

Όψιμη χειρουργική παρέμβαση σε διαβητικό ασθενή με τραχηλοπροσωπική μουκορμύκωση, ύστερα από μακρά θεραπεία με λιποσωματική αμφοτερικίνη-Β

Ν. Παπαδογεωργάκης,¹ Ι. Λογοθέτης,¹
Κ. Μάρτη-Ζωγράφου,¹ Δ. Ροντογιάννη,²
Α. Φουντάς,³ Γ. Χαϊνεβελιάκης,³ Σ.Α. Ράπτης³

¹Κλινική Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής

²Παθολογοανατομικό Εργαστήριο

³Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΠΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

Late surgical intervention in a diabetic patient with
mucormycosis of the head and neck, after prolonged
treatment with liposomal amphotericin B

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου: Λιποσωματική αμφοτερικίνη Β,
Μουκορμύκωση, Μυκητιασικές λοιμώξεις

Η μουκορμύκωση αποτελεί μια σχετικά σπάνια μυκητιασική λοίμωξη. Οφείλεται σε μύκητες που ανήκουν στην τάξη των ζυγομυκήτων και κατά κύριο λόγο στα γένη *Mucor* και *Absidia*.¹ Αποτελεί ευκαιριακή λοίμωξη, μια και οι μύκητες αυτοί είναι ευρέως διαδεδομένοι στη φύση, στον αέρα, στο έδαφος, στα λαχανικά, στα αλλοιωμένα τρόφιμα κ.λπ.^{2,3} Αναπτύσσεται κύρια σε άτομα με μειωμένο αμυντικό μηχανισμό, όπως διαβητικούς, ιδιαίτερα στο στάδιο κετοξέωσης,⁴ ανοσοκατασταλμένους λόγω μεταμόσχευσης οργάνων ή HIV-λοίμωξης, μετά από μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών ή

δεσφεριοξαμίνης, καρκινοπαθείς σε προχωρημένα στάδια, τραυματίες και άτομα με εκτεταμένα εγκαύματα, ενώ έχει αναφερθεί και σε υγιή άτομα.⁵

Η συνηθέστερη μορφή της νόσου είναι η ρινοεγκεφαλική, ενώ άλλες είναι η γαστρεντερική, η πνευμονική και η διάχυτη.⁶ Χωρίς άμεση παρέμβαση (εκτεταμένος τοπικός χειρουργικός καθαρισμός και ταυτόχρονη αντιμυκητιασική αγωγή) η νόσος έχει κατά κανόνα μοιραία έκβαση, λόγω της τάσης του μύκητα να επεκτείνεται μέσω των αγγείων προκαλώντας θρόμβωση και επακόλουθη νέκρωση των ιστών τους οποίους αρδεύουν.⁷

Στην εργασία αυτή γίνεται αναφορά σε μια περίπτωση ασθενούς με μουκορμύκωση στο δεξιό οφθαλμικό κόγχχο, που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς από την Πανεπιστημιακή Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και τη Γναθοχειρουργική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός» με συνδυασμό φαρμακευτικής και –αντίθετα από ό,τι κλασικά ισχύει– όχι άμεσης, αλλά όψιμης χειρουργικής παρέμβασης. Τονίζεται η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και της συνεργασίας των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων, προκειμένου να διασφαλιστεί η επιβίωση του ασθενούς και να προληφθούν ή να περιοριστούν στο ελάχιστο οι ακρωτηριαστικές επεμβάσεις.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Πρόκειται για άνδρα ηλικίας 65 ετών, που εισήχθη στη Β' Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός» με κύριο ενόχλημα πανοφθαλμία, οφθαλμοπληγία και απώλεια όρασης του δεξιού οφθαλμού. Από το ιατρικό του ιστορικό ανέφερε χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια από 15ετίας και σακχαρώδη διαβήτη από επταετίας ρυθμιζόμενο με κατάλληλη δίαιτα.

Ένα μήνα πριν από την εισαγωγή του εμφάνισε εμπύρετη λοίμωξη του αναπνευστικού, η οποία αντιμετωπίστηκε με αντιβίωση και βρογχοδιασταλτικά επιτυχώς. Δεκαπέντε ημέρες αργότερα ο ασθενής παρουσίασε πάρεση του προσωπικού νεύρου περιφερικού τύπου, η οποία αντιμετωπίστηκε με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών και πολυβιταμινούχου σκευάσματος. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών είχε ως αποτέλεσμα την απορρύθμιση του διαβήτη και ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με γλιβενκλαμίδη 1×3.

Λόγω του λαγόφθαλμου εμφανίστηκε επιπεφυκίτιδα, που εξελίχθηκε σε οφθαλμοπληγία και ανοψία του δεξιού οφθαλμού. Κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο Νοσοκομείο διαπιστώθηκε πανοφθαλμία, πρόπτωση, οφθαλμοπληγία, ανοψία και πάρεση του προσωπικού νεύρου, με υψηλό πυρετό και υπεργλυκαιμία.

Η αξονική τομογραφία σπλαχνικού κρανίου και εγκεφάλου ανέδειξε κατάληψη τμήματος του δεξιού ιγμορείου από φλεγμονώδεις αλλοιώσεις, ενώ αλλοίωση –πιθανότατα φλεγμονώδους τύπου– παρατηρήθηκε και στο σύστοιχο οφθαλμικό κόγχο, με υπόπυκνες εστίες στη λευκή ουσία του εγκεφάλου συμβατές με ισχαιμικού τύπου αλλοιώσεις (εικ. 1). Η οσφουνοπιαία παρακέντηση έδωσε ευρήματα μέσα στα φυσιολογικά όρια, μετά από ένα επεισόδιο απώλειας συνείδησης με βολβοστροφή και τονικοκλονικούς σπασμούς.

Ο ασθενής, ταυτόχρονα, τέθηκε σε ευρέος φάσματος συνδυασμένη αντιμικροβιακή αγωγή, με υποχώρηση του πυρετού και σχετική ύφεση των λοιπών νοσημάτων. Έτσι, εξήλθε από το Νοσοκομείο, ένα μήνα μετά την εισαγωγή του, απύρετος και με σημαντική υποχώρηση της φλεγμονής.

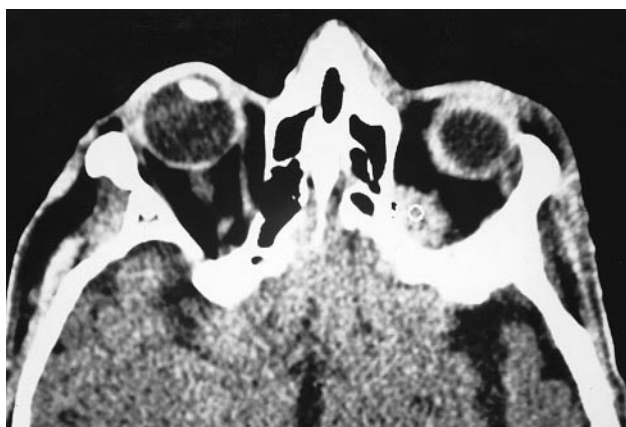
Δύο μήνες αργότερα επανήλθε με υποτροπή των συμπτωμάτων από τους οφθαλμούς και, επιπλέον, με αποστημάτια στη δεξιά παρειά και υπογνάθια χώρα και με σοβαρή απορρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη.

Έγινε σχάση και παροχέτευση των αποστημάτων, καλλιέργεια και ιστολογική εξέταση του υλικού των βλαβών, διαδικασία που οδήγησε στην ανάδειξη μύκητα τύπου *Mucor*. Ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με λιποσωμακική αμφοτερικίνη-B (ΛΣΑΒ) (Ambisome), αρχικά 1 mg και στη συνέχεια 3 mg/kg βάρους σώματος ημερησίως ενδοφλεβίως, και προτάθηκε ευρύς χειρουργικός καθαρισμός με εξόρυξη του δεξιού οφθαλμού, τον οποίο ο ασθενής δεν αποδέχθηκε.

Περίπου ένα χρόνο μετά και ύστερα από επανειλημμένες μακρές νοσηλείες στην Πανεπιστημιακή Κλινική για τη χορήγηση αμφοτερικίνης και με πλήρη ύφεση, ενδιάμεσα, των τοπικών εκδηλώσεων, διαπιστώθηκε θρόμβωση και διαπύση της έξω σφαγιτίδας φλέβας δεξιά με αποστημάτια και πάλι στη σύστοιχη παρειά. Η νέα αξονική τομογραφία έδειξε επιδείνωση των οπισθοβολβικών βλαβών. Έγινε καθαρισμός των βλαβών του προσώπου και του τραχήλου και η ιστολογική εξέταση του παρασκευάσματος ανέδειξε και πάλι την παρουσία *Mucor* (εικ. 2).

Μερικές μέρες αργότερα, επειδή ο κίνδυνος επέκτασης της φλεγμονής στον εγκέφαλο ήταν πλέον άμεσος και ενώ ο ασθενής είχε ήδη λάβει συνολικά περίπου 12 g ΛΣΑΒ, αποφασίστηκε, με τη σύμφωνη πλέον γνώμη του ιδίου, ο χειρουργικός καθαρισμός του περιεχομένου του οφθαλμικού κόγχου με ευρύ χειρουργικό καθαρισμό τμημάτων και του ζυγωματικού οστού και των τοιχωμάτων του ιγμορείου, που βρέθηκαν να είναι διαβρωμένα (εικ. 3).

Για την αποκατάσταση του ελλείμματος του κόγχου τοποθετήθηκε κροταφίτης μυς και περιστρεφόμενος μετωπιαίος κρημνός, ενώ το έλλειμμα στην περιοχή του μετώπου καλύφθηκε με ελεύθερο δερματικό μόσχευμα (εικ. 4). Η

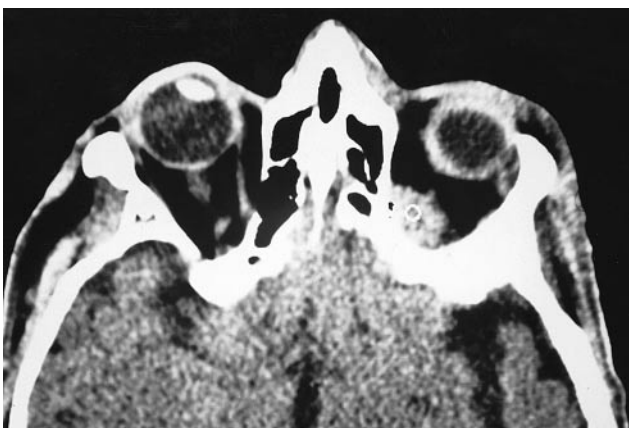


Εικόνα 1. Αξονική τομογραφία κρανίου, στην οποία παρατηρείται μάζα στο δεξιό οφθαλμικό κόγχο οπισθοβολβικά.

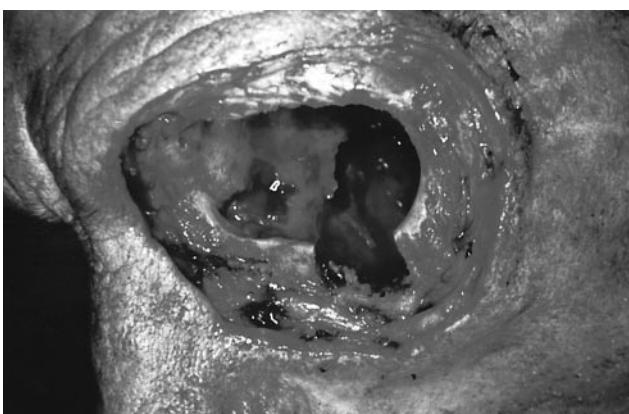
χορήγηση ΛΣΑΒ συνεχίστηκε μέχρι τη συμπλήρωση 13,5 g περίπου. Ο ασθενής ανέχθηκε καλά την επέμβαση, η επουλώση του τραύματος ήταν ομαλή και μέχρι σήμερα (4 έτη) δεν παρουσιάζει σημεία υποτροπής της νόσου (εικ. 5). Τέλος, του συστήθηκε ιδιαίτερη προσοχή στη ρύθμιση του διαβήτη, αποκατάσταση του ελλείμματος του οφθαλμού με ειδική πρόσθεση και τακτικός επανέλεγχος για την έγκαιρη διάγνωση τυχόν υποτροπής.

ΣΧΟΛΙΟ

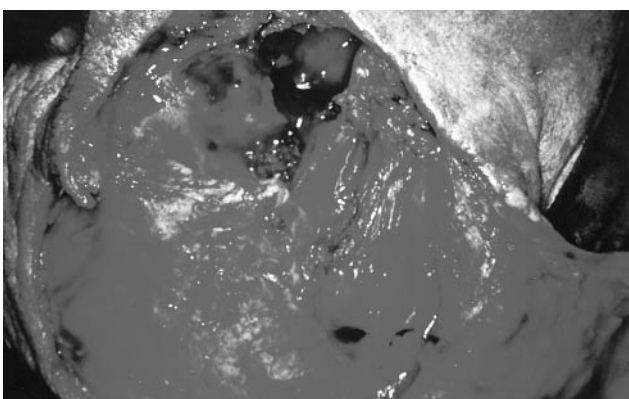
Η μουκορμύκωση είναι μια ιδιαίτερα επιθετική ευκαιριακή λοίμωξη οφειλόμενη σε μύκητες που ανήκουν στην τάξη των ζυγομυκήτων και ιδιαίτερα στα γένη *Ab-sidia*, *Rizopus* και *Mucor*. Ο ακριβής προσδιορισμός του γένους του υπαίτιου μύκητα δεν είναι πάντα ευχερής, γεγονός που έχει μικρή σημασία, δεδομένου ότι η συμπεριφορά τους είναι παρόμοια. Οι εν λόγω μύκητες είναι ευρέως διαδεδομένοι στο έδαφος, στα χαλασμένα φρούτα και λαχανικά, απαντώνται δε και στη φυσιολογική χλωρίδα των αεροφόρων οδών, ιδιαίτερα της ρινός και των παραρρινικών περιοχών.⁸ Αφορά κατά κύριο λόγο ασθενείς με μεταβολικές διαταραχές ή ανοσοκαταστολή, αν και έχει αναφερθεί δερματική εντόπιση ύστερα από λύση της συνέχειας του δέρματος.⁹ Ο σακχαρώδης διαβήτης, ιδιαίτερα σε στάδιο κετοξέωσης, αποτελεί τον κυριότερο προδιαθεσικό παράγοντα. Φαίνεται ότι αυτό σχετίζεται με τη μειωμένη λειτουργία των κοκκιοκυττάρων στις συνθήκες αυτές,⁶ ενώ, ακόμα, η αυξημένη γλυκόζη ορού, η κετοναιμία και το χαμηλό pH ευνοούν την ανάπτυξη του μύκητα. Σημαντικότερη πύλη εισόδου θεωρείται ο βλεννογόνος της ρινός και των παραρρινίων κόλπων μετά από εισπνοή των σπόρων του μύκητα. Σπάνια, όπως ήδη αναφέρθηκε, οποιαδήποτε λύση της συνέχειας του δέρματος οφειλόμενη σε τραυματισμό,



Εικόνα 2. Νηματοειδείς μορφές *Mucor* μύκητα στο κέντρο του οπτικού πεδίου. Χρώση αιματοξυλίνη-ηωσίνη $\times 40$.

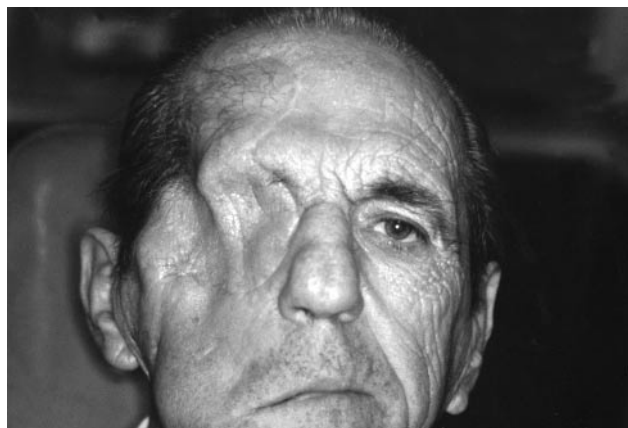


Εικόνα 3. Εξόρυξη του δεξιού οφθαλμού.



Εικόνα 4. Περιστεφρόμενος μετωπιαίος μυοδερματικός κρημνός για την κάλυψη του ελλείμματος του κόγχου.

δύγμα από ζώο κ.λπ. μπορεί να αποτελέσει πύλη εισόδου και εστία πολλαπλασιασμού του μύκητα. Μετάδοση από πάσχον άτομο δεν έχει αναφερθεί. Η επέκταση της φλεγμονής γίνεται κατά συνέχεια ιστών, με την προσβολή



Εικόνα 5. Ο ασθενής 8 μήνες μετά την επέμβαση. Η επούλωση του χειρουργικού τραύματος είναι πολύ καλή και δεν υπάρχουν σημεία υποτροπής.

και θρόμβωση των αγγείων και την επακόλουθη νέκρωση των αρδευόμενων ιστών.^{10,13}

Η συνηθέστερη μορφή της νόσου είναι η ρινοεγκεφαλική, κατά την οποία από τη ρινική κοιλότητα και τους παραρρινίους κόλπους γίνεται επέκταση της φλεγμονής προς τον οφθαλμικό κόγχο και μέσω των κοχχικών αγγείων προς τον εγκέφαλο. Παράλληλα, η φλεγμονή συνήθως επεκτείνεται αιματογενώς προς την υπερώα, με συνέπεια τη δημιουργία νεκρωτικού έλκους.¹¹ Άλλες μορφές είναι η πνευμονική, η γαστρεντερική και η διάχυτη. Στη ρινοεγκεφαλική μορφή τα συμπτώματα ποικίλλουν και αν συνυπάρχει προσβολή του οφθαλμικού κόγχου η πορεία της νόσου είναι λίαν θορυβώδης. Εμφανίζεται πρόπτωση του οφθαλμού, πτώση του άνω βλεφάρου, οφθαλμοπληγία εσωτερική και εξωτερική, νευραλγία του πρώτου κλάδου του τριδύμου. Διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει από οπισθοβολβικό φλέγμα, κοκκιωματώδη νοσήματα (Wegener) και από την πυογενή θρόμβωση του σφραγγώδους κόλπου του εγκεφάλου. Επιβάλλεται το ταχύτερο δυνατό να αποκλειστούν οι παραπάνω καταστάσεις, γιατί η θεραπεία τους είναι διαφορετική. Η απομάκρυνση του περιεχομένου του οφθαλμικού κόγχου, που αποτελεί θεραπεία εκλογής για τη μουκορμύκωση, δεν είναι επωφελής λύση για την κοχχική κυτταρίτιδα και την πυογενή θρόμβωση του σφραγγώδους κόλπου, ακόμη και αν συνυπάρχει απώλεια της όρασης.⁴ Η νόσος χωρίς θεραπεία επεκτείνεται προς τον εγκέφαλο, με συνέπεια ημιπάρεση, ημιπληγία, εγκεφαλική αγγειακή εμβολή και θάνατο.

Η θεραπευτική αγωγή περιλαμβάνει τον έλεγχο της υποκείμενης νόσου, τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της λοίμωξης και τον άμεσο χειρουργικό καθαρισμό των

μυκητιασικών βλαβών, που στην περίπτωση της προσβολής του οφθαλμικού κόγχου αφορά την εξόρυξη του οφθαλμού.¹² Πριν από την εφαρμογή της αμφοτερικίνης-Β η νόσος ήταν θανατηφόρος σε ποσοστό περίπου 70%.³ Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει σημαντική πρόοδος στην αντιμετώπιση του προβλήματος της τοξικότητας, με τη χρήση της εγκλεισμένης σε λιποσωμάτια αμφοτερικίνης-Β. Η μορφή αυτή παρέχει τη δυνατότητα χορήγησης μεγαλύτερων δόσεων με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με την κλασική μορφή.⁸ Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι ο ασθενής μας έλαβε ασυνήθως υψηλή συνολική δόση αμφοτερικίνης-Β (13,5 g) με ποικίλα μεσοδιαστήματα διακοπής, την οποία ανέχθηκε χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα, γεγονός που επέτρεψε την όψιμη (λόγω αρχικής άρνησής του) χειρουργική παρέμβαση, με καθυστέρηση πέραν του έτους από την αρχική διάγνωση. Η σπανιότητα της επιβίωσης με μόνη την αντιμυκητιασική αγωγή επί μακρόν, χωρίς άμεσο χειρουργικό καθαρισμό, καθιστούν την περίπτωση μας μοναδική στη βιβλιογραφία.

Η πρόγνωση της νόσου δεν είναι γενικά καλή, εξαρτάται όμως σημαντικά από το είδος της υποκείμενης νόσου, την εντόπιση των μυκητιασικών βλαβών και την άμεση εφαρμογή χειρουργικής και φαρμακευτικής θεραπείας.

Για τα άτομα με λευχαιμία και γενικά τους ανοσοκατασταλμένους το ποσοστό επιβίωσης δεν ξεπερνά το 5%. Οι ασθενείς με διαβήτη έχουν καλύτερη πρόγνωση, ενώ στη ρινοεγκεφαλική μορφή, με συνδυασμένη θεραπεία το ποσοστό επιβίωσης φτάνει το 89%.¹² Με την αύξηση του αριθμού των ανοσοκατασταλμένων ατόμων, όπως οι ασθενείς με AIDS, οι καρκινοπαθείς σε προχωρημένα στάδια, οι μεταμοσχευμένοι κ.ά., η μουκορμύκωση, όπως άλλωστε και οι περισσότερες μυκητιασικές λοιμώξεις, αποκτά ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία είναι καθοριστικές για τη ζωή του ασθενούς και, παράλληλα, βοηθούν στην αποφυγή ή, τουλάχιστον, στον περιορισμό στο ελάχιστο δυνατό των τυχόν ακρωτηριαστικών επεμβάσεων.

ABSTRACT

Late surgical intervention in a diabetic patient with mucormycosis of the head and neck, after prolonged treatment with liposomal amphotericin B

N. PAPADOGEORGAKIS,¹ J. LOGOTHETIS,¹
K. MARTI-ZOGRAFOU,¹ D. RONTOYANNI,² A. FOUNTAS,³
G. HALEVELAKIS,³ S.A. RAPTIS³

¹Department of Head and Neck Surgery,

²Laboratory of Pathology,

³2nd Propedeutic Department of Internal Medicine,
Medical School, University of Athens,
"Evangelismos" Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 1999, 16(5):496-500

Mucormycosis is the most dangerous life-threatening fungal infection. It is an opportunistic infection caused by fungi of the family *Mucoraceae* of the class *Zygomycetes*. Diabetic, immuno-compromised and trauma patients are at risk of developing mucormycosis. A rhino-orbital primary site, with cerebral spread is the commonest clinical form of the disease, and spread occurs via blood vessels resulting in thrombosis, tissue infarction and necrosis. Biopsy of the involved tissue establishes the diagnosis. Prognosis has improved during recent years but still remains poor. Treatment involves control of the underlying disease, surgical debridement of the dead tissues and systemic anti-fungal therapy. A case is reported of a diabetic patient with mucormycosis of the right orbit and dissemination to the zygomatic and neck area ipsilaterally. Treatment consisted of a combination of systemic anti-fungal therapy with liposomal amphotericin B, supportive therapy and late surgical intervention. Surgery, which was undertaken following one year of conservative treatment, involved exenteration of the right orbital contents and aggressive debridement of the zygomatic and neck area. Now, four years after the treatment there is not any sign of recurrence.

Key words: Fungal infections, Liposomal amphotericin-B, Mucormycosis

Βιβλιογραφία

1. FONG KM, SENEVITATNE EME, McCORMACK JG. Mucor cerebral abscess associated with intravenous drug abuse. *Austr NZ J Med* 1990, 20:74-77
2. COCANOUR C, MILLER-CROTCETT P, REED RL, JOHNSON PC. Mucormycosis in trauma patients. *J Trauma* 1992, 32:12-15
3. KEMPER J, KUIJPER EJ, MIRCK PGB, BALM AJM. Recovery from rhinocerebral mucormycosis in a ketoacidotic diabetic patient, a case report. *J Laryngol Otol* 1993, 107:233-235
4. BODENSTEIN PN, McINTOSH WA, VLANTIS AC, URUQUHART AC. Clinical signs of orbital ischemia in rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Laryngoscope* 1993, 103:1357-1361

5. BHATTARACHARYA KA, DESHPANDE AR, NAYAK SR, KIRTANE MV, INGLE MV, VORA IM. Rhinocerebral mucormycosis: an unusual case presentation. *J Laryngol Otol* 1992, 106:48-49
6. STRAUSS AR. Fungal infections of the head and neck. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 1991, 3:295-302
7. ZEILENDER S, DRENNING D, GLAUSER FL, BECHARD D. Fatal *Cunninghamella bertolletiae* infection in an immunocompetent patient. *Chest* 1990, 97:1482-1483
8. FISHER WE, TOMA A, FISHER PH, CHEESMAN AD. Rhinocerebral mucormycosis; Use of liposomal amphotericin B. *J Laryngol Otol* 1991, 105:575-577
9. WEINBERG GW, WADE BH, CIERNY G III, STACY D, RINQLDI MG. Invasive infection due to *Apophysomyces elegans* in immunocompetent hosts. *Clin Infect Dis* 1993, 17:881-884
10. DE LA PAZ AM, PATRINELY JR, MARINEW HM, APPLING WD. Adjunctive hyperbaric oxygen in the treatment of bilateral cerebro-rhino-orbital mucormycosis. *Am J Ophthalmol* 1992, 114:208-211
11. SCULLY C, PAES DE ALMEIDA O. Orofacial manifestations of the systemic mycoses. *J Oral Pathol Med* 1992, 21:289-294
12. ISHIDA M, TAYA N, NIORI T, KAMIHATQ T, HATTA C, MATSUMOTO T ET AL. Mucormycosis: Five cases in paranasal sinuses. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1993, 501(Suppl):92-96
13. HOPKINS MA, TREOLAR DM. Mucormycosis in diabetes. *Am J Crit Care* 1997, 6:363-367

Corresponding author:

N. Papadogeorgakis, 20 Alex. Soutsou street, GR-106 71 Athens, Greece
