

OLGU BİLDİRİMİ

## Multipl Kranial Nöropatiyle Prezente Olan Rinoserebral Mukormikoz Olgusu

Fatma ŞİMŞEK, Nazım KIZILDAĞ, Hasan KARAMAN, Yunus Emre AKTAŞ

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Erzurum.

### ÖZET

Rinoserebral mukormikoz, mukormikozun en sık görülen formu olup, fatal seyreden fulminan bir enfeksiyondur. Sıklıkla immünsüpre ve diabeti olup ketoasidoz gelişen hastalarda görülmektedir. Hastalık primer olarak paranasal sinüslerde olup direk yolla yada damar duvarı invazyonu ile intrakranial yayılım gösterir. Rinoserebral mukormikoz, ateş, pürülan burun akıntısı, baş ağrısı, yüz ağrısı gibi akut sinüzit bulguları ile gelebilir. Mortal seyirli bir hastalık olduğu için diabet tanılı, ketoasidozu olan ve akut sinüzit bulguları gelişen hastalarda mukormikoz tanısının dışlanması önemlidir. Tedavisi zor bir hastalıktır. Tanı ne kadar erken konulup tedaviye ne kadar erken başlanırsa başarı şansı o kadar yükselmektedir. Nekrotik dokunun debritmanı ve yüksek doz amfoterisin B kullanımı tedavinin ana prensibini oluşturmaktadır. Burada multipl kranial nöropatisi gelişerek takipte mukormikoz tanısı alan ve ilk görüntülemelerinde hafif akut sinüzit bulguları olan hasta sunulmuştur. Bu vakada diabetik ketoasidozu ve akut sinüziti olan hastalarda mukormikozun ayırıcı tanıda ilk ekarte edilmesi gereken hastalık olması gerektiği vurgulanmak istenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Rinoserebral mukormikoz. Diabetes mellitus. Kranial nöropati. Akut sinüzit.

### A Case of Rhinocerebral Mucormycosis Presented by Multiple Cranial Neuropathy

#### ABSTRACT

Rhinocerebral mucormycosis is the most common form of mucormycosis and is a fatal fulminant infection. It is frequently seen in patients with immunosuppression and diabetes who develop ketoacidosis. The disease is primarily located in the paranasal sinuses and shows intracranial spread by direct or vessel wall invasion. Rhinocerebral mucormycosis may present with signs of acute sinusitis such as fever, purulent nasal discharge, headache, and facial pain. It is important to exclude the diagnosis of mucormycosis that is a mortal disease in patients with diabetes, ketoacidosis and acute sinusitis. It is a difficult disease to treat. The earlier the diagnosis is made and the sooner the treatment is started, the higher the chance of success. Debridement of necrotic tissue and the use of high-dose amphotericin B are the main principles of treatment. We present a patient with multiple cranial neuropathies who was diagnosed as mucormycosis at follow-up and had mild acute sinusitis on initial imaging. In this case, it is emphasized that mucormycosis should be the first disease to be ruled out in the differential diagnosis in patients with diabetic ketoacidosis and acute sinusitis.

**Key Words:** Rhinocerebral mucormycosis. Diabetes mellitus. Cranial neuropathy. Acute sinusitis.

Mukormikoz özellikle immün sistemi baskılanmış kişilerde ve diabetes mellitus tanısı olan hastalarda çeşitli sendromlarla kendini gösterir. Rino-orbitoserebral ve pulmoner enfeksiyonlar bu mantarların neden olduğu ana sendromlardır<sup>1</sup>. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu, mukormikozun en sık görülen belirtisidir<sup>2</sup> ve ölüm oranı %85'dir<sup>3</sup>. Klinik semptomlar genellikle akut sinüzit, yüz ödemi ve ağrı, orbital semptomlar, rinore gibi spesifik olmayan rahatsızlık ve baş ağrısı olarak başlar ve nihai oftalmopleji, körlük ve letarjiye kadar ilerler<sup>2</sup>. Diyabetik ketoasidoz

nedeniyle dahiliye kliniğinde takip edilen ve baş ağrısı nedeni ile nöroloji konsültasyonu istenen hastada takipte multipl kranial nöropati gelişmiştir. Yatışının dördüncü gününde mukormikoz tanısı alan hasta klinik progresyonu ve bu hastalarda akut sinüzitin önemini vurgulaması amacı ile sunulmuştur.

### Olgu Sunumu

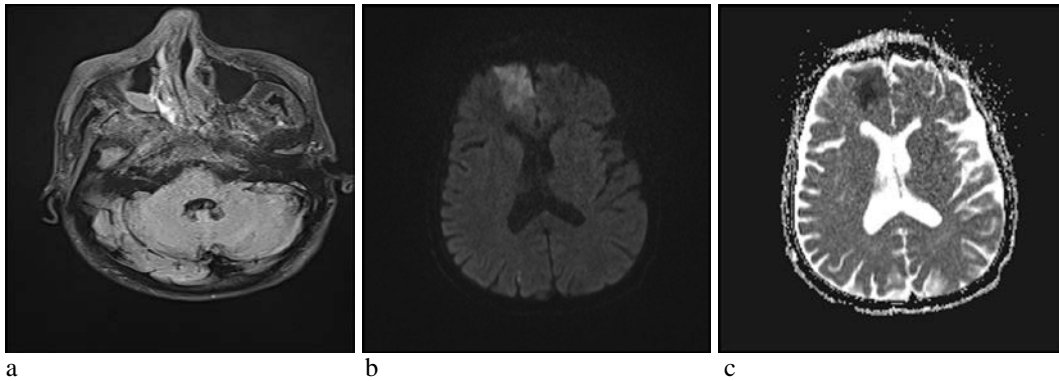
49 yaşında, 5 yıldır diabet tanısıyla oral antidiyabetik kullanan bayan hasta acil servise halsizlik ve baş ağrısı nedeni ile başvurmuştu. Kan şekeri düzensiz seyreden hasta diabetik ketoasidoz nedeniyle dahiliye yoğun bakıma yatırılarak tedavisi düzenlenmişti. Şiddetli baş ağrısı nedeni ile nöroloji konsültasyonu istenen hastanın 3-4 gündür olan, özellikle başının sağ tarafına lokalize ağrısı olduğu öğrenildi. Ağrısı gün içerisinde ara vermeden devam ediyor, bulantı kusma-

Geliş Tarihi: 25 Haziran 2019  
Kabul Tarihi: 02 Eylül 2019

Dr. Fatma ŞİMŞEK  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı, Erzurum.  
Tel: 0505 834 77 80  
e-posta: klamaks@hotmail.com

sı olmuyormuş. Bazen zonklayıcı özellik gösteriyor, ağrı kesici ile şiddeti kısmen azalıyor fakat tamamen düzelmeyormuş. Daha önceden olan benzer özellikte baş ağrısı tarif etmiyordu. Özgeçmiş; beş yıldır diabet mellitus tanısı, 20 yıldır psöriazis tanısı vardı. İki yıl önce sağ gözden katarakt nedeni ile opere olmuştu. Üç ve beş yıl önce menenjit geçirme öyküsü vardı. Soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenede; sağ göz kızamık ve ödemli idi. Nörolojik muayenede; bilinç açık, oryante ve koopere idi. Ense sertliği yoktu, göz hareketleri serbest olup sağ göz ödem nedeni ile semipitoz görünümünde ve hareket esnasında ağrılı idi. Nistagmusu yoktu, pupiller izokorik ve sağ gözde ışık refleksi direk/indirek alınmıyor, sol gözde indirek ışık refleksi zayıf almıyordu. Duyu-motor defisiti yoktu ve taban cildi refleksi bilateral fleksördü. Akut baş ağrısı nedeni ile çekilen beyin tomografisinde patoloji görülmedi. Mevcut klinik ile orbital selülit ve buna bağlı nörolojik komplikasyon olabileceği düşünülerek göz konsültasyonu istenmişti. Göz kliniği tarafından hastada diabetik papillopati olabileceğinden şüphelenilmiş ve kortikosteroid başlanması, ayırıcı tanı açısından yeniden nörolojik değerlendirilme yapılması önerilmişti. Çekilen difüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve kavernoöz sinüs trombozu yönüyle çekilen venografide patoloji izlenmemişti. Diabetik ketoasidoz kliniği ile takip edilen hasta mukormikoz yönü ile yattığı klinikte kulak burun boğaz (KBB) tarafından değerlendirilmiş, ağız ve burun içinde herhangi bir lezyon görülmediği için hastada mukormikoz düşünülmemişti. Hastanın yatışının ikinci gününde baş ağrısının şiddetinde iyice artma, mide bulantısı ve kusma, sağda evre 4 periferik fasial paralizisi gelişmesi nedeni ile yeniden KBB tarafından değerlendirilmişti. Kulak yolunda herhangi bir patoloji izlenmemiş, aldığı steroid tedavisinin devamı önerilmişti. Nörolojik muayenede 2, 3, 4, 6 ve 7. kranial sinir paralizisi vardı. Muayenede nörolojik açıdan progresyonu olan hastanın daha önceden iki defa menenjit geçirme öyküsü ve multipl kranial nöropatisi olması

nedeni ile bazal menenjit olabileceği şüphesi ile difüzyon ve kontrastlı kranial MRG çekirildi. MRG'de sağ frontal bölgede difüzyon kısıtlayan akut enfarkt ile uyumlu görünüm izlendi, kontrastlı MRG'si normaldi, sağ maksiller ve etmoid sinüslerde hafif inflamatuvar görüntüler izlendi (Şekil 1). Ense sertliği şüpheli olan hastaya menenjit açısından enfeksiyon hastalıkları tarafından lomber ponsiyon yapıldı, mikroskopik bakısında iki lenfosit ve mikroprotein 44 mg/dl olan hastada santral sinir sistemi enfeksiyonu düşünülmedi. Nörolojik açıdan inflamatuvar bir olaya sekonder nörolojik komplikasyon geliştiği düşünülen hastaya asetilsalisilik asit 100 mg/gün başlanması ve mukormikoz açısından gerekli kliniklerce yeniden değerlendirilmesi önerildi. Gelişinde beyaz küresi normal, sedimentasyonu 38 mm, C reaktif proteini (CRP) 181 mg/l olan hastanın üç gün sonrasında CRP:217 mg/l idi. Yattığı klinikte hastaya meropenem tedavisi başlanmıştı. Kan ve idrar kültürleri negatifti. Ketoasidoz tablosu düzelen hastada yatışının dördüncü gününde hafif uykuya meyil olması nedeniyle yapılan nörolojik muayenesinde öğürme refleksi değerlendirilirken ağız tavanında sağ lokalizasyonlu yumuşak ve sert damağı içeren nekrotik alan görülmesi (Şekil 2) ile hasta mukormikoz tanısı ile yeniden KBB tarafından değerlendirilerek cerrahi debridman yapılması planlandı ve başlanan steroid tedavisi sonlandırıldı. Bir gün sonrasında cerrahiye alınan hastanın burun üzerinde sağ tarafta da nekrotik alan geliştiği görüldü (Şekil 3). Hastanın sağ göz ekzantrasyonu ile birlikte sinonazal bölgedeki nekrotik dokuları debride edildi. Genel durumu kötü olan hastaya operasyon sonrası 5 mg/kg/gün amfoterisin B başlanarak anestezi yoğun bakımda takibine devam edildi. Histopatolojik incelemede septumsuz, dik açıyla dallanan kalın hifler ve damar proliferasyonu mukormikoz ile uyumluydu. Hastanın beyin MRG'sinde görülen lezyonlar mukormikozun serebral yayılımı olarak değerlendirildi (Şekil 4). Hasta operasyondan bir hafta sonra eks oldu.



Şekil 1:

T1 flair kesitte sağ maksiller sinüste akut sinüziti düşündürülen inflamatuvar görüntü (a), difüzyon görüntülemesinde B1000'de sağ frontal bölgede hiperintens (b), ADC'de hipointens difüzyon kısıtlaması gösteren (c) akut enfarkt ile uyumlu görüntü.



Şekil 2:  
Hastanın 4.günde ağız tavanında sağ tarafta yumuşak ve sert damağı içeren nekrotik alan izleniyor.

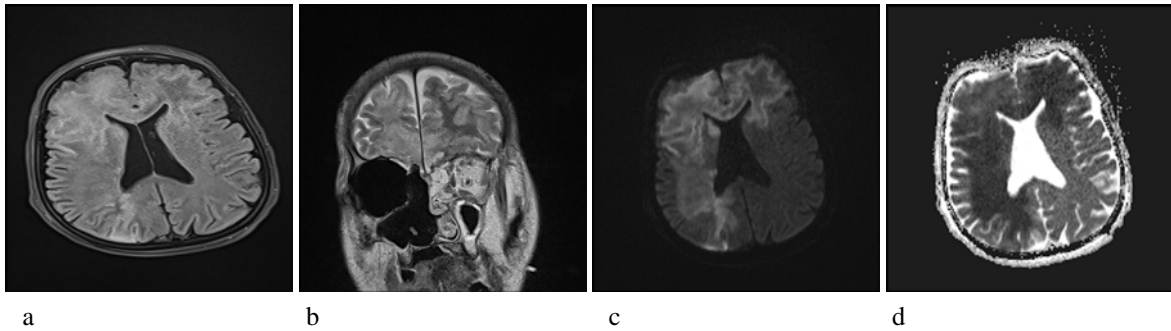


Şekil 3:  
Hastanın sağ gözdeki ödem, ekimozu ve 5.günde operasyona götürülürken burun üzerinde sağ tarafta oluşan nekrotik alan görülüyor.

### Tartışma

Doku nekrozu ile sonuçlanan anjiyoinvazyon ve vasküler tromboz mukormikoz enfeksiyonunun özelliğidir<sup>4</sup>. Diabetik ketoasidozdaki asidik ortam, demirin serbestleştirici proteinlerden ayrışmasına neden olur. Böylece mantarın serbest demiri kullanmasını sağlayarak mukorun büyümesini kolaylaştırır<sup>5</sup>. Hastamızın acil başvurusunda ketoasidoz tablosunun olması etiyolojik olarak bir risk faktörü olup, hastalığının hızlı progresyon göstermesine zemin hazırlamıştır. Hastada papillopati için başlanan ve sonrasında periferik fasiyal paralizisi için iki gün boyunca verilen 250 mg/gün metilprednizolonda klinik progresyonu hızlandırmış olabilir. Gelişte mevcut olan gözde ödem ve sinüzit bulguları mukormikoz hastalarında sık görülen semptomlar arasında yer almaktadır. Fakat hastanın yapılan nazofarengeal muayenelerinde nekrotik doku izlenmediği için hastada mukormikoz düşünülmemiş yatışının dördüncü gününde nekrotik dokunun izlenmesi ile tanısı netleşmiştir. Literatüre bakıldığı zamanda hastaların tanı alma süreleri ortalama yedi gün civarındadır. Oldukça agresif bir klinik seyir gösteren hastanın ilk gün sadece 2. kranial sinir tutulumu varken, dördüncü günde 2, 3, 4, 6, 7. kranial sinir tutulumları vardı. Progresyonu bu kadar hızlı olan bir hastalıkta tedavinin de hızlı başlanması hastalık progresyonunu durdurma açısından oldukça önemlidir.

Gelişte sağ gözde ödem ve kızarıklık olması nedeni ile hastada orbital sellüitten şüphelenilmiş, göz kliniği tarafından ise diyabetik papillopati olabileceği düşünülerek hastaya steroid tedavisi önerilmişti. Orbital sellülit erken ve uygun antibiyotik tedavisi uygulanmadığı durumlarda optik nöropati, endoftalmi, kavernöz sinüs trombozu, menenjit ve beyin absesi gibi komplikasyonları nedeniyle görmeyi ve hayatı tehdit edebilir<sup>6,7</sup>. Bu hastalarda görme kaybı, oftalmopleji



Şekil 4:

T1 Flair kesitte bilateral frontal, sağ frontoparietal ve parietookspital bölgede hiperintens, heterojen görüntüler (a), T2 sekansta sağ frontalde belirgin bilateral frontallerde hiperintens görünüm ve sağ orbita ve nazal kavite debritenina ait görünüm (b), difüzyon ağırlıklı görüntülerde B1000'de korteksin korunduğu hiperintens alanlar (c), ADC de bu alanlarda difüzyon kısıtlaması olduğu izlendi (d) ve mevcut görüntüler mukormikozun serebral yayılımı olarak değerlendirildi.

kliniğe eşlik edebilir. Hastanın o dönem çekilen beyin MRG'de parankim normal, venografide kavernöz sinüsler açıktı. Takipte hastada multipl kranial nöropati gelişince mevcut tabloyu açıklamadığı için orbital selülit tansından uzaklaştırıldı.

Hastada multipl kranial nöropati olması, özgeçmişinde iki defa geçirilmiş menenjit öyküsü ve immünsüpresyonu olması nedeni ile bazal menenjitten şüphelenilmiş, fakat çekilen beyin MRG'sinin menenjit ile uyumlu olmaması ve BOS bulgularının normal olması nedeni ile bu tanıdan uzaklaşmıştır.

Hastanın acile başvuruda ketoasidozu ve orbital selülit düşündürdüğü sağ gözde inflamatuvar görüntüsü olması nedeni ile başvurusunun ikinci gününde gerekli kliniklerce mukormikoz açısından değerlendirilmiş fakat nazal kavite ve ağız içerisinde nekrotik doku izlenmediği için farklı etiyolojik nedenler araştırılmıştır. Hastanın ilk çekilen MRG'sinde sağ maksiller sinüs ve etmoid sinüste hafif inflamatuvar görüntüler izlenmiş fakat bunlar başlangıçta çok önemsenmemiştir. Oysaki mukormikoz şüphesi olan hastalarda, etiyolojik olarak risk faktörü varsa paranazal sinüslerde görülen inflamatuvar değişiklikler aksi ispatlanana kadar mukormikoz olarak kabul edilip bu yönde profilaktik tedavi başlanmalıdır. Çok sık görülen bir klinik tablo olmadığı için hastalarda sinüzit bulguları ile tanı alma güç olup, tanı genellikle hastalığın yayılmasıyla birlikte ortaya çıkan nörolojik komplikasyonlar sonrasında ve nekrotik dokunun oluşması sonrasında konulmaktadır. Bu durumda tedavide gecikmeye neden olmaktadır. Bu nedenle ketoasidozu olup, görüntüleme akut sinüziti olan hastalarda mukormikoz tanısını koymada kullanılacak, uygulanabilirliği pratik testlere ihtiyaç vardır. Bu tedavideki gecikme oranlarının azalmasını sağlama açısından önemlidir.

Enfeksiyonun komşu dokulara hızlı ve invazif yayılması, tanının doğru ve hızlı konulmasının gecikmesi göz önüne alındığında invazif mukormikoz rinoserebral formda %85 ve yayılmış formlarda %90 yüksek

mortalite oranına sahiptir<sup>8</sup>. Rinoserebral mukormikoz tedavisinin temel taşları erken cerrahi debridman ve uygun antifungal tedavidir<sup>9</sup>. Hastaya dördüncü gün tanı konularak cerrahi ve medikal tedavi uygulanmış fakat mortalitesi yüksek olan bu hastalıkta hasta cerrahiden bir hafta sonra eks olmuştur.

Rinoserebral mukormikoz, mortalitesi yüksek ve tedaviye dirençli klinik bir tablodur. Tedavinin gecikmesi durumunda mortalite oranları daha da yükselmektedir. Bu nedenle klinik şüphe durumunda bile hastaya tıbbi tedavi başlanması önemlidir.

## Kaynaklar

1. Kauffman CA, Malani AN. Zygomycosis: an emerging fungal infection with new options for management. *Curr Infect Dis Rep* 2007;9:435-40.
2. Safar A, Marsan J, Marglani O, et al. Early identification of rhinocerebral mucormycosis. *J Otolaryngol*. 2005;34:166-71.
3. Islam MN, Cohen DM, Celestina LJ, et al. Rhinocerebral zygomycosis: An increasingly frequent challenge: Update and favorable outcomes in two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;104:28-34.
4. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, et al. Laryngoscope. Current medical mycology; Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies; 2009;119:1809-18.
5. Spellberg B. Mucormycosis pathogenesis: beyond rhizopus. *Virulence*. 2017;8:1481-82.
6. Hershey BL, Roth TC. Orbital infections. *Semin Ultrasound CT MR* 1997; 18: 448-59.
7. Reynolds DJ, Kodsı SR, Rubin SE, Rodgers IR. Intracranial infection associated with preseptal and orbital cellulitis in the pediatric patient. *J AAPOS* 2003; 7: 413-17.
8. Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, et al. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol*. 2018;56:93-101.
9. Kontoyannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood*. 2011;118:1216-24.