

Covid-19 Salgınında Gündeme Gelen Nadir Enfeksiyon Mukormikozaya Genel Bir Bakış

An Overview of the Rare Infection Mucormycosis Which Comes to the Agenda During Covid-19 Outbreak

Yeliz Özdemir¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖZ

Mukormikoz, özellikle immün kompromize hasta grubunda çeşitli klinik tablolara yol açan, akut seyirli ve mortalitesi yüksek fırsatçı bir enfeksiyondur. İnvaziv fungal enfeksiyonlar içinde aspergillus ve kandida enfeksiyonlarından sonra üçüncü sırada yer alır. Covid-19 salgını sırasında Hindistan'da ani artış gösteren ve endişe yaratan mukormikoz vakaları hastalığın tedavisinde uygulanan immünsupresif tedavilerle ilişkilendirilmiş, Covid-19 vakalarında prevalansı %0,3-0,8 olarak saptanmıştır. Mukormikoz'un tanı ve tedavisindeki ilerlemelere rağmen mortalite halen oldukça yüksek olup (%40-80) riskli hasta gruplarında, mukormikoz'un akılda tutulması önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Mukormikoz; antifungal; lipozomal amfoterisin B; posakonazol

ABSTRACT

Mucormycosis is an opportunistic infection with an acute course and high mortality, which causes various clinical pictures, especially in the immunocompromised patient group. It ranks third among invasive fungal infections after aspergillus and candida infections. Mucormycosis cases, which suddenly increased and caused concern in India during the Covid-19 epidemic, were associated with immunosuppressive treatments applied in the treatment of the disease, and the prevalence in Covid-19 cases was found to be 0.3%-0.8%. Despite advances in the diagnosis and treatment of mucormycosis, mortality is still quite high (40-80%) and it is important to keep mucormycosis in mind in risky patients.

Key Words: Mucormycosis; antifungal; liposomal amphotericin B; posaconazole

Giriş

Mukormikoz, özellikle immün kompromize hasta grubunda çeşitli klinik tablolara yol açan, akut seyirli ve mortalitesi yüksek fırsatçı bir enfeksiyondur (1). İnvaziv fungal enfeksiyonlar içinde aspergillus ve kandida enfeksiyonlarından sonra üçüncü sırada yer alır. Çürüten bitkilerde ve toprakta olmak üzere doğada spor formları yaygın olarak bulunur. Günlük hayatta sporlara maruziyet sık olup immün kompetan bireylerde nadiren enfeksiyona yol açmaktadır. Mukormikoz insidansı 0.43-1/1.000.000 oranındadır. Covid-19 salgını sırasında Hindistan'da ani artış gösteren ve endişe yaratan mukormikoz vakaları hastalığın tedavisinde uygulanan immünsupresif tedavilerle ilişkilendirilmiş, Covid-19 vakalarında prevalansı %0,3-0,8 saptanmıştır (2).

Hastalık için predispozan durumlar; kontrolsüz diyabetes mellitus (DM) (özellikle ketoasidoz varlığı), steroid tedavisi almak, hematolojik malignite varlığı, hematopoetik kök hücre nakli, solid organ transplantasyonu (SOT), deferoksamin tedavisi almak, Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu (Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)), intravenöz madde kullanımı, malnutrisyon, travma ve yanıklardır (3). Rinoorbitoserebral ve pulmoner enfeksiyonlar en sık görülen formlardır. İnsan enfeksiyonlarında en sık izole edilen türler; Rhizopus, Mucor ve Rhizomucor'dur (4). Rhizopus türlerinde bulunan keton redüktaz enzimi mantarın yüksek glukoz içeren asidik ortamda gelişmesine olanak tanır (5). Diyabetik hastalarda rinoorbitoserebral mukormikoz prevalansı %0,15 saptanmıştır (6). Rinoorbitoserebral mukormikozda, en sık altta yatan durum ketoasidozla seyreden DM (%70) olarak belirtilmiştir (7).

KLİNİK PREZENTASYONLAR

Rinoorbitoserebral mukormikoz: En sık görülen klinik form olan rinoorbitoserebral mukormikoziste sporların inhalasyon yolu ile alınmasıyla önce sinonazal tutulum olur. Klinik olarak ateş, nazal konjesyon, pürülan burun akıntısı, baş ağrısı yüzde ödem ile seyreden akut sinüzit tablosu görülür. Trigeminal sinir duyusal liflerinin tutulumuna bağlı olarak yüzde his kaybı olabilir. Nekroza bağlı tutulan dokularda siyah kurutlar, mukozalarda solukluk ve ödem görülür. Birkaç gün içinde anjiyoinvazyon sonucu arter trombozları ve nekroz gelişmesiyle orbita ve beyine doğru hızla ilerler. Gözde hareket kısıtlılığı, görme bozukluğu, piropitozis, kraniyal sinir paralizileri ve bilinç bulanıklığı görülebilir. Sfenoid sinüsler aracılığıyla kavernoöz sinüslere yayılım sonucu kraniyal sinir felçleri, sinüs trombozu ve karotis arter tutulumu olabilir (8).

Pulmoner mukormikoz: Sporların inhalasyonu sonrası enfarkt ve nekroz içeren pnömoni gelişir. Komşuluk yoluyla kalp ve mediastene, hematojen yolla diğer organlara yayılabilir. Hastalarda ateş ve masif düzeye ulaşabilen hemoptizi görülebilir. Sıklıkla hematolojik malignitesi olan, steroid veya desferoksamin tedavisi alan, SOT olan hastalarda görülür (9). Balgam ve bronkoalveoler lavaj örneklerinde karakteristik mukor hifleri saptanabilir. Doku tanısı zor olduğundan radyolojik tetkikler tanıda yardımcı olur. Toraks görüntülemelerinde fokal konsolidasyon, kitle, plevral efüzyon veya multipl nodüller saptanabilir.

Anjiyoinvaziv mantar enfeksiyonlarının karakteristik lezyonu olan halo belirtisi (nodül çevresini saran buzlu cam alanları) görülebilir. Sıklıkla mukor enfeksiyonlarında görülen ters halo belirtisinin (buzlu cam alanlarını çevreleyen konsolidasyon halkası) görülmesi ise daha spesifiktir (10). Hava hilal belirtisi ve kavite nadiren görülür. Aspergillus ile ayırımında yardımcı olabilecek bulgular; tomografide eşlik eden sinüzit varlığı, plevral efüzyon ve çok sayıda pulmoner nodül (>10) olması, önceden vorikonazol profilaksisi almış olmasıdır (11).

Gastrointestinal mukormikoz: Hastalığın sporların sindirimi sonucu görülen nadir bir formudur. En sık tutulan mide olup bunu kolon izler (sırasıyla, %58, %32) (12). Steroid tedavisi, DM, SOT,, infantlarda malnutrisyon ve prematürite altta yatan durumlardır. Hastalar karın ağrısı, hematemez, barsak enfarktı veya hemorajik şok ile başvurabilir. Perforasyon veya peritonite yol açabilen nekrotik ülserler görülür. Tanı endoskopik biyopsi ile alınan doku örneklerinde karakteristik hiflerin görülmesi ile koyulur. Prognozu kötüdür (13).

Kutanöz mukormikoz: Travma sonucu sporların dermise inokülasyonu ile gelişir. Kateter giriş yeri, örümcek ısırıkları, insülin enjeksiyon bölgeleri, kontamine travmatik

yaralar, sargı bezleri ve ateller, yanıklar ve cerrahi travma mantarlar için giriş kapısı olabilmektedir. Tek, ağrılı, endure lezyon olarak başlayıp ektima benzeri lezyona dönüşür. Disseminasyon ve derin dokulara yayılım beklenmez (14).

Renal mukormikoz: Fungemi epizodu sırasında renal tutulum olabilir. Hastalarda ateş ve yan ağrısı görülür. Tek taraflı veya bilateral tutulum olabilir. İntravenöz kateter varlığı, intravenöz madde kullanımı ve AIDS altta yatan risk faktörleridir (15). Tanı biyopsi ile alınan örneklerin histopatolojik incelemesi ile konur. İdrar kültüründe üreme olmaz. Renal tomografide pyelonefrit veya çok sayıda küçük apse odakları görülür.

İzole santral sinir sistemi (SSS) tutulumu: Enfeksiyon sıklıkla komşu paranazal sinüs enfeksiyonlarından SSS'ye yayılırken, izole SSS tutulumunda fungemi epizodu sırasında yayılım olur. Vakaların 2/3'ü, intravenöz madde kullanıcılarında mantarla enfekte materyalin enjeksiyonu sonucu gelişir. Bu vakalara ek olarak, izole tutulumun olduğu diğer bir grup, HIV hastalarıdır (16). Bazal ganglionların tutulumuna bağlı olarak letarji, fokal nörolojik defisit görülebilir. İzole frontal lob tutulumu da bildirilmiştir (17).

Dissemine mukormikoz: Mukormikozun nadir bir formu olup mortalite oranı %96'dır. Şiddetli immün yetmezlik olan hastalar, yanık hastaları, prematür infantlar ve deferoksamin tedavisi alanlarda görülür. Olguların %40-50'si serebral veya pulmoner mukormikoz ile prezente olmaktadır (18).

TANI

Kesin tanı için şüpheli lezyonlardan derin biyopsi örneği alınmalıdır. Örnekler lezyonun merkez ve kenarından alınmalı, steril %0,9 NaCl içeren steril kaplarda laboratuvara gönderilmelidir, örnek formalin içine alınmamalıdır. Doku örnekleri laboratuvara hemen gönderilemiyorsa +4°C'de en fazla 8-10 saat bekletilebilir. Örnek dondurulmamalıdır.

Küf üremesi olduğunda koloniler makroskobik ve mikroskobik olarak incelenir. Makroskobik incelemede petri kutusunu dolduran yünümsü örgüde koloniler görülür. Mikroskobik tanıda; laktofenol pamuk mavisi kullanılarak selofan band, koparma veya lam kültürü yöntemlerinden yararlanılır, hif ve konidyum yapıları incelenir. Septasız, düzensiz dallı, dik açılı ile dallanan geniş hiflerin (5-15 mikron çapında) görülmesi ile tanı konulur. Bu özellikleri ile daha dar çaplı (2-5 mikron çapında), düzenli dallanma sergileyen ve birçok septaya sahip olan aspergillus hiflerinden ayırımı yapılabilir.

Tüm fungal kültürler, negatif olarak değerlendirilmeden önce, 26-37°C'de dört hafta inkübe edilmelidir. Her zaman kültürde üreme olmaz. Bu durumlarda histopatolojik

tanı ile mukormikoz tanısı koymak mümkündür. Klinisyenler bu olasılığı göz önünde bulundurmalı ve erken tanı için invaziv prosedürlerin uygulanmasından kaçınmamalıdır. Kültür üreme sonuçları değerlendirilirken kontaminasyon ve kolonizasyon olasılığı göz önünde bulundurulmalı, hastanın klinik bulguları ve altta yatan hastalıkları doğrultusunda antifungal tedavi kararı verilmelidir.

İnvaziv fungal enfeksiyonların tanısında kullanılan 1,3-beta-D-glukan ve galaktomannan antijen testleri mukormikozda negatiftir. Tanıda histopatolojik örneklerde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği ile başarılı sonuçlar alınmıştır, bu yöntem kültür negatif vakaların tanısına olanak sağlamaktadır (19). Matriks ile desteklenmiş lazer dezorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOFMS) ile güvenilir bir şekilde tür tayini yapılabilmektedir (20).

TEDAVİ

Antifungal tedavi ve tutulan dokuların cerrahi debridmanı beraber uygulanmalıdır. Hiperglisemi, metabolik asidoz, immünsüpresif ilaçlar ve nötropeni gibi enfeksiyon için predispozan faktörlerin ortadan kaldırılması da hastalığın kontrol altına alınmasında kritik öneme sahiptir. Kesin tanı koymadaki zorluklar nedeniyle, enfeksiyon için risk faktörleri olan ve pozitif kültür ve/veya mukormikoz ile uyumlu klinik bulguları olan hastalara ampirik olarak tedavi başlanmalıdır. Tedavide ilk tercih; lipozomal amfoterisin B (5 mg/kg/gün) olup enfeksiyonu hızlı kontrol altına almak için veya SSS tutulumu şüphesi varsa yüksek dozlarda (10 mg/kg/gün) başlanabilir. Lipozomal amfoterisin B dozu arttıkça tedavi cevabı artmaktadır. Ancak >10 mg/kg/gün dozlarda serum konsantrasyonun değişmediği gösterilmiştir (21). Nefrotoksisite gelişmesi durumunda en az 5 mg/kg/gün olacak şekilde doz azaltılabilir. Lipozomal amfoterisin B'nin renal dokulara geçişi düşük olduğundan renal mukormikozda ilk tercih olarak amfoterisin B deoksikolat tercih edilmelidir (22). Lipozomal amfoterisin B'ye ulaşamadığı durumlarda, yine alternatif olarak, amfoterisin B deoksikolat 1-1.5 mg/kg/gün kullanılabilir. Amfoterisin B'nin adjuvan tedavi olarak retrobulbar ve intravitreal enjeksiyon yoluyla kullanılabilmesi de bildirilmiştir (23).

Posakonazol veya isavuconazol; lipozomal amfoterisin B'ye yanıt veren hastalarda, hastalık kontrol altına alındıktan sonra de-eskalasyon tedavisine geçişte veya lipozomal amfoterisin B'ye yanıt vermeyen veya tolere edemeyen hastalarda kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir (21). İdame tedavide serum konsantrasyonunun daha iyi olması nedeniyle posakonazol uzamış salınımlı tablet formu önerilir. İlk gün 2X300 mg, idame 1x300 mg dozunda kullanılmalıdır. Tedavinin birinci haftasında serum konsantrasyonu bakılmalı, etkin tedavi için hedef serum konsantrasyonu

>1 mcg/mcL olmalıdır. Bu düzeye ulaşabilmek için monoterapiye geçmeden önce en az beş gün primer tedavi ile birlikte kullanılmalıdır. Hayvan deneylerinde kombine antifungal tedavi ile kür ve sağkalım oranlarında artış saptanmış, ancak insan çalışmalarında kesin olarak gösterilememiştir. Bazı hasta serilerinde umut verici sonuçlar elde edilmiş olup polyen+azol (isavuconazol/posakonazol) veya polyen+ekinokandin birlikte kullanılabilir (23). Ekinokandinlerin, mukormikozda invitro etkinliği yoktur bununla birlikte mukormikozun en sık etkeni olan *R.oryzae*, ekinokandinlerin hedefi olan enzimleri sentezlemesi nedeniyle duyarlı olabilmektedir (24). Vorikonazol, flukonazol ve flusitozin etkisizdir.

Mukormikozdan şüphelenildiği anda ilgili dokuların agresif cerrahi debridmanı düşünülmeli, gereğinde debridman ve rezeksiyon tekrarlanmalıdır. Rinoserebral ve pulmoner tutulumda nekrotik dokuların mümkün olan en geniş rezeksiyonu sağkalımda artış ile ilişkilendirilmiştir. En az 1cm tutulmamış doku sınırına kadar radikal cerrahi yapılması önerilmektedir (25).

Tedavi süresi uzundur. Enfeksiyon bulguları gerileyip klinik düzelme olana kadar tedaviye devam edilmelidir. Radyolojik bulguların düzelmesi veya stabil kalması hedeflenmelidir. İmmünsüpresif hastalar, immünsüpresyon ortadan kalkıncaya kadar, bu mümkün değilse ömür boyu tedavi almalıdır (26).

SONUÇ

Mukormikoz'un tanı ve tedavisinde ilerlemelere rağmen mortalite halen oldukça yüksek olup riskli hasta gruplarında, mukormikoz'un akılda tutulması erken tedavi ve sağkalım için önemlidir. Tedavide en kısa zamanda cerrahi debridman uygulanması ve antifungal tedaviye başlanması ile birlikte altta yatan hastalığın kontrol altına alınması oldukça önemlidir.

Çalışmada hibe veya destek kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Tüm yazarlar, çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulduklarını beyan etmişlerdir. Tüm yazarlar, çalışmanın tasarımına katkıda bulunmuşlar ve makalenin son halini onaylamışlardır.

Kaynaklar

- 1.Kauffman CA, Malani AN. Zygomycosis: an emerging fungal infection with new options for management. *Curr Infect Dis Rep* 2007; 9:435.
- 2.Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, Rudramurthy SM, Arastehfar A, Gangneux JP, et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *Lancet Microbe*. 2022;3:543-52.
- 3.Kontoyiannis DP, Lewis RE. Agents of mucormycosis and Entomophthoromycosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. New York, USA: Churchill Livingstone; 2019. P.3117-3130.
- 4.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. *Clin Infect Dis*. 2005;41:634-53.
- 5.Gale GR, Welch AM. Studies of opportunistic fungi. I. Inhibition of *Rhizopus oryzae* by human serum. *Am J Med Sci*. 1961;241:604-12.
- 6.Shinde RV, Karande GS, Mohite ST, Patil SR. Rhino-orbital mucormycosis in diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res*. 2013;7:1145-7
- 7.McNulty JS. Rhino-cerebral mucormycosis: predisposing factors. *Laryngoscope*. 1982;92:1140-3.
- 8.Manjunath KS, Shivaswamy S, Kulkarni JD, Kenkare Venkatachalaiah R. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis (ROCM) with internal carotid artery stenosis in a diabetic patient with caries tooth and oroantral fistula. *BJR Case Rep*. 2016 ;2:20150447
- 9.Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hegde SS, Tedder SD, Lowe JE. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg*. 1994;57:1044-50.
- 10.Georgiadou SP, Sipsas NV, Marom EM, Kontoyiannis DP. The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clin Infect Dis*. 2011;52:1144-55
- 11.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;41:60-6.
- 12.Agha FP, Lee HH, Boland CR, Bradley SF. Mucormycoma of the colon: early diagnosis and successful management. *AJR Am J Roentgenol*. 1985;145:739-41
- 13.Didehdar, M., Moradabadi A, Anoushirvani AA, Tabaeian SP, Yousefimashouf M, Shariati A. Gastrointestinal mucormycosis: a periodic systematic review of case reports from 2015 to 2021. *Microbial Pathogenesis*, 2022;163:105388
- 14.Kato H, Foster CM, Karri K. Incidence, predisposing conditions and outcomes of cutaneous mucormycosis: a national database study. *Mycoses*, 2021;64:569-72.
- 15.Levy E, Bia MJ. Isolated renal mucormycosis: case report and review. *J Am Soc Nephrol*. 1995;5:2014-9.
- 16.Hopkins RJ, Rothman M, Fiore A, Goldblum SE. Cerebral mucormycosis associated with intravenous drug use: three case reports and review. *Clin Infect Dis*. 1994;19:1133-7.
- 17.Siddiqi SU, Freedman JD. Isolated central nervous system mucormycosis. *South Med J*. 1994;87:997-1000.
- 18.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. *Clin Infect Dis*. 2005;41:634-53.
- 19.Machouart M, Larché J, Burton K, Collomb J, Maurer P, Cintrat A, et al. Genetic identification of the main opportunistic Mucorales by PCR-restriction fragment length polymorphism. *J Clin Microbiol*. 2006;44:805-10.
- 20.Schrödl W, Heydel T, Schwartze VU, Hoffmann K, Grosse-Herrenthey A, Walther G, et al. Direct analysis and identification of pathogenic *Lichtheimia* species by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight analyzer-mediated mass spectrometry. *J Clin Microbiol*. 2012;50:419-27.
- 21.Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:e405-21.
- 22.Levy E, Bia MJ. Isolated renal mucormycosis: case report and review. *J Am Soc Nephrol*. 1995;5:2014-9.
- 23.Bayram N, Ozsaygılı C, Sav H, Tekin Y, Gundogan M, Pangal E, et al. Susceptibility of severe COVID-19 patients to rhino-orbital mucormycosis fungal infection in different clinical manifestations. *Jpn J Ophthalmol*. 2021;65:515-25.
- 24.Ibrahim AS, Bowman JC, Avanesian V, Brown K, Spellberg B, Edwards JE, et al. Caspofungin inhibits *Rhizopus oryzae* 1,3-beta-D-glucan synthase, lowers burden in brain measured by quantitative PCR, and improves survival at a low but not a high dose during murine disseminated zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:721-7.
- 25.Ramadorai A, Ravi P, Narayanan V. Rhino-cerebral mucormycosis: a prospective analysis of an effective treatment protocol. *Ann Maxillofac Surg*. 2019;9:192-6
- 26.Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood*. 2011;118:1216-24.