

## PANSİTOPENİK BİR OLGUDA RİNOSEREBRAL VE AKCİĞER MUKORMİKOZU VE ASPERGİLLOZU\*

Mehmet Sezai TAŞBAKAN\*, Yelda ÇEVİKER\*, Oğuz Reşat SİPAHİ\*\*, Dilek METİN\*\*\*,  
Ali VERAL\*\*\*\*, Alev SUSUR\*, Abdullah SAYINER\*, Feza BACAĞOĞLU\*

\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR

\*\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

\*\*\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

\*\*\*\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İZMİR

### ÖZET

*Mukormikoz, nadir ve sıklıkla ölümcül seyreden bir invazif fungal infeksiyondur. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda genellikle disemine veya pulmoner formlar görülürken, diyabetik hastalarda genellikle rinoserebral form görülür. Bu yazıda, hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi alan 50 yaşındaki kadın hastada gelişen bir rinoserebral ve pulmoner mukormikoz ile invazif pulmoner aspergilloz olgusu sunulmuştur. Olgumuz uygun antifungal tedaviye yanıt vermemiş ve kaybedilmiştir. Rinoserebral ve pulmoner mukormikoz ile pulmoner aspergilloz birlikteliği nadir bir durumdur. Agresif tıbbi ve cerrahi tedaviye rağmen, mortalite oranları yüksektir.*

**Anahtar sözcükler:** aspergilloz, hematolojik malignite, mukormikoz

### SUMMARY

#### Concomitant Rhinocerebral and Pulmonary Mucormycosis and Invasive Pulmonary Aspergillosis in a Pancytopenic Patient

*Mucormycosis is a rare and often fatal invasive fungal infection. While disseminated or pulmonary forms are common in patients with immune insufficiency, rhinocerebral form is common in diabetes mellitus patients. In this paper we present a case with rhinocerebral and pulmonary mucormycosis and invasive pulmonary aspergillosis in a 50-year old female patient who received chemotherapy due to haematological malignancy. The patient was lost in spite of appropriate antifungal therapy. Rhinocerebral and pulmonary mucormycosis and concomitant pulmonary aspergillosis is a very rare case. Despite aggressive medical and surgical treatment mortality rates are high.*

**Keywords:** aspergillosis, haematological malignancy, mucormycosis

### GİRİŞ

Mukormikoz; *Mucorales* takımında bulunan *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor* ve *Absidia* cinsi küf mantarlarının neden olduğu invazif fungal infeksiyonlardır<sup>(8)</sup>. Özellikle kontrol altına alınmamış diyabet, lenfoma, lösemi gibi hematolojik maligniteler, uzun süreli kortikosteroid veya immünsüpresif tedavi, mukormikoz için predispozan faktörlerdir. Nadiren sağlıklı kişilerde de infeksiyon görülebilir<sup>(3,7)</sup>. En sık klinik formlar

rinoserebral, pulmoner ve deri mukormikozu olmakla birlikte, pek çok organ tutulabilir. Bu klinik formların ortaya çıkışında, altta yatan predispozan faktörler de rol oynamaktadır. Örneğin, diyabetli hastalarda rinoserebral mukormikoz; lösemi veya kemik iliği transplantasyonu nedeniyle nötropeni gelişen hastalarda rinoserebral, pulmoner veya yaygın mukormikoz; protein-kalori malnütrisyonu olan hastalarda ise gastrointestinal form daha sık gelişir<sup>(9)</sup>. Bulaşma genellikle, doğada yaygın olarak bulu-

**Yazışma adresi:** Mehmet Sezai Taşbakan. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR  
Tel.: (232) 390 29 72, GSM: (0532) 450 71 27  
e-posta: sezai72000@yahoo.com

Alındığı tarih: 13.12.2009, revizyon kabulü: 13.01.2010

\* Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) 31. Ulusal Kongresi (SOLUNUM 2009)'da sunulmuştur  
(17-21 Ekim 2009, Çeşme)

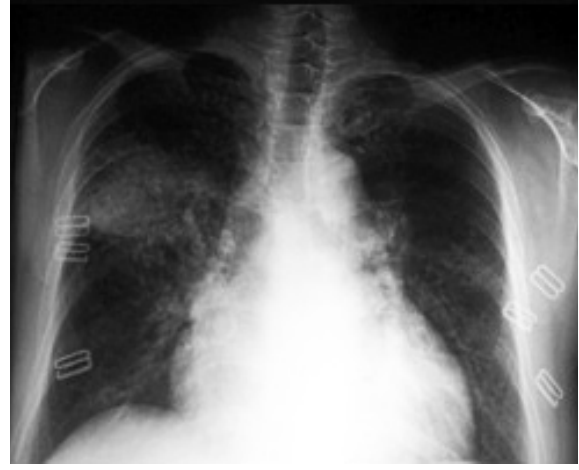
nan küf mantarlarının inhalasyon yoluyla alınması ile olur. Sağlıklı kişilerde küf mantarlarının sporları fagositler tarafından yok edilirken, immün sistemi baskılanmış veya fagosit disfonksiyonu olan olgularda sporlar damar endotelini invaze ederek enfeksiyona yol açabilirler.

Bu yazıda, hematolojik malignitesi nedeniyle kemoterapi almış bir olguda hızlı gelişen ve tedaviye yanıt vermeyen rinoserebral ve pulmoner mukormikoz ve invazif pulmoner aspergilloz sunulmuştur.

## OLGU

Ekim 2007'de myelodisplastik sendrom tanısı alan ve allojenik kemik iliği transplantasyonu planlanan elli yaşında kadın hasta, 15 Haziran 2009'da üçüncü kür "azacitidine" kemoterapisini almış. Kemoterapi sonrasında ateş yüksekliği olan hasta, acil servise başvurmuş. Acil serviste değerlendirilen hastanın hemogramında lökosit: 660/mm<sup>3</sup>, nötrofil: 80/mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 8 g/dl, trombosit: 17000/mm<sup>3</sup>; akciğer grafisinde sağ akciğer orta zonda daha belirgin olan konsolidasyon alanları (Resim 1); arteriyel kan gazı analizinde orta derecede hipoksemi (PaO<sub>2</sub>: 66 mmHg) saptandı. Hasta; nötropenik ateş ve pnömoni ön tanıları ile anti-*psödomonal* antibiyotik, eritrosit, trombosit ve G-CSF tedavisi başlanarak, Göğüs Hastalıkları Kliniğine yatırıldı. Üç gün içinde nazal bölgede ekimotik-ödemli lezyon gelişen olgu, hipoksemik-hiperkapnik solunum yetmezliği (pH: 7.30, PaO<sub>2</sub>: 37 mmHg, PaCO<sub>2</sub>: 47 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 24 mEq/Lt) gelişmesi üzerine yoğun bakım ünitesine alındı ve invazif mekanik ventilasyon tedavisi uygulandı. Kulak burun boğaz bakışı yapılan hastaya, fırsatçı invazif mantar enfeksiyonu düşünülerek, klasik amfoterisin-B eklendi. Ancak kreatinin yüksekliği gelişmesi üzerine, lipozomal amfoterisin-B'ye geçildi. İki kez nazal kaviteden biyopsi alındı. Ayrıca bronkoskopi yapılarak, sağ üst lob mukoza biyopsileri ile bronkoskopik aspirasyon ve bronkoalveoler lavaj örnekleri alındı. Bu örneklerin hepsinde *Rhizomucor* spp., ayrıca biyopsi örneklerinin ikisinde *Aspergillus flavus* üremesi oldu. Kontrol akciğer grafisinde, sağ

akciğerdeki infiltrasyonun tüm zonlara yayıldığı görüldü (Resim 2). Nötropenisi düzelmeyen ve tedaviye yanıt vermeyen hasta, yoğun bakım izleminin dördüncü gününde kaybedildi.



Resim 1. Yatış akciğer grafisi.



Resim 2. Yoğun bakıma geliş akciğer grafisi.

## TARTIŞMA

Mukormikoz; *Mucorales* takımından mantarların neden olduğu, immün sistemi baskılanmış hastalarda hızlı ilerleyen ve uygun tedaviye rağmen mortalite ile sonuçlanabilen, invazif bir mantar enfeksiyonudur. *Zygomycetes* sınıfının altında bulunan *Mucorales* takımında, *Absidia*, *Mucor*, *Rhizomucor* ve *Rhizopus* bulunmaktadır.

*Rhizopus*, mukormikozlar içinde en sık saptanan türdür. Bunu, *Rhizomucor* takip etmektedir<sup>(8)</sup>.

Mukormikoz vücudun her bölgesini tutabilmeyle birlikte, rinoserebral, pulmoner, deri, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi ve yaygın olmak üzere altı klinik formda ortaya çıkabilir. Rinoserebral form, en sık karşılaşılan formdur. Nekroz, damak ve sinüslerde başlar ve orbita ve beyin dokusuna ulaşabilir. Semptomlar çok hızlı gelişir. Yüz ve/veya baş ağrısı, ateş, göz kaslarında fonksiyon kaybı ortaya çıkabilir. Konjonktivalarda şişme, genellikle hastalığın ilerlediğini gösterir. Özellikle beş ve yedinci kranial sinirlerde fonksiyon kaybı sonucu gelişen pitozis ve pupiller dilatasyon, kötü prognoz göstergeleridir<sup>(8)</sup>. Pulmoner mukormikoz, ikinci en sık karşılaşılan formdur ve sıklıkla hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi almış nötropenik olgularda görülür. Bu hastalarda, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen ateş kontrolü sağlanamamaktadır. Ateşin yanı sıra, dispne ve öksürük gibi semptomlar da mevcuttur. Ancak bu semptomlar mukormikoza spesifik değildir ve klinik olarak bakteriyel pnömonilerden ayırt edilememektedir. Mukormikozda doku nekrozu ilerledikçe, hemoptizi gelişebilir. Hemoptizi, diğer mantar infeksiyonlarına göre daha ağır olabilir. Büyük kan damarlarının aşınması sonucu, fatal pulmoner hemoraji gelişebilir. Hastamız hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi almış ve kemoterapi sonrasında pansitopeni gelişmiş; ateş yüksekliği, öksürük ve solunum sıkıntısı gelişmesi üzerine kliniğimize yatırılmıştır. Hastada, yatışının üçüncü gününde nazal bölgede ekimotik-ödemli lezyon gelişmesi ve geniş spektrumlu antibiyoterapiye cevap vermemesi nedeniyle fungal infeksiyon düşünülmüştür.

Mukormikoz tanısı; klinik bulgular, görüntüleme yöntemleri, mikolojik kültür ve histopatolojik inceleme ile konulmaktadır. Klinik olarak immun sistemi baskılanmış hastalarda; ateş, periorbital şişlik, yüzde ağrı ve nazal mukozada nekrotik alanların bulunması, mukormikozu düşündürmelidir. Görüntüleme yöntemlerinden; direkt grafi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Rinoserebral mukormikozda; radyolojik bulgular bakteriyel sinüzite benzemekle birlik-

te, bazı olgularda yumuşak doku invazyonu ve kemik duvarda erozyon saptanabilir<sup>(1)</sup>. Pulmoner mukormikozda; akciğer grafisinde genellikle tek bir segmentte infiltrasyon, konsolidasyon veya kavite formasyonu görülmekle birlikte, aynı akciğerde farklı yerlerde infiltrasyon da saptanabilir. Kavite, özellikle nötropeni düzeldiği zaman ortaya çıkar. Hastamızın yatış akciğer grafisinde; sağ akciğer orta zonda daha belirgin konsolidasyon alanları mevcut iken, yoğun bakıma alındığında sağ akciğerdeki infiltrasyonun tüm zonlara yayıldığı görülmüştür.

Hastalığın esas tanısı, histopatolojik inceleme ve alınan biyopsi örneklerinin kültüründe üreme olması ile konulur. Mikroskopik olarak; kalın dallanmış, dik açılı dallanan, septasız hiflerin görülmesi tanıyı kesinleştirir. *Mucor* hiflerinin dokudaki görünümü, *Aspergillus*, *Fusarium* veya *Pseudoallescheria* spp. hiflerinden farklıdır. Bu hifler dar açılı, ince, daha düzenli ve septalıdır. Sınıf ve türlerin identifikasyonu için, kültürde üremesi gereklidir. Üreme sonrasında, fungal elemanların morfolojik özelliklerine göre identifikasyonu yapılır. Ancak, kültürde üretmek her zaman mümkün olamamaktadır. Hastamızdan alınan nazal kavite ve bronkoskopik biyopsiler ile bronkoskopik aspirasyon ve bronkoalveoler lavaj örneklerinin tümünde, *Rhizomucor* spp. ve biyopsi örneklerinin ikisinde *Aspergillus flavus* üremesi olmuştur. Hastamız "European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Disease Consensus Group" tarafından revize edilmiş kriterlere göre, kesin mukormikoz ve aspergiloz olgusu olarak değerlendirilmiştir<sup>(2)</sup>.

Mukormikozun, doku nekrozu ve damar invazyonu yapan diğer infeksiyonlarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Pulmoner ve rinoserebral mukormikoz, *Aspergillus* türlerinin neden olduğu infeksiyonlar ile karışabilir. Histopatolojik olarak mantar elemanları görülmemekle beraber, olgumuzda altta yatan hastalığın bulunması, antibiyotik tedavisine rağmen düşmeyen ateşin varlığı, infeksiyonun hızlı ilerlemesi ve nazal kavite, bronkoskopik biyopsiler, bronkoskopik aspirasyon, bronkoalveoler lavaj örneklerinin tümünün kültüründe etkenin üremesi birlikte değerlendirilmiş ve kesin tanı mukormikoz

ve aspergilloz olarak konmuştur. Histopatolojik incelemenin kültürden daha duyarlı olduğu bildirilmekle birlikte, doku biyopsilerinden etkenin üretilmesi de tanı için yeterlidir<sup>(2,6)</sup>.

Rinoserebral mukormikozun, orbital tümör veya kavernöz ven trombozu ile; pulmoner mukormikozun ise, pulmoner tromboemboli ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Mukormikozun tedavisinde en önemli basamaklardan biri, altta yatan hastalığın düzeltilmesidir. Diyabetik hastalarda hipergliseminin ve asideminin düzeltilmesi, immünsüpresif ilaç veya kortikosteroid alan hastalarda bu ilaçların kesilmesi gereklidir. Mukormikozun prognozunu, altta yatan hastalığın seyri belirlemektedir. Agresif tedaviye rağmen mortalite oranları % 20-60 arasında değişmektedir<sup>(2,5)</sup>. Özellikle cerrahi ve medikal tedavinin birlikte uygulanması önerilmektedir. Diyabetli hastalarda kombine tedavi ile mortalite oranları % 20'lere düşürülebilmektedir<sup>(10)</sup>. Cerrahi olarak mümkünse, tüm nekrotik dokular çıkarılmalıdır. Ancak hematolojik maligniteli hastalarda, ciddi trombotopeni nedeniyle cerrahi girişim her zaman mümkün olmayabilir<sup>(4)</sup>. Hastamıza da, trombotopeni ve genel durum bozukluğu nedeniyle agresif bir cerrahi girişim uygulanamamıştır. Antifungal tedavide klasik amfoterisin-B 1-1.5 mg/kg; lipid formülasyonlu amfoterin-B ise 3-5 mg/kg dozunda uygulanabilir. Tedavi süresi hakkında kesin bir görüş birliği yoktur. Genellikle klinik yanıt 6-10 haftada ortaya çıktığından, süre altı haftadan kısa olmamalıdır.

Mukormikozun tanı ve tedavisinde ilerlemelere rağmen hâlâ, mortalite oldukça yüksektir. Olgumuza erken antifungal tedavi başlanmasına rağmen altta yatan hastalığının kontrol altına alınamamasının, nötropenisinin devam etmesinin, cerrahi tedavi uygulanamamış olmasının ve hem rinoserebral, hem de pulmoner formların bir arada bulunmasının mortal seyretmesine neden olduğunu düşünmekteyiz. Bu olgu, rinoserebral ve pulmoner mukormikoz ve pulmoner aspergillozunun birlikte görüldüğü

oldukça nadir bir durum olduğu için sunulmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Çoşkun H, Heper Y, Hızalan İ, Erişen L, Basut O, Akalın H: Rino-serebral mukormikozis: Üç olgu sunumu, Türk Otolarengoloji Arşivi 2004;42(1):41-50.
2. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP 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(12):1813-21.
3. Deboni MC, Pozzani VR, Lisboa T, Hiraki K, Viplich R, Naclério-Homem MG: Mucormycosis in an immunocompetent patient: follow-up of 1 year after treatment, Acta Otolaryngol 2006; 126(9):993-6.
4. Erkaleli M, Alacacioğlu İ, Payzın B, Ermete M, Arslan SL: Kraniofasial mukormikoz: Bir olgu sunumu, Fırat Tıp Derg 2009;14(3):210-2.
5. Kandemir Ö, Görür K, Şahin E, Özcan C, Düşmez Apa D: The probable role of desferrioxamine for rhinocerebral mucormycosis in a diabetic patient, ANKEM Derg 2007;21(4):237-41.
6. Lee FY, Mossad SB, Adal KA: Pulmonary mucormycosis. The last 30 years, Arch Intern Med 1999;159(12):1301-9.
7. Oktay MF, Yıldırım M: İki olgu nedeniyle mukormikozis, Dicle Tıp Derg 2007;34(3):211-5.
8. Sugar MA: Agents of mucormycosis and related species, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: Infectious Diseases, Sixth edition" kitabında s.2973-84, Churchill Livingstone, Philadelphia (2005).
9. Taşbakan MI, Arda B, Soyer NA ve ark: Aplastik anemili bir olguda mukormikoz, Ege Tıp Derg 2007;46(1):57-60.
10. Yıldırım M, Yorgancılar E, Topçu İ, Meriç F: Rinoserebral mukormikozis: Palatal nekroz, KBB-Forum 2009;8(3):75-8.