

APLASTİK ANEMİLİ BİR OLGUDA MUKORMİKOZ**MUCORMYCOSIS IN A PATIENT WITH APLASTIC ANEMIA**Meltem Işıkgöz TAŞBAKAN¹Bilgin ARDA¹Nur Akad SOYER²Oğuz Reşat SİPAHİ¹Gülşen KANDİLOĞLU³Murat TOMBULOĞLU²Sercan ULUSOY¹¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı**Anahtar Sözcükler** : Mukormikoz, aplastik anemi, Amfoterisin B lipit komplekse (ABLK)**Key Words** : Mucormycosis, aplastic anemia, Amphotericin B Lipid Complex (ABLC)**ÖZET**

Mukormikoz immünsüpresif olgularda nadir görülen fırsatçı enfeksiyonlardandır. Bu bildiride histopatolojik değerlendirme ile mukormikoz tanısı konan aplastik anemili bir olgu sunulmuştur.

SUMMARY

Mucormycosis is one of the rare opportunistic infections encountered in immunosuppressive patients. In this paper we report a case of mucormycosis patient with aplastic anemia diagnosed by histopathologic examination.

GİRİŞ

Mukormikoz mucorales takımı küf mantarlarından *Mucor*, *Rhizopus* veya *Absidia*'nın oluşturduğu, hızlı ilerleyen, etkin tedaviye rağmen mortalitesi yüksek invazif bir fungal enfeksiyondur (1). Sağlıklı kişilerde oldukça seyrek görülen bu hastalık genellikle diyabetik, immün yetmezliği olan veya diyaliz uygulanan ve desferoksamin kullanan hastalarda ortaya çıkar (2). En sık rinoserebral formu görülür. Mukormikoz tanısı için klinik bulgular, radyolojik yöntemler ve alınan doku örneklerinin histopatolojik incelemesinin birlikte değerlendirilmesi gereklidir. Tedavisinde ise, altta yatan hastalığın kontrolü, agresif cerrahi debridman ve parenteral amfoterisin B uygulanmalıdır (1). Bu yazıda radyolojik incelemelerde kronik sinüzit bulguları saptanan ve patolojik değerlendirme ile mukormikoz tanısı konan aplastik anemili bir olgu sunulmuştur.

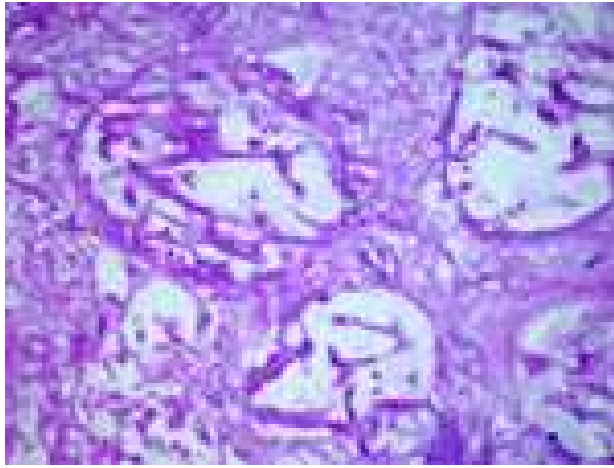
OLGU SUNUMU

Aplastik anemi tanısıyla izlenen 22 yaşındaki kadın hastaya, siklosporin, prednol ve anti timosit globülin tedavisi sonrasında gelişen nötropenik (nötrofil sayısı: 250/mm³) ateş nedeniyle ampirik olarak piperasilin/tazobaktam başlandı. Fizik muayenede belirgin bulgusu olmayan hastanın tedavisine üçüncü günde amikasin, sekizinci günde klasik amfoterisin B eklendi. Bakteriyolojik kültürlerinde üreme olmayan hastada 14. günde nefrotoksisite gelişmesi üzerine amfoterisin B lipit komplekse (ABLK, 5 mg/kg/gün) geçildi. Bu dönemde çekilen paranazal sinüs spiral bilgisayarlı tomografi incelemesinde tüm sinüslerde mukozal kalınlaşma ve kronik sinüzit ile uyumlu bulgular saptandı. Klinik izleminde yüzde yaygın ödem gelişen olgunun kulak burun boğaz (KBB) konsültan hekimi tarafından yapılan değerlendirilmesinde sağ nazal kaviteden mukopürülan akıntı ve orta meatusta fungal enfeksiyonu düşündürülen lezyon saptandı ve biyopsi alındı. Hastanın genel durumunun

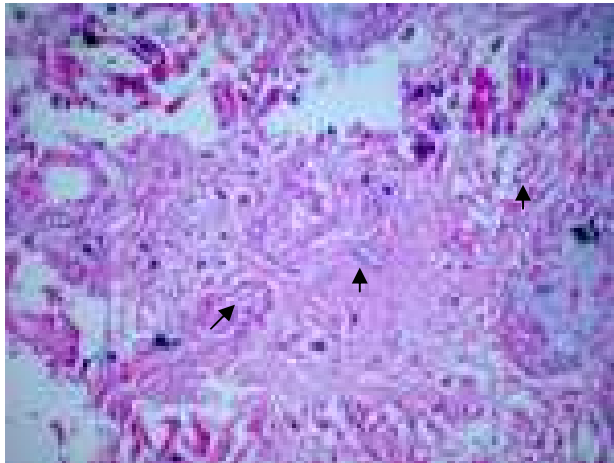
Yazışma adresi: Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

Makalenin geliş tarihi : 20.04.2006 ; kabul tarihi : 30.06.2006

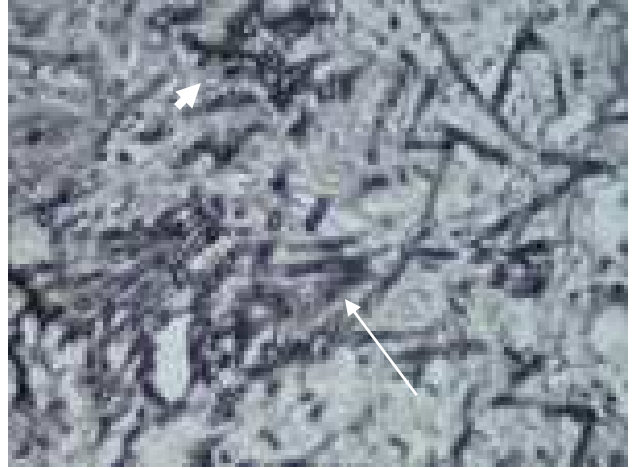
kötü olması ve trombositopenisi nedeniyle agresif cerrahi girişim uygulanamadı. Ateşleri ve nötropenisi devam eden olguda ABLK dozu önce 7 mg/kg/güne, 5 gün sonrada 9 mg/kg/güne çıkıldı. Patolojik incelemelerinde doku içinde ve damar duvarlarında bol miktarda mantar hiflerine rastlandı. Gümüşleme ve d-PAS yöntemleri ile boyandığında pozitif boyanma elde edildi (Resim 1-3). Bu bulgular ile mukormikoz tanısı konan hastanın takibinde ABLK tedavisinin ikinci haftasında ateş kontrolü sağlandı. Mikolojik tetkiklerinde patojen saptanmadı. Kontrol paranazal sinüs tomografisinde bulguları gerileyen olgunun ABLK tedavisi yedi hafta sürdürüldü. Tedavi sonrasında 8 aylık sürede relaps gözlenmedi.



Resim 1. Doku içinde değişik yönlere uzanan mantar hifleri. PAS 100X



Resim 2. Nekrotik doku içerisinde soluk mavi boyanmış kalın duvarlı hifler (oklar), HE 100X



Resim 3. Enine(kısa ok) ve boyuna (uzun ok) kesitleri izlenen mantar hifleri. Gümüşleme, 100X

TARTIŞMA

Mukormikoz doğada yaygın olarak toprak ve çürüyen organik maddeler üzerinde bulunabilen küflerin oluşturduğu fırsatçı enfeksiyonlardır. Başlıca altı klinik formu vardır. Bunlar en sık rinoserebral form olmak üzere, pulmoner, deri, gastrointestinal, santral sinir sistemi ve yaygın mukormikozdur. Genellikle altta yatan hastalığa göre bu tiplerden biri ortaya çıkar. Örneğin, diyabetli hastalarda rinoserebral mukormikoz, lösemi veya kemik iliği transplantasyonu (KİT) nedeniyle nötropeni gelişen hastalarda rinoserebral, pulmoner veya yaygın mukormikoz, protein-kalori malnutrisyonu olan hastalarda ise gastrointestinal tip daha sık gelişir (1). Hastamızda aplastik anemi nedeniyle uzun süre devam eden nötropenin ve geniş spektrumlu antimikrobiyal kullanımının mukormikoz gelişmesinde rol oynadığını düşünüyoruz.

Rinoserebral mukormikozda şiddetli yüz ve baş ağrısı, periorbital selülit, ateş ve genel durum bozukluğu en sık karşılaşılan semptomlardır. Burundan kanlı veya pürülan akıntı gelebilir. Retinal arterin trombozu veya fungal invazyona bağlı görme kaybı gelişebilir. Özellikle 5. ve 7. kafa çiftlerinin etkilenmesiyle pitoz, pupiller dilatasyon ve fasiyal paralizi oluşabilir. Bozulan mental durum intrakraniyal tutulumu işaret eder (3). Bu bulgular birkaç gün veya saatte gelişebilir. Hastamızda yüzde ödem ve görüntüleme yöntemleriyle tespit edilen sinüslerde mukozal kalınlaşma başlıca belirtilerdi. Hastalığın tanısı klinik radyolojik ve histopatolojik incelemeler ile konulabilir. Nazal muayenede soluk mukoza ile çevrili nekrotik alanlar görülebilir. Siyah nekrotik alanlar derin doku enfeksiyonunun önemli bir belirtisidir. Bu nekrotik alanlardan alınan biyopsi örneklerinin direkt bakışı ve mikolojik kültüründe etken saptanabilir. Ancak yüksek risk gruplarında ilk bi-

yopsi örneklerinin histopatolojik incelemeleri ve kültürleri olumsuz olsa da klinik ve radyolojik olarak mukormikoz düşünülen hastalarda tekrarlayan biyopsiler önerilmektedir (3). Hastamızda mikolojik kültürde üreme olmamakla beraber tanı patolojik olarak konmuştur. European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Mycosis Study Group rehberlerine göre olgumuz kesin mukormikoz olgusu olarak tanımlanmıştır (4).

Radyolojik inceleme için direkt sinüs grafileri, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans kullanılabilir. Direkt sinüs grafisinde hava-sıvı seviyesi olan veya olmayan mukozal kalınlaşma, kemik duvarında erezyon görülebilir. Ancak kemik harabiyeti ve yumuşak doku tutulumu varsa bilgisayarlı tomografide veya manyetik rezonans görüntüleme ile daha iyi değerlendirilebilir.

Mukormikozun tedavisinde alta yatan hastalığın kontrolü, agresif cerrahi tedavi ve parenteral antifungal tedavi önerilmektedir. Tedavide 1-1.5 mg/kg dozda klasik amfoterisin B tercih edilmelidir (1). Lipit formülasyonlu amfoterisin B ile 5 mg/kg veya daha yüksek dozlarda kullanılabilir. Lipit formülasyonlu amfoterisin B ile klasik

amfoterisin B'yi karşılaştıran klinik bir çalışma yoktur. Olgumuzda önce klasik amfoterisin B başlanmış, renal toksisite nedeniyle ardından yüksek doz lipit kompleks amfoterisin B kullanılmıştır. Önerilen sabit bir tedavi süresi yoktur, klinik yanıtla göre tedavi süresinin uzatılabileceği belirtilmektedir. Olgumuz toplam yedi hafta tedavi edilmiştir.

Tedaviye rağmen mukormikozun mortalitesi oldukça yüksektir. 1885'den beri literatürde yayınlanmış 929 mukormikoz olgusunun değerlendirildiği bir epidemiyolojik çalışmada cerrahi ve antifungal tedavi ile tedavi edilen 470 olguda %70 sağ kalım bildirilmiştir (5).

Sonuç olarak immünsüprese hastalarda mukormikoz infeksiyonlarının tanı ve tedavisi oldukça zordur. Tanıda radyolojik görüntüleme yöntemleri, KBB bakısı ve doku örneklerinin patolojik ve mikrobiyolojik incelemeleri ihmal edilmemelidir. Tedaviye yanıt veremeyen olgularda yüksek doz amfoterisin B tedavisi ile klinik başarı sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Sugar MA. Agents of mukormycosis and relates species. In: Mandell GI, Bennett Je, Dolin R. Infectious Diseases, Sixth Edition, Churchill Livingstone, 2005; 2973-2984
2. Rangel-Guerra RA, Martinez HR, Saenz C, Bosques-Padilla F, Estrada-Bellmann I. Rhinocerebral and systemic mucormycosis. Clinical experience with 36 cases. J Neurol Sci 1996; 143: 19-30.
3. Hafız G, Aktaş E, Uluğ T ve ark. Rinoserebral mukormikoz. Türk Otolaringoloji Arşivi. 1999; 37(1-2): 46-50
4. Ascioğlu S, Rex JH, Pauw B, Bennett JE, Bile J, Crokaert Fet al, Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus, Clin Infect Dis 2002; 34:7-14.
5. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, Sein M, Sein T, Chiou CC, Chu JH, Kontoyiannis DP, Walsh TJ. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis. 2005 Sep 1;41(5):634-53.