

# Rinoorbitoserebral Mukormikozis: İki Olgunun Klinik Özellikleri

## Rhinoorbitocerebral Mucormycosis: Clinical Features of Two Cases

Dr. Hande TAYLAN ŞEKEROĞLU,<sup>a</sup>  
Dr. Elif ERDEM,<sup>a</sup>  
Dr. Altan Atakan ÖZCAN,<sup>a</sup>  
Dr. İbrahim İnan HARBİYELİ,<sup>a</sup>  
Dr. Firas ŞİMŞEK<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları AD,  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Adana

Geliş Tarihi/Received: 19.02.2011  
Kabul Tarihi/Accepted: 08.04.2011

Bu çalışma, 44. TOD Ulusal Kongresi  
(29 Eylül-3 Ekim 2010, Antalya)'nde poster olarak  
sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Hande TAYLAN ŞEKEROĞLU  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göz Hastalıkları AD, Adana,  
TÜRKİYE/TURKEY  
h\_taylan@yahoo.com

**ÖZET** Mukormikozis, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde görülen fırsatçı bir mantar enfeksiyonudur. Bu çalışmada, rinoorbitoserebral mukormikozis tanısı ile takip edilmiş olan iki hasta sunulmaktadır. İlk olgu akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı ile izlenen altı yaşındaki kız çocuğu idi. Ağır nötropeni nedeniyle kemoterapi başlanamadı. Hastanın sol göz üst ve alt kapaklarda ödem ve kızarıklığı mevcuttu. Kliniğindeki ilerlemenin devam etmesi üzerine kapaklardaki nekrotik alanlar için geniş doku temizliği ile beraber endoskopik sinüs cerrahisi uygulandı. Alınan biyopsiler mukormikozis ile uyumlu geldi. Topikal güçlendirilmiş ve sistemik amfoterisin-B başlandı. Topikal tedaviye iyi klinik yanıt alınmasına rağmen, hasta gelişen altıncı ALL nüksü nedeniyle kaybedildi. İkinci olgu 80 yaşındaki erkek hasta idi. Sağ gözde kızarıklık ve üst kapak düşüklüğü nedeniyle kliniğimize başvuran hastanın muayenesinde sağ gözde total ptosis ve tüm yönlerde hareket kısıtlılığı mevcuttu. Çekilen tomografisinde pansinüziti olması nedeniyle endoskopik sinüs cerrahisi yapılan hastanın patolojisi mukormikozis ile uyumlu geldi. Sistemik amfoterisin-B tedavisi başlanan hastanın göz hareket kısıtlılığında minimal azalma izlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Mukormikozis; orbita hastalıkları; immünojik faktörler; amfoterisin B; diyabet komplikasyonları; antifungal ajanlar; sinüzit

**ABSTRACT** Mucormycosis is an opportunistic infection seen especially in immunosuppressed patients. In this article, two cases having rhinoorbitocerebral mucormycosis were presented. The first case was a 6-year-old girl who had acute lymphoblastic leukemia (ALL). The chemotherapy protocol had not been started because of severe neutropenia. She had left upper and lower eyelid edema and redness. The endoscopic sinus surgery, and large eyelid debridement was performed. The pathological examination revealed mucormycosis. Topical fortified and systemic amphotericin-B was started. Despite good clinical response to topical therapy, clinical improvement, the chemotherapy could not be given due to severe neutropenia, and the patient died. The second case was a 80-year-old man who presented with hyperemia, and total ptosis on his right eye. The right extraocular movements were restricted in all directions of gaze. He had pansinusitis on computed tomography, and so endoscopic sinus surgery was performed and the pathology revealed mucormycosis. The extraocular eye movements were relieved after the beginning of systemic amphotericin-B treatment.

**Key Words:** Mucormycosis; orbital diseases; immunologic factors; amphotericin-B; diabetes complications; antifungal agents; sinusitis

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2011;20(3):169-72

**M**ukormikozis, nadir görülen akut başlangıçlı fırsatçı bir enfeksiyondür. Özellikle alta yatan immünojik veya metabolik bozukluğu olan kişilerde görülmektedir.<sup>1</sup> Geniş doku temizliği ve yoğun antifungal tedaviye rağmen mortalitesi yüksek olabilmektedir.<sup>2</sup> Damar tutulumu, tromboz ve doku nekrozu antifungallerin geçişinin yetersiz olmasına neden olmaktadır. Üç klinik alt tipi tanımlanmıştır: Rinomaksiller,

rinoorbital ve rinoorbitoserebral.<sup>3</sup> Bu çalışmada, rinoorbitoserebral mukormikozisi olan iki hasta ilk hastanın ailesinden, ikinci hastanın kendisinden bilgilendirilmiş olur formu alınarak sunulmuştur.

## OLGU SUNUMLARI

### OLGU 1

Üç yıldır akut lenfoblastik lösemi (ALL) nedeni ile takip edilen altı yaşındaki kız hasta beşinci ALL nüksü nedeni ile çocuk onkoloji servisine yatırıldı. Hastaya yatış yapılmış olmasına rağmen, planlanan kemoterapi programı mevcut nötropeni nedeniyle başlanamadı. Kemik iliği uyaranları ile tedavisini takiben yatışından bir ay sonra kemoterapi verilmeye başlandı. Hastanın tedavisinin birinci haftasındaki izleminde ateşi 39°C'nin altına düşmediği için enfeksiyon odağı açısından sistemik tarama yapıldı. Kulak burun boğaz bölümü tarafından yapılan muayenesinde nazal boşluk içerisinde enfeksiyöz kitle oluşumu saptandı ve biyopsi alındı. Biyopsi sonucu mukormikozis ile uyumlu geldi. Bunun üzerine hastaya pediatrik enfeksiyon bölümü önerisiyle kilosu ve yaşı göz önünde bulundurularak sistemik amfoterisin-B 0.5 mg/kg/gün tedavisi başlandı. Pediatrik onkoloji servisinde izlenen hastanın ateşi düşmedi ve enfeksiyon halinin de devam etmesi nedeniyle kemoterapisine ara verildi. Yatışının üzerinden bir buçuk ay geçen hastanın, sol göz kapaklarında şişlik ve ödem olması nedeniyle bölümümüze konsülte edildi. Hastanın yatak başında yapılan oftalmolojik muayenesinde görme keskinliği değerlendirilemedi. Ön segment muayenesi sol periorbital ödem ve kızarıklık dışında doğal idi. Fundus muayenesinde her iki tarafta herhangi bir patoloji izlenmedi. Preseptal sellülit düşünülen hastanın çekilen orbita ve paranasal sinüs tomografileri preseptal sellülit ile beraber maksiller ve etmoidal sinüzit ile uyumlu geldi. Sistemik piperasilin-tazobaktam ve amfoterisin-B tedavisi alan hastanın takiplerinde sol göz kapaklarının iç kesiminde nekroz gelişmeye başladı (Resim 1). Mevcut sinüzit tablosu, düzelmeyen kliniği ve ilerleyen göz kapağı nekrozu nedeniyle Kulak burun boğaz bölümü ile eş zamanlı cerrahi planlandı. Kapaklarındaki nekrotik alanları hızla ilerleyen hastaya, geniş doku temizliği ve total tarsorafi, eş zamanlı olarak da endoskopik si-



**RESİM 1:** Sol göz üst ve alt kapak iç kısmında siyah renkli kabuklanma ve nekroz ile uyumlu görünüm.

nüs cerrahisi uygulandı. Cerrahi sırasında sinüslerden ve göz kapaklarından alınan örnek materyalleri patolojiye gönderildi. Sol üst ve alt göz kapağında iç kantus kesimin ileri derecede nekrotik olduğu görüldü. Alınan biyopsi sonuçları tekrar mukormikozis ile uyumlu geldi. Yapılan geniş doku temizliği sonrasında iki haftalık takibinde hastanın göz kapaklarında nekroz izlenmemesine rağmen kontrol orbita tomografisinde sol göz iç kantustan arkaya doğru uzanan kitle görünümü olduğu görüldü. Cerrahi sonrası ikinci haftadan itibaren tarsorafi sahasından iç kantusa doğru nekroz ve ödem başladı. Genel durumu kötüleşen hastaya ikinci bir cerrahi planı yapılamadı. Sol göz kapaklarında nekrozu hızla ilerleyen hastaya topikal güçlendirilmiş %0.15 amfoterisin-B saat başı olarak başlandı. Tedavinin ikinci gününden itibaren göz kapaklarındaki ödem ve nekrozda anlamlı bir gerileme oldu. Ancak nötropeni ilerleyen hastada, aldığı kombine antibiyotik ve antifungal tedaviye rağmen menenjit tablosu gelişti. Kan sayımında sağlıklı beyaz küresi kalmayan hasta mevcut beşinci ALL nüksü üzerine gelişen altıncı ALL nüksü nedeniyle kaybedildi.

### OLGU 2

Seksen yaşındaki ikinci hasta ise sağ gözde kızarıklık nedeniyle bölümümüze başvurdu. Hastanın yapılan oftalmolojik muayenesinde sağ gözde görmesi persepsiyon negatif, sol gözde ise 2/10 idi. Hastanın sağ gözde total pitozisi ve tüm yönlerde hareket kısıtlılığı vardı. Sol gözde göz hareketleri serbestti

(Resim 2). Hastanın ön segment muayenesinde her iki gözde nükleer kataraktı mevcuttu. Fundus muayenesinde sağ gözde optik atrofisi vardı. Sol gözde optik sinir başı doğal idi. Her iki gözde preproliferatif diyabetik retinopati bulguları mevcuttu. Hastanın kontrol altında olmayan diyabeti ve düzensiz ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. Daha önce sağ iskemik optik nöropati geçirmiş olduğu ve aspirin tedavisi başlandığı dosya bilgilerinden öğrenildi. Hasta poliklinik muayenesi sırasında dik-kat çeken ağız kokusu nedeni ile kulak burun boğaz bölümüne konsülte edildi. Yapılan ayrıntılı muayenesi sonrası istenen orbita ve serebral manyetik rezonans görüntülemesi (MRG); sağda retroorbital yağ dokuları ve kas gruplarını içine alan, temporal kas ve bilateral etmoidal ve sfenoidal sinüse uzanım gösteren, üstte frontal sinüsü tutan, anterior interhemisferik alan ve epidural aralığa doğru da uzanan inflamasyon bulguları mevcuttu (Resim 3). Bu nedenle kulak burun boğaz bölümü tarafından endoskopik sinüs cerrahisi yapıldı. Alınan patoloji raporu mukormikozis ile uyumlu geldi. Hastanın kan şekeri insülin tedavisi ile kontrol altına alındı. Erişkin enfeksiyon hastalıkları bölümü tarafından sistemik amfoterisin-B 1 mg/kg/gün başlandı. Hastanın ameliyat sonrası dönemde çekilen kontrol orbita-serebral MRG'sinde; sağ maksiller sinüs ve nazal kavitede postoperatif değişiklikler; cerrahi alanında sağ intraorbital, sağ kavernöz sinüse uzanım gösteren etmoid ve sfenoid sinüsü içerisine alan ve anterior interhemisferik fissüre uzanım gösteren kliniği ile beraber değerlendirildiğinde mu-



**RESİM 2:** Sağ gözde tam kapak düşüklüğü ve tüm yönlere bakış kısıtlılığı.



**RESİM 3:** Sağda retrobulber yağ dokusu ve kavernöz sinüse uzanım gösteren etmoid ve sfenoid sinüsü içerisine alan enfeksiyon ile uyumlu orbital-serebral MRG görüntüsü.

kormikozis ile uyumlu bulgular ve sağ frontal epidural yayılım bulguları mevcut idi. Bu nedenle hastaya beyin cerrahisi bölümü tarafından ameliyat önerildi. Yaşı nedeni ile ameliyat riskini kabul etmeyen hastaya, üç ay sistemik antifungal tedavi verildi. Hastanın sağ göz hareketlerinde ve pitozisinde minimal düzelme izlendi, ancak tam bir klinik yanıt alınamadı. Hasta kendi isteği ile taburcu oldu. Kontrole gelmeyen hasta arandığında şikâyetlerinin geçmediği, genel durumunun aynı olduğu yakınlarından öğrenildi.

## TARTIŞMA

Rinoorbitoserebral mukormikozis, Mukorales ailesine ait Mukor, Rhizomukor, Rizopus, Absidia türleri tarafından oluşturulan bir enfeksiyondur.

Altta yatan ve enfeksiyon için uygun zemin oluşturan hastalığın kontrol altına alınması da en az antifungal tedavi kadar önemlidir. Diyabetik hastalarda metabolik kontrolün yapılması, bağışıklık sistemini baskılayan hastalıklarda ise bağışıklık sisteminin mümkün olan en kısa süre içerisinde tekrar güçlendirilmesi gereklidir. Mukormikozisin, ketoasidozlu diyabetik hastalarda daha sık görüldüğü saptanmıştır.<sup>4</sup> Bunun muhtemel sebebi olarak ise asidik ortamda demirin transferrine bağlanmasının azalması ile birlikte serbest demirin artmasının fungusların çoğalması için uygun bir ortam sağlaması olduğu düşünülmektedir.<sup>5,6</sup> Bu nedenle

hemakromatozis de bu enfeksiyon için oldukça önemli bir risk faktörüdür. Ancak enfeksiyon, bağışıklık sistemi baskılanması olmayan kişilerde de tanımlanmıştır.<sup>7,8</sup>

Rinoserebral mukormikozis için yayılım yolu genellikle burun ve paranazal sinüsler üzerinden olmaktadır. Yayılım genellikle nazal veya oral mukozadan paranazal sinüslere doğrudur. Enfeksiyon; etmoid sinüs, maksiller sinüs veya nazolakrimal kanal üzerinden orbitaya geçmektedir. Orbita invazyonu klinikte orbital sellülit, propitozis, oftalmopleji ve körlüğe neden olabilmektedir.<sup>9</sup> Sistemik ve cerrahi tedaviye rağmen rinoorbitoserebral mukormikoziste mortalite oranı %50 ve üzerindedir.<sup>10</sup> Mukor özellikle arterler olmak üzere kan damarlarını tutmaktadır. İç elastik lamina içerisinde proliferer olmaktadır. Hifler endotelde proliferer olduktan sonra tromboz, hemoraji ve doku nekrozu oluşur. Bu durum bir kısır döngü şeklinde kendini tekrarlamakta ve nekrozun giderek büyümesine neden olmaktadır.<sup>11,12</sup>

Bhansali ve ark., 35 diyabetik rinoorbitoserebral mukormikozis serilerinde en sık oftalmolojik bulguların sırasıyla oftalmopleji (%89), propitozis (%83) ve görme kaybı (%80) olduğunu belirtmişlerdir.<sup>13</sup>

Tanımda gecikme, beyin tutulumu, tedavi uyumsuzluğu, hemiparezi, bilateral sinüs tutulumu, fasyal nekroz, böbrek tutulumu ve defteroksamin tedavisi sağkalım oranında anlamlı azalmaya neden olmaktadır.<sup>14</sup> İnternal karotid arter trombozu hastalarda gelişebilen nadir ancak ölümcül bir komplikasyondur.<sup>15</sup>

Mukormikozis tedavisinde tedavi seçeneklerinden biri de lokal amfoterisin-B tedavisi ile birlikte hiperbarik oksijen tedavisidir. Bu tedavi ile doku oksijenizasyonunun arttığı ve anjiyogenezin uyarıldığı düşünülmektedir.<sup>16</sup>

Sistemik antifungal tedavide en sık kullanılan ilaç amfoterisin-B olsa da kaspofungin ve posakonazol de bazı vakalarda kullanılmış ve iyi yanıtlar alınmasını sağlamıştır.<sup>17,18</sup>

Sonuç olarak erken tanı, geniş cerrahi doku temizliği, sistemik antifungal tedavi ve metabolik kontrol mukormikoziste sağkalım şansını ciddi bir şekilde arttırmaktadır. Sistemik bağışıklık sorunu oluşturan özellikle kontrolsüz diyabet, kanser gibi altta yatan hastalıklar söz konusu olduğunda, enfeksiyon tablosu düşünülen hastalarda hızlı ilerleyen bir klinik ve antibiyoterapiye yetersiz yanıt mevcut ise ayırıcı tanıda mukormikozis mutlaka düşünülmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005;41(5): 634-53.
2. Chakrabarti A, Das A, Sharma A, Panda N, Das S, Gupta KL, et al. Ten years experience in zygomycosis at a tertiary care centre in India. *J Infect* 2001;42(4):261-6.
3. Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev* 2005;18(3):556-69.
4. Scheckenbach K, Cornely O, Hoffmann TK, Engers R, Bier H, Chaker A, et al. Emerging therapeutic options in fulminant invasive rhinocerebral mucormycosis. *Auris Nasus Larynx* 2010;37(3): 322-8.
5. Cohen SG, Greenberg MS. Rhinomaxillary mucormycosis in a kidney transplant patient. *Oral Surg Oral Med Pathol* 1980;50(1):33-8.
6. Kalyoncu-Aslan I, Yazar T, Altın U, Kırbas D. [Rhino-orbitocerebral mucormycosis: a case report]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25(5): 745-8.
7. Fairley C, Sullivan TJ, Bartley P, Allworth T, Lewandowski R. Survival after rhino-orbital-cerebral mucormycosis in an immunocompetent patient. *Ophthalmology* 2000;107(3): 555-8.
8. Bhadani PP, Bhadani UK, Thapliyal N, Sen R. A rare presentation of invasive rhino-orbital mucormycosis in an immunocompetent young girl: a case report. *Indian J Pathol Microbiol* 2007; 50(4):785-6.
9. Ruoppi P, Dietz A, Nikanne E, Seppä J, Markkanen H, Nuutinen J. Paranasal sinus mucormycosis: a report of two cases. *Acta Otolaryngol* 2001;121(8):948-52.
10. Blitzer A, Lawson W, Meyers BR, Biller HF. Patient survival factors in paranasal sinus mucormycosis. *Laryngoscope* 1980;90(4):635-48.
11. Weprin BE, Hall WA, Goodman J, Adams GL. Long-term survival in rhinocerebral mucormycosis: case report. *J Neurosurg* 1998;88(3): 570-5.
12. Song YM, Shin SY. Bilateral ophthalmic artery occlusion in rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Korean J Ophthalmol* 2008; 22(1):66-9.
13. Bhansali A, Bhadada S, Sharma A, Suresh V, Gupta A, Singh P, et al. Presentation and outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in patients with diabetes. *Postgrad Med J* 2004; 80(949):670-4.
14. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol* 1994;39(1):3-22.
15. Tok OY, Kocaoglu FA, Acar U, Demir MN, Ornek F. Rinoorbitoserebral mukormikozis. *TJO* 2009; 39(5):408-11.
16. Kajs-Wyllie M. Hyperbaric oxygen therapy for rhinocerebral fungal infection. *J Neurosci Nurs* 1995;27(3):174-81.
17. Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, Edwards J Jr, Filler SG, Goldberg R, et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2008; 47(3):364-71.
18. Kulendra K, Habibi M, Butler C, Clarke P, Howard D. Use of posaconazole in the treatment of infective rhinocerebral mucormycosis. *J Laryngol Otol* 2010;124(12):1314-7.