

INVAZIVNA TRIHOSPORONOZA UZROKOVANA GLJIVOM *TRICHOSPORON ASAHII* U POLITRAUMATIZIRANOG NEUROKIRURŠKOG BOLESNIKA

MAJA TOMIĆ PARADŽIK, JOSIP MIHIĆ¹, JASMINKA KOPIĆ² i EMILIJA MLINARIĆ MISSONI³

Služba za mikrobiologiju, Zavod za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije,
¹*Odsjek za neurokirurške bolesti, Služba za kirurške bolesti, ²Služba za anesteziju,*
reanimaciju i intenzivno liječenje, Opća bolnica "Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod i
³*Odjel za mikologiju, Služba za mikrobiologiju, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, Hrvatska*

Trichosporon asahii (*T. asahii*), nekadašnjeg naziva *Trichosporon beigelli*, rijedak je uzročnik infekcija u ljudi, s vrlo šarolikim kliničkim manifestacijama koje variraju od površinskih infekcija kože pa sve do teških sistemskih bolesti. *T. asahii*, oportunistička patogena gljiva, izuzetno je opasna za granulocitopenične, imunokompromitirane i imunodeficientne bolesnike kojima može ugroziti život. Smatra se uzročnikom ljetnog, hipersenzitivnog pneumonitisa u Japanu i izaziva sistemske infekcije transplantiranih bolesnika, bolesnika na kortikosteroidnoj terapiji, bolesnika sa solidnim tumorima i bolesnika s opeklinama. Međutim, u literaturi su opisani i rijetki slučajevi infekcije tim patogenom u imunokompetentnih, kirurških bolesnika i bolesnika koji dugo leže JIL-u. Prikazujemo bolesnika od invazivne trihosporonoze uzrokovane *T. asahii*, s ishodištem infekcije u mokraćnom sustavu kateteriziranog, dugo ležećeg, neurokirurškog bolesnika. Gljiva slična kvascima izolirana je iz urina i krvi bolesnika tijekom ponovljene hospitalizacije na neurokirurškom odjelu, na koji je primljen zbog pogoršanja općeg stanja za vrijeme boravka na rehabilitaciji u specijaliziranoj ustanovi. U Referalnom centru za sustavne mikoze, HZZJZ, Zagreb, soj iz urina i hemokulture identificiran je kao *T. asahii*, dobro osjetljiv na flukonazol, vorikonazol i 5-fluorocitozin, smanjene osjetljivosti na itraconazol i rezistentan na amfotericin B. Uz terapiju flukonazolom (400 mg/dan), provedena je i mjera zamjene urinarnog katetera urinarijem, te je bolesnik odlično odreoagirao na navedene postupke. Iako se sistemska trihosporonoza uglavnom povezuje s imunokompromitirajućim stanjima kod ljudi (hematološke maligne bolesti, granulocitopenija, AIDS), ovaj slučaj ukazuje na mogućnost nastanka infekcije kod dugo ležećih bolesnika, kompromitirane lokalne imunosti zbog prisutnosti stranih tijela i dugotrajne antimikrobne terapije. Prikazani bolesnik je prvi dokumentirani slučaj trihosporonoze u ne klasično imunokompromitiranog bolesnika na području Hrvatske.

Ključne riječi: invazivna trihosporonoza, politrauma, *Trichosporon asahii*

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. Maja Tomić Paradžik, dr. med.
Služba za mikrobiologiju
ZZJZ Brodsko-posavske županije
Vladimira Nazora 2A
35000 Slavonski Brod, Hrvatska
E-pošta: maja-tomic.paradzik@sb.t-com.hr

UVOD

Trichosporon asahii, kvasnica iz razreda *Basidiomycetes*, jedan je od životno ugrožavajućih oportunističkih patogena, pogotovo za granulocitopenične i imunokompromitirane bolesnike, te bolesnike s AIDS-om (1-5). Povezuje se i sa slučajevima ljetnog, hipersenzitivnog pneumonitisa u Japanu (2), a znatno se rjeđe javlja kao uzročnik sistemskih infekcija u transplantiranih bolesnika, bolesnika na imunosupresiji, te u bo-

lesnika s opeklinama (6). Međutim, opisani su slučajevi infekcija u negranulocitopeničnih i neimunokompromitiranih, kirurških bolesnika kao i u bolesnika koji dugo leže u JIL-u (6-9).

Pojavnost tog patogena kao uzročnika fungemije u neutropeničnih bolesnika je češća na području Dalekog istoka, pogotovo u Japanu gdje se smatra uzročnikom ljetnog hipersenzitivnog pneumonitisa, stanja koje je i prijavljeno samo na tom području (6).

Rod *Trichosporon* član je porodice *Trichosporonaceae*. Sve vrste roda široko su rasprostranjene u prirodi i izolirane iz tla, vode, biljaka, iz uzoraka sisavaca i ptica. Mogu biti dio normalne flore usta, kože i noktiju, ali i uzročnici površinskih i dubokih infekcija u ljudi (8,10).

Sve patogene vrste roda *Trichosporon* nekada su bile smatrane jednom jedinom vrstom – *T. beigeli*, no zahvaljujući morfološkim, biokemijskim i molekularnim različitostima na razini DNA i 26S segmenta ribosomalne RNA, *T. beigeli* razdvojen je na pojedinačne vrste, od kojih barem 9 imaju potencijal izazivanja infekcije u ljudi: *T. asahii* (najčešći uzročnik diseminiranih infekcija čovjeka, rijetko uzročnik bijele piedre kod ljudi i životinja, vjerojatni uzročnik ljetnog hipersenzitivnog pneumonitisa u Japanu), *T. inkin* (uzročnik bijele piedre genitalne regije, rijetko uzročnik sistemskih infekcija poput endokarditisa i peritonitisa), *T. asteroides* (površinske lezije kože), *T. cutaneum* (lezije kože, pazušna bijela piedra), *T. mucoides* (rijetke sistemske infekcije s predilekcijom prema CNS-u, ljetni hipersenzitivni pneumonitis u Japanu, onihomikoze), *T. ovoides* (bijela piedra vlišta), *T. loubieri* (rijetke sistemske infekcije, izoliran iz sputuma bolesnika sa cističnom fibrozom), *T. japonicum* (pneumonitis, bijela piedra) i *T. pullulans* (kožne lezije, bijela piedra) (2, 3, 8, 10).

Unatoč širokoj rasprostranjenosti u prirodi, infekcije izazvane gljivom *Trichosporon asahii* su vrlo rijetke i uglavnom se javljaju u osoba s poremećajem imunološkog sustava i poremećajem lokalnih obrambenih mehanizama (4-6,8). U većini opisanih slučajeva invazivne trihosporonoze (63%), u podlozi su bile maligne bolesti krvi kao glavni predisponirajući činitelj (6).

Sistemske infekcije tim patogenom najčešće su, stoga, u osoba s akutnom leukemijom, granulocitopeničnih, u ljudi na kortikosteroidnoj terapiji, bolesnika na kemoterapiji, neutropeničnih, bolesnika sa solidnim tumorima, hemokromatozom, uremičnih bolesnika i oboljelih od AIDS-a (4-6, 10). Glavni rizični činitelji za nastanak infekcije gljivom *T. asahii* su prisutnost stranih tijela poput raznih i.v. katetera, urinarnih katetera i umjetnih valvula (7, 8). Unatoč uobičajenoj terapiji amfotericinom B (AMB), sistemske infekcije malignih bolesnika vrlo često završavaju fatalno, jer taj antifungik u testiranjima *in vitro* ima ograničenu učinkovitost protiv vrsta iz roda *Trichosporon* (6, 8, 9, 11).

Antifungici iz skupine azola u pokusima *in vitro* pokazuju dobru aktivnost protiv članova ovoga roda i njihova je primjena povezana sa zadovoljavajućim rezultatima u životinjskim modelima, međutim u aktivnosti *in vivo* imaju dvojen rezultat (9, 11). Rezultati dobiveni u testiranjima *in vitro* kao i rezultati na životinjskim modelima ukazuju na potrebu kombinirane terapije za sistemsku trihosporonozu, te se kod teške sistemske

trihosporonoze preporučuje kombinacija amfotericina B s flukonazolom ili kaspofunginom (6, 11).

PRIKAZ BOLESNIKA

Mladić u dobi od 22 godine, bez značajnih bolesti u heteroanamnezi, zaprimljen je na JIL u besvjesnom stanju, GCS-3, nakon teške politraume i neurotraume s ranom frontoparijetalnog područja kroz koju prolabira mozgovina. Nakon intubacije i uspostavljanja mehaničke ventilacije verificirana je teška koštana trauma glave uz posljedični maligni edem mozga. Subarahnoidni prostori ispunjeni su hemoragijskim sadržajem uz mjehuriće plina, a prisutni su i subduralni hematomi obostrano frontalno te se nakon stabilizacije i radiološke obrade bolesnik neurokirurški zbrinjava. Provedena je osteoklastična kraniotomija frontalne regije, revizija rane i plastika frontalne i prednje bazalne dure mater. Osim ozljede glave, prisutna je fraktura lijeve natkoljenice koja se rješava osteosintezom te kontuzija prsišta, bez frakture rebara.

Tijekom boravka u Odjelu neurokirurgije, u dva je navrata reoperiran radi ugradnje Pudenzovog katetera zbog razvoja hipertenzivnog hidrocefalusa i evakuacije ciste frontalnog režnja. Tijek liječenja bio je kompliciran brojnim infekcijama, te je liječen čitavim nizom široko spektralnih antibiotika (cefalosporini, karbapenemi, vankomicin).

Za vrijeme boravka na JIL-u kontinuirano je provedena fizikalna terapija.

Nakon perkutane traheotomije i odvajanja od respiratora bolesnik je pri svijesti, bez verbalnog kontakta, uz mlohavu plegiju desne ruke i spastičnu plegiju lijeve ruke, fleksijsku kontrakturu obje noge, potpuno nepokretan i bez spontane motorike te se nakon 3,5 mjeseci boravka u JIL-u premješta u specijalnu bolnicu za medicinsku rehabilitaciju.

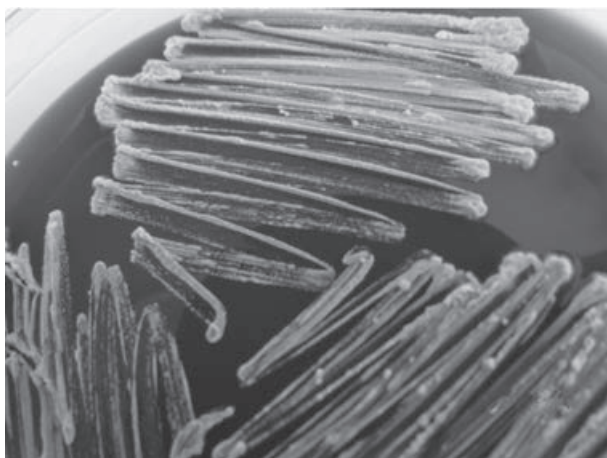
Na kontrolnoj CT snimci učinjenoj tijekom boravka na rehabilitaciji desno frontalno uočava se inkapsulat koji se imbibira kontrastom s vidljivim nivoom i pneumocefalusom koji odgovara apscesu uz edem i subfalcinu hernijaciju te se bolesnik premješta na odjel neurokirurgije u Slavonskom Brodu. Na odjelu je liječen zbog apscesa mozga, shunt meningitisa i hipertenzivnog hidrocefalusa, a radi problema s veličinom urinarija i dalje ima postavljen urinarni kateter. Za vrijeme tog boravka, dolazi do pojave visokog febriliteta, porasta CRP (130), L (18, 6), te se uzmu uzorci za mikrobiološku obradu (urin, hemokultura, likvor), a zbog razvoja shunt meningitisa uklanja se unutarnja drenaža i postavlja vanjska. U uzorku likvora iz drenažnog si-

stema porasli su *Proteus mirabilis* i *Streptococcus viridans* te se počinje provoditi antimikrobna terapija prema antibiogramu.

Tijekom antimikrobnog liječenja dolazi do pojave novog febriliteta i ponovnog porasta upalnih parametara, te se iz uzoraka urina i krvi za hemokulturu izolira gljiva slična kvascima za koju se naknadno utvrdi da se radi o *Trichosporon asahii*. Mikroskopski nalaz iz hemokulture javlja se odmah na Odjel neurokirurgije, te se u terapiju uvede flukonazol u dozi od 400 mg/dan, uz sugestiju obavezne zamjene ili vađenja urinarnog katetera kao važnog higijensko-terapijskog postupka. Uvođenjem antimikotika u terapiju, odstranjivanjem katetera i postavljanjem urinarija, dolazi do pada tjelesne temperature, pada vrijednosti L, sniženja vrijednosti CRP i klinički boljeg stanja bolesnika. Nakon završetka kirurškog liječenja bolesnik se ponovo upućuje u specijalnu ustanovu za medicinsku rehabilitaciju.

Mikrobiološka dijagnostika

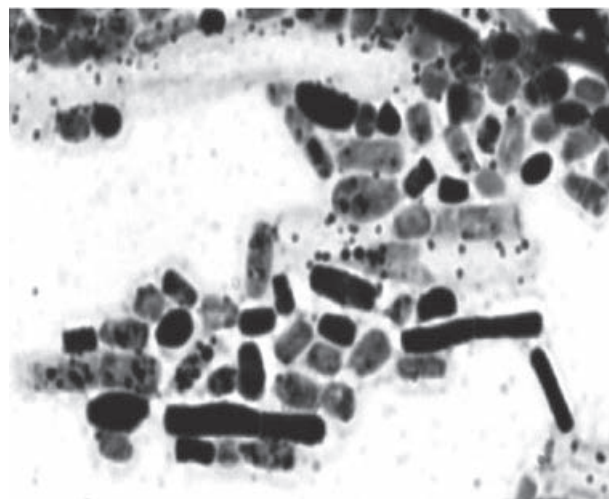
Iz uzorka urina nasadenog standardnim postupkom, kalibriranom (10 µl) ezom na krvni agar, nakon 24-satne inkubacije porasla je kvascima slična gljiva. Uzorak krvi za hemokulturu, već je nakon inkubacije od 48 sati u aparatu za kultivaciju i automatsko očitavanje (Bactec, Becton-Dickinson, UK), registriran kao pozitivan i upućen na daljnju obradu. U direktnom mikroskopskom preparatu iz hemokulture (Bactec, Becton-Dickinson, UK) vide se septirane hife, artrokonidije i pupajuće gljivične stanice. Nakon 24 sata inkubacije na hranjivim krvnim podlogama i na Saboraudovom dektroza agaru porasle su bijele i kremasto žute kolonije, praškastog izgleda u centru s izdignutim, dubo-



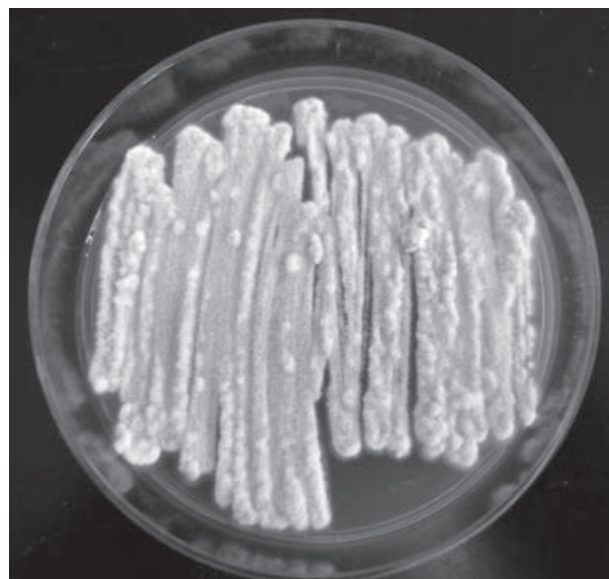
Sl. 1. *Trichosporon asahii* na krvnom agaru (*Tryptic Soy Blood Agar Base sa 5% ovčje krvi*, Biolife, Italija) (slikano na Službi za mikrobiologiju, ZZJZ Brodsko-posavske županije, kamera Canon PowerShot, SX 40HS)

kim fisurama ispruganim rubovima (sl. 1). Mikroskopski preparat poraslog soja pokazuje prisutnost pravih hifa koje stvaraju člankovite, pravokutne artrokonidije sa zaobljenim krajevima veličine 3-4 x 4-7 mm (sl. 2). Pojedinačne kolonije presađene su na CHROMagar Candida (Biolife, Italija) i inkubirane na 35°C/24 sata (sl. 3).

Budući da se radilo o invazivnom ne albicans izolatu, soj je poslan u Referalni centar za sustavne mikoze, HZZJZ Zagreb, gdje je na temelju biokemijskih karak-



Sl. 2. Mikroskopski izgled *Trichosporon asahii* (slikano na Odjelu za patologiju, OB "Dr. Josip Benčević", mikroskop i kamera Olympus, BX 41)



Sl. 3. Kultura *Trichosporon asahii* na selektivnoj podlozi za kvasce i plijesni (Saboraud Dextrose agar, Biolife, Italy) (slikano u Službi za mikrobiologiju, ZZJZ Brodsko-posavske županije, kamera Canon PowerShot, SX 40HS)

teristika utvrđeno da se radi o *T. asahii*. U identifikaciji izolata korištene su klasične biokemijske metode poput rasta na cikloheksimid agaru i asimilacije glukoze, saharoze, maltoze, laktoze, galaktoze i L-arabinoze, ali i gotovi identifikacijski sistem poput ID 32 C (BioMerieux, Francuska). Osjetljivost na antimikotike utvrđena je sa ATB FUNGUS 3 (BioMerieux, Francuska), rezultati su interpretirani na temelju CLSI preporuka, a izolat je iskazao dobru osjetljivost na 5 fluorocitozin (MIK 4,0), flukonazol (MIK 1,0) i vorikonazol (MIK 0,060), smanjenu osjetljivost na itraconazol (MIK 0,250) i rezistenciju na amfotericin B (MIK 4,0).

RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Invazivne infekcije izazvane rijetko patogenim i oportunističkim gljivama danas postaju značajan medicinski terapijski problem u imunokompromitiranih i imunosuprimiranih bolesnika. Prvi opisani slučajevi invazivne trihosporonoze datiraju iz 70-tih godine 20. stoljeća u bolesnika s leukemijom i do današnjih dana javljaju se vrlo sporadično (2,8,10). Prema jednoj od retrospektivnih studija, invazivna trihosporonoza javlja se u svega 0,9% osoba s akutnom leukemijom i to češće kod muškog spola (8). Devedesetih godina prošloga stoljeća opisana su dva slučaja invazivne trihosporonoze u Indiji, međutim i tu se radilo o imunokompromitiranim bolesnicima (12, 13).

Kao jedan od rizičnih čimbenika u nastanku invazivne trihosporonoze u imunokompetentnih osoba danas se smatra neregulirani ili o inzulinu neovisni dijabetes melitus što potvrđuju opisani slučajevi u Indiji i Izraelu (1, 6, 12). U imunokompetentnih osoba kombinacija više rizičnih čimbenika poput prisutnosti stranih tijela (katetera) i posljedično zaobilaženje lokalne sluzničke obrane, dugotrajna primjena široko spektralnih antibiotika i imunološke disfunkcije kod bubrežnog otkazivanja, olakšavaju nastanak sistemske infekcije ovim patogenom, a kolonizacija katetera i sluznice može dovesti do diseminacije i stvaranja žarišta na udaljenim organima (6, 7).

Naš bolesnik, u dobi 22 godine, prije politraume i neurotraume bio je zdrav i imunokompetentan, bez ikakvih značajnijih bolesti u anamnezi. Međutim, dugotrajna hospitalizacija, prisutnost stranih tijela, umjetna ventilacija, prethodne komplicirajuće bakterijske infekcije te posljedična, višekratna uporaba široko spektralnih antibiotika razlozi su nastanka infekcije izazvane tim oportunističkim patogenom. Dokazani put nastanka fungemije u ovom slučaju je urinarni kateter, tj. premošćivanje lokalne sluzničke obrane, otvoreni put u mokraćni sustav i prodor u cirkulaciju uz simptome sepsa.

Zahvaljujući zamjeni urinarnog katetera urinarijem i uvođenju flukonazola u terapiju došlo je do odličnog kliničkog odgovora i pada svih pokazatelja infekcije. Terapija flukonazolom od 400 mg/dan trajala je 15 dana od zadnje pozitivne hemokulture, a zatim je prema preporuci infektologa, bolesnik još deset dana primao profilaktičku dozu od 200 mg/dan. Preporučene dnevne doze flukonazola kod hemodinamski stabilnih bolesnika bez prethodne infekcije azol-rezistentnim sojem iznose 400-800 mg/dan, a dužina trajanja terapije još uvijek nije u potpunosti usaglašena (15). U pokusima *in vivo* na životinjskim modelima azoli su se pokazali puno uspješniji u terapiji trihosporonoza od amfotericina B, međutim, u dokumentiranim slučajevima infekcije u imunokompetentnih bolesnika, kombinacija flukonazola i amfotericina B davala je bolji klinički odgovor (6, 8, 10, 14).

U ovom smo se slučaju odlučili za terapiju flukonazolom i to zbog postojećih saznanja o lokalnoj osjetljivosti gljivičnih izolata u JIL-u i bolnici, gdje na godišnjoj razini imamo <1% na flukonazol rezistentnih izolata gljiva iz hemokultura (lokalni, neobjavljeni podaci u pripremi).

LITERATURA

1. Rastogi VL, Nirwan PS. Invasive trichosporonosis due to *Trichosporon asahii* in a non-immunocompromised host: A rare case report. *Indian J Med Microbiol* 2007; 25: 59-61.
2. Gueho E, Improvisi L, de Hoog GS, Dupont B. *Trichosporon* on humans: a practical account. *Mycoses* 1994; 37: 3-10.
3. Gueho E, Smith M h, de Hoog GS, Billon-Grand G, Christen R, Batenburg-van der Vegte WH. Contributions to a revision of the genus *Trichosporon*. *Antonie van Leeuwenhoek* 1992; 61: 289-316.
4. Girmenia C, Pagano L, Martino B i sur. Invasive Infections Caused by *Trichosporon* Species and *Geotrichum capitatum* in Patients with Hematological Malignancies: a Retrospective Multicenter Study from Italy and Review of the Literature. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1818-28.
5. Gross JW, Kan VL. *Trichosporon asahii* infection in an advanced AIDS patient and literature review. *AIDS* 2008; 22: 793-5.
6. Wolf DG, Falk R, Hacham M i sur. Multidrug-Resistant *Trichosporon asahii* Infection of Nongranulocytopenic Patients in Three Intensive Care Units. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 4420-5.
7. Sood S, Pathak D, Sharma R, Risi S. Case Report-Urinary tract infection by *Trichosporon asahii*. *Indian J Med Microbiol* 2006; 24: 294-6.
8. Warkentien TE, Maves RC, Hale BR. *Trichosporon* Infections. *Medscape* 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/230705-overview>
9. Wolf DG, Fark R, Hachman M i sur. Multi-drug resistant *Trichosporon asahii* infection of nongranulocytopenic patients in intensive care unit. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 4420-5.

10. Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, ur. Guide to Clinically Significant Fungi. 1st ed, Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
11. Huomin L, Qiaoyun L, Zhe W, Jianzhong Z. In vitro combined activity of amfotericin B, caspofungin and voriconazole against clinical isolates of *Trichosporon asahii*. Int J Antimicrob Agents 2010; 35: 550-2.
12. Kumar S, Bandyopadhyay M, Mondal S, Pal N.A rare case of Nosocomial Urinary Tract Infection due to *Trichosporon asahii*. J Glob Infect Dis 2011; 3: 309-10.
13. Chakarbarti A, Marhara RK, Mondal R i sur. Generalised lymphadenopathy caused by *Trichosporon asahii* in a patient with Job's syndrome. Med Mycol 2002; 40: 83-6.
14. Takamura S, Oono T, Kanazaki H, Arata J. Disseminated Trichosporonosis with *Trichosporon asahii*. Eur J Dermatol 1999; 9: 577-9.
15. Richardson DM. Fungal Infection and Critical Care Medicine. Brandi(x), London: Gilead Sciences Ltd, 2008.

S U M M A R Y

INVASIVE TRICHOSPORONOSIS CAUSED BY *TRICHOSPORON ASAHII* IN A POLYTRAUMATIZED NEUROSURGICAL PATIENT: CASE REPORT

M. TOMIĆ PARADŽIK, J. MIHIĆ¹, J. KOPIĆ² and E. MLINARIĆ MISSONI³

Department of Microbiology, Institute of Public Health, Brod-Posavina County,

¹Section of Neurosurgery, Department of Surgery, Dr. Josip Benčević General Hospital,

²Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Dr. Josip Benčević General Hospital, Slavonski Brod, and ³Department of Mycology, Croatian Institute of Public Health, Zagreb, Croatia

Trichosporon asahii (formerly *T. beigeli*) is a rare cause of human infections with very varied clinical manifestations ranging from superficial infections to severe and systemic diseases. *T. asahii* is a life-threatening opportunistic pathogen especially for granulocytopenic, immunocompromised and immunodeficient patients. It is the possible cause of summer-type hypersensitivity pneumonitis in Japan and systemic infections in transplant patients, patients on corticosteroid therapy, patients with solid tumors and burn patients. Cases of infection in non-immunocompromised surgical patients and patients with long-term stay in ICU are described in the literature. We report on *T. asahii* fungemia in a polytraumatized neurosurgical patient with long-term stay in the hospital. Urinary tract was the source of fungemia, with the same pathogen isolated from urine and blood at the same time. In the Referral Center for Systemic Mycoses, Croatian Institute of Public Health, Zagreb, the strain from the urine and blood culture was identified as *T. asahii*, with good susceptibility to fluconazole, voriconazole and 5 fluorocytosine, reduced susceptibility to itraconazole and resistance to amphotericin B. The patient responded to fluconazole therapy very well. Since systemic trichosporonoses are generally associated with immunocompromised patients (hematologic, granulocytopenic and AIDS patients), this case confirms the possibility of infection with this pathogen in patients with long-term hospital stay and reduced local immunity, but without classic immunodeficiency.

Key words: invasive trichosporonosis, polytrauma, *Trichosporon asahii*