

# Bir Renal Transplant Alıcısında Ungual Alternaryozis

## UNGUAL ALTERNARIOSIS IN A RENAL TRANSPLANT RECIPIENT

Dr. Yasemin SARAY,<sup>a</sup> Dr. Seda BATTALOĞLU,<sup>a</sup> Dr. Müge DEMİRBİLEK,<sup>b</sup> Dr. Deniz SEÇKİN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Dermatoloji AD, <sup>b</sup>Mikrobiyoloji AD, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

### Özet

Dermatofitler onikomikoza en sık neden olan funguslardır. Mayalar ve dermatofit dışı küf mantarlarının ise nadiren onikomikoza neden olabildiği bilinmektedir. Ancak, son yıllarda giderek artan sıklıkta dermatofit dışı küf mantarlarının yol açtığı onikomikoz olguları bildirilmektedir.

Alternarya türleri, dermatofit dışı küf mantarlarından olmakla birlikte çok nadiren onikomikoz (*ungual alternaryozis*) etkeni olarak izole edilmektedir. Hastalık, tinea unguium benzeri subungual hiperkeratoz, diskolorasyon ve distrofi ile karakterizedir. Literatürde sadece 20 kadar unguinal alternaryozis olgusu bildirilmiştir.

Bu çalışmada, önce tinea unguium tanısı alan ve sistemik terbinafin tedavisinden fayda görmeyen unguinal alternaryozisli bir renal transplantasyon hastası sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Alternarya, feohifomikoz, onikomikoz, transplantasyon, immünosüpresyon

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2005, 15:160-163

### Abstract

Dermatophytes are the most common fungi causing onychomycosis. Yeasts and non-dermatophyte molds are known to cause onychomycosis rarely. However, in recent years cases of onychomycosis caused by non-dermatophyte molds are reported in increased frequency.

Alternaria species, though being a non-dermatophyte mold, has been rarely isolated as a cause of onychomycosis (ungual alternariosis). The disease is characterized by tinea unguium-like subungual hyperkeratosis, discoloration and dystrophy. Only 20 cases of unguinal alternariosis have been reported in the literature.

In this study, a case of renal transplant recipient with unguinal alternariosis who was initially diagnosed as having tinea unguium and did not benefit from the systemic terbinafin treatment is being reported.

**Key Words:** Alternaria, phaeohyphomycosis, onychomycosis, transplantation, immunosuppression

**A**lternarya türleri, havada, toprakta ve çürüyen bitkilerde yaygın olarak bulunan pigmente, filamentöz yapıda funguslardır. Bu funguslar, insanlarda nadiren deri, subkütan doku veya viseral organlarda *alternaryozis* olarak adlandırılan fırsatçı enfeksiyonlara yol açabilmektedir.<sup>1</sup> Alternaryozis, genellikle immünosüpresif kişilerde görülmekte ve en sık kütanöz tutulum ile seyretmektedir.<sup>2</sup> Tırnak tutulumu ise çok daha nadirdir.

### Olgu Sunumu

Otuz üç yaşındaki kadın hasta, el tırnaklarında şekil bozukluğu ve renk değişikliği nedeniyle başvurdu. Bu yakınmaların 1 yıldır varolduğu ve topikal antifungal tedavilerden fayda görmediği öğrenildi. Altı yıl önce renal transplantasyon yapılan hasta, sistemik takrolimus, prednizolon ve azatiyoprin tedavisi kullanmaktaydı.

Dermatolojik muayenede; sağ el 1., sol el 1. 2. ve 3. tırnaklarda distal lateral onikoliz, sarı-beyaz diskolorasyon ve subungual hiperkeratoz saptandı (Resim 1). Tırnaktan alınan kazıntı örneğinin potasyum hidroksit (%10) ile yapılan mikroskopik incelemesinde septalı hifler görüldü. Bu bulgularla tinea unguium tanısı alan hastaya, terbinafin (250 mg/g) tedavisi başlandı. On iki hafta süreyle terbinafin kullanan hasta, klinik düzelme olmaması nedeniyle yeniden değerlendirildi. Tekrar edilen

Geliş Tarihi/Received: 04.10.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 14.03.2005

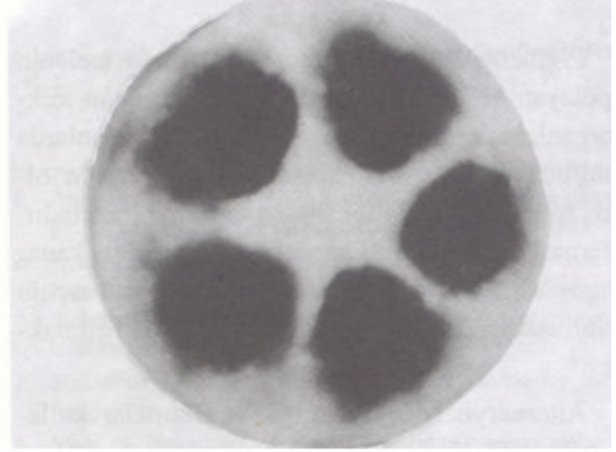
Bu çalışma, XX. Ulusal Dermatoloji Kongresinde (7-12 Eylül 2004, Çeşme) yazılı bildiri olarak sunulmuştur.

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Yasemin SARAY  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD, 5. Sok. No: 48  
06490, Bahçelievler, ANKARA  
yaseminsaray@hotmail.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri



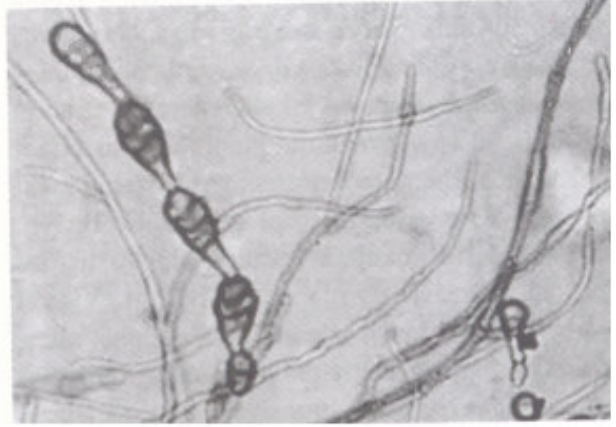
**Resim 1.** Sol el 2. ve 3. tırnaklarda onikoliz, sarı-beyaz diskolorasyon ve subungual hiperkeratoz.



**Resim 2.** *Alternarya spp.*'ye ait kahverengi pigmentli koloniler.



**Resim 3.** *Alternarya spp.*, pigmente septalı hif ve konidyalar (boyasız preparat; direkt mikroskopi, x 400).



**Resim 4.** *Alternarya spp.*, pigmente septalı hif ve konidyalar (laktofenol pamuk mavisi; direkt mikroskopi, x 400).

mikroskopik incelemede, septalı hifler izlendi, ancak bu hiflerin şekilleri düzensizdi. Mantar kültürü için tırnak örneği alındı. Steril koşullarda laboratuvara ulaştırılan tırnak örneği, 1 adet *Mycosel* agar (MD) ve 2 adet *Sabouraud dekstroz* agara ekildi. *Sabouraud dekstroz* agar plaklarından biri 37 °C'de, diğeri ile *Mycosel* agar ise oda ısısında inkübe edildi. Oda ısısında inkübe edilen plaklarda 7. günde gelişen kahverengi, yünüksü görünümlü kolonilerden (Resim 2), patates dekstroz agara ve *Czapek-Dox* agara pasajlar alındı. Oluşan kolonilerin mikroskopik morfolojileri, 7 ve 14. günlerde bant yöntemi ve laktofenol pamuk mavisi kullanılarak incelendi (Resim 3 ve 4). Ayrıca lam kültürleri ile de

kolonilerin morfolojileri değerlendirildi. İzole edilen fungus, pigmentli yapısı, konidya ve hif morfolojisi ile *Dematiaceae* ailesinden, *Alternaria spp.* olarak tanımlandı. Diğer fungus türlerine ait üreme izlenmedi. Tekrar edilen kültürde ikinci kez aynı fungus izole edildi.

*Ungual alternaryozis* tanısı alan hasta 8 hafta süreyle itrakonazol (200 mg/gün) tedavisi kullandı. Bu sürenin sonunda tırnaklarda tam düzelme izlendi. Ancak, tedavinin kesilmesinden 3 ay sonra sol el 2. ve 3. tırnaklarda, daha önceki klinik görünümüne benzer değişiklikler geliştiği izlendi. Direkt mikroskopik incelemede düzensiz septalı hifler görüldü ve yeniden itrakonazol tedavisi başlandı.

## Tartışma

Pigmente funguslar hücre duvarında melanin depolayan ve doğada yaygın olarak bulunan mikroorganizmalardır.<sup>1,2</sup> Bu funguslar insanlarda *feohifomikoz*, *kromoblastomikoz* ve *miçetoma* olmak üzere üç tip enfeksiyona neden olmaktadır. Alternarya, *feohifomikoz* etkeni olan 30 kadar fungus türünden biridir. Alternaryanın yol açtığı *feohifomikoz*, *alternaryozis* olarak adlandırılmaktadır.<sup>3</sup>

Alternaryozis için değişik sınıflamalar kullanılmaktadır. Hastalık, etkenin bulaşma şekline göre; travmatik inokülasyon yolu ile gelişen *ekzojen tip*, inhalasyon yolu ile gelişen *endojen tip* ve varolan deri lezyonlarının kolonizasyonu sonucu gelişen *dermatopatik tip* olmak üzere 3 grupta incelenir.<sup>4</sup> Klinik olarak ise; *süperfisyel*, *kütanöz*, *subkütan* ve *sistemik alternaryozis* olmak üzere 4 tipten bahsedilir. Süperfisyel alternaryozis, stratum korneum, saç veya tırnak tutulumu ile karakterizedir. Kütanöz alternaryoziste epidermis (epidermal tip) veya dermis (dermal tip) tutulur. Enfeksiyonun daha derin dokulara lokalize olduğu tip ise subkütan alternaryozis olarak adlandırılır. Viseral organ tutulumunun izlendiği sistemik alternaryoziste, hipersensitivite pnömonisi, granülomatöz akciğer hastalığı, bronşiyal astım, paranazal sinüzit, allerjik sinüzit, rinit, keratit ve peritonit gibi farklı klinik tablolar izlenebilir.<sup>3</sup>

İnsanlarda en sık dermal tipte kütanöz alternaryozis görülmektedir. Literatürde bildirilen alternaryozisli olguların %80'i immünoşüpresyonu ve/veya alta yatan başka bir hastalığı olan bireylerdir. Hastalık, en sık olarak kronik sistemik kortikosteroid tedavisi alan kişilerde ve giderek artan sıklıkta transplant alıcılarında görülmektedir.<sup>2</sup> Bununla birlikte, nadiren sağlıklı kişilerde de alternaryozis saptanabilir.<sup>5</sup> Ungual alternaryozis ise kütanöz alternaryozise göre çok daha nadirdir. Alternaryozis el veya ayak tırnaklarında ortaya çıkabilir, klinik olarak ise tinea unguiumu taklit eder. Ungual alternaryoziste en sık görülen bulgular, distal subungual hiperkeratoz ve kahverengi diskolorasyondur. Daha nadir olarak, distrofi, distal onikoliz, siyah veya sarı-beyaz diskolorasyon da izlenebilir.<sup>6-11</sup> Literatürde 2 ayrı olgu raporunda,

ungual alternaryozise kütanöz<sup>8</sup> ve korneal<sup>9</sup> tutulumun eşlik ettiği bildirilmiştir. Ancak, sistemik alternaryozise bağlı olarak gelişen unguual tutulum veya unguual alternaryozisin yol açtığı sistemik bir tutulum şimdiye kadar hiç bildirilmemiştir.

Kütanöz alternaryozis genellikle immünoşüpresyonu olan kişilerde görülmekle birlikte, unguual alternaryozisli olguların çoğu sağlıklı bireylerdir.<sup>6,7,10,11</sup> Ungual alternaryozis saptanan sağlıklı bireylerin çoğunun çiftçi, bahçıvan ve odun işçisi gibi toprak ve bitkiyle sık temas eden meslek gruplarından olduğu bildirilmiştir ve çoğunda tırnağa travma öyküsü de mevcuttur.<sup>6</sup> Bu bulgular, toprak teması ve travmanın unguual alternaryozis gelişme riskini arttırdığını düşündürmektedir. Şimdiye kadar, immünoşüpresyonu ve/veya alta yatan başka bir hastalığı olan bireylerde gelişen yalnızca 4 unguual alternaryozis olgusu bildirilmiştir.<sup>6,8,9</sup> Bu olguların ikisi sistemik kortikosteroid tedavisi alan,<sup>6,9</sup> birisi diyabetes mellitusu olan,<sup>6</sup> birisi ise renal transplant alıcısı olan hastalardır.<sup>8</sup> Hastamız, transplantasyon sonrasında gelişen 2. unguual alternaryozis olgusudur. Ungual alternaryoziste, tırnak örneklerinin direkt mikroskopik incelemesinde, tıpkı dermatofit enfeksiyonlarında olduğu gibi septalı hifler görülür. Ancak, dermatofitlerden farklı olarak bu hifler kalındır, şekil ve uzunlukları ise düzensizdir.<sup>12</sup> Bizim olgumuzda da, direkt mikroskopik inceleme için ikinci kez hazırlanan preparatlar dikkatle incelendiğinde hiflerin bu özellikleri tasıdığı izlendi. Ungual alternaryoziste tanı, kültürde etkenin izole edilmesi ile konabilir. Ancak, alternarya türleri, travma sonrası veya dermatofit enfeksiyonlarına bağlı olarak ortaya çıkan distrofik tırnakları da sıklıkla kolonize edebilir ve bu tırnaklardan saprofit olarak çok sık izole edilir. Ayrıca, bu fungus türü ortamda çok yaygın olarak bulunduğundan, kültürü de kolaylıkla kontamine edebilir.<sup>6,12</sup> Bu nedenle, alternaryanın tırnak enfeksiyonlarının oluşumundaki rolü uzun süre tartışılmıştır. Ancak histopatolojik, immünohistokimyasal ve sitometrik yöntemler kullanılarak alternaryanın nadiren de olsa primer olarak tırnak invazyonu yapabildiği

gösterilmiştir.<sup>6,9</sup> Hastamızda, kültürde diğer mantar türlerine ait üreme olmaması ve tekrarlanan kültürlerde de alternarya üremesi bu fungus türünün patojen rolünü desteklemiştir.<sup>6</sup>

Kütanöz alternaryozis tedavisinde itrakonazol, amfoterisin B, mikonazol ve ketakonazol gibi farklı antifungal ilaçların etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>2</sup> Ungual alternaryozis tedavisinde ise deneyim oldukça sınırlıdır, standart bir yaklaşım mevcut değildir. Ancak, yüksek etkinliği ve düşük yan etki riski nedeniyle tedavide ilk olarak itrakonazolün seçilmesi uygun olur.<sup>4</sup> Literatürdeki olguların çoğu itrakonazol ile tedavi edilmiş<sup>6,8-11</sup> ve bu hastaların çoğunda tedaviye olumlu yanıt alınmıştır.<sup>6,9</sup> İtrakonazolün standart doz ve tedavi süresi bilinmemektedir. Bir çalışmada,<sup>6</sup> unguial alternaryozisli 7 hastada *pulse* itrakonazol tedavisi (el tırnakları için 2 kür, ayak tırnakları için 3 kür) uygulanmış ve 6 hastada tam iyileşme sağlanmıştır. Bu hastalarda 1 yıllık izlem sonucunda hastalık tekrar etmemiştir. Literatürde, sistemik terbinafinin unguial alternaryozis tedavisindeki yeri ile ilgili tatmin edici bir bilgi mevcut değildir. Sistemik terbinafin tedavisinin etkili olduğu sadece bir kütanöz alternaryozisli olgu rapor edilmiştir.<sup>13</sup> Hastamızda sistemik terbinafin tedavisi başarısız olmuş, 8 hafta süreyle 200 mg/gün uygulanan itrakonazol tedavisi ile tırnaklarda düzelme sağlanmıştır. Ancak, 3 ay sonra hastalığın tekrar etmesi nedeniyle yeniden itrakonazol tedavisi başlanmıştır. Ungual alternaryozis nadir görülen bir mantar enfeksiyonudur. Kültür yapılmadan direkt mikroskopik incelemede septalı hif görülmesi ile tanı alan ve sistemik terbinafin tedavisine yanıt alınmayan tinea unguiumun ayırıcı tanısında akla gelmelidir.

### Teşekkür

*Bu çalışmayı İngilizce yönünden değerlendiren Path Curry'ye teşekkür ederiz.*

### KAYNAKLAR

1. Anaissie EJ, Bodey GP, Rinaldi MG. Emerging fungal pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:323-30.
2. Lyke KE, Miller NS, Towne L, Merz WG. A case of cutaneous ulcerative alternariosis: rare association with diabetes mellitus and unusual failure of itraconazole treatment. *Clin Infect Dis* 2001;32:1178-86.
3. McGinnis MR, Hilger AE. Infections caused by black fungi. *Arch Dermatol* 1987;123:1300-2.
4. Male O, Pehamberger H. Secondary cutaneous mycoses caused by *Alternaria* species. *Hautarzt* 1986;37:94-101.
5. Saenz-Santamaria MC, Gilaberte Y, Garcia-Latasas FJ, Carapeto FJ. Cutaneous alternariosis in a nonimmuno-compromised patient. *Int J Dermatol* 1995; 34: 556-7.
6. Romano C, Paccagnini E, Difonzo EM. Onychomycosis caused by *Alternaria* spp. in Tuscany, Italy from 1985 to 1999. *Mycoses* 2001; 44:73-6.
7. Glowacka A, Wasowska-Krolikowska K, Skowron-Kobos J, Kurnatowski M, Janniger CK. Childhood onychomycosis: Alternariosis of all ten fingernails. *Cutis* 1998;62:125-8.
8. Baykal C, Kazancıoğlu R, Büyükbabani N, et al. Simultaneous cutaneous and unguial alternariosis in a renal transplant recipient. *Br J Dermatol* 2000;143:910-2.
9. Arrese JE, Pierard-Franchimont C, Pierard GE. Onychomycosis and keratomycosis caused by *Alternaria* spp. A bipolar opportunistic infection in a wood-pulp worker on chronic steroid therapy. *Am J Dermatopathol* 1996;18:611-3.
10. Gianni C, Cerri A, Crosti C. Ungual phaeohiphomycosis caused by *Alternaria alternata*. *Mycoses* 1997;40:219-21.
11. Singh SM, Naidu J, Pouranik M. Ungual and cutaneous phaeohiphomycosis caused by *Alternaria alternata* and *Alternaria chlamyospora*. *J Med Vet Mycol* 1990;28: 275-8.
12. English MP. Nails and fungi. *Br J Dermatol* 1976;94:696-701.
13. Altomare GF, Cappella GL, Boneschi V, Viviani MA. Effectiveness of terbinafine in cutaneous alternariosis. *Br J Dermatol* 2000;142:840-1.