

# Oral Ülserlerle Seyreden Bir Mukormikozis Olgusu

## A Case of Mucormycosis Presented with Oral Ulcers

Pınar Yüksel Başak, Emel Sesli Çetin\*, Hicran Yetkin, Vahide Baysal Akkaya

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji ve

\*Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

### Özet

Oral ülserler ve boğaz ağrısı yakınması ile başvuru pansitopeni saptanan 62 yaşındaki erkek hasta akut myeloid lösemi tanısı almıştır. Antibiyoterapiye rağmen ateşinin düşmemesi ve oral lezyonlardan Rhizopus spp. identifiye edilmesi üzerine tedavisine iki hafta süreyle amfoterisin B eklenmiştir. Oral ülserlerinde tamamen düzelme saptanan olgu, nadir görülmesi yanında mortalitesi yüksek olan mukormikozisin, immunsupresyonu olan hastalarda özellikle oral mukoza lezyonlarının ayırıcı tanısında akılda bulundurulması gerektiğine işaret etmek amacıyla sunulmuştur. (*Türkderm* 2009; 43: 70-2)

**Anahtar Kelimeler:** Oral ülser, mukormikozis

### Summary

A 62-year-old male patient suffering from oral ulcers and painful throat with pancytopenia was diagnosed as acute myeloid leukemia. Because of uncontrolled fever despite antibiotherapy and that Rhizopus spp. was identified from oral lesions, amphotericin B was added to treatment for two weeks. Oral lesions were completely cleared thereafter and this case was presented to point out that mucormycosis must be kept in mind in the differential diagnosis of oral mucosal lesions in patients with immunosuppression as well as it is a rare disease with high mortality. (*Turkderm* 2009; 43: 70-2)

**Key Words:** Oral ulcer, mucormycosis

### Giriş

Mukormikozis, rhizopus'un da içlerinde yer aldığı "zygomycetes" grubu oportunistik mantarlar tarafından oluşturulan, akut, progresif, nadir görülen bir enfeksiyon hastalığıdır. Özellikle hematolojik maliniteler ve diyabetes mellitus olmak üzere immünsüpresyonla sonuçlanan sistemik hastalıklar ve ilaçlar mukormikozisin gelişmesinde predispozan faktörler olarak sayılmaktadır. Rinocerebral, pulmoner, kutanöz, gastrointestinal ve dissemine formları olan hastalığın fatal seyredebilmesi nedeniyle acil ve etkili tedavisi gerekmektedir<sup>1,2</sup>. Oral mukozada ülsere lezyonlar ile başvuru akut myeloid lösemi (AML) ve mukormikozis tanısı alan hasta nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

### Olgu

Altmışiki yaşındaki erkek hasta ağızda yaralar ve boğaz ağrısı yakınması ile başvurdu. Öyküsünden bir ay önce

ağızda ağrısız yaraların ortaya çıktığı, boğaz ağrısı, nefes darlığı, kilo kaybı ve halsizliğin bu bulgulara eşlik ettiği öğrenildi. Hasta ağızda yaralar nedeniyle yaklaşık bir aydır topikal steroid ve çeşitli oral antibiyotikler kullandığını ifade etti. Üç yıl önce hipertansiyon tanısı alan hastanın soygeçmişinde özellik saptanmadı.

Fizik muayenede konjonktivalar soluk, orofarenks ve gingivalar hiperemik olup sol posterior servikal bölgede 1 cm çaplı iki adet lenfadenopati mevcut idi. Dermatolojik muayenede sağ taraf yumuşak damakta ve sol tonsiller bölgede birer adet olmak üzere etrafı eritemli, zemini temiz, ovaloid görümlü, basmakla hassas olmayan ülsere lezyonlar izlendi (Resim 1). Kulak burun boğaz ve diğer sistem muayenelerinde patoloji saptanmadı.

İç hastalıkları servisinde takip edilen hastanın laboratuvar bulgularından Hb: 6,7g/dl, Hct: %18,6, beyaz küre: 1100/µl, nötrofil: 200/µl, lenfosit: 700/µl, trombosit: 48000/µl, eritrosit sedimentasyon hızı: 123mm/saat, CRP:15,9 mg/l ve serum ferritin düzeyi 776 ng/ml idi.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Pınar Yüksel Başak, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye E-posta: pbasak@med.sdu.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 05.07.2007 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.07.2007

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.  
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.*



Açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri ve tam idrar tetkiki normal sınırlarda bulundu. Posteroanterior akciğer grafisi, Water's grafisi, abdominal USG'de patolojik bulgu saptanmadı. Hepatit serolojisi, VDRL, anti-HIV, gaytada gizli kan ve brusella tüp aglütinasyon testi negatif idi. Kemik iliği aspirasyonu ve akım sitometri bulguları AML ile uyumlu bulundu. Oral ülserlerden alınan ve mikrobiyoloji laboratuvarına mantar kültürü için gönderilen sürüntü örneğinden Sabouraud dekstroz agara ekim yapıp 25 ve 37 °C'lerde inkübe edildi. İnkübasyonun üçüncü gününde her iki plakta da makroskopik olarak tüm plak yüzeyini kaplayan tabanı sarımsı renkte yüzeysel pamuksu görünümde gri-kahverengi tonda, plak kapağına da yayılım gösteren pamuğumsu miçel yapıları ile kaplı küf kolonileri gözlemlendi (Resim 2a,b). Koloniden selofan bant yöntemi ile hazırlanan preparatın laktofenol pamuk mavisi ile boyanması ile geniş şerit şeklinde uzun septasız hiflerin üzerinde yer alan, dallanma göstermeyen uzun sporanjioforlar ve bunların ucunda sporları içeren sporanjium yapıları ve sporanjioforların tabanında karakteristik rizoid yapıları gözlemlendi (Resim 2c). Makroskopik ve mikroskopik özellikleri değerlendirildiğinde bu küf kolonileri *Rhizopus* spp. olarak tanımlandı.

Hastaya sitozin arabinozid ve idorubisin kombinasyonu içeren kemoterapi protokolü uygulandı. Klinik izlem sırasında ateşi 38-38,5 °C arasında seyreden hastanın boğaz, idrar, gayta ve kan kültürlerinde üreme olmadı. İki hafta süreyle meropenem 3x1g/gün kullanılan hastada ateşin kontrol altına alınamaması sebebiyle tedaviye önce teikoplanin ve üç gün sonra amikasin sülfat ilave edildi. Üçlü antibiyoterapiye rağmen ateşleri yüksek seyreden ve nötropenisi düzelmeyen hastaya 1mg/kg/gün dozda intravenöz lipozomal amfoterisin B başlandı ve beş gün sonra doz 3 mg/kg/gün'e yükseltılarak toplam 2 haftaya tamamlandı. Hastanın oral ülserleri tamamen geriledi (Resim 3). Bununla birlikte ateşinin ara ara yükselmesi nedeniyle antibiyoterapi kombinasyonu değiştirildi.

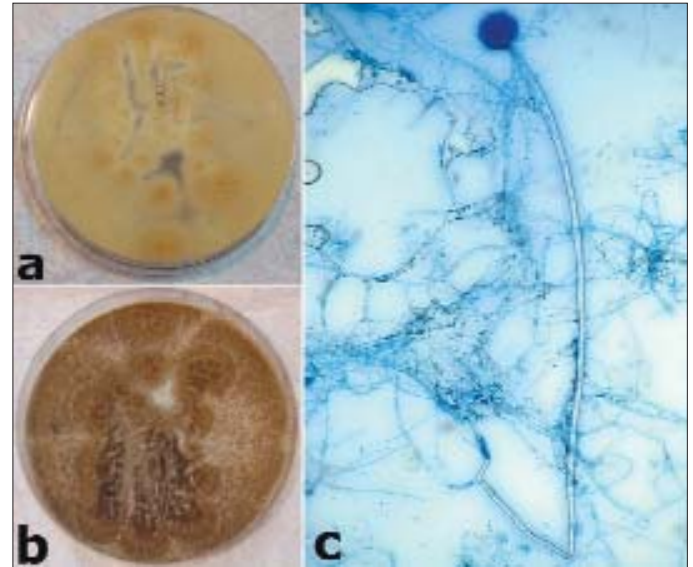
## Tartışma

"Zygomycetes" grubu mantarlar içerisinde yer alan "rhizopus" türleri, mukormikozisin insanda en sık görülen sebebi olarak tanımlanmıştır. Bu oportunistik enfeksiyonun ortaya

çıkmasını kolaylaştıran faktörler, genellikle nötrofil disfonksiyonuna yol açan immün yetmezlik durumlarıdır. Diyabetes mellitus, immunsupresif tedaviler ve kronik prednizon kullanımı, demir şelasyon tedavisi ve hematolojik maliniteler yanında cerrahi yara, kateter ve injeksiyon bölgeleri, travma ve yanık risk faktörleri olarak bildirilmiştir<sup>1</sup>. Malnutrisyon ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi de hastalığı tetikleyebilmektedir<sup>2</sup>.

Hematolojik malinitesi olan kişilerde primer hastalık sebebiyle ya da agresif kemoterapi veya kemik iliği transplantasyonu sonrasında gelişen nötropenin fungal enfeksiyonlara zemin hazırladığı bilinmektedir. Bu hasta grubunda mukormikozis, aspergillus ve kandidadan sonra invazif fungal enfeksiyonlar içerisinde üçüncü sırada yer almaktadır<sup>3,4</sup>. Malinite veya kemoterapi nedeniyle gelişen nötropenin, 7-10 günden uzun süreyle nötrofil sayısı 1000/μl'nin altında olacak şekilde seyretmesi, pulmoner mukormikozis için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır<sup>1</sup>.

Mukormikoziste rinocerebral ve pulmoner tutulum daha sık görülmele birlikte hastalık kutanöz, gastrointestinal ve disse-



Resim 2.



Resim 1.



Resim 3.

mine formlarda da seyredilmektedir<sup>1,2</sup>. Kutanöz bulguların dissemine hastalığa eşlik edebileceği gibi daha nadir görülen primer tipte de ortaya çıkabileceği bildirilmiştir<sup>2,4,6</sup>. Primer kutanöz hasara sebep olan travmanın derecesi değişken olup immunsupresif hastalarda kateter ve injeksiyon bölgelerindeki minimal travmanın dahi enfeksiyona zemin hazırlayabileceği öne sürülmektedir<sup>5</sup>. Kontamine dil basacakları, yara bantları, dövme ve böcek ısırıkları perkutan bulaş yolları olabilmektedir<sup>7,8</sup>. Olgumuzda oral mukozadaki lezyonlar ve boğaz ağrısı nedeniyle hastaneye yatmadan önce bir ay süreyle geniş spektrumlu antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. Klinik izlem sırasında nötrofil sayısı devamlı 1000/μl'nin altında seyreden ve AML tanısı alan hastanın oral lezyonlarından sürüntü kültürü yapılması ardından kemoterapi ve antibiyoterapi başlandı. Bu nedenle olgumuzda mukormikozis gelişmesine zemin hazırlayan risk faktörleri; geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve AML'ye bağlı nötropeni ve immunsupresyon olarak değerlendirilebilir.

Mukormikozis etkeni olan zygomyces grubu mantarlar, vasküler invazyon yetenekleri nedeniyle progresif olarak tromboz ve doku nekrozuna sebep olurlar<sup>1,4</sup>. Kutanöz mukormikozis ağrılı, eritemli, indüre, nekrotik, geniş, skarla iyileşen ülserler şeklinde izlenir. Etkili debridman yapılması halinde bile agresif ve hızlı seyrederek subkutan doku, kas ve fasiyalara penetre olabilir<sup>1,6</sup>. Rhizopus spp. tarafından oluşturulan kutanöz hastalık ekstremiteler<sup>2,4,6,9,10</sup>, gövde<sup>11</sup>, vulva<sup>8</sup> ve periorbital bölgelerde<sup>12</sup> tanımlanmış, rinoserebral mukormikoziste sinüslerden ağız içine yayılım olabileceği ve sert damakta ağrılı, siyah, nekrotik ülserler gelişebileceği bildirilmiştir<sup>1</sup>. Olgumuzda rinoserebral hastalık olmaması, lezyonların yumuşak damak ve tonsiller bölgede yerleşmesi, klinik bulguların primer olarak ortaya çıktığını düşündürmektedir. Ülserlerin nekrotik olmayışı ve skar bırakmadan iyileşmesi, mukormikozis tanısının henüz nekroz gelişmeden konarak etkili tedavi edilmesi nedeniyle destrüksiyonla sonuçlanmaması şeklinde açıklanabilir. Vulvada tanımlanan bir mukormikozis olgusunda da, olgumuzdakine benzer şekilde, lezyonların beklenenden daha yavaş progresyon gösterdiği rapor edilmiştir<sup>8</sup>.

Uygun antibiyotik kombinasyonlarına rağmen 7-10 günden uzun süren ateş ve nötropenisi olan veya lezyonlarda nekrozun kontrol altına alınmadığı hastalarda özellikle zygomyces grubu mantar enfeksiyonlarının düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir<sup>1,8</sup>. Olgumuz, lezyonların ağrılı ve nekrotik olmayışı, destrüktif seyretmemesi nedeniyle mukormikozis ve nekrotizan bakteriyel enfeksiyonlardan farklı, non-spesifik bir klinik görünüm sergilemekte idi. Oral kandidiaziste görülmesi beklenen yaygın gri-beyaz membranöz plaklar ve perleş mevcut değildi. Bununla birlikte uzun süren nötropenik dönemde antibiyoterapiye yanıt alınmaması ve lezyonlarda Rhizopus spp. üremesi üzerine başlanan amfoterisin B tedavisi etkili olmuştur.

Kutanöz mukormikozisin erken tedavi edildiği taktirde diğer formlara göre daha iyi prognozlu olduğu bildirilmiştir<sup>5</sup>. Dissemine olgularda ve immunsupresyon mevcut ise mortalitenin %95'lere ulaştığı mukormikoziste sistemik antifungal tedavi ve debridmana rağmen hastalar kaybedilmektedir<sup>4</sup>. Bu nedenle tanının erken konması ve tedavinin acil olarak başlatılması prognozu olumlu yönde etkilemektedir<sup>1,2,4,5</sup>. Olgumuzun hastanede yattığı süre içinde ara ara tekrarlanan kan kültürlerinde üreme olmaması nedeniyle dissemine enfeksiyon düşünülmemiştir. Boğaz, idrar ve gayta kültürlerinde de üreme olmaması, akciğer grafisi, Water's grafisi, abdominal USG ve sistem muayene bulgularının normal olarak değerlendirilmesi, başka bir odakta enfeksiyon varlığı veya organ tutulumu bulunmadığını göstermektedir. Sunulan olguda immunsupresyon olmasına rağmen daha önce bildirilen olgulara göre yavaş ve destrüktif olmayan bulgularla seyretmesi, dissemine enfeksiyon bulunmaması ve tedaviye yanıt vermesinin prognozu olumlu yönde etkilediğini düşünüyoruz. Uzun süreli nötropenisi olan hastalarda non-spesifik klinik bulguların dahi mortalitesi yüksek olan oportunistik mantar enfeksiyonları açısından değerlendirilmesi gerektiği görüşündeyiz.

## Kaynaklar

1. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ: Zygomycetes in human disease. Clin Microbiol Rev 2000;13:236-301.
2. Sundararajan T, Kumar CP, Menon T et al: Cutaneous zygomycosis due to Rhizopus oryzae in a patient with acute lymphoblastic leukemia. Mycoses 2004;47:521-3.
3. Mays SR, Bogle MA, Bodey GP: Cutaneous fungal infections in the oncology patient: recognition and management. Am J Clin Dermatol 2006;7:31-43.
4. Bethge WA, Schmalzing M, Stuhler G et al: Mucormycosis in patients with hematologic malignancies: an emerging fungal infection. Haematologica 2005;90 Suppl:ECR22.
5. Romano C, Ghilardi A, Massai L et al: Primary subcutaneous zygomycosis due to Rhizopus oryzae in a 71-year-old man with normal immune status. Mycoses 2007;50: 82-4.
6. Fujimoto A, Nagao K, Tanaka K et al: The first case of cutaneous mucormycosis caused by Rhizopus azygosporus. Br J Dermatol 2005;153:428-30.
7. Leeming LG, Moss HA, Elliott TSJ: Risk of tongue depressors to the immunocompromised. Lancet 1996;348:889.
8. Nomura J, Ruskin J, Sahebi F et al: Mucormycosis of the vulva following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1997;19:859-60.
9. Lenane P, Keane CO, Loughlin SO: Mucor mycosis infection presenting as a non-healing ulcer in an immunocompromised patient. Clin Exp Dermatol 2003;28:157-9.
10. Raizman NM, Parisien M, Grafe MW et al: Mucormycosis of the upper extremity in a patient with alcoholic encephalopathy. J Hand Surg [Am] 2007;32:384-8.
11. Kumar A, Khilnani GC, Aggarwal S et al: Primary cutaneous mucormycosis in an immunocompetent host: report of a case. Surg Today 2003;33:319-22.
12. Rutar T, Cockerham KP: Periorbital zygomycosis (mucormycosis) treated with posaconazole. Am J Ophthalmol 2006;142:187-8.

