

# Rinoserebral Mukormikoz: Olgu Sunumu

## Rhinocerebral Mucormycosis: Case Report

Şükran Köse<sup>1</sup>, Selma Gül<sup>1</sup>, Gülgün Akkoçlu<sup>1</sup>, Melda Türken<sup>1</sup>, Ramazan İnci<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Özet

Rinoserebral mukormikoz, mortalitesi yüksek, nadir görülen invazif bir fungal enfeksiyondur. Sıklıkla diyabetik ketoasidoz, yüksek doz kemoterapi gerektiren hematolojik malignite, AIDS, organ transplantasyonu ve hemodiyalizle ilişkili olarak ortaya çıkar. Baş ağrısı, iştahsızlık, ağızda yara, nefes almada güçlük şikayetleriyle başvuran 84 yaşında diyabetik hastaya, fizik muayene, *Rhizopus oryzae*'nin üretildiği fungal kültür pozitifliği, radyolojik görüntüleme ve histopatolojik bulgularla rinoserebral mukormikoz tanısı konulmuştur. Kan şekeri düzenlenen, antifungal tedavi ve cerrahi debridman uygulanan hasta, şifayla taburcu edilmiştir. Bu olgu, son derece ölümcül seyreden mukormikozda erken tanı konulmasıyla cerrahi debridman uygulanmasının ve antifungal tedaviyle birlikte altta yatan hastalığın kontrol altına alınmasının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

*Klinik Dergisi 2011; 24(3): 191-4.*

**Anahtar Sözcükler:** Diabetes mellitus, rinoserebral mukormikoz, *Rhizopus oryzae*.

### Abstract

Rhinocerebral mucormycosis is a rare, invasive fungal infection with high mortality. It is frequently associated with diabetic ketoacidosis, hematologic malignancies receiving high-dose chemotherapy, HIV infection, organ transplantation, and hemodialysis. An 84-year-old diabetic male presenting with headache, loss of appetite, oral ulcers and respiratory distress was diagnosed as rhinocerebral mucormycosis based on the findings of physical examination, positive fungal culture for *Rhizopus oryzae*, radiological imaging and histopathologic examination. Clinical improvement was achieved in the patient with blood glucose regulation, antifungal treatment and surgical debridement. This case emphasizes the importance of early diagnosis and management of the underlying disease together with surgical debridement and antifungal treatment of the rhinocerebral mucormycosis, which has a very poor prognosis. *Klinik Dergisi 2011; 24(3): 191-4.*

**Key Words:** Diabetes mellitus, rhinocerebral mucormycosis, *Rhizopus oryzae*.

### Giriş

Mukormikoz, Zygomycetes sınıfının Mucorales takımında bulunan *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor* ve *Absidia* cinsi küf mantarlarının neden olduğu organ ve doku tutulumuyla karakterize invazif bir fungal enfeksiyondur (1). Özellikle kontrol altına alınamamış diyabet, hematolojik maligniteler, uzun süreli immünoşüpresif veya kortikosteroid tedavi, başlıca predispozan faktörlerdir. Mukormikoz, nadiren sağlıklı kişilerde de gelişebilir (2).

En sık klinik formlar rinoserebral, pulmoner ve kutanöz mukormikozdur. Klinik formları altta yatan predispozan faktörler de belirleyebilmektedir. Örneğin diyabetik hastalarda rinoserebral, kemik iliği transplantasyonu ve lösemi nedeniyle nötropeni gelişen hastalarda rinose-

rebral ve pulmoner, malnütrisyonlu hastalarda ise gastrointestinal form daha sık gelişir. Bulaşma genellikle doğada yaygın olarak bulunan küf mantarlarının inhalasyonu yoluyla olur. Sağlıklı kişilerde küf mantar sporları fagositler tarafından yok edilirken, immün sistemi baskılanmış veya fagosit disfonksiyonu olan olgularda sporlar damar endoteline invaze olarak enfeksiyona yol açabilirler (3,4).

Mukormikoza neden olan etyolojik etkenler daha çok Mucoraceae ailesinde bulunmakta ve en sık karşılaşılan tür *Rhizopus oryzae* olmaktadır. İnsanlardaki mukormikoz olgularının yaklaşık %60'ından; rinoserebral formun ise %90'ından sorumludur (3). Bu yazıda kontrol altına alınamamış diyabetli bir olguda gelişen rinoserebral mukormikoz olgusu sunulmuştur.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Selma Gül, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Tel./Phone: +90 232 469 69 69 Faks/Fax: +90 232 433 07 56 E-posta/E-mail: selmagul75@hotmail.com.tr

(Geliş / Received: 22 Kasım / November 2010; Kabul / Accepted: 9 Ağustos / August 2011)

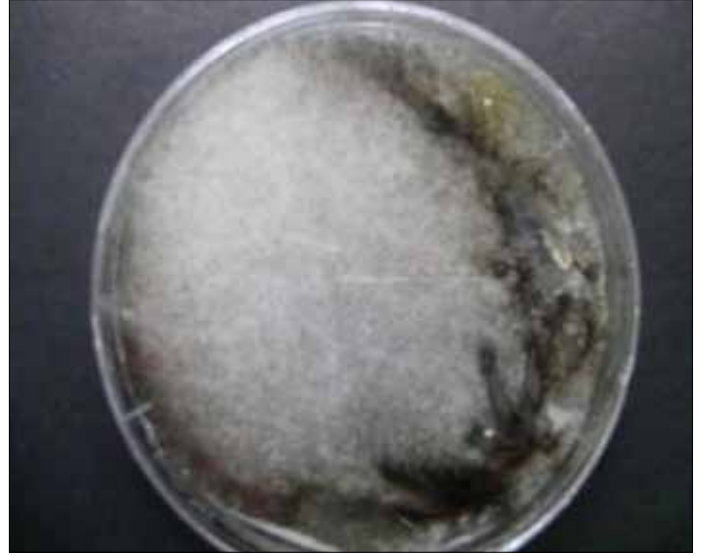
doi:10.5152/kd.2011.47

## Olgu

Seksen dört yaşında erkek hasta, nefes darlığı, baş ağrısı, iştahsızlık yakınmalarıyla hastanemize başvurdu. Hasta, ketotik olmayan koma nedeniyle hastaneye yatırıldı. Özgeçmişinde hipertansiyonu ve tip 2 diyabeti vardı. Fizik muayenesinde vücut sıcaklığı 36.7°C, nabız 76/dakika, tansiyon arteriyel 150/100 mmHg idi. Sert damakta orta hatta ekimotik, tabanı nekroze bir lezyon ve nazal pasajda bilateral siyah krutlanma saptandı. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 15.9 gr/dl, hematokrit %47.2, lökosit 25 200 / $\mu$ l, periferik yaymada %92 polimorfonükleer lökosit ve %8 lenfosit saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı 87 mm/saat, CRP 16.6 gr/dl, kan şekeri 877 mg/dl, üre 157 mg/dl, kreatinin 2 mg/dl, sodyum 114 mmol/l, potasyum 5.9 mmol/l bulundu. Paranazal sinüs tomografisinde maksiller, frontal, etmoid ve sfenoid sinüslerde bilateral mukoza kalınlaşması, nazal kavitede ve konkalarda bilateral yaygın yumuşak doku kalınlaşması, etmoid hücrelerde yer yer kemik destrüksiyonları ve osteomeatal komplekste çift taraflı daralma bulguları saptandı. Bulgular mukormikoz açısından anlamlı olarak değerlendirildi. Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG), serebral atrofik patern ve serebral beyaz cevherde sınırlı sayıda iskemik mikroanjyopatik lezyon saptandı. Sert damak nekrotik alan dokusundan alınan biyopsi örneğinin mikolojik kültüründe *R. oryzae* üredi (Resim 1 ve 2). Biyopsi örneği doku kesitinin histopatolojik incelemesinde septumsuz, dik açıyla dallanan kalın hifler ve damar proliferasyonu, mukormikozla uyumlu olarak değerlendirildi.

Hastanın klinik izleminde kan şekeri düzeyinin ayarlanması için insülin tedavisi başlandı. Mukormikoz tanısı alan hastaya 8 hafta süreyle klasik amfoterisin B 1.5 mg/kg/gün tedavisi planlandı. Etken olarak *R. oryzae* izole edildiğinden klinik etkiyi artırmak amacıyla klasik amfoterisin B tedavisine kaspofungin asetat 70 mg yükleme sonrası 50 mg/gün olarak eklendi. Anestezi uzmanı tarafından yüksek riskli olarak değerlendirilen hasta lezyonun debridmanı amacıyla planlanan operasyonu kabul etmedi. Hastanın medikal tedavisine devam edildi. Hastanın yara yeri kültüründe *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* üremesi üzerine tedaviye piperasilin-tazobaktam 14 gün süreyle eklendi. Antifungal tedavinin 14. gününde kontrol yara yeri kültüründe küf ve bakteri üremedi. Ancak hastanın baş ağrısı olması nedeniyle kranial bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi. Serebral tutulum saptanmadı. Hastanın onayı alındıktan sonra, antifungal kombine tedavinin 30. gününde lezyona debridman uygulanarak geçici damak protezi takıldı. Küretaj materyalinin patolojik incelemesinde damar duvarlarında belirgin olan, mukormikozla uyumlu kaba hifler, bol *Candida* hif ve sporları ve bol bakteri saptandığı bildirildi. Kan şekeri regülasyonu sağlanan hastada oral antidiyabetik tedavisine geçildi. Debridman yerinden alınan yara yeri kültüründe küf üremesi olmadı. Üreyen *C. albicans* dışı mayalar etken olarak kabul edilmedi. Antifungal tedaviye klasik amfoterisin B ile devam edildi. Geçici damak protezi, operasyondan 10 gün sonra kalıcı damak proteziyle değiştirildi. Klasik amfoterisin B tedavisi 8 haftaya tamamlanarak kesildi. Kontrol yara yeri kültürlerinde küf ve maya üremesi olmadı. Tedavi sonrası



Resim 1. SDA besiyerinde küf üremesi.



Resim 2. Laktofenol mavisi boyasıyla *R. oryzae*'nin mikroskopik görünümü.

fizik muayenesinde genel durum iyiydi. Sert damakta 8 cm'lik protez vardı. Orofarinks bakışı ve sistem muayeneleri olağandı. Hemoglobin 10.2 gr/dl, hematokrit %30.9, lökosit 5400/ $\mu$ l, trombosit 334 000/ $\mu$ l, CRP 2.3 gr/dl, glikoz 107 mg/dl, üre 20 mg/dl, ALT 13 İÜ/l, AST 8 İÜ/l, sodyum 136 mmol/l, potasyum 3.92 mmol/l olarak saptandı. Hastanın 15 ve 30 gün sonraki kültürlerinde üreme olmadı.

## İrdeleme

Rinoserebral mukormikoz, diyabetik ketoasidozda, hematolojik malignitelere, immünoşüpresyona bağlı nötropenilerde, geniş spektrumlu antibakteriyel kullanan hastalarda

daha sık görülen son derece hızlı ilerleyen, ölümcül, fırsatçı bir mantar enfeksiyonudur (4,5). Sıklığı en fazla olan predispozan faktör (%60-80) diyabetir (6-8). Mukormikozun diyabetik hastalarda daha sık görülmesi bu hastalarda transferrinin demir bağlama kapasitesinin azalmasına ve mantarların serumdaki demiri daha kolay kullanarak daha çabuk üreyebilmesine bağlanmaktadır. Ayrıca ketoasidozda mantar üremesi hızlanmakta, mantar çoğaldıkça daha fazla vasküler invazyon yaparak iskemi ve dolayısıyla asidozu artırarak bir kısır döngü oluşturmaktadır (9).

Mantar sporları inhalasyon yoluyla vücuda girdiklerinde vücudun ilk savunma mekanizması olan mononükleer ve polimorfonükleer fagositlerle karşılaşır ve fagosite edilirler. Fakat fagosit disfonksiyonuna yol açan durumlarda (diyabetik ketoasidoz gibi) fagositlerden kaçabilen sporlar damar endoteline invaze olurlar (10). Rinoserebral mukormikoz, damak veya sinüslerde nekrozla başlar. Nekroz, orbita ve beyin dokularına ulaşır. Yayılım, nekroza bağlı olarak doğrudan veya çevre damarlardan emboliyle gerçekleşmektedir (11). Hastalar genellikle yüz ve baş ağrısı, ateş, yumuşak dokularda selülitte bağlı şişliklerle başvururlar. Nekroza bağlı olarak damak ve burunda siyah renkli krutlar olabilir (4). Hastamız iştahsızlık, baş ağrısı ve sert damakta krutlanmış siyah lezyon yakınmasıyla başvurmuş, bu bulgularla mukormikoz ön tanısı almıştır.

Kesin tanı için şüpheli nazal ve/veya oral mukozal lezyonlardan derin biyopsi örneği alınmalıdır. Taze doku örnekleri histopatolojik ve mikrobiyolojik yöntemlerle incelenerek septumsuz, rastgele dallanan hiflerin görülmesi, Sabouraud dekstroz agar (SDA) besiyerinde üreyen kolonilerin makroskopik ve mikroskopik incelemesi sonucu mukormikoz tanısı konulmaktadır (12). Bizim olgumuzda kesin tanı yara yeri kültüründe küf üremesi ve biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesi sonucu konulmuştur. BT ve MRG tanıya yardımcı tetkiklerdir. Kemik destrüksiyonunu göstermede BT; intrakraniyal ve orbital yapıları değerlendirmede MRG daha çok bilgi verir (13). McDonogh ve arkadaşları (14) immün yetersizliği veya diyabeti olan hastalarda klinik ve radyolojik olarak sinüzit bulguları görüldüğünde mukormikozdan şüphelenmek gerektiğini vurgulamaktadır.

Rinoserebral mukormikoz tedavisi, infekte dokuların radikal cerrahi debridmanı ile birlikte sistemik olarak yüksek doz amfoterisin B uygulanmasından oluşur. Klasik amfoterisin B, 1-1.5 mg/kg dozunda sistemik olarak uygulanmalıdır. Tedavi süresinin klinik yanıtı göre ayarlanması önerilmektedir ve bu yanıt en az 6-10 haftada alınmaktadır (1). *R. oryzae*, ekinokandinlerin hedef enzimlerini eksprese ettiğinden ve ekinokandinlerin bu etkene karşı etkisinin iyi olduğu bilindiğinden klinik etkiyi artırmak amacıyla amfoterisin tedavisine kaspofungin eklenebilir (15). Olgumuz ilk tanı konulduğunda operasyon açısından yüksek riskli olarak kabul edilmiş ve cerrahi debridman uygulanamamıştır. Hastamız yüksek riskli bir hasta olduğu için alınacak tedavi yanıtını artırmak amacıyla klasik amfoterisin B tedavisine kaspofungin de eklenmiştir. Kan şekeri düzeyinin ayarlanması insülin tedavisiyle sağlanmıştır. Dört hafta süreyle uygulanan klasik amfoterisin B ve kaspofungin kombinasyonu ile hastanın stabilizasyonu sağlandıktan sonra cerrahi debridman yapılmıştır. Operasyon sonrası sekiz hafta klasik amfoterisin B tedavi uygulanmıştır.

Rinoserebral mukormikoz mortalitesi yüksek bir enfeksiyon olup, bu oran %30-69 arasında değişmektedir. Deboni ve arkadaşları (13) rinoserebral mukormikozlu bir hastada cerrahi debridman ve amfoterisin B ile tamamen iyileşme sağlamışlardır. Diyabetli hastalarda kombine tedaviyle mortalite %20'lere düşürülmüştür. Antifungal tedavinin erken dönemde başlamasının sağkalım üzerine etkisi büyüktür. Chamilos ve arkadaşları (16)'nın yaptığı bir çalışmada hematolojik malignitesi olan 70 mukormikozlu hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş, tanıdan  $\geq 6$  gün sonra tedavi başlanarlarda, tanıdan 12 hafta sonra mortalitede iki kat artış olduğu gözlenmiştir. Özcan ve arkadaşları (17)'nin invazif fungal sinüs enfeksiyonlu üç olgusunda olguların ikisi diyabet hastası, diğeri hematolojik malignite hastası olarak bildirilmiştir. İleri yaş önemli bir risk faktörü olmakla birlikte hastalardan yaşlı olan diyabet hastası kaybedilmiş olup, genç olan diğer iki hastada cerrahi debridman ve antifungal tedaviyle kür sağlanmıştır. Aslan ve arkadaşları (18)'nin rino-orbitoserebral mukormikoz olgusunda tanı konmamış diyabetik hastada periferik fasiyal paralizi nedeniyle kortikosteroid kullanımı sonrasında mukormikoz gelişmiştir. Cerrahi debridman, insülinle kan şekeri düzenlenmesi ve klasik amfoterisin B ile şifa elde edilmiştir.

Bizim olgumuz da cerrahi debridman ve amfoterisin B tedavisiyle tamamen iyileşmiştir. Bu sonuç, gerek erken tanının gerekse antifungal tedaviyle birlikte cerrahi debridmanın, mortaliteyi azaltmadaki önemini göstermektedir.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### Kaynaklar

1. Ener B. Mukormikoz etkenleri. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1828-33.
2. Bottone EJ, Weitzman I, Hanna BA. Rhizopus rhizopodiformis: emerging etiological agent of mucormycosis. *J Clin Microbiol*. 1979; 9(4): 530-7.
3. Sugar AM. Agent 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. New York: Churchill Livingstone, 2000: 2685-95.
4. Shi BY, Lan L, Guo H, Tan YF. Concomitant diabetic ketoacidosis and rhinocerebral mucormycosis: report of a case. *Chin Med J (Engl)*. 2004; 117(7): 1113-5.
5. Hendrickson RG, Olshaker J, Duckett O. Rhinocerebral mucormycosis: a case of a rare, but deadly disease. *J Emerg Med*. 1999; 17(4): 641-5. [CrossRef]
6. Butugan O, Sanchez TG, Gonçalez F, Venosa AR, Miniti A. Rhinocerebral mucormycosis: predisposing factors, diagnosis, therapy, complications and survival. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 1996; 117(1): 53-5.
7. Sofferan RA. Cavernous sinus thrombophlebitis secondary to sphenoid sinusitis. *Laryngoscope*. 1983; 93(6): 797-800. [CrossRef]
8. Coşkun H, Hizalan İ, Erişen L, Basut O, Heper Y, Akalın H. Rinoserebral mukormikozis: üç olgu sunumu. *Türk Otolarengol Arş*. 2004; 42(1): 41-50.
9. Bouza E, Muñoz P, Guinea J. Mucormycosis: an emerging disease?. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12(Suppl. 7): 7-23. [CrossRef]
10. Hafız G, Aktaş E, Uluğ T, et al. Rinoserebral mukormikozis. *Türk Otolarengol Arş*. 1999; 37(1-2): 46-50.
11. Hilal AA, Taj-Aldeen SJ, Mirghani AH. Rhinoorbital mucormycosis secondary to Rhizopus oryzae: a case report and literature review. *Ear Nose Throat J*. 2004; 83(8): 556-62.

12. Feeley MA, Righi PD, Davis TE, Greist A. Mucormycosis of the paranasal sinuses and septum. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 120(5): 750. [\[CrossRef\]](#)
13. Deboni MC, Pozzani VR, Lisboa T, Hiraki K, Viplich R, Naclério-Homem MG. Mucormycosis in an immunocompetent patient: follow-up of 1 year after treatment. *Acta Otolaryngol.* 2006; 126(9): 993-6. [\[CrossRef\]](#)
14. McDonogh M, Human P, Odendaal W. Mucorsinusitis in diabetes. *S Afr Med J.* 1985; 67(3): 78.
15. Ibrahim AS, Bowman JC, Avanesian V, et al. Caspofungin inhibits *Rhizopus oryzae* 1,3-beta-D-glucan synthase, lowers burden in brain measured by quantitative PCR, and improves survival at a low but not a high dose during murine disseminated zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(2): 721-7. [\[CrossRef\]](#)
16. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(4): 503-9. [\[CrossRef\]](#)
17. Özcan KM, Karakuş MF, Gürbüz D, Ensari S, Dere H. İnvazif fungal sinüzit: üç olgu sunumu. *KBB Forum.* 2008; 7(1): 31-5.
18. Kalyoncu Aslan I, Yazar T, Altın Ü, Kırbaş D. Rino-orbitoserebral mukormikoz. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi.* 2005; 25(5): 745-8.