

Ölümcül Seyreden Mukormikozis Olgusu

A Fatal Case of Mucormycosis

Leyla Telhan, Ela Erdem, Mehmet Taşdemir, Damlanur Sakız*, Müjde Arapoğlu, Ayşe Palanduz**

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği ve *Patoloji Laboratuvarı

**İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Mukormikozis 'Mucorales' sınıfı mantarların yol açtığı, yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden fırsatçı ve yayılcı bir mantar enfeksiyonudur. Altta yatan önemli nedenler diyabetik ketoasidoz, nötropeni ve kortikosteroid kullanımıdır. Çoğul risk faktörü taşıyan mukormikozis olgumuzu sunuyoruz.

Olgu: 2.5 yaşında kız hasta burnunda, üst dudağında ve yanaklarındaki lezyonlar nedeni ile getirildi. Doğumsal aplastik anemi, diabetes mellitus ve doğumsal kalp hastalığı tanılarıyla takip edilmekte; kortikosteroid, insülin ve trombosit süspansiyonu verilmekteydi. Fizik muayenede ağız ve burundaki etrafı hiperemik, ortası kahverengi lezyonların sınırları net seçilemiyordu. Laboratuvar bulgularında Hb: 9.2 gr/dl, lökosit: 1850/mm³, nötrofil: 1160/mm³, trombosit: 5000/mm³, glukoz 503 mg/dl, CRP: 137 mg/l idi. Meropenem ve teikoplanin başlandı. Lezyonlar hızla ilerleyip nekroze olarak üst solunum yolu tıkanıklığına yol açtı. Liposomal amfoterisin B eklendi hasta 4. günde kaybedildi. Postmortem yapılan deri biyopsisi mukormikozis ile uyumlu bulundu.

Sonuç: Uygun klinik bulgular ve risk faktörlerine sahip hastalarda mukormikozisten şüphe etmeliyiz. Erken tanı ve uygun tedaviye rağmen hastalık ölümcül seyredebilir. (*Çocuk Enf Derg* 2007; 1: 118-20)

Anahtar kelimeler: Mukormikozis, diabetes mellitus, aplastik anemi, kortikosteroid, amfoterisin B

Summary

Mucormycosis, caused by fungi of the order Mucorales, is an opportunistic and invasive fungal disease with high morbidity and mortality. The most important underlying conditions are diabetic ketoacidosis, neutropenia and corticosteroid therapy. We describe a case of mucormycosis with multiple risk factors.

Case: A 2.5-year-old girl was admitted for lesions on her upper lip, nose and cheek. She has been followed up for congenital aplastic anemia, diabetes mellitus and congenital heart disease; treated by corticosteroids, insulin and platelet infusion. On evaluation, she had brown centered erythematous lesions with faint borders on her nose and upper lip. Laboratory data were hemoglobin: 9.2 gr/dl, white blood cells: 1850/mm³ with a neutrophil count of 1160/mm³, platelets: 5000/mm³, glucose: 503 mg/dl, CRP: 137 mg/l. Empiric therapy with meropenem and teicoplanin was started. The lesions progressed quickly, undergoing necrosis and causing upper airway obstruction. Amphotericin B was added, but the patient died on the 4th day. The postmortem biopsy revealed mucormycosis.

Conclusion: We should suspect mucormycosis in patients with evident clinical findings and certain risk factors. The disease may progress to death even with early diagnosis and appropriate treatment. (*J Pediatr Inf* 2007; 1: 118-20)

Key words: Mucormycosis, diabetes mellitus, aplastic anemia, corticosteroid, amphotericin B

Giriş

Mukormikozis 'Mucorales' sınıfı mantarların yol açtığı, yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden fırsatçı ve yayılcı bir mantar enfeksiyonudur. Etken organizma *Mucor*, *Absidia*, *Rhizopus* ve *Rhizomucor* cinslerinden biri olup toprakta, gübrede, çürümüş sebzelelerde ve ekmekte bulunmaktadır. Sağlıklı insanların solunum ve gastrointestinal sistemlerinde % 2 oranında saprofitik olarak yaşamasını sür-

dürür. Ancak immün yetersizlik, diabetes mellitus, protein enerji malnutrisyonu ve aşırı demir yükü gibi altta yatan bir neden varlığında sporlar inhalasyonla veya cilt ve mukozalardan vücuda girerek değişik klinik şekillerde hastalığa yol açmaktadır (1,2). İmmün yetersizliği olan hastalarda genellikle dissemine veya pulmoner formları görülürken diyabetik hastalarda sıklıkla rino-orbito-serebral form görülür.

Erken tanı ve agresif tedavi ölümcül seyreden bu hastalıkta yaşam şansını artırabilir.

Olgu Sunumu

2.5 yaşında kız hasta burnunda, üst dudağında ve yanaklarındaki yaralar nedeni ile getirildi. Konjenital aplastik anemi, tip 1 diabetes mellitus ve konjenital kalp hastalığı tanıları ile yaklaşık altı aydır hastanemizden takip edilmekte idi. 2 mg/kg/gün oral steroid, 3x6 ünite kristalize insülin, 1x7 ünite NPH insülin tedavisi uygulanmakta; sık aralıklarla trombosit ve eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmakta idi.

Fizik muayenede ağırlık 12 kg (10-25 persantil), boy 85 cm (25-50 persantil), cushingoid yüz görünümü; burun ucu, üst dudak ve her iki yanağında olmak üzere sınırları net seçilemeyen, ortası kahverengi ve etrafı hiperemik cilt lezyonları mevcuttu (Resim 1). Kalpte dinlemekle 3/6° sistolik üfürüm duyuluyordu. Solunum sesleri doğaldı, asidotik solunumu yoktu. Karaciğeri yaklaşık 5 cm ele geliyordu.

Laboratuvar bulgularında Hb: 9,2 gr/dl, Hct: %26, lökosit: 1850/mm³, nötrofil: 1160/mm³, trombosit: 5000/mm³, CRP: 137 mg/l, KŞ: 503 mg/dl, üre: 36 mg/dl, kreatinin: 0,6 mg/dl, kan ketonu negatif, PH: 7.32, serum demiri: 145 mg/dl, ferritin: 5049 ng/ml olarak saptandı. Akciğer grafisi normaldi. Öyküsünde ateş de olan hastaya meropenem (3x20 mg/kg) ve teikoplanin (10 mg/kg/gün) başlandı. İzlemede kristalize insülin infüzyonu uygulandı. Lezyonların hızla yayılması üzerine (Resim 1) invaziv mantar enfeksiyonu düşünülerek tedavisine liposomal amfoterisin B (1 mg/kg/gün) eklendi. Yüzün sağ yarısında daha belirgin olmak üzere burun ve üst dudak anatomisini bozan lezyonların ortası siyah nekrotik bir görünüm aldı (Resim 2). Hastanın giderek bilinci kapandı ve üst solunum yolu obstrüksiyonu bulguları belirginleşti. Yatışının dördüncü gününde kardiyopulmoner arrest ile kaybedildi. Postmortem lezyonlarından alınan biyopsi materyelinin histopatolojik incelemesi mukormikozis ile uyumlu bulundu (Resim 3). Kültürde candida cinsi mantar ve metisiline dirençli koagülaz negatif stafillokok ürettiği bildirildi.



Resim 1. Yatışının 2. gününde lezyonlarının görünümü

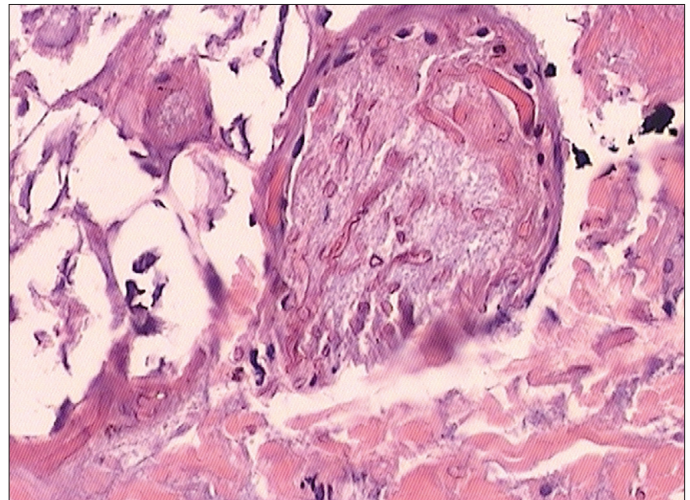
Tartışma

Mukormikozis, mantar sporlarının solunum veya bütünlüğü bozulmuş cilt yolu ile alınması sonucu gelişir. Konağın bağışıklık yanıtında nötrofillerin ve makrofajların önemli yeri vardır. Tutulan organ sistemlerine göre değişik klinik formları tanımlanmıştır: Rinoserebral, kutanöz, pulmoner, gastrointestinal, yaygın mukormikozis. Diabetik hastalarda rinoserebral, beslenme bozukluğu olanlarda gastrointestinal, bağışıklığı baskılanmış konaklarda ise pulmoner ve yaygın formu daha sık görülür (1-4).

Diabetik ketoasidoz, asidozla seyreden üremi ve sepsis, malnütrüsyon, desferoksamin tedavisi, ciddi yanık ve kortikosteroid kullanımının hastalığın gelişimi için zemin hazırladığı kabul edilir (2). Diabetik hastalarda transferrinin demir bağlama kapasitesi azaldığı için mantarların demiri kullanımının kolaylaştığı ve daha çabuk üredikleri ileri sürülmüştür (5). Hiperglisemi ve asidotik ortam mantarların üremesine uygun zemin hazırlar. Düşük serum pH'sı nötrofillerin fagositik ve kemotaktik işlevlerini bozarak enfeksiyonu kolaylaştırır. Vasküler invazyonun iskemiye, dolayısıyla asidozu arttırarak bir kısır döngüye yol açtığı düşünülmektedir (6-8). Bizim olgumuzda hiperglisemiye ketoasidoz eşlik etmiyordu. Literatürde ketoasidozu olmayan diabetik hastalarda da mukormikozis görüldüğü bildirilmiştir (9,10).



Resim 2. Yatışının 4. gününde lezyonlarının görünümü



Resim 3. Kalın duvarlı, septasız anjiyoinvazyon gösteren hüfler

Mukormikozis olgularında sıklıkla lösemi, lenfoma, bağı-şıklığı baskılayıcı tedavi ve aplastik anemi gibi nötropeniye veya nötrofil işlevlerinin bozulmasına yol açan bir durum vardır (11). Nötropeni ve lökosit işlev bozuklukları saprofit olarak bulunan mikroorganizmaların invazyonunu kolaylaştırabilir. Rinoserebral mukormikozisin ele alındığı bir çalışmada 11 hastanın 4'ünün lösemi, 1'inin aplastik anemi, 1'inin myelodisplastik sendrom olduğu kaydedilmiştir (12). Şaşmaz ve arkadaşları aplastik anemili bir olgularında saptadıkları kardiyak mukormikozisi bildirmişlerdir (13). Hastamızda aplastik anemi nedeniyle nötrofil sayısının düşük olması hastalığa hazırlayıcı ve ağırlaştırıcı bir etken olmuştur.

Kortikosteroid kullanımı sırasında makrofaj ve nötrofil-lerde tam olarak gösterilemeyen bozuklukların mantarların üremesini kolaylaştırdığı kabul edilir (1). Literatürde kortikosteroid kullanımı sonrası ortaya çıkan mukormikozis olguları vardır (14,15). Hastamızda aplastik anemi nedeniyle verilen oral steroid tedavisinin ölümcül seyirde etkili olduğunu düşünüyoruz.

Rinoserebral mukormikozis, başlangıçta ateş ve genel durum bozukluğu olmadan yüzde şişlik, ağrı, burun tıkanıklığı, kanlı veya siyah renkli burun akıntısı, ciltte duyu kaybı ve renk değişikliği gibi klinik bulgularla karşımıza çıkabilir. Vasküler ve perinöral invazyon sonucu çoklu kranial sinir tutulumu bulguları, bilinç değişikliği ve koma gelişerek hastalar kaybedilebilir (16). Ülkemizden de rinoserebral mukormikozis olguları bildirilmiştir (17,18). Hastamızda bilinç kaybı gelişti, ancak beyin omurilik sıvısı incelemesi ve kranial görüntüleme imkanımız olmadığı için santral sinir sistemi tutulumunu kanıtlayamadık. Akciğer tutulumunu düşündürecek klinik ve radyolojik bulgu da saptanmadı.

Mukormikoziste tanı damar içine yayılım ve doku nekrozunun gösterildiği biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi ile konulur. Tipik olarak dik açılı dallanma gösteren, genellikle septasız hifler mevcuttur. Doku nekrozu ve damar içine yayılım açısından invaziv aspergilloza benzetilebilse de; Aspergillus, Fusarium veya Pseudallescheria türlerindeki dar açıyla dallanan septalı hif görünümü ayırıcı tanıyı kolaylaştırır (1,19). Bilinmeyen nedenlerle etkeni doku ve kan kültüründe üretmek güçtür (1,2). Hastalığın yayılma derecesini saptamak için tutulan organa özgü görüntüleme yöntemlerinden de faydalanılabilir (20). Olgumuzda kesin tanıyı ölüm sonrası alınan doku örneğinin histolojik incelemesiyle koyduk.

Risk grubundaki hastalarda şüphe çeken klinik bulguların varlığında mukormikozis akla gelmelidir. Hiperglisemi ve asidozun düzeltilmesi, bağışıklığı baskılayıcı tedavinin kesilmesi, desferoksamin tedavisinin sonlandırılması gibi altta yatan sorunun çözümüne yönelik girişimlere ek olarak antifungal tedavi de eklenmelidir. Antifungal tedavide sistemik etkili, intravenöz uygulanan amfoterisin B tercih edilmektedir (1,2). Hastamızda daha az yan etki ile daha yüksek dozlara çıkılmasına imkan veren lipozomal amfoterisin B kullandık. Ancak ilaç teminindeki güçlükler nedeniyle yüksek doz uygulanamadı.

Antifungal tedavi cerrahi debridman ile desteklenmelidir (21,22). Fakat ağır kemoterapiye bağlı veya hastamızda olduğu gibi aplastik anemi nedeni ile nötropenik ve trombositopenik olan hastalarda cerrahi tedavinin başarısı tartışmalıdır. Olgumuz Plastik Cerrahi ve Kulak Burun Boğaz Klinikleri ile konsülte edilmiş, ancak hematolojik ve metabolik durumu cerrahi debridmana uygun bulunmamıştır.

Steroid kullanımı, hiperglisemi, nötropeni, ve sık transfüzyona bağlı aşırı demir yükünün varlığı gibi mukormikozis gelişimi için birden fazla risk faktörünü taşıyan hastamızın prognozu da kötü olmuştur. Hiperglisemisi kontrol altına alınamamış, cerrahi girişim yapılamamış ve antifungal tedavi başlanmasına rağmen genel durumu hızla bozularak kaybedilmiştir.

Sonuç olarak mukormikozis, hazırlayıcı etkenlerin varlığında şüphelenilmesi gereken, hızlı tanı ve uygun tedavi gerektiren, yüksek ölüm riski taşıyan bir hastalık olarak akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Sugar AM. Agents of mucormycosis and related species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p.2685-95.
2. Wiedermann BL. Zygomycosis. In: Feigin RD, Cherry JD, Demler GJ, Kaplan SL (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: ChurchillLivingstone; 2003. p.1222-25.
3. Gonzalez CE, Rinaldi MG, Sugar AM. Zygomycosis. Infect Dis Clin North Am 2002; 16: 895-914.
4. Kline MW. Mucormycosis in children: review of the literature and report of cases. Pediatr Infect Dis 1985; 4: 672-6.
5. Artis WM, Fountain JA, Delcher HK, Jones HE. A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic ketoacidosis: transferrin and iron availability. Diabetes 1982; 31: 1109-14.
6. Vazquez JA, Sobel JD. Fungal infections in diabetes. Infect Dis Clin North Am 1995; 9: 97-116.
7. Hopkins MA, Treloar DM. Mucormycosis in diabetes. Am J Crit Care 1997; 6: 363-7.
8. Johnson JT, Ferguson BJ. Infection-paranasal sinuses. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE (eds). Otolaryngology Head and Neck Surgery. 3rd ed. St. Louis: Mosby-Year Book Inc.; 1998. p.1107-18.
9. Weinberg JR, Smith A, Langley K, Gwavava NJ. Rhinocerebral mucormycosis diabetes mellitus and adrenogenital syndrome. Br J Clin Pract 1993; 47: 108-9.
10. Bhadada S, Bhansali A, Reddy KS, Bhat RV, Khandelwal N, Gupta AK. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis in type 1 diabetes mellitus. Indian J Pediatr 2005; 72: 671-4.
11. Pagano L, Offidani M, Fianchi I, et al. Mucormycosis in hematologic patients. Haematologica 2004; 89: 207-14.
12. Nussbaum ES, Hall WA. Rhinocerebral mucormycosis: changing patterns of disease. Surg Neurol 1994; 41: 152-6.
13. Şaşmaz İ, Binokay F, Tunalı N, Kılınc Y. Cardiac mucormycosis in a child with severe aplastic anemia: A case report. Ped Hematol Oncol 2006; 23: 433-7.
14. Atilla MH, İleri F, Köybaşıoğlu A, et al. Steroid induced rhinocerebral mucormycosis: Report of a case. Gazi Medical Journal 2001; 12: 29-32.
15. Aarset H, Aasarod K, Bergan U, Angelsen A. Acute renal infarction in a woman with slight asthma. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1711-2.
16. Aronoff SC. Zygomycosis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p.1025-26.
17. Coşkun H, Heper Y, Hızalan İ, Erişen L, Basut O, Akalin H. Rinoserebral Mukormikozis: Üç Olgu Sunumu. Türk Otolarengoloji Arşivi 2004; 42: 41-50.
18. Hafız G, Aktaş E, Uluğ T ve ark. Rinoserebral mukormikozis. Türk Otolarengoloji Arşivi 1999; 37: 46-50.
19. Chayakulkeeree M, Ghannoum MA, Perfect JR. Zygomycosis: the re-emerging fungal infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006; 25: 215-29.
20. Oran İ, Kalaycıoğlu S, Varer M, Yünter N, Alper H. Rinoserebral mukormikoziste MRG bulguları. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 1995; 1: 308-11.
21. Chan Y, Goldwater P, Saxon B. Successful treatment of cutaneous and subcutaneous zygomycosis in an immunosuppressed patient with aplastic anaemia. J Paediatr Child Health 2007; 43: 87-9.
22. Peltou RW, Peterson EA, Patel CK, Davis M. Successful treatment of rhino-orbitocerebral mucormycosis without exenteration. Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery 2001; 17: 62-6.