

Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Hastada Gelişen Mukormikozis: Olgu Sunumu

Mucormycosis In A Patient With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Report

Sinan Demircioğlu^{1*}, Ali Doğan¹, Ömer Ekinci², Ufuk Düzenli³, Ali İrfan Baran⁴, İrfan Bayram⁵, Cengiz Demir¹

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Van

²Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ

³Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Van

⁴Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Van

⁵Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Van

ÖZET

Mukormikoz, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip, nadir görülen bir mantar enfeksiyonudur. Rino-orbito-serebral formu sık görülmektedir. Bu formun tedavisinde amfoterisin B ve cerrahinin birlikte uygulanması önerilmektedir. Ancak bu tedavilere rağmen mortalitesi oldukça yüksektir. Bizde akut lenfoblastik lösemi tanılı hastamızda gelişen 3 kez cerrahi uyguladığımız eş zamanlı hem intravenöz hemde burun içi lipozomal amfoterisin B uygulayarak başarılı bir şekilde tedavi ettiğimiz mukormikozis olgusunu sunduk.

Anahtar sözcükler: mukormikozis, akut lenfoblastik lösemi, lipozomal amfoterisin B, cerrahi

ABSTRACT

Mucormycosis is a rare, emerging fungal infection, with high morbidity and mortality. Rhino-orbito-cerebral form is common. In the treatment of this form, it is recommended to apply amphotericin B and surgery together. However, despite these treatments, mortality is very high. We present a case of mucormycosis which we treated successfully with surgery for three times and simultaneously intravenous and nasal amphotericin B liposomal application in our patient with acute lymphoblastic leukemia.

Key Words: mucormycosis, acute lymphoblastic leukemia, liposomal amphotericin B, surgery

Giriş

Mukormikoz, nadir görülen, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ortaya çıkan, yüksek mortalite ve morbiditeye sebep olan bir hastalıktır (1). Yıkıcı rino-orbito-serebral ve pulmoner enfeksiyonlar, bu mantarların neden olduğu en yaygın sendromlardır.

Rino-orbito-serebral ve pulmoner mukormikoz sporların solunması ile oluşur. Sağlıklı bireylerde silialar bu sporları farinkse taşır ve bunlar gastrointestinal yoldan temizlenir. Duyarlı bireylerde enfeksiyon genellikle burun konkalalarında veya alveollerde başlar (2). Mukormikoz ajanları anjinovazivdir. Hızlıca anjiyoinvazyon ile yayılarak, damarlarda trombüs ve doku nekrozuna sebep olurlar (3).

Hastalığa sebep olan risk faktörleri arasında diabetes mellitus (özellikle ketoasidoz ile birlikte olan), glukokortikoidlerle tedavi, hematolojik maligniteler, hematopoetik kök hücre transplantasyonu, solid organ transplantasyonu, deferoksamin ile tedavi, demir yüklenmesi, AIDS, enjektabl ilaç kullanımı, travma/yanıklar, malnütrisyon bulunmaktadır (1,4-11).

Mukormikozun en sık görülen klinik sunumları rino-orbito-serebral (%27), pulmoner (%30), kutanöz (%26) ve dissemine (%15) formlarıdır (12). Daha az olarak gastrointestinal, renal, izole santral sinir sistemi tutulumu görülebilir (13-15).

Mukormikoz tanısı, dokudaki organizmaların histopatolojik olarak gösterilmesi ve kültür ile doğrulanmasına dayanır. Ancak kültür ortamında her zaman üretilmeyebilir. Polimeraz zincirleme reaksiyonu yapılan çalışmalarda kültür negatif



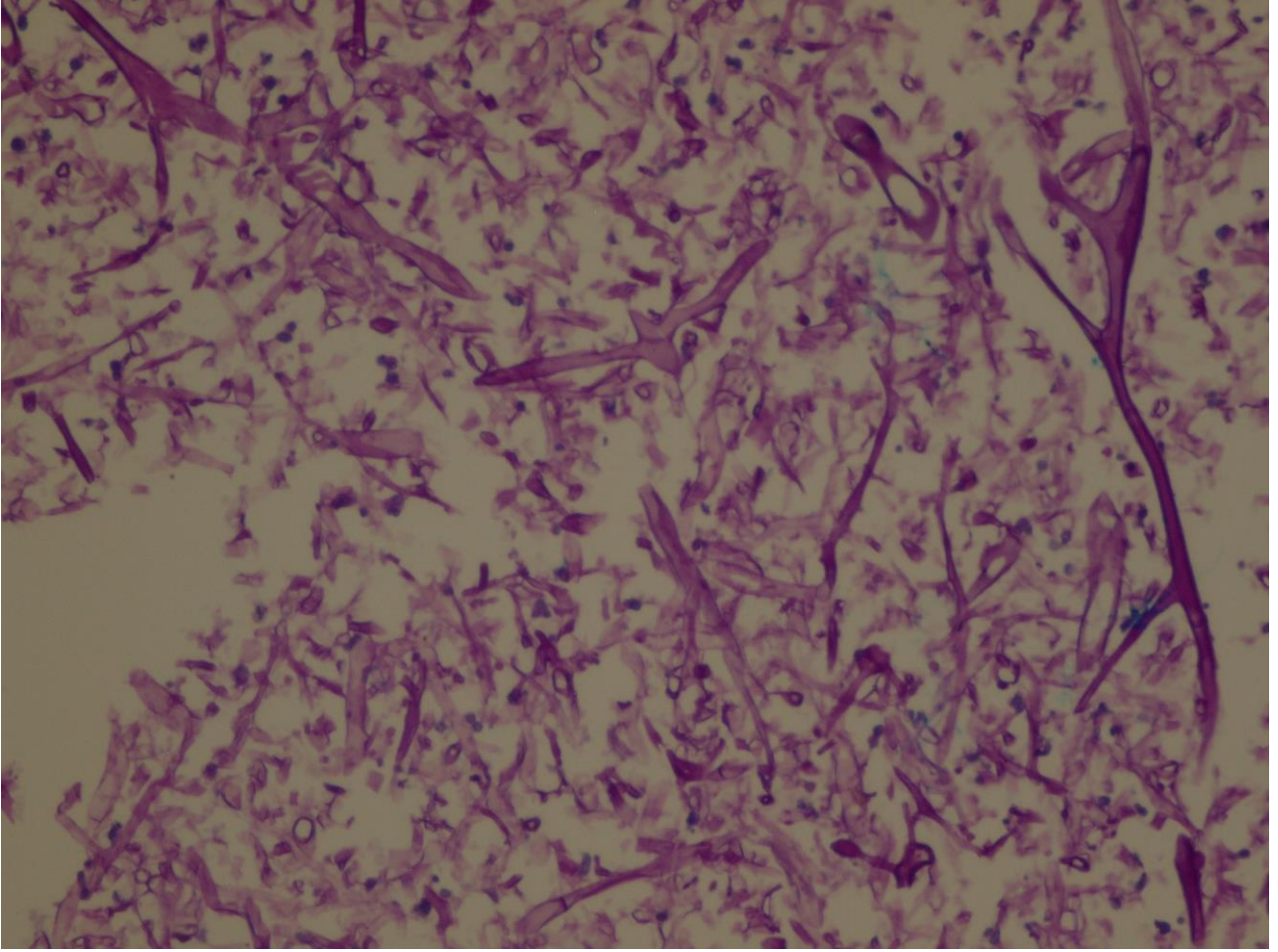
Resim 1. Burun çevresinde siyah renkli nekroze lezyonlar

hastalar için ümit vericidir (16). Ayrıca bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri de tanıda yardımcıdır (17).

Olgu Sunumu

Yirmi üç yaşında erkek hastaya Mart 2018'de Akut Lenfoblastik Lösemi tanısı kondu. GRAALL-2003 kemoterapi protokolü başlandı. İndüksiyon fazı sonrası remisyon elde edildi. Konsolidasyon kemoterapisinin beşinci bloğu verilirken febril nötropeni gelişti. Febril nötropeni protokolü uygulandı. Sonrasında karın ağrısı ve ishali gelişti. Abdomen tomografisinde nötropenik enterokolit saptandı. Oral alımı kesilip tedaviye metranidazol eklendi. Piparasilin tazobaktam tedavisinin beşinci gününde ateşleri devam etmesi üzerine tedaviye caspofungin eklendi. Bu tedavi altında ateşi, ishali ve karın ağrısı devam etti. Piparasilin-tazobaktam kesilip meropenem başlandı ve vankomisin eklendi. Tedavinin yirminci gününde burun içinde ve çevresinde siyah nekroze alanlar oluşmaya başladı (Resim 1). Sinüs tomografisi çekildi. Mukozalarda kalınlaşma izlendi. Mukormikozis düşünülerek caspofungin kesilip lipozmal amfoterisin B başlandı. Hastanın kemoterapisi kesildi. Ateşleri düşmeyen hastanın genel durumu kötüleşti, burun çevresinde ki nekroze alan giderek

genişledi. Hasta opere edildi. Operasyonda cilt, cilt altı, kas tabakaları, septumun kartilaj kısmı, alt lateral kartilajların medial ve lateral krusları, lateral burun duvarında bilateral alt konka anterior kısmı, maksillada anterior spin bölgesini tutan nekrotik alanlar debride edildi. Burdan alınan biyopsiler mukormikozis olarak yorumlandı (Resim 2). Cerrahi işlemler sonrası alınan örnekler mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmediği için mikrobiyolojik analiz yapılamadı. Cerrahi debridman sonrası ateş düştü, genel durumu düzeldi. Üç hafta sonra tekrar nekroze alanlar gelişti. Hasta ikinci kez operasyona alındı. Maksillanın nazal proçesi, maksillanın her iki tarafta nazal kaviteye tutan medial yüzleri, üst lateral kartilajın anterior kısmı, nazal kemiklerin anterior kısmı mantar plakları ile kaplı olup, nekroz alanları mevcuttu. Bu alanlar debride edildi. Palatin kemiğin yüzeyel olarak etkilendiği görülüp bu bölge turlandı. Benzer şekilde maksillanın medial yüzünde ve nazal proçes alanındaki şüpheli alanlar tur yardımıyla temizlendi. Hastaya günlük iki kez burun için liposomal amfotersin B uygulandı. Gün aşırı oluşan krutlar temizlendi. Burunda akıntısı olan hasta üçüncü kez operasyona alındı. Sol orta konkanın maksiller sinüs ostimuna yapıştığı izlendi ve aradaki sineşi açıldı. Maksiller ostium içindeki pürülan sekresyon aspire edildi. Mukormikozisi



Resim 2. Kesitte dik açı ile dallanma gösteren, septasız hifalar izlenmekte (PAS boyası, orjinal büyütme x 400)

iyileşen hastanın kemoterapisi kaldığı yerden tekrar başlandı. Amfoterisin B'ye kemoterapi aldığı süreçte devam edildi. Kemoterapi bittikten sonra hastaya rinoplasti operasyonu yapılması planlandı.

Tartışma

Mukormikozisin tedavisi, antifungal ilaçlar ve tutulan dokuların cerrahi debridmanı ile yapılır (18). Mukormikozisten şüphelenildiğinde, ilgili dokuların agresif cerrahi debridmanı yapılmalıdır. Sadece nekrotik dokular değil, aynı zamanda enfekte olmuş sağlıklı görünümlü dokular da uzaklaştırılmalıdır. Cerrahi özellikle rino-orbitoserebral enfeksiyon ve yumuşak doku enfeksiyonunda yararlıdır. Rinoserebral enfeksiyon durumunda, tüm nekrotik dokuların çıkarılması için debridman, genellikle damak, nazal kıkırdak ve yörüngeyi çıkarılmasını gerektirecek şekilde şekil değiştirici olacaktır. Lobektomilerle tedavi edilen erken pulmoner enfeksiyonlu hastaların raporları vardır (19). Bizim vakamızda da geniş cerrahi debridman yapıldı. İlk operasyondan sonra tekrar mantar plakları ve nekroze alanlar oluşması sebebiyle ikinci ve üçüncü kez cerrahi debridman yapıldı. Eş

zamanlı olarak intravenöz ve burun içine lipozomal amfoterisin B verildi.

Lipozomal amfoterisin B başlangıç tedavisi için tercih edilen ilaçtır (20). Lipozomal amfoterisin B için önerilen doz 5 mg/kg/gündür. Merkezi sinir sisteminin enfeksiyonu için 10 mg/kg/gün gibi daha yüksek dozlar önerilir. Posaconazole veya isavuconazole, amfoterisin B'ye yanıt vermeyen veya tolere edemeyen hastalar için kurtarma tedavisi olarak da kullanılabilir (21,22). Antifungal tedavinin erken başlaması, sonuçları iyileştirir. Bir çalışmada Amfoterisin B tedavisinin tanıdan altı gün sonra veya daha geç başlanması 12. haftadaki mortalite oranını iki kat artırdığı gösterilmiştir (%83/%49) (23). Kombinasyon tedavisi için yeterli kanıt yoktur.

Tedavi, enfeksiyonun belirti ve semptomlarının iyileşmesinin yanı sıra radyografik bulgular düzelineye kadar devam edilmelidir. İyileşme olsa bile altta yatan immüno-supresyon devam ediyorsa tedavi kesilmemelidir (24). Terapi genellikle aylar boyunca sürer.

Erken tanı ve agresif kombine cerrahi ve medikal tedaviye rağmen, mukormikozun prognozu kötüdür. Rino-orbital-serebral mukormikozda genel mortalite

%25-62 arasındadır (5). Beyin, kavernoöz sinüs veya karotis tutulumu olan hastalar için prognoz oldukça kötüdür, ancak bu komplikasyonlara sahip bazı hastalarda da kür elde edilmiştir (25,26). Pulmoner mukormikozisli hastalarda sonuç, rino-orbital-serebral tutulumu olan hastalara göre daha kötüdür (5,19). Dissemine mukormikoziste ise mortalite oranı %90-100'dür (5).

Sonuç olarak, mukormikozisin prognozu tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen halen kötüdür. Tanı koymada ve tedaviye başlamadaki gecikmeler mortaliteyi artırmaktadır. Bu yüzden risk grubunda olan hastalarda şüphelenilmesi durumunda antifungal tedavi ve cerrahi tedavinin zaman kaybedilmeden yapılması en uygun yaklaşımdır. Ayrıca bu vakada olduğu gibi tekrarlayan cerrahilere ihtiyaç olabileceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

- Kauffman CA, Malani AN. Zygomycosis: an emerging fungal infection with new options for management. *Curr Infect Dis Rep* 2007; 9(6): 435-440.
- Ferguson BJ. Mucormycosis of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33(2): 349-365.
- Greenberg RN, Scott LJ, Vaughn HH, Ribes JA. Zygomycosis (mucormycosis): emerging clinical importance and new treatments. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17(6): 517-525.
- Trifilio SM, Bennett CL, Yarnold PR, McKoy JM, Parada J, Mehta J, et al. Breakthrough zygomycosis after voriconazole administration among patients with hematologic malignancies who receive hematopoietic stem-cell transplants or intensive chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(7): 425-429.
- 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. 2005; 41(5): 634-653.
- Cocanour CS, Miller-Crotchett P, Reed RL, 2nd, Johnson PC, Fischer RP. Mucormycosis in trauma patients. *J Trauma* 1992; 32(1): 12-15.
- Nagy-Agren SE, Chu P, Smith GJ, Waskin HA, Altice FL. Zygomycosis (mucormycosis) and HIV infection: report of three cases and review. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 10(4): 441-449.
- Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin infect dis: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012; 54 (1): 23-34.
- Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. Mucormycoses. *Infect Dis Clin North Am*. 2016; 30(1): 143-163.
- Maertens J, Demuynck H, Verbeken EK, Zachee P, Verhoef GE, Vandenberghe P, et al. Mucormycosis in allogeneic bone marrow transplant recipients: report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24(3): 307-312.
- Boelaert JR, Van Cutsem J, de Locht M, Schneider YJ, Crichton RR. Deferoxamine augments growth and pathogenicity of *Rhizopus*, while hydroxypyridinone chelators have no effect. *Kidney int* 1994; 45(3): 667-671.
- 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(12): 1859-1867.
- Martinez EJ, Cancio MR, Sinnott JT, Vincent AL, Brantley SG. Nonfatal gastric mucormycosis in a renal transplant recipient. *South Med J* 1997; 90(3): 341-344.
- Weng DE, Wilson WH, Little R, Walsh TJ. Successful medical management of isolated renal zygomycosis: case report and review. *Clin infect dis* 1998; 26(3): 601-605.
- Siddiqi SU, Freedman JD. Isolated central nervous system mucormycosis. *South Med J* 1994; 87(10): 997-1000.
- Hammond SP, Bialek R, Milner DA, Petschnigg EM, Baden LR, Marty FM. Molecular methods to improve diagnosis and identification of mucormycosis. *J Clin Microbiol* 2011; 49(6): 2151-2153.
- Chamilos G, Marom EM, Lewis RE, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer. *Clin infect dis* 2005; 41(1): 60-66.
- Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Edwards J, Jr, Ibrahim AS. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin infect dis* 2009; 48(12): 1743-1751.
- Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hegde SS, Tedder SD, Lowe JE. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1994; 57(4): 1044-1050.
- Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis,

- aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017; 102(3): 433-444.
21. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR, 3rd, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(7): 828-837.
 22. Sun QN, Fothergill AW, McCarthy DI, Rinaldi MG, Graybill JR. In vitro activities of posaconazole, itraconazole, voriconazole, amphotericin B, and fluconazole against 37 clinical isolates of zygomycetes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(5): 1581-1582.
 23. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin infect dis* 2008; 47(4): 503-509.
 24. Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood* 2011; 118(5): 1216-1224.
 25. 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* 1997; 16(1): 68-71.
 26. Weprin BE, Hall WA, Goodman J, Adams GL. Long-term survival in rhinocerebral mucormycosis. Case report. *J Neurosurg* 1998; 88(3): 570-575.