



İnvaziv Zigomikozun Eşlik Ettiği Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Olgusu

A Case of Small Cell Lung Cancer Associated with Invasive Zygomycosis

Evrım Eylem Akpınar,¹ Derya Hoşgün,¹ Başar Kaya,² Hande Ezeraslan,³ Semra Tunçbilek,⁴ Handan Doğan,⁵ Meral Gülhan¹

Özet

İnvaziv bir fungal enfeksiyon olan zigomikoz, progresif seyrederek ve sıklıkla mortalite ile sonuçlanır. Diabetes mellitus ve malign hematolojik hastalıklar en sık görülen predispozan risk faktörleridir. Zigomikoz, solid tümörlerle birlikte nadiren görülür. Bu yayında sunulan olguya, sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanseri tanısı ile kemoradyoterapi başlandı. Hasta radyasyon özofajiti nedeniyle oral deksametazon kullanıyordu ve diabetes mellitusu vardı. Hasta, üçüncü kür kemoterapi sonrasında göz çevresinde ağrı yakınmasıyla başvurdu. Sert damakta nekroz tespit edildi ve biyopsi alındı. Biyopsi materyalinin incelemesinde dallanan hifalar görüldü ve kültürde *Rhizomucor spp.* üredi. İnvaziv zigomikoz tanısıyla kombine sistemik antifungal, topikal antifungal ve cerrahi debridman uygulandı. Tedaviyle belirgin klinik düzelme izlendi. Bu yazının amacı küçük hücreli akciğer kanserli bir olguda; sert damakta gelişen, cerrahi debridman, topikal ve sistemik antifungal tedaviyle seyri iyi olan bir invaziv zigomikoz olgusunu sunarak, solid tümörlerle birlikte nadir görülen bu klinik tablonun önemini vurgulamaktır.

Anahtar Sözcükler: Akciğer kanseri, invaziv fungal enfeksiyon, kombine tedavi.

Abstract

Zygomycosis is an invasive fungal infection with a progressive clinical course and commonly concluding with mortality. Diabetes mellitus and malignant hematological diseases are the most common predisposing risk factors. It is rarely associated with solid tumors. Concomitant chemoradiotherapy had been applied to the presented patient with the diagnosis of limited small cell lung cancer. He had diabetes mellitus and was using dexamethasone for radiation esophagitis. He admitted with the complaint of periorbital pain after the third cycle of chemotherapy. Palatal necrosis was detected and a biopsy was taken from the lesion. Branching hyphae were observed on the microscopic evaluation and *Rhizomucor spp.* proliferated on culture. He was diagnosed with invasive zygomycosis and was treated with combined systemic antifungal treatment and topical antifungal in addition to surgical debridement, which resulted in near-complete healing. The aim of this report was to emphasize the clinical importance of invasive zygomycosis, which is rarely seen with solid tumors by presenting a case that had a favorable clinical course by means of combined systemic antifungal treatment and surgical debridement.

Key words: Lung cancer, invasive fungal infection, combined treatment.

¹Ufuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

²Ufuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

³Ufuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak-Burun-Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

⁴Ufuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

⁵Ufuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

¹Department of Chest Diseases, Ufuk University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

²Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Ufuk University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

³Department of Ear-Nose-Throat, Ufuk University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

⁴Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Ufuk University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

⁵Department of Pathology, Ufuk University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Submitted (Başvuru tarihi): 13.12.2014 Accepted (Kabul tarihi): 27.03.2014

Correspondence (İletişim): Evrım Eylem Akpınar, Ufuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

e-mail: drevrimeylem@gmail.com



Zigomikoz, Mucorales takımında bulunan *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor* ve *Absidia* cinsi küf mantarlarının neden olduğu progresif ve mortal seyreden invazif bir fungal enfeksiyondur (1). Zigomikoz için predispozan risk faktörleri; diabetes mellitus, malign hematolojik hastalıklar, kök hücre ve organ nakli, nötropeni, majör travma, immünsupresif ilaç kullanımı, HIV enfeksiyonu ve kronik karaciğer hastalığıdır. Bu enfeksiyonun ayırıcı özelliği damar invazyonunu takip eden doku nekrozu ve trombozudur, önemli morbidite ve mortalite nedenidir (2). Mukormikoz, anatomik lokalizasyona göre altı tipte enfeksiyona yol açar. Bunlar rinocerebral, pulmoner, kutanöz, gastrointestinal, dissemine form ve endokardittir. Kemik ve periton gibi sıra dışı lokalizasyonlarda da enfeksiyon görülebilir (3). Lokalizasyondan bağımsız olarak enfeksiyon hızlı progresyon gösterir ve agresif antifungal tedavi uygulanmaz, cerrahi debridman yapılmaz ve altta yatan risk faktörleri düzeltilmezse ölümcül seyreder. Bu yazının amacı küçük hücreli akciğer kanserli bir olguda; sert damakta gelişen, cerrahi debridman, topikal ve sistemik antifungal tedaviyle seyri iyi olan bir invazif zigomikoz olgusunu sunarak, solid tümörlerle birlikte nadir görülen bu klinik tablonun önemini vurgulamaktır.

OLGU

Elli beş yaşında erkek hasta acil servise hemoptizi, öksürük, balgam ve sol yan ağrısı şikâyeti ile başvurdu. Özgeçmişinde diyetle regüle olan diabetes mellitus ve 50 paket/yıl sigara öyküsü mevcuttu. Postero-anterior akciğer grafisinde (22/04/2013) sol alt zonda homojen dansite artışı saptanması (Şekil 1) üzerine toraks bilgisayarlı tomografi (BT) istendi. Toraks BT'de (22/04/2013) sol akciğer alt lob laterobazal segmentte, sol hilus ile ilişkili 60x65 mm çapında kitle lezyonu izlendi (Şekil 2). Transtorasik iğne biopsi sonucu küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) olarak geldi. Pozitron emisyon tomografi-BT (PET-BT) ve kranial magnetik rezonans grafi (MR) istendi. Kranial MR normal saptandı. PET-BT'de sol akciğer üst lob posterior segmenti kaplayan 6 cm olarak ölçülen kitle lezyonunda belirgin FDG tutulumu (SUVmax:14,4) saptandı.

Sınırlı evre KHAK olarak evrelenen hastaya 29/04/2013 tarihinde eş zamanlı kemoradyoterapi başlandı. Radyoterapinin 8. gününde gelişen radyasyon özafajiti nedeniyle oral deksametazon başlandı. Hasta 3. kür etoposid-cisplatin kemoterapisinden bir hafta sonra ateşinin 38,5 °C olması üzerine acil servise başvurdu. Beyaz küre (BK): 1100/mm³, nötrofil: 600/mm³ olarak saptandı. Hastanın 21/06/2013 tarihli akciğer grafisinde belirgin

regresyon izlendi, infiltrasyon izlenmedi (Şekil 3). Febril nötropeni tanısıyla yatırıldı. Sefepim ve granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) verildi. Hastanın ateşi düştü, BK ve nötrofil sayısı düzeldi ancak sol göz çevresinde ağrısı başladı. Göz muayenesi normal olan hastanın ağrısı arttı ve damağa da yayılması üzerine Kulak-Burun-Boğaz (KBB) bölümünden konsültasyon istendi. KBB muayenesinde sert damakta nekroz izlendi (Şekil 4). Hastaya mantar enfeksiyonu ön tanısıyla Enfeksiyon Hastalıkları bölümünce liposomal amfotericin-B başlandı. Deksametazon kesildi. KBB bölümünce sert damaktaki lezyondan ve maksiler sinüs mukozasından biyopsi alındı. Biyopsi materyalinin incelemesinde dallanan hifalar görüldü (Şekil 5). Kültürde *Rhizomucor spp.* üredi. Liposomal amfotericin-B dozu Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü'nün önerisiyle kademeli olarak 10 mg/kg/güne çıkıldı ve tedaviye posakonazol 2x400 mg eklendi. Plastik cerrahi ve KBB bölümünce cerrahi debridman yapıldı. Oral alımının yetersiz oluşu nedeniyle hastaya perkütan gastrostomi açıldı. Liposomal amfotericin-B tedavisi Enfeksiyon Hastalıkları'nın önerisiyle 21. gününde kesildi ve ilgili bölümlerin önerileri alınarak hasta taburcu edildi. Oral posakonazol ve topikal amphotericin B tedavisi 8 haftaya tamamlandı. Sert damaktaki nekrotik alanda belirgin düzelme izlendi (Şekil 6). Oral alımı düzeldiği için 15/11/2013 tarihinde gastrostomisi kapatılan hasta halen tedavisiz takiptedir.

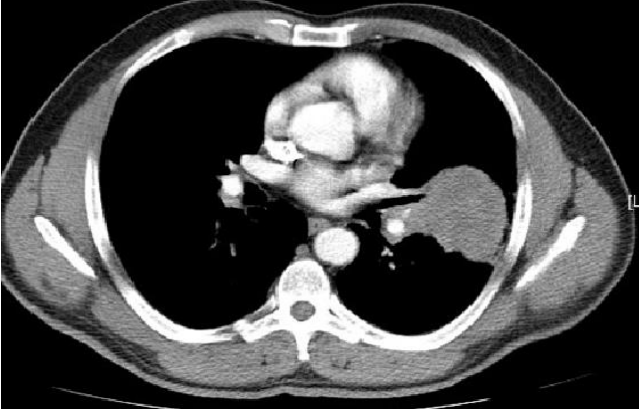


Şekil 1: Postero-anterior akciğer grafisinde sol alt zonda homojen dansite artışı.

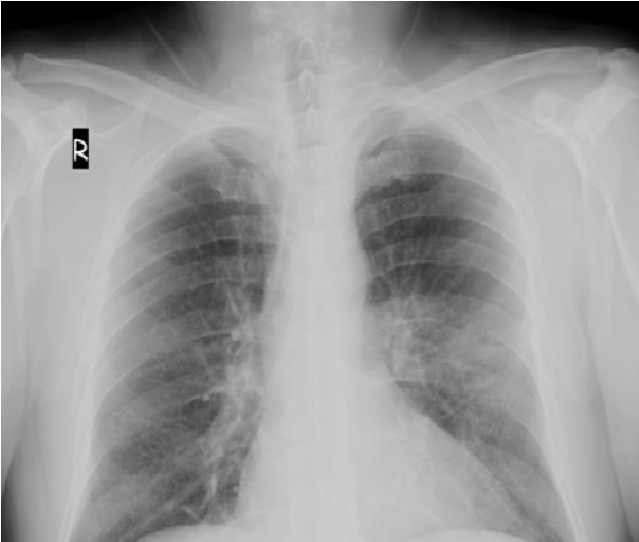
TARTIŞMA

Zigomikoz yüksek oranda morbidite ve mortaliteye sahip, harap edici bir enfeksiyondur (4). Altta yatan hastalıklar arasında hematolojik malignite (5) ve diabetes mellitus (6)

başı çekmektedir. Ülkemizden bildirilen zigomikoz olgularını derleyen retrospektif bir çalışmada da en sık görülen predispozan faktörlerin diabetes mellitus (%49) ve hematolojik malignite (%39.7) olduğu izlenmiştir (1).



Şekil 2: Toraks BT'de sol akciğer alt lob laterobazal segmentte, sol hilus ile ilişkili 60x65 mm çapında kitle lezyonu.



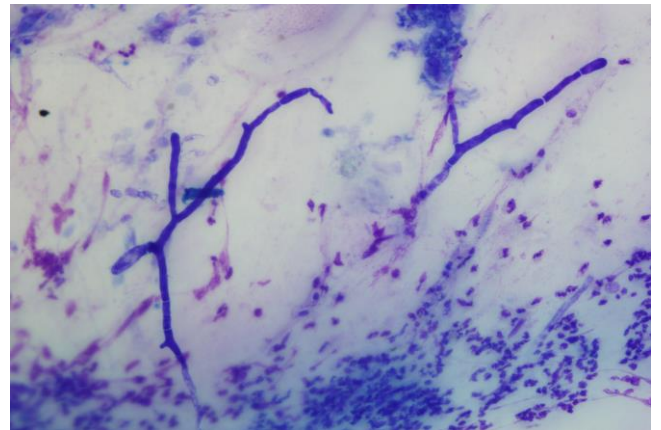
Şekil 3: Üçüncü kür kemoterapi sonrası akciğer grafisinde belirgin regresyon.



Şekil 4: Sert damakta orta hatta sınırlı nekroz.

Mukormikozun solid malignitelerle birlikteliği nadirdir. Akciğer tümörüne eşlik eden bir mukormikoz olgusu daha önce bildirilmiştir (7). Mukormikoz gelişmiş olan bir hasta grubunun %50'sinde en az iki predispozan durum olduğu izlenmiştir (8). Bizim olgumuzda da diabetes mellitus, akciğer malignitesi, kemoradyoterapi uygulanması ve radyasyon ösafajiti nedeniyle deksametazon kullanımı gibi birden fazla predispozan risk faktörü vardı. Hastada kemoradyoterapi sonrası gelişen nötropeni kısa sürede G-CSF ile tedavi edilmiş olsa da mukormikoz gelişimine katkıda bulunmuş olabilir.

Mukormikozun en sık görülen klinik formu rinocerebral enfeksiyondur. Yakın zamanda yayınlanan, ülkemizdeki zigomikoz olgularını derleyen bir çalışmada da rinocerebral tutulum en sık bildirilen klinik formdur (1). Roden ve ark. (3) zigomikozla ilgili en geniş seriyi kapsayan yayınlarda, en sık sinüs enfeksiyonu (%39) bildirmişlerdir. Bu seride rinocerebral hastalık diabetes mellitusun eşlik ettiği hastalarda daha sık izlenmiştir (3). Bizim olgumuza benzer şekilde göz çevresinde progresif ağrı ile seyreden ve sert damakta ülser gelişimine yol açan, maksiller sinüse uzanan mukormikoz, kontrolsüz diabetes mellitusu olan bir hastada bildirilmiştir (9). Bizim hastamızın kan şekeri diyetle regüle olmasına rağmen mantar enfeksiyonuna zemin hazırlayan başka risk faktörleri de bulunmaktaydı. Lokalizasyondan bağımsız olarak mukormikoz angioinvasif olarak seyreder ve doku nekrozuyla sonuçlanır (2). Bizim olgumuzda da enfeksiyon sert damakta nekroza yol açmıştır ve invazif olan enfeksiyon maksiller sinüste orbita sınırına kadar ulaşmıştır.



Şekil 5: Sert damak biyopsi materyalinde Giemsa boyamasında 400X büyütmede, polimorfo nükleer lökosit infiltrasyonu zemininde dallanan hifalar.

Olgumuzun invazif fungal enfeksiyonu tanısı palatal nekroz, periorbital şişlik, maksiller hassasiyet gibi klinik bulguların yanı sıra sert damak ve maksiller sinüsten alınan örneklerde mikroskopik olarak hifaların gösterilmesi ve

kültürde de *Rhizomucor spp.* üremesi ile Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Derneği (EORTC) invazif mantar enfeksiyonu kriterlerine uygun konmuştur (10). Türkiye'den bildirilen zigomikoz olgularının derlemesinde *Rhizomucor spp.* oranı %3,9 olarak bildirilmiştir (1).

Mukormikoz tedavisinde ilk seçenek olarak önerilen antifungal ilaç lipozomal amfoterisin-B'dir. Bu tedavi sağkalım için bağımsız bir belirleyicidir. Buna rağmen lipozomal amfoterisin-B ile tedavi oranı %23-%58 arasında bildirilmiştir (6). Bizim olgumuzda tedavide parenteral amfoterisin-B ve oral posakonazol uygulanmıştır. Sistemik antifungal tedaviye ek olarak topikal amfoterisin-B uygulanması tedavinin etkinliğini arttırmış olabilir. Retrospektif çalışmalarda cerrahi tedavinin prognozu olumlu etkilediği bildirilmiştir (8,11). Bizim olgumuzda da KBB ve plastik cerrahi bölümlerince, sert damak ve endoskopik sinüs cerrahisi ile maksiler sinüs debride edilmiştir. Olgumuzda sistemik lipozomal amfoterisin-B tedavisi 21 güne tamamlandıktan sonra tedaviye oral posakonazol ile devam edilmiştir. Ülkemizden bildirilen 151 olgunun derlemesinde amfoterisin-B kullanım oranı %39,7 iken amfoterisin-B-posakonazol kombinasyonu olguların %3,9'unda kullanılmıştır (1).



Şekil 6: Kombine sistemik-topikal antifungal tedavi ve cerrahi debridman sonrasında sert damakta belirgin iyileşme.

Sonuç olarak, invazif zigomikozun solid tümörlerle birlikteliği nadir olsa da eşlik eden diabetes mellitusu olan, kemoradyoterapi, sistemik steroid gibi immün sistemi baskılayan tedavi kullanan hastalarda; rinoserebral semptomlar başta olmak üzere invazif zigomikozun yol açabileceği semptomlar varlığında, erken tanı ve tedavi açısından dikkatli olmak gereklidir. Tedavisiz mortalitesi %80'lere ulaşan bu klinik tabloda, olgumuzda olduğu gibi kombine sistemik ve topikal antifungal tedaviye ek

olarak cerrahi rezeksiyon uygulanması tedavi başarısını ve sağkalım oranını arttırabilir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

YAZAR KATKILARI

Fikir - E.E.A., D.H., B.K., H.E., S.T., H.D., M.G.; Tasarım ve Dizayn - E.E.A., D.H., B.K., H.E., S.T., H.D., M.G.; Denetleme - E.E.A., D.H., B.K., H.E., S.T., H.D., M.G.; Veri Toplama ve/veya İşleme - E.E.A., D.H., B.K., H.E.; Analiz ve/veya Yorum - E.E.A.; Literatür Taraması - E.E.A.; Yazıyı Yazan - E.E.A.; Eleştirel İnceleme - E.E.A.

KAYNAKLAR

1. Zeka AN, Taşbakan M, Pullukçu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Arda B. Evaluation of zygomycosis cases by pooled analysis method reported from Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47:708-16. [\[CrossRef\]](#)
2. İbrahim AS, Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Pathogenesis of mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (Suppl 1):16-22. [\[CrossRef\]](#)
3. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Infect Dis* 2012; 54(Suppl 1):23-34. [\[CrossRef\]](#)
4. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41:634-53. [\[CrossRef\]](#)
5. Pagano L, Valentini CG, Fianchi L, Caira M. The role of neutrophils in the development and outcome of zygomycosis in haematological patients. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15(Suppl 5):33-6. [\[CrossRef\]](#)
6. Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, Dannaoui E, Che D, Dromer F, et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis* 2009; 15:1395-401. [\[CrossRef\]](#)
7. Salinas-Lara C, Rembao-Bojórquez D, de la Cruz E, Márquez C, Portocarrero L, Tena-Suck ML. Pituitary apoplexy due to mucormycosis infection in a patient with an ACTH producing pulmonary tumor. *J Clin Neurosci* 2008; 15:67-70. [\[CrossRef\]](#)
8. Chakrabarti A, Chatterjee SS, Das A, Panda N, Shivaprakash MR, Kaur A, et al. Invasive zygomycosis in India: experience in a tertiary care hospital. *Postgrad Med J* 2009; 85:573-81. [\[CrossRef\]](#)

9. Garg R, Gupta VV, Ashok L. Rhinomaxillary mucormycosis: A palatal ulcer. *Contemp Clin Dent* 2011; 2:119–23. [\[CrossRef\]](#)
10. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1813-21. [\[CrossRef\]](#)
11. Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1859–67. [\[CrossRef\]](#)