

Kraniofasial Mukormikoz: Bir Olgu Sunumu

Mehmet ERKALELİ¹, İnci ALACACIOĞLU^{a1}, Bahriye PAYZIN¹, Murat ERMETE²,
Sakine Leyla ARSLAN¹

¹Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR, Türkiye

²Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, İZMİR, Türkiye

ÖZET

Kraniofasial-rinoserebral mukormikoz yüksek mortaliteye sahip, nadir görülen invaziv bir fungal infeksiyondur. Sıklıkla hamatolojik malignitelere, diyabetik ketoasidozda, organ transplantasyonlarında, HIV infeksiyonunda, ilaç bağımlılarında ve hemodiyaliz hastalarında görülür. Rinoserebral formu en sık görülen formudur. Hasta relaps akut lösemi tanısıyla tedavi amaçlı yatırıldı. Büyüme faktör(G-CSF) destekli kurtarma kemoterapisi uygulanan hastaya nötropenik ateş nedeniyle antifungal tedavi dahil antibiyotik tedavisi başlandı. İzlemede burunda, sert damakta ve ciltte nekrotik lezyonlar gelişti. Fizik muayene ve histolojik bulgular ile kraniofasial mukormikoz olarak teşhis edildi. Ancak antifungal tedaviye rağmen gittikçe kötüleşti ve kaybedildi. Bu olgu yüksek mortaliteyle seyreden mukormikoz infeksiyonlarını vurgulamak için sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Mukor, mukormikoz, lösemi, kraniofasial

ABSTRACT

Craniofacial Mucormycosis: A Case Report

Craniofacial-rhinocerebral mucormycosis is a rare and life-threatening invasive fungal infection which results in high mortality. It is most often found in patients with hematologic malignancy, diabetic ketoacidosis, organ transplantation, HIV disease, drug abuse and haemodialysis. Rhinocerebral mucormycosis is the most common form. The patient was admitted to our hospital because of relapsed leukemia. He was treated with salvage chemotherapy with G-CSF support and also treated with antibiotherapy including antifungal agent due to neutropenic fever. He developed a necrotic lesions at nares, hard palate and skin. Craniofacial mucormycosis was diagnosed with physical and histopathologic findings. Although the patient was given an antifungal therapy he didn't improve and died. This case was reported to emphasize the mucormycosis which results in high mortality.

Key words: *Mucor, mucormycosis, leukemia, craniofacial*

Mukormikoz Mucorales takımı küf mantarlarından *Mucor*, *Rhizopus* veya *Absidia*'nın oluşturduğu organ tutulumu ile karakterize invaziv fungal bir infeksiyondur. Mucorales, *aspergillus* ve *candida* türlerinden sonra invaziv fungal infeksiyonların nedenleri arasında üçüncü sırada yer alır (1-4). Hematolojik maligniteler arasında akut lösemi ve lenfomada, hastalık ya da kemoterapi ilişkili uzun süreli nötropenide ve immünsupresif tedavi alan transplant olgularında görülür (2, 5-7). Rinoserebral, maksillofasial, ve pulmoner infeksiyonlar en sık klinik formları olup, beyin, böbrek, karaciğer veya gastrointestinal sistem gibi pek çok organı tutabilir (8). Doğada yaygın olarak bulunan küf mantarları, en çok üst solunum yollarından inhalasyon yoluyla bulaşmaktadır. Ayrıca travma, yanık, çeşitli kateterler aracılığı ile steril olmayan bandajlarla ve nadiren kontamine gıdalarla vücuda girmekte, hazırlayıcı faktörlerin varlığında giriş yeri ile ilgili infeksiyonlara yol açmaktadır. *Aspergillus* gibi Mucorales de vasküler invazyon, doku nekrozu yaparak kanamaya ve nekrotik lezyonlara neden olurlar (8). Prognoz oldukça kötüdür (2). Altın standart tedavi yüksek doz amfoterisin B, mümkünse radikal cerrahi ve nötrofil sayısının normale dönmesidir.

Burada kraniofasial mukor infeksiyonu nedeni ile kay-

bedilmiş bir akut lösemi olgusu, mukor infeksiyonlarını bir kez daha hatırlatmak adına sunuldu.

OLGU SUNUMU

37 yaşında erkek hasta, relaps AML M2 tanısıyla yatırıldı. Hastaya EMA (Etoposide, Mitoxantron, Arabinosid-C) kurtarma tedavisi ve beraberinde profilaksi amaçlı olarak gün aşırı 160mg trimetoprim-800mg sulfmethoxazole kombinasyonu (Bactrim Forte ®), 1000mg/gün siprofloksasin ve 500 mg/gün valasiklovir peroral olarak başlandı. Kemoterapi bitiminden 48 saat sonra G-CSF profilaksisi (48 mu SC) tedavisi eklendi.

Kemoterapinin 14. gününde gelişen nötropenik ateş nedeniyle hastaya piperasilin/tazobaktam 4x4.5 gr IV başlandı. Tedavinin 5. gününde ateş yanıtı alınmaması üzerine tedaviye 3mg/kg/gün dozunda lipozomal amfoterisin B eklendi. Çekilen HRCT'de buzlu cam alanları izlendi.

Anti-fungal tedavi altında oral mukozasında ve sert damakta, beyaz renkli plakların olduğu görüldü. Lezyonlardan alınan sürüntüde spor ve hifler mevcuttu. Anti-fungal tedavi sonrası ateş yanıtı alındı. Kemoterapinin 27. gününde halen

^a Yazışma Adresi: Dr. İnci ALACACIOĞLU, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR, Türkiye
e-mail: inci074@yahoo.com

nötropenik olan hastanın sert damaktaki lezyonun ülser olduğu izlendi. Hastanın nazone konuşmasının da olması üzerine paranasal bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. Tetkikte sağ nasal fossa tabanında sınırları net olmayan yumuşak doku dansitesi, nazal mukozada yer yer kalınlaşmalar rapor edildi. Olası invazif aspergillozis veya mukormikozis tanısı ile örnekleme için Kulak Burun Boğaz Bölümü (KBB) konsültasyonu istendi. KBB tarafından tanısız amaçlı endoskopi ve biyopsi planlanan hastaya trombositopenisi ve genel durum bozukluğu nedeni ile uygulama yapılamadı. Mevcut antibiyotik tedavisinin devamı önerildi.

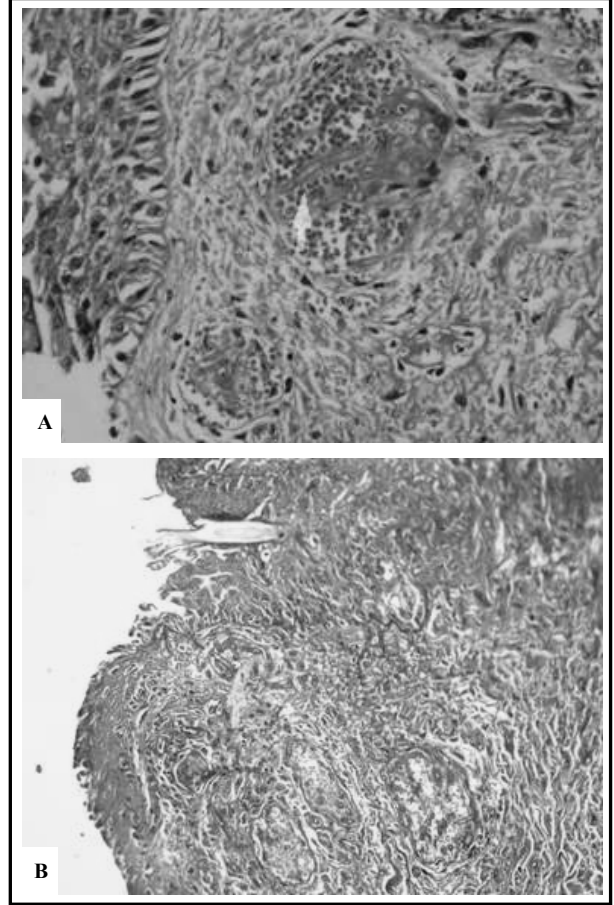
33. günde halen nötropenik olan hastada nazolabiyal olukta, burun kanadına komşu ciltte, her iki dudak köşesinde (Resim 1) ve sağ supraklavikular bölgede kateter giriş yerinin 1 cm medialinde siyah renkli yer yer kurutlu nekrotik lezyonlar gelişti. Mukormikoz öntanısı ile kateter giriş yerindeki nekrotik lezyondan biyopsi alındı. Bu sırada lipozomal amfoterisin dozu 5mg/kg/gün'e yükseltildi. Kreatinin değerlerindeki yükseklik nedeni ile doz daha fazla arttırılmadı. Biyopsi, damar içi ve damar dışında görülen septasız hifler nedeni ile mukormikozis (Resim 2A, 2B) olarak rapor edildi. Alınan kan kültüründe de maya hücrelerinin ürediği görüldü. Ancak hastanın solunumunda progresif olarak bozulma izlendi. Kardiyopulmoner arrest gelişen hasta entübe edildi. İzlemede tekrar kardiyak arrest olan hasta resüsitasyona yanıt vermeyerek kaybedildi.



Resim 1. Sağ burun kanadında, komşu ciltte ve her iki dudak köşesinde siyah nekrotik lezyonlar.

TARTIŞMA

Mukormikoz sıklıkla hematolojik malignitelerde görülen nadir filamentöz fungal infeksiyonlardır (4,7,9-12). İnfeksiyonların başlıca nedeni hematolojik malignitelerde kullanılan miyeloablative tedavilere ikincil gelişen uzun süreli nötropenilerdir. Bizim olgumuz tedavilere refrakter bir akut lösemi olgusu olup uzun süreli nötropeniye yol açabilecek tedavi uygulanmış ve G-CSF kullanımına rağmen hasta yirmi



Resim 2. a) Ülser epidermis altında, papiller dermada damar içerisinde mukormikoz (HEx40)
b) PAS boyasıyla damar içinde ve dışında mukormikoz hifleri (PASx40)

günü aşan süre nötropenide kalmıştır. Serilere bakıldığında mukormikoz hematolojik maligniteler içinde en sık akut lösemilerde görülmektedir. Pagano ve arkadaşlarının serisinde bu oran %78 olarak bildirilmiştir (2). Nötropeni dışında diğer faktörler diyabetik ketoasidoz, organ transplantasyonu, HIV infeksiyonu, hemodiyaliz, kortikosteroid kullanımıdır. Diyabette nötrofillerin kemotaksis ve fagositoz yeteneklerinin bozulması, steroid kullanımında geçici T hücre azalımı, azalmış immünglobulin sentezi, nötrofil yapışmasının azalması nedenler arasında sayılabilir (1). Bu infeksiyonda mortalite %70'lerde bildirilmiş olmasına rağmen, morbidite ve mortalite bildirilenden daha yüksek olabilir (13). Çünkü dokümente mukor olgularının yalnızca %35'inde premortal teşhis koyulabilmiştir. Tüm olgulara da otopsi yapılmadığı düşünülürse oranın daha yüksek olabileceği ortaya atılabilir.

Mukor infeksiyonlarında görülen bulgu ve semptomlar spesifik değildir. Tutulum bölgesine göre semptomlar değişiklik gösterir. Maksiller sinus tutulumlarında doku nekrozu görülebilir. Bizim olgumuzda sert damaktan başlayıp invazyon ile maksiller sinüse ulaşan cildi de içine alan ciddi doku defekti oluşturmuş doku nekrozu mevcuttu. Lezyon ilk anda burun sağ kanadı lateralinde 2x2 mm.lik nekrotik bir dokuyken bir hafta içinde burunun büyük bölümünü ve damağın bir bölümünü içine alan doku defekti şeklini almıştı. Benzer lezyon sol infraklavikular kateter giriş yerinin bir cm. medialinde üzerinde siyah kabuk çevresinde eritematöz alan bulunan yara şeklinde başlamış ve nekrotizan bir lezyona

dönüşmüştü. Mevcut lezyonlar pseudomonas aeruginozanın neden olduğu ektima gangrenozum ile karışabilir (14).

Bu ölümcül mantar enfeksiyonunu tedavi etmek, tanıyı koymakla başlar. Tek kesin teşhis ise dokuda veya balgam, eksuda gibi materyallerde karakteristik hifleri göstermekle olabilir. Nötropenik hastalarda antemortem teşhis güçtür, çünkü kan kültürleri genelde negatiftir. Teşhis için biyopsi veya cerrahi gibi invaziv teknikleri ile doku örneği almak gerekir. Fakat genelde bu tip olgularda beraberinde trombositopeni de olduğu için invaziv girişimler çoğu zaman yapılamamaktadır. Bizim olgumuzda da trombosit replasmanlarına dirençli trombositopeni olup trombosit replasmanı ile kateter giriş yerine yakın bölgedeki cilt lezyonundan biyopsi alınabildi. Mevcut lezyondan patolojik olarak mukor tanısı konulan hastaya bu sırada mevcut lezyonlarının görüntüsü itibarıyla mukor olabileceği düşünülmüş ve lipozomal amfoterisin B 3 mg/kg/gün'den 5 mg/kg/güne artırılmıştı. Renal fonksiyon testlerindeki bozukluk nedeniyle doz daha fazla arttırılamamıştı.

Mukor enfeksiyonlarının premortal teşhisi yukarıda bahsedilenlerden dolayı oldukça güçtür. Retrospektif bir çalışmada %35 olarak bildirilmiştir (2).

Tedavisi oldukça güçtür. Başarılı bir tedavi için öncelikle altta yatan hastalığın kontrol altına alınması, infeksiyöz odağın, nekrotik dokunun cerrahi rezeksiyonu ve antimikotik terapi gerekmektedir. Bizim olgumuzun da kemik iliği blastik hücrelerden tam temizlenemediği için nötropeni kırk gün olmasına rağmen düzelmemiş, kliniği ve laboratuvar bulguları ise cerrahiye uygun olmadığı için sadece antifungal tedavi ile devam edilmişti. Mukorun tedavisinde antifungal olarak etkinliği kanıtlanmış tek ajan lipozomal amfoterisin B olup yüksek dozlar önerilmiştir (10-15 mg/kg/gün). Kaspofungin ve varikonazol etkin olmamakla birlikte posakonazolün çalışmaları devam etmektedir (13).

Hasta doz artırıldıktan 5 gün sonra kaybedildi. Ölüm-cül olan bu mantar enfeksiyonunun tedavi edilebilmesi için öncelikle teşhisinin konulması gerektiğinden bağışıklık sistemi baskılanmış olgularda kateter giriş yerlerine, ciltteki lezyonlara dikkat edilmeli nekrotik cilt lezyonlarında mukormikoz enfeksiyonları da akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Eucker J, Sezer O, Graf B, Possinger K. Mucormycoses. *Mycoses* 2001; 44:253-260.
2. Pagano L, Ricci P, Tonso A, Nosari A, Cudillo L, Montillo M, et al. Mucormycosis in patients with haematological malignancies: a retrospective clinical study of 37 cases. *Br J Haematol* 1997; 99:331-336.
3. Pfaffenbach B, Donhuijsen K, Pahnke J, Bug R, Adamek RJ, Wegener M, et al. Systemic fungal infections in hematologic neoplasms. An autopsy study of 1,053 patients. *Med Klin* 1999; 89:299-304.
4. Pagano L, Ricci P, Nosari A, Tonso A, Buelli M, Montillo M, et al. Fatal haemoptysis in pulmonary filamentous mycosis: an underevaluated cause of death in patients with acute leukaemia in haematological complete remission. A retrospective study and review of the literature. *Gimema Infection Program (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto)*. *Br J Haematol* 1995; 89:500-505.
5. Sugar AM. Mucormycosis. *Clin Infect Dis* 1994;14 Suppl 1:126-129.
6. Lehrer RI, Howard DH, Sypherd PS, Edwards JE, Segal GP, Winston DJ. Mucormycosis. *Ann Intern Med* 1980; 93:93-108.
7. Morrison VA, McGlave PB. Mucormycosis in the BMT population. *Bone Marrow Transplant* 1993; 11:383-388.
8. Blin N, Morineau N, Gaillard F, Morin O, Milpied N, Harousseau JL, et al. Disseminated mucormycosis associated with invasive pulmonary aspergillosis in a patient treated for post-transplant high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2004; 45:2161-2163.
9. St-Germain G, Robert A, Ishak M, Tremblay C, Claveau S. Infection due to *Rhizomucor pusillus*: report of four cases in patients with leukemia and review. *Clin Infect Dis* 1993; 16:640-645.
10. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hedge SS, Tedder SD, Lowe JE. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1044-1050.
11. Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, Rolston KV. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. *Clin Infect Dis* 2000; 30:851-856.
12. Tonso A, Ricci P, Cenacchi A, Bonini A, Ficari F, Pagano L. Invasive infections by filamentous mycetes in adult patients with hematological neoplastic diseases (polycentric and retrospective study of 162 cases). *Haematologica* 1993; 78 Suppl 4:24.
13. Pagano L, Offidani M, Fianchi L, Nosari A, Candoni A, Piccardi M, et al. Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica* 2004; 89:207-214.
14. Sugar AM. Agents of mucormycosis and related species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill-Livingstone, Philadelphia, 2000; 2685-2695.

Kabul Tarihi: 05.11.2008