

Phialophora verrucosa'nın Etken Olduğu Feohifomikoz Olgusu

A Case of Feohifomycosis Caused by *Phialophora verrucosa*

Ayşegül ALPAY,^a
Nilgün SOLAK TEKİN,^b
Nilüfer ONAK KANDEMİR,^c
Füsün CÖMERT,^d
Rafet KOCA,^b
Saniye ÇINAR^b

^aDermatoloji Kliniği,
Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi,
^bDermatoloji AD,
^cPatoloji AD,
^dMikrobiyoloji AD,
Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Zonguldak

Geliş Tarihi/Received: 19.07.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 08.01.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ayşegül ALPAY
Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği, Zonguldak,
TÜRKİYE/TURKEY
aysegulalpay@gmail.com

ÖZET Siyah fungal enfeksiyonlar, sıklıkla tropikal iklim bölgelerinde; toprakta, ağaçlarda veya bol bulunan bitkilerde bulunan patojenlerin derideki zedelenmiş alanlardan bulaşmaları ile meydana gelmektedir. İnsanlarda nadiren enfeksiyona neden olan siyah mantarlar, genellikle immünsupresif bireylerde hastalık oluştururlar. Bu çalışmada, 72 yaşındaki kadın hastanın sağ ayak bileğinde bir yıl önce küçük bir papül olarak başlayıp, zamanla büyüyerek akıntılı, ülserle nodüler bir lezyonla kendisini gösteren ve yapılan patolojik ve mikrobiyolojik incelemeler sonucunda *Phialophora verrucosa*'ya bağlı feohifomikoz tanısı konulan bir olgu sunulmaktadır. Söz konusu hasta, sistemik skleroz tanısı ile 20 yıldan beri çeşitli immünsupresif tedaviler kullanmakta ve kırsal kesimde yaşamını sürdürmektedir. Hastada dört ay süreyle 400 mg/gün itraconazol tedavisi sonucunda tam iyileşme saptanmıştır. Hastamız, tropikal bölgeler dışında nadir de olsa feohifomikoz olgularına rastlanabileceğini ve nodüler lezyonların ayırıcı tanısında araştırılması gereğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Mantar; mitosporik mantar; phialophora; itraconazol

ABSTRACT In tropical climate regions, black fungal skin infections may occur by traumatic inoculation of the pathogens found in soil, trees or damaged plants. Black fungus often causes infections in immunosuppressive patients while a rare culprit in healthy individuals. In this article, a case of 72 years old female with phaeohyphomycosis due to *Phialophora verrucosa* has been presented. The lesion had begun as a small papule on the right ankle that had started 1 year ago, which turned out to be an ulcerated nodule. The patient was leading a life in rural district and was on systemic immunosuppressive treatment with a diagnosis of systemic sclerosis for 20 years. Treatment with itraconazole 400 mg/day for 4 months resulted with complete recovery. This case shows that though rarely, phaeohyphomycosis may be seen out of tropical regions and it should be considered in the differential diagnosis of nodular lesions.

Key Words: Fungi; mitosporic fungi; phialophora; itraconazole

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2013;23(1):12-6

Siyah mantar enfeksiyonları *Fonsecaea pedrosoi*, *Phialophora verrucosa*, *Exophiala jeanselmei*, *Bipolaris specifera*, *Wangiella dermatitidis*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium carrionii*, *Rhinocladiella cerphilum*, *Curvularia lunata*, *Curvularia geniculata* vb. etkenlerle ortaya çıkar.^{1,2} Patojenlerin dokudaki karakteristik görünümüne göre üç farklı şekilde gözlenirler. Bunların %80'inden fazlası kromoblastomikozis, geri kalanı feohifomikoz ve miçetoma şeklindedir.^{3,4} Feohifomikozise neden olan başlıca etkenler ise *Phialophora verrucosa*, *Exophiala jeanselmei*, *Bipolaris specifera*, *Wangiella dermatitidis*, *Alternaria alternata*'dır.² *Phialophora* grubu

mantarlar toprakta, ağaçlarda veya bozulmuş bitkilerde bulunur ve genellikle immünsupresif bireylerde hastalık oluştururlar. Deri enfeksiyonlarından başka keratit ve endokardit etkeni olabilirler.⁴ Enfeksiyon çoğunlukla travmaya açık deri alanlarından bulaş şeklinde olmaktadır. Feohifomikoz klinik olarak genelde subkutanöz nodül veya kist şeklinde gözlenir.³ Feohifomikoz 30'dan fazla siyah mantarların ve nadiren *Phialophora verrucosa*'nın da neden olduğu diğer fırsatçı enfeksiyondur ve patojenler doğal yaşamda bulunur.^{3,4}

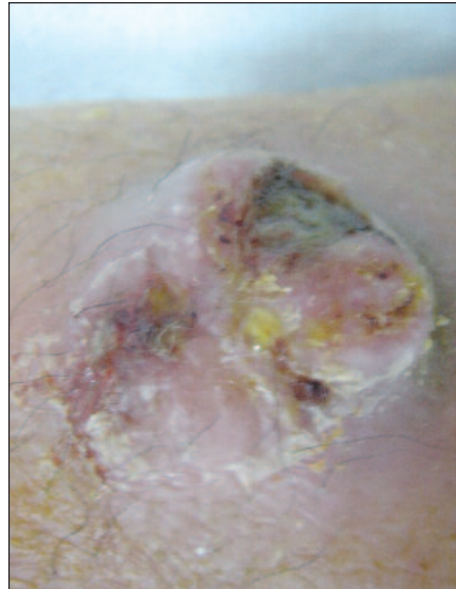
OLGU SUNUMU

Yetmiş iki yaşındaki kadın hasta, bir yıldır sağ ayak bileğinde küçük bir papül olarak başlayıp, sonra büyüyerek akıntılı, ülsera yara haline gelen lezyondan şikâyetçi idi. Hastamız, Batı Karadeniz Bölgesi'nde bir köyde yaşıyor ve çiftçilik ile uğraşıyordu. Travma ve yolculuk hikâyesi olmayan hasta, 20 yıldan beri sistemik skleroz tanısı ile sistemik kortikosteroid ve metotreksat tedavileri alıyordu ve son 10 yıldır 5 mg/gün kortikosteroid ve 5 mg/hafta metotreksat kullanmakta idi. Ayrıca, diyabeti olan hasta oral antidiyabetik kullanıyordu. Dermatolojik muayenesinde; sağ ayak medial malleol üst kısmında 2x2 cm çapında, deriden kabarık, lobülasyonlar gösteren, üzerinde pürülan akıntıya bağlı sarımsı krutlar ve koyu renkli membranla kaplı ülser izlenen, ağrısız, nodüler lezyon saptandı (Resim 1). Ayrıca, daha önce tanısı konulan sistemik skleroza ait maske yüz, perioral ışınsal çizgilenmeler, akral alanlarda skleroz ve ellerinde kontraktürler gibi dermatolojik bulgular da tespit edildi. Hastanın rutin biyokimya, hemogram ve sifiliz taramasında patoloji saptanmadı. Hastanın akıntılı ülserinden alınan sürüntü örneğinde bakteri görülmedi. Nativ preparatta hifa izlenmedi. Bakteriyojik kültürde üreme olmadı. Hastadan derin mikoz, skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, deri tüberkülozu ön tanıları ile doku örnekleri alındı ve histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına, mantar ve mikobakteri kültürleri için mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi.

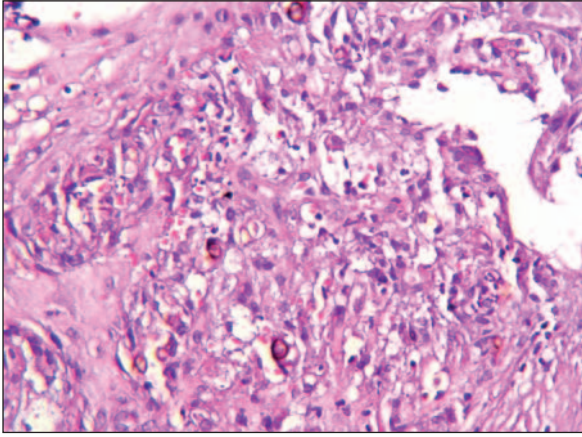
Histopatolojik incelemede; bazı alanlarda ülsera, bazı alanlarda psödoepitelyamatöz hiperplazi gösteren epidermis ve aşağıda papiller ve retiküler

dermisi dolduran düzensiz sınırlı epitelooid histiyositler ve dev hücrelerden oluşan granümatöz reaksiyon; dermiste serbest halde ve histiyositik hücrelerin sitoplazmalarında dallanan septalı hifalar ve yuvarlak konfigürasyonda sarı kahverengi renkli çift kontürlü spor yapılarından oluşan fungal organizmalar görüldü (Resim 2, 3).

Mikolojik kültür Sabouraud dekstroza agarda, 37°C'de yapıldı. Dört hafta sonrasında yüzeyde rengi kahverengiden koyu siyaha kadar değişen kümelene granüler koloniler, septalı hifalar ve yuvarlak, kahverengi renkte, çift kontürlü spor yapılarından oluşan küf mantarı üredi (Resim 4). Patolojik ve mikrobiyolojik incelemelerde granümatöz reaksiyon, pigmente septalı hifalar, mantar sporları saptanması nedeni ile etken *Phialophora verrucosa* olarak tanımlandı, fakat incelemelerde sklerotik cisimciklerin saptanmaması nedeni ile klinik tablo feohifomikoz olarak değerlendirildi. Hastadan sistemik tutulum açısından kardiyoloji ve göz konsültasyonları istendi. Gerekli incelemeleri yapılan hastada herhangi bir sistemik tutulum saptanmadı. Hastaya dört ay süreyle 400 mg/gün itrakonazol tedavisi verildikten sonra lezyon postinflamatuar pigmentasyon ile iyileşme gösterdi (Resim 5).

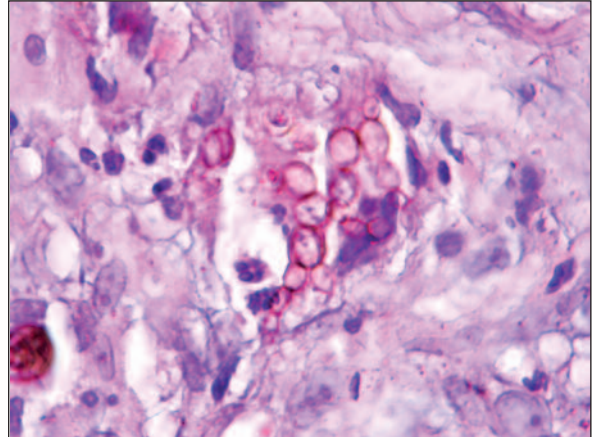


RESİM 1: Sağ ayak medial malleol üst kısmında 2x2 cm çapında, deriden kabarık, üzerinde krut olan ve hafif pürülasyon gösteren ülser. (Renkli hali için Bkz. <http://dermatoloji.turkiyeklinikleri.com>)



RESİM 2: Dermiste histiyosit ve dev hücrelerden oluşan granülatöz yanıt (HEx100).

(Renkli hali için Bkz. <http://dermatoloji.turkiyeklinikleri.com/>)



RESİM 3: Bazıları dev hücreler içerisinde yerleşen sarı-kahverenginde, sınırları çift kontür veren fungal sporlar (HEx100).

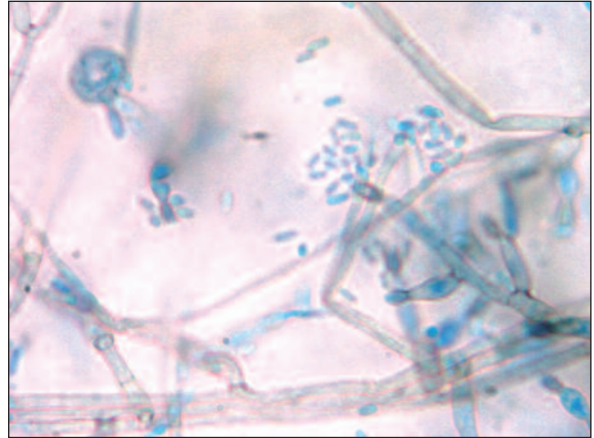
(Renkli hali için Bkz. <http://dermatoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

TARTIŞMA

Siyah fungal enfeksiyonlar; kromblastomikozis, feohifomikoz ve miçetoma olarak üç tipte gözlenmektedir.^{3,4} Bunlardan kromblastomikozis ve feohifomikoz aynı etkenlere bağlı olarak oluşabilir ve deri enfeksiyonlarından sistemik enfeksiyonlara kadar değişen ciddi klinik tablolara neden olabilirler.⁴⁻⁶ Hastamızda sistemik tutulum açısından yapılan değerlendirmelerde ise herhangi bir patoloji saptanmamıştır.

Kromblastomikozis klinik olarak genelde küçük, yavaş büyüme gösteren tek papül şeklinde başlayıp, zamanla verrüköz, ülsera bir nodül haline dönüşür. Histopatolojik olarak ise enfekte dokuda sklerotik cisimciklerin gözlenmesi karakteristiktir.⁴ Feohifomikoz ise klinik olarak subkutanöz nodül veya kist şeklinde gözlenir. Histopatolojik olarak ise enfekte dokuda renkli hif ve sporlar içeren granülomların merkezinde nekrotik debris ve nötrofillerden oluşan abse/kist formasyonu gösterir. Farklı olarak enfekte dokuda sklerotik cisimcikler gözlenmez.³ Hastamıza, mikolojik kültürde septalı hifaların ve sporların gözlenmesine karşın sklerotik cisimciklerin gözlenmemesi nedeni ile feohifomikoz tanısı konmuştur.

Siyah funguslar nadiren insanlarda enfeksiyona neden olurlar. Bu mantarlar sıklıkla toprakta, ormanda, bitkilerde bulunmaktadır. Genelde kol,



RESİM 4: Native preparatlarda sporulasyonu gösterilen *Phialophora verrucosa*' ya ait hif, fiyalid ve sporlar.

(Renkli hali için Bkz. <http://dermatoloji.turkiyeklinikleri.com/>)



RESİM 5: Tedavi sonrası.

(Renkli hali için Bkz. <http://dermatoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

bacak vb. travmaya açık deri alanlarından ajanın girmesi ile lezyon oluşturmaktadırlar.^{5,6} Siyah mantarların genel olarak sağlıklı bireylerde hastalık oluşturma potansiyelleri düşüktür, buna karşın organ transplantasyonu olan, immünsupresif tedavi alan ve diabetes mellitus, AIDS, sistemik lupus eritematozus vb. immün sistemi baskılayan hastalığı olan kişilerde risk yüksektir.^{3,7-10} Hastamızda da, lezyon sağ ayak iç malleol üzerinde bulunuyordu. Travma öyküsü yoktu, ancak kırsal kesimde yaşaması nedeni ile toprak teması mevcuttu. Ayrıca 72 yaşında olması, dört yıldır diabetes mellitus, 20 yıldır sistemik skleroz tanısı ile sistemik kortikosteroid ve metotreksat tedavilerini kullanması nedeni ile immünsupresif zemini olduğu düşünüldü.

Feohifomikoz tanısında nativ preparat, histopatolojik inceleme, mikotik inceleme ve altın standart olarak kültür kullanılmaktadır.^{3,4,9,10} Hastanın direkt mantar incelemesi negatif olmasına rağmen, histopatolojik inceleme ve dokudan hazırlanan mikolojik kültür sonrasında *Phialophora verrucosa*'ya bağlı feohifomikoz tanısı konuldu.

Siyah fungal enfeksiyonların tedavisi kronik seyirli ve dirençli olmaları nedeni ile zordur. Literatürde önerilen tedaviler çoğunlukla anektodal bilgilere dayanmaktadır.^{1,11} Küçük ve tek lezyonu olanlarda genellikle cerrahi tedavi ön plana çıkmaktadır, fakat lokal nöksler sık karşılaşılan bir problemdir.^{1,5,6,11} Kronik ve cerrahi tedaviye uygun olmayan lezyonlarda uzun süreli sistemik antifungal tedaviler tercih edilebilir. Bunların başlıcaları amfoterisin B, 5-flusitozin, triazol deriveleri ve tia-bendazoldür. Bu sistemik antifungaller lezyon yay-

gınlığına ve derinliğine göre tekli veya kombinasyon şeklinde kullanılabilir. Fakat nöksler yine en önemli problem olarak karşımıza çıkmaktadır.^{1,5,6,11} Bu nedenle kromoblastomikoziste ve feohifomikozda sistemik antifungallerin, cerrahi tedavinin, kriyoterapi ve termal terapinin uygun kombinasyonlar şeklinde uygulanması önerilmektedir.^{2,11-13} Günümüzde yapılan çalışmalarda, sistemik antifungallerden itrakonazol etkin bir tedavi olarak öne çıkmaktadır.^{1,2,8,14-17} Bazı çalışmalarda bir ay süre ile bazılarında ise lezyon tamamen gerile-yinceye kadar 200-400 mg/gün dozlarda kullanımı önerilmektedir.^{1,2,17,18} Amfoterisin B ve ketokonazolün yan etki potansiyellerinin yüksek olması, 5-flusitozine hızlı direnç gelişimi ve önceki çalışmalarda bazı hastalarda oral terbinafin ile kür sağlanamamış olması ise bu ilaçların kullanımını kısıtlayan temel faktörlerdir.^{4,18-20}

Hastamızda sistemik skleroz tanısı nedeni ile, yan etki potansiyeli diğer sistemik ajanlara ve cerrahi tedaviye göre daha düşük olan itrakonazol 400 mg/gün tedavisi başlandı. Tedavi sırasında haftalık olarak izlenen karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, ilaç etkileşimi ve diğer toksisite bulguları açısından bir patoloji saptanmadı. Lezyonun dört ay sonunda tam olarak iyileşmesi üzerine tedavi sonlandırıldı. Hastanın izlendiği üç aylık nöks izlenmedi.

Bu olgu süre içerisinde, ülkemizde çok nadir de olsa, özellikle tropikal bölgelere benzer iklim ve doğal yapısı olan bölgelerde feohifomikoz enfeksiyonlarının gelişebileceğini göstermektedir. Benzer olgularda dokudan mantar kültürü ve histopatolojik inceleme planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Isa-Isa R, García C, Isa M, Arenas R. Subcutaneous phaeohiphomycosis (mycotic cyst). *Clin Dermatol* 2012;30(4):425-31.
2. Patel U, Chu J, Patel R, Meehan S. Subcutaneous dematiaceous fungal infection. *Dermatol Online J* 2011;15;17(10):19.
3. Ohira S, Isoda K, Hamanaka H, Takahashi K, Nishimoto K, Mizutani H. Case report. Phaeohiphomycosis caused by *Phialophora verrucosa* developed in a patient with non-HIV acquired immunodeficiency syndrome. *Mycoses* 2002;45(1-2):50-4.
4. Park SG, Oh SH, Suh SB, Lee KH, Chung KY. A case of chromoblastomycosis with an unusual clinical manifestation caused by *Phialophora verrucosa* on an unexposed area: treatment with a combination of amphotericin B and 5-flucytosine. *Br J Dermatol* 2005; 152(3):560-4.
5. Milam CP, Fenske NA. Chromoblastomycosis. *Dermatol Clin* 1989;7(2):219-25.
6. Elgart GW. Chromoblastomycosis. *Dermatol Clin* 1996;14(1):77-83.
7. Fukushiro R. Chromomycosis in Japan. *Int J Dermatol* 1983;22(4):221-9.
8. Duggan JM, Wolf MD, Kauffman CA. *Phialophora verrucosa* infection in an AIDS patient. *Mycoses* 1995;38(5-6):215-8.

9. Iwatsu T, Miyaji M. Subcutaneous cystic granuloma caused by *Phialophora verrucosa*. *Mycopathologia* 1978;64(3):165-8.
10. Morris A, Schell WA, McDonagh D, Chaffee S, Perfect JR. Pneumonia due to *Fonsecaea pedrosoi* and cerebral abscesses due to *Emmericella nidulans* in a bone marrow transplant recipient. *Clin Infect Dis* 1995;21(5):1346-8.
11. Garnica M, Nucci M, Queiroz-Telles F. Difficult mycosis of the skin: advances in the epidemiology and management of eumycetoma, phaeohyphomycosis, and chromoblastomycosis. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22(6):559-63.
12. Pimentel ER, Castro LG, Cucé LC, Sampaio SA. Treatment of chromomycosis by cryosurgery with liquid nitrogen: a report on eleven cases. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15(1):72-7.
13. Hiruma M, Kawada A, Yoshida M, Kouya M. Hyperthermic treatment of chromomycosis with disposable chemical pocket warmers: report of a successfully treated case, with a review of the literature. *Mycopathologia* 1993; 122(2):107-14.
14. Smith CH, Barker JN, Hay RJ. A case of chromoblastomycosis responding to treatment with itraconazole. *Br J Dermatol* 1993;128(4):436-9.
15. Sartoris KE, Baillie GM, Tiernan R, Rajagopalan PR. Phaeohyphomycosis from *Exophiala jeanselmei* with concomitant *Nocardia asteroides* infection in a renal transplant recipient: case report and review of the literature. *Pharmaco-therapy*. 1999;19(8):995-1001.
16. Ungpakorn R, Reangchainam S. Pulse itraconazole 400 mg daily in the treatment of chromoblastomycosis. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31(2):245-7.
17. Tendolkar UM, Kerkar P, Jerajani H, Gogate A, Padhye AA. Phaeohyphomycotic ulcer caused by *Phialophora verrucosa*: successful treatment with itraconazole. *J Infect* 1998; 36(1):122-5.
18. Metin A, Çalka Ö, Akdeniz N. [Treatment of deep fungal infections]. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(13):53-64.
19. Kimura M, Goto A, Furuta T, Satou T, Hashimoto S, Nishimura K. Multifocal subcutaneous phaeohyphomycosis caused by *Phialophora verrucosa*. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(1): 91-3.
20. Esterre P, Inzan CK, Ramarcel ER, Andriantsimahavandy A, Ratsioharana M, Pecarere JL, et al. Treatment of chromomycosis with terbinafine: preliminary results of an open pilot study. *Br J Dermatol* 1996;134(Suppl 46):33-6.