla kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Kemik iliğinde de %57 oranında blast hücresi saptanan hasta birinci erken nüks olarak değerlendirildi. Hastaya etoposid+ mitoksantron+ sitarabin (EMA) protokolü verildi. Kontrol kemik iliği aspirasyonu ile ikinci tam remisyona sağlandığı görüldü. Hastanın HLA uyumlu kardeş vericisi olmadığından akraba dışı hematopoetik kök hücre (HKH) nakli için taramalara yönlendirildi. Akraba dışı HKH taramaları devam ederken hasta bir dönem kontrollerini aksattı. Nisan 2014'te kontrole geldiğinde trombosit değeri 62.700/mm³ tespit edilmesi üzerine kemik iliği aspirasyonu ile değerlendirilen hastada %5 oranında blast

saptandı. Hasta ikinci kurtarma EMA protokolü için yatırıldı. EMA protokolü ve profilaktik posakonazol başlandı. Kemoterapinin altıncı gününde nötropenik olan hastada ateş yüksekliği gelişti, klinik olarak odak saptanamadı, kan ve idrar kültürleri gönderilerek ampirik piperasilin+tazobaktam başlandı. Flebit gelişmesi, ateş yüksekliği ve hipotansiyon eşlik etmesi üzerine tedaviye vankomisin eklendi. Vankomisin alerjisi olarak değerlendirilen döküntüler gelişince hastanın vankomisini, teikoplanin ile değiştirildi. Mevcut antibiyoterapiyle ateş yanıtı alınamayan hastada piperasilin+tazobaktam kesilerek meropenem geçildi. Kan kültüründe Klebsiella pneumoniae üreyen ve meropenem duyarlı olarak saptanan hastada mevcut tedaviye devam edildi. Hastanın meropenem 12., teikoplanin onuncu, diyare nedeniyle başlanan metronidazol dokuzuncu gününde tekrar ateşi yükseldi. Bunun üzerine invaziv pulmoner aspergillozis açısından toraks BT çekildi. BT yorumunda; aspergillozis ile uyumlu bulguya rastlanmadı. Dirençli septik ateş yüksekliği olan hastanın gram negatif üreme açısından santral katateri çekilerek trimetoprim-sülfametoksazol ve levofloksasin eklendi. Kan kültüründe Cryseobacterium meningosepticum üremesi üzerine Hematoloji, Enfeksiyon ve Göğüs Hastalıkları ortak konseyinde değerlendirilen hastada meropenem ve levofloksasin kesilerek, antibiyogram sonuçlarına göre sefepim ve siprofloksasin eklendi. Hastanın takiplerinde hiperemik, ortada nekrotik alanları olan ektima gangrenosum benzeri döküntüleri gelişti (Şekil 1). Ateş yüksekliği devam eden, kan kültüründe de Candida parapsilosis üremesi gelmesi üzerine kandida septisemisi düşünülen hastadan cilt biyopsisi alınarak kaspofungin başlandı ve posakonazol kesildi. Cilt biyopsi yorumu; anjiyoinvaziv fungal enfeksiyon olarak bildirildi. Sonraki kan kültüründe, posakonazol ile profilaksi altındayken Fusarium üremesi olduğu öğrenilmesiyle Hematoloji, Enfeksiyon ve Göğüs Hastalıkları ortak konseyinde kaspofungin kesilerek vorikonazol ile devam edilmesi kararlaştırıldı. Bu dönemde cilt biyopsi kültüründe Fusarium üremesi saptandı (Şekil 2). EMA protokolü 37. gününde halen nötropenide olan hastanın kemik iliği aspirasyonu yapıldı, %2 blast saptandı ve üçüncü tam remisyona kabul edildi. Haftalık olarak konseyde değerlendirilen hastanın ateş yüksekliği olmaması ve klinik bulgularında ve döküntülerinde gerileme gözlenmesi üzerine 1 hafta daha intravenöz vorikonazol ile devam edilmesi kararı alındı. İntravenöz vorikonazol 14 güne tamamlanarak, genel durumu düzelen ve nötrofil sayımı yükselme eğiliminde olan hasta oral vorikonazol ile taburcu edildi. Hastanın oral vorikonazol tedavisi altı haftaya tamamlandı.



Şekil 1:
Ektima gangrenosum benzeri döküntüler.



Şekil 2:
Cilt biyopsi kültüründe saptanan Fusarium üremesi.

Tartışma

Fuzariyozlu olguların %70'inde deri tutulumu gözlenir. Deri tutulumu büyük oranda bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülür. Deri lezyonları lokalize ya da yaygın olabilir. Lokalize lezyonlar, genellikle selülit şeklinde görülür. Hastalarda travma ya da onikomikoz öyküsü bulunmaktadır. Lenfanjitik yayılım oluşabilir. Deride oluşan infeksiyon yaygın forma dönüşebilir. Yaygın hastalığı olan olgularda tipik olarak multipl eritematöz papüler ya da nodüler ağırlı lezyonlar gelişir. Sıklıkla lezyonların merkezinde oluşan nekroz, olgumuzda da görüldüğü gibi lezyona **ektima gangrenozum** benzeri görüntü verir. Papül ya da nodüler lezyonları çevreleyen 1-3 cm çapında ince kenarlı eritem olarak tanımlanan hedef lezyonlar fuzariyoz olgularının %10'unda saptanmıştır. Büller çok nadiren görülmektedir. Metastatik deri lezyonları vücudun herhangi bir bölgesinde saptanabilir. Ancak sıklıkla ekstremitelerde gözlenir. Yaygın hastalıkla birlikte deri lezyonları olan olguların üçte birinde papül, nodül ve nekrotik lezyonlar aynı zamanda saptanmaktadır. Kas tutulumunu düşündüren myalji, olguların %15'inde görülmektedir. Cilt lezyonları bu tip lezyonları olan hastalarda tek tanı kaynağıdır⁴. Nucci ve Anaissie'in 2002 yılındaki taramasında 232'si bağışıklığı baskılanmış olan 259 fuzariyozlu vakadan 181'inde cilt bulguları geliştiği gözlemlendi. Bu çalışmadaki metastatik cilt lezyonu gelişen 16 hastadan 11'inde onikomikoz, üçünde lokal travma ve ikisinde böcek ısırığı tespit edildi³.

Bağışıklığı ciddi baskılanmış hastalarda cilt lezyonları ve küf mantarı için pozitif kan kültürü yaygın fuzariyoz tanısının iki karakteristiğidir². Fuzariyozun prognozu bağışıklığı baskılanmış kişilerde direkt olarak bağışıklık durumu ile bağlantılıdır ve hastalığın yüksek oranda mortal seyretmesi nedeniyle herhangi bir şüphe durumunda hemen lezyondan biyopsi alınmalı ve tedaviye başlanmalıdır^{4,6}. Hematolojik hastalığı olan 84 kişi ile yapılan analizde fusarium enfeksiyonu tanısının 30. ve 90. günlerindeki yaşam oranı %50 ve %21 olarak tespit edildi⁷. Boutati ve ark.'nın da arasında bulunduğu geniş serili çalışmaların bulunduğu birkaç derlemede görülmüştür ki myelosupresyonun düzelmemesi kötü gidiş göstergesidir^{6,8}. Bu serilerde yaygın fusarium enfeksiyonu gelişen 43 hastadan sadece 13'ü tedaviye yanıt vermiş ve bu hastalar nötropeniden çıkmış ve hastalıkları remisyona girmiştir. Tedaviye yanıt alınamayan 30 hastadan sadece üçünün fusarium enfeksiyonunun sonunda remisyonda olduğu ve tüm hastaların halen nötropenik olduğu görüldü⁶. Daha küçük serilerle yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş olup, fusarium enfeksiyonunda %55'in üzerinde cilt tutulumu olduğu görüldü^{6,9}.

Fusarium enfeksiyonunun yönetilmesi iyi tanımlanmamıştır. Posakonazol gibi yeni azoller de dahil tüm antifungal ajanların rölatif etkin olduğu söylenmesine rağmen Raad ve ark.'nın 2006'da yaptığı çalışmada bu ajanların etkinliği sadece myelosupresyonun düzeldiği vakalarda gözlendi¹⁰. Vakamızda posakonazol profilaksisi altında yaygın Fusarium enfeksiyonu görüldüğü gibi bildirilen başka bir olguda itraconazol profilaksisi altında enfeksiyon gözlendi. Diğer taraftan daha önce de belirtildiği gibi Fusarium enfeksiyonu bağışıklığı baskılanmış hastalarda beklenmedik bir durum olmayıp, vorikonazol veya posakonazol alan hastalarda da gelişebileceği gözlenmiştir^{11,12}.

Kaynaklar

1. Martin- Ancel A, Borque C, del Castillo F: Pseudomonas sepsis in children without previous medical problems. *Pediatr Infect Dis J* 1993, 12; 258-260
2. Nucci M, Anaissie E. Fusarium infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 695-704.
3. Nucci, M., and E. Anaissie. 2002. Cutaneous infection by Fusarium species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management. *Clin. Infect. Dis.* 35:909-920.
4. Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect* 2004;10 (Suppl 1): 67-75.
5. Nucci M, Anaissie EJ. Treatment and prevention of Fusarium infection. UpToDate.www.uptodate.com.
6. Boutati E, Anaissie E. Fusarium—a significant emerging pathogen in patients with haematologic malignancy: ten years' experience at a cancer centre and implications for management. *Blood* 1997;90:999-1008.
7. Nucci, M., E. J. Anaissie, F. Queiroz-Telles, C. A. Martins, P. Trabasso, C. Solza, et al. 2003. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and Fusarium infection. *Cancer* 98:315-319.
8. Gams AS, Gudnason T, Giebink GS, et al. Disseminated infection with fusarium in recipients of bone marrow transplants. *Rev Infect Dis* 1991;13:1077-88.
9. Venditti M, Micozzi A, Gentile G, et al. Invasive Fusarium solani infections in patients with acute leukaemia. *Rev Infect Dis* 1988;10:653-60.
10. Raad II, Hachem RY, Herbrecht R, Graybill JR, Hare R, Concoran G, et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1398-403.
11. Bose P, Parekn HD, Holter JL, Geenfield RA. Disseminated fusariosis occurring in two patients despite posaconazole prophylaxis. *J Clin Microbiol.* 2011;49:1674-5.
12. Cudillo L, Girmenia C, Santilli S, Picardi A, Dentamaro T, Tendas A, et al. Breakthrough fusariosis in a patient with acute lymphoblastic leukaemia receiving voriconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1212-3.