



Akut Lenfoblastik Lösemili Bir Çocukta İnvaziv Mukor Enfeksiyonunun Antifungal ve Minimal İnvaziv Cerrahi ile Başarılı Tedavisi Sırasında Gelişen Candida Enfeksiyonu

Candida Infection During Successful Treatment of Mucor Infection Through Antifungal and Minimal Invasive Surgery in a Child with Acute Lymphoblastic Leukemia

Ayşen Türedi Yıldırım¹, Hüseyin Gülen¹, Kıvanç Günhan², Nalan Neşe³, Mine Özkol⁴, Kenan Değerli⁵

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

³Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

⁴Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

⁵Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

ÖZ

İnvaziv mukormikozis nadir görülen ancak mortalitesi yüksek bir fungal enfeksiyondur. Sıklıkla diyabetik ketoasidozlu, hematolojik malignensili veya kök hücre transplantasyonu yapılan immünsüprese hastalarda görülmektedir. Akut lenfoblastik lösemi tanılı üç yaşında erkek hastada induksiyon kemoterapisi sırasında febril nötropeni, sağ yanakta şişlik ve damakta nekrotize alan gelişti. İntranazal biyopsi örneğinde mukor hifaları görüldü. Minör debrütmanlar ve antifungal tedavi uygulandı ve tedavinin altıncı ayında aynı bölgede sağ maksiller kemikte yumuşama saptandı. Biyopsi örneğinde *Candida tropicalis* üredi ve kombine antifungal ilaçlar ile tedavi edildi. Bu olgu mukor enfeksiyonunun majör cerrahi yapılmadan minör debrütmanlar ve antifungal ilaçlar ile başarılı bir şekilde tedavi edilebileceğini ve geniş spektrumlu ve etkin antifungal ilaçlara rağmen breakthrough fungal enfeksiyonların da göz ardı edilmemesi gerektiğini vurgulamak amacıyla sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, mukor, *Candida*, minör debrütman

ABSTRACT

Invasive mucormycosis is a fungal infection that is rare but has a high mortality rate. It is often seen in immune suppressed patients with diabetic ketoacidosis, hematologic malignancy, or those that have undergone stem cell transplantation. Febrile neutropenia, swelling of the right cheek, and a necrotic area in the palate developed during the induction chemotherapy of a three year-old male patient with acute lymphoblastic leukemia. Minor debridements and antifungal treatment was applied, and in the sixth month of the treatment, softening of the right maxillary bone was detected in the same area. From the biopsy sample, *Candida tropicalis* grew in the culture, and was treated with combined antifungal medicines. This case is presented to emphasize the feasibility of mucor infection treatment via minor debridements and antifungal medicines without any need for major surgery, and also to emphasize that breakthrough fungal infections should not be ignored, in spite of the antifungal medicines that are highly effective and have broad-spectrum.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, mucor, *Candida*, minor debridement

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Ayşen Türedi Yıldırım, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye
Tel.: +90 232 489 56 56 E-posta: aysen_turedi@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 08.09.2015 Kabul tarihi/Accepted: 21.03.2016

©Telif Hakkı 2016 Galenos Yayınevi

The Journal of Pediatric Research Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

İnvaziv mukormikozis enfeksiyonları özellikle diyabetik ketoasidozlu veya hematolojik malignensili ve/veya kök hücre transplantasyonu yapılan immünsüprese hastalarda ortaya çıkan akut ve sıklıkla anjiyoinvazyon nedeniyle hızla ilerleyip hayatı tehdit eden fırsatçı mantar enfeksiyonlarıdır. Etken, *Zygomycetes* sınıfından mukorales fungusunun "rhizopus, absidia ve mukor" olarak isimlendirilen üç üyesinden biridir (1). *Rinoserebral mukormikozis* tedavisinde, erken tanı ve antifungal tedavi ile birlikte cerrahi müdahale ve altta yatan hastalığın düzeltilmesi çok büyük önem taşır (2). Burada invaziv mukormikoz enfeksiyonlarında erken tanı ve kombine tedavi metotlarının önemini vurgulamak amacıyla, akut lenfoblastik lösemi (ALL) indüksiyon tedavisi sırasında sinüzal mukormikoz enfeksiyonu gelişen ve başarılı bir şekilde tedavi edilen üç yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

PreB-ALL tanılı üç yaşında erkek hastada TR-ALL Berlin Frankfurt Münster 2000 standart risk grubu protokol-I faz-I tedavisinin (prednizolon, vinkristin, L- asparaginaz, daunorubisin) 18. gününde ateş yüksekliği gelişti. Lökosit: 260/ μ L, hemoglobin: 9,9 gr/dL, Plt: 43000/ μ L ve absolü nötrofil sayısı: 10/ μ L olması nedeni ile febril nötropeni kabul edilerek ampirik meropenem ve amikasin başlandı. Tedaviye rağmen ateşin devam etmesi ve ateşin beşinci gününde sağ yanakta şişlikle beraber damakta 0,5 cm'lik nekrotize alan görülmesi ve paranazal sinüs bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularıyla fungal enfeksiyon düşünülerek tedavisine 3 mg/kg/gün lipozomal amfoterisin-B eklendi. Kırk sekiz saat içinde ateşi kontrol altına alındı, ancak beşinci günün sonunda ateşin tekrarlaması ve klinik durumunun bozulması üzerine tedaviye IV varikonazol eklendi. Yirmi dört saat içinde ateşi düşen ve klinik durumu düzelen olgu kulak burun boğaz (KBB) kliniği ile konsülte edildi ve mevcut antifungal tedavinin devamı önerildi. Kombine antifungal tedavinin 15. gününde kontrol paranazal BT'de sağ maksiller sinüs ön duvarında kemik desktrüksiyonu, orbita inferior duvarına uzanan fissür hattı ve yumuşak dokuda enfeksiyon saptanması üzerine cerrahi küretaj uygulandı, sağ ön 3. ve 4. molar dişleri çekilerek maksiller sinüs medial duvarı ve sağ alt konka rezekt edildi (Resim 1). Kültürde üreme olmazken, patoloji materyalinde mukor hifaları görülmesi üzerine varikonazol kesilerek oral posakonazol eklendi ve lipozomal amfoterisin B dozu 8 mg/kg/güne çıkıldı (Resim 2). Haftalık KBB bakışı ve minör debrütmanlar yapılan olgu aralıklı olarak paranazal BT ve yüz manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemleri ile izlendi. İndüksiyon başlangıcında aldığı 18 günlük kemoterapi ile remisyona giren ve 6 ay kemoterapi verilmeyen olguda antifungal tedavi sürerken kemoterapisine kontrollü olarak tekrar başlandı. Yedinci ayında maksiller kemikte yumuşama, yüz MR'da sağda ethmoid hücrelerde ve sağ maksiller sinüs içerisinde yumuşak doku dansiteleri görüldü. Mukor progresyonu düşünülmesine karşın biyopsi örneğinde

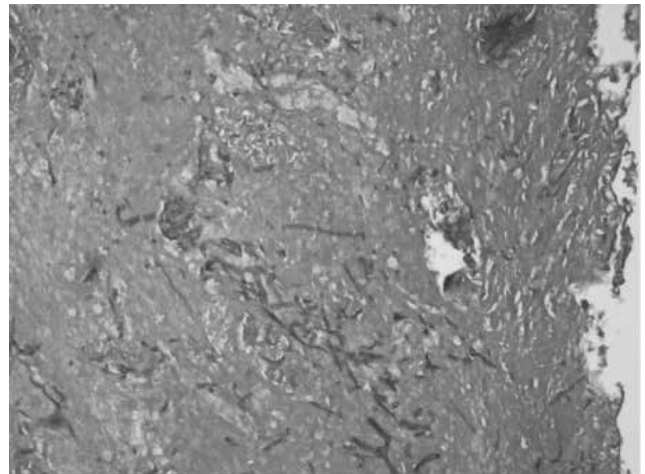
Candida tropicalis üremesi üzerine tedaviye kaspofungin eklendi. İzleminde lezyonda düzelleme gözlemlendi. Lipozomal amfoterisin B dozu 5 mg/kg/gün'e düşüldü. Kümülatif lipozomal amfoterisin B dozu 31,5 gr olarak hesaplandı. Antifungal tedavi sırasında oral potasyum replasmanı ile normal düzeylere döndürülebilen hipopotasemi haricinde ciddi bir yan etki gözlemlenmedi. Antifungal tedavi bir yıla tamamlandı ve idame kemoterapisinin başlangıcında lipozomal amfoterisin B ve kaspofungin kesilerek, posakonazole dört ay daha devam edildi. Hasta halen idame kemoterapi almakta ve remisyonunda olarak izlenmektedir.

Tartışma

Mukormikozis altta yatan predispozan bir hastalığın varlığında gelişen, yumuşak ve sert dokuları tahrip ederek yaşamı tehdit eden ağır bir fungal enfeksiyondur. Rinoserebral, pulmoner, intestinal, kutanöz ve dissemine olmak üzere beş alt tipi vardır. Rinoserebral tip en sık formudur. Burada



Resim 1. Cerrahi küretaj sonrası ağız içi görünümü



Resim 2. Patoloji materyalindeki mukor hifaları

sinüsler, maksilla, zigoma, orbita ve oral kaviteyi içeren maksillofasiyal alan etkilenmekte ve rinomaksiller, rinoorbital, rinoorbitoserebral olmak üzere üç şekilde karşımıza çıkmaktadır. Klinik bulguları fasiyal sellülit, orbital şişlik, siyah nekrotize damak ve fasiyal ve/veya trigeminal sinir tutulumunu içerebilir (1,3). Hastamız sağ yanakta şişlik ve damakta nekrotize alan görülmesi ile belirti vermişti. Klinik ve radyolojik bulgular ile birlikte rinomaksiller tip olarak değerlendirildi.

Rinoserebral mukormikoz şüphesinde klinik bulgular kadar görüntüleme yöntemleri de önemlidir. Bilgisayarlı tomografi ve MR erken tanı için en iyi görüntüleme yöntemleridir. Bilgisayarlı tomografi hastalığın başlangıç fazında yeterince hassas değildir fakat kemik destrüksiyonu meydana geldiğinde yeterli bilgi sağlayabilir. MR, intrakraniyal tutulumun daha erken görüntülenmesini sağladığından BT'den üstündür (4). Hastamızda klinik bulgular ortaya çıktıktan sonra (siyah nekrotize damak, yanakta şişlik) çekilen BT'de sinüzit bulgularının görülmesi üzerine mantar enfeksiyonundan şüphelenilmişti. İzlemdeki MR tetkiklerinde serebral tutulum yoktu. Mukormikozun kesin tanısı biyopsi ve kültür ile konulur. Spesifik mantar boyaları ile fikse edilmiş dokunun histolojik incelemesinde dik açılı dallanmaları olan septalı hifler ve ek olarak doku infarktı ve damar invazyonu gösterilebilir (5). Biyopsiden yapılan kültür mukor türlerinin alt tiplerini saptamak için bilgi verebilir, fakat histopatolojik inceleme ile karşılaştırıldığında çok sayıda yanlış negatif sonuç bildirilmiştir (6,7). Hastamızda da kültürde üreme olmamış, bununla birlikte biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde mukor hifalarının görülmesi ile tanı konulmuştur.

Rinoserebral mukormikoz doku nekrozunu ve vasküler trombozu indüklediğinden enfeksiyon bölgesine antifungallerin difüzyonunu engellemektedir. Bu nedenle nekrotik dokuların debride edilmesi, mukorun eradikasyonu, lokal kontrolün sağlanması ve kesin kür için belirleyici faktördür (8,9). Minör cerrahi girişimler ve antifungal ilaç kombinasyonu ile yaşam oranları artırılabilir (10). Amfoterisin B, mukor grubu mantarlara etkili bir ajan olarak kullanılmaktadır. Amfoterisin B'nin liposomal formları daha düşük yan etkileri olması nedeni ile tercih edilir (11). Optimal doz tanımlanmamakla birlikte amfoterisin B'nin yüksek doz kullanımı iyi prognozla ilişkilendirilmiştir (12). Bu nedenle invaziv fungal enfeksiyondan şüphelenildiğinde minimum 5 mg/kg/gün dozunda başlanmalı hastanın yanıtına göre gerek görüldüğünde artırılmalıdır. Amfoterisin B'nin kullanım süresi ile ilgili farklı yayınlar vardır. Rinoserebral mukormikozlu 31 yaşındaki bir olguda kümülatif 31 gr lipozomal amfoterisin B kullanımı ile 6 ayda kür sağlanmışken, 50 yaşındaki bir başka olgu 126,3 gr lipozomal amfoterisin B ile aralıklı olarak 16 ayın üzerinde tedavi edilmiştir (13,14). Invaziv mukor enfeksiyonu olan dokuz yaşında bir çocuk hasta ise 45 hafta süre ile, kümülatif 42,55 gr lipozomal amfoterisin B verilerek tedavi edilmiştir (15). Bizim olgumuzda kümülatif 31,5 gr lipozomal amfoterisin B ile 52 hafta süre ile tedavi edildi. Majör cerrahi girişim yapılmadan, debritlemeler ve antifungal tedavi kombinasyonları ile mortalite veya ağır morbiditeden kaçınılabildi.

Hastamıza invaziv fungal enfeksiyona yönelik lipozomal amfoterisin B başlamış, tedavinin 5. gününde genel durumunun bozulması, ateşinin tekrar yükselmesi üzerine ön planda invaziv *Aspergillus* enfeksiyonu düşünerek tedaviye varikonazol eklenmişti. Patoloji materyalinde mukor hifalarının görülmesi üzerine varikonazol kesilip ve posakonazol başlanmıştı. Posakonazol invaziv mukor enfeksiyonlarında başlangıç tedavisi olarak önerilmez. Kurtarma tedavisinde ya da azaltma tedavisinde kullanılır. Yani ya amfoterisin B ile kombine edilir ya da amfoterisin B ile kliniği toparlayan hastalarda oral posakonazol ile devam edilir (16). Hastamızda amfoterisin tedavisi altında, 15. günde kontrol paranazal BT bulgularında ilerleme olması nedeniyle (sağ maksiller sinüs ön duvarında kemik destrüksiyonu, orbita inferior duvarına uzanan fissür hattı ve yumuşak dokuda enfeksiyon) kurtarma tedavisi olarak posakonazol başlanmış, amfoterisin B ile kombine edilmişti.

Breakthrough invaziv fungal enfeksiyon; primer etken dışında tedavi sırasında yeni bir mantar ile gelişen enfeksiyon veya tedavi başladıktan sonra üç gün veya daha geç ortaya çıkan mantar enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır (17). Hastamızda antifungal tedavinin altıncı ayında gelişen *Candida tropicalis* enfeksiyonu breakthrough enfeksiyon olarak kabul edildi. Breakthrough enfeksiyonu gelişen hastalarda antifungal duyarlılık paterni tedaviyi yönlendirmede, doğru antifungal ajanı başlamada büyük önem taşır. Hastamızda *Candida tropicalis* antifungal duyarlılık testinde trakonazole karşı dirençli bulundu. Teknik nedenlerden dolayı diğer antifungaller ile duyarlılık testi yapılamadı. *Candida tropicalis*'e karşı kaspofungin direnci nadir olgu sunumları şeklinde olmakla birlikte daha çok öncesinde kaspofungin tedavisi ya da profilaksisi alan sonrasında invaziv *Candida* enfeksiyonu gelişen olgular da bildirilmiştir (18). Bu nedenlerle kaspofungin tedavisi daha önce tedavi ya da profilaksi amaçlı hastamızda kullanılmadığı ve *Candida* türlerine karşı fungosidal etkinliği olduğu için tedaviye eklendi ve klinik yanıt alındı. Antifungal ajanların penetre olma ve yeterli düzeye ulaşma konusunda zor olan dokular (paranazal sinüs, beyin parankimi vb.) nedeniyle de tedavi başarısızlığı ve breakthrough enfeksiyonlar oluşabilmektedir. Özellikle maya enfeksiyonu gelişen immün yetmezlikli hastalarda sistemik uygulanan antifungallerin iskemik ve nekrotik dokulardaki farmakokinetik ve farmakodinamik karakteristikleri tam olarak bilinmemektedir (19). Hastamızda breakthrough enfeksiyon gelişmesinde zaman içinde dirençli suşların kolonizasyonu, amfoterisin B düzeylerinin posakonazol tarafından etkilenmesi, düzey takibi yapılamaması ve minimal inhibitör konsantrasyonu düzeylerine bakılamaması yukarıda belirtilen sebeplere ek olarak sayılabilir.

Invaziv mukormikoz enfeksiyonlarında erken antifungal tedavi ve cerrahi yaklaşımlar, fatal olmadan önce mukorun yayılımını sınırlayabilir. Bununla birlikte antifungal tedavinin seyri sırasında, farklı bir mantar ile de enfeksiyon gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Olgu sunumundaki hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve Editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.

Yazarlık katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Hüseyin Gülen, Kıvanç Günhan, Konsept: Hüseyin Gülen, Dizayn: Ayşen Türedi Yıldırım, Veri Toplama veya İşleme: Nalan Neşe, Mine Özkol, Kenan Değerli, Analiz veya Yorumlama: Ayşen Türedi Yıldırım, Hüseyin Gülen, Literatür Arama: Ayşen Türedi Yıldırım, Yazan: Ayşen Türedi Yıldırım.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Abu El-Naaj I, Leiser Y, Wolff A, Peled M. The surgical management of rhinocerebral mucormycosis. *J Craniomaxillofac Surg* 2013;41:291-5.
2. Dhiwakar M, Thakar A, Bahadur S. Improving outcomes in rhinocerebral mucormycosis—early diagnostic pointers and prognostic factors. *J Laryngol Otol* 2003;117:861-5.
3. Hilal AA, Taj-Aldeen SJ, Mirghani AH. Rhinocerebral mucormycosis secondary to *Rhizopus oryzae*: a case report and literature review. *Ear Nose Throat J* 2004;83:8-60.
4. Guevara N, Roy D, Dutruc-Rosset C, Santini J, Hofman P, Castillo L. Mucormycosis—early diagnosis and treatment. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2004;125:127-31.
5. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:236-301.
6. Tarrand JJ, Lichterfeld M, Warraich I, et al. Diagnosis of invasive septate mold infections. A correlation of microbiological culture and histologic or cytologic examination. *Am J Clin Pathol* 2003;119:854-8.
7. Greenberg RN, Scott LJ, Vaughn HH, Ribes JA. Zygomycosis (mucormycosis): emerging clinical importance and new treatments. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:517-25.
8. Skiada A, Lanternier F, Groll AH, et al. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). *Haematologica* 2013;98:492-504.
9. Meas T, Mouly S, Kania R, et al. Zygomycosis: an uncommon cause for peripheral facial palsy in diabetes. *Diabetes Metab* 2007;33:227-9.
10. Gamaletsou MN, Sipsas NV, Roilides E, Walsh TJ. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Curr Infect Dis Rep* 2012;14:423-34.
11. Barron MA, Lay M, Madinger NE. Surgery and treatment with high-dose liposomal amphotericin B for eradication of craniofacial zygomycosis in a patient with Hodgkin's disease who had undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Microbiol* 2005;43:2012-4.
12. Ringden O, Meunier F, Tollemar J, et al. Efficacy of amphotericin B encapsulated in liposomes (AmBisome) in the treatment of invasive fungal infections in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 1991;28 Suppl B:73-82.
13. Cagatay AA, Oncu SS, Calangu SS, Yildirmak TT, Ozsut HH, Eraksoy HH. Rhinocerebral mucormycosis treated with 32 gram liposomal amphotericin B and incomplete surgery: a case report. *BMC Infect Dis* 2001;1:22.
14. Mondy KE, Haughey B, Custer PL, Wippold FJ, 2nd, Ritchie DJ, Mundy LM. Rhinocerebral mucormycosis in the era of lipid-based amphotericin B: case report and literature review. *Pharmacotherapy* 2002;22:519-26.
15. Erbey F, Kocabas E, Bayram I, Soyupak S, Gumurdulu D, Tanyeli A. Pediatric invasive mucormycosis cured with high dose liposomal amphotericin B. *Tuberk Toraks* 2012;60:375-9.
16. Page AV, Liles WC. Posaconazole: A new agent for the prevention and management of severe, refractory or invasive fungal infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19:297-305.
17. Auberger J, Lass-Flörl C, Aigner M, Clausen J, Gastl G, Nachbaur D. Invasive fungal breakthrough infections, fungal colonization and emergence of resistant strains in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis with posaconazole: real-life data from a single-centre institutional retrospective observational study. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2268-73.
18. Garcia-Effron G, Kontoyiannis DP, Lewis RE, Perlin DS. Caspofungin-resistant *Candida tropicalis* strains causing breakthrough fungemia in patients at high risk for hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:4181-3.
19. Maschmeyer G, Patterson TF. Our 2014 approach to breakthrough invasive fungal infections. *Mycoses* 2014;57:645-51.