



OLGU SUNUMU

RİNO-SEREBRAL MUKORMİKOZİS: PALATAL NEKROZ

Dr. Müzeyyen YILDIRIM, Dr. Ediz YORGANCILAR, Dr. İsmail TOPÇU, Dr. Faruk MERİÇ

Dicle Üniversitesi, KBB, Diyarbakır, Türkiye

ÖZET

Mukormikozis, primer olarak mukorales grubu funguslar tarafından oluşturulan, invaziv, mortalitesi yüksek bir enfeksiyondur. Sıklıkla diabetes mellitus, AIDS ve transplantasyon hastalarında ve yüksek doz kemoterapi alan, uzun süreli nötropeni bulunan hematolojik maligniteli hastalarda ortaya çıkmaktadır. En sık görülen formu rinoserebral mukormikozistir. Erken tanı ve tedavi mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Tedavide agresif cerrahi debridman yapılmalı, altta yatan hastalık düzeltilmeli ve sistemik yüksek doz Amfoterisin B uygulanmalıdır. Bu yazıda akut lenfositik lösemi tanısı almış olan 25 yaşındaki rinoserebral mukormikozis olgusunu, hastalığın klinik, radyolojik, histopatolojik özelliklerini gözden geçirerek sunduk.

Anahtar Sözcükler: Mukormikozis, damak, burun

RHINO-CEREBRAL MUCORMYCOSIS: PALATAL NECROSIS

SUMMARY

Mucormycosis is an invasive fungal infection, characterized by high mortality, which is caused by Mucorales class of fungus. It is most often found in patients with diabetes mellitus, AIDS, transplanted patients and malignant hematological diseases with neutropenia for long periods and receiving high doses chemotherapy drugs. Rhinocerebral mucormycosis is the most common form. Early recognition and treatment have reduced the mortality and morbidity. The treatment should include radical surgical debridement, application of systemic high doses Amphotericin B and control of the underlying disease. In this paper we presented 25-year-old patient with rhino-cerebral mucormycosis who were diagnosed acut lymphocytic leukaemia and reviewed the characteristic clinical, radiological and pathological features of the disease and its treatment.

Keywords: Mucormycosis, palate, nose

GİRİŞ

Mukormikozis primer olarak mukorales grubu fungusların neden olduğu invaziv fungal bir hastalıktır.¹ Mukormikozis zygomikozis olarak da adlandırılmaktadır. Mukormikozis, zygomicetes sınıfına ait olan mukorales fungusu tarafından oluşturulur. İnfeksiyona çoğunlukla mukorales grubunun üç üyesi yol açmaktadır: Rhizopus, Absidia ve Mukor.² Bu ajanlar bağışıklık sistemi bozulmuş veya diabetli hastalarda oportunistik enfeksiyona neden olabilmektedirler. Mukormikozisin en yaygın formu rinoserebral mukormikozis olup bu enfeksiyon paranazal sinüsler, sert damak, orbita ve beyinde progresiv fungal invazyon ile karakterizedir.¹ Mukorales fungusu sağlıklı insanların respiratuar ve gastrointestinal traktusunda %2 oranında saprofitik olarak bulunabilir. İmmünolojik ve metabolik olarak düşükün insanların cilt ya da mukozalarından vücuda girmektedirler.

Mukormikozis polimorfik bir hastalık olup, değişik klinik şekillerde ortaya çıkabilmektedir. En sık rastlanılan formu rinoserebral form olmakla birlikte pulmoner, gastrointestinal, MSS, kardiyak, nazofarengeal, osteit, subkutanöz ve dissemine formlarda da ortaya çıkabilmektedir. Sıklıkla kontrol altında olmayan diabet ve immün yetmezliği olan hastalarda görülmekle beraber, sağlıklı kişilerde de rastlanabilir.³

Bu yazıda akut lenfositik lösemili bir hastada gelişen, maksiller kemik medial duvarında ve palatal kısımda nekroza yol açan rinoserebral mukormikozis olgusu hastalığın etyopatogenez ve tedavisi gözden geçirilerek sunulmuştur.

OLGU SUNUSU

Hematoloji kliniğinden 25 yaşındaki bayan hasta yüzün sol yarısında, üst dudakta ve sol gözde şişlik, ağrı, burun ve dudakta siyah kabuklanma şikâyeti ile kliniğimize refere edildi (Resim 1). Anamnezinde 3 hafta süre ile ateş, baş dönmesi halsizlik şikayeti mevcut olan hastanın 15 gün önce geçirdiği travma sonrası dudakta kanamanın durmaması şikayeti ile acile başvurduğu öğrenildi.

İletişim kurulacak yazar: Dr. Müzeyyen Yıldırım Dicle Üniversitesi, KBB, Diyarbakır, Türkiye, E-mail: muzeyyenylrdm@hotmail.com

Gönderilme tarihi: 13 Ekim 2007, revizyonun gönderildiği tarih: 13 Mart 2008, yayın için kabul edilme tarihi: 23 Nisan 2008



Akut lenfositik lösemi tanısı konularak hematoloji kliniğine yatırılan hastaya siklofosomid, doxorubusin, vinkristin ve dexametazon tedavisi başlanmıştır. Hasta bize refere edildiğinde 1 haftadan beri travma alanında ve burun girişinde siyah kabuklanmalar ve 3 günden beridir yüzün sol yarısında şişlik şikayeti başlamıştı. Hastanın fizik muayenesinde genel durum orta-kötü idi. Sol infraorbital alanda ödem ve siyah renk değişimi, burun vestibülü ile nazal kavite içinde siyah kurutlanmalar ve nekrotik görünüm mevcuttu. Üst dudak gingival birleşim yerinde ve damakta da aynı lezyonlar mevcuttu (Resim 2). Laboratuar incelemesinde, beyaz küre:58, hb:7.35, hct:19 idi. Hastaya mukormikozis ön tanısıyla radyolojik görüntüleme yapıldı. Paranasal sinüs tomografisinde sfenoid sinüs ve maksiler sinüslerde mukozal kalınlaşma saptanan hasta (Resim 3) acil operasyona alındı. Nekroze vestibül cildi, süperiorda orta konka üst kısmı, posteriorda konka arka ucu arasında kalan maksilla medial duvarı, nazal kavite tabanını kaplayan mukoza, sert ve yumuşak damak birleşim yerindeki nekroze alanlar eksizye edildi.

Hastanın histopatolojik değerlendirmesi de mukormikozis ile uyumlu idi. Hastaya yüksek doz Amfoterasin B (1 mg/kg) başlandı. Tedavinin 4. gününde akut batın teşhisi ile genel cerrahi kliniğine refere edilen hasta cerrahi müdahale sırasında kaybedildi.



Resim 2: Sert ve yumuşak damak birleşim yerinde yaklaşık olarak 1,5- 2 cm çaplı nekroze alan görülmektedir.



Resim 3: Koronal paranazal tomografide sağ maksiler sinüs ve nazal kavite içerisinde yumuşak doku dansitesi saptandı.



Resim 1: Hastanın sağ burun vestibülü ve üst dudak birleşim yerinde nekrotik alan mevcut. Sağ malar ve infraorbital alanda ödem ve renk değişikliği görülmekte.

TARTIŞMA

Mukormikozis immun sistem bağıışıklığı bozulmuş hastalarda ortaya çıkan oportunistik bir enfeksiyondur. Fakat sağlıklı bireylerde de görülebilmektedir.^{4,5} Özellikle travma sonrası kirli su ve atıklar ile kontaminasyon sonucu sağlıklı bireylerde de ortaya çıkabilmektedir.⁴ Mukormikozis için predispozan faktörler arasında kontrolsüz diyabet (özellikle ketoasidozlu hastalar), lenfoma ve lösemi gibi malignansiler, renal yetmezlik, organ transplantasyonları, uzun dönem kortikosteroid ve immunsüpresif tedavi alımı, yanık, siroz, protein-enerji malnütrüsyonu ve AIDS sayılabilir.⁵ Hastamızda akut lenfositik lenfoma mevcuttu.



Hastanın immün sistem yetmezliğine ek olarak dudak bölgesine aldığı kirli travmanın rinoserebral mukormikozis oluşumunu tetiklediğini düşünmekteyiz.

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) mukormikozis için yüksek risk taşımaktadır. Fagositlerden kaçabilen sporlar damar endotelini invaze ederler.⁴ Histopatolojik olarak kan damarlarının internal elastik laminasının tutulumuna bağlı tromboz ve ardından doku nekrozu ortaya çıkmaktadır.³ 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 maksiler nekroz gelişebilmektedir.^{1,5} Ancak maksiller kemiğin zengin kanlanması nedeniyle nadiren nekroza uğradığı da ifade edilmiştir.⁵ Hosseini ve ark.⁶'nın yaptığı 10 kişilik seride, rinoserebral mukormikozisin pterigopalatin fossayı rezervuar olarak kullandığı ve bu alandan diğer bölgelere yayıldığını ifade etmişlerdir. Sunulan hastada desenden palatin ve internal maksiler arterin beslenme alanlarının bozulduğunu, bu arterlerin tromboz ve iskemisine bağlı olarak maksilla medial duvarında, nazal kavite tabanında ve damakta nekroz gelişmiş olabileceği düşünülmüştür.

Mukormikozis, rinoserebral (%39), akciğer (%24), cilt (%19), beyin (%9), gastrointestinal sistem (%7), multibl tutulum (%6) ve bu alanların dışında (%6) ortaya çıkabilmektedir. Rinoserebral ve cilt tutulumu dışındaki formların tanısı güçtür.⁴ Rinoserebral mukormikozis, damak veya sinüslerde nekroz ile başlar. Daha sonra bu nekroz orbita ve beyin dokularına ulaşır. Yayılım, nekroza bağlı olarak direk veya çevre damarlardan emboli ile gerçekleşmektedir.³ Enfeksiyon, anguler, lakrimal, etmoit damarlar yoluyla olduğu gibi doğrudan yayılımla da olabilir.⁷ Mukormikozisli 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 proptozisle birlikte seyreden oftalmopleji oluşabilmektedir. Ayrıca işitme, görme duyu bozulabilmekte ve fasiyal paralizisi gelişebilmektedir. Sıklıkla infraorbital sinir anestezisi oluşmaktadır. Bozulan mental durum çok önemli bir bulgudur ve intrakranial tutulumu işaret etmektedir. Bu bulgular

sıklıkla bir kaç günde gelişebileceği gibi, birkaç saat içinde de gelişebilir.³ Hastamızda da literatür ile uyumlu olarak nekroz sinüsler ve damaktan başlayıp kısa sürede orbital alana ilerlemişti. Ateş, yüzde şişlik, ağrı, kanlı burun akıntısı, periorbital ödem olmakla birlikte, görme kaybı veya sinir paralizileri, mental durum bozukluğu yoktu.

Rinoserebral mukormikozisin radyolojik incelemesinde, sinüs mukozasında noduler kalınlaşma, sıvı seviyesi olmadan sinüs opafikasyonu ve spot kemik nekrozu görülebilir. Radyolojik bulgular sinüzit ile karıştırılabilir. McDonogh ve ark.⁸ immün yetersizliği veya diabeti olan hastada klinik ve radyolojik olarak sinüzit bulguları görüldüğünde aksi ispat edilene kadar mukormikozisten şüphelenmek gerektiğini vurgulamaktadırlar. Daha geç dönemde mukormikozisin radyolojik bulguları sinüsün malign hastalıklarına benzemektedir.⁷ Hastamızın tanısını klinik ve muayene ile koyduk. Hastalığın yayılımını değerlendirebilmek için görüntüleme yöntemlerine başvurduk. Cerrahi müdahale öncesi acil olarak çektirdiğimiz paranazal tomografide sinüslerde opafikasyon mevcuttu ancak spot kemik nekrozu görünümüne rastlamadık.

Mukormikozis tanısı nazal muayene ve biopsi ile konulabilmektedir.³ Ancak, kesin tanı histopatolojik olarak hifaların görülmesi veya kültürde üretilme ile konulmaktadır.⁴ Tipik olarak soluk mukozayla çevrili siyah nekrotik dokular gözlenmektedir. Bu hastalığa bağlı nekrozun yarattığı anestezi nedeniyle, intranazal biopsiler için ayrıca bir lokal anestezi gerekmemektedir. Mikroskopik olarak kalın dallanmış non-septalı hiflerin görülmesi tanı kesinleştirmektedir. İlk biopsi negatif ise, yüksek risk gruplarında tekrarlayan biopsilerin yapılması şarttır. Histolojik olarak organizmanın direkt olarak gösterilmesi her zaman mümkün olmayabilir. Klinik olarak şüphe duyulan vakalarda tekrarlayan biopsiler gerekebilir.³ Hasta bize refere edildiğinde semptom ve klinik bulguları mukormikozis için tipikti. Bu nedenle biopsi almadan doğrudan genel anestezi altında cerrahi debridman yaptık.

Rinoserebral mukormikozis mortalitesi yüksek bir enfeksiyon olup bu oran %30–69 arasında değişmektedir.⁹ Ancak yüksek mortalite oranlarına rağmen tedavi imkânsız değildir. Deboni ve ark.⁹ maksiller sinüs tutulumuna ve osteomyelite yol açan rinoserebral mukormikozisli bir hastada cerrahi debridman ve Amfoterisin B ile tamamen iyileşme sağlamışlardır. Diabetli hastalarda kombine tedavi ile mortalite %20'lere düşürülmüştür. Yapılan iki geniş kapsamlı çalışmada, özellikle diabete bağlı gelişen rinoserebral mukormikoziste iyileşmenin en iyi



olduğu saptanmıştır. Bu iyileşmenin altta yatan metabolik durum bozukluğunun iyi düzeltilmesine bağlı olduğu düşünülmüştür.^{10,11} Ancak hematolojik maligniteleri olan hastalarda kombine tedaviye rağmen mortalite yüksektir.^{4,12} Tedavinin 6 günden daha uzun bir süre sonra başlanmış olması, intrakranial yayılım bulgularının mevcudiyeti, bilateral tutulum olması, damak invazyonu ve hematolojik malignensilerin olması kötü prognoz göstergeleridir.⁴ Sunulan hastada kötü prognoz kriterlerinin birçoğu mevcuttu. Özellikle hastalığın geç fark edilmiş olması ve immün sistem bozukluğunun giderilememesi hastalığın prognozunu kötüleştirmiştir.

Rinoserebral mukormikozis tedavisi, infekte dokuların radikal cerrahi debridmanı, sistemik olarak yüksek doz Amfoterasin B uygulanmasıdır. Cerrahi debridman gereklidir ve mümkünse bütün enfekte dokular çıkarılmalıdır. Gerekirse tekrarlayan debridman yapılmalıdır. Diabetli rinoserebral mukormikozisli hastalarda cerrahi debridmanın hasta surveyini %58,5'ten %78'e arttırdığı söylenmektedir. Amfoterasin B 1–1,5mg/kg sistemik olarak uygulanmalıdır. Lipozomal Amfoterasin B kullanımı gündemdedir. Bu form klasik Amfoterasin B kadar aktif ve daha az toksiktir. Lipozomal Amfoterasin B oral olarak 10–15 mg/kg/gün uygulanmaktadır.² Tedavi süresi tam açıklığa kavuşmamıştır. Tedavinin devam süresinin klinik cevaba göre ayarlanması önerilmektedir ve klinik cevap en az 6–10 haftada başlamaktadır. Klasik Amfoterisin B için tedavinin total dozu 2–3 g olarak önerilirken, düşük toksisite düzeyi nedeniyle lipit formüllerde 25 g'a kadar ulaşıldığını bildiren yayınlar vardır.¹³ Sunulan hastaya tanı konulur konulmaz cerrahi debridman uygulandı. Nekroze vestibül cildi, süperiorda orta konka üst kısmı, posteriorda konka arka ucu arasında kalan maksilla medial duvarı, nazal kavite tabanını kaplayan mukoza, sert ve yumuşak damak birleşim yerindeki nekroze alanlar eksize edildi. Paranteral Amfoterasin B (1 mg/kg) tedavisi başlandı.

Rinoserebral mukormikozis tedavisine adjuvan olarak interferon gama, periferik kan kök hücre transfüzyonu, hiperbarik oksijen tedavisi gibi adjuvan tedaviler de önerilmektedir.^{11,14} Simmons ve ark.² internal karotis arter trombozuna yol açan rinoserebral mukormikozisli bir olguyu takip etmişlerdir. Olgunun tedavisinde cerrahi debridman, Amfoterasin B'ye ek olarak granülosit makrofaj stimüle edici faktör (GM-CSF), gama interferon ve hiperbarik oksijen kullanarak hastada iyileşme sağlamışlardır. GM-CSF nötrofil sayı ve fonksiyonunu arttırmakta, gama interferon ise monosit, makrofaj ve nötrofil fonksiyonlarını düzelttiği düşünülmektedir.¹¹

Mukormikozis, mortalite oranı yüksek enfeksiyöz hastalıktır. Rinoserebral mukormikozisli hastaların tedavisinde cerrahi debridman ve sistemik antifungal tedavi uygulamanın yanı sıra, hastanın genel sistemik koşullarının düzeltilmesinin de vurgulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Huang JS, Kok SH, Lee JJ, Hsu WY, Chiang CP, Kua YS. Extensive maxillary sequestration resulting from mucormycosis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 43(6): 532–4. Epub 2005 Jul 15.
2. Simmons HJ, Zeitler PS, Fenton LZ, Abzug MJ, Fiallo-Scharer RV, Klingensmith GJ. 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(4): 234–8.
3. Hafız G, Aktaş E, Uluğ T, Başer N, Tınaz M, Ergen M, Kılıç H. Rinoserebral Mukormikozis. *Türk ORL Arşivi,* 1999; 37(1–2): 46–50.
4. Bouza E, Munoz P, Guinea J. Mucormycosis: an emerging disease? *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (suppl 7): 7–23
5. Ajit Auluck. Maxillary necrosis by mucormycosis. A case report and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007;12:E 360–4.
6. Hosseini SMS, Borghei P. Rhinocerebral mucormycosis: pathways of spread. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262: 932–938.
7. Tugsel Z, Sezer B, Akalın T. Facial swelling and palatal ulceration in a diabetic patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;98(6): 630–6.
8. McDonogh M, Human P, Odendaal W. Mucorsinusitis in diabetes. *S Afr Med J.* 1985;67(3): 78.
9. Deboni MCZ, Pozzani VR, Lisboa T, Hırakı K, Vıplıç R, Nacle'Rio-Homem MG. Mucormycosis in an immunocompetent patient: Follow-up of 1 year after treatment. *Acta Oto-Laryngologica.* 2006; 126: 993–996.
10. Blitzer A, Lawson W, Meyers BR, Biller HF. Patient survival factors in paranasal sinus mucormycosis. *Laryngoscope* 1980; 90: 635–648.
11. Gonzalez C, Rinaldi M, Sugar A. Zycomycosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2002; 16(4): 895–914.
12. 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 (1–2–3): 67–71.
13. Coşkun H, Heper Y, Hızalan İ, Erişen L, Basut O, Akalın H. Rino-Serebral Mukormikozis: Üç Olgu Sunumu. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2004; 42(1): 41–50
14. Ferguson BJ, Mitchell TG, Moon R, Camporesi EM, Farmer J. Adjunctive hyperbaric oxygen for treatment of rhinocerebral mucormycosis. *Rev Infect Dis.* 1988; 10: 551–9.