

# Rino-serebral Mukormikozis: Fasial ve Palatal Nekroz Olgu Sunumu

## Rhino-cerebral Mucormycosis: Facial and Palatal Necrosis Case Report

Dr. Ahmet İSLAM, Dr. Haldun OĞUZ, Dr. Münir DEMİRCİ, Dr. Necmi ARSLAN, Dr. Mustafa Asım ŞAFAK,  
Dr. Sevim FELEK  
S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. KBB Kliniği, Ankara

### ÖZET

Mukormikozis, Mukorales sınıfı mantarların neden olduğu, yüksek mortalite ve morbiditeyle seyreden invaziv bir mantar enfeksiyonudur. En sık görülen formu rinoserebral mukormikozistir. Daha çok kontrolsüz diyabeti ve immün yetersizliği olanlarda görülen bu hastalık erken tanı koyulamaz ve agresif tedavisi yapılmazsa sıklıkla ölümlü sonuçlanır. Enfeksiyon genelde burunda başlar, direkt yayılım veya kan damarları yoluyla paranasal sinüsler, orbita ve intrakraniyal oluşumlara yayılır. Tedavide altta yatan hastalık kontrol altına alınmalı, Amfoterisin B kullanılıp geniş cerrahi debridman yapılmalıdır. Bu yazıda, 50 yaşında rinoserebral mukormikozis olgusu sunulmuş ve güncel literatür incelenerek hastalığın tanı ve tedavisi gözden geçirilmiştir.

### Anahtar Sözcükler

*Mukormikozis, yüz, damak, paranasal sinüsler*

### ABSTRACT

Mucormycosis is an invasive fungal infection, characterized by high mortality and morbidity, which is caused by Mukorales class of fungi. Rhinocerebral form is the most common type. This form is usually seen in uncontrolled diabetic and immunodeficient patients and is fatal if not diagnosed early and treated aggressively. The infection usually begins in the nose and spreads to paranasal sinuses, orbita and intracranial structures by direct invasion or blood vessels. Treatment strategy should involve the control of underlying disease, application of Amphotericin B and extensive surgical debridement. In this paper, a 50 year-old male patient with rhinocerebral mucormycosis is presented in the light of current literature and the diagnosis and treatment of the disease is reviewed.

### Keywords

*Mucormycosis, face, palate, paranasal sinuses*

Çalışmanın Dergiye Ulaştığı Tarih: 08.04.2006 • Çalışmanın Basıma Kabul Edildiği Tarih: 06.08.2006

Yazışma Adresi

Dr. Haldun OĞUZ

Elvankent Emlak Bankası Konutları A13-25 Elvankent, Ankara  
Tel: 0 533 300 00 00 E-posta: drhoguz@gmail.com

## GİRİŞ

Mukormikozis; invaziv, sıklıkla hızlı ilerleyen, erken tanısı ve tedavisi yapılmazsa hemen daima ölümlü sonuçlanan, genellikle kontrolsüz diyabet veya immün sistemde yetersizlik olan hastalarda görülen fırsatçı bir mantar enfeksiyonudur. Etken *Zygomycetes* (*Phycomycetes*) sınıfı mantarların *Mucorales* ailesine ait; *Rhizopus*, *Rhizomucor* (*Mucor*) ve *Absidia*'dır. Bu mantarlar toz, toprak, küflenmiş ekmek ve bitkilerde bulunurlar. Sağlıklı insanların solunum ve gastrointestinal sisteminde %2 oranında bulunabilirler (1).

Mukormikozis; rinoserebral, pulmoner, santral sinir sistemi (SSS), gastrointestinal, subkutanöz ve nadiren de dissemine form olmak üzere altı değişik formda görülebilir. Bu formlar içinde rinoserebral mukormikozis (RSM) en sık görülenidir ve rinomaksiller, rinoorbital, rinoorbitoserebral olmak üzere üç alt guruba ayrılır. RSM'deki bulgu ve belirtiler genelde baş ağrısı, rinore, intranasal veya introral siyah nekrotik alanlar ve epistaksistir. Hastalığın ilerlemesiyle orbital sellülit, orbital apeks sendromu, kavernoöz sinüs sendromu, santral sinir sistemi tutulumu olabilir (2). Tanı, dokuda histopatolojik olarak septasız hiflerin görülmesi ile konulur ve kültür ile tür ayrımı yapılır.

Tedavide diyabet veya immün yetersizlik gibi alta yatan hastalığın tedavisiyle birlikte cerrahi debridman yapılmalı ve amfoterisin B uzun süre kullanılmalıdır. Cerrahi debridmanda agresif davranılmalı ve tüm nekrotik dokular temizlenmelidir. Tüm yapılanlara rağmen RSM'de hayatta kalma oranı %21 ile %70 arasında rapor edilmektedir (1,3). Bu yazıda kliniğimize başvuran bir rinoserebral mukormikozis olgusuyla beraber literatür gözden geçirilerek tanı ve tedavi için yapılması gerekenler değerlendirilmiştir.

## OLGU SUNUMU

Bulantı, kusma, halsizlik, sağ yanakta şişlik, kızarıklık ve ağrı, sık idrara çıkma, ağız kuruluğu şikayetleri ile acil servise başvuran 50 yaşında kadın hastada diyabetik ketoasidoz tespit edilip hastaneye yatırıldı ve insülin ile diyabetik ketoasidoz tedavisine başlandı. Yaklaşık 20 yıldır diyabetes mellitusu olan ve düzensiz olarak oral antidiyabetik kullandığı öğrenilen hastanın fizik muayenesinde; ge-

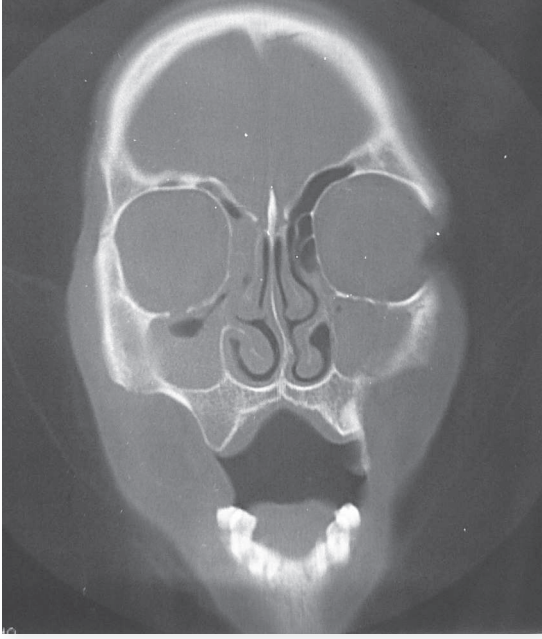
nel durumunun orta-kötü ve uykuya meyilli, nörolojik muayenesinde ense sertliği olduğu belirlendi. Yapılan kulak burun boğaz ve baş-boyun muayenesinde, sert damakta siyah nekroze alan mevcuttu. Sağ nazal kavitede mukoza hiperemikti ve yüz sağ yarısında üstte alt göz kapağını tamamen tutan altta üst dudak vermillon sınırına kadar uzanan, nazal piramidin sağ yarısını tutan, yaklaşık 6x4 cm boyutlarında siyah nekroze alan mevcuttu. Sağ üst göz kapağı ödemli, hiperemik ve pitotikti (Resim 1). Yapılan laboratuvar incelemesinde açlık kan şekerinin 252 mg/dl, beyaz küresinin 21600/mm<sup>3</sup> ve glukozürisinin olduğu, diğer hematolojik ve biokimyasal değerlerin ise normal sınırlar içerisinde olduğu görüldü. Sert damaktaki nekrotik alan ve burun içinden biopsi ve kültür alındı, burun ve paranazal sinüslerin bilgisayarlı tomografisi çekildi. Tomografide her iki maksiler sinüste inflamasyon bulguları mevcuttu (Resim 2). Tedavide intravenöz olarak 5mg/kg/gün lipozomal amfoterisin B, 100mg/kg/gün sefepim ve 2x500 mg/gün metronidazol başlanan hasta mukormikozis tanısıyla operasyon planlandı, ancak hasta aynı gece kaybedildi. Alınan kültür sonucu daha sonra rhizosporium olarak rapor edildi.

## TARTIŞMA

Mukormikozis erken tanı ve tedavisi yapılmazsa ölümlü sonuçlanan bir mantar enfeksiyonudur. Büyük oranda kontrolsüz diyabeti olan hasta-



**Resim 1.** Yüz sağ yarısında üstte alt göz kapağını tamamen tutan, altta üst dudak vermillon sınırına kadar uzanan, nazal piramidin sağ yarısını tutan yaklaşık 6x4 cm boyutlarında siyah nekroze alan. Sağ üst göz kapağı ödemli, hiperemik ve pitotik.



**Resim 2.** Tomografide her iki maksiler sinüste inflamasyon bulguları izlenmektedir.

larda görülmesine rağmen, hematolojik malignite, AIDS, ciddi travmalar, diyaliz, malnütrisyon, organ transplantasyonu sonrası immünsupresyon, desferoksamin tedavisi de mukormikozis gelişimini kolaylaştırır (4). Buna rağmen sağlıklı bireylerde de mukormikozis geliştiği literatürde az sayıda da olsa bildirilmiştir (5).

Mukormikozis; *Absidia*, *Mucor*, *Rhizomucor* ve *Rhizopus*'u içeren *Mucorales* ailesine ait mikroorganizmaların yaptığı bir mantar enfeksiyonudur. Bunların içinde *Rhizops Oryzae*, dominant patojendir. Tüm mukormikozis olgularının %60'ında, rinocerebral mukormikozis olgularının ise %90'ında etken *Rhizops Oryzae*'dir (6). Bu etken sağlıklı bireylerin burun ve gastrointestinal sisteminden izole edilebilmesine rağmen immünolojik veya metabolik bozukluklarda patojenik ve invaziv özellik kazanabilmektedir. Mukormikoziste etkenlerin farklı olabilmesine rağmen klinik özellikler ve tedavi aynıdır.

Rinoserebral mukormikozis genellikle mantar sporlarının burun solunumu ile alınmasıyla başlar, takiben kan damarlarının elastik laminası boyunca hiflerin invazyonu gelişir. Bu durum kanama, tromboz, tıkama ve doku nekrozuna yol açar. Ortamda gelişen hipoksi ve asidotik durum mantar gelişimi için ideal ortam sağlar ve tek başına amfoterisin

B tedavisini etkisiz kılar. Mantar gelişimi hipoksik ve asidotik durumu daha da ilerleterek kısır döngü oluşumuna yol açar. Enfeksiyon genellikle saatler ve günlerle ifade edilecek şekilde hızlı ve progresif seyreder (2). Düşük oranda kronik RSM olguları da bildirilmiştir (7). Diyabetik hastalarda mukormikozis gelişimini kolaylaştıran iki sebep vardır; ilk olarak diyabetik hastalarda transferrinin demir bağlama kapasitesi azalmakta ve mantarlar serumdaki demiri daha kolay kullanarak daha çabuk üremektedirler. İkinci olarak asidotik şartlarda mukor üremesi hızlanmaktadır. Mantar çoğaldıkça daha fazla vasküler invazyon yaparak ortamdaki iskemi ve asidozu artırmakta, bu da kendi çoğalmasını hızlandırarak kısır döngü oluşmaktadır (1,8). İlk bildirilen RSM olgularının %70'i diyabetik hastalardır, ancak sonraki çalışmalarda bu oran %27–60 arasında bildirilmektedir. Bugün için RSM daha çok hematolojik bir hastalığı olan veya organ transplantasyonu sonrası immünsupresif ilaç kullanan hastalarda görülmektedir. Diyalize giren ve desferoksamin kullanan hastaların serumunda da yüksek oranda bulunan demir mukormikozis gelişimini kolaylaştırmaktadır. Hematolojik malignitesi olan hastalardaki nötropeni, lökosit fonksiyon bozukluğu ve immünsupresif ilaç kullanımı normalde saprofit olarak bulunabilen mantarların invaziv forma dönüşmesini kolaylaştırmaktadır (9). AIDS hastalarında düşük CD<sub>4</sub> düzeyi, nötropeni ve intravenöz ilaç kullanımı mukormikozis gelişimini kolaylaştırmaktadır (10).

RSM, paranazal sinüslerde sinüzit şeklinde başlayarak direkt invazyon ve yayılımla orbital sellülit, orbital apeks sendromu, kavernoöz sinüs sendromu, internal karotid arter tutulumu, kafa tabanı tutulumu gibi tablolarla devam edebilir.

RSM'nin klinik prezentasyonunda birçok semptomlar olabilir. Yohai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk 72 saatte en sık görülen semptomların, ateş, nazal ülserasyon veya nekroz, periorbital veya fasiyal ödem ve görme kaybı olduğunu bildirmiştir. Daha az sıklıkta görülen semptomlar ise, baş ağrısı, sinüzit, burun akıntısı veya tıkanıklığı, fasiyal ağrı veya uyuşukluk, oftalmopleji ve kranial polinöropatidir (11). Hastaların yaklaşık %80'inde nazal veya oral mukozada nekrotik lezyonlar gelişir. Hastalığın ilerlemesiyle gelişen fasiyal nekroz, intraorbital ve intrakraniyal yayılım kötü prognozu gösterir. Perinazal sellülit ve parestезinin RSM tanısında en erken belirtiler olabileceği bazı çalışmalarda bildiril-

miştir (12,13). Kraniyal sinir tutulumları izole veya tüm kraniyal sınırları içerecek şekilde olabilir (14).

Radyografik bulgular hastalığın durumuna göre basit rinosinüzitten farklılık göstermeyebilir. Aslında RSM'de erken evrede radyografi tamamen normal olabilir. Bilgisayarlı tomografide paranasal sinüslerde inflamasyon ve sinüzit bulguları gözlenir (15). İnvazyon ilerleyip hastalık yayıldıkça orbital ve periorbital tutulum gözlenir. Kemik invazyonu nadirdir ancak ilerlemiş hastalıkta gözlenebilir. Yumuşak doku tutulumları ve intrakraniyal tutulum için MRG tetkiki daha değerli bilgiler verir (16). Radyografik tetkikler hastalığın yaygınlığı, planlanacak cerrahi girişimler ve tedavinin takibi için gereklidir.

Tedavinin başlıca aşamaları, alta yatan hastalığın kontrol altına alınması, parenteral amfoterisin B uygulaması ve tüm nekrotik dokuları içeren cerrahi debridmandır. Metabolik veya immün bozukluk düzeltilmezse diğer tedaviler genellikle etkisizdir. Tek başına cerrahi tedavi küratif değildir. Ancak sistemik amfoterisin B ile kür sağlanan vakalar bildirilmiştir (17). Parenteral amfoterisin B'nin günlük dozu 1-1,5 mg/kg'dır. Amfoterisin B nefrotoksik olduğundan böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir. Amfoterisin B'nin lipid formülleri, daha az nefrotoksik olduğundan 3-5 mg/kg/gün dozunda verilebilir. Ayrıca lipid formüllerin serebrospinal sıvıya ve beyin dokusuna geçişi daha iyi olduğundan intrakraniyal tutulumu olan hastalarda daha etkilidir. Tedavi süresi hastanın tedaviye cevabına göre haftalar veya aylarca sürebilir (17,18).

Parenteral tedavinin yanında nebulizatörle veya kateter yardımıyla topikal uygulamanın da faydası olduğu bildirilmiştir (19). Cerrahi tedavide tüm nekrotik dokuların temizlenmesi gerekir ve hastanın genel durumu izin verdiğinde bir an önce yapılmalıdır. Hastalığın yaygınlığına göre Caldwell-Luc, etmoidotomi, sfenoidotomi, maksillektomi, orbital ekzenterasyon hatta intrakraniyal girişimler uygulanır (20-22). Endoskopik teknikler erken ve sınırlı hastalıkta en uygun cerrahi tedavidir. Klasik tedaviler dışında, hiperbarik oksijen tedavisi (23), amfoterisin B'nin flusitosin ve rifampin ile kombinasyonu (24), flukonazol tedavisi ve granülosit stimule edici faktörlerin etkisi ile ilgili yayınlar bildirilmiştir (25).

RSM'de prognoz hastalığın yaygınlığına ve alta yatan sistemik hastalığa bağlıdır. İntrakraniyal tutulum, fasiyal nekroz, hemipleji, bilateral sinüs tutulumu, renal bozukluk kötü prognozu gösterir. Kombine tedavilerle diyabetli hastalarda ölüm oranı %20'nin altına inmiştir. Ancak hematolojik malignitesi olan hastalarda kombine tedaviye rağmen %62-80 ölümle sonuçlanır (2,11).

RSM nadir görülmesine rağmen hızlı ilerleyen ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Başlangıç semptomları ve radyolojik bulgular spesifik olmasa bile, diyabeti veya immün yetersizliği olan hastalardaki perinasal, fasiyal sellülit-parestizi, ateş, burun kanaması şikayetleri RSM'yi de düşündürmelidir. Zira erken tanı konması ve erken müdahale RSM'de prognozu belirleyen en önemli faktörlerdir.

## KAYNAKLAR

- Blitzer A, Lawson W, Meyers BR, Biller HF. Patient survival factors in paranasal sinus mucormycosis. *Laryngoscope*. 1980; 90: 635-645.
- Peterson KL, Wang M, Canalis RF, Abemayor E. Rhinocerebral mucormycosis: Evolution of the disease and treatment options. *Laryngoscope*. 1997; 107: 855-862.
- Parfrey NA. Improved diagnosis and prognosis of mucormycosis: a clinicopathologic study of 33 cases. *Medicine*. 1986; 65: 113-123.
- Artis WM, Fountain JA, Delcher HK, Jones HE. A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic ketoacidosis; Transferrin and iron availability. *Diabetes*. 1982; 31: 1109-1114.
- Del Vale ZA, Rubio SA, Mellando EP, Morales AC, Cabrera PE. Mucormycosis of the sfenoid sinus in on otherwise healthy patient. Case report and literature review. *J Laryngol Otol*. 1996;110: 471-473.
- Scoler HJ, Muller E, Scipper MA. Mucorales. In: Howard DH, ed. *Fungi pathogenic for humans and animals*. Part A. New York: Marcel Dekker; 1983: 9-59.
- Harrill WC, Stewart MG, Lee AG, Cernoch P. Chronic rhinocerebral mucormycosis. *Laryngoscope*. 1996; 106: 1292-1297.
- Butugan O, Sanchez TG, Gonzalez F, Venosa AR, Miniti A. Rhinocerebral mucormycosis: predisposing factors, diagnosis, therapy, complications and survival. *Rev Laryngol Otol Rhinol*. 1996; 117: 53-55.

9. Nosari A, Oreste P, Montillo M, Carrafiello G, Draisci M, Muti G, Molteni A, Mora E. Mucormycosis in hematologic malignancies: an emerging fungal infection. *Hematologica*. 2000; 85: 1068–1071.
10. Nagy-Agren SE, Chu P, Walker Smith GJ, Waskin HA, Altice FL. Zygomycosis (mucormycosis) and HIV infection: report of three cases and review. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1995; 10: 441–449.
11. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol*. 1994; 39: 3–22.
12. Ferguson BJ. Mucormycosis of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am*. 2000; 33: 349–365.
13. Safar A, Marsan J, Marglani O, Al-Sebeih K, Al-Harbi J, Valvoda M. Early Identification of Rhinocerebral Mucormycosis. *J Otolaryngol*. 2005; 34:166–171.
14. Hanse J, Nijssen G. Unilateral palsy of all cranial nerves (Garcin syndrome) in a patient with rhinocerebral mucormycosis. *J Neurol*. 2003; 250: 506–507.
15. Terk MR, Underwood DJ, Zee CS, Colletti PM. MR imaging in rhinocerebral and intracranial mucormycosis with CT and pathologic correlation. *Magn Reson Imaging*. 1992; 10: 81–87.
16. Pres GA, Weindling SM, Hesselink JR, Ochi JW, Haris JP. Rhinocerebral mucormycosis: MR manifestations. *J Comput Assist Tomogr*. 1988; 12: 744–749.
17. Strasser M, Kennedy RJ, Adam RD. Rhinocerebral mucormycosis: Therapy with Amphotericin B lipid complex. *Arch Intern Med*. 1996; 156: 337–339.
18. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, Perfect JR, Horwith G, Lee L, Silber JL, DiNubile MJ, Rebdi A, Bow E, Lister J, Anaissie EJ. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis*. 1998; 26: 1383–1396.
19. Raj P, Vella EJ, Bickerton RC. Successful treatment of rhinocerebral mucormycosis by a combination of aggressive surgical debridement and the use of systemic liposomal amphotericin B and local therapy with nebulized amphotericin: a case report. *J Laryngol Otol*. 1998; 112: 367–370.
20. Hilal AA, Taj-Aldeen S, Mirghani AH. Rhinorbital mucormycosis secondary to *Rhizopus oryzae*: A case report and literature review. *Ear Nose Throat J*. 2004; 83:556–562.
21. 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: 326–333.
22. Coşkun H, Heper Y, Hızalan İ, Erişen L, Basut O, Akalın H. Rino-Serebral Mukormikozis: Üç Olgu Sunumu. *Türk Otolarengoloji Arşivi*. 2004; 42: 41–50.
23. Ferguson BJ, Mitchell TG, Moon R, Camporesi EM, Farmer J. Adjunctive hyperbaric oxygen for treatment rhinocerebral mucormycosis. *Review of Infectious Diseases*. 1998; 10: 551–559.
24. Christensen JC, Shalit I, Welch DF, Guruswamy A, Marks MI. Synergistic action of amphotericin B and rifampin against *Rhizopus* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987; 31: 1775–1778.
25. Şahin B, Paydaş S, Coşar E, Biçakçı K, Hazar B. Role of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in the Treatment of Mucormycosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996; 15: 866–869.