

Mukormukozisli iki pediatrik hasta

İbrahim BAYRAM (*), Atıla TANYELİ (*), Shafik DOSSAJİ (*), İlgen ŞAŞMAZ (*), Aysun UĞUZ (**), Melek ERGİN (**), Süreyya SOYUPAK (***)

SUMMARY

Two pediatric patients with mucormycosis

Mucormycosis is a rare, opportunistic infection caused by Mucorales, class Zygomycetes. It produces fatal infections in immunocomprised patients in the childhood. We describe two case of rhinocerebral mucormycosis in neutropenic patients with relapses.

Case 1 (AD); 13 year-old-boy was diagnosed as acute lymphoblastic leukemia (ALL) and treated with BFM-95 protocol. He relapsed on his 21st month of maintenance therapy. Bone marrow aspiration showed acute myeloblastic leukemia (AML) and started AML treatment. After first induction therapy, he had suffered from febrile neutropenia. On 17th day of hospitalization, he had oral infection and biopsy specimen showed mucor infection.

Case 2 (ZA); 14 year-old-girl. Bone marrow transplantation was done because of relapsed ALL. On 12st day after transplantation, she had had neutropenic period with necrotic lesion on her soft and hard palate with the diagnosis of mucor infection.

Key words: Mucormycosis, child

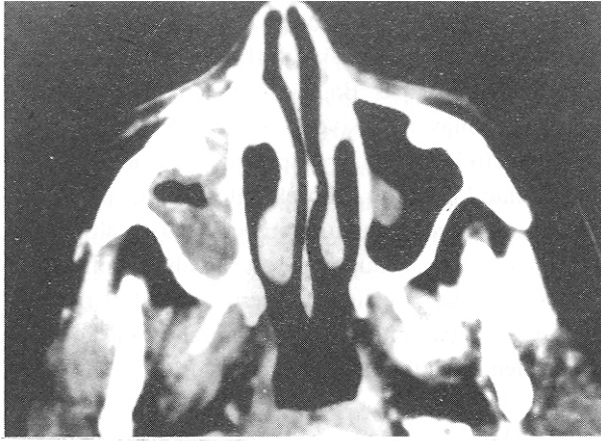
Anahtar kelimeler: Mukormikoz, çocuk

Kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçlar bağışıklık sistemini etkileyerek infeksiyonların artmasına neden olmaktadır. Kullanılan kemoterapi ilaçlarının çoğu, bir yandan bölünme hızı yüksek habis hücreler üzerinde etkili olurken, diğer yandan normal organ ve dokulardaki hücrelere de zarar vermektedir. En çabuk etkilenen organlar deri ve mukozalardır. Buradaki bariyerin bozulması sonucunda infeksiyonların yayılması kolaylaşır. İmmün sistemi baskılanmış çocuklarda Gram (+), Gram (-) bakteriler, viral etkenler, parazitik infestasyonlar ve mantar infeksiyonları normal kişilere göre çok daha kolay gelişir ve ağır seyreder⁽¹⁾.

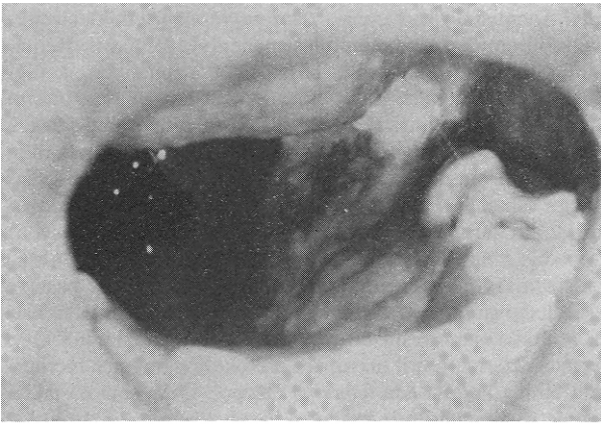
Mukor; fırsatçı bir mantar olup, damar invazyonu, trombozis ve nekrozla karakterize bir infeksiyon yapar. İnhalasyonla ve oral yolla bulaşır. Mukor sporlarına oldukça sık maruz kalınmakla birlikte sağlıklı kişilerde nadiren hastalık yapar. Bağışıklık sistemi bozuk çocuklarda daha kolay infeksiyona neden olabilir. Diyabet, habis hastalıklar, organ transplantasyonu, immün baskılayıcı ilaç kullanımı, böbrek yetersizliği, malnütrisyon, ileri derecede yanıği olan çocuklar risk altındadır. En sık rinoserebral mukor görülür. Daha az olarak da pulmoner, gastrointestinal, dissemine ve deri mukoru görülür⁽²⁻⁵⁾. Bu amaç ile kliniğimizde tanı konarak takip edilen iki mukorlu olguyu sunuyoruz.

OLGULAR

Olgu 1: 13 yaşında erkek, bir yıldır düzelmeyen öksürük, halsizlik ve gece terlemesi şikayetiyle çeşitli ilaç tedavisi görmüş. Anemisinin saptanması üzerine yapılan tetkikler sonucunda lösemiden şüphelenilmesi nedeniyle Pediatrik Hematoloji-Onkoloji polikliniğine başvurmuş. Yapılan kemik iliği incelemesi sonucunda mikst lineage akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı konmuş. BFM-95⁽⁶⁾ protokolüne göre yüksek riskli grubta yer alan hasta, idame tedavisinin 21. ayında rutin kontrolünde yapılan kemik iliği incelemesi sonrasında relaps olduğu saptandı. Hastaya bir kür geç intensifikasyon tedavisi verildi. İki hafta sonra yapılan kontrol tetkiklerinde remisyona girmediği anlaşıldı. Hastanın akut miyeloid lösemiye (AML) transformasyon gösterdiği saptandı. Bunun üzerine hastaya AML tedavisi başlandı. birinci indüksiyon tedavisini alan hasta, tedavi sonrasında da nötropeniye girdi. Ateşini 38°C'yi geçmesi üzerine febril nötropeni protokolü gereğince merope-nem 60 mg/kg/gün'den tedaviye eklendi. Daha sonraki takiplerinde gastroenteriti de başlayan hastaya sıvı ve elektrolit kayıpları iv. yoldan karşılandı. Yapılan parazitolojik inceleme sonucunda amip trofozoidleri saptanan hastaya 30 mg/kg/gün'den ornidazol verildi. Yapılan fizik incelemesinde akciğer infeksiyonu ve oral mukozitisi saptanan hastaya sırasıyla van-komisin (40 mg/kg/gün) ve asiklovir 25 mg/kg/gün olacak şekilde başlandı. Pansitopenisi devam eden hastaya sitokin desteğine rağmen (granülosit koloni stimüle eden faktör (G-CSF) 500 bin Ü/kg)⁽⁷⁾ nötropenisinde değişiklik olmadı ve eritrosit



Resim 1, 2. 1. olguda nekrotik bölge ve tomografide sinüsitis.

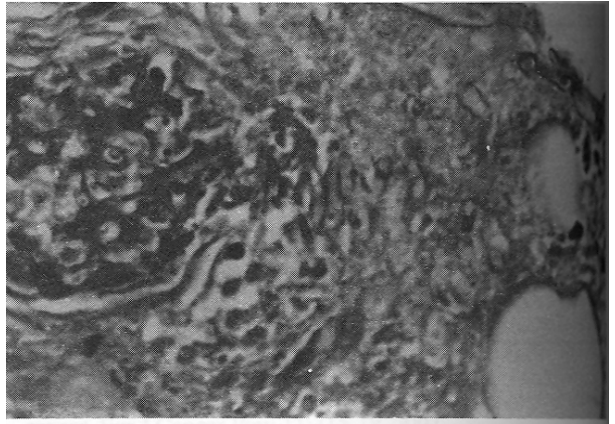


Resim 3. 2. olgu'da nekrotik bölge.

ve trombosit destekleri hemen her gün yapılmaya devam edildi. Febril nötropenin 5. gününde (yatışının 15. günü) amfoterisin-B (3 mg/kg/gün) başlandı. Yatışının 17. gününden itibaren ağız yaraları çok ağırlaştı. Yumuşak damak-sert damak civarında nekrotik görünümde lezyon belirmeye başladı. Daha sonra hastanın yüz, paranasal sinüsler ve orbitaya doğru uzanan şişlik, kızarıklık ve bu alanda ağrıları oldu. Boğaz ve kan kültürlerinde streptokok (*Streptokok pyogenes* ve



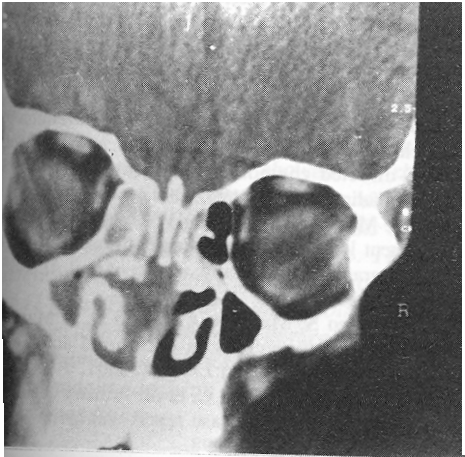
Resim 4. (Olgu 1) Deri altı dokuda ve ülser alanı mukor hifaları görülüyor (H-EX400).



Resim 5. (Olgu 2) Nekrotik dokuda mukor hifaları (H-EX400).

Streptokok anginosus) üredi ve kullanılan antibiyotiklere duyarlıydı. Maksillo-fasiyal tomografide nazal kavitede saptanan yumuşak doku dansitesindeki lezyonlar mantar infeksiyonu ile uyumlu bulundu. Bunun üzerine lezyondan alınan biyopsi mukor infeksiyonu olarak rapor edildi. 20 gün amfoterisin-B tedavisi alan hasta tüm desteklere rağmen infeksiyonun ilerlemesi nedeniyle kaybedildi.

Olgu 2: 14 yaşında kız, 11 yaşında ALL- L2 tanısı konan ve BFM-95⁽⁶⁾ protokolüne göre standart risk grubunda tedavisi tamamlandıktan 8 ay sonra relaps gelişen hasta yüksek risk grubunda değerlendirilerek kemoterapi başlandı. Hastanın HLA doku antijenlerinin kardeşi ile % 100 uyması nedeniyle allojenik kemik iliği transplantasyonuna hazırlandı. Bu süre içinde hastaya 5 blok kemoterapi uygulandı. Hasta 3 kez febril nötropeni tedavisi gördü. Santral sinir sistemi tutulumu saptanan hastaya radyoterapi ve gümüşü lumbal ponksiyon yapılarak üçlü kemoterapi uygulandı (metotraksat (12 mg), Sitozin arabinosid (30 mg), prednizolon (10 mg))^(6,8,9). Hastaya benzydamin, klorheksidinli lokal antiseptik solüsyonlar ve nistatin'le ağız bakımı yapıldı. Hazırlık rejimi olarak busulfan (total doz; 14 mg/kg) ve siklofosamid'le (total doz; 120 mg/kg) yapıldı. Kemik iliği infüzyonu yapıldıktan sonra lökosit engraftment'i 21. günde, trombosit ise 11. günde gerçekleşti. "Graft Versus Host" profilaksisi olarak metotraksat ve sik-



Resim 6, 7, 8. Olgu 2 Aksiyal ve koronal bilgisayarlı tomografi. Mukor enfeksiyonu, sinusitis ve kemik yapılarında dekstrüksiyon.

Isosporin-A kullanıldı. Kemik iliği infüzyonundan 1 gün sonra flukonazol (1 mg/kg/gün), seftazidim (100 mg/kg/gün, isepamisin (15 mg/kg/gün), trimetoprim-sulfometoksozol (10 mg/kg/gün) başlandı. Kemik iliği infüzyonundan 5 gün sonra granülosit-makrofaj uyarıcı faktör 5 µg/kg'dan ilave edildi. Aynı dönemde hastanın ateşi ve gastroenteriti gelişti. Daha sonra tabloya ağız içinde aftöz lezyonlar eklendi.

Yumuşak damak ve sert damakta nekrotik lezyonu tesbit edildi. Kemik iliği in-füzyonundan 10 gün sonra aniden hipotansiyonları gelişen hastaya 5 ug/kg/dk'dan dopamin infüzyonu başlandı. Bu dönemdeki Hct % 15, beyaz küre 200 /mm³, trombosit ise 10.000 /mm³ idi. Eritrosit, trombosit, plazma, dekstran solüs-yonu, serum fizyolojik ile sıvı replasmanı yapıldı. Santral ve-nöz basınç ölçümü yapılarak sıvı ihtiyacı karşılandı. Damak-taki lezyondan yapılan biyopsi sonucunda mukor enfeksiyonu saptanan hastaya amfoterisin-B (3 mg/kg/gün) başlandı. Daha sonraki takiplerinde enfeksiyon bulguları gerileyen hastaya toplam 60 gün amfoterisin-B tedavisi verildi. 2 aydır hasta ilaçsız takipte olup herhangi bir şikayeti yoktur. Hastanın bir yıl kadar sonraki takibinde akut lösemisi tekrarladı. Uygula-nan kemoterapi ile remisyona girmede ve sonrasında hasta kaybedildi.

TARTIŞMA

Mukor, hifa ve spor şekli olan bir mantardır. Dünyada yaygın olup, taze sebze, meyve ve bayat ekmekte bulunur. Toprakta kolayca elde edilebilir. Laboratuvar şartlarında 37°C'de inkübe edildiğinde beyaz, gri veya kahverengimsi hifalar kolayca görülür. Uygun boyalarla boyandığında ince duvarlı, septasız, düzensiz, sağa açılanma gösteren hifalar görülür. Kişiden kişiye geçtiği ile ilgili bir kanıt yoktur (2). Rinoserebral mukor hastalığın en sık görülen formudur. İnfeksiyon burun kıvrımlarında veya sert damakta siyah-kahverengi skar şeklinde görülür. Mantar yavaş yavaş büyür ve paranasal sinüslere yayılır. Yayılma sinirler, kan damarları, kıkırdak, yüz ve orbita kemikleri, meningesler ve beynin frontal lobuna doğru olur. Başlangıç semptomları tek taraflı baş ağrısı, burun tıkanıklığı ve kanaması, periorbital şişlik ve uyuşukluk, proptozis, göz hareketlerinde kısıtlanma ve körlük olabilir. Radyolojik incelemelerde; Paranasal sinüslerde yaygın duman şeklinde görünüm, kemiklerde haraplanma saptanır. Tanı, alınan biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde septasız hifaların görülmesi ile konur. Pulmoner mukor; rinoserebral mukorla ilişkili olabilir veya sporların inhale edilmesiyle meydana gelebilir. Pulmoner tromboz, pulmoner damarlarda invazyon, tıkanıklık, infarkt ve nekrozla karakterizedir. Ateş, plöritik göğüs ağrısı ve hemoptizi görülür. Gastrointestinal, dissemine ve deri mukoru da görülmektedir. Derinin mukor enfeksiyonu, elastik bandaj kullanımıyla ilişkilidir. Mukor tedavisinde amfoterisin-B iki veya üç süre ile 1-3 mg/kg/gün kullanılır (7).

Ryan ve ark., rinoserebral zigomikozlu iki olgu rapor etmişler. Bunlarda yüzde ağrı ile başlayıp kranyal sinir felci, kavernöz sinüste tromboz, diabetes insipidus ve konvülzyonlar gelişmiş. Her iki olguya cerrahi debrüt-

man yapılmış. Sistemik olarak ve lezyona lokal amfoterisin-B uygunmasına rağmen her ikisi de 9 gün içinde kaybedilmiş⁽¹⁰⁾. Linder ve ark., prematüre bir infantta, kontamine elastik bandaj kullanımını sonunda deride mukor infeksiyonu gelişen bir olgu bildirmişler. Sistemik amfoterisin-B ile tedaviyi başarmışlar⁽¹¹⁾. Kang ve ark., akut lösemili bir olguda sadece kasta meydana gelen bir mukor olgusu bildirmişler⁽¹²⁾. Chen ve ark., lösemi tanısı alan ve hastalığın kendisinin veya tedavi sırasında komplikasyon gelişen 19 hastada beyin tomografisi ve beyin MRG incelemesi yapmışlar. Bu hastaların dördünde infeksiyon saptamışlar (*ikisi bakteriyel, ikisi de mantar infeksiyonu*). Bunlardan birinin mukor infeksiyonu olduğunu saptamışlar⁽¹³⁾. Figueroa ve ark., zigomikozis infeksiyonu saptanan, tip I diyabetli ve sistemik lupuslu iki hastayı cerrahi debrütman ve sistemik amfoterisin-B ile tedavi etmişler⁽¹⁴⁾. Lester, 1986 yılında Etyopyalı 1088 diyabetli çocuğun 8'inde infeksiyon saptamış. Bunların biri mukor tanısı almış⁽¹⁵⁾. Sims ve ark., ALL'li, şiddetli trombositopenisi olan, mide barsak sisteminden, deriden kanayan ve serebral arterlerde tıkanıklığı olan bir olguda rinoserebral saptamışlar⁽¹⁶⁾. Bizim olguların her ikisinde de rinoserebral mukor saptandı. Erişkine oranla çocukluk çağında daha nadir olarak saptanan bu mantar hastalığı için amfoterisin-B kullanmamıza rağmen, bu ilaç tek başına yeterli olmadı. İkinci olguya yara debrütmanı yapıldıktan sonra yanıt alındı. Bu nedenle, bu invaziv mantar hastalığının tanısı konulduktan sonra kısa süre içinde antifungal ilaca ek olarak yara debrütmanı yapılması hayati öneme sahiptir.

Sonuç olarak; kemoterapi verilen hastalarda immün süpresif oldukları için çok nadir görülen çeşitli fırsatçı infeksiyonlar da görülmektedir. Bu tür invaziv mantar infeksiyonlarında tanı, tedavi ve cerrahi girişimde gecikme olması durumunda hastanın kaybedilmesi kaçınılmazdır.

KAYNAKLAR

- Alexander SW, Walsh TJ, Freifeld AG, Pizzo PA:** Infectious complications in the pediatric cancer patient. In Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven 1239-1283, 2002.
- Aronoff SC:** Mucormycosis. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Nelson Textbook of Pediatrics. Copyright, by W.B Saunders Company p; 945-946, 2000.
- Mooney JE, Wanger A:** Mucormycosis of the gastrointestinal tract in children: Report of a case and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 12:872-876, 1993.
- Shah PD, Peters KR, Reuman PD:** Recovery from rhinocerebral mucormycosis with carotid artery occlusion: A pediatric case and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 16:68-71, 1997.
- Richardson MD, Warnock DW:** Fungal infection, diagnosis and management. Blackwell Scientific Publications, Second Edition, Reprinted p:160-166, 1998.
- Riehm H, Schrappe M, Reiter A, et al:** Therapiestudie ALL-BFM 95. Medizinische Hochschule Hannover (Personal communication).
- Welte K, Riehm H:** Granulocyte colony-stimulating factors in children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 337:1320-1321, 1997.
- Schrappe M, Reiter A, Henze G, et al:** Prevention of CNS recurrence in childhood ALL: results with reduced radiotherapy combined with CNS-directed chemotherapy in four consecutive ALL-BFM Trials. *Klin Pädiatr* 210:192-199, 1998.
- Schrappe M, reiter A, Ludwig W-D, et al:** Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of antracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood* 95:3310-3322, 2000.
- Ryan M, Yeo S, Maguire A, Webb D, O'Marcaigh A, et al:** Rhinocerebral zygomycosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Pediatr* 160(4):235-238, 2001.
- Linder N, Keller N, Huri C, et al:** Primary cutaneous mucormycosis in a premature infant: case report and review of the literature. *Am J Perinatol* 15(1):35-38, 1998.
- Kang CM, Kim HS, Song KS, Lee HJ, et al:** Localized muscular mucormycosis in a child with acute leukemia. *Jpn J Clin Oncol* 27(5):357-360, 1997.
- Chen CY, Zimmerman RA, Faro S, et al:** Childhood leukemia: central nervous system abnormalities during and after treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 17(2):295-310, 1996.
- Figueroa-Damian R, Torres-Gonzales FE:** Zygomycosis in childhood. A report of 2 cases. *Bol Med Hosp Infant Mex* 50(11):813-818, 1993.
- Lester FT:** Childhood diabetes mellitus in ethiopians. *Diabet Med* 278-280, 1986.
- Sims DG, Scott DJ, Noble TC:** Multiple major cerebral artery thromboses with profound thrombocytopenia in acute leukemia. *Arch Dis Child* 51(1):74-77, 1976.