Kirli Bir Yaranın *Cunninghamella* ile Kolonizasyonu§

Burçak CÖMERT KOÇAK*, Kenan HIZEL**, Serhan TUNCER***, Feyza DEMİR****, Kayhan ÇAĞLAR*, Ayşe KALKANCI*, Semra KUŞTİMUR*

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

*** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı

**** Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı

ÖZET

Cunninghamella türleri *Mucoromycotina* alt şubesinde yer alan küf mantarlarıdır. Mantar sporların inhalasyonu ya da travmaya bağlı cilt bütünlüğünün bozulmasıyla deriye inoküle olup, fırsatçı enfeksiyonlar yapabilmektedir. Bu raporda, araç içi trafik kazası sonrası oluşan kirli yaradan *Cunninghamella bertholletiae* olduğu düşünülen bir küf izolasyonu yapılan bir olgu sunulmaktadır. Otuz bir yaşında kadın hasta araç içi trafik kazası sonrası bilateral ön kol seviyesinden amputasyon olması nedeniyle acil servise getirilmiştir. Opere edilen hastanın operasyon sonrası takibinde güdük bölgesinden akıntısı olmuştur. Akıntı kültüründe bir küf mantarı izole edilmiştir. Yara örneğinin direkt incelenmesinde yoğun septasız hifler görülmüştür. Küf mantarı, fenotipik olarak *Cunninghamella bertholletiae* olduğu düşünülmüştür. Hastanın takipleri sırasında kan şekeri yüksekliği saptanarak Tıp II diyabet tanısı konmuştur. Yaranın debridmanı sonrasında akıntı kesilmiştir. Üreyen mantar deride kolonizasyon olarak kabul edilmiş ve antifungal tedavi verilmemiştir. Daha sonraki kültürlerinde üreme saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: *Cunninghamella bertholletiae*, yara yeri, kolonizasyon

SUMMARY

Cunninghamella Colonization of a Dirty Wound

Cunninghamella species are the members of *Mucoromycotina* family. Inhalation of the fungal spores or direct inoculation onto injured skin may cause opportunistic infections. We report a case of colonization of a dirty wound with a mould-compatible *Cunninghamella bertholletiae*. A 31-year-old female patient was consulted in the emergency room after bilateral forearm level amputation occurred in a car accident. Following the reconstructive extremity surgery, purulent material was detected at the wound area and a mould was grown in the culture. Direct examination of the material revealed abundant coenocytic hyphae. Phenotypic identification of the isolate was found to be as *Cunninghamella bertholletiae*. During the follow up the patient was diagnosed to have type II diabetes mellitus. After the clinical examination, *Cunninghamella bertholletiae* growth was evaluated as colonization and antifungal therapy was not initiated. No growth was detected in the subsequent cultures.

Key words: *Cunninghamella bertholletiae*, wound, colonization

GİRİŞ

Cunninghamella türleri daha önce Zygomycota şubesi altında sınıflandırılmakta iken, yeni taksonomik düzenleme sonrasında Glomeromycota şubesinde, *Mucoromycotina* alt şubesinde (subfilum) sınıflandırılan küf mantarlarıdır. Doğada yaygın olmasına rağmen, *Cunninghamella* cinsi insanlarda ender olarak enfeksiyon etkenidir. Düşük patojenik potansiyelleri nedeniyle genel olarak bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda rinoserebral, pulmoner, kutanöz ve sistemik

enfeksiyonlara neden olur. Enfeksiyon, sporların inhalasyonu ya da travmaya bağlı cilt bütünlüğünün bozulduğu olgularda mantarın deriye inokülasyonu ile başlar⁽¹⁻⁵⁾. Bu olgu sunumunda araç içi trafik kazasında oluşan bir yaranın *Cunninghamella bertholletiae* türü olduğu düşünülen bir küf mantarı ile kolonizasyonu bildirilmiştir.

OLGU SUNUMU

Araç içi trafik kazasında her iki kolu ampute

Alındığı tarih: 12.12.2014

Kabul tarihi: 08.02.2015

Yazışma adresi: Ayşe Kalkancı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Dekanlık Binası, 2. Kat, Beşevler / Ankara
e-posta: aysekalkanci@email.com, kalkanci@gazi.edu.tr

§ Bu olgu 26-27 Nisan 2013 tarihinde İzmir’de düzenlenen 1. Ulusal Tıbbi Mikoloji Simpozyumu’nda poster olarak sunulmuştur.

olan hastaya, replantasyon amacı ile Gazi Üniversitesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı'nda operasyon gerçekleştirilmiş, ancak başarılı olmadığı için yeniden amputasyon yapılmıştır. Operasyon sonrası dördüncü günde güdük bölgesinden akıntı başlamıştır. Hastanın ateşi yükselmemiştir. Akıntının direkt incelemesinde yoğun septasız hifler görülmüş, bakteri görülmemiştir. Akıntıdan alınan kültür örneğinde bütün petrilerde küf mantarı üremesi olmuştur. Bakteri ürememiştir. Hastanın takipleri sırasında persistan kan şekeri yüksekliği nedeniyle tip II diabetes mellitus tanısı konarak tedaviye başlanmıştır. Üreyen küf mantarının, Sabouraud dekstroz agarda pamuğumsu hızlı üreyen beyaz koloniler oluşturduğu görülmüştür (Resim 1). Akıntı örneğinin ekildiği tüm plaklarda (kanlı agar, EMB agar, SDA) aynı küf mantarı ürettiği için mantarın laboratuvar kontaminasyonu olmadığına karar verilmiştir. Koloninin laktofenol pamuk mavisi ile boyanan mikroskopik incelemesinde septasız, kalın hifler, sporangiofor ucunda oluşmuş vezikülü çevreleyen tek sporlu birden fazla sporangiyola yapısı, yüzeyinde dikensi çıkıntılara sahip sporangiosporlar izlenmesiyle *Cunninghamella bertholletiae* olarak tanımlanmıştır (Resim 2).

Resim 1. *Cunninghamella bertholletiae* kolonisi, 24 saatte hızlı üremiş, pamuğumsu, beyaz koloni, yoğun havasal hifler.

Yara yüzeyine debridman yapılarak, “split thickness” deri grefti ile kapatılmıştır. Debridman materyalinde mantar üremesi olmamıştır.

Resim 2. Koloniden yapılan direkt inceleme, laktofenol pamuk mavisi ile boyanmış tipik yapılar olan sporangiofor ucunda oluşmuş vezikülü çevreleyen tek sporlu birden fazla sporangiyola, yüzeyinde dikensi çıkıntılara sahip sporangiosporlar (40X).

Hastada fungal veya bakteriyel enfeksiyon bulguları olmaması, debridman ile düzelme sağlanması ve yinelenen kültür örneğinde üreme olmaması nedenleri ile üreme kolonizasyon olarak kabul edilmiştir. Antifungal tedavi başlanmıştır. *Cunninghamella bertholletiae* için fenotipik tanımlama kriterlerinin yeterli olması ve üremenin kolonizasyon olarak değerlendirilmesi nedeniyle moleküler tanımlamaya gerek duyulmamıştır. Yara takibi yapılan hastanın grefti tümüyle tutmuş olup, genel durumunun iyi olması nedeniyle hasta önerilerle taburcu edilmiştir.

TARTIŞMA

Cunninghamella nedenli kutanöz enfeksiyonlar incelendiğinde, kolonizasyona predispozisyon oluşturan periton diyalizi, insülin enjeksiyonu, elastik bandaj uygulaması, uzun süreli intravenöz kateter varlığı, kan şekeri ölçüm cihazı kullanımı gibi hazırlayıcı durumlar olduğu görülmektedir⁽⁶⁻⁹⁾. Sistemik enfeksiyonlarda ise diyabet, organ ve kemik iliği nakli, maligniteler gibi bağışık sistemi baskılayan faktörler gösterilmiştir⁽¹⁰⁻¹⁷⁾. Kutanöz lezyonlar genelde eritemle başlar, sonrasında nekrotik lezyona dönüşür, ektimaya benzerler. Kutanöz lezyonlar,

sistemik enfeksiyon tablosunun göstergesi de olabilirler. Doğada yaygın olarak bulunduğu için kültürde izole edildiğinde kontaminant olarak görülebilmektedir. Ancak sık rastlanan bir kontaminant olmadığı için klinik bir örnekten izole edildiğinde etken olup olmadığı dikkatlice analiz edilmelidir^(1,2). *Cunninghamella* cinsi içinde *C. bertholletiae* en sık izole edilen türdür. Bundan başka olgu raporları şeklinde *C. elegans*, *C. echinulata* ve *C. blakesleeana* enfeksiyonu bildirilmiştir⁽³⁾.

Cunninghamella bertholletiae, oda ısısında hızlı ve 30-45°C arasında 24-48 saatte ürer. 40°C'nin üzerinde üremesiyle *C. elegans*'dan ayrılır. Bu termotolerans özelliği patojenitede önemli rol oynamaktadır. Bu olguda izole edilen köken fenotipik olarak *C. bertholletiae* olarak tanımlanmıştır. *C. elegans* saf gri kolonileriyle de farklıdır^(1,2). *Cunninghamella* cinsi içindeki türlerin ayırımında kültür kesinlikle gereklidir. Kolonilerin rengi beyaz, sarı, açık gri, açık yeşil olabilir. Havasal hifler oluştururlar. Oda ısısında, 30-45°C sıcaklıklarda üreyebilirler. Mikroskopta incelendiğinde septasız hifleri geniştir, dallanan, düz sporangiofor yapıları veziküllerle sonlanır. Kahverengi sporangiola yapısı, küresel ya da elipsoid şekilli olup, vezikülün yüzeyindeki küçük çıkıntılar üzerinde gelişir. Her sporangioladan bir tane sporangiospor gelişir. Sporangiosporları tek, küresel ya da ovoid şekillidir, yüzeyinde dikensi çıkıntılar mevcuttur. Kültür incelemesinde, klamidiosporları görülebilir, sikloheksimide duyarlıdır^(1-5,16). Literatürde bildirilen olguların bir bölümü nükleik asit temelli yöntemler ile, bir bölümü ise klasik kültür ve mantarın fenotipik özelliklerine dayanarak tanımlanmıştır⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Bu olgu *C. bertholletiae* olduğu düşünülen türün laboratuvarımızda ilk kez izole ediliyor olması ve fenotipik özelliklerinin tür düzeyinde tanımlamaya yeterli olması nedeniyle sunulmaya değer bulunmuştur. Bu tür kirli yaralanmalarda

toprak saprofitlerinden herhangi bir cins kolonizasyon veya enfeksiyon etkeni olabilir. Hastada altta yatan kontrolsüz diyabet bu kolonizasyona predispozisyon oluşturmuş olabilir. *Mucoromycotina* içinde en sık rastladığımız cinsler *Rhizopus*, *Mucor*, *Lichtheimia*, *Rhizomucor* iken *Cunninghamella* gibi ender bir etkenin de izole edilebileceği düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Reiss E, Shadomy HJ, Lyon GM. Mucormycosis. In: Fundamentals Medical Mycology, 1st Ed, Wiley-Blackwell. Published by John Wiley&Sons, Inc., 2012: 450-1.
2. de Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figueras MJ. *Cunninghamella*, In: Atlas of Clinical Fungi, 2nd Ed, 2004: 74-5.
3. Ananthaneni AR, Undavalli SB, Velagapudi RP, Guduru VS. Mucormycosis: an atrocious mate of patients with diabetes. *BMJ Case Rep* 2013; 2013: bcr2013009600.
4. Gomes MZ, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Mucormycosis caused by unusual mucormycetes, non-*Rhizopus*, -*Mucor*, and -*Lichtheimia* species. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24:411-45. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00056-10>
5. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:236-301. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.13.2.236-301.2000>
6. Bhutata K, Borkar SS, Mendiratta DK, Shende VR. Successful treatment of peritonitis by *C. bertholletiae* in a chronic kidney failure patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis after kidney rejection. *Singapore Med J* 2012; 53: e106-9.
7. Ashkenazi-Hoffnung L, Bilavsky E, Avitzur Y, Amir J. Successful treatment of cutaneous zygomycosis with intravenous amphotericin B followed by oral posaconazole in a multivisceral transplant recipient. *Transplantation* 2010; 90:1133-5. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181f86916>
8. Motohashi K, Ito S, Hagihara M, Maruta A, Ishigatsubo Y, Kanamori H. Cutaneous zygomycosis caused by *Cunninghamella bertholletiae* in a patient with chronic myelogenous leukemia in blast crisis. *Am J Hematol* 2009; 84:447-8. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.21289>
9. Hampson FG, Ridgway EJ, Feeley K, Reilly JT. A fatal case of disseminated zygomycosis associated with the use of blood glucose self monitoring equipment. *J Infect* 2005; 51:e269-e72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2005.03.010>
10. Darrisaw L, Hanson G, Vesole DH, Kehl SC. *Cunninghamella* infection post bone marrow transplant: case report and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25:1213-6. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1702395>
11. Bibashi E, Sidi V, Kotsiou M, Makrigiannaki E,

- Kolioukas D.** Pulmonary zygomycosis caused by *Cunninghamella bertholletiae* in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Hippokratia* 2008; 12:43-5.
- 12. Kimura M, Araoka H, Uchida N, et al.** *Cunninghamella bertholletiae* pneumonia showing a reversed halo sign on chest computed tomography scan following cord blood transplantation. *Med Mycol* 2012; 50:412-6. <http://dx.doi.org/10.3109/13693786.2011.631153>
- 13. Rickerts V, Böhme A, Viertel A, et al.** Cluster of pulmonary infections caused by *Cunninghamella bertholletiae* in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2000; 31:910-3. <http://dx.doi.org/10.1086/318144>
- 14. Mayayo E, Klock C, Goldani L.** Thyroid involvement in disseminated zygomycosis by *Cunninghamella bertholletiae*: 2 cases and literature review. *Int J Surg Pathol* 2011; 19:75-9.
- 15. Carceller F, O-oro G, Buitrago MJ, et al.** *Cunninghamella bertholletiae* infection in children: review and report of 2 cases with disseminated infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36:e109-e14. <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0b013e31829eec5a>
- 16. Navanukroh O, Jitmuang A, Chayakulkeeree M, Ngamskulrungron P.** Disseminated *Cunninghamella bertholletiae* infection with spinal epidural abscess in a kidney transplant patient: case report and literature review. *Transpl Infect Dis* 2014; 16:658-65. <http://dx.doi.org/10.1111/tid.12251>
- 17. Matsumoto K, Yamamoto W, Ohgusa E, et al.** Disseminated *Cunninghamella bertholletiae* infection with septic pulmonary embolism after allogeneic bone marrow transplantation. *Transpl Infect Dis* 2014; 16: 304-6. <http://dx.doi.org/10.1111/tid.12190>