

Rino-orbito-serebral mukormikozis: Literatür eşliğinde iki olgu sunumu

Rhino-orbito-cerebral mucormycosis: two case reports in the light of the literature

Dr. Medine Kara,¹ Dr. Halil Erdoğan,¹ Dr. Tolgahan Toroslu,¹ Dr. Alper Akçalı,² Dr. Müşerref Tatman Okun,² Dr. Mustafa Reşorlu,³ Dr. Fevzi Sefa Dereköy¹

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Çanakkale, Türkiye

³Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

ÖZ

Rino-orbito-serebral mukormikozis akut başlayan ve sıklıkla ölümcül olan bir hastalıktır. Risk faktörleri arasında kontrolsüz diyabetes mellitus, hematolojik maligniteler ve uzun süreli kortikosteroid kullanımı yer alır. Erken tanı ve tedavi önemlidir. Altta yatan nedenler tedavi edilmeli, cerrahi debridman yapılmalı ve uygun antifungal ilaçlar verilmelidir. Bu yazıda rino-orbito-serebral mukormikozis gelişen, cerrahi debridman ve amfoterisin B terapisi ile tedavi edilen iki diyabetik ketoasidoz hastası sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Amfoterisin B; rino-orbito-serebral mukormikozis; rhizomucor; cerrahi debridman.

ABSTRACT

Rhino-orbito-cerebral mucormycosis is an acute onset and often fatal disease. Risk factors include uncontrolled diabetes mellitus, hematological malignancies, and long-term corticosteroid use. Early diagnosis and treatment are important. The underlying causes should be treated, surgical debridement should be performed and appropriate antifungal drugs should be given. In this article, we report two diabetic ketoacidosis patients who developed rhino-orbito-cerebral mucormycosis and were treated with surgical debridement and amphotericin B therapy.

Keywords: Amphotericin B; rhino-orbito-cerebral mucormycosis; rhizomucor; surgical debridement.

Mukormikozis, zygomiçetes sınıfına ait olan mukorales fungusunun etken patojen olduğu, akut başlangıçlı ve agresif seyirli nadir bir fungal enfeksiyondur. Gerçek hastalık insidansı bilinmemektedir, ancak Dünya Sağlık Örgütü tarafından yılda yaklaşık 500 olgu olduğu bildirilmiştir.^[1] Kesin tanı histopatolojik ince-

leme ile konulur. Görüntüleme yöntemlerinin tanısal değeri yoktur ancak hastalığın yaygınlığının belirlenmesinde ve komplikasyonların tespitinde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir.^[2] Histopatolojik olarak tromboz, doku nekrozu ile doku enfarktüsü ve



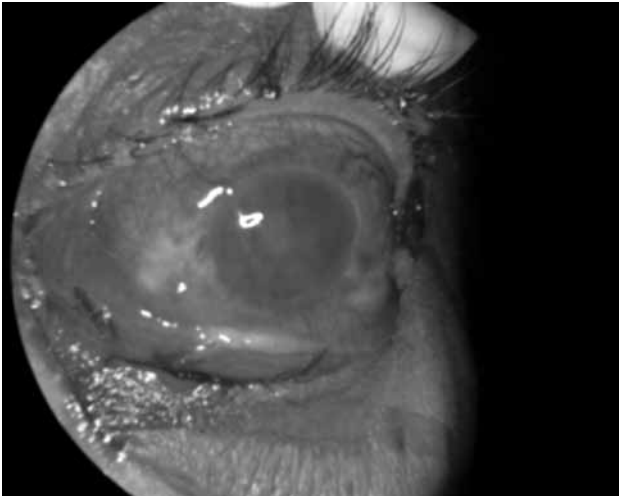
anjyoinvazyona neden olması bu enfeksiyonun patofizyolojisinin belirleyici özellikleridir.^[1]

Mukormikozis, klinik ve tutulan anatomik bölgeye göre rinoserebral, pulmoner, kütanöz, gastrointestinal, dissemine ve diğer yerleşim yerleri olmak üzere altı klinik kategoriye ayrılır. En sık görülen formu rinoserebral formdur.^[3] Hastalığın başlangıç yeri genellikle nazal kavite ve paranasal sinüslerdir. Damağa farenkse ve orbitaya yayılım gösterebilir. Bu hali ile 'Rino-orbito-serebral mukormikozis' adını alır. Sinüs tutulumu genellikle tek taraflıdır. Sonrasında hızla beyne ve meninklere yayılım olabilir. Etken, sinirler boyunca yayılma eğilimindedir. Vasküler tutulum nedeni ile mukor trombozları oluşup beyinde enfarkt gelişimine neden olabilir.^[4]

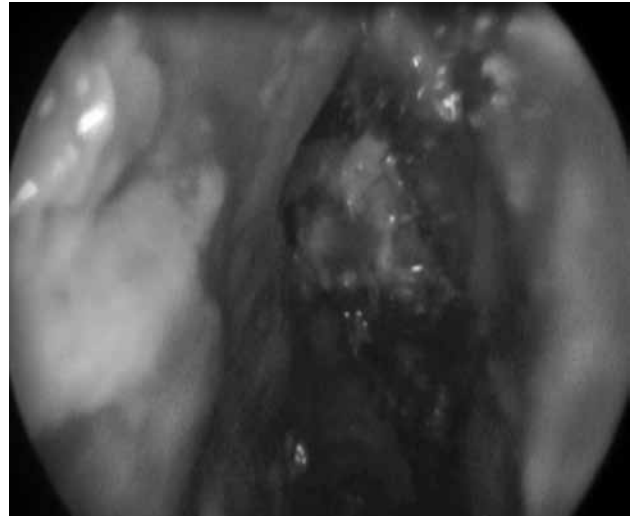
Rino-orbital mukormikozis daha çok diyabetik ketoasidoz (%60-81), yaygın hematolojik malignite, siroz, yaygın yanıklar, immünsüpresif tedavi gibi immün sistemin baskılandığı durumlarda görülür. İmmün sistemi sağlıklı olan kişilerde de olabileceği bildirilmiştir.^[5] Mukormikozisli olgularda fungusun anjiyoinvaziv davranışı, vasküler oklüzyonlara ve yaygın doku nekrozuna neden olmaktadır, bu nedenle antifungal ajanların kullanımı, hiperbarik oksijen tedavisi ve agresif cerrahi debridman uygulanmasına rağmen mortalitesi oldukça yüksektir.^[4] Bu çalışmada diyabetik ketoasidoz ve görme kaybı tablosu ile başvuran rino-orbito-serebral mukormikozis tanısıyla tedavisi planlanan iki olgu sunuldu.

OLGU SUNUMU

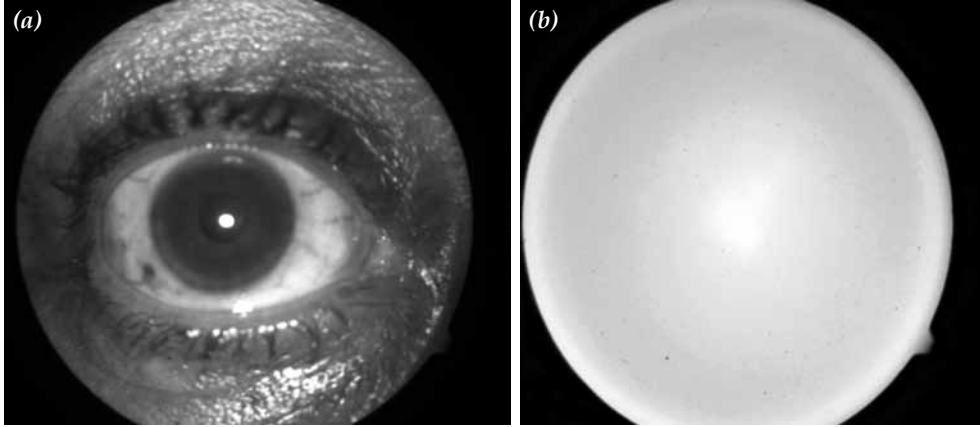
Olgu 1- Burun tıkanıklığı yakınmasıyla git-tiği dış merkezde nazal polip tanısıyla sistemik kortikosteroid, antibiyoterapi ve nazal steroid tedavisi başlanan 53 yaşında kadın hasta steroid tedavisi başlanmasından 15 gün sonra baş ağrısı, sol yüz yarımında uyuşukluk, sol göz kapağında ağrı ve sol gözde görme kaybı nedeniyle kliniğimize başvurdu. Yapılan fizik muayenesinde sol 2, 3, 4, 5. ve 6. kranial sinir paralizisi saptandı. Hastanın sol gözünde pitozis, periorbital ödem ve dört yöne göz hareketlerinde kısıtlılık vardı (Şekil 1). Sol nazal kavitede polipoid dokular ve yer yer siyah nekrotik kurutlar saptadı ve hasta fungal rinosinüzit öntanısıyla kliniğe yatırıldı (Şekil 2). Yapılan fundoskopik muayenesinde korneada ödem saptandı ancak ön kamarada eksüdatif sıvı nedeniyle retina aydınlatılamadığından fundus görüntülenemiyordu (Şekil 3a, b). Diyabetes mellitus (DM), astım ve hipertansiyon öyküsü vardı. Yapılan laboratuvar incelemelerinde glukoz: 489 mg/dL, HbA1c 9.3, lökositöz 27.400 K/UL, sedimentasyon hızı 84 olarak ölçüldü. Yapılan periferik yaymasında yoğun parçalı nötrofil hakimiyeti vardı. Çekilen kranial ve orbita MRG'sinde; sol etmoid, maksiller ve sfenoid sinüste havalanma kaybı, yer yer periferik kontrast fiksasyonları saptandı. Sol optik sinir kılıfında beyin omurilik sıvısında (BOS) miktarında kısmi artış, optik sinirde kontrast fiksasyonları izlendi. Ayrıca sol medial rektus kası simetriğine oranla kalın ve kontrast tutulumu vardı. Retroorbital yağlı planlarda enflamasyonu



Şekil 1. Sol göz hareketlerinde her yöne kısıtlılık, konjunktivada ödem.



Şekil 2. Sol nazal kavitede siyah nekrotik dokular.

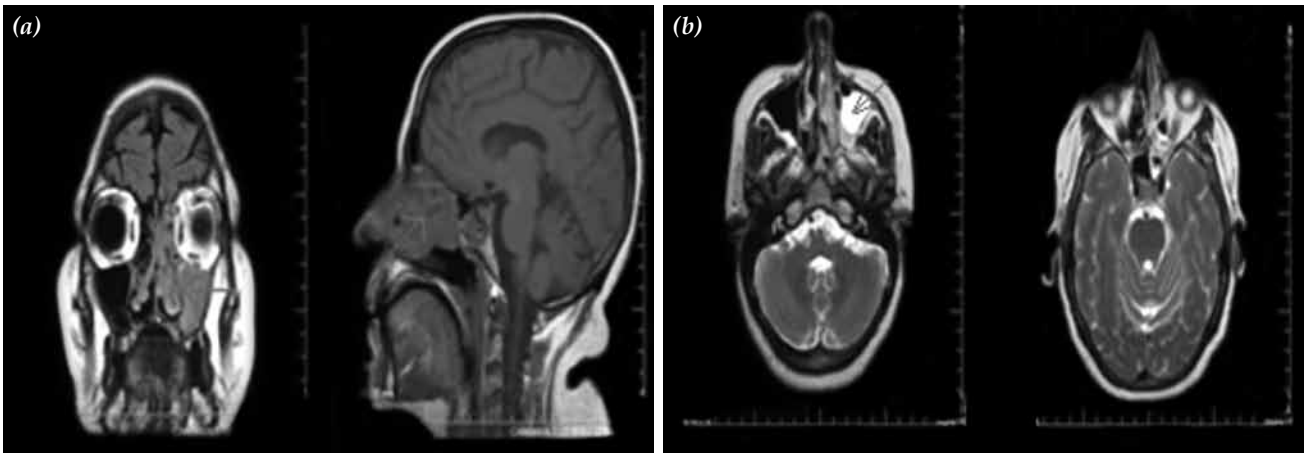


Şekil 3. (a) Kornea ödemli ve (b) ön kamarada eksüdatif sıvı nedeniyle retina aydınlatılmadığından fundus vizialize edilemiyor.

yansıtan kontrastlanmalar izlendi. Orbital apeks düzeyinden solda kavernoöz sinüse uzanım gösteren kontrast fiksasyonları ve yoğunluk artışı izlendi (Şekil 4a, b). Kranial MR anjiyografi ve venografide patoloji saptanmadı. Hastaya lokal anestezi altında cerrahi debridman yapıldı ve mikrobiyolojik inceleme için gönderilen örneklerden mukormikozis üremesi oldu (Şekil 5). Cerrahi debridman örneklerinden yapılan histopatolojik inceleme sonucu mukormikozis olarak bildirildi. Hastanın karaciğer fonksiyon testleri sınırda yüksek olduğu için lipozomal form amfoterisin-B, seftriakson, metronidazol tedavisi başlandı. Ayrıca kan şekeri regülasyonu için değişen dozlarda kristalize insülin tedavisi uygulandı. Yatışın ikinci gününde sol periferik fasiyal paralizi ve sol santral retinal arter tıkanıklığı, dördüncü gününde ise solda sert

damakta yaklaşık 2x1 cm boyutlarında nekrotik alan gelişti (Şekil 6). Takiplerinde ateşi olmadı. Lipozomal amfoterisin-B 15 güne tamamlanarak sonlandırıldı. Hasta kliniğinin düzelmesi, periorbital ödemin gerilemesi ve kan şekerinin dengelenmesi üzerine sorunsuz taburcu edildi.

Olgu 2- Sağ yüz yarımında ağrı, baş ağrısı, sağ göz kapağında düşme ve sağ gözde görme bozukluğu yakınmasıyla başvuran 53 yaşında kadın hastanın yapılan nazal endoskopik muayenesinde sağ nazal kavitede pürülan akıntı ve siyah nekrotik dokular vardı. Nörolojik muayenesinde sağda trigeminal sinirin üç dalını da içerecek şekilde hipoestezi, sağ gözde pitozis, dört yöne göz hareketlerinde kısıtlılık, direkt ve indirekt ışık refleksinin alınmadığı saptandı. Ayrıca hastada sağ retinal arter tıkanıklığı vardı (Şekil 7). Kan incelemelerinde

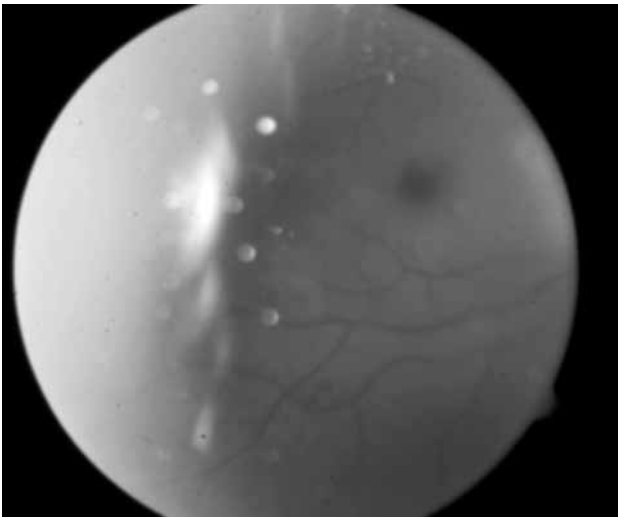


Şekil 4. Sol etmoid, maksiller ve sfenoid sinüste havaalanma kaybı, yer yer periferik kontrast fiksasyonları gösteren (a) koronal ve sağittal, (b) aksiyal manyetik rezonans görüntüleri.

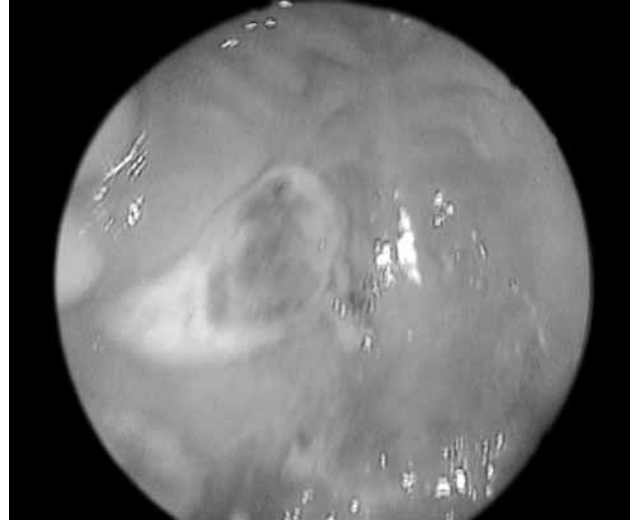


Şekil 5. Kültür sonucunda mukormikozis üremesi.

Glukoz: 438 mg/dL, Lökosit: 24.300 k/uL, trombosit 521.000 k/uL, sedimentasyon 88 mm/s, HbA1c: 15.7 idi. Tam idrar incelemesinde (++++) glukozüri ve (++) ketonüri vardı. Diyabetes mellitus öyküsü olan hasta diyabetik ketoasidoz ve rino-orbito-serebral mukormikozis öntanısıyla kliniğimize yatırıldı. Hastaya antibiyoterapi ve deoksifolat form amfoterisin-B tedavisi başlandı. Hastaya yapılan cerrahi debridman sonrası alınan örnekler mikrobiyolojiye gönderildi ve kültür sonucunda Rhizomucor cinsi mantarlar üredi (Şekil 8). Hastada karaciğer fonksiyon testlerinin yükselmeye başlaması nedeniyle lipozomal form amfoterisin-B tedavisi başlandı. Ayrıca kan şekeri kontrolü için değişen dozlarda kristalize insülin tedavisi uygulandı. Hastanın çekilen beyin MR'sinde sağ maksiller sinüs, frontal sinüs sağ yarısı ve sfenoid sinüsün her iki yarısında dikkat



Şekil 7. Sağda santral retinal arter tıkanıklığı izlenmekte.

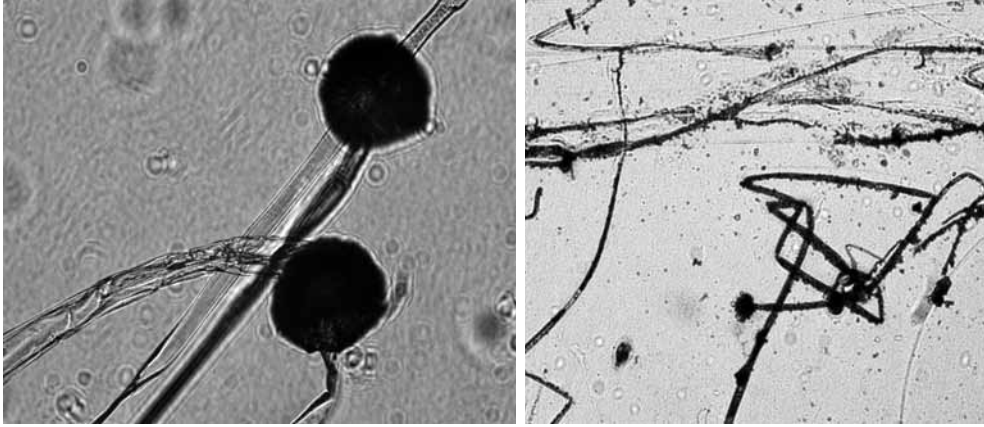


Şekil 6. Sert damakta nekrotik alan.

çeken T₁ heterojen hipointens, T₂ heterojen hiperintens karakterde olup T₂ sekansta yer yer içerisinde düşük sinyalli alanlar barındıran yaygın enfektif/enflamatuvar mukozal kalınlaşmalar ve sinyal değişiklikleri izlendi. Tanımlanan sinyal değişiklikleri sağda daha belirgin olmak üzere her iki tarafta frontal lobun bulbus olfaktorius kesimleri ile belirgin yakın komşuluk gösteriyordu. Koronal FLAIR görüntülerde bulbus olfaktorius içerisinde fokal bir hiperintens odak izlendi (Şekil 9). Hastanın yatışının dördüncü gününde sol kolda uyuşma ve güçsüzlük yakınması oldu ve bu nedenle difüzyon MR çekildi. Difüzyon MR'de sağ tarafta verteks düzeyinde pariyetal kesimde subkortikal alanda difüzyon kısıtlanması saptandı (Şekil 10). Hastaya 2x0.5 mg clexan ve 1x300 mg asetil salisilik asit tedavisi başlandı ve takiplerinde sol koldaki güçsüzlük ve uyuşma yakınması geriledi. Ancak daha sonra çekilen orbita MR görüntüsünde sağda frontobazal bölgede frontal lob superior frontal girus ile kısmen girus rektusta sinyal artışı ve bu düzeyde durada kalınlaşma ve kontrast tutulumu izlendi. Sağda temporal lob superior temporal girusun antero-medial kısmında kortiko-subkortikal tarzda patolojik sinyal değişikliği ve bu düzeyde durada kalınlaşma ve kontrast tutulumları izlendi (Şekil 11a, b). Hasta kliniğimizde takip edilirken başka bir merkeze gitmek istemesi nedeniyle taburcu edildi.

TARTIŞMA

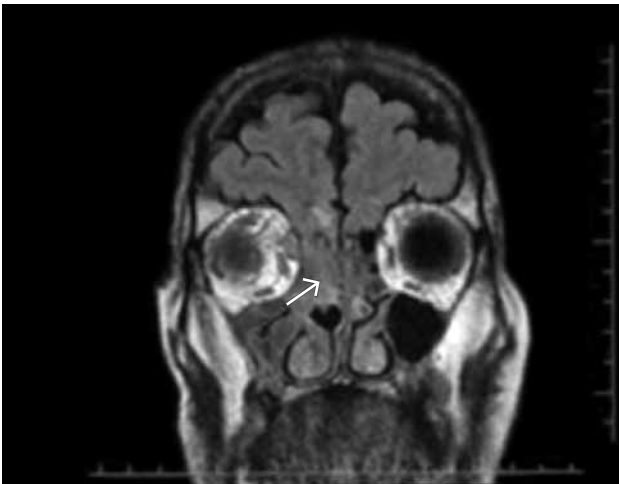
Rino-orbito-serebral mukormikozis, Zigomiçes grubundan mukorales cinsi bir



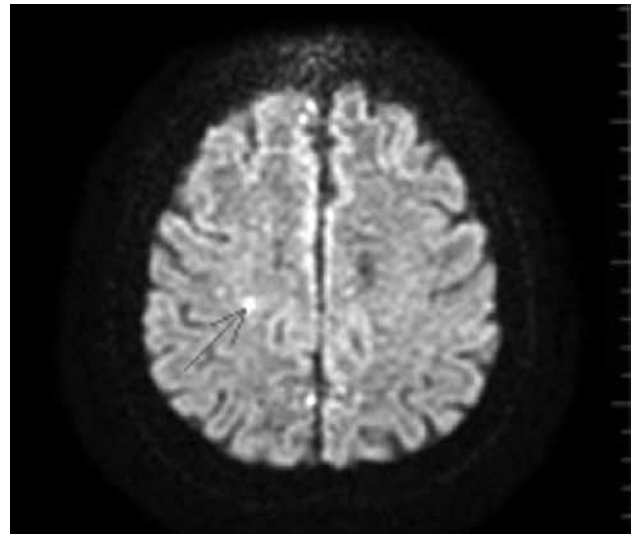
Şekil 8. Yapılan cerrahi debridman sonrası alınan örneklerden yapılan kültür sonucunda üreyen Rhizomucor cinsi mantarlar.

fungusun neden olduğu akut başlayan ve sıklıkla ölümcül seyreden bir hastalıktır. Mucorales türüne ait ailelerden en sık mucoracea ailesi patojen olarak tespit edilir. Mucoracea ailesinden en sık Rhizopus olmak üzere Absidia, Mucor, Rhizomucor cinsleri etken olarak gösterilmiştir. En sık izole edilen tür Rhizopus oryzae, ardından Rhizopus microsporeus ve Absidia corymbifera'dır.^[6] Rhizopus oryzae, tüm formların %60'ını oluşturan baskın patojendir ve rinoserebral olguların %90'ından sorumludur.^[7] Klasik olarak diyabetik ve immünsüprese hastalarda ortaya çıkan fırsatçı ve hızla yayılan anjiyoinvaziv bir enfeksiyondur.^[8] Risk faktörleri arasında özellikle kontrolsüz DM, hematolojik maligniteler ve uzun süreli kortikosteroid

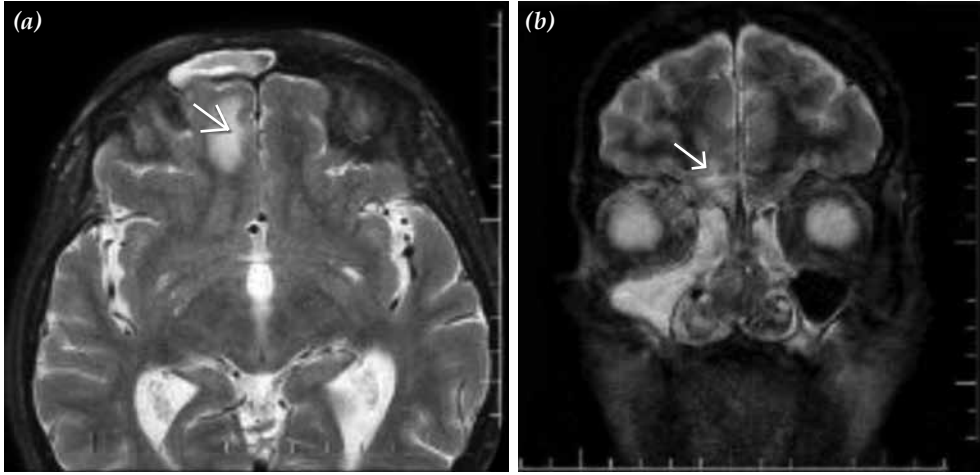
kullanımı yer almaktadır. Diyabetik hastalarda nötrofillerin endotelial duvara bağlı ve azalmış fagositoz yeteneği nedeniyle mukor enfeksiyonlarına yatkındır. Ayrıca asidoz ve hiperglisemi mukor büyümesi için ideal bir ortam oluşturur.^[9] Bizim her iki olgumuzda da DM risk faktörü olarak vardı ve her iki hasta da diyabetik ketoasidoz tablosu ile karşımıza çıktı. Mukormikozis; toprak, hava, ekme, küf, çürük meyve ve sebzelerde bulunan, septasız, saprofitik mantarın neden olduğu akut fırsatçı bir enfeksiyondur. Bu mantar sağlıklı kişilerin ağız, burun boşluğu, boğaz ve dışkılarından da üretilebilir. Enfeksiyon vasküler ve nöronal yapılar boyunca yayılır ve vasküler yapıların duvarlarını infiltre eder. Serebral apse nedeniyle ölüm olabilir.^[10] Düşük bir pH



Şekil 9. Sağ maksiller sinüs, frontal sinüs sağ yarısı ve sfenoid sinüsünün her iki yarısında yaygın enfektif/enflamatuvar mukozal kalınlaşmalar ve sinyal değişiklikleri izlenmektedir.



Şekil 10. Verteks düzeyinde sağ tarafta pariyetal kesimde subkortikal alanda difüzyon kısıtlanması izlenmektedir.



Şekil 11. Sağda frontobazal bölgede frontal lob süperior frontal girus ile kısmen girus rektusta sinyal artışı ve bu düzeyde durada kalınlaşma izlenen (a) aksiyal ve (b) koronal manyetik rezonans görüntüleri.

değerinde azalan serum demir bağlama yeteneği ile vücudun temel savunma sistemlerinde kusur olabilir. Yüksek demir düzeyi, glukozdan zengin ve asidik ortam mantar büyümesini kolaylaştırır. Mantar hifaları, demir bağlayıcı rhizoferrin adı verilen bir madde üretirler. Bu demir-rhizoferrin kompleksi daha sonra mantar tarafından alınır ve vital intrasellüler süreçler için kullanılabilir hale gelir.^[9] İlk olgumuzda iki hafta önce nazal polip nedeniyle dozu bilinmeyen sistemik kortikosteroid tedavisi başlanmış olan hastada mukormikozis büyümesi için ideal bir ortam gelişmiştir.

Mukormikozisin dünya çapında üçüncü en sık görülen invaziv mantar enfeksiyonu olması mevsimsel değişikliklerle tarif edilmektedir. Literatürde Ağustos ve Kasım aylarında daha yüksek sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir.^[11,12] Bizim ilk olgumuz Ağustos ayında, ikinci olgumuz ise Kasım ayında kliniğimize başvurdu. Mukormikozisin değişik tutulumlarının izlendiği 10 olguluk bir seride ortalama yaş 58.8 yıl, kadın erkek oranı 3/7 olarak bildirilmiştir.^[13] Rino-orbito-serebral mukormikozisli beş olgunun incelendiği bir başka seride olguların yaş aralığı 27-61 yıl olup üçü erkek ikisi kadındı.^[14] Bizim her iki olgumuz da 53 yaşında ve kadındı.

Mukormikoziste sık karşılaşılan semptom ve bulgular baş ağrısı, ateş, sinüzit, yüzde şişme ve tek taraflı orbital apeks sendromudur.^[6,15] Kasılmalar, bilinç bulanıklığı, inme ve koma gibi değişik santral patolojiler ortaya çıkabilir.^[5,15,16] Nazal kavite veya paranazal sinüslerden kay-

naklanan enfeksiyon komşu kemik ve yumuşak dokuları destrükte ederek orbita ve intrakraniyal alana yayılabilir. Bu invazyonun patolojik açıklaması mantarın kan damarları duvarları boyunca ilerlemeye meyilli olmasından kaynaklanır.^[15] Süperior oftalmik ven, oftalmik arter ve internal karotis arterde akım yetersizliği görülebilir ve bunun nedeni vaskülit ve trombozistir. İntrakraniyal bulgular; vasküler tromboz ile ilgili enfarktlar, mikotik emboli ve frontal lob apselerini içermektedir.^[17] İkinci olgumuzda bu şekilde frontal lob tutulumu saptandı. Rino-orbito-serebral mukormikoziste medial rektus kasının lateralinin tutulumu ve kalınlaşması, etmoid sinüslerden orbita invazyonu açısından karakteristiktir. Bizim her iki olgumuzda da bu tablo gelişti.

Sonuç olarak, rino-orbito-serebral mukormikozis, hızlı ilerleyen bir enfeksiyondur. Erken tanı ile uygulanan medikal ve cerrahi tedaviler hayat kurtarıcıdır. Oküler semptomlar ve kraniyal sinir paralizileri ilk başvuru semptomları olabilir. Kavernoöz sinüs tutulumu hatta internal karotis arter tıkanmasına neden olabilir. Paranazal sinüs duvarlarında mukozal kalınlaşma sık görülen bir bulgu olduğundan DM öyküsü olan hastalarda invaziv fungal sinüzit nedeni olarak mukormikozis akla getirilmelidir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Teixeira CA, Medeiros PB, Leushner P, Almeida F. Rhinocerebral mucormycosis: literature review apropos of a rare entity. *BMJ Case Rep* 2013;2013.
2. 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* 2012;40:584-91.
3. Dan M. Mucormycosis of the head and neck. *Curr Infect Dis Rep* 2011;13:123-31.
4. Hosseini SM, Borghei P. Rhinocerebral mucormycosis: pathways of spread. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262:932-8.
5. Koc Z, Koc F, Yerdelen D, Ozdogu H. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis with different cerebral involvements: infarct, hemorrhage, and ophthalmoplegia. *Int J Neurosci* 2007;117:1677-90.
6. Mallis A, Mastronikolis SN, Naxakis SS, Papadas AT. Rhinocerebral mucormycosis: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14:987-92.
7. Ammari L, Kilani B, Tiouiri H, Kanoun F, Goubontini A, Mnif E, et al. Mucormycosis: four case reports. *Tunis Med* 2008;86:165-8.
8. Momeni AK, Roberts CC, Chew FS. Imaging of chronic and exotic sinonasal disease: review. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:35-45.
9. Mathebula SD. Rhino-orbital mucormycosis. *S Afr Optom* 2006;65:78-81
10. Shinde RV, Karande GS, Mohite ST, Patil SR. Rhino-orbital mucormycosis in diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res* 2013;7:1145-7.
11. Eucker J, Sezer O, Graf B, Possinger K. Mucormycoses. *Mycoses* 2001;44:253-60.
12. Talmi YP, Goldschmied-Reouven A, Bakon M, Barshack I, Wolf M, Horowitz Z, et al. Rhino-orbital and rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:22-31.
13. Dai Y, Walker JW, Halloush RA, Khasawneh FA. Mucormycosis in two community hospitals and the role of infectious disease consultation: a case series. *Int J Gen Med* 2013;6:833-8.
14. Toumi A, Larbi Ammari F, Loussaief C, Hadhri R, Ben Brahim H, Harrathi K, et al. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis: five cases. *Med Mal Infect* 2012;42:591-8.
15. Hosseini SM, Borghei P. Rhinocerebral mucormycosis: pathways of spread. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262:932-8.
16. Rumboldt Z, Castillo M. Indolent intracranial mucormycosis: case report. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:932-4.
17. Hayat M, Mushtaq S, Saba S, Saif R. Rhino-orbital-mucormycosis as a presenting manifestation of gestational diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15:65-6.