

گزارش یک مورد پرفوراسیون وسیع فک بالا ناشی از موکورمایکوزیس و درمان آن

حمیدرضا عبدالصمدی*، مهدیه زرآبادی پور**، سمیرا ساعتی***، پرویز ترک زبان****، حافظ آریامش*****،

فاطمه احمدی متمایل*****

* دانشیار بیماری‌های دهان، فک و صورت، مرکز تحقیقات دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

** دستیار تخصصی گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

*** استادیار گروه رادیولوژی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

**** دانشیار گروه پرودنتولوژی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

***** دستیار تخصصی گروه پروتزهای دندانی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

***** استادیار بیماری‌های دهان، فک و صورت، مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی و دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه

علوم پزشکی همدان

تاریخ ارائه مقاله: ۹۱/۳/۶ - تاریخ پذیرش: ۹۱/۷/۲۵

Report of an Extensive Maxillary Perforation Resulting from Mucormycosis and its Treatment

HamidReza Abdolsamadi*, Mahdijeh Zarabadipoor**, Samira Saati***, Parviz Torkzaban****, Hafez Ariamanesh*****, Fatemeh Ahmadi-Motamayel*****#

* Associate Professor of Oral Medicine, Dental Research Center, School of Dentistry, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

** Postgraduate Student, Dept of Oral Medicine, School of Dentistry, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

*** Assistant Professor, Dept of Oral Radiology, School of Dentistry, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

**** Associate Professor, Dept of Periodontology, School of Dentistry, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

***** Postgraduate Student, Dept of Prosthodontics, School of Dentistry, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

***** Assistant Professor of Oral Medicine, Member of Research Center for Molecular Medicine, School of Dentistry, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

Received: 26 May 2012; Accepted: 16 October 2012

Introduction: Mucormycosis is a rare and invasive fungal infection with a high mortality that usually affects immunocompromised patients. The major route of infection is inhalation. An extensive necrotic ulcer in the mouth could be indicative of fungal invasion.

Case report: A 67-year-old woman was visited in the department of Oral Medicine of Hamadan dental school with perforation and extensive and progressive ulcer in palate from 2 month ago. The patient had a history of swelling in the face and proptosis in the right eye from five months ago. Lab tests revealed an uncontrolled diabetes mellitus. Biopsy was carried out under clinical diagnosis of deep fungal infection and final diagnosis was mucormycosis.

Conclusion: Early detection of mucormycosis could increase survival rate. Therefore, dentists can play an important role in primary diagnosis of the lesions. Systemic diseases could also be diagnosed and referred for treatment by the dentists.

Key words: Mucormycosis, perforation, maxilla.

Corresponding Author: fatahmadim@yahoo.com , ahmadimotemayel@umsha.ac.ir

J Mash Dent Sch 2013; 36(4): 335-40 .

چکیده

مقدمه: موکورمایکوزیس عفونت تهاجمی قارچی نادر و مهاجم است که دارای قابلیت مرگ و میر بالایی می‌باشد و توسط گونه‌هایی نظیر موکور به وجود می‌آید. و غالباً بیماران مبتلا به ضعف سیستم ایمنی را مبتلا می‌کند. راه ورود قارچ معمولاً از طریق تنفسی است. وجود یک زخم گسترش یابنده و نکروتیک در حفره دهان می‌تواند نشان دهنده زخم ناشی از قارچ موکورمایکوز باشد.

گزارش مورد: خانم ۶۷ ساله به علت وجود یک زخم وسیع در حال گسترش ناحیه کام از ۲ ماه قبل به بخش بیماری‌های دهان دانشکده دندانپزشکی همدان مراجعه کرده بود. بیمار از حدود ۵ ماه پیش دچار یک تورم منتشر در ناحیه صورت و پروپتوزیس چشم راست شده بود. در آزمایشات تجویز شده متوجه دیابت غیرکنترل شده در بیمار شدیم. بیمار با تشخیص احتمالی عفونت‌های قارچی عمقی بیوپسی گردید و تشخیص نهایی موکورمایکوزیس داده شد.

نتیجه گیری: با توجه به این که تشخیص سریع ضایعه می‌تواند شانس بقای بیمار را افزایش دهد، لذا دندانپزشکان نقش بسیار مهمی در تشخیص احتمالی و اولیه ضایعات خواهند داشت. همچنین بیماری‌های سیستمیک می‌توانند توسط دندانپزشک کشف و ارجاع داده شوند.

واژه‌های کلیدی: موکورمایکوزیس، پرفوراسیون، فک بالا.

مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۳۹۱ دوره ۳۶ / شماره ۴ : ۴۰-۳۳۵.

مقدمه

از وجود موکورمایکوزیس منتشر دهانی باشد.^(۹) اهمیت ویژه موکورمایکوز به علت مرگ و میر بالای آن است به طوری که ۷۵-۸۰٪ منجر به مرگ می‌شود و نوع منتشر در ۹۵٪ موارد مرگ و میر انتشار جهانی دارد.^(۱) دیابت شایع‌ترین عامل مستعدکننده ایجاد موکورمایکوزیس است که احتمالاً مرتبط با افزایش قند خون و اسیدوز در افراد دیابتی با کنترل ضعیف می‌باشد.^(۱۰) در این بیماری، تهاجم عروقی ارگانسیم و ترمبوز عروقی و نکروز بافت‌های درگیر ایجاد می‌شود.^(۱۱) بیماری می‌تواند با سینوزیت، اسکار بدون درد نکروتیک سیاه کام یا بینی، درد صورت، ادم دور چشم، افتادگی پلک، اشک ریزش، کوری، درگیری عصب بینایی و احتقان بینی مشخص شود.^(۱۱) هدف از ارائه این گزارش بیان یک مورد نادر موکورمایکوزیس با تظاهرات دهانی به صورت پرفوراسیون و استئونکروز کام در فرد با دیابت ناشناخته به همراه ارائه درمان پروتزی و ساخت مسدودکننده (Obturator) بود.

گزارش مورد

بیمار خانم ۶۷ ساله به علت زخم و سوراخ شدن ناحیه کام از ۲ ماه قبل به بخش بیماری‌های دهان فک و

در حال حاضر عفونت‌های قارچی به علت افزایش بیماران با نقص ایمنی، درمان‌های شیمی درمانی، آنتی‌بیوتیک طولانی مدت و بقا بیشتر بیماران روز به روز در حال افزایش است.^(۱) موکورمایکوزیس یک عفونت قارچی کشنده در انسان می‌باشد.^(۲) موکورمایکوزیس عفونت فرصت طلب است که بیشتر در افراد با نقص ایمنی از جمله دیابت، هیپاتیت، نارسایی کلیوی، اختلالات خونی، لوسمی، لنفوم، پیوند عضو، بدخیمی، درمان ایمنوساپرس، سوختگی، گلو مرونفریت، گاستروآنتریت، همودیالیز، درمان دفروکسامین و اختلال عملکرد نوتروفیل‌ها به وجود می‌آید.^(۳-۶) این عفونت به ندرت در افراد سالم دیده می‌شود^(۵) و به وسیله میکروارگانسیم‌هایی از گروه زایگومیسیت‌ها ایجاد می‌شود.^(۷) موکورمایکوزیس معمولاً به صورت یک عفونت حاد و با تظاهراتی در نواحی بینی-مغزی، ریه، دستگاه گوارش و پوست بروز می‌کند و گاهی تظاهرات آن می‌تواند به صورت یک عفونت منتشر دیده شود.^(۸) وجود یک زخم گسترش یابنده و یا یک زخم ناشی از خارج ساختن یک دندان، به خصوص در افراد با نقص سیستم ایمنی می‌تواند علائمی

فضای مغز استخوان مشاهده گردید (تصویر ۲). در نمای CBCT، زائده آلونولر فک بالا از ناحیه دندان‌های لترال سمت چپ تا توپروزیتی سمت راست تخریب شده بود به طوری که ضایعه به سمت حفره بینی سمت راست نیز تهاجم نموده بود و باعث تخریب دیواره خلفی-جانبی حفره بینی سمت راست و گسترش به سینوس سمت راست فک بالا و همچنین تهاجم به سلول‌های هوایی اتموئیدال سمت راست شده بود (تصویر ۳). با توجه به نتایج آزمایشات تشخیص موکورمایکوز قطعی شد و بیمار برای کتری قند خون به متخصص غدد ارجاع شد.

جهت کنترل قند خون بیمار، رژیم انسولین رگولار به میزان روزانه ۲۰ واحد تجویز گردید. در حدود ۱۰ روز پس از ثابت شدن وضعیت بیمار و با توجه به انجام بیوپسی قبلی و با توجه به اینکه درمان سریع می‌تواند شانس بقای بیمار را افزایش دهد مبادرت به انجام جراحی رادیکال پیشرفته (Radical surgical debridement) و استفاده از داروهای ضدقارچ گردید.

در بیمارستان از آمفوتریسین B داخل وریدی به میزان ۵۰ mg در روز برای بیمار استفاده شد و به تدریج مقدار دارو به ۴۰ mg، ۲ بار در روز افزایش یافت. با ادامه درمان، میزان کراتینین بیمار افزایش پیدا کرد و منجر به هیپوکالمی شد که ضمن مشورت با نفرولوژیست مبادرت به قطع دارو شد. در ضمن حین درمان در بیمارستان بیمار با افت هموگلوبین مواجه شد، طوری که هموگلوبین ۷/۲ mg/dl رسید و با تجویز ۲ واحد خون (Pack-cell) افت هموگلوبین بیمار اصلاح شد.

بعد از کنترل قند خون و جراحی ناحیه و دربریدمان ضایعه، قبل از انجام درمان‌های پروتزی، بیمار مجدداً مورد معاینه قرار گرفت و زخم کاملاً تمیز و بدون وجود کانون‌های استخوان نکروتیک مشاهده گردید. سپس از

صورت دانشکده دندانپزشکی همدان مراجعه نمود. زخم و پرفوراسیون ناحیه کامی طی این مدت گسترش یافته بود، درد و خونریزی نداشت و باعث ایجاد مشکلاتی در غذا خوردن، صحبت کردن و حتی تنفس بیمار شده بود. بیمار از حدود ۵ ماه پیش دچار یک تورم در ناحیه صورت، آبریزش از چشم و پروپتوزیس چشم راست شده بود. ولی تاکنون جهت درمان مراجعه نکرده بود.

در سابقه پزشکی، بیمار حدود ۷ سال پیش نیز از مشکلات قلبی عروقی رنج می‌برد و طی همین مدت یک بار سابقه آنژیوگرافی نیز داشته بود.

در معاینه خارج دهانی هیچگونه لنفادنوپاتی وجود نداشت و تورم صورت و افتادگی پلک سمت راست صورت مشهود بود.

در معاینه داخل دهانی، در ناحیه کام سخت تا زبان کوچک، ضایعات زخمی سیاه رنگ و نکروتیک وجود داشت که تا دو طرف سپتوم بینی نیز گسترش پیدا کرده بود (تصویر ۱). با توجه به محل و ماهیت ضایعه تشخیص احتمالی موکورمایکوزیس، بدخیمی غدد بزاقی و نقایص خونی در نظر گرفته شد. علت در نظر گرفتن موکورمایکوز به عنوان تشخیص اول، زخم نکروتیک عمیق و پرفوراسیون کام بود ولی با توجه به عدم وجود سابقه دیابت، آزمایشات معمول خون و رادیوگرافی CBCT در خواست گردید و بیوپسی انسیزنال جهت تشخیص قطعی صورت گرفت. FBS=۶۰۰ mg/dl در نتایج بیمار مشاهده شد. در نمای هیستوپاتولوژیک، قطعاتی از مخاط دهان، سینوس و بینی نکروتیک خونریزی‌دهنده همراه با تکه‌های استخوانی مشاهده گردید.

در ناحیه زیر مخاط ارتشاح لنفوسیت‌ها، پلاسماسل‌ها و لکوسیت‌های چند هسته‌ای وجود داشت و تکه‌هایی از میکروارگانسیم و هایفای قارچی با رنگ‌آمیزی PAS در



تصویر ۴: Obturator ساخته شده جهت درمان بیمار

ناحیه کشت انجام شد که نتیجه آن نیز منفی بود. با توجه به پرفوراسیون کام و اختلال شدید بیمار در غذاخوردن، تنفس و صحبت کردن درمان پروتزی برای بیمار انجام و Obturator ساخته شد تا فانکشن از دست رفته تا حدودی جبران شود (تصویر ۴).

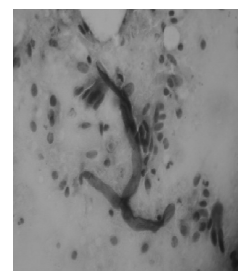


تصویر ۱: زخم وسیع نکروتیک عمیق سمت چپ فک بالا همراه با پرفوراسیون فک بالا

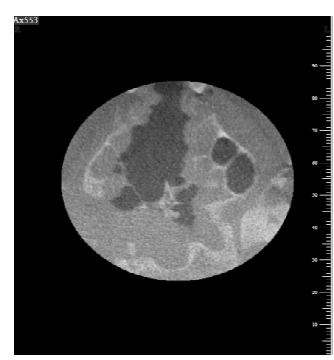
بحث

موکورمایکوز یا زایگومایکوز یا فیکومایکوز عفونت قارچی مهاجمی و غیر شایعی است که از زمان توصیف آن از سال ۱۸۸۵ تا کنون هنوز مرگ و میر بالایی داشته^(۱۲و۱۳) و شیوع آن رو به افزایش است؛ به طوری که در سال ۲۰۰۶ در جایگاه سومین عفونت قارچی فرصت طلب بعد از کاندیدا و آسپرژیلوس قرار گرفت.^(۸و۱۴) این ارگانسیم ساپروفیت است و ویرولانسان پایین دارد و در مجرای گوارشی، تنفسی و مخاط بینی افراد نرمال وجود دارد.^(۶و۱۲) ولی بیماری در افراد سالم ناشایع است و در افراد دارای عامل مستعدکننده پزشکی ایجاد می شود.^(۲و۱۵و۱۶) هرچند در افراد سالم بدون ریسک فاکتور در اثر تروما می تواند ایجاد می شود.^(۱۲) تشخیص زودرس در پیش آگهی و طول عمر بسیار موثر است.^(۱۵) موکورمایکوزیس اغلب رینونازال (۳۹٪)، ریوی (۲۴٪)، پوستی (۱۹٪)، مغزی (۹٪)، گوارشی (۷٪) و منتشر (۶٪) می باشد.^(۱۲و۱۴) شایع ترین نوع موکورمایکوزیس نوع رینوسربرال می باشد (۴۹-۴۲٪).^(۱۲و۱۷) شیوع بیماری، ارتباطی با سن و جنس ندارد و از طریق تنفسی، گوارشی و تلقیح پوستی وارد بدن می شود.^(۱۲و۱۷)

موکورمایکوزیس رینوسربرال، اوربیت، سینوس پارانازال و مغز را درگیر می کند و تقریباً همیشه با دیابت



تصویر ۲: وجود هایفای قارچ در نمای هیستوپاتولوژی



تصویر ۳: نمای CBCT و گسترش ضایعه

پرفوراسیون فک بالا مشاهده گردید. کشت روش تشخیص کمک کننده است ولی کاملاً قابل اعتماد نیست و روش قطعی هیستوپاتولوژی می باشد که در بیمار حاضر هایفای قارچی در بافت مشاهده شد و تشخیص قطعی شد.^(۱۲،۱۹) MRI برای بررسی تهاجم عروقی و مغزی مفید است^(۱۷) که در بیمار حاضر انجام نشد. تشخیص و درمان سریع از فاکتورهای بسیار موثر در پروگنوز بیمار است چرا که تاخیر بیش از ۶ روز در شروع درمان منجر به پروگنوز ضعیف در این بیماران می شود.^(۱۷) درمان موثر نیازمند تجویز عوامل ضدقارچ با دوز بالا، اصلاح ریسک فاکتورهای زمینه ای، جراحی و دبریدمان وسیع ضایعه است.^(۱۶،۱۹) درمان، آمفوتریپسین با دوز ۳-۵ mg/kg برای یک ماه و جایگزینی آن با ۸۰۰ mg داروی Posoconazol می باشد که درمان استاندارد در بیماران موکورمایکوزیس است.^(۱۶،۲۰)

درمان های جایگزین، اینترفرون گاما، فاکتورهای محرک رشد گرانولوسیت و ماکروفاژ (GM-CSF) که بر رشد گرانولوسیت ها و بهبود موکورمایکوز موثر است و اکسیژن هایپرباریک می باشد.^(۱۳،۱۶،۱۹) درمان دارویی به علت ترومبوز عروقی به تنهایی موثر نیست و بستگی به درمان بیماری زمینه ای و عامل مستعدکننده دارد و درمان سریع بیماری با دبریدمان کامل ضروری است.^(۲،۱۳) فاکتورهای کلیدی برای بقا شامل بیماری زمینه ای، پیشرفت بیماری، مداخله به موقع پزشکی و پروسه جراحی کامل است که از بین اینها درمان بیماری زمینه ای از اهمیت ویژه ای برخوردار است.^(۱۲) در این بیمار دیابت بدون علامت و شناخته نشده وجود داشت که تشخیص داده شد و عامل زمینه ای کنترل و درمان شد، به علاوه داروی ضدقارچ تجویز شد و دبریدمان جراحی صورت گرفت و بعد از بهبودی محل جراحی، جهت عوارض

خصوصاً کتواسیدوز دیابتی مرتبط است (۷۰٪ موارد).^(۵) پروگنوز حتی با درمان وسیع ضعیف است.^(۱۲) میزان بقا ۷۰-۲۰٪ و مرگ تا ۸۰٪ (۱۰۰-۳۳٪) می باشد.^(۵،۱۲)

در این مورد موکورمایکوزیس در خانمی ۶۷ ساله با سابقه کنترل ضعیف دیابت بود که مشابه مطالعات قبلی موکورمایکوز به طور کلاسیک در افراد با دیابت کنترل نشده ایجاد شد. به طوری که در مطالعات قبلی ۸۸٪ موارد با دیابت کنترل نشده همراه بود و ۵۳٪ افراد کتواسیدوز دیابتی داشتند.^(۱۰،۱۸) دیابت شایع ترین فاکتور مستعدکننده ایجاد بیماری است که باعث تغییرات ایمنولوژیک توسط کتون، PH پایین، و قند خون بالا می شود و به عبارت دیگر غلظت بالای گلوکز به رشد قارچ کمک می نماید.^(۱۴)

بیمار از ۵ ماه قبل متوجه تورم صورت شده بود که مشابه مطالعات قبل در گزارش Ballester هر ۵ مورد با تورم صورت مشابه سلولیت فاسیال مراجعه نموده بودند.^(۱۲)

تظاهرات موکورمایکوز می تواند از سینوزیت شروع شده و به چشم، عصب بینایی و حتی مغز گسترش یابد و می تواند همراه ادم صورت، درد، افتادگی پلک و از دست دادن بینایی و اسکار سیاه و دبیری نکروتیک در بینی باشد.^(۵) در بیمار حاضر افتادگی پلک و نکروز سیاه رنگ در ناحیه کام نیز وجود داشت. با وجودی که موکورمایکوز فک بالا و استئونکروز فک بالا نادر است^(۱) ولی اسکار سیاه فک بالا با استخوان نکروتیک در فرد دیابتی یا بیمار با سابقه کشیدن دندان، پیشنهاد کننده موکورمایکوز است که در ۴۰-۱۴/۸٪ بیماران دیده می شود.^(۲،۱۲،۱۳)

CT اولین روش رادیوگرافی برای تشخیص موکورمایکوز است. در بیمار حاضر CBCT انجام شد و

ایجاد شده، Obturator ساخته شد.

چرا که تشخیص به موقع باعث بهبود پیش آگهی و بقای بیمار می‌شود. بیماری‌های سیستمیک با تظاهرات دهانی توسط دندانپزشک قابل تشخیص و ارجاع زودرس می‌باشد.

نتیجه گیری

نکروز وسیع مخاط دهان در بیماران با عامل مستعدکننده زمینه‌ای نیازمند توجه و نیز درمان می‌باشد

منابع

1. Turunc T, Demiroglu Z, Aliskan H, Colakoglu S, Arslan H. Eleven cases of mucormycosis with atypical clinical manifestations in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Prac* 2008; 82(2): 203-8.
2. Hung JS, Kok SH, Lee JJ, Hsu WY, Chiang CP, Kuo YS. Extensive maxillary sequestration resulting from mucormycosis. *British J Oral Maxillofac Surg* 2005; 43(6): 532-4.
3. Shazo RD, Brien M, Chapin K, Soto-Aguilar M, Gardner L, Swain R. A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123(11): 1181-8.
4. Singh J, Prasdna NM. Phycomycosis in an apparently normal host. *J Otolaryngeal* 1977; 6(1): 37-42.
5. Pandey A, Bansa IV, Asthana AK, Trivedi V, Madan M, Das A. Maxillary osteomyelitis by mucormycosis: Report of four cases. *Int Infect Dis* 2011; 15(1): 66-9.
6. Jung SH, Kim SW, Park CS, Song CE, Cho JH, Lee JH, et al. Rhinocerebral mucormycosis: Consideration of prognostic factors and treatment modality. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36(3): 274-9.
7. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *New Engl Med* 1999; 341(25): 1906-12.
8. Leitner C, Hoffman J, Zerfowski M, Reitner S. Mucormycosis: Necrotizing soft tissue lesion of the face. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(11): 1354-8.
9. Arinaiz-Garica M, Alonso-Pena D, Germen-Gonzalez M, Garica-Palomo J, Sanz-Gimenez J, Araiz-Garcia A. Cutaneous mucormycosis: Report of five cases and review of the literature. *J Pras* 2009; 62(11): 434-44.
10. Pinto ME, Manrique HA, Guevara X, Acosta M, Villena JE, Solis J. Hyperglycemic hyperosmolar state and rhino-orbital mucormycosis. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 91(2): 37-9.
11. Javadzadeh Bolouri A, Delavarian Z, Dalirsani Z, Tonkaboni A. Rhinocerebral mucormycosis in a diabetic patient with cranial nerve involvement. *Pakistan J Med Sci* 2011; 27(4): 911-4.
12. González Ballester D, González-García R, Moreno García C, Ruiz-Laza L, Monje Gil F. Mucormycosis of the head and neck: Report of five cases with different presentations. *J Craniomaxillofac Surg* 2011 Nov. [Epub ahead of print]
13. Paltau fA. Mycosis mucorina. *Virchows Arch* 1885; 102: 543-64.
14. Adam RD, Hunter G, Ditomasso J. Mucormycosis: Emerging prominence of cutaneous infections. *Clin Infect Dis* 1994; 19(1): 67-76.
15. O' Neill BM, Alessi AS, George EB, Piro J. Disseminated rhinocerebral mucormycosis: A case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64(2): 326-33.
16. Dua R, Poate T, Abe F, Diaz-Cano S. Lingual necrosis secondary to mucormycosis. *British J Oral Maxillofac Surg* 2012; 50(6): 96-8.
17. Mimouni O, Curto CL, Danvin JM, Thomassin JM, Dessi P. Sinonasal mucormycosis: Case report. *Eur Annals Otorhin Head Neck Dis* 2010; 127(1): 27-9.
18. Gupta S, Koirala J, Khardori R, Khardori N. Infections in diabetes mellitus and hyperglycemia. *Infect Dis Clin Nam* 2007; 21(3): 617-38.
19. Parsad K, Lalitha RM, Reddy EK, Ranganath K, Srinivas DR, Singh JR. Early diagnosis and multimodal treatment in rhinocerebral mucormycosis: Experience of 4 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70(2): 354-62.
20. Enoch DA, Aliyu SH, Sule O, Lewis SJ, Karas JA. Psoconazole for the treatment of mucormycosis. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38(6): 465-73.