

## Eşzamanlı Tanı Alan Fuzaryoz ve Lenfoma Olgusu

### A Case of Fusariosis and Lymphoma Diagnosed Concurrently

Seichan Chousein Memetali\*<sup>©</sup>, Dilek Yeşim Metin\*\*<sup>©</sup>, Serdar Akyıldız\*\*\*<sup>©</sup>, Hüsnü Pullukçu\*<sup>©</sup>, Hüseyin Aytaç Erdem\*<sup>©</sup>, Meltem Taşbakan\*<sup>©</sup>

\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

\*\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mikoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

\*\*\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Atf/Cite as:** Chousein Memetali S, Metin DY, Akyıldız S, Pullukçu H, Erdem HA, Taşbakan M. Eşzamanlı tanı alan fuzaryoz ve lenfoma olgusu. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(4):316-320.

#### Öz

*Fusarium* cinsi küf mantarları bitki patojeni olup, insanlarda bağışıklık durumuna ve giriş bölgesine göre değişen farklı enfeksiyon tablolarına neden olurlar. Keratit, onikomikoz gibi yüzeysel enfeksiyonlar dışında lokal invazif ya da yaygın enfeksiyonlar da bildirilmektedir. Yüzden fazla *Fusarium* tipi bildirilmekle birlikte, en sık tanımlanan etken *Fusarium solani*'dir.

Bu makalede, boyunda tek taraflı şişlik yakınması ile gelen ve lenfadenopati nedeni ile tetkik edilen bir hastada histopatolojik ve mikrobiyolojik tanı ile doğrulanan servikal fuzaryoz olgusu sunulmuştur. Hastanın boyun lenf nodundan tru-cut biyopsi ile örnek alınmıştır. Sabouraud dekstroza agar besiyerinde *Fusarium* spp. üremesi saptanmış olup, üreyen küf mantarı MALDI-TOF MS (Vitek-MS, bioMérieux, Fransa) ile de *Fusarium verticillium* olarak tanımlanmıştır. Olgunun zemininde diffüz büyük B hücreli lenfoma olduğu saptanmıştır. Enfeksiyonun primer hastalıkla eşzamanda tanı alması ve erken dönemde posakonazol tedavisi başlanması, yaygın fungal enfeksiyon gelişmesinin önüne geçmiştir ve antifungal tedaviden olumlu sonuçlar alınmasını sağlamıştır. Bu nedenle cilt altı lezyonların etiolojisi araştırılırken enfeksiyon etkenlerinin özellikle de mantarların akla getirilmesi yaşam kurtarıcı olmaktadır.

**Alındığı tarih / Received:**  
21.03.2022 / 21.March.2022

**Kabul tarihi / Accepted:**  
18.07.2022 / 18.July.2022

**Erken çevrimiçi / First Published:**  
16.12.2022 / 16.December.2022

#### ORCID Kayıtları

S. Chousein Memetali 0000-0003-3167-2988  
D. Y. Metin 0000-0002-7282-5031  
S. Akyıldız 0000-0001-9539-3916  
H. Pullukçu 0000-0001-6363-2708  
H. A. Erdem 0000-0001-7375-977X  
M. Taşbakan 0000-0002-4689-720X

✉ seichanchousein@gmail.com

**Anahtar kelimeler:** *Fusarium*, posakonazol, lenfoma

#### ABSTRACT

*Fusarium* genus mold fungi are plant pathogens and cause different infections in humans, depending on their immune status and entry site. In addition to superficial infections such as keratitis and onychomycosis, locally invasive or widespread infections have also been reported. Although more than a hundred types of *Fusarium* have been reported, the most commonly identified agent is *Fusarium solani*.

In this text; A case of cervical fusariosis confirmed by histopathological and microbiological diagnosis in a patient who presented with the complaint of unilateral swelling in the neck and was examined for lymphadenopathy is presented. A sample was taken from the neck lymph node of the patient by tru-cut biopsy. *Fusarium* spp. on Sabouraud dextrose agar medium. growth was detected and the mold fungus was identified as *Fusarium verticillium* by MALDI-TOF MS (Vitek-MS, bioMérieux, France). Diffuse large B-cell lymphoma was found in the background of the case. Concomitant diagnosis of the infection with the primary disease and initiation of posaconazole treatment in the early period prevented the development of widespread fungal infection and provided positive results from antifungal treatment. Therefore, when investigating the etiology of subcutaneous lesions in patients, it is life-saving to consider also the infectious agents, especially the fungi.

**Keywords:** *Fusarium*, posaconazole, lymphoma

## GİRİŞ

*Fusarium* cinsi mantarlar, başlıca toprakta yaşayan bitki patojenleri olarak bilinmekle birlikte, insanlarda çeşitli enfeksiyonlara neden olabilirler<sup>(1)</sup>. İnsanda genellikle *Aspergillus*'tan sonra en sık enfeksiyon yapan ikinci küf mantarıdır. Günümüzde yüzden fazla

*Fusarium* türü saptanmasına rağmen, insanlarda enfeksiyon etkeni olarak en sık *Fusarium solani* olmak üzere *Fusarium oxysporum*, *Fusarium verticillium* ve *Fusarium moniliforme* sorumludur. Nadiren *Fusarium dimerum*, *Fusarium proliferatum*, *Fusarium chlamidosporum*, *Fusarium sacchari*, *Fusarium nygamai*, *Fusarium napiforme*, *Fusarium antophilum* ve *Fusarium vasinfectum* ile oluşan

enfeksiyonlar da bildirilmiştir<sup>(1-3)</sup>. Mikroorganizmanın vücut yüzeyinden inokülasyonu enfeksiyonun başlamasına neden olmaktadır. Deri hasarı ya da onikomikoz varlığı, mikroorganizmanın vücuda girişini kolaylaştırmaktadır. Fuzaryozun klinik formu, büyük ölçüde konağın bağışıklık durumuna ve mantarın giriş yoluna bağlıdır. Yüzeysel ve lokal invazif hastalık çoğunlukla bağışıklık sistemi normal hastalarda ortaya çıkarken bağışıklığı baskılanmış hastalarda sıklıkla yaygın enfeksiyon gözlenir<sup>(3)</sup>. Yüzeysel enfeksiyonlardan keratit özellikle kontakt lens kullananlarda salgınlar yapabilir. Onikomikoz etkenleri arasında da %2-8 oranında etken *Fusarium* türleridir<sup>(4)</sup>. Altta yatan risk faktörü olmayan hastalarda sinüzit, peritonit, tromboflebit ve osteomyelit ender olarak bildirilmiştir<sup>(5)</sup>.

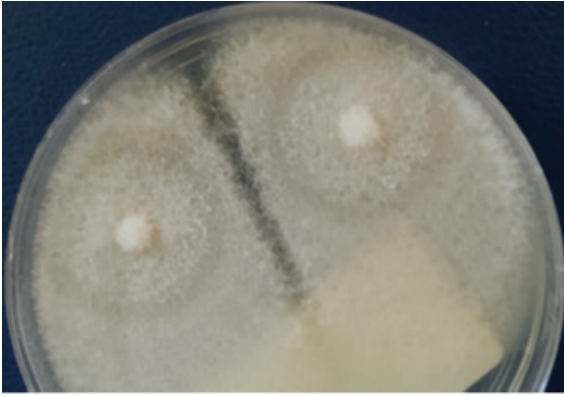
*Fusarium* spp. özellikle hematolojik maligniteli olmak üzere bağışıklığı baskılanmış hastalar arasında en yaygın ikinci patojen küf mantarıdır. Uzun süreli nötropeni olan veya T hücre yetmezliği olan hasta grubunda invazif ve yaygın hastalık tablosu daha sık görülür. İmmüsuprese kişilerde gelişen deri lezyonları deri bütünlüğü bozulduğu zaman selülit şeklinde ortaya çıkabilir. Sonrasında lenfatik yayılım ile diseminasyon tablo gelişebilir<sup>(5)</sup>.

Bu yazıda uzun süredir devam eden boyunda şişlik yakınması ile başvuran ve biyopsi materyalinin kültüründe *Fusarium* spp. üreyen, aynı lenf düğümünün patolojik incelemesiyle eşzamanlı diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı alan bir olgunun sunulması amaçlanmıştır.

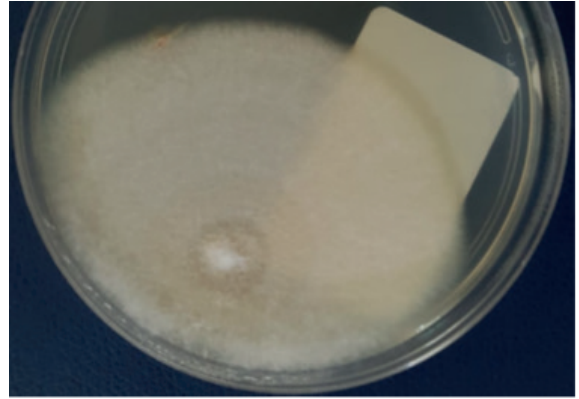
## OLGU

Bir yıl öncesine kadar bilinen bir hastalığı olmayan 52 yaşında, memur olarak çalışan erkek hasta, bir yıldır boyunda tek taraflı şişlik yakınması ile sağlık kuruluşuna başvuruyor. Ocak 2020'de boyun manyetik rezonans görüntülemesi yapılmış ve "sol retromandibular ve üst jugüler zincirde 24x33 mm boyutlarında konglomerasyon gösteren lenfadenopatiler" şeklinde raporlanmıştır. Lenf nodunun eksizyonel biyopsisinin patoloji raporunda, başta toksoplazma olmak üzere tüm enfeksiyon etkenlerinin araştırılması önerilmiştir. Bunun

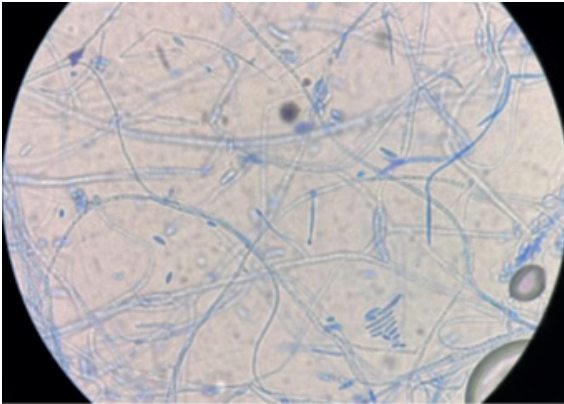
üzerine hasta tüberküloz, toksoplazmoz, bruselloz vb. enfeksiyon hastalıkları açısından tetkik edilmiş, hastaya antibiyotik (amoksisilin/klavulanik asit) tedavisi verilmiş, ancak yakınmalarında gerileme olmamıştır. Boynundaki şişliğin artması üzerine Nisan 2021'de Üniversitemiz Tıp Fakültesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği'ne başvuran hasta ileri tetkik için yatırılmıştır. Fizik muayenede boyunda şişlik dışında bulgu saptanmamıştır. Ateş 36.5°C, kan basıncı 123/80 mmHg, nabız 75/dk. olarak ölçülen hastanın biyokimyasal tetkiklerinde karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal, C reaktif protein 4.63 mg/L (referans aralığı 0-5 mg/L), lökosit 5.820 µL, nötrofil 3.950 µL, Hgb12.8 g/dL, trombosit 319.000 µL olarak bulunmuştur. Lenfadenopati yapan nedenler açısından araştırılan hastada Interferon Gamma Releasing Assay (IGRA) negatif, brusella serolojisi negatif (Rose Bengal: negatif, AHG'li Brusella Coombs Jel Testi: negatif), anti toksoplazma IgG zayıf pozitif, anti toksoplazma IgM negatif bulunmuştur. Hastanın Nisan 2021'de boyun ultrasonografisinde 6x5 cm boyutta kistik-nekrotik alanlar izlenen infiltratif kitle ve konglomerasyon gösteren lenfadenopatilere ait olabilecek yumuşak doku saptanması üzerine hastaya tekrar tru-cut yöntemi ile lenf nodu örnekleme yapılmıştır. Biyopsi materyalinin bakteriyolojik kültüründe üreme olmayan hastanın mikolojik doku kültüründe küf mantarı üremiştir. Sabouraud dekstroz agar besiyerinde, biyopsi materyalinin ekim noktalarında saf koloni şeklinde üremesi nedeni ile etken olarak değerlendirilen küf mantarı (Şekil 1 ve 2), makroskobik koloni görünümü ve laktofenol pamuk mavisi ile mikromorfolojik değerlendirmesi sonucunda *Fusarium* spp. olarak adlandırılmıştır (Şekil 3 ve 4). Ayrıca üreyen küf mantarı MALDI-TOF MS (Vitek-MS, bioMérieux, Fransa) ile de *F. verticillioideis* olarak tanımlanmıştır. Kültürdeki bu üreme ve önceki patoloji raporu göz önüne alınarak lokal invazif fuzaryoz olarak düşünülen hastaya posakonazol ile 2x300 mg yükleme ardından 1x300 mg idame tedavisi başlanmıştır. Tedavisinin birinci haftasında biyopsi patolojisi "diffüz büyük B hücreli lenfoma" olarak sonuçlanmıştır. Hastanın sistem muayenesinde boyunda şişlik dışında başka bir patoloji ve B semptomları (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı) saptanmamıştır. Hematoloji takibine alınan hastaya kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapılmış ve kemik iliğinde tutulum saptanmamıştır. Evreleme amacıyla PET/BT'si de çekilen hastanın yaygın lenfoma



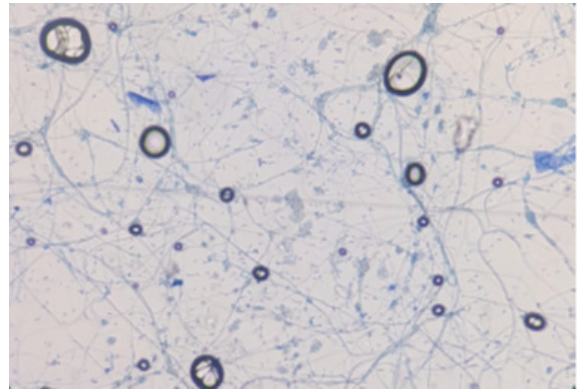
Şekil 1. Sabouraud dekstroz agar besiyerinde, biyopsi materyalinin ekim noktalarında saf koloni şeklinde üreme



Şekil 2. Sabouraud dekstroz agar besiyerinde, biyopsi materyalinin ekim noktalarında saf koloni şeklinde üreme



Şekil 3. Laktofenol pamuk mavisi ile boyalı preparatın ışık mikroskopisinde x10 büyütmede görünümü



Şekil 4. Laktofenol pamuk mavisi ile boyalı preparatın ışık mikroskopisinde x10 büyütmede görünümü

tutulumu (boyun, mediasten, akciğer, karaciğer) olması üzerine üç kür R-CHOP (siklofosamid + doksorubisin + vinkristin + prednizon + rituksimab) kemoterapisi verilmiştir. Hematolojik takibi devam etmekte olan hastanın ayrıca kemoterapi öncesi bakılan hepatit B virüsü serolojisinde HBsAg pozitif, anti HBs negatif, anti HBc IgG pozitif, HBV DNA 98 IU/mL pozitif saptanmıştır. Rituksimab temelli kemoterapirejimalmasını nedeniyle eşzamanlı antiviral profilaksiye de başlanmıştır. Bir yıllık takibinde yaygın mantar enfeksiyonu gelişmeden hasta takipte kalmış ve fungal enfeksiyon açısından başarı ile tedavi edilmiştir. Fakat hepatit B reaktivasyonunu önlemek amacıyla başlanan antiviral profilaksisini kendi isteği ile kesen hastanın son kontrolünde bakılan HBsAg pozitif, HBV DNA sonucunun 541000 IU/mL olduğu görülmüştür. Antiviral tedavisini kesmemesi konusunda tekrar bilgilendirilen hastanın takibi sürmektedir.

## TARTIŞMA

İlk olarak 1958'de göz enfeksiyonu gelişen bir fuzaryoz olgusunu takiben farklı tutulum gösteren olgular rapor edilmiştir<sup>(6)</sup>. Spesifik giriş yeri tam olarak anlaşılmamakla birlikte, solunum yolu, gastrointestinal sistem kolonizasyonu, cilt bariyerinin bozulması *Fusarium* enfeksiyonlarının giriş yerleri olarak bildirilmiştir. İnvazif enfeksiyonlarda santral kateterler sorumlu olabilmektedir. Ateş, kan kültürlerinde üreme olması, şiddetli miyaljiler, yaygın ektima gangrenozum benzeri deri lezyonları, oküler semptomlar ve çoklu organ sistem tutulumu, yaygın fuzaryoz olgusunda ayırt edici özelliklerdir. Literatürde *Fusarium* spp. enfeksiyonu olan bağışıklığı baskılanmış hastalarla ilgili çok sayıda olgu sunumu bildirilmiştir<sup>(1,7-12)</sup>. Özellikle hematolojik maligniteli hastalar enfeksiyona en duyarlı olan hasta popülasyonudur. Fuzaryoz immün sistemi baskılanmamış hastalarda en sık keratit ve onikomikoz

olarak görülmektedir<sup>(4)</sup>. Özellikle kontakt lens kullanan kişilerde keratit salgınları da bildirilmiştir<sup>(5)</sup>. İspanya'da 15 yıl süresince invazif fuzaryoz saptanan 58 hastanın değerlendirildiği kapsamlı bir makalede, 19 hastada lokalize enfeksiyon, 39 hastada ise yaygın tutulum olduğu bildirilmiştir. Hematolojik malignitesi olan ve en sık semptomun ateş olduğu 46 hastanın yalnızca beşinin nötropenik olmadığı bildirilmiştir<sup>(11)</sup>.

Fuzaryozlu hastaların % 50'sinden fazlasında deri tutulumu gözlenir, tanı sıklıkla deri lezyonları ile konur<sup>(5)</sup>. Ancak, bu olguda karakteristik deri lezyonu olmadığı için ilk olarak akla mantar enfeksiyonu gelmemiştir. İlk biyopsinin histopatolojik değerlendirmesinde enfeksiyona yönelik etiyolojinin araştırılması önerilince, ikinci biyopsi örneklerinin kültürünün yapılması sonucu etken saptanabilmiştir. Uzun süreli lenfadenopati öyküsü olan hastalarda alınan doku örneklerinin histopatolojik incelemesi yanında mikrobiyolojik kültürünün de istenmesi malignite tanısının yanında eşlik eden enfeksiyöz patolojilerin saptanması için oldukça önemlidir.

Sunulan hastada, fuzaryoz ile malignite tanısı aynı örnekte saptanmıştır. Risk faktörü olan hastalardaki fuzaryoz gibi küf enfeksiyonlarının erken tanısı ve uygun tedavisi mortalitenin azaltılması açısından çok önemlidir. İnvazif fuzaryoz, bu hastalarda yüksek mortalite ile ilişkilidir ve agresif seyir göstermektedir. Yaygın fuzaryozlu hastalarda %50-75 ölüm oranı bildirilmiştir<sup>(10)</sup>. Bu hastalarda etkenin hızlı belirlenmesi ve tedavinin hızlı başlatılması, fungemi gelişme riskini düşürür ve hayat kurtarıcı olur. Bu olguda kemoterapi başlanmadan önce fuzaryoz tanısı konmuş ve uygun tedavi başlanarak, enfeksiyonun ağır seyretmeden kontrol altına alınması sağlanmıştır. 2005-2018 yılları arasında yayınlanan birçok makalede, *Fusarium* insidansının arttığı bildirilmiştir<sup>(13)</sup>. Bu nedenle *Fusarium* enfeksiyonları kesinlikle akla gelmesi gereken önemli patojenler arasında yer almaktadır. Brezilya'da, 2007'den 2009'a kadar, hematolojik hastalığı olan 937 hasta arasında 23 hastada invaziv *Fusarium*un en sık görülen veya olası invaziv mantar enfeksiyonu olduğu kanıtlanmıştır<sup>(14)</sup>.

Birinci basamak tedavide vorikonazol ve amfoterisin B, kurtarma tedavisi olarak da posakonazol yer almaktadır<sup>(3)</sup>. İyileşmeyi ve hayatta kalımı belirleyen en önemli faktör nötropenik hastada nötropeninin iyileşmesidir<sup>(8)</sup>. Hastamızda nötropeninin olmaması da prognozu olumlu yönde etkileyen bir faktör olmuştur. Ayrıca biyofilm oluşumu da tedaviyi zorlaştıran önemli bir faktördür.

*Fusarium* türleri, çoğu antifungal ajana in vitro olarak nispeten dirençlidir. Antifungal duyarlılık testi sonuçları farklı çalışmalarda farklılık göstermektedir. Amfoterisin B'ye duyarlılık genellikle azollerden daha yüksektir. *F. solani* ve *F. verticillioides*, diğer *Fusarium* türlerinden daha yüksek azol minimum inhibitör konsantrasyon (MİK)'larına sahiptir. Ancak *F. solani* ile karşılaştırıldığında, *F. oxysporum* ve *F. verticillioides* için MİK'ler amfoterisin B, vorikonazol ve posakonazol için daha düşüktür. Yani farklı *Fusarium* türleri, antifungal ajanlara karşı in vitro olarak değişken duyarlılık sergiler ve bu verilerin klinik önemi bilinmemektedir<sup>(12)</sup>.

Posakonazolün *F. solani*'nin neden olduğu invazif enfeksiyona karşı tedavi ve profilaksi olarak etkinliğinin değerlendirildiği fareler üzerinde yapılan bir deneysel çalışmada, yüksek doz (2x50 mg/kg) posakonazol, *F. solani*'nin neden olduğu yaygın fuzaryoza karşı tedavi ve profilaksi olarak etkili bulunmuştur<sup>(15)</sup>.

Sunulan hastada tedavide posakonazol tercih edilmiştir ve hastamız başarı ile tedavi edilmiştir. Bir yıllık takiplerinde hem hematolojik açıdan hem de fuzaryoz açısından kontrol altında kalmıştır. Fakat hepatit B reaktivasyonunu önlemek amacıyla başlanan antiviral profilaksisini kendi isteği ile kesen hastanın son kontrolünde bakılan HBsAg pozitif, HBV DNA sonucunun 541000 IU/mL olduğu görülmüştür. Antiviral tedavisini kesmemesi konusunda tekrar bilgilendirilen hastanın takibi sürmektedir.

Hastamızda fungal enfeksiyon primer hastalıkla eşzamanda tanı almıştır. Tedaviye erken dönemde başlanmıştır, böylelikle yaygın fungal enfeksiyon



gelişmesinin önüne geçilmiştir. Bu nedenle cilt altı lezyonların etiyojisi araştırılırken enfeksiyon etkenlerinin özellikle de mantarların akla getirilmesi yaşam kurtarıcı olmaktadır.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışmaya katılan hastanın aydınlatılmış onamı yazılı olarak alınmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansman:** Yoktur/Bildirilmemiştir.

**Ethics Committee Approval:** Written informed consent was obtained from the patient participating in the study.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Funding:** None/Not declared.

#### KAYNAKLAR

- Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev. 2007;20(4):695-704. <https://doi.org/10.1128/CMR.00014-07>
- Ang A, Chew KL. Disseminated *Fusarium solani* complex infection. Clin Microbiol Infect. 2020;26(12):1636-7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.040>
- Al-Hatmi A, Bonifaz A, Ranque S, de Hoog GS, Verweij PE, Meis JF. Current antifungal treatment of fusariosis. Int J Antimicrob Agents. 2018;51(2):326-32. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.06.017>
- Berkem R, Türkoğlu G, Yılmaz SE, Burcu A, Kalkancı A. *Fusarium solani*'nin etken olduğu fungal keratit olgusu. Flora. 2016;21(1):33-7.
- Avcı M. *Fusarium* infeksiyonları. Bamçag Bülteni. 2011;2:D37-42.
- Mikami R, Stermmerman GR. Keratomycosis caused by *Fusarium oxysporum*. Am J Clin Pathol. 1958;29(3):257-62. <https://doi.org/10.1093/ajcp/29.3.257>
- Martino P, Gestaldi R, Raccach R, Girmenia C. Clinical patterns of *Fusarium* infections in immunocompromised patients. J Infect. 1994;28(Suppl 1):7-15. [https://doi.org/10.1016/s0163-4453\(94\)95911-0](https://doi.org/10.1016/s0163-4453(94)95911-0)
- Delia M, Monno R, Gianelli G, et al. Fusariosis in a patient with acute myeloid leukemia: a case report and review of the literature. Mycopathologia. 2016;181(5-6):457-63. <https://doi.org/10.1007/s11046-016-9987-5>
- Borges DP, Santos AWA, Magalhaes SMM, et al. *Fusarium solani* infection as an initial manifestation of AML transformation in myelodysplastic syndrome: A case report. J Mycol Med. 2018;28(2):390-2. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2018.04.003>
- Jensen TG, Gahrn-Hansen B, Arendrup M, Bruun B. *Fusarium* fungaemia in immunocompromised patients. Clin Microbiol Infect. 2004;10(6):499-501. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00859.x>
- Pérez-Nadales E, Alastruey-Izquierdo A, Linares-Sicilia MJ, et al. Invasive fusariosis in nonneutropenic patients, Spain, 2000-2015. Emerg Infect Dis. 2021;27(1):26-35. <https://doi.org/10.3201/eid2701.190782>
- Nucci M, Anaissie E. Treatment and prevention of *Fusarium* infection. [https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-fusarium-infection] (Erişim tarihi: 03 Mayıs 2022).
- Batista BG, Chaves MA, Reginatto P, Saraiva OJ, Fuentefria AM. Human fusariosis: An emerging infection that is difficult to treat. Rev Soc Bras Med Trop. 2020;53:e20200013. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0013-2020>
- Garnica M, Nucci M. Epidemiology of fusariosis. Curr Fungal Infect Rep. 2013;7:301-5. <https://doi.org/10.1007/s12281-013-0161-y>
- Wiederhold NP, Najvar LK, Bocanegra R, Graybill JR, Patterson TF. Efficacy of posaconazole as treatment and prophylaxis against *Fusarium solani*. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(3):1055-9. <https://doi.org/10.1128/AAC.01445-09>