

# Posakonazol ile Tedavi Edilen Rinoserebral Mukormikoz Olgusu

## *Rhinocerebral Mucormycosis Treated with Posaconazole: A Case Report*

Yusuf Ziya Demiroğlu<sup>1</sup>, Tuba Turunç<sup>1</sup>, Alper Nabi Erkan<sup>2</sup>, Özlem Alkan<sup>3</sup>, Hikmet Eda Alışkan<sup>4</sup>, Şule Çolakoğlu<sup>4</sup>, Hande Arslan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

Mukormikoz, çoğunlukla bağışıklığı baskılanmış kişilerde görülen akut başlangıçlı, agresif ve fatal seyirli, anjiyoinvazif bir hastalıktır. Bu yazıda yüksek ateş, baş ağrısı ve periorbital selülit şikayeti ile başvuran, diabetes mellitus'u olan 55 yaşındaki erkek hastada gelişen rinoserebral mukormikoz olgusu sunulmuştur. Hastaya endoskopik sinüs cerrahisi ile birlikte 90 gün süreyle lipozomal amfoterisin B uygulanmasına karşın klinik yanıt alınamamış ve aksine progresyon saptanmıştır. Bu nedenle hastaya oral posakonazol başlanmıştır. Posakonazol ile hastanın hem sağlığını sağlamış, hem de hastanın hastaneye bağımlılığı ortadan kaldırılarak ayaktan izlemi mümkün olmuştur. Bir yıl kullanılmasına karşın posakonazole bağlı ciddi bir yan etki gözlenmemiş ve ilaç iyi tolere edilmiştir. Posakonazolün lipozomal amfoterisin B tedavisine refrakter mukormikoz olgularının kurtarma tedavisinde bir seçenek olabileceği kanısına varılmıştır. *Klinik Dergisi 2010; 23(3): 130-3.*

**Anahtar Sözcükler:** Mukormikoz, posakonazol, kurtarma tedavisi.

### Abstract

Mucormycosis is an angioinvasive disease with an acute onset, fatal and aggressive course, which is commonly seen in immunosuppressed patients. In this case report, a 55-year-old diabetic man with rhinocerebral mucormycosis who was admitted with fever, headache and periorbital cellulitis, was presented. Although liposomal amphotericin B was given for as long as 90 days after an endoscopic sinus surgery, the clinical picture showed progression without a clinical response. Therefore, oral posaconazole was prescribed. Posaconazole therapy enabled not only his survival but also his follow up on an outpatient basis. Posaconazole was prescribed during one year without any severe side effect and was well tolerated. As a result, posaconazole is a safe drug that may be used as salvage therapy in patients with mucormycosis refractory to liposomal amphotericin B treatment. *Klinik Dergisi 2010; 23(3): 130-3.*

**Key Words:** Mucormycosis, posaconazole, salvage therapy.

### Giriş

Mukormikoz, *Mucorales* takımının üyeleri tarafından oluşturulan, çoğunlukla bağışıklığı baskılanmış kişilerde fırsatçı enfeksiyonlara yol açan, akut başlangıçlı, agresif ve fatal seyirli, anjiyoinvazif bir hastalıktır (1,2). Konakta diabetes mellitus (kötü kontrollü, ketoasidoz olan veya olmayan), immünoşüpresyon (nötropeni, kortikosteroid kullanımı, hematolojik malignite, solid organ transplantasyonu vb.), aşırı demir yükü (desferroksamin kullanımı vb.) ve deri bütünlüğünün bozulması (travma, yanık vb.) gibi durumların bulunması mukormikoz gelişmesi için yüksek risk oluşturur (3-5). Mukormikoz, klinik prezantasyon ve

tutulan anatomik bölgeye göre rinoserebral, pulmoner, kutanöz, gastrointestinal, disemine ve diğer lokalizasyonlar olmak üzere altı klinik kategoriye ayrılır (6). Konakta görülen spesifik defekte bağlı olarak belli klinik kategorilere yatkınlık artar. Örneğin diyabetiklerde tipik olarak rinoserebral form gelişirken, maligniteli ve kök hücre nakli yapılmış hastalarda pulmoner ya da disemine form görülür (5-8). Mukormikoz tedavisinde hızlı tanı, eğer mümkünse predispozan durumun ortadan kaldırılması, infekte dokunun uygun cerrahi debridman ile uzaklaştırılması ve uygun antifungal tedavi verilmesi önemlidir (6). Antifungal tedavi olarak, yüksek dozda (1.5 mg/kg/gün)

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Yusuf Ziya Demiroğlu, Başkent Üniversitesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Yüreğir, Adana, Türkiye  
Tel./Phone: +90 322 327 27 27 Faks/Fax: +90 322 327 12 79 E-posta/E-mail: yusufziya2002@hotmail.com  
doi:10.5152/kd.2010.34

konvansiyonel amfoterisin B kullanılır (2). Ancak günümüzdeki farmakokinetik veriler, hayvan çalışmaları ve retrospektif klinik çalışmalar ışığında, özellikle santral sinir sistemi tutulumunda, yüksek doz lipozomal amfoterisin B (LAmB)'nin (10-15 mg/kg/gün) ilk seçenek olması önerilmektedir (6).

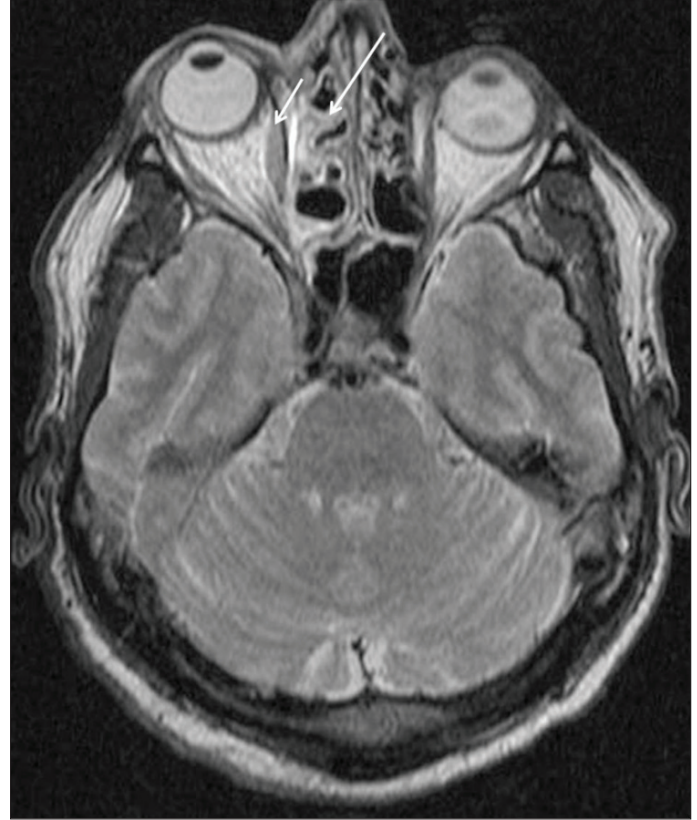
Posakonazol, zigomisetlere *in vitro* etkili olduğu gösterilen, oral yoldan kullanılabilen, geniş spektrumlu azol grubu yeni bir antifungal ajandır (9,10). Standard antifungal tedavilere dirençli mukormikoz olgularında kurtarma tedavisinde başarıyla kullanılmıştır (11-13).

Bu yazıda cerrahi ile birlikte LAmB uygulanmasına karşı yanıt alınamayan ve hastanın izlendiği 2007-2008 yıllarında ülkemizde müstahzarı bulunmadığı için yurtdışından temin edilen posakonazolun uzun süre kullanılması ile sağkalım ve kısmi klinik iyileşme sağlanan rinoserebral bir mukormikoz olgusu sunuldu.

### Olgu

Ellii beş yaşında erkek hasta, son iki gün içerisinde gelişen baş ağrısı, sağ gözde ağrı, çevresinde şişlik, görmede azalma ve gözkapağında düşme şikayeti ile acil servise başvurdu. Öyküsünden 4 yıldır diabetes mellitus (DM) tanısı olduğu, ancak son 1 yıldır önerilen oral antidiyabetik ilaçları kullanmadığı, 4 gün önce baş ağrısı ve ateş şikayetlerinin başladığı, bu nedenle başvurduğu doktor tarafından sinüzit tanısı konularak seftriakson 1x2 gr IM başlandığı öğrenildi. Fizik muayenesinde ateş 37.3°C, TA 130/80 mm/Hg, bilinç açık, oryante ve koopere idi. Sağ gözde proptoz vardı, ışık refleksi yoktu ve total oftalmopleji (sağ nervus oculomotorius, n. trochlearis, n. abducens tam felci) mevcuttu. Laboratuvar incelemelerinde kan şekeri 286 mg/dl, kan beyaz küre sayısı 17 400/mm<sup>3</sup> (%81 polimorfonükleer), hemoglobin 15.1 gr/dl, trombosit 221 000/mm<sup>3</sup>, CRP 193 mg/lt (normal, 0-6 mg/lt), eritrosit sedimentasyon hızı 69 mm/saat saptandı. Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Tam idrar analizinde glikozüri (28 mmol/lt) ve ketonüri (4 mmol/lt) saptandı. Hasta acil serviste değerlendirilerek beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), difüzyon MRG ve orbita MRG istendi. MRG'de sağ gözde proptoz ve mediyal rektus kasında kalınlaşma, sağ etmoid, maksiller ve sfenoid sinüzit saptandı (Resim 1). Paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisinde kemik destrüksiyonu saptanmadı.

Hastanın klinik ve radyolojik bulgularıyla rinoserebral mukormikoz düşünöldü. Hastaya Kulak Burun ve Boğaz (KBB) Hastalıkları Bölümü tarafından endoskopik sinüs cerrahisi yapıldı. Nazal kaviteyi ve sinüsleri kaplayan, mukormikoz ile uyumlu siyah nekrotik dokular temizlendi. Operasyon sonrası hastaya ampirik olarak LAmB 5 mg/kg/gün İV + levofloksasin 500 mg/gün İV başlandı. İnsülin infüzyonu ile kan şekeri regülasyonu sağlandı. Operasyon sırasında alınan nekrotik materyalin histopatolojik incelemesinde septumsuz, dik açılarla dallanan kalın hifler ve damar proliferasyonu biçiminde mukormikoz ile uyumlu bulgular saptandı. Mantar kültüründe *Mucor* sp. üredi. Tedavinin 40. gününde yapılan takip beyin MRG'de sağ kavernöz sinüste ve orbital apeks düzeyinde inflamasyon yumuşak doku, sağ mediyal, inferior ve superior rektus kaslarında kalınlaşma, sağ internal karotis arterinde oklüzyon ve sağ serebellar hemisferde 2x2.5 cm çapında apse geliştiği



**Resim 1.** T2 ağırlıklı aksiyal beyin MRG'de, sağda proptoz, mediyal rektus kasında kalınlaşma (kısa ok) ve etmoid sinüzit (uzun ok) izlenmektedir. Serebellar hemisferler normal sinyal özelliği göstermektedir.

görüldü (Resim 2). Nazal kavitede ve sağ etmoid hücrelerde postoperatif değişikliklerin yanı sıra sağ frontal, sfenoid ve maksiler sinüzit saptandı. Tedavi altında progresyon saptanmasına karşın Beyin Cerrahisi konsültasyonunda cerrahi girişim düşünölmüdü. KBB Hastalıkları konsültasyonunda endoskopik muayene ile sinüslerden patolojik ve mikrobiyolojik inceleme için örnek aldı. Bu örneklerde mantar saptanmadı. LAmB dozu 7 mg/kg/gün'e çıkarıldı.

Tedavinin 90. gününde çekilen kontrol beyin MR incelemesinde kavernöz sinüsteki inflamasyon yumuşak dokunun ve serebellumdaki apsenin aynı boyutlarda olduğu göröldü. Bu nedenle LAmB tedavisi kesilerek yerine posakonazol 800 mg/gün PO başlandı ve hasta bu tedavinin 5. gününde taburcu edildi. Posakonazol tedavisinin 2. ayında tekrarlanan beyin MRG ve orbita MRG'de sağ serebellar hemisferdeki apse boyutunda minimal gerileme saptandı. Bu nedenle yanıt alındığı düşünölenerek tedaviye devam edildi. Posakonazol tedavisinin 9. ayında çekilen kontrol beyin MRG ve orbita MRG'de sağ kavernöz sinüs-orbital apeks düzeyinde inflamasyon yumuşak doku kitlesinde minimal ve sağ serebellar hemisferdeki apse boyutlarında belirgin gerileme tespit edildi (Resim 3). Posakonazol tedavisi 1 yıla tamamlanarak kesildi. Tedavi kesilmesinden bir yıl sonra yapılan kontrolde, hastanın sağ gözünde total oftalmoplejisinin devam etmesi dışında kliniğinde herhangi bir kötüleşme yoktu; kontrol beyin MRG'de ise tedavinin 9. ayında saptanan bulgular aynen devam etmekteydi.



**Resim 2.** 40. gün takip MRG'de, sağ serebellar hemisferde periferik kontrast tutan serebellar apse formasyonu (kısa ok), sağ internal karotis arteri düzeyinde oklüzyon ve kavernöz sinüste inflame yumuşak doku (uzun ok) izlenmektedir.



**Resim 3.** Posakanazol tedavisi sonrası MRG'de, serebellar apse (kısa ok) boyutunda belirgin küçülme izlenmektedir. Kavernöz sinüs tutulumu (uzun ok) aynı görünüm özelliklerindedir.

## İrdeleme

Rinoserebral mukormikoz, diyabetik hastalarda en sık görülen formdur (5,6). Başlangıç semptomları sinüzit ya da periorbital selülit gibidir. Genellikle gözde ya da yüzde ağrı, baş ağrısı, yüzde uyuşmayı takip eden konjonktival kızarıklık, bulanık görme ve yumuşak doku şişliği şeklinde başlar. Ateş değişkendir, olguların yarısından fazlasında bulunmayabilir. Eğer tedavi edilmezse etmoid sinüsten orbitaya yayılır; ekstraoküler kaslarda fonksiyon kaybı ve proptoza yol açar. Belirgin kemoz oluşabilir. Fungal elemanların retinal artere direkt invazyonuna, optik sinir tutulumuna ya da kavernöz sinüs trombozuna bağlı olarak progresif görme kaybı ve körlük gelişebilir. Kranial sinir tutulumu infeksiyonun yaygın olduğunu ve prognozun kötü olacağını gösterir. Sıklıkla 5. ve 7. kranial sinirler tutulur ve bunun sonucu ipsilateral fasiyal duyu kaybı, ptoz ve pupiller dilatasyon gelişir. İnfeksiyon bazen ağız içine yayılır ve sert damakta ağrılı, nekrotik ülserlere yol açar (6). Hastamızda da tipik olarak baş ağrısı, sağ gözde şişlik ve ağrı ile birlikte kranial sinir tutulumları gelişmişti.

Roden ve arkadaşları (5) 1885'ten beri bildirilen 929 olguyu değerlendirdikleri çalışmada kutanöz yerleşimde %10, rinoserebral yerleşimde %62, pulmoner yerleşimde %76 mortalite bildirmişlerdir. Hiç tedavi almayanların sadece %3'ü sağ kalırken, sadece antifungal tedavi verilenlerde %61, sadece cerrahi yapılanlarda %57, cerrahi ve antifungal tedavi yapılanlarda %70 sağkalım bildirmişlerdir (5). Amfoterisin B dezoksikolat (AmB-D)'in klinik kullanıma girmesinden itibaren mukormikozda mortalite azalmıştır. Geçmişte mukormikozda konvansiyonel AmB-D'nin yüksek doz kullanımı ciddi böbrek toksisitesine yol açtığından günümüzde amfoterisin B'nin lipid formülasyonları önerilmektedir. Lipid formülasyonlar uzun süreli ve yüksek doz kullanımda AmB-D'ye göre daha az nefrotoksik ve daha güvenlidirler. Amfoterisin B'nin klinik kullanımında bulunan LAmB, amfoterisin B lipid kompleks (ABLC) ve amfoterisin B koloidal dispersiyon (ABCD) olmak üzere üç çeşit lipid formülasyonu vardır (14).

Klasik antifungal tedaviye dirençli ya da intoleran 556 invazif fungal infeksiyonun değerlendirildiği bir çalışmada, ABLC'nin 24 mukormikozlu hastanın kurtarma tedavisinde %71 başarı sağladığı tespit edilmiştir (15). Altta yatan hematolojik ya da onkolojik hastalığı olan 120 mukormikoz olgusunun değerlendirildiği çalışmada AmB-D ile %39 sağkalım sağlanırken LAmB ile %67 sağkalım oranı tespit edilmiştir (16). Bu çalışmaların sonucunda mukormikozda amfoterisin B'nin lipid formülasyonlarının daha güvenli ve etkili olduğu söylenebilir. LAmB'nin tavşan beyininde ABCL'ye göre 5 kat daha yüksek konsantrasyona ulaştığı gösterilmiştir (17). Ayrıca nötropenik farelerde LAmB ve ABLC aynı etkinliği gösterirken *Rhizopus oryzae* ile infekte diyabetik ketoasidozlu fare beyininden fungus klirensi sağlanmasında LAmB daha üstün bulunmuştur (18). Mukormikozda kullanılan antifungal ilaçların optimal dozu bilinmemekle birlikte hem erişkinlerde hem çocuklarda AmB-D 1 mg/kg/gün dozunda, LAmB ve ABLC ise 5-7.5 mg/kg/gün dozunda başlanır. Santral sinir sistemi tutulumunda LAmB dozu 10 mg/kg/gün şeklinde verilebilir. Daha yüksek dozlara çıkılmasının farmakokinetik avantajı olmadığı bildirilmiştir (19).

Son yıllarda yapılan retrospektif bir çalışmada rinoorbitoserebral mukormikoz tedavisinde kaspofungin ve poliyen

kombinasyonunun poliyen monoterapisine üstün olduğu gösterilmiştir (20). Ancak bu çalışma prospektif, randomize bir karşılaştırma çalışması değildir ve kombinasyon tedavisi ile ilgili kontrollü, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Poliyen grubu ve posakonazolün kombinasyonunun değerlendirildiği hayvan çalışması olmasına karşın klinik çalışma yoktur (19). Antifungal tedavinin optimal süresi bilinmemesine ve hastaya göre değişmesine rağmen en azından 6-8 hafta devam edilmesi önerilmektedir (14). Olgumuzda LAmB dozu 5 mg/kg/gün dozundan başlanıp, 7 mg/kg/gün dozuna çıkılmasına ve 12 hafta tedaviye devam edilmesine rağmen klinik yanıt alınamamıştır.

Azol grubu antifungallerden flukonazol ve vorikonazolün mukormikoz etkenlerine karşı etkinliği yoktur. Itrakonazolün ise *Absidia* türlerine karşı etkinliği vardır (19). Posakonazol yeni, geniş spektrumlu, oral yoldan kullanılabilen, zigomisetlere etkili olduğu *in vitro* çalışmalarda ve immünoöprese hayvan modellerinde gösterilmiş, azol grubundan bir antifungal ajandır (9,10,21). Retrospektif bir çalışmada önceki antifungal tedaviye dirençli ya da intoleran 91 mukormikoz olgusunda kurtarma tedavisinde posakonazol kullanıldığı ve hastaların %60'ında tedavi başarısı (tam ya da kısmi yanıt), %21'inde ise hastalığın stabilizasyonunun sağlandığı bildirilmiştir (13). Uzun süreli kullanımda (6 aydan uzun) da posakonazolün güvenli bir ajan olduğu gösterilmiştir (22). Bizim hastamızda da posakonazolün 1 yıl gibi uzun bir süre kullanımına karşın ciddi bir yan etki görülmemiştir. Ayrıca oral yoldan kullanılan bir ilaç olması nedeniyle hastanın ayaktan izlenmesi mümkün olmuştur. Sonuç olarak amfoterisin B tedavisine dirençli ya da yan etkileri nedeniyle tedaviyi tolere edemeyen mukormikoz olgularının tedavisinde posakonazol uygun bir seçenek olabilir.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

#### Kaynaklar

1. Prabhu RM, Patel R. Mucormycosis and entomophthoromycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2004; 10(Suppl. 1): 31-47.
2. Sugar AM. Agents of mucormycosis and related species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005: 2973-84.
3. Gonzalez CE, Rinaldi MG, Sugar AM. Zygomycosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002; 16(4): 895-914.
4. Bouza E, Muñoz P, Guinea J. Mucormycosis: an emerging disease?. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12(Suppl. 7): 7-23.
5. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(5): 634-53.
6. Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation and management. *Clin Microbiol Rev*. 2005; 18(3): 556-69.
7. Khor BS, Lee MH, Leu HS, Liu JW. Rhinocerebral mucormycosis in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2003; 36(4): 266-9.
8. Nithyanandam S, Jacob MS, Battu RR, Thomas RK, Correa MA, D'Souza O. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis. A retrospective analysis of clinical features and treatment outcomes. *Indian J Ophthalmol*. 2003; 51(3): 231-6.
9. Herbrecht R. Posaconazole: a potent, extended-spectrum triazole anti-fungal for the treatment of serious fungal infections. *Int J Clin Pract*. 2004; 58(6): 612-24.
10. 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): 1581-2.
11. Tobón AM, Arango M, Fernández D, Restrepo A. Mucormycosis (zygomycosis) in heart-kidney transplant recipient: recovery after posaconazole therapy. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(11): 1488-91.
12. Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50(1): 126-33.
13. van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(7): e61-5.
14. Chayalkulkeeree M, Ghannoum MA, Perfect JR. Zygomycosis: the re-emerging fungal infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 25(4): 215-29.
15. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety in 556 cases. *Clin Infect Dis*. 1998; 26(6): 1383-96.
16. Gleissner B, Schilling A, Anagnostopoulou I, Siehl I, Thiel E. Improved outcome of zygomycosis in patients with hematological diseases? *Leuk Lymphoma*. 2004; 45(7): 1351-60.
17. Groll AH, Giri N, Petraitis V, et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental *Candida albicans* infection of the central nervous system. *J Infect Dis*. 2000; 182(1): 274-82.
18. Ibrahim AS, Gebremariam T, Hussein MI, et al. Comparison of lipid amphotericin B preparations in treating murine zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52(4): 1573-6.
19. 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): 1743-51.
20. Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(3): 364-71.
21. Sun QN, Najvar LK, Bocanegra R, Loebenberg D, Graybill JR. *In vivo* activity of posaconazole against *Mucor* spp. in an immunosuppressed-mouse model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46(7): 2310-2.
22. Raad II, Graybill JR, Bustamante AB, et al. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(12): 1726-34.