

## OLGU SUNUMLARI

# Rino-Orbito-Serebral Mukormikozis

Özlem Yalçın Tök (\*), Fatma Akbaş Kocaoğlu (\*), Uğur Acar (\*),  
M. Necati Demir (\*\*), Firdevs Örnek (\*)

### ÖZET

**Amaç:** Kontrolsüz diyabetes mellituslu (DM) rino-orbito-serebral mukormikozis olgusu literatür ışığında sunuldu.

**Yöntem:** Pansinüzit ve komplikasyonu parsiyel kavernoöz sinüs trombozu bulguları ile başvuran hastaya üçlü antibiyotik tedavisi antikoagülan tedavi ve fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi uygulandı. Bir ay sonra sol periferik fasiyal paralizi, afazi, hemipleji, ptozis, total oftalmopleji, görme kaybı gelişen hastada manyetik rezonans görüntüleme ve histopatolojik inceleme ile mukormikozis tanısı kondu.

**Sonuç:** Hastaya parenteral amfoterisin B tedavisi başlandı. Diyabeti kontrol altına alındı. Tedavi sonunda hastanın genel durumu düzeldi.

**Tartışma:** Rino-orbito-serebral mukormikozis yaygın olmayan, akut ve agresif seyreden özellikle diyabete, malignensilere ve immünosupressif ajan kullanımına bağlı bağışıklığın zayıfladığı durumlarda görülür. Mantarın anjioinvaziv etkisi nedeniyle mortalite ve morbidite yüksektir. Bizim hastamız ise internal karotis arter trombozuna rağmen hayatta kalabilen literatürdeki en der olgulardan biridir. Enfekte dokuların geniş cerrahi debridmanı, altta yatan hastalığın tedavisi ve amfoterisin uygulaması tedavide en önemli üç basamaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Mukormikozis, amfoterisin B, kavernoöz sinüs trombozu

### SUMMARY

#### Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis

**Purpose:** A case of rhino-orbito-cerebral mucormycosis with uncontrolled diabetes mellitus (DM) was presented in the light of literature.

**Material and Methods:** Triple systemic antibiotics, anticoagulant therapy and functional endoscopic sinus surgery were performed to the patient applied with the complaints of pansinusi-

(\*) S. B. Ankara Eğitim Ve Araştırma Hatanesi, 2. Göz Kliniği, Ankara

(\*\*) Türkiye Bilimsel Ve Teknolojik Araştırma Kurumu, Tübitak, Ankara

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Özlem Yalçın Tök, Etlik Bağcı Cad. No: 106/46 Ankara  
E-posta:esattok@yahoo.com

*Mecmuaya Geliş Tarihi: 30.03.2009*

*Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 30.05.2009*

*Kabul Tarihi: 06.06.2009*

tis and its complication, partial cavernous sinus thrombosis. One month later upon the development of left peripheral facial paralysis, aphasia, right hemiparesis, ptosis, total ophthalmoplegia and loss of vision; mucormycosis was diagnosed through magnetic resonance imaging and histopathological examination.

**Results:** Parenteral Amphotericin B therapy was started to the patient. Thereby diabetes mellitus was regulated. After the treatment, patient's general condition improved.

**Conclusion:** Rhino-orbital-cerebral mucormycosis is an uncommon, acute and aggressive fungal infection occurring in several immunocompromised states including diabetes, malignancy or taking immunosuppressive agents. Morbidity and mortality are very high due to the angioinvasive property of the fungus. Our patient, who could survive despite of the internal carotid artery thrombosis, is one of the rarest cases in the literature. Comprehensive surgical debridement of all infected tissues, cure of the underlying disease and administration of amphotericin B are the three main components of the treatment.

**Key Words:** Mucormycosis, amphotericin B, cavernous sinus thrombosis

## GİRİŞ

Mukormikozis insanlarda akut fulminan ve ölümcül seyreden burun, orbita, paranasal sinüs ve merkezi sinir sistemini tutan fungal bir enfeksiyondur (1). Rino-orbital mukormikozis daha çok diyabetik ketoasidoz (%60-81), yaygın hematolojik malignite, siroz, yaygın yanıklar, immünosupresif tedavi sonrası gibi immün sistemin baskılandığı durumlarda görülür. İmmün sistemi sağlıklı olan kişilerde de bildirilmiştir (2).

Hastalığın tedavisinde temel unsurlar altta yatan hastalığın kontrol altına alınması, agresif cerrahi debridman ve parenteral amfoterisin B uygulamasıdır (3).

Burada kontrolsüz diyabetes mellitusu (DM ) olan hastada rino-orbital-serebral mukormikozis'in kliniği ve tedavisi takdim edilmiştir.

## OLGU

66 yaşında kontrolsüz DM'u olan erkek hasta, 10 gündür devam eden sol gözünde ve yanağında şişlik, görmeye azalma şikayeti ile Kulak Burun Boğaz polikliniğine (KBB) başvurmuştur. Burada yapılan orbital ve paranasal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) orbital sellülitte uyumlu intensite değişikliği ve kontrast madde tutulumu, solda optik kanalda daralma, her iki tarafta frontal sinüsleri, etmoid hücreleri, sfenoid sinüsleri belirgin biçimde dolduran solda belirgin olmak üzere her iki tarafta maksiller sinüslerde mukozal kalınlaşma, nazal polipozis ve pansinüzit, frontal kemik komşuluğunda 1.2 X 0.4mm boyutlarında apse formasyonu, superior oftalmik vande asimetrik genişleme, sol kavernöz sinüs çapında sağa göre darlık, internal karo-

tis arter duvarında kalınlaşma endarterit görüntüsü tespit edilmiştir (Resim 1).

KBB kliniği tarafından sinüzit komplikasyonu olarak değerlendirilerek 3'lü antibiyotik (ampisilin-sulbaktam 4x1,5gr/gün iv; seftriakson 2x500mg/gün iv; metronidazol 3x500mg /gün iv) ve antikoagülan tedavi (kumadin 2mg/gün) başlanan hastanın, kan glukoz düzeyi kontrol altına alındı. Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi uygulandı. Cerrahi sırasında elde edilen materyalde metisiline dirençli Staphylococcus aureus ve Klebsiella pneumoniae üremesi üzerine ampisilin-sulbaktam, 7.günde siprofloksasin 2x400mg/gün ile değiştirildi. Bir ay sonra

**Resim 1.** Aksiyal 3 mm T2 ağırlıklı MRG'de internal karotis arterin intrakavernöz segmentinde damar duvarında kalınlaşma endarterit görüntüsü, solda intrakonal ve ekstrakonal mesafede orbita sellülit ile uyumlu kontrast madde tutulumu.



hasta sol periferik fasiyal paralizi, afazi, sağ hemipleji ile başvurdu. Kliniğimizde hastanın yapılan muayenesinde sol ptozis, periorbital ödem, minimal proptozis, kemozis, amorotik pupilla mevcuttu. Sağda görme Snellen eşeli ile 8/10, solda ışık hissi düzeyinde idi. Sol gözde direkt ve indirekt ışık reaksiyonu yoktu. Göz hareketleri sağda normal, solda her yöne kısıtlı idi (Resim 2). Fundus muayenesi sağda normal (Resim 3A) iken solda optik disk soluk, sınırları silikti ve retina damarlarında daralma ve yer yer boş damarlar göze çarpmakta idi (Resim 3B). Yapılan orbital ve kranial MRG'de sol internal karotis arterde tıkanıklık ve kavernöz sinüste trombüs saptandı (Resim 4,5). Boyun ve beyin MR anjiyografisi ile sol internal karotis arterdeki tıkanıklık doğrulandı. Beyin MRG ve-nografisinde bulgulara ek olarak sol frontoparietal bölgede yüzeyel serebral ven trombüsüne sekonder venöz in-

**Resim 2.** Sol gözde total oftalmopleji



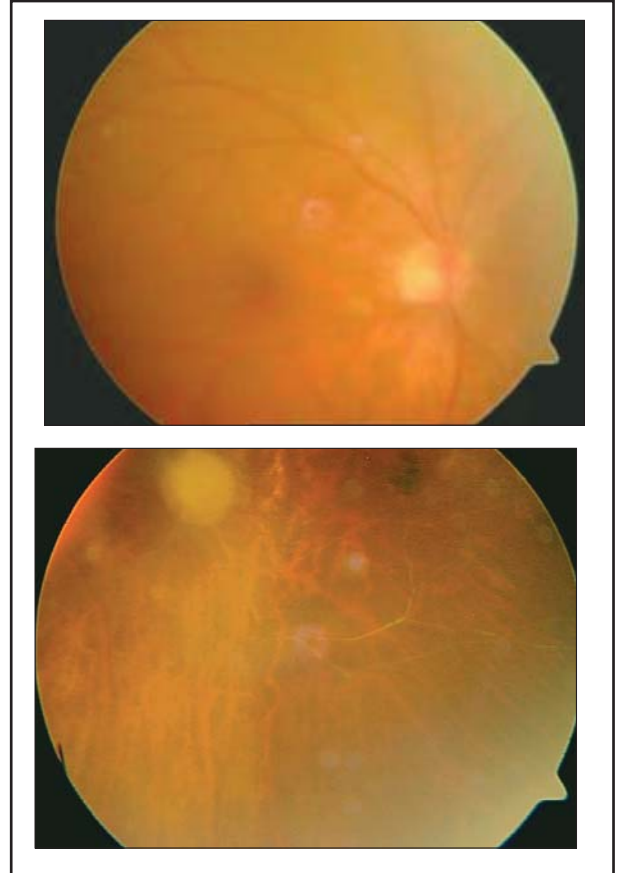
farkt tespit edildi. Bu dönemdeki kan tablosunda açık kan şekeri 190 mg/dl seyrederken zaman zaman hipoglisemik ataklar geliştiği izlendi. İdrarda keton negatif olup, lökositöz ( $12.1 \times 10^3 \mu\text{l}$ ) mevcuttu. KBB muayenesinde nazal kavitede yaygın kurutlara, etmoidektomi kavitesinde mantar hiflerine rastlandı. Bu kurutlardan ameliyathane şartlarında endoskopik olarak alınan biyopside mukormikozis saptandı. Mukormikozis için parenteral amfoterisin B deoksilat 0.25 mg/kg/gün başlandı. Ancak 3. günde böbrek fonksiyonlarının bozulması üzerine tedavi parenteral lipozomal amfoterisin B 5 mg/kg/gün ile değiştirildi. Antikoagülan tedaviye PT/INR takibi ile 2.5 mg/gün olarak devam edildi.

Tedavi sürerken hastanın psikotik davranış değişiklikleri ve tedaviyi reddetmesi üzerine psikiyatri konsültasyonu uyarınca hastaya antipsikotik ilaç başlandı. Ancak amfoterisin tedavisinin 16. gününde hasta tüm uyarılara rağmen ölüm tehlikesini kabul ederek hastaneden ayrıldı. Hastanın durumu merak edilerek telefonla aran-

**Resim 3.** Fundus görüntüsü.

**A:** Sağ. Normal fundus

**B:** Sol. Santral retina arter tıkanıklığı



**Resim 4.** Aksiyal 3 mm T2 ağırlıklı MRG' de internal karotis arter fuziform trombüs görüntüsü.



dığında, amfoterisin tedavisini başka bir merkezde 6 haftaya tamamladığı ve genel durumunun iyi olduğu öğrenildi.

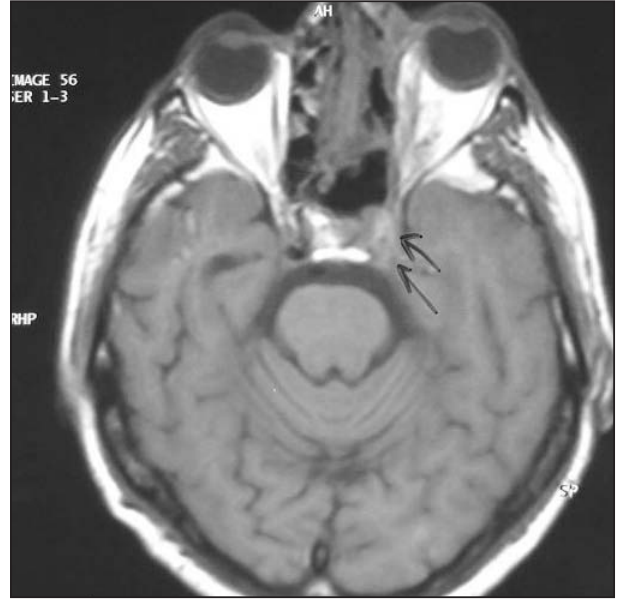
## TARTIŞMA

Mukormikozis, "Zygomycetes" sınıfına ait "Mucoraceae" ailesindedir. Mucoraceae ailesinden sık izole edilen ajanlar "Rhizopus, Absidia, Mucor"dur (4). 6-50 µm genişliğinde septasız hiflerin görülmesi ile histopatolojik tanı konur. Organizma toprakta, havada ve çürümüş organik bileşiklerde bulunur. İnsan üst solunum yollarında noninvaziv ve nonpatojen olarak bulunur (5).

Mukormikozis en sık rino-orbito-serebral (%44) olmak üzere, kutanöz(%14), pulmoner(%10), dissemine (%6-11) ve gastrointestinal(%2-11) formlarda görülebilir. Diyabetik hastalarda en sık pulmoner ve rino-orbito-serebral formu izlenir(6).

Asidik, yüksek demir ve glukoz bulunduran ortamlar mantar çoğalmasını hızlandırır (7). Diyabetik hastalarda transferinin demir bağlama kapasitesi azalmakta ve mantarlar serumdaki demiri daha kolay kullanarak daha çabuk üreyebilmektedir. Mantar çoğaldıkça daha fazla vasküler invazyon yaparak iskemiye ve dolayısıyla asidozu artırmakta, bu da kendi çoğalmasını hızlandırarak kısır döngü oluşmasına neden olmaktadır (8, 9). Normal insan serumu mukor üremesini inhibe edici etkiye sahiptir, diyabetik ketoasidozda serumun mukor üremesini hızlandırdığı saptanmıştır(9).

**Resim 5.** Aksiyal 3 mm T2 ağırlıklı MRG' de kavernoöz sinüs trombusü



Bizim olgumuz kontrolsüz diyabet hastası olup ketoasidozis bulgusu ve idrarda keton yok idi. Bunun dışında mukormikozis enfeksiyonunu kolaylaştıracak bir faktöre rastlanmadı.

Patogenezi, klasik olarak kan damarlarının elastik laminası mukormikozis hifleri tarafından invaze edilir. Bu durum kanama, tromboz ve doku nekrozuyla sonuçlanır(10, 11). Rino-orbito-serebral mukormikozis genellikle mantar sporlarının burun solunumu ile alınmasıyla başlar, paranasal sinüslerden özellikle etmoid ve sfenoid sinüs yolu ile orbita ve santral sinir sistemine yayılır. Paranasal sinüslerdeki venöz damarlarda kapak sisteminin olmaması nedeniyle superior ve inferior oftalmik ven yoluyla retrograd olarak kavernoöz sinüse yayılım kolaylaşır (12).

Mukormikozisi histolojik olarak kanıtlamak oldukça zordur. Sürintü ile örnek almak genellikle yetersiz kalmaktadır. Nazal ve oral kavitede siyah nekrotik skarlar mukormikozis için tipiktir (13-15). Nekrotik skar dokusu %19 hastada erken dönemde görülürken, %38 hastada ileri evrelerde görülebilir (16). Siyah skar dokusunun olmadığı durumlarda, nazal muayenede piyojenik sinüzit ve mukormikozisin ayırıcı tanısını yapmak zordur. Bu yüzden klinik şüphe varlığında biyopsi gereklidir (11, 13, 16). Bizim olgumuzun ilk kültürlerinde bakteriyel ajanlar üredi ve ameliyathane şartlarında nazal kurutlardan ve etmoidektomi kavitesinden tekrarlayan biyopsiler sonucunda ancak mukormikozis hifleri histopatolojik olarak gösterilebildi.

Mukormikozisli hasta letarji, başağrısı, periorbital şişlik, total oftalmopleji tablosuyla başvurur. Göz bulguları kavernöz sinüs trombozuna bağlı venöz akımın bozulmasına ve konjesyona, ekstraoküler inflamasyona, orbita ve kavernöz sinüs içerisindeki önemli nörovasküler yapıların tutulumuna bağlıdır. Görme kaybı proptozis neticesinde kornea ülserasyonuna, santral retina, oftalmik ve karotis arter tıkanıklığına, iskemik optik nöropati ve orbita konjesyonuna bağlıdır. En korkulan ve ölümlü sonuçlanabilen komplikasyon ise organizmanın direk vasküler harabiyeti ve infarktı sonucu beyin tutulumudur(4,15-17).

Bizim olgumuz ise ilk olarak sol gözünde ve yanağında şişlik, görmede azalma ile başvurdu ve sonrasında sol periferik fasiyal paralizi, afazi, sağ hemipleji, sol periorbital ödem, proptozis, kemozis, total oftalmopleji, görme kaybı, sol santral retina arter tıkanıklığına ait retina bulguları gelişti.

Talmi ve arkadaşları 294 rino-orbital mukormikozisli olguda ölüm oranını %48 olarak bildirmişler ve çeşitli araştırmacıların kötü prognoz kriterlerini kendi kriterleriyle birleştirerek mukormikozis için yaşam yüzdeleriyle bağlantılı bir evreleme sistemi önermişlerdir. Bu evreleme sistemine göre, hastalık sadece burunda lokalize, minimal doku invazyonu mevcutsa yaşam beklentisi %100, hastalık burun, ipsilateral sinüsler ve orbita ile sınırlı ise yaşam beklentisi %80, hastalık kafa içi yapıları tutmuş, ancak bilinç etkilenmemiş ise yaşam beklentisi %67, hastalığın kafa içi yapılarını tutması nedeniyle bilinç kaybı mevcut olup hemipleji, cilt nekrozu, bilateral tutulum, palatal tutulum söz konusu ise yaşam beklentisi %0 olarak tanımlanmıştır (14). Bu evrelemeye göre bizim olgumuzun yaşam şansı %0 idi. Olgumuz, geniş debrütman yapılamamasına ve internal karotis arter tıkanıklığına rağmen hayatta kalabilen literatürdeki (18-20) ender olgulardan biridir.

Son zamanlarda nöroradyolojik incelemeler ile orbita apeksi ve kavernöz sinüs hastalıklarının tanısını koymak oldukça kolaylaşmıştır. Kranial tomografi ile paranazal sinüslerin durumu, intrakraniyal yayılım, kavernöz sinüste genişleme, anormal dolum, iki taraf arasında asimetri, superior orbital vende dilatasyon, optik sinirde kalınlaşma görülebilir (21).

Hastalığın tedavisinde temel unsurlar altta yatan hastalığın kontrol altına alınması, agresif cerrahi debrütman ve parenteral amfoterisin B uygulamasıdır (3). Amfoterisin B tedavisinin yaşam süresine etkisi diyabetik hastalarda %37-79, diyabetik olmayanlarda %0-47 olarak bildirilmiştir (22). Amfoterisin B bugün için sistemik fungal infeksiyonların tedavisinde kullanılan antifungal

ajanlar içinde en etkili olma özelliğini korumaktadır. Ancak Amfoterisin B'nin ciddi yan etkilerinin olması, klinik kullanımını sınırlayan faktörlerin başında gelmektedir. Değişik biçimde lipit taşıyıcılarla Amfoterisin B'nin kombine edilmesi yan etkilerin sıklığında ve ciddiyetinde önemli ölçüde azalma sağlamıştır. Lipozomal formda antifungal etki sadece preparat içindeki Amfoterisin B'ye aittir. Lipit yapı ise ilacın enfekte dokuya hedeflenmesi, yüksek hücre içi konsantrasyonların sağlanması ve yan etkilerin azalmasından sorumludur (23). Tkatch ve ark. (22) diyabetik mukormikozis olgularında lipozomal Amfoterisin B ile sonuçların daha iyi olduğunu bildirirken, diğer bazı çalışmalarda klasik ve lipozomal amfoterisin tedavisinde sonuçların benzer olduğu yayınlanmıştır (23). Literatürde tedavide steroid uygulamasının immünosupresif etkiyle sepsisi ağırlaştırabileceği gibi, kraniyal sinirin fonksiyon bozukluğunu, orbita inflamasyonunu, serebral ödemi azaltarak semptomları hafifletebileceği de bildirilmiştir (24). Antikoagülan tedavi hakkında da bir görüş birliği yoktur. Hastanın klinik durumunun bozulmasına neden olabilecek kanamalı intrakraniyal komplikasyon yokluğunda Amfoterisin B tedavisine ek olarak faydalı olabileceği bildirilmiştir (25). Hipertansiyon tedavisi, granülosit koloni stimülan faktör kullanımı gibi diğer tedavi yöntemleri ile ilgili yayınlardaki olgu sayılarının azlığı nedeniyle bu tedavilerin etkinliği konusunda ek araştırmalar gerekmektedir (26).

Sonuç olarak, patojenin saptanamadığı immünosupresif ve diyabetik hastalarda rinolojik başlangıçlı orbita ve hatta beyinde invazyon görülen enfeksiyon durumunda mukormikozis akılda tutulmalıdır. Erken tanı ve hızlı tedavi ile sonu ölümcül olan bu hastalık kontrol altına alınabilir ve hastanın yaşam süresi uzatılabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol* 1994; 39: 3-22.
2. Fairley C, Sullivan TJ, Bartley P, Allworth T, Lewandowski R. Survival after rhino-orbito-cerebral mucormycosis in an immunocompetent patient. *Ophthalmology* 2000; 107: 555-558.
3. Ochi JW, Harris JP, Feldman JI, Press GA. Rhinocerebral mucormycosis: results of aggressive surgical debridement and amphotericin B. *Laryngoscope* 1988; 98: 1339-1342.
4. Van Johnson E, Kline LB, Julian BA, Garcia JH. Bilateral cavernous sinus thrombosis due to mucormycosis. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 1089-1092.
5. Ferguson BJ. Fungus balls of the paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33: 389-398.
6. Meas T, Mouly S, Kania R, Hervé D, Herman P, Kévorikian JP, Virally M, Laloi-Michelin M, Médeau V, Guillausseau PJ. Zygomycosis: an uncommon cause for perip-

- heral facial palsy in diabetes. *Diabetes Metab.* 2007;33:227-229.
7. 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.
  8. Coşkun H, Heper Y, Hızalan İ, Eriflen L, O. Basut, Aka-lın H. Rino-Serebral Mukormikozis: Üç Olgu Sunumu. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2004; 42: 41-50.
  9. Johnson JT, Ferguson BJ. Infection-paranasal sinuses. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors. *Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 3rd ed. Vol. 3 St. Louis: Mosby-Year Book Inc.;1998. p. 1107-1118.
  10. İslam A, Oğuz H, Demirci M, Arslan N, Şafak MA, Felek S. Rino-serebral mukormikozis: Fasial ve palatal nekroz olgu sunumu. *KBB ve BBC Dergisi* 2006; 14: 67-71.
  11. Hendrickson RG, Olshaker J, Duckett O. Rhinocerebral mucormycosis: A case of a rare, but deadly disease. *J Emerg Med* 1999; 17: 641-645.
  12. Gallagher RM, Gross CW, Phillips CD. Suppurative intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope* 1998; 108: 1635-1642.
  13. Hauman CH, Raubenheimer EJ. Orofacial mucormycosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68: 624-627.
  14. 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.
  15. Kalyoncu IK, Yazar T, Altın Ü, Kırbaş D. Rino-orbitose-rebral mukormikoz. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25: 745-748.
  16. Moll GW, Raila FA, Liu GC, Conerly AW Sr. Rhinocerebral mucormycosis in IDDM. Sequential magnetic resonance imaging of long-term survival with intensive therapy. *Diabetes Care* 1994; 17: 1348-1353.
  17. Butugan O, Sanchez TG, Gonzalez F, Venosa AR, Mini-tiA. Rhinocerebral mucormycosis: Predisposing factors, diagnosis, therapy, complications and survival. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1996; 117: 53-55.
  18. Toygar O, Pelit A, Akova YA. Diyabetik ketoasidoz ile birlikte olmayan orbital mukormikozis olgusu. *T Oft Gaz* 2007; 37: 51-55.
  19. Balch K, Phillips PH, Newman NJ. Painless orbital apex syndrome from mucormycosis. *J Neuroophthalmol.* 1997; 17: 178-182.
  20. Hejny C, Kerrison JB, Newman NJ, Stone CM. Rhino-orbital mucormycosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and neutropenia. *Am J Ophthalmol* 2001;132: 111-112.
  21. Ahmadi J, Keane JR, Segall HD, Zee CS. CT observations pertinent to septic cavernous sinus thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1985; 56: 755-758.
  22. Tkatch LS, Kusne S, Eibling D. Successful treatment of zygomycosis of the paranasal sinuses with surgical debridement and amphotericin B colloidal dispersion. *Am J Otolaryngol* 1993; 14: 249-253.
  23. Leenders AC, Daenen S, Jansen RL, Hop WC, Lowenberg B, Wijermans PW et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol* 1998;103:205-212.
  24. Dolan RW, Chowdhury K. Diagnosis and treatment of intracranial complications of paranasal sinus infections. *J Oral Maxillofac Surg* 1980;53:1080-1087.
  25. Levine SR, Twyman RE, Gilman S. The rol of anticoagulation in cavernous sinus thrombosis. *Neurology* 1988; 38: 517-522.
  26. Sugar AM. Agents of mucormycosis and related species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R,Eds. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases.* 5th ed. Vol. 2. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. pp. 2685-2695