

COVID-19 Tedavisinde Metilprednizolon ve Tosilizumab Tedavisi Sonrası Gelişen Mukormikoz: Bir Olgu Sunumu

Mucormycosis After Methylprednisolone and Tosilizumab Therapy for COVID-19: A Case Report

 Esra Aybal¹,  Havva Kubat²,  Özgür Kulaçcı³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana, Türkiye.

²Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Farmakoloji Bölümü, Adana, Türkiye.

³Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, Adana, Türkiye.

ÖZ

SARS-CoV-2'nin neden olduğu koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19)'da hücrel immünitenin bozulması, nötropeni gibi faktörler, tedavide kullanılan glukokortikoid, antitoksin ilaçlarla farmakolojik immünyesyon mukormikoz gibi fırsatçı mantar enfeksiyonlarının çoğalmasını tetikleyebilir. Bu çalışmada 69 yaşında, tip II diyabetes mellitusu olan, kadın, şiddetli COVID-19 nedeniyle metilprednizolon ve tosilizumab tedavisi uygulanan, sonrasında mukormikoz gelişen olgu sunulmuştur. COVID-19 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitifliğinin 21. gününde, hastanın yüzünde tek taraflı şişlik farkedilmiştir. Palatum durumunda tespit edilen nekroze alandan biyopsi alınmış, histopatolojik incelemesinde mantar hifleri izlenmiştir. Doku kültüründe *Rhizopus orizae* üremiştir. İntravenöz (iv.) lipozomal amfoterisin B tedavisine ek olarak lezyona cerrahi debridman yapılmış, 48. günde hasta ölmüştür. Bu olgu sunumu ile şiddetli COVID-19 tedavisi sonrası fırsatçı enfeksiyonların gelişebileceğine, mukormikozun antifungal ilaç ve debridman tedavilerine rağmen hızla ilerlediğine dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: mukormikoz, glukokortikoid, tosilizumab, COVID-19

ABSTRACT

In coronavirus disease-2019 (COVID-19) caused by SARS-CoV-2, factors such as disruption of cellular immunity, neutropenia, pharmacological immunosuppression with glucocorticoid and anticytokine drugs used in the treatment may trigger the proliferation of opportunistic fungal infections such as mucormycosis. In this study, a 69-year-old female patient with type II diabetes mellitus, who was treated with methylprednisolone and tocilizumab due to severe COVID-19, and subsequently developed mucormycosis, is presented. On the 21st day of COVID-19 polymerase chain reaction (PCR) positivity, unilateral swelling was noticed on the face of the patient. A biopsy was taken from the necrotic area detected in the palatal durum, and fungal hyphae were observed in the histopathological examination. *Rhizopus orizae* was grown in tissue culture. In addition to intravenous (iv.) liposomal amphotericin B treatment, surgical debridement of the lesion was performed, and the patient died on the 48th day. With this case report, it is aimed to draw attention to the fact that opportunistic infections may develop after severe COVID-19 treatment, and that mucormycosis progresses rapidly despite antifungal drug and debridement treatments.

Keywords: mucormycosis, glucocorticoid, tocilizumab, COVID-19

Gönderim Tarihi: 08.06.2023 **Kabul Tarihi:** 24.04.2024

Correspondence: Uzm.Dr. Esra Aybal, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana, Türkiye.

E-mail: dresra938@hotmail.com

Atıf/ Cite as: Aybal E, Kubat H, Kulaçcı O. Mucormycosis After Methylprednisolone and Tosilizumab Therapy for COVID-19: A Case Report. Kocaeli Med J 2024;13(1): 85-88, doi: 10.5505/ktd.2024.21548

Copyright © Published by Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kocaeli, Türkiye.

GİRİŞ

Mukormikoz, genellikle bağışıklığı bozulmuş hastaları etkileyen, acil tedavi gerektiren, fırsatçı mantar enfeksiyonudur. *Rhizopus orizae*, bu hastalığa neden olan en yaygın mantar türüdür¹. Atmosferde bol miktarda bulunan, solunan hava ile alınan mantar sporları sinonazal floranın bir parçasıdır, normal işleyen immünolojik kaskadlar ile yok edilir. Kanser, diyabetes mellitus, kalıtsal immün yetmezlik gibi immunolojik yapının bozulduğu durumlar mantar hastalığına yakınlık oluşturur².

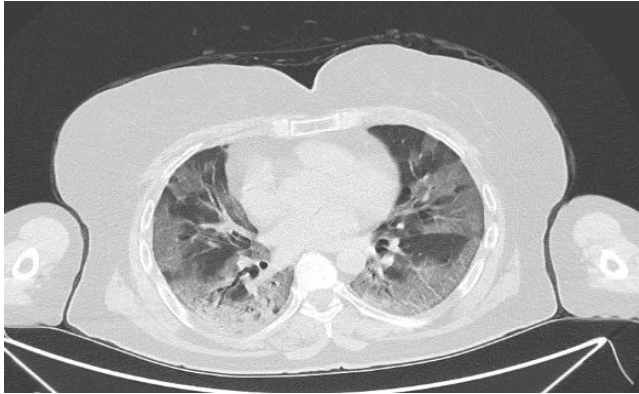
COVID-19'da şiddetli enflamatuvar eksüdasyon ile yaygın alveolar hasarın yanı sıra, lenfositlerde azalma ile birlikte immünsüpresyon vardır³. COVID-19'da immün değişiklikler, tedavide glukokortikoid, immünomodülatör ilaçların kullanımı, glukokortikoidlerin kan şekeri regülasyonunu bozması mantar enfeksiyon riskini artırabilir⁴.

İnvaziv mukormikoza bağlı ölüm oranları oldukça yüksektir⁵. Kafa içi tutulum olduğunda ölüm oranı %90'a kadar çıkmaktadır¹. COVID-19'lu kişilerde çoğu Hindistan'dan olmak üzere tüm dünyadan olgu bildirimleri yapılmıştır⁶.

Bu çalışmada nadir görülen bu olgu sunumu ile, şiddetli COVID-19'un tedavisi sırasında gelişen mukormikoza vurgu yapmayı, ölümcül seyreden hastalık hakkında katkıda bulunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

69 yaşında kadın hasta, Sars-CoV-2 PCR pozitifliğinin altıncı gününde nefes darlığı şikayeti ile acil servise başvurdu. Muayenede nabız 105 atım/dakika, kan basıncı 170/80 mmHg, vücut sıcaklığı 36 0C, solunum sayısı 30/dakikaydı. Parmak ucu probu ile ölçülen saturasyonu 85'di. Kardiyovasküler ve nörolojik muayene normaldi. Tip 2 diyabetes mellitus dışında ek hastalığı ve geçirilmiş ameliyatı yoktu. Çekilen toraks tomografide (BT) bilateral akciğerlerde yaygın buzlu cam alanları vardı (Resim1).



Resim 1. Toraks BT kontrastsız aksiyal kesit: Her iki akciğer alt loblarda fokal buzlu cam dansitesinde infiltrasyonlar.

C reaktif protein (CRP:172,4mg/l), ferritin (417,7µg/l), prokalsitonin (0,09µg/l) değerleri yüksek olan hastanın yoğun bakıma yatırılı yapılarak, yüksek akışlı oksijen desteği sağlandı. Ulusal Sağlık Bakanlığı COVID-19 tedavi rehberine göre favipiravir tablet 2*600 mg/gün oral, enoksaparin 2*4000 ünite/gün subkutan, levofloksasin 1*500mg/gün iv., piperasilin-tazobaktam 3*4,5 gram/gün iv. tedavileri uygulandı. 250 mg/gün pulse metilprednizolon iv. üç gün verildi, sonraki günlerde 3*40 mg/gün iv.

devam edildi. Takipnesi ve oksijen ihtiyacı azalmayan hastaya hematoloji tarafından makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) tanısı konularak interlekin-6 monoklonal antikoruna tosilizumab kullanılması önerildi. Sağlık Bakanlığı'ndan onay alınarak tosilizumab 400 mg iv. infüzyon şeklinde on iki saat arayla verildi. Yoğun bakıma yatışın 13. gününde oksijen ihtiyacı azaldı, 2 litre/dakika nazal oksijen tedavisine geçildi. 16. gün antibiyoterapi sonlandırıldı. Metilprednizolon dozu 2*40 mg/gün iv. alacak şekilde azaltılarak hasta servise devredildi. 21. gününde yüzünün sağ tarafında bukkal bölgede minimal şişlik farkedildi. Ciltte renk değişikliği, hiperemi, krepitasyon yoktu. Kontrol PCR negatifti. Serum CRP (314,9mg/l), ferritin (1410,6µg/l), prokalsitonin (1,5µg/l) değerleri yüksekti. Kulak burun boğaz (KBB) kliniğine konsülte edildi. Yapılan muayenede palatum normal ve nazal septumun solunda nekrotik görünümülü lezyon tespit edildi, biyopsi alındı. Çekilen maksillofasial BT'de sağ glob içerisinde koroidal hemoraji, sağ periorbital, maksiller yumuşak dokuda yaygın ödem, hava dansiteleri, sağ mandibular lojda ve boyun sağ yarısında yaygın amfizem, her iki maksiller ve sfenoid sinüslerde parsiyel havalanma kaybı, effüzyon mevcuttu (Resim 2). Göğüs cerrahi kliniğine konsülte edildi. Klavikula üzeri ve sağ mandibula civarında subkutanöz amfizem vardı, hemopnömotoraks yoktu. Göz muayenesinde bilateral kornea ve lens saydamdı, sağ periorbital bölgede eritem ve ödem mevcuttu, bilateral göz hareketleri olağandı. Biyopsi materyalinde nötrofilleri de içeren enflamatuvar hücreler, hematoksilen-eozin ve giemza ile boyanan geniş-septasız mantar hifleri izlendi (Resim 3). Doku kültüründe *Rhizopus orizae* üredi. Histopatolojik doğrulamadan sonra lipozomal Amfoterisin B 10 mg/kg iv. infüzyon tedavisine başlandı. 24. gün enfeksiyon parametrelerinin artışı nedeniyle meropenem 3*1 gr iv. infüzyon, vankomisin 1*1 gr iv. infüzyon tedavileri eklendi, KBB tarafından genel anestezi altında nekrotik bölgeye cerrahi debridman uygulandı. Postoperatif ekstübasyonu tolere edemedi. Sonraki günlerde entübe takip edildi. Nazogastrik sondadan enteral beslendi. 26. günde sol hemipleji (sol üst ve alt ekstremita kas gücü 2/5) gelişti. Çekilen beyin BT sağ posterior serebral arter dağılımına uyan bölgede subakut enfarkt ile uyumlu görünüm olarak raporlandı. Klinik ve radyografik bulgular invaziv rino-orbital-serebral mukormikoz için oldukça şüpheliydi. Karotis arterlerin dopler akım hızı ve spektrumları normaldi. Bilateral vertebral arterler açık, normal genişlikte olup, lümeninde normal kan akımı izlendi. 38. günde 37,5 0C ateşi oldu. Tedaviye kolistin 300 mg/gün iv. yükleme dozundan sonra 12 saat arayla 150 mg iv. idame tedavisi eklendi. 45. gün hipotansiyon gelişti. Pozitif inotrop desteği olarak iv. noradrenalin infüzyonu başlandı. Hastaneye yatışının 48. gününde septik şoka bağlı çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedildi.



Resim 2a

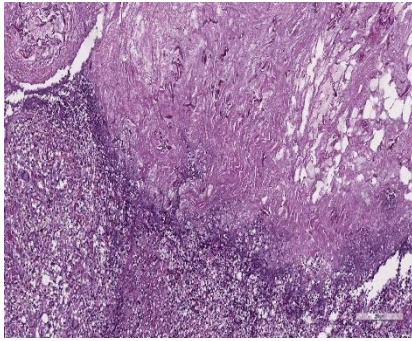


Resim 2b

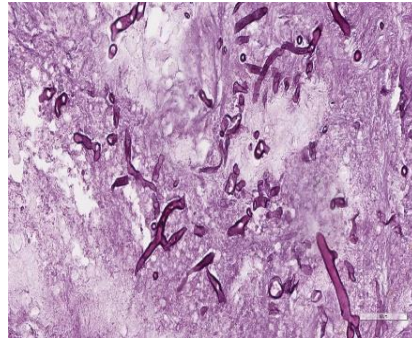


Resim 2c

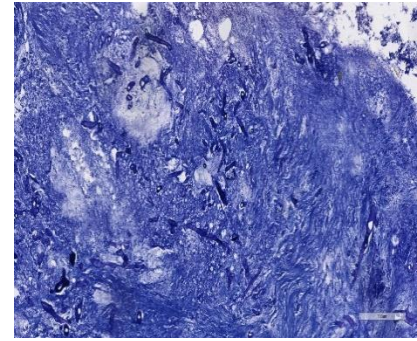
Resim 2. a,b,c. Maksillofasial BT kontrastsız aksiyal kesitler: Sağ glob içerisinde koroidal hemoraji mevcuttur. Sağ periorbital, maksiller yumuşak dokuda yaygın ödem, hava dansiteleri görünmektedir. Her iki maksiller ve sfenoid sinüslerde parsiyel havalanma kaybı, efüzyon mevcuttur.



Resim 3a



Resim 3b



Resim 3c

Resim 3. a,b,c. Damaktan nekroze alandan alınan doku biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesi.

a. Yoğun nötrofil polimorf lar bazıları 90 derece dallanan hifler. Hematoksilen-eozin boyama X100.

b. Bazıları 90 derece dallanan hifler. Hematoksilen-eozin boyama X100.

c. Bazıları 90 derece dallanan hifler. Gienza boyama X200.

TARTIŞMA

COVID-19'da mukormikoz nadir görülen, ancak fatal seyreden bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda COVID-19'lu mukormikoz olgularında önceden var olan DM, glukokortikoid alımı, tosilizumab kullanımı risk faktörleri olarak belirlenmiştir⁶. Rino-orbito-serebral mukormikozun tipik olarak diyabetli hastalarda geliştiği, tek taraflı yüz ödemi, proptozis, nekroza dönüşen palatal veya palpebral fistül görüldüğü bildirilmiştir⁵. Turhan Ö. ve arkadaşlarının bildirdiği mukormikoz tanılı kötü seyreden ölümlerle sonuçlanan hastanın diyabetik olduğu görülmektedir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada COVID-19'lu mukormikozis gelişen hastaların teşhisi sırasında diyabetik olduğu, diyabetin mukormikozda mortaliteyi arttıran bir faktör olduğu bildirilmiştir^{7,8}.

Mukormikozun yayılma hızı çok fazladır. Tedavide antifungal ilaçların başlanması ve mümkün olduğunda cerrahi debridman yapılması, antifungal tedaviye haftalar ila aylarca devam edilmesi önerilmiştir^{1,5}.

Bu olguda cerrahi debridman ve antifungal tedavi protokolleri uygulanmış, doku nekrozu tespit edildikten sonra hızla tedavi başlanmış fakat tüm bu müdahaleler hastalığı tedavi etmede yeterli olmamıştır.

Mukormikozda erken tanı ve tedavi önemlidir⁶. Werthman A. çalışmasında mukormikozun ayırt edici özelliği olan doku nekrozunun genellikle geç bir bulgu olduğunu belirtmiştir⁹. Bu olguda bukkal bölgede şişlik farkedildiğinde yapılan ayrıntılı muayenede damakta nekroze alan tespit edilmişti. Tanının zorluğu tedaviye başlamayı geciktirmektedir. Sistemik antifungal tedavinin erken başlatılmasının sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir². Mukormikozun yayılma hızı olağanüstü fazladır, tanıda saatlik gecikmeler bile ölüm oranını arttırmaktadır⁶. Bu çalışmada sunulan hastaya COVID-19 tedavisi için Sağlık Bakanlığı tedavi rehberinde önerildiği şekilde pulse metilprednizolon ve antisitokin tedavi uygulanmıştır¹⁰.

Glukokortikoidlerin COVID-19'da inflamasyon aracılı akciğer hasarını modüle edebileceği, böylece solunum yetmezliğine ve ölüme ilerlemeyi azaltabileceği öngörülerek kullanımı önerilmektedir¹¹. Öte yandan steroid tedavisi makrofaj migrasyonunu, fagositik aktiviteyi bozar, T hücre düzeyinde azalmaya neden olur, fırsatçı mantar enfeksiyonuna zemin hazırlar⁶. Yararlı etkilerinin yanında yan etkilerinin fazla olması nedeniyle steroid kullanımı hafif vakalarda önerilmez, yalnızca ventilatör ile takip edilen veya ek oksijene ihtiyaç duyan hastalarda önerilir¹¹. Bu olguda hastaneye yatışının 21. gününde yüzünde şişlik farkedildi ve üç gün pulse steroidden sonra tanı konulduğu güne kadar düşük doz da olsa metilprednizolon tedavisine devam edilmişti, tanı konulduktan sonra kesildi. Demiroğlu ve ark bildirdiği COVID-19 tedavisi sonrası gelişen iki mukozmikoz vakasında da hastalar diyabetikti, tedavisinde 1000mg 3 gün steroid tedavisi verilmişti. Mukormikozun erken tanısı glukokortikoid tedavisinin akılcı olarak kullanılmasına yardımcı olacaktır.

Bu olguda COVID-19 tedavisi başarılı yönetilmiş, pulse metilprednizolon ve tosilizumab tedavisi ile hastanın kliniğinde iyileşme sağlanmış, oksijen ihtiyacı azalmıştı. Ancak gelişen komplikasyonlar nedeniyle hastada sağkalım sağlanamadı. Hastanın kronik diyabetinin olması, COVID-19 tedavisi için steroid, antisitokin tosilizumab kullanımı ile bağışıklığının baskılanmış olması mukormikoz gelişmesinde risk faktörleriydi. Yüz ağrısı, orbital şişlik gibi belirtilerde bu tanıdan şüphelenilmelidir. Bu olguda geç bir belirti olan doku nekrozu görüldükten sonra tedavi hızlı başlanmış, cerrahi debridman ve lipozomal amfoterisin B uygulanarak doğru tedavi protokolü uygulanmıştı. Ancak COVID-19'a bağlı yaygın akciğer hasarı olan hastanın ameliyat sonrası ekstübe edilememesi, hemipleji gelişmesi, enfeksiyon parametrelerinin yüksek seyretmesi, böbrek fonksiyonlarının bozulması gibi komplikasyonlar nedeniyle hasta kaybedildi. COVID-19'da hastalığın orta ve sonraki aşamalarında, özellikle ağır hasta bireylerde mantar enfeksiyonu gelişebileceğinin farkındalığı önemlidir.

Bu olgu sunumu ile şiddetli COVID-19 'un başarılı seyreden tedavisi sırasında mukormikoz gelişmesi nedeniyle kaybedilen hastanın laboratuvar, radyolojik, klinik seyri paylaşılarak, enfeksiyon yönetiminin zorluğu vurgulanmıştır. Burada dikkat çekilmek istenen nokta COVID-19 tedavisinde fırsatçı mantar enfeksiyonlarının önlenmesi için glukokortikoidlerin ve immunsupresan ilaçların akılcı kullanımı sağlanmalı, bu ilaçların kullanımı sırasında hastalar sürekli izlenmeli, profilaktik antifungal tedavi protokolleri multidisipliner çalışma ile değerlendirilmelidir.

Araştırmacıların Katkı Oranı: Konsept ve tasarım: E.A., H.K., veri toplama: E.A., H.K., Ö.K., analiz ve sonuçların yorumlanması: E.A., H.K., Ö.K., taslak yazının hazırlanması: E.A., H.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından herhangi bir finansal destek kullanılmamıştır.

Hasta onamı: Çalışma öncesinde hastanın ailesinden bilgilendirilmiş yazılı onam alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisowa TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41(5): 634-653.
2. Deutsch PG, Whittaker J, Prasad S. Invasive and Non-Invasive Fungal Rhinosinusitis-A Review and Update of the Evidence. *Medicina* 2019; 55(7):319.
3. Sharma S, Grover M, Bhargava S, Samdani S. Post coronavirus disease mucormycosis: a deadly addition to the pandemic spectrum. *The Journal of Laryngology&Otolaryngology* 2021; 135(5):442-447.
4. Yılmaz B, Sezer BE, Günkaya M, Onar LÇ, Sivri F. Yoğun Bakımda COVID-19 Pnömonili Hastalarda Tosilizumab Kullanımı: Olgu Serisi 2020; 18(1):63-68.
5. Cornely OA, Izquierdo A, Arenz D, Chen CA. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infectious Diseases* 2019;19(12):e405-e421.
6. Singh AK, Singh R, Joshi SR, Misra A. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research* 2021; 15(4):102146.
7. Turhan Ö, İnan D, Saba R, Günseren F, Mamikoğlu L. *ANKEM Derg* 2004; 18(4):228-230.
8. Dubey S, Mukherjee D, Sarkar P, Mukhopadhyay P, Barman D, Bandyopadhyay M, et al. COVID-19 associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis: An observational study from Eastern India, with special emphasis on neurological spectrum *Diabetes & Metabolic Syndrome* 2021; 15:102267.
9. Wertman A. Mucormycosis with orbital compartment syndrome in a patient with COVID-19. *Am J Emerg Med* 2021; 42:(264):e5-264.e8.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19, Antisitokin- antiinflamatuvar tedaviler, koagulopati yönetimi rehberi. 11.7 Kasım 2020.
11. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell Louise et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:693-704.
12. Demiroğlu YZ, Ödemiş İ, Oruç E, Özer F, Ulaş B, Canpolat ET ve ark. COVID-19 enfeksiyonu sonrası gelişen iki rino-orbito-serebral mukormikoz olgusu. *Mikrobiyol Bul* 2021;55(4):673-682.