

## Çeyrek Asır Geciken Tanı: Blastomikoz

### A Quarter Age Delayed Diagnosis: Blastomycosis: Case Report

Dr. Murat DURDU,<sup>a</sup>  
Dr. Mete BABA,<sup>a</sup>  
Dr. Aynur KOCA,<sup>a</sup>  
Dr. Yusuf Ziya DEMİROĞLU,<sup>b</sup>  
Dr. Deniz SEÇKİN<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Dermatoloji Bölümü,  
<sup>b</sup>Enfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Bölümü,  
Başkent Üniversitesi Adana Uygulama  
ve Araştırma Merkezi, Adana  
<sup>c</sup>Dermatoloji AD,  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 11.07.2007  
Kabul Tarihi/Accepted: 17.10.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Murat DURDU  
Başkent Üniversitesi Adana Uygulama  
ve Araştırma Merkezi,  
Dermatoloji Bölümü, Adana  
TÜRKİYE/TURKEY  
sivandr@hotmail.com

**ÖZET** Blastomikoz, dimorfik bir mantar olan *Blastomyces dermatitidis*'in neden olduğu süregelen bir mantar enfeksiyonudur. Hastalık sadece deriye sınırlı primer inokülasyon formunda olabileceği gibi akciğer tutulumuna ikincil olarak da görülebilir. Bilgilerimize göre ülkemizde blastomikoz olgu sunumu bulunmamaktadır. Burada tanısı çeyrek asır geciken 47 yaşında blastomikozlu bir kadın olgu sunulmakta ve süregelen deri lezyonlarının ayırıcı tanısında blastomikozun önemi vurgulanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Blastomikoz, diskoid lupus eritematozus, liken planus

**ABSTRACT** Blastomycosis is a chronic fungal disease caused by the dimorphic pathogen *Blastomyces dermatitidis*. As the disease is often secondary to pulmonary involvement, rarely it may only be limited to the skin in the form of primary inoculation. To our knowledge, there is no case report of blastomycosis in our country. Herein, we report a 47-year-old female with a quarter age delayed diagnosis of blastomycosis and emphasize the importance of blastomycosis in the differential diagnosis of chronic skin diseases.

**Key Words:** Blastomycosis, discoid lupus erythematosus, lichen planus

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2009;19(1):35-9

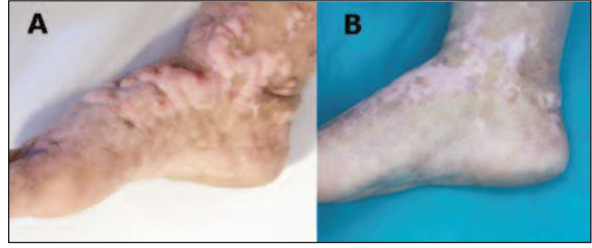
**B**lastomikoz, *Blastomyces dermatitidis*'in neden olduğu süregelen bir mantar enfeksiyonudur. Hastalık, başta Kuzey Amerika olmak üzere Kanada, Hindistan ve Afrika gibi ülkelerde görülmektedir.<sup>1,2</sup> Ancak bilgilerimize göre ülkemizde rapor edilmiş blastomikozlu olgu bulunmamaktadır. Bu yazıda esas olarak ayırıcı tanıda düşünülmediği için tanısı 25 yıldır gecikmiş blastomikozlu bir olgu sunulmuş ve blastomikozun süregelen deri lezyonlarının ayırıcı tanısında düşünülmesinin önemi vurgulanmıştır.

## OLGU SUNUMU

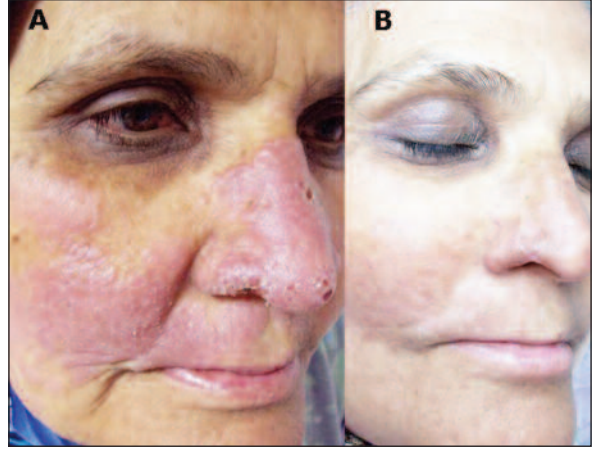
Kırk yedi yaşındaki kadın hasta, 25 yıldır sağ ayakta, 15 yıldır sağ diz ve yüzde kaşıntılı, yüzeyi pürütlü kabarıklıklar nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünden benzer şikayetlerle başvurduğu başka bir hastanede son bir yıla kadar hipertrofik liken planus tanısıyla topikal ve intralezyonel steroid tedavisi uygulandığı ve bunlardan fayda görmediği öğrenildi. Yine aynı hastanede bir yıl önce hastanın yüz ve sağ ayağından hi-

pertrofik liken planus, lupus eritematozus, deri tüberkülozu, sarkoidoz ve derin mantar enfeksiyonu ön tanıları ile bir ay arayla iki kez biyopsi yapılmış. Biyopsi örneklerinde psödoepitelyomatöz hiperplazi, dermiste yaygın lenfoplazmositer infiltrasyon, bir kısmı mantar sporları içeren dev hücreler görülmüş. Yüzden alınan biyopsilerin immünohistokimyasal incelemelerinde bazal membranda IgG ve C3, deri ekleri çevresinde ise granüler tarzda C3 depolanması saptanmış. Bu esnada hastanın üst kol ve gövdesinde gergin bülleri oluşmuş. Bül kenarından yapılan biyopsinin direkt immünofloresan incelemesinde bazal membran zonu boyunca lineer band tarzında IgG, IgM ve C3 depolanması tespit edilmiş. Tüberküloz polimeraz zincir reaksiyonu negatif sonuç vermiş; pürifiye protein derivesi deri testinde endürasyon oluşmamış. ANA ve anti-DNA negatif saptanmış. Mantar ve layşmaniya kültürlerinde üreme olmamış. Bu bulgular ile hastaya, hipertrofik liken planus ve lupus eritematozus birlikteliği tanısıyla oral metilprednizolon (32 mg/gün) ve ek olarak ayaktaki lezyonlara intralezyonel triamsinolon asetonid, yüzdekilere ise %0.5 hidrokortizon asetat krem başlanmıştır. Bir aylık tedavi sonrası lezyonlarda kısmi gerileme olması ve histopatolojik incelemede mantar sporlarının gözlenmesi üzerine hasta derin mantar enfeksiyonu olarak değerlendirilip itrakonazol kapsül (100 mg/gün) tedavisi başlanmıştır fakat klinik olarak lezyonlarda gerileme olmaması nedeniyle ilaç kesilmiştir. Ancak hasta, bu ilacı ne kadar süreyle kullandığını hatırlamamaktaydı. Öz geçmişinde, 15 yıldır konvülsiyonları nedeniyle karbamazepin kullandığı, 20 yıl önce histerektomi, 6.5 yıl önce sol tiroidektomi geçirdiği, 3 yıl önce de gözde bulunan pterijumunun eksize edildiği belirtildi. Soy geçmişinde ise annesinin endometriyum kanserinden, kardeşinin kemik kanserinden öldüğü öğrenildi. Sistemik muayene bulguları normal olan hastanın dermatolojik muayenesinde, sağ ayak bileğinden başlayıp ayak sırtının yarısından fazlasını kaplayan, ayak tabanı ve parmaklara doğru yayılan, yaklaşık 12 x 10 cm boyutlarında, kahverengi-mor renkte, üzerinde yer yer ragad ve ülserler içeren verrüköz plak mevcuttu (Resim 1A).

Dizde yaklaşık 7 x 8 cm boyutlarında kahverengi-mor renkte, üzerinde yer yer ragad ve ülserleri



RESİM 1: A. Ayak bileği ve ayak sırtında verrüköz plaklar. B. Tedavi sonrası görünümü.

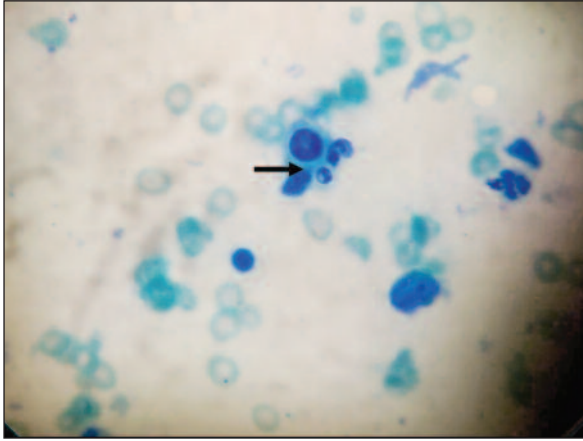


RESİM 2: A. Yüzde eritemli skuamli plaklar. B. Tedavi sonrası görünümü.

bulunan verrüköz plak ve bunun çevresinde papül ve atrofik skarları vardı. Yüzün sağ tarafında yanak, zigomatik bölge, burun ve dudağı kaplayan yaklaşık 12 x 7 cm boyutlarında; sol tarafında ise yanaktan üst dudağa doğru yayılan yaklaşık 4 cm çapında eritemli skuamli plaklar gözlemlendi (Resim 2A).

Hastanın ayak, diz ve yüz lezyonlarından olmak üzere üç adet "punch" biyopsi örneği alındı. Yapılan histopatolojik incelemelerde epidermiste hiperkeratoz, parakeratoz ve psödoepitelyomatöz hiperplazi, dermiste multinükleer dev hücre ve histiyositlerden oluşan granülom yapıları, granülomlar çevresinde yoğun lenfositler, dev hücreler ve histiyositler içerisinde Gomori metenamin gümüş ve PAS ile pozitif boyanan çift cidarlı sferik görünümlü mantar sporları gözlemlendi. Verrüköz lezyonlardan dermal kazıntı ile yapılan Tzanck yaymalar metilen mavisi ile boyandı ve sitolojik incelemede tomurcuklanan mantar sporları tespit edildi (Resim 3).

Mantar kültüründe üreme olmadı. Hastanın rutin laboratuvar incelemeleri (tam kan sayımı, ka-



**RESİM 3:** Tzanck yayma incelemesinde tomurcuklanan mantar sporları (Metilen mavisi x1000).



**RESİM 4:** Göz kapağında büllöz lezyon.

raciğer ve böbrek fonksiyon testleri) normaldi. İmmün yetmezlik açısından klinik ve laboratuvar olarak herhangi bir bulguya rastlanmadı. ANA ve anti-DNA negatif idi. Akciğer grafisi ve toraks tomografisinde patolojik bulgu tespit edilmedi. Beynin manyetik rezonans incelemesinde, sağ maksiller sinüste mukus retansiyon kisti ile uyumlu görünüm saptandı. Mevcut klinik, histopatolojik ve Tzanck yayma bulgularıyla olgu blastomikoz olarak değerlendirilen ve itraconazol kapsül (200 mg/gün) tedavisi başlandı. Tedavinin ikinci ayında lezyonlarda artış gözlenmesine karşın tedavi altı aya tamamlandı. Tedavi sonrası altı aylık takipte lezyonlarda gerileme olmaması üzerine tekrar itraconazol kapsül (200 mg/gün) tedavisine başlandı. Tedavinin üçüncü ayında hastanın göz kapağı, gövde ve ekstremitelerde vezikül, bül ve erozyonlar gelişti (Resim 4).

Bu lezyonlardan alınan “punch” biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemelerinde epidermiste ödem, subepidermal ayrılma ve burada fibrin ve lökosit birikimi, dermiste ödem, konjesyon, perivasküler eozinofil ve mononükleer hücre infiltrasyonu, pigment inkontinansı ve melanofajlar izlendi. İmmünfloresan incelemede damar duvarlarında ve bazal membran zonu boyunca lineer tarzda IgG ve C3 depolanması, immünohistokimyasal incelemede ise bazal membran zonu boyunca IgA ve IgG depolanması saptandı. Büllöz lezyonları kendiliğinden düzelen hastanın ikinci altı aylık tedaviye rağmen ayak sırtındaki lezyonlarında artış gözlemlendi. Lezyonların ayak tabanına ilerlemesi nedeniyle hasta yürümekte güçlük çektiği için enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji anabilim dalına konsülte edilerek öneriler doğrultusunda, hastaya yatırılarak intravenöz vorikonazol (ilk gün 6 mg/kg/gün, ikinci gün 4 mg/kg/gün) tedavisi başlandı. Kullandığı antiepileptik ile vorikonazolün etkileşim gösterdiğinin belirlenmesi üzerine vorikonazol kesilerek IV amfoterisin B tedavisi (1 x 78 mg) başlandı. Epilepsi nedeniyle kullandığı karbamazepin tedavisi kesilerek topiramit (200 mg/gün) ve epdantoin (200 mg/gün) tedavisine geçildi. Amfoterisin B tedavisinin 10. gününde böbrek fonksiyon testlerinde yükselme (BUN 71 mg/dL, kreatinin 2.36 mg/dL) olması nedeniyle akut böbrek yetmezliği düşünülerek tedavi kesildi ve 15 gün ara ile iki kez lipozomal amfoterisin (ilki 15 gün, ikincisi 10 gün, 200 mg/gün) verildi. Bu tedavi sonrasında yüzdeki lezyonları skarsız, dizdeki lezyonları atrofik skar, ayak sırtındaki lezyonları ise hipopigmentasyon bırakarak iyileşti (Resim 1B ve 2B). Tedavi sonrası yedinci ayda yüzdeki lezyonlardan alınan punch biyopsi örneklerinin histolojik incelemesinde ne bir patolojik bulgu ne de direkt immünfloresan incelemesinde herhangi bir immünreaktan tespit edildi. Makalede yer alan fotoğraflar için hasta onam formu alınmıştır.

## TARTIŞMA

Dimorfik bir mantar olan *B. dermatitidis*, akciğer tutulumuna ikincil ve primer inokülasyona bağlı olmak üzere deride iki formda lezyon oluşumuna yol açar. Sıklıkla laboratuvar çalışanları ve patoloğlarda

enfekte materyal ile temas sonucu ortaya çıkan primer inokülasyon blastomikozu, akciğer tutulumuna ikincil formuna göre daha nadirdir.<sup>3</sup> Bu formda inokülasyon yerinde önce eritemli ve endüre bir alan gelişir, bunu bir-iki hafta içinde ülser gelişimi izler. Deri lezyonlarına genellikle lenfanjit ve lenfadenopati de eşlik eder. Akciğer tutulumuna ikincil formda ise genellikle yüz ve ekstremitelerde simetrik dağılım gösteren deri lezyonları görülür. Erken dönemde papül ve nodüller şeklinde olan lezyonlar ülserleşir ve pürülan karakter kazanırlar ve zamanla ortası skarlı veya ülserle verrüköz plaklara dönüşürler. Bazen aynı hastada farklı aşamadaki lezyonlar bir arada görülebilirler.<sup>4</sup> Yaygın blastomikozlu olgularda akciğer ve deri lezyonlarına kemik, epididim ve adrenal bez tutulumu da eşlik edebilir.<sup>4,5</sup> Klinik olarak skuamöz hücreli karsinoma, keratoakantoma, sifiliz, lepra, sarkoidoz, tüberküloz ve bakteriyel piyodermalar ile karışabilen blastomikozun tanısında kullanılan yöntemler, potasyum hidroksit (KOH) ile direkt mikroskopik, sitolojik, histopatolojik ve serolojik incelemeler ile kültürde mantarın üretilmesidir. Doku örneklerinde kalın duvarlı, yuvarlak ve tomurcuklanan mantar sporlarının görülmesi; oda sıcaklığındaki kültürlerde miçelyal mantar elemanlarının, 37°C'de ise sporların izlenmesi tanı için tipik özelliklerdir. *B. dermatitidis*'e karşı gelişen presipitan antikorları tespit etmeye dayalı serolojik yöntemlerin en önemli dezavantajı, yüksek oranda yanlış pozitiflik ve diğer mantarlarla çapraz reaksiyonların oluşmasıdır.<sup>5,6</sup>

Süreğen verrüköz papül ve plaklarla seyreden olgumuzda blastomikoz tanısı, sitolojik ve histopatolojik incelemelerde tomurcuklanan mantar sporlarının görülmesine dayanmaktadır. Çünkü hastalığın etkeni olan *B. dermatitidis* direkt KOH incelemesinde görülmemiş, doku örneklerinden hazırlanan kültürlerde üretilmemiş ve serolojik incelemeler ülkemizde olmadığı için yapılamamıştır. Bununla birlikte literatürde de blastomikozlu olguların 1/3'ünde kültürde üreme olmadığı ve bu olgularda histopatolojik bulguların tanı için yeterli olduğu belirtilmektedir.<sup>3,5</sup> Olgumuzda blastomikozu ait deri lezyonlarının akciğer tutulumuna ikincil olarak mı, primer inokülasyona mı bağlı olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Çünkü olgu-

muzda sistemik tutulumu ait klinik ve laboratuvar bulgularının olmaması primer inokülasyon blastomikozu lehine iken, deri lezyonlarının çok sayıda olması ve enfekte bir materyale temas öyküsünün bulunmaması akciğer tutulumuna ikincil blastomikozu düşündürmekteydi. *B. dermatitidis* sporlarının inhalasyonu ile akciğerlere ulaşan mantar elemanlarının olguların sadece yarısında semptomatik seyretmesi, hastalığın spontan olarak gerileyebilmesi ve olgumuzda hastalığın ilk dönemlerine ait klinik ve laboratuvar bulgularının olmayışı da bu ayırımı güçleştirmekteydi. Ayrıca tek başına histopatolojik incelemenin de bu ayırımıda yol gösterici olmayacağı belirtilmektedir.

Olgumuzda blastomikoz tanısının 25 yıl gecikmesinde, öncelikle ülkemizde blastomikoz görülmediği varsayımıyla ayırıcı tanıda düşünülmemesi, yapılan kültürde üreme olmaması, hastalığın seyrinde bazen vezikülobüllöz lezyonların ortaya çıkması ve direkt immünfloresan incelemede lupus bant testinin pozitif bulunmasının rolleri olduğu düşünüldü. Çünkü vezikülobüllöz lezyonlar ve lupus bant testinin pozitifliği büllöz lupus eritematozus olarak yorumlanmış ve hastaya sistemik steroid tedavisi verilmiştir. Ancak hasta bu tedaviden fayda görmemiştir. Olgumuzda blastomikoz tedavisi ile vezikülobüllöz lezyon çıkışının durması nedeniyle bunlar mantar elemanlarına karşı gelişen id reaksiyonu olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca başlangıçta lupus bant testi pozitifliğinin karbamazepine bağlı olduğu düşünülmüş ve bu görüşümüz karbamazepin tedavisinin kesilmesinden yedi ay sonraki direkt immünfloresan incelemede testin negatifleşmesiyle desteklenmiştir. Literatürde blastomikozun endemik olduğu Minnesota'da da tanısı 20 yıl geciken blastomikozlu bir olgu sunulmuştur. Perianal bölgede fistül ve apsesi olan olgu, kolon tümörü zannedilerek kolektomi yapılmış, rezeksiyon sonrası nüks oluşması nedeniyle yapılan biyopsiler sonucu blastomikoz tanısı konulabilmiştir.<sup>7</sup>

Blastomikoz tedavisi hastalığın klinik formuna göre değişiklik göstermektedir. Primer inokülasyon blastomikozlarında kendiliğinden iyileşme de olabileceğinden sistemik tedavi gerekmebilir ve ekizyon, drenaj ve radyasyon tedavisi ile tam

iyileşme elde edilebilir. Lokal tedavilere yanıt vermeyen primer inokülasyon blastomikozlarında ve akciğer tutulumu ile seyreden yaygın blastomikozlarda sistemik tedavi verilmektedir. Potasyum iyodid, ketokonazol, itrakonazol, varikonazol veya amfoterisin B sistemik tedavide kullanılabilir ajanlardır.<sup>3,8,9</sup> Hastalığın hafif formlarında altı aylık azol grubu antifungal tedavisi yeterli iken; ağır formlarda amfoterisin B ile tedavi ge-

reklemektedir. Olgumuzda da iki kez ve altı ay süreyle verilen itrakonazol tedavilerine rağmen lezyonlarda iyileşme elde edilemezken, 25 günlük lipozomal amfoterisin B tedavisi ile tam iyileşme sağlandı.

Sonuç olarak, atipik klinik görünüm ve dağılıma neden olabilen blastomikozun süregelen deri lezyonlarının ayırıcı tanısında akla gelmesi gerektiği düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Chapman SW, Bradsher RW Jr, Campbell GD Jr, Pappas PG, Kauffman CA. Practice guidelines for the management of patients with blastomycosis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000;30(4): 679-83.
2. Ferchichi L, Mekni A, Bellil K, Haouet S, Zeddini A, Bellil S, et al. Three cases of cutaneous blastomycosis. Med Mal Infect 2006;36(5): 285-7.
3. Gray NA, Baddour LM. Cutaneous inoculation blastomycosis. Clin Infect Dis 2002; 34(10):E44-9.
4. Hay RJ. Deep fungal infections. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Company; 2003. p.2018-34.
5. Lemos LB, Guo M, Baliga M. Blastomycosis: organ involvement and etiologic diagnosis. A review of 123 patients from Mississippi. Ann Diagn Pathol 2000;4(6):391-406.
6. Desai AP, Pandit AA, Gupte PD. Cutaneous blastomycosis. Report of a case with diagnosis by fine needle aspiration cytology. Acta Cytol 1997;41(4 Suppl):1317-9.
7. Ricciardi R, Alavi K, Filice GA, Heilley SD, Spencer MP. Blastomyces dermatitidis of the perianal skin: report of a case. Dis Colon Rectum 2007;50(1):118-21.
8. Garvey K, Hinshaw M, Vanness E. Chronic disseminated cutaneous blastomycosis in an 11-year old, with a brief review of the literature. Pediatr Dermatol 2006;23(6):541-5.
9. Bumb RA, Mehta RD, Kumar K, Saini S. Localised cutaneous blastomycosis: Response to fluconazole. Indian J Dermatol Venereol Leprol 1996; 62:120-1.