

Difficulty of Differential Diagnosis: Granulomatous Diseases of Nasal Cavity and Paranasal Sinuses

Ayırıcı Tanı Güçlüğü: Burun Boşluğu ve Paranasal Sinüslerin Granülatöz Hastalığı

Case Report
Olgu Sunumu

Onur Ergün, Cavid Cabbarzade, Rıza Önder Günaydın, Serdar Özer, Nilda Süslü

Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

Abstract

Infectious diseases are important causes of granulomatous diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses. The most frequent bacterial agents responsible for granulomatous infections are *Mycobacterium* species (spp.) and *Actinomyces* spp. In the case of fungal pathogens, *Aspergillus* spp. are the most frequent. *Mucor* spp., *Cryptococcus* spp. and *Histoplasma* spp. are the other fungal microorganisms causing granulomatous reactions. In this case report, a patient suffering from a chronic nasal cavity lesion for 4 years with a recently developed premaxillary skin lesion is presented. Despite many biopsies having been performed and pathological studies conducted, a definitive diagnosis and an effective treat-

ment could not be achieved. Finally, *Aspergillus* growth was observed in the fungal growth media when the material of the last skin biopsy was sent to microbiology as well as pathology. The patient was diagnosed as "chronic nasal fungal infection" and voriconazole treatment was initiated. Nine months after therapy, symptoms were almost totally resolved. In order to prevent similar difficulties of differential diagnosis, biopsy materials should be sent for aerobic, tuberculosis and fungal cultivation, as well as pathological examination, in order not to miss infectious diseases from the aetiology.

Key Words: *Aspergillus*, nasal cavity, fungal infection, granulomatous disease

Özet

Burun boşluğu ve paranasal sinüslerin granülatöz hastalıkları içerisinde enfeksiyöz nedenler önemli yer tutmaktadır. Bakteriyel etmenlerden en sık mikobakterium türleri ve aktinomiçes, fungal patojenlerden en sık aspergillus türleri ve daha nadiren mukor, kriptokok, histoplazma gibi ajanlar bu bölgedeki granülatöz enfeksiyonlardan sorumlu olmaktadır. Bu olgu sunumunda 4 yıldır burun boşluğunda ve son aylarda da premaxiller bölgede ciltte iyileşmeyen yarası olan, tanı ve tedavide güçlük yaşanan hasta sunulmuştur. Birçok defa biyopsi yapılmasına rağmen patolojik incelemeyle tanıya ve etkin bir tedaviye ulaşılamayan hastada, son cilt biyopsi materyalinden hem patolojik, hem

de mikrobiyolojik değerlendirme yapılmış ve mantar kültüründe aspergillus üremesi sağlanmıştır. Böylece hastaya kronik nazal fungal enfeksiyon tanısı konularak, vorikonazol tedavisine başlanmıştır. Dokuzuncu aydaki kontrolünde semptomların tama yakın düzeldiği görülmüştür. Benzer vakalarda tanı da gecikilmemesi için patolojik örnekleme ile birlikte aerob, tuberkülöz ve mantar besiyerine uygun örnekler alınarak, granülatöz enfeksiyon etmenlerinin araştırılması da ilk basamakta akla getirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Aspergillus, burun boşluğu, fungal enfeksiyon, granülatöz hastalık



This case was presented at the 34th Turkish National Congress of Otorhinolaryngology and Head & Neck Surgery (10-14 October 2012, Rixos Sungate Hotel, Antalya).

Bu olgu, 34. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi'nde, (10-14 Ekim 2012, Rixos Sungate Otel, Antalya) sunulmuştur.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Onur Ergün, Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey
Phone: +90 312 305 42 24
E-mail: ergunoo@yahoo.com

Received Date/Geliş Tarihi: 19.05.2013

Accepted Date/Kabul Tarihi: 05.06.2013

© Copyright 2013 by Official Journal of the Turkish Society of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery Available online at www.turkarchotolaryngol.net

© Telif Hakkı 2013 Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği Makale metnine www.turkarchotolaryngol.net web sayfasından ulaşılabilir.

doi:10.5152/tao.2013.22

Giriş

Granülatöz cevap, vücudun "yabancı" olarak tanımladığı ancak ortadan kaldıramadığı antijenlere karşı verdiği kronik seyirli bağışıklık yanıtıdır. Makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve antijenin tipine göre nötrofil, eozinofil gibi bağışıklık hücreleri de granülom oluşumuna katılır (1). Burun boşluğu ve paranasal sinüslerin birçok farklı granülatöz hastalığı vardır. Bunlar inflamatuvar hastalıklar ve vaskülitler, enfeksiyöz ve neoplastik hastalıklar olarak sınıflanabilir. Bu bölgede yabancı cisim reaksiyonları, travma ve kokain kullanımı da unutulmamalıdır (1, 2). Bu yazıda, dört yıldır nazal kavite içinde ve son aylarda da premaxiller bölge cildinde iyileşmeyen yarası nedeniyle araştırılan kronik fungal enfeksiyonu olan hastanın tanı ve tedavisinde karşılaşılan güçlükler sunulmuş ve nazal kavite ve paranasal sinüslerdeki granülatöz hastalıklarında ayırıcı tanı yaklaşımı literatür bilgileri eşliğinde ortaya koyulmuştur.

Olgu Sunumu

Altmış iki yaşında bayan hasta kliniğimizde, dört yıldır sağ burun içinde iyileşmeyen yara ve son dört aydır sağ premaxiller alanda ortaya çıkan kabuklu, vejetan ve büyümekte olan lezyon şikayeti ile Dahiliye Bölümü'nün konsültasyonu üzerine görüldü.

Hastanın bu şikayetle dış merkezlerde yaklaşık üç yıldır incelendiği ve hastaya değişik merkezlerde iki kez biyopsi yapılan biyopsilerin sırasıyla enfekte piyogenik granülom ve granülatöz iltihap olarak ra-

por edildiği tespit edildi. Hastaya yine değişik merkezlerde oral amoksilin klavulanat, siprofloksasin, isoniazid, rifampisin ve lokal mupirosin ve lokal steroidli krem tedavilerinin uygulandığı ancak fayda sağlanmadığı öğrenildi. İlk olarak hastanemiz Dahiliye bölümüne başvuran hastamızın incelemesinde herhangi pozitif bir laboratuvar bulgusuna rastlanmadığı, burun içinden alınan "punch" biyopsilerinin ülserasyon, aktif kronik inflamasyon, iltihabi granülasyon dokusu içeren mukozal doku fragmanları olarak rapor edildiği ve raporunda periodic acid schiff (PAS) ve Grocott's methenamine silver (GMS) boyamalarında spesifik bir mikroorganizma saptanmadığının belirtildiği görüldü.

Hastanın Kulak Burun Boğaz (KBB) muayenesinde, sağ nos-trilde çepeçevre daralmaya yol açmış krutlu lezyon mevcuttu. Nazal endoskopide nazal pasajın tabanını, alt konkayı ve septumun inferior kesimini tutan granülasyon dokusunun bulunduğu ve septumda yaklaşık 4x5 cm'lik perforasyon bulunduğu tespit edildi. Sağ premaksiller bölge cildinde 2x1 cm boyutlarında üzeri kurutlu vejetan lezyon vardı. Patolojik lenfadenopati veya kitle saptanmadı (Resim 1). Diğer KBB muayeneleri doğaldı.

Hastanın tam kan sayımında, hemoglobin (14,5 gr/dL), lökosit (7000/mm³), trombosit (217000/mm³) ve sedimentasyon hızı (18 mm/saat) normal değerlerdeydi. Kan biyokimyasında ALT, AST, GGT, ALP, üre, kreatinin, Na+, K+, Cl-, Ca+2, fosfor düzeyleri normaldi. Tam idrar tetkikinde glomerüler filtrasyon hızı, üre ve kreatin değerleri normaldi. 24 saatlik idrarda, sol böbrekteki kistik kortikal dilatasyona bağlı 200mg/gün proteinüri saptandı. Albuminüri yoktu ve diğer sonuçları normaldi. Serolojik olarak viral hepatit göstergelerinden HAV Ig G(+), HBsAg(-), Anti HBs(+), antiHCV(-) ve anti HCV dorulama (-) bulundu. Otoimmün heptit göstergelerinden anti kardiolipin IgG ve IgM, antifosfolipid IgG ve IgM, anti ds DNA IgG ve IgM, anti nükleerantikör, β_2 glikoprotein IgG ve IgM, lupus antikoagulanı, ANCA IFA ve ANCA profil Elisa negatifti. Viral hepatitler, otoimmün hastalıklar ve vaskülitlerden serolojik incelemeler ve klinik bulguların uyumsuzluğu nedeniyle uzaklaşıldı. Borrelia Ig M ve Ig G ve VDRL-RPR düzeyleri negatifti. Hastada terleme, kilo kaybı, ateş gibi semptomların olmaması, tam kan sayımının normal olması ve biyopsi materyalinde neoplastik sürece ait bulguya rastlanılmaması ile hematolojik maligniteler ekarte edildi.

Akciğer grafisinde patolojik bulgu saptanmadı. Toraks BT'sinde mediastende ve hiler bölgelerde kitle veya patolojik lenfadenopati saptanmadı. Sağ akciğer orta lobda 4 mm çapında nodül görüldü. Bu sonuçlar ve labortuvar sonuçları ile sarkoidoz ön tanısı ekarte edildi. Paranasal BT'de sağ burun boşluğu tabanında, lateral duvarda ve maksiler sinüste yumuşak doku kalınlaşmaları ve orta hatta septumda defekt görüldü.

Premaksiller alandaki yeni oluşan, kurutlu vejetan lezyondan biyopsi alındı. Alınan örnekler patolojik ve mikrobiyolojik olarak incelendi. Patoloji sonucu "Kısmen epitelde keratinizasyon ve diskeratoz izlenmekte olup, epitel altında nötrofil lökositleri de içeren bant tarzında lenfoid reaksiyon dikkati çekmektedir. Bu örneklerde neoplastik bir süreç saptanmamıştır. Likenoid reaksiyon, yüz cildi" şeklinde rapor edildi. Mikrobiyolojik örnekler

aerob, anaerob, tuberküloz ve mantar besiyerlerine ekildi. Tuberküloz kültürü, ARB boyaması ve tuberküloz PCR'ı negatif bulundu. Aerob besiyerinde, *serratia marcescens* ve *staphylococcus aureus* üremesi ve antibiyogramında birçok antibiyotiğe hassas olduğu görülmesi üzerine, intravenöz ampisilin sulbaktam (4x1500 mg) ve siprofloksasin (2x500 mg) tedavisine başlandı. Daha sonra sonuçlanan mantar kültüründe, *aspergillus niger* ve *aspergillus fumigatus* kompleksi üremesi olması üzerine hastaya "kronik nazal fungal enfeksiyon" tanısı konuldu. Antibiyogramda amfoterisin B, vorikonazol, kaspofungin ve posakonazole hassas oldukları görüldü. Bunun üzerine hastanın almakta olduğu tedavi kesilerek 2x6 mg/kg yükleme ve sonrasında 2x4 mg/kg idame dozunda oral posakonazol tedavisine başlandı.

Tedavinin 6. ayındaki kontrolde lezyonlardaki kaşıntı ve kaşıyınca olan kanamanın kesildiği öğrenildi. Muayenede burun içindeki ve yüzdeki lezyonlarda kurutlarda belirgin düzelme ve gerileme görüldü (Resim 2). Sağ nazal vestibülde fibrotik daralma ve septum perforasyonu devam ediyordu. Tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, kan biyokimyası değerleri normaldi. Kontrol paranasal BT'si yapıldı. Sonucu, "sağ nazal pasajda geçirilmiş cerrahiye sekonder değişiklikler, septumda geniş defekt, sağ nazal kavitede taban ve lateralde stabil yumuşak doku kalınlaşması" şeklinde raporlandı. Vorikonazol tedavisinin devamına karar verildi.

Hastanın 9. aydaki kontrolünde burun boşluğundaki lezyonların tam, premaksiller alandaki lezyonun tama yakın iyileşmiş olduğu görüldü (Resim 3). Kan tetkikleri tekrarlandı. Sonuçlarının normal olduğu görüldü. Tedavinin 1 yıla tamamlanmasına karar verildi. Hastaya kendisiyle ilgili toplanan verilerin ve tedavi süreci boyunca yapılanların bilimsel bir yayında kullanılmak istendiği, herhangi bir kişisel bilgi verilmeyeceği ve fotoğraflarının maskeleneceği anlatıldı. Hasta bu koşullar altında bilgilerinin kullanılmasına onay verdi.

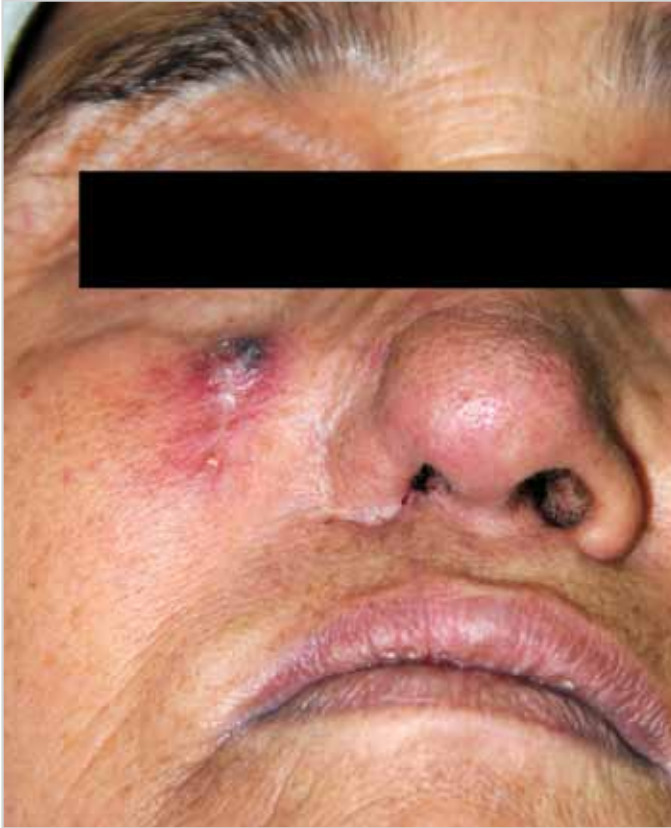
Tartışma

Burun boşluğu ve paranasal sinüslerin granülomatöz hastalıkları inflamatuvar, infeksiyöz ve neoplastik olarak sınıflandırılabilir. Yabancı cisim reaksiyonları, travma ve kokain kullanımı granülomatöz reaksiyonlara neden olan diğer etmenlerdendir (3).

Bakteriyel etkenlerden mikobakterium ve aktinomiçes türleri söz konusudur. Bunlar genelde bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde, kronik infeksiyonlara sebep olurlar (4).

Fungal etmenlerden en sık *aspergillus* türleri görülür. Bağışıklığı baskılanmış bireylerde *mukor*, *rizopus*, *kriptokok*, *histoplazma* ve diğer nadir fungal infeksiyon etmenleri görülebilir (5, 6). Kişinin bağışıklık yanıtının gücüne göre aynı mikroorganizmalar farklı klinik tablolar oluşturabilirler.

Bağışıklık sistemi normal kişilerde, fungal etmenler genelde invaziv olmayan tablolara sebep olurlar. Mantar topu veya saprofitik fungal büyüme gösterebilirler (7). Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde ise genellikle invaziv infeksiyonlara neden olurlar. İnvaziv infeksiyonlar akut fulminant tablolar olabileceği gibi kronik granülomatöz seyirli de olabilir. Bağışıklık sistemi



Resim 1. Hastanın ilk başvurusunda görülen sağ nostrilde çepçevre daralmaya yol açmış kurutlu lezyonu ve sağ premaxiller bölge cildinde 2x1 cm boyutlarında üzeri kurutlu vejetan lezyon



Resim 3. Tedavinin 9. Ayındaki kontrolde yüzdeki lezyonların tama yakın iyileştiği görülmektedir.



Resim 2. Tedavinin 6. ayındaki kontrolde sağ vestibüldeki fibrotik darlık devam ettiği ancak yüzdeki lezyonun belirgin düzeldiği görüldü

normal veya hafif baskılanmış kişilerde invaziv fungal enfeksiyon görülürse kronik granümatöz seyirli olması beklenmektedir. Bu yazıdaki hastanın bağışıklık sistemi normal olduğu için aspergillus enfeksiyonu, kronik granümatöz reaksiyonla seyretmiştir.

Tedavide bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde bağışıklığı baskılayan nedenin ortadan kaldırılması, geniş cerrahi debridman ve sistemik/lokal antifungal ajanlar kullanılmaktadır (8). Bağışıklık sistemi normal olan bireylerde, kronik granümatöz seyirli fungal enfeksiyon varsa cerrahi debridman ve sistemik/lokal antifungal tedavi uygulanmaktadır. İnvaziv olmayan fungal enfeksiyonlarda ise cerrahi olarak mantar topunun çıkarılması veya burun yıkamaları yeterli olmaktadır (9). Amfoterisin B sistemik antifungal tedavide sıklıkla kullanılmasına rağmen nefrotoksik oluşu, elektrolit dengesizliği oluşturması, kullanımdan sonraki ateş titreme, taşipne gibi ciddi yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır (10). Son yıllarda amfoterisin B yerine kullanılan ikinci nesil azol türevlerinden vorikonazol ile sistemik tedavinin başarılı olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (11, 12). Vorikonazol candida, aspergillus, kriptokok ve diğer mantar türlerine etkilidir. İlaç alımı sonrası geçici görme keskinliği bozulması ve nadiren karaciğer enzimlerini arttırması gibi bazı yan etkileri olsa da, düşük yan etki profili ve aspergilloziste amfoterisin

B'den daha üstün etkinliği nedeniyle Traunmüller et al. (13) ve Lat et al. (14) tarafından da belirtildiği gibi birinci tedavi alternatifidir. Ayrıca IV veya oral kullanılabilmesi de Amfoterisin B'ye göre üstünlük oluşturur.

Sonuç

Burun boşluğu ve paranasal sinüslerin granülomatöz hastalıklarına neden olabilecek çok sayıda patolojinin varlığı, hekimleri ayırıcı tanı ve tedavide zorlamaktadır. Tanısal araştırmada bu zorluğu yenmek için multidisipliner yaklaşım benimsenmelidir. Biyopsi alınan hastalarda patolojik inceleme yapılırken, ilk basamakta aerob, tuberkülöz ve mantar besiyerlerine ekim yapılarak mikrobiyolojiye gönderilmesi genellikle atlanmaktadır. Bizim olgumuzda da benzer bir tanı güçlüğü ve gecikme yaşanmıştır. Benzer durumlarda erken ve doğru ayırıcı tanı için patolojik ve mikrobiyolojik incelemeler ilk basamakta beraberce ve eksiksiz yapılmalıdır. Biyopsilerden tanısal sonuç elde edilemediği durumlarda da, klinik ve laboratuvar incelemeleri normal olan hastalarda biyopsi tekrarı gerekebilir.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this case.

Author Contributions

Concept - O.E., C.C, R.Ö.G., S.Ö., B.S.; Design - O.E., C.C, R.Ö.G., S.Ö., B.S.; Supervision - O.E., C.C, R.Ö.G., S.Ö., B.S.; Funding - O.E.; Materials - O.E.; Data Collection and/or Processing - O.E.; Analysis and/or Interpretation - O.E.; Literature Review - O.E.; Writer - O.E.; Critical Review - O.E., C.C. R.Ö.G.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastalardan alınmıştır.

Yazar Katkıları

Fikir - O.E., C.C, R.Ö.G., S.Ö., B.S.; Tasarım - O.E., C.C, R.Ö.G., S.Ö., B.S.; Denetleme - O.E., C.C, R.Ö.G., S.Ö., B.S.;

Kaynaklar - O.E.; Malzemeler - O.E.; Veri toplanması ve/veya işleme - O.E.; Analiz ve/veya yorum - O.E.; Literatür taraması - O.E.; Yazıyı yazan - O.E.; Eleştirel İnceleme - O.E., C.C. R.Ö.G.

Kaynaklar

1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 7th Edition. Elsevier Saunders; 2005.p.803.
2. Fauci A, Langford C. Harrison's Rheumatology 2nd edition. McGraw Hill Professional; 2010.p.144.
3. Fuchs HA, Tanner SB, Granulomatous disorders of the nose and paranasal sinuses. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 17: 23-7. [CrossRef]
4. Fokkens WJ, Ebbens F, van Drunen CM, Fungus: a role in pathophysiology of chronic rhinosinusitis, disease modifier, a treatment target, or no role at all? Immunol Allergy Clin North Am 2009; 29: 677-88. [CrossRef]
5. Marple BF, Stankiewicz JA, Baroody FM, Chow JM, Conley DB, Corey JP, et al. Diagnosis and management of chronic rhinosinusitis in adults. Postgrad Med 2009; 121: 121-39. [CrossRef]
6. Martín-Moro JG, Calleja JM, García MB, Carretero JL, Rodríguez JG. Rhinoorbitocerebral mucormycosis: a case report and literature review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2008; 13: 792-5.
7. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, Ponikau J, Buzina W, Kita H, et al. Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. Laryngoscope 2009; 119: 1809-18. [CrossRef]
8. Turner JH, Soudry E, Nayak JV, Hwang PH. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: A systematic review and quantitative synthesis of published evidence. Laryngoscope 2013; 123: 1112-8. [CrossRef]
9. Thompson GR 3rd, Patterson TF. Fungal disease of the nose and paranasal sinuses. J Allergy Clin Immunol 2012; 129: 321-6. [CrossRef]
10. Goldman L, Schafer A. Goodman's Cecil Medicine 24th Edition. Elsevier Saunders; 2012.p.1971.
11. Sacks PL 4th, Harvey RJ, Rimmer J, Gallagher RM, Sacks R. Antifungal therapy in the treatment of chronic rhinosinusitis: a meta-analysis. Am J Rhinol Allergy 2012; 26: 141-7. [CrossRef]
12. Nakaya K, Oshima T, Kudo T, Aoyagi I, Katori Y, Ota J, et al. New treatment for invasive fungal sinusitis: three cases of chronic invasive fungal sinusitis treated with surgery and voriconazole. Auris Nasus Larynx 2010; 37: 244-9. [CrossRef]
13. Traunmüller F, Popovic M, Konz KH, Smolle-Jüttner FM, Jouk-hadar C. Efficacy and safety of current drug therapies for invasive aspergillosis. Pharmacology 2011; 88: 213-24. [CrossRef]
14. Lat A, Thompson GR 3rd. Update on the optimal use of voriconazole for invasive fungal infections. Infect Drug Resist 2011; 4: 43-53. [CrossRef]