

Rinoorbital Mukormikoz: Palatal Nekroz

Rhinoorbital Mucormycosis: Palatal Necrosis

Fatih AKAGÜN,¹ Özgür ŞEKERCAN,¹ Timur BATMAZ,¹ Fatih BORA,¹ Ayşe İNCİ,² Muzaffer FİNCANCI²

ÖZET

Mukormikoz primer olarak mukorales grubu fungusların neden olduğu invaziv fungal bir hastalıktır. Mukormikoz olguların çoğunda diyabetik ketoasidoz, immünsüpresyon gibi altta yatan hastalığı bulunanlarda görülse de nadiren sağlıklı bireylerde de görülebilir. Erken tanı ve tedavi yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bu hastalık için kritik öneme sahiptir. Bu yazıda, rinoorbital mukormikoz olgusu sunuldu. Literatür gözden geçirilerek tanı ve tedavi için yapılması gerekenler değerlendirildi.

Anahtar sözcükler: Diabetes mellitus; fungal sinüzit; immün yetmezlik; mukormikozis.

SUMMARY

Mucormycosis is an invasive fungal infection caused primarily by fungi of the order Mucorales. In the majority of cases, it is associated with an underlying disorder, such as diabetes mellitus with ketoacidosis, or with immunocompromising factors, but it may also appear in healthy people, although rarely. Early diagnosis and treatment are critical to prevent an otherwise fatal outcome. We report a case of rhinoorbital mucormycosis. Following a review of the literature, requirements for diagnosis and treatment are evaluated.

Key words: Diabetes mellitus; fungal sinusitis; immune suppression; mucormycosis.

GİRİŞ

Mukormikoz primer olarak mukorales grubu fungusların neden olduğu invaziv fungal bir hastalıktır. ^[1] Mukormikoz zigomikoz olarak da adlandırılmaktadır. Mukormikoz, zygomycetes sınıfına ait olan mukorales fungusu tarafından oluşturulur. Enfeksiyona çoğunlukla mukorales grubunun üç üyesi yol açmaktadır: *Rhizopus*, *Absidia* ve *Mucor*. ^[2] Bu hastalık genellikle diyabetik ketoasidoz, uzun süreli antibiyotik, steroid ve sitotoksik ilaç kullanımına bağlı sekonder immünsüpresif hastalarda ortaya çıkar. ^[3] Mukorales fungusu sağlıklı insanların respiratuvar ve gastrointestinal traktusunda %2 oranında saprofitik olarak bulunabilir. İmmünolojik ve metabolik olarak düşkün insanların cilt ya da mukozalarından vücuda girmektedirler.

Mukormikoz, rinoserebral, pulmoner, merkezi sinir sistemi, gastrointestinal, subkutanöz ve nadiren de dissemine form olmak üzere altı değişik formda görülebilir. Bu formlar içinde rinoserebral mukormikoz en sık görülenidir ve rinomaksiller, rinoorbital, rinoorbitoserebral olmak üzere üç alt guruba ayrılır. Rinoserebral mukormikozdaki bulgu ve belirtiler genelde baş ağrısı, rinore, intranasal veya intraoral siyah nekrotik alanlar ve epistaksistir. Hastalığın ilerlemesiyle orbital sellülit, orbital apeks sendromu, kavernoöz sinüs sendromu ve merkezi sinir sistemi tutulumu olabilir. ^[4]

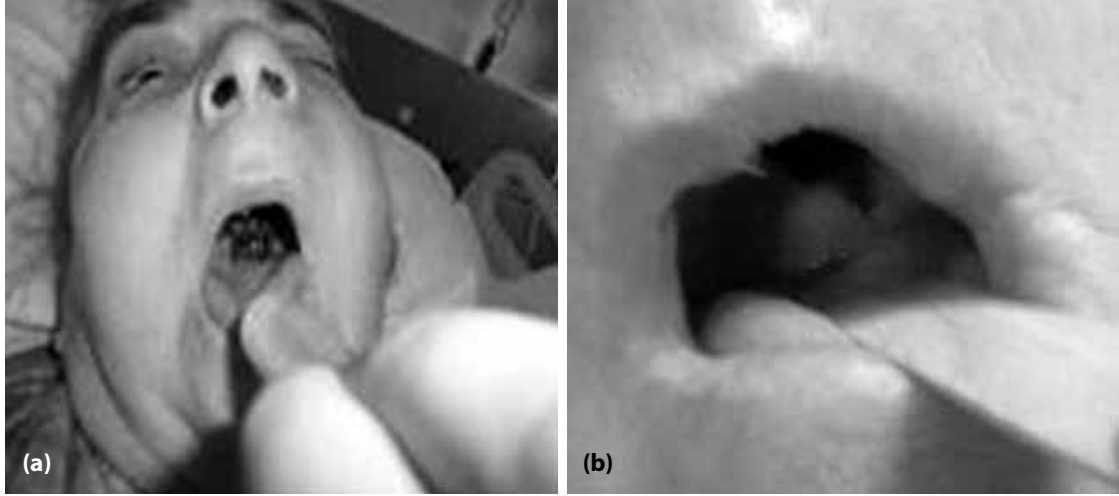
Tedavide diyabetik veya immün yetersizlik gibi altta yatan hastalığın tedavisiyle birlikte cerrahi debridman yapılmalı ve amfoterisin B uzun süre kullanılmalıdır. Cerrahi debridmanda agresif davranılma-

Geliş tarihi (Submitted): 26.01.2011 Kabul tarihi (Accepted): 25.02.2011

¹İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, İstanbul,

²İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

İletişim (Correspondence): Dr. Özgür Şekercan. e-posta (e-mail): ozgursekercan@yahoo.com



Şekil 1. (a) Hastanın klinik görünümü. **(b)** Sert damakta 2x2 cm'lik siyah nekroze alan görülüyor.

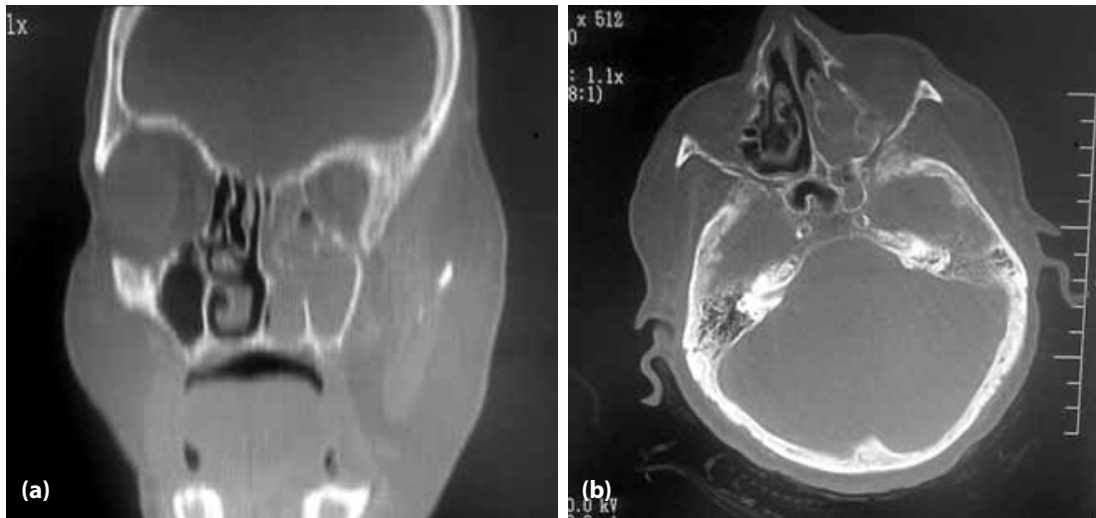
lı ve tüm nekrotik dokular temizlenmelidir. Tüm yapılanlara rağmen rinoserebral mukormikozda hayatta kalma oranı %21 ile %70 arasında bildirilmiştir.^[5,6]

Bu yazıda, kliniğimize başvuran bir rinoorbital mukormikoz olgusu nedeniyle literatür gözden geçirildi, tanı ve tedavi için yapılması gerekenler değerlendirildi.

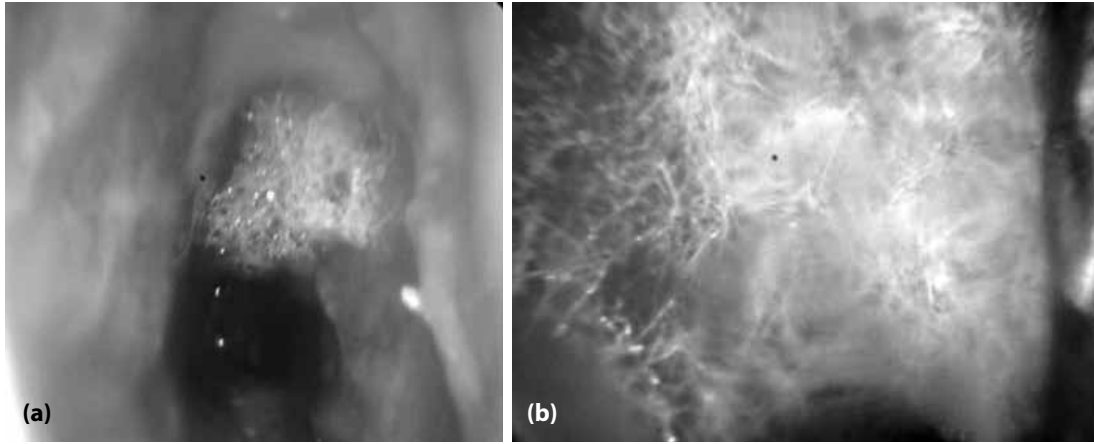
OLGU SUNUMU

Daha önce diabetes mellitus, hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı olduğu bilinen 81 yaşında kadın hasta yüz sol yarımında ve göz etrafında şişlik, ateş

yakınmasıyla hastanemize başvurdu. Hastada yapılan muayenede sol yüz yarımında yaygın şişlik olduğu, sol maksiller bölgenin ekspansif olduğu ve sert damakta yaklaşık 2x2 cm'lik siyah nekroze alan görüldü (Şekil 1a, b). Hastada yapılan paranazal sinüs bilgisayarlı tomografide sol nazal laminant kemiklerde erozyona neden olan, osteomeatal kompleksi ekspansif ederek maksiller sinüsü dolduran yumuşak doku mevcuttu (Şekil 2a, b). Hastanın acil başvurusunda yapılan laboratuvar incelemesinde; beyaz küre sayısının 22.600/mm³ (%96 nötrofil, %1.6 lenfosit), hemoglobin 10.9 g/dl, kan şekerinin 431 mg/dl, üre



Şekil 2. (a, b) Paranazal sinüs BT'de sol nazal laminant kemiklerde erozyona neden olan, osteomeatal kompleksi ekspansif ederek maksiller sinüsü dolduran yumuşak doku.



Şekil 3. (a) Sol nazal kaviteyi tamamen dolduran, septumda nekrotik alanlar oluşturan kitle. **(b)** Nazal kavitede beyaz renkli hifsi yapılar.

73 mg/dl, kreatinin 1.54 mg/dl, HbA1c 8,6, sedimentasyon hızı 101 mm/ saat, CRP'si 10 mg/dl (0-0.8) olduğu ve tam idrar tetkikinde (++++) glukoz, (+) keton olduğu gözlemlendi.

Klinik olarak mukormikoz düşünülen hasta hastaneye yatırıldı. Hastaya tanısal amaçlı endoskopi yapılarak, biyopsi ve kültür için örnekler alındı. Bu muayenede sol nazal kaviteyi tamamen dolduran, septumda nekrotik alanlar oluşturan kitle ve nazal kavitede beyaz renkli hifsi yapılar gözlemlendi (Şekil 3a, b). Kültür sonucu mukormikoz olarak raporlandı. Hastaya 3 mg/kg/gün lipozomal amfoterisin B ve bakteriyel enfeksiyon olasılığı da düşünülerek imipenem 4x500 mg dozunda başlandı. Hastanın kan şekeri regülasyonu sağlandı. Tedavinin 2. gününde hastanın lipozomal amfoterisin B dozu 5 mg/kg/gün dozuna yükseltildi.

Hastanın genel durumu elverişli olmadığından cerrahi debridman yapılmadı. Hasta tedavisinin 5. gününde solunum sıkıntısı ve genel durumu bozukluğu şikayetleri ile yoğun bakıma transfer edilirken yolda arrest olarak kaybedildi.

TARTIŞMA

Mukormikoz immün sistem bağımsızlığı bozulmuş hastalarda ortaya çıkan oportunistik bir enfeksiyondür. Fakat sağlıklı bireylerde de görülebilmektedir.^[7,8] Özellikle travma sonrası kirli su ve atıklar ile kontaminasyon sonucu sağlıklı bireylerde de or-

taya çıkabilmektedir.^[7] Mukormikoz için predispozan faktörler arasında kontrolsüz diyabet (özellikle ketoasidozlu hastalar), lenfoma ve lösemi gibi malignansiler, renal yetmezlik, organ transplantasyonları, uzun dönem kortikosteroid ve immünsüpresif tedavi alımı, yanık, siroz protein enerji malnütrisyonu ve AIDS sayılabilir.^[8] Hastamızda yukarıda sayılan predispozan faktörlerden akut kontrolsüz diyabet mevcuttu.

Mukorales sporları inhalasyon yoluyla vücuda girdiklerinde vücudun ilk savunma mekanizması olan mono ve polinükleer fagositlerle karşılaşılır. Sağlıklı insanda mukor sporları fagositler tarafından öldürülür. Fakat immün yetmezlikli nötröpenik hastalar veya fagosit disfonksiyonuna yol açan klinik durumlar (hiperglisemi gibi) mukormikoz için yüksek risk taşımaktadır. Fagositlerden kaçabilen sporlar damar endotelini invaze ederler.^[7] Histopatolojik olarak kan damarlarının internal elastik laminasının tutulumuna bağlı tromboz ve ardından doku nekrozu ortaya çıkmaktadır.^[9] Periferik vasküler hastalığa bağlı olarak lokal iskemi ve enfeksiyona hassasiyet başlar. Bahsedilen fizyopatoloji ile internal maksiler arter veya desenden palatin arterlerin mukor sporları tarafından trombozuna bağlı olarak palatal ve maksiller nekroz gelişebilmektedir.^[1,8]

Sunulan hastada desenden palatin ve internal maksiler arterin beslenme alanlarının bozulduğunu, bu arterlerin tromboz ve iskemisine bağlı olarak na-

zal kavite tabanında ve damakta nekroz gelişmiş olabileceği düşünülmüştür.

Mukormikoz, rinoserebral (%39), akciğer (%24), cilt (%19), beyin (%9), gastrointestinal sistem (%7), multipl tutulum (%6) ve bu alanların dışında (%6) ortaya çıkabilmektedir. Rinoserebral ve cilt tutulumu dışındaki formların tanısı güçtür.^[7] Rinoserebral mukormikoz, damak veya sinüslerde nekroz ile başlar. Daha sonra bu nekroz orbita ve beyin dokularına ulaşır. Yayılım, nekroza bağlı olarak direkt veya çevre damarlardan emboli ile gerçekleşmektedir.^[9] Enfeksiyon, anguler, lakrimal, etmoid damarlar yoluyla olduğu gibi doğrudan yayılımla da olabilir.^[10] Mukormikozlu bir hastanın semptom kompleksi çok hızlı gelişir ve genellikle tek taraflıdır. Progresif seyirli olup, retroorbital ağrı ve ateş ile başlamaktadır. Periorbital ödem ile birlikte kanlı burun akıntısı gözlenebilmekte, pitoz ve proptozis ile birlikte seyreden oftalmopleji oluşabilmektedir. Ayrıca iştihayı, görme duyu bozulabilmekte ve fasiyal paralizi gelişebilmektedir. Sıklıkla infraorbital sinir anestezisi oluşmaktadır. Bozulan mental durum çok önemli bir bulgudur ve intrakraniyal tutulumu işaret etmektedir. Bu bulgular sıklıkla bir kaç günde gelişebileceği gibi, birkaç saat içinde de gelişebilir.^[9] Hastamızda da literatür ile uyumlu olarak nekroz sinüsler ve damaktan başlayıp kısa sürede orbital alana ilerlemiştir. Ateş, yüzde şişlik, ağrı, periorbital ödem, sinir paralizi ile uyumlu sola bakışta kısıtlılık mevcuttu.

Rinoserebral mukormikozun radyolojik incelemesinde, sinüs mukozasında nodüler kalınlaşma, sıvı seviyesi olmadan sinüs opafikasyonu ve spot kemik nekrozu görülebilir. Radyolojik bulgular sinüzit ile karıştırılabilir. McDonogh ve ark. immün yetersizliği veya diyabeti olan hastada klinik ve radyolojik olarak sinüzit bulguları görüldüğünde aksi ispat edilene kadar mukormikozdan şüphelenmek gerektiğini vurgulamaktadırlar.^[11] Daha geç dönemde mukormikozun radyolojik bulguları sinüsün malign hastalıklarına benzemektedir.^[10] Hastamıza acil olarak çektiğimiz paranazal tomografide sol maksiler sinüste opafikasyon, laminant kemiklerde erozyon ve sol osteomeatal kompleksi ekspansiyon eden sol nazal kavitede yumuşak doku yoğunluğu izlenmiştir.

Mukormikoz tanısı nazal muayene ve biyopsi ile

konulabilmektedir.^[9] Ancak kesin tanı histopatolojik olarak hifaların görülmesi veya kültürde üretilmesi ile konulmaktadır.^[7] Mikroskopik olarak kalın dallanmış nonseptalı hiflerin görülmesi tanı kesinleştirmektedir. Bizde nazal kaviteden alınan doku parçalarından ve sürüntü örneklerinden yapılan mikrobiyolojik incelenmesinde tanıyı kesinleştirdik.

Tedavinin başlıca aşamaları, altta 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 olgular bildirilmiştir.^[12] 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.^[12,13] Parenteral tedavinin yanında nebulizatörle veya kateter yardımıyla topikal uygulamanın da faydası olduğu bildirilmiştir.^[14] Cerrahi tedavide tüm nekrotik dokuların temizlenmesi gerekir ve hastanın genel durumu izin verdiğinde bir an önce yapılmalıdır. Hastalığın yaygınlığına göre Caldwell-Luc, etmoidektomi, sfenoidotomi, maksillektomi, orbital ekzenterasyon hatta intrakraniyal girişimler uygulanır.^[15,16] Endoskopik teknikler erken ve sınırlı hastalıkta en uygun cerrahi tedavidir. Klasik tedaviler dışında, hiperbarik oksijen tedavisi,^[17] amfoterisin B'nin flusitosin ve rifampin ile kombinasyonu,^[18] flukonazol tedavisi ve granülosit stimule edici faktörlerin etkisi ile ilgili yayınlar bildirilmiştir.^[19] Bu olgumuzda hastaya imipenem 4x500 mg, lipozomal ampoterisin B 3 mg/kg/gün dozunda başlandı. Hastanın genel durumu elverişli olmadığından cerrahi girişim uygulanamadı.

Mukormikozun prognozu hastalığın yaygınlığına ve altta 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 oranında ölümlerle sonuçlanır.^[4,20]

Mukormikoz nadir görülmesine rağmen hızlı ilerleyen ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Başlangıç semptomları ve radyolojik bulgular spesifik olmasa bile, diyabeti veya immün yetersizliği olan hastalardaki perinazal, fasiyal sellülit, parestezi, ateş, burun kanaması şikayetleri mukormikozu da düşündürmelidir. Zira erken tanı konması ve erken müdahale mukormikozda prognozu belirleyen en önemli faktörlerdir.

KAYNAKLAR

- Huang JS, Kok SH, Lee JJ, et al. Extensive maxillary sequestration resulting from mucormycosis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005;43:532-4.
- Simmons JH, Zeitler PS, Fenton LZ, et al. Rhinocerebral mucormycosis complicated by internal carotid artery thrombosis in a pediatric patient with type 1 diabetes mellitus: a case report and review of the literature. *Pediatr Diabetes* 2005;6:234-8.
- Saydam L, Erpek G, Kizilay A. Calcified *Mucor* fungus ball of sphenoid sinus: an unusual presentation of sinoorbital mucormycosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:875-7.
- Peterson KL, Wang M, Canalis RF, et al. Rhinocerebral mucormycosis: evolution of the disease and treatment options. *Laryngoscope* 1997;107:855-62.
- Blitzer A, Lawson W, Meyers BR, et al. Patient survival factors in paranasal sinus mucormycosis. *Laryngoscope* 1980;90:635-48.
- Parfrey NA. Improved diagnosis and prognosis of mucormycosis. A clinicopathologic study of 33 cases. *Medicine (Baltimore)* 1986;65:113-23.
- Bouza E, Munoz P, Guinea J. Mucormycosis: an emerging disease? *Clin Microbiol Infect* 2006;12(Suppl 7):7-23.
- Auluck A. Maxillary necrosis by mucormycosis. a case report and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:E360-4.
- Hafız G, Aktaş E, Uluğ T ve ark. Rinoserebral mukormikozis. *Türk ORL Arşivi* 1999;37:46-50.
- Tugsel Z, Sezer B, Akalin T. Facial swelling and palatal ulceration in a diabetic patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:630-6.
- McDonogh M, Human P, Odendaal W. Mucorsinusitis in diabetes. *S Afr Med J* 1985;67:78.
- Strasser MD, Kennedy RJ, Adam RD. Rhinocerebral mucormycosis. Therapy with amphotericin B lipid complex. *Arch Intern Med* 1996;156:337-9.
- Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998;26:1383-96.
- 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;112:367-70.
- Hilal AA, Taj-Aldeen SJ, Mirghani AH. Rhinorbital mucormycosis secondary to *Rhizopus oryzae*: a case report and literature review. *Ear Nose Throat J* 2004;83:556, 558-60, 562.
- Coskun H, Heper Y, Hızalan İ ve ark. Rino-serebral mukormikozis: Üç olgu sunumu. *Türk ORL Arşivi* 2004;42:41-50.
- Ferguson BJ, Mitchell TG, Moon R, et al. Adjunctive hyperbaric oxygen for treatment of rhinocerebral mucormycosis. *Rev Infect Dis* 1988;10:551-9.
- Christenson JC, Shalit I, Welch DF, et al. Synergistic action of amphotericin B and rifampin against *Rhizopus* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1775-8.
- Sahin B, Paydaş S, Coşar E, ET AL. Role of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of mucormycosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:866-9.
- Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, et al. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol* 1994;39:3-22.