

## OLGU SUNUMLARI

# Rino-Orbito-Serebral Mukormikozisli İki Olgunun Klinik Özellikleri\*

Savaş Özay (\*), Bayram Veyseller (\*\*), Feyza Önder (\*\*\*)

### ÖZET

Bu çalışmanın amacı rino-orbito-serebral mukormikozisli iki olgunun klinik özelliklerini ve tedavisini tartışmaktır. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Polikliniği'ne başvuran mukormikozisli iki olgunun klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları değerlendirildi. Olgulardan biri 52 yaşında erkek, diğeri 47 yaşında kadındı. Her iki olguda da tip 2 diyabet mevcuttu. Yapılan oftalmolojik muayenede her iki olguda da orbita tutulumu olan tarafta ışık hissi negatif ve 3., 4., 5., 6. ve 7. sinirlerde paralizisi ve proptozis izleniyordu. İki olguda da üst damakta oroantral fistül tesbit edildi. Yapılan bakteriyolojik ve patolojik incelemede mukormikozis tanısı kesinleştirildi. Radyolojik incelemede paranazal ve kavernoöz sinüs tutulumu saptandı. İki olguya da sistemik amfoterisin B tedavisi ve sinüs drenajı - debridmanı uygulandı. Tedaviyle olguların genel durumları düzeliyor, periorbital ödem ve proptoziste gerileme gözlenmesine rağmen kafa çiftlerindeki paralizilerde düzelme izlenmedi. Mukormikozis, nadir görülmekle birlikte öldürücü bir enfeksiyondur. Acil sistemik antifungal ve cerrahi tedavinin birlikte uygulanması yaşam kurtarıcı olabilmektedir. Hastaların oküler paralizisi nedeniyle ilk başvurularının göz hekimine olabileceği unutulmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Mukormikozis, proptozis, amfoterisin B.

### SUMMARY

#### Clinical Properties of the Two Cases with Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis

Aim of this study is evaluate the clinical properties of the two cases with rhino-orbito-cerebral mucormycosis and to discuss the treatment. The clinical, laboratory and radiologic signs of the two patients with rhino-orbito-cerebral mucormycosis - who applied to Haseki Research and Education Hospital Eye Department - were evaluated. One of the patients was male with the age of 52, and the other was female with the age of 47. The both cases were type 2 diabetic patients. At the ophthalmic examination of the patients, on the side which the orbita was affected, there were 3.,4.,5.,6. and 7. cranial nerves paralysis and proptosis. At the both cases, an oroantral fistula on the palate was detected. By the microbiological and pathological findings, the diagnosis of mucormycosis was made certain. At the radiologic test the involvement of paranasal and cavernous sinus were detected. The both patients underwent systemic amphotericin

(\*) Uzm. Dr., S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği Başasistanı, İstanbul

(\*\*) Uzm. Dr., S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul

(\*\*\*) Doç. Dr., S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği Şefi, İstanbul

♦ Bu çalışma 4-8 Ekim 2003 tarihinde İstanbul'da yapılan TOD 37. Ulusal

Oftalmoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi: Dr. Savaş Özay, Nevbahar Mah. Kızılcama Cad. Ahmet Hikmet Sok. Meltem Apt. No:4/1 D:12, Fındıkzade - İstanbul E-posta: savas\_ozay@hotmail.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 08.03.2006

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 07.11.2006

Kabul Tarihi: 01.03.2007

B therapy and drainage - debridement of sinus. With the treatment, general improvement of the patients and the regression of periorbital edema and proptosis were observed, but any recovery of the cranial nerves were not detected. Even mucormycosis is seen rarely, it is a fatal infection. An urgent systemic antifungal therapy with surgery may rescue the life. It must not be forgotten that because of the ocular paralysis, the patients may apply to the ophthalmologist at first.

**Key Words:** Mucormycosis, proptosis, amphotericin B.

## GİRİŞ

Mukormukozis; fikomiçet sınıfının zigomiçet alt sınıfına ait mukorales grubundaki mantarların meydana getirdiği fungal enfeksiyonlar için kullanılan bir terimdir. Mukorales grubundan olan mukorasea ailesinin rhizopus, absidia, mukor türleri üç önemli enfeksiyon ajanıdır (1-3).

Mukormikozis (özellikle bazı predispozan faktörlere sahip hastalarda) çoğunlukla paranasal sinüslerin enfeksiyonu ile başlar. Hızlı tanı konup yoğun medikal ve cerrahi tedavi yapılmadığı takdirde kısa süre içinde orbita, kavernöz sinüs ve beyine yayılarak ölümlü sonuçlanabilir (1-5).

Bu çalışmada kliniğimize rinocerebral mukormukozis tanısı ile başvuran iki olgunun klinik özellikleri ve tedavileri tartışılmıştır.

## OLGU SUNUMU

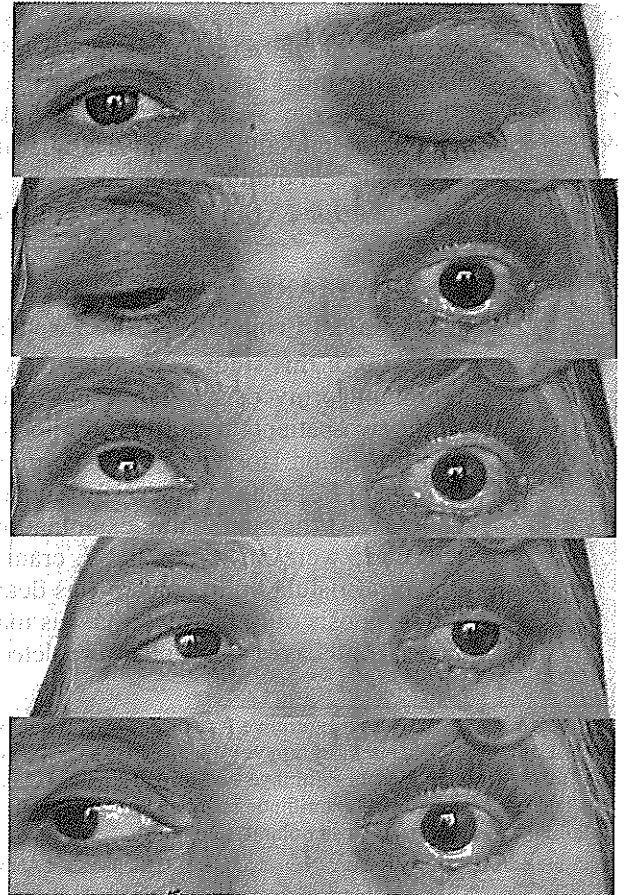
### Olgu 1:

Kırk yedi yaşında kadın olgu, genel durum bozukluğu, sol tarafta proptozis ve kapak düşüklüğü şikayetlerine yönelik uygulanan tedaviye yanıt alınamaması üzerine kliniğimize refere edilmişti. Hastanın özgeçmişinden başka bir klinikte diyabetik ketoasidoz ve fungal sinüzit tanısı konduğu, antifungal (amfoterisin B 1 mg/kg) ve antibiyotik (cefuroxime axetil 750 flk 3x1) tedavisine başlandığı öğrenildi.

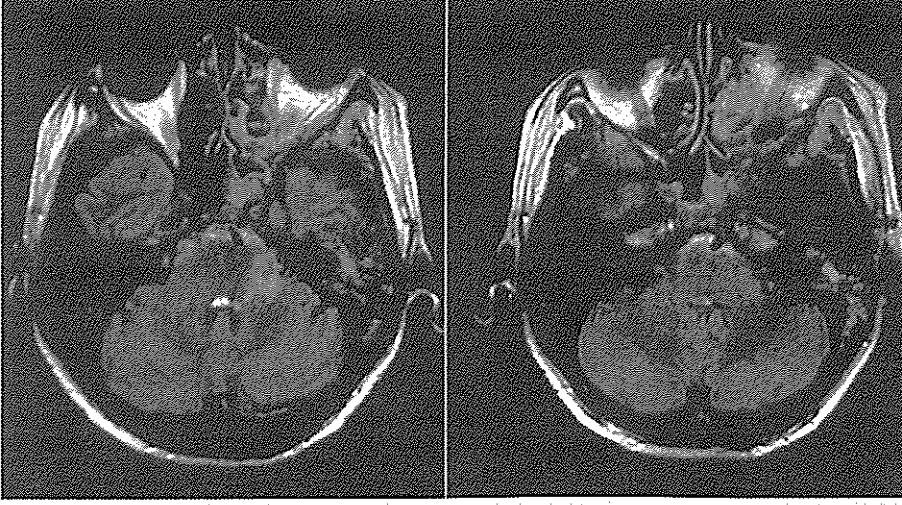
Hastanın oftalmolojik değerlendirmesinde görme keskinliği sağda tam, solda ışık hissi negatif düzeydeydi. Sağda pupilla reaksiyonları doğal iken solda pupilla middilata idi ve ışık reaksiyonları yoktu. Solda periorbital ödem, orta derecede proptozis, tam proptozis ve konjonktival kemozis vardı. Sağda glob hareketleri tüm bakış yönlerinde doğal iken solda tam oftalmopleji (3., 4., 6. sinir felçleri) mevcuttu. Ayrıca sol fasial sinir paralizisi bulgusu olarak ağzın sağ tarafa doğru kaydığı izleniyordu (Resim 1). Fundus muayenesinde sol gözde optik atrofi saptandı. Sol nazal mukoza ödemli idi ve sert damağın sol tarafında siyah renkli nekrotik bir lezyon vardı. Hastanın paranasal sinüs BT ve kontrastlı MR tetkik-

lerinde sol maksiller, etmoid ve sfenoid sinüs mukozalarında nodüler kalınlaşma ve sinüs içinde effüzyon olduğu tesbit edildi. MR'da infratentorial fossada, kaput meduza çevresinde, sol parafarangingial alanlarda, sol parotis bezi bölgesinde ve sol kavernöz sinüste yaygın kontrast tutulumları izleniyordu (Resim 2). Olguya Caldwell-Luc operasyonu yapılarak sol maksiller sinüs temizlendi ve oral kavitedeki nekrotik bölgeler debride edildi. Elde edilen materyelin histopatolojik incelemesinde nekrotizan iltahap yanı sıra mantar ve bakteri kolonileri, arteriyel trombozis belirlendi. Mikrobiyolojik incelemede septasız ve geniş açılı ile sağa dallanma gösteren hifalar

*Resim 1. Olgu 1'in kardinal bakış yönlerindeki görünümü*



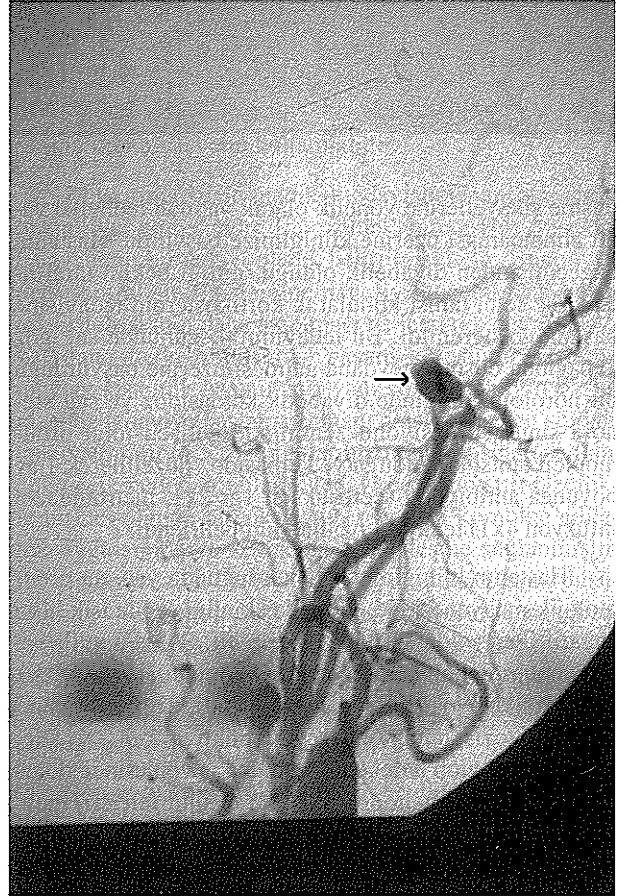
**Resim 2.** Olgu 1'in kranial MR görüntüsü. Sol orbita apeksi, kavernöz sinüs çevresi ve etmoid sinüs bölgesinde belirgin yumuşak doku dansite artışı izlenmekte



tesbit edildi. Tüm bu klinik, radyolojik ve histopatolojik veriler ile hastada paranasal sinüs başlangıçlı, orbita ve kavernöz sinüs yayılımı yapmış mukormikozis enfeksiyonu tanısı kondu. Kırk beş günlük amfoterisin B tedavisi ile genel durumu düzelen ve enfeksiyon bulguları hafifleyen olgu serum potasyum değerlerinin düşmesi ile ilgili olarak yaşanan dahili sorunlar nedeniyle daha ileri bir merkezde tedavisinin devamı için sevk edildi.

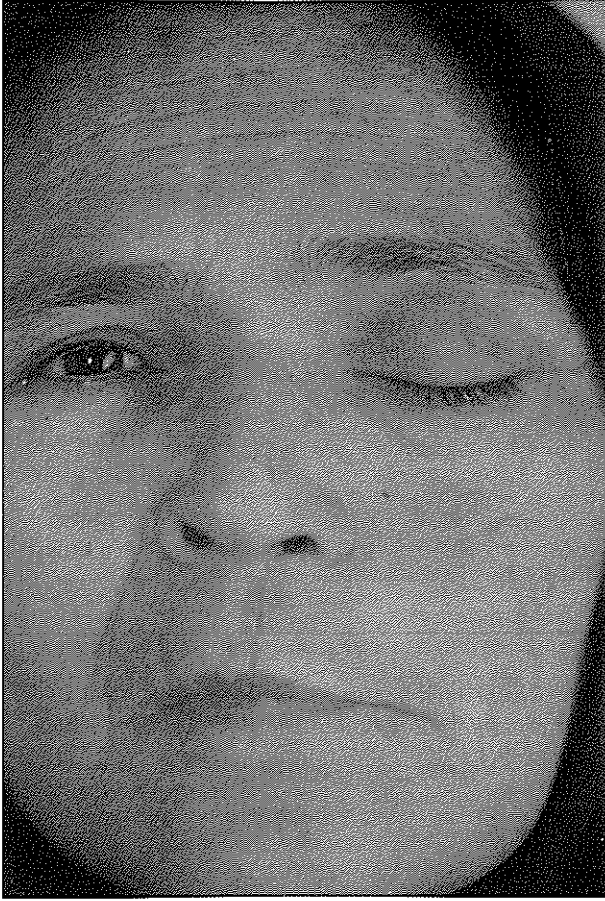
Bu merkezde hastaya hiperbarik oksijen tedavisinin uygulandığı ve lipozomal amfoterisin B'ye geçildiği ve 1 ay boyunca amfoterisin B ile lokal irrigasyon tedavisi yapıldığı belirlendi. Bu sırada yapılan serebral DSA (dijital subtraction anjiyografi)'da sol karotid arter bifurkasyo segmentinde total oklüzyon, sol internal maksiller arter ve süperfisyel temporal arterde mikotik anevrizmalar ve sol internal maksiller arter distal kesiminde tıkanıklık tespit edilerek (Resim 3), anevrizmalara yönelik cerrahi girişim kararı alındığı ve hastanın ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildiği öğrenildi. Hastanın en son yapılan kontrol muayenesinde 3 aydır antifungal tedavi almamasına rağmen enfeksiyon bulgularının olmadığı ve genel durumunun iyi olduğu görüldü. Göz bulgularından proptozis'in ve konjonktival kemozis tamamen düzelmiş olduğu tespit edildi (Resim 4). Hastanın toplam izlem süresi 7 aydı.

**Resim 3.** Olgu 1'in serebral DSA görünümü. Ok: Sol internal maksiller arterde mikotik anevrizma



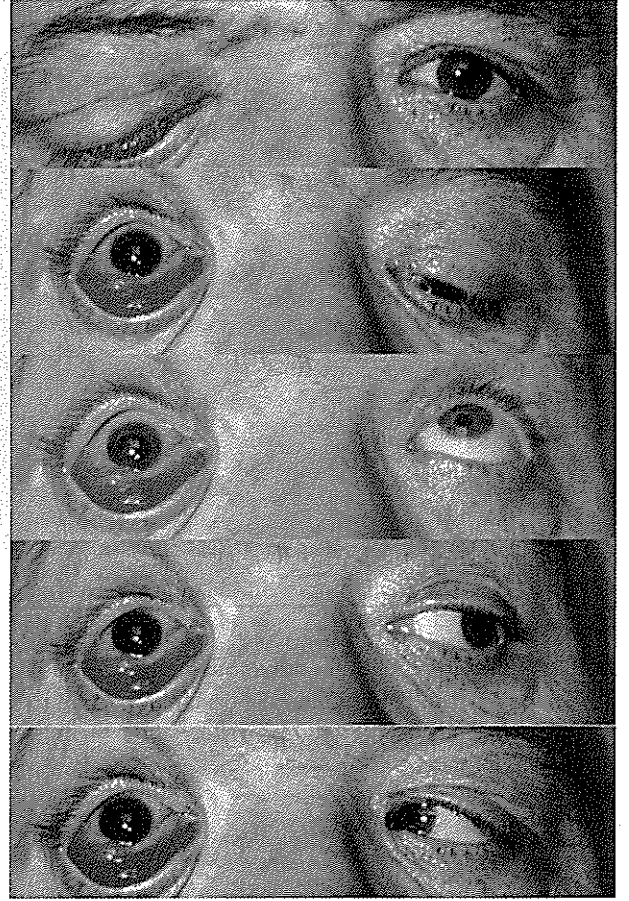
#### **Olgu 2:**

Elli iki yaşında erkek hasta, yüzünün sağ tarafında şişme, ağrı, ağızda sola kayma, sağ göz kapağında

*Resim 4. Olgu 1'in tedavinin 7. ayındaki görünümü*

düşme şikayetlerine yönelik olarak yapılan tedaviye yanıt alınamaması üzerine kliniğimize başvurdu. Hastanın özgeçmişinden diyabetik olduğu, gittiği hekim tarafından yüz felci tanısı konularak kortikosteroid tedavisine başlandığı öğrenildi. Bu tedavinin 4. gününde sağ göz kapağında düşme meydana gelmesi üzerine başvurduğu bir nöroloji kliniğinde diyabetik ketoasidoz ve sağ sfenoid sinüs enfeksiyonu zemininde gelişen total oftalmopleji tanısı konulduğu ve ketoasidoz düzeltilerek 1 ay boyunca antibiyotik (ceftriakson 1gr 2x1, metronidazol infüzyon 4x1) tedavisi uygulandığı belirlendi.

Hastanın kliniğimize başvurduğunda yapılan oftalmolojik muayenesinde görme keskinliği sağda ışık hissi negatif iken solda 2/10 düzeyinde idi. Solda pupilla reaksiyonları doğal iken sağda pupilla middilate idi ve ışık reaksiyonları yoktu. Sağda periorbital ödem, orta derecede proptozis, tam ptozis ve konjonktival kemozis izleniyordu. Sol glob hareketleri tüm bakış yönlerinde doğal iken sağda tam oftalmopleji (3., 4., 6. sinir felçleri) mevcuttu (Resim 5). Ayrıca sağda 7. sinir paralizisi vardı. Her iki fundusta proliferatif diyabetik retinopati bulgula-

*Resim 5. Olgu 2'nin kardinal bakış yönlerindeki görünümü*

rı izleniyordu. Oral muayenede sert damağın sağ tarafında siyah renkli nekrotik lezyon tespit edildi. Yapılan paranazal sinüs BT incelemesinde sağ maksiller, etmoid ve sfenoid sinüslerde mukozal kalınlaşma görüldü. Hastaya fungal sinüzit tanısı ile antifungal tedavi (amfoterisin B) başlandı ve Caldwell-Luc operasyonu yapılarak sinüsler temizlendi. Materyalin bakteriyolojik ve histopatolojik tetkiklerinde septasız mantar hifalarının görülmesi ile fungal enfeksiyon tanısı kesinleştirildi.

Tüm bu klinik, radyolojik ve histopatolojik veriler hastada ketoasidoz zemininde gelişmiş, paranazal sinüs başlangıçlı, orbita ve kavernoöz sinüs yayılımı yapmış mukormikozis enfeksiyonunu doğruluyordu.

Hastanın 1 aylık antifungal tedavi ve cerrahi debridmanlarla genel durumu düzeldi ve enfeksiyon bulguları hafifledi. Amfoterisin B tedavisine bağlı olarak üre ve kreatinin düzeylerindeki artma nedeniyle antifungal tedavi kesilen bu olguda 3 aylık ilaçsız takipler boyunca enfeksiyon nüksü gözlenmedi. Hastanın izlem süresi 4 aydı.

## TARTIŞMA

Mukormikozis farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen, akut seyirli ve sıklıkla ölümcül seyreden bir mantar enfeksiyonudur. Normalde üst solunum yollarında mevcut olan enfeksiyon ajanı diyabetik ketoasidoz, malign hastalıklar, immünsüpressif ilaç kullanımı, ağır yanıklar, defuroksamin kullanımı gibi predispozan faktörlerin varlığında enfeksiyona yol açabilir. (1-7) Çok nadir olarak da herhangi bir tetikleyici faktör olmadan enfeksiyon gelişebilir. Hastaların %80'i diyabetiktir (1). Olgularımızın ikisinde de diyabetik ketoasidozun enfeksiyon gelişimine zemin hazırladığı anlaşılmaktadır.

İnhalasyon yolu ile alınan mantar sporları vücutta hifa formuna dönüşerek doku invazyonu yapar. Tipik olarak enfeksiyon burun ve paranasal sinüslerde başlar ve takiben orbita, kavernöz sinüsler ve beyine yayılır (4). Hastalığı tanımlamada, yayılımı dikkate alarak birçok terim kullanılmış olsa da, bugün için en çok rinosebral mukormikozis terimi kullanılmaktadır (1).

Hastalık klinik olarak genellikle yüz ve baş ağrısını takip eden oftalmopleji ve fasial sinir felçleri ile ortaya çıkar. Etkili ve hızlı tedavi edilmediği takdirde enfeksiyon kavernöz sinüs ve beyine yayılarak letarji, çeşitli nörolojik defisitler ve şuur değişikliklerine neden olarak hızla ölüme yol açabilmektedir. Literatürde mortalite hızının %40-50 olduğu bildirilmiştir (2). Beyin tutulumu varsa 5 yıllık yaşam oranı %20-45 arasında değişmektedir (3). Konuk ve arkadaşları (8) sino-orbital mantar enfeksiyonlu 3 olguluk serilerinde, mukormikozis tanısı konmuş olgulardan birinin tedavinin 15. diğerinin ise 60. gününde kaybedildiğini, aspergillus tanısı almış üçüncü olgunun ise 1 yıllık takibinde tekrarlanma olmadığını bildirmişlerdir.

Orbita tutulumu enfeksiyonun çoğunlukla lamina papriseadan direk yayılımı ile veya kan damarları yoluyla olur. Göz muayenesinde proptozis, periorbital ödem, konjonktival kemozis ve tam oftalmopleji vardır. Görme keskinliği çoğunlukla santral retinal arter tıkanıklığına bağlı olarak veya optik sinirin enfeksiyona maruz kalması sonucu ışık hissi negatif düzeydedir (1-3).

Mukormikozis tanısı radyolojik inceleme ve histopatolojik değerlendirme ile konur. BT ve MR incelemelerinde çoğunlukla maksiller, etmoid ve sfenoid sinüs mukozalarında nodüler kalınlaşma, sinüs duvarlarında kemik defektleri izlenir. İç rektus kasında kalınlaşma, proptozis, orbita yağ dokusunda genişleme ve kontrast tutulumu izlenebilir. Kavernöz sinüslerde genişleme, dolma defektleri, kontrast tutulumunda artış, sinüs içinde hava görünümü izlenebilir. Anjiyografide karotid arterde oklüzyon sık rastlanan bir bulgudur. Orbita ve be-

yin damarlarında mikotik anevrizmalar görülebilir (1,2). Birinci olgumuzda yapılan anjiyografide sağ internal karotid arterde tıkanıklık, internal maksiller arter ve yüzeysel temporal arterde ise mikotik anevrizmalar saptanmıştır.

Hastalığın klinik seyri ile radyolojik bulgular arasında tam bir ilişki yoktur (3). Özellikle birinci olgumuzun klinik olarak belirgin bir düzelme göstermesine rağmen, aylık MR görüntülerinde enfeksiyonun değişmeden devam ettiğini gözledik.

Mukormikozis kesin tanısında yapılan debridmanlardan elde edilen materyalde tipik septasız, geniş açılı dallanma gösteren mantar hifalarının görülmesi büyük önem taşır. Mantar hifaları özellikle damar lümenlerinde ve duvarlarında trombozisle birlikte görülür. Dokuda koagülasyon negrozları izlenebilir (1). Olgularımızın her ikisinde de mantar hifaları görülerek kesin tanı konmuştur.

Yüksek ölüm riskine rağmen hızlı tanı konularak, etkili medikal ve cerrahi tedavi yapılması yaşam süresini uzatabilir. Yıllar sonra bile nüksedebilen bu enfeksiyonun tedavisinde enfekte dokuların debridmanı, sistemik ve topikal antifungal tedavi, paranasal sinüs cerrahisi, orbita ekzenterasyonu, damar tıkanıklıklarına ve anevrizmalara yönelik girişimler, kavernöz sinüs ve kafa tabanına yayılmış olan enfeksiyonun cerrahi olarak temizlenmesi, hiperbarik oksijen tedavisi gibi tedavi seçeneklerinin kombinasyonu kullanılabilir.

Mukormikozisin medikal tedavisinde amfoterisin B önemli yer tutmaktadır. Lipozomal amfoterisin B ise daha avantajlı bir tedavi olarak belirtilmektedir. Bunun nedeni santral sinir sistemine daha iyi geçebilmesi, renal toksisite riskinin daha az olması ve letal dozunun 10-15 kat daha fazla olmasıdır. Yaşam süresinde hastanın mevcut sistemik hastalıkları yanı sıra, hastalığın başlaması ile tedaviye başlama zamanı arasında geçen süre de çok önemlidir (4,5,8). Olgularımızın her ikisinde de tanı, çok gecikmeden konularak tedavi başlanmıştır. Özellikle birinci olguda birçok tedavi seçeneği kombine edilerek uygulanmış ve klinik olarak iyileşme sağlanmıştır. İki olgumuzda da ilk teşhis Bell paralizi olarak düşünülmüş ve steroid tedavisi başlanmıştır. Buradan, sebebi belli olmayan fasyal sinir felçlerinde, özellikle de diyabetik ketoasidoz tablosu içindeki hastalarda mutlaka bir mantar enfeksiyonundan şüphelenilmesi gerektiği sonucu çıkarılabilir.

Sonuç olarak, mukormikozis nadir görülmekle birlikte öldürücü bir mantar enfeksiyonudur. Acil medikal ve cerrahi tedavi yaşam kurtarıcı olabilir. Tanı koymak için öncelikle hastalıktan şüphelenmek gerekir. Oküler



veya fasyal paraliziler nedeniyle ilk başvuruların göz hekimine olabileceği unutulmamalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Johnson EV, Kline LB, Julian BA, Garcia JH: Bilateral cavernous sinus thrombosis due to mucormycosis. Arch Ophthalmol. 1988;106:1089-92.
2. Mcdevitt GR, Brantley MJ, Colonel L, Cawthon MA: Rhinocerebral mucormycosis: A case report with magnetic resonance imaging findings. Clinical imaging 1989; 13:317-20.
3. Yousem DM, Galetta SL, Gusnard DA, Goldberg HI: MR Findings in rhinocerebral mucormycosis. J Comput Assist Tomogr 1989;13 (5):878-82.
4. Alleyne CH, Vishteh AG, Spetzler RF, Detwiler PW: Long-term survival of a patient with cranial base rhinocerebral mucormycosis treated with combined endovascular, surgical, and medical therapies: Case report. Neurosurgery 1999;45(6):1461-64.
5. Ryan M, Yeo S, Maguire A, Webb D, O'Marcaigh A, McDermott M, Butler K, O'Meara A: Rhinocerebral zygomycosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Eur J Pediatr 2001; 160:235-8.
6. Lazo A, Wilner HI, Metes JJ: Craniofacial mucormycosis: Computed tomographic and angiographic findings in two cases. Radiology 1981; 139:623-6.
7. DeShazo RD, O'Brien M, Chapin K, Soto-Aguilar M, Lloyd G, Swain R: A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997;123:1181-88.
8. Konuk O, Pehlivanlı Z, Özdek Ş, Gürelik G, İleri F, Ünal M: Sino-orbital mantar enfeksiyonlarında tanı ve tedavi yaklaşımları. MN Oftalmoloji 2004; 4:351-5.