

# Rino-Orbitoserebral Mukormikoz

## RHINO-ORBITOCEREBRAL MUCORMYCOSIS: A CASE REPORT

Dr. Işıl KALYONCU ASLAN,<sup>a</sup> Dr. Tamer YAZAR,<sup>a</sup> Dr. Ümmühan ALTIN,<sup>a</sup> Dr. Dursun KIRBAŞ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>3. Nöroloji Kliniği, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

### Özet

Rino-orbitoserebral mukormikoz; enfekte orbita veya sinüsten doğrudan yayılım ile merkezi sinir sistemini tutan, hızla ölümcül seyreden nadir fungal bir hastalıktır. Etken fungus, insan nazal ve boğaz florasında, toprakta, çürümüş ekmek ve meyvelerde saprofit olarak bulunur. Enfeksiyon genellikle diabetes mellitus başta olmak üzere, immünsüpresif tedavi, hematolojik maligniteler (aplastik anemi, lösemi, miyeloblastik sendromlar), yaygın yanık varlığında ortaya çıkmaktadır. Klinik görünüm; propitoz, total eksternal ve internal oftalmopleji ve erken körlük ile olabilir. Tedavide; predispoze sistemik hastalıkların kontrolü, intravenöz amfoterisin B tedavisi, cerrahi debridman uygulanması ile hastalığın ölümcül özelliği azaltılabilmektedir.

Başvurusundan önce periferik fasyal parezi tanısı alan ve diabetes mellitus tanısı bilinmeden kortikosteroid verilen 47 yaşında erkek hasta, şiddetli baş ağrısı ve sağ göz kapağında düşüklük yakınması ile başvurdu. Nörolojik muayenesinde; sağ 2., 3., 4., 5. ve 6. kranial sinir tutulumu saptandı. Tetkiklerinde lökositoz, kranial ve orbitaya yönelik MR incelemesinde; maksiller sinüzit, infratemporal fossada, pterygoid kaslarda, nazofarenks sağ bölümünde, sphenoid kemik majör kanadı komşuluğunda ve cilt-cilt altında yaygın inflamatuvar sinyal ve kontrast tutulumu ve sağ kavernoöz sinüse uzanım görüldü. Sert damaktaki ülserle kazeifikasyon gösteren nekrotik sahadan biyopsi yapıldı. Biyopsi materyalinde fungal enfeksiyon ile uyumlu patolojik bulgular saptanması üzerine cerrahi debridman ve IV. amfoterisin B tedavisi uygulandı. Nörologlar tarafından oldukça az görülen rino-orbitoserebral mukormikoz, tanısı oldukça geç konabilen ancak prognozu iyi seyreden bu olgu ile erken tanı, ayrıntı tanı ve tedavinin prognoz açısından önemi literatür bilgileri ile tartışıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Mukormikoz, prognoz, orbital hastalıklar

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:745-748**

### Abstract

Rhino-orbitocerebral mucormycosis is an unusual fatal fungal disease that is directly spreaded from the infected orbita or sinuses and effects CNS (central nervous system). The active fungoid is found at human's nasal and pharynx floras and in the earth, rotten bread and fruits as saprofit. The infection is usually seen initially in diabetes mellitus; immunosuppressive treatment, hematological malignancies (aplastic anemia, leukemia, myeloblastic syndroms) and after diffused burns. Clinical presentation is as proptosis, total external and internal opthalmoplegia and early blindness. The mortal property of the disease can be reduced by controlling the predisposed systemic diseases, treatment of Amphotericin B and surgical wound cleaning.

47 years-old male patient who has periferic facial palsy and is given corticosteroid therapy without learning the diabetic history; applied to our policlinic with the complaint of severe headache and proptosis at his right eyelid. Right 2., 3., 4., 5., and 6. cranial nerves pathologies were observed at his neurological examination. Laboratory findings show leucocytosis and there was inflammatory signal increase and the contrast substance spreads all the maxillary sinus, infratemporal fossa, pterygoid muscle, right of the nasopharynx, sphenoid bone's major wing's side, right sinus cavernosus and the skin at cranial and orbital MRI. We took biopsy material from the palatinum durum and the result was pathologically specific for the fungal infection. The patient was treated with Amfotericin B and surgery was applied to clean the cavity. We tried to emphasize the importance of early diagnosis and treatment at the prognosis of mucormycosis.

**Key Words:** Mucormycosis, prognosis, orbital diseases

**R**ino-orbitoserebral mukormikoz, ilk defa 1885 yılında Paltauf tarafından tanımlanmıştır.<sup>1,2</sup> Hastalığın, amfoterisin B'nin bulunmasına kadar hızla ölümcül seyrettiği bilin-

mektedir.<sup>1,3,4</sup> Hastalık etkeni olan fungus tipleri; Mucorales Mucoraceae ailesinden, *Rhizopus*, *Mucor* ve *Absidia*'dir.<sup>3,5,6</sup> İnsan nazal ve boğaz florasında, toprakta, çürümüş ekmek ve meyvelerde saprofit olarak bulunan bu enfeksiyöz süreçlerin büyük, geniş septasız hifleri vardır.<sup>1,3,6,7</sup> Çevreden inhalasyon yolu ile alınan sporlar, hücresel ve humoral savunma mekanizmaları hastalık veya immünsüpresan tedavi nedeniyle baskılanmış kişilerde burun veya paranazal sinüslerde yerleşerek enfeksiyona neden olurlar.<sup>1,4-6,8-10</sup> Nörologlar

**Geliş Tarihi/Received:** 12.04.2004 **Kabul Tarihi/Accepted:** 08.02.2005  
2003-39. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde poster olarak bildirilmiştir.

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Işıl KALYONCU ASLAN  
Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, 3. Nöroloji Kliniği,  
Bakırköy, İSTANBUL  
isilkalyoncu@hotmail.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

tarafından nadir görülen ve tanısı oldukça geç konulmasına karşın prognozu iyi seyreden bir olgu ile erken tanı, ayırıcı tanı ve tedavinin prognoz açısından önemi vurgulanmaya çalışıldı.

### Olgu Sunumu

Kırk yedi yaşında, öncesinde bilinen bir hastalığı olmayan erkek hasta, şiddetli baş ağrısı (yaygın, ağrı kesiciye yanıtızsız, devamlı, non-vasküler tipte), sağ göz kapağında düşüklük, ağzında sola kayma yakınmaları ile başvurdu. Öyküsünden; başvurusundan 1 hafta önce sağ yüz yarısında uyuşukluk, ağzında sola kayma ve baş ağrısı yakınmaları ile başka bir doktora başvurduğu, periferik fasiyal parezi tanısı ile kortikosteroid tedavi (dozu bilinmeyen prednol tedavisi) başlandığı, tedavinin 5. gününde baş ağrısında şiddetlenme ile birlikte sağ göz kapağında düşüklük geliştiği öğrenildi.

Nörolojik muayenede; sağ gözde pitoz, sağ gözde 4 yöne bakışta kısıtlılık, sağ pupillada direkt ve indirekt ışık refleksi alınamaması, sağ telem silikliği, sağ yüz yarısında mimik ve çiğneme kaslarında pleji, sağ trigeminal sinirin 3 dalını da içerecek şekilde hipostezi saptanması dışında özellik yoktu.

Laboratuvar incelemelerinde ilk kez tespit edilen kan şekeri yüksekliği (410 mg/dL) ve lökositoz (16.200 K/UL) dışında özellik saptanmadı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) rutin incelemelerinde özellik saptanmadı.

Diyabetik kranial nöropati veya mastoidit-kavernöz sinüs trombozu ön tanıları ile antidiyabetik tedavi ve ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyoterapi (Rocephin 1 gr flk. 2 x 1/gün) başlandı. Kranial MR incelemesinde; sağ maksiller sinüste efüzyon ve anaerob enfeksiyon düşündürülen hava habbeleri saptanması üzerine Kulak-Burun-Boğaz (KBB) ve enfeksiyon hastalıkları klinikleri ile yapılan konsültasyon sonucu antibiyoterapi spektrumu anaerob ajanlara etkili olacak şekilde genişletildi (Flagyl 500 mg flk. 4 x 1/gün eklendi). Bu tedaviye rağmen, bulgulara sağ gözde ekzoftalmi, kemozis, görme kaybı ve sol gözde indirekt ışık refleksinin kaybı eklendi. Tekrarlanan kranial ve orbitaya yönelik MR incelemesinde;

maksiller sinüzite ek olarak, maksilla posteriorunda infratemporal fossada, pterygoid kaslarda, nazofarenks sağ bölümünde, sphenoid kemik majör kanadı komşuluğunda ve cilt-cilt altında yaygın inflamatuvar sinyal ve kontrast tutulumu ve süperior orbital fissür aracılığı ile sağ kavernöz sinüse uzanım görülmesi üzerine tekrarlanan KBB konsültasyonu ile ağız içinde sert damak sağ ön yarısında görülen ülser, kazeifikasyon gösteren nekrotik sahadan biyopsi yapıldı. Biyopsi materyelinde fungal enfeksiyon ile uyumlu patolojik bulgular saptandı. Histopatolojide geniş, akut açılanmalar gösteren, septasız hiflerin varlığı mukormikozis ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Kan şekeri regüle seyreden, uygulanan cerrahi debridman (sağ parsiyel maksillektomi) ve amfoterisin B (1.5 mg/kg/gün, 1 ay süreyle) tedavisi sonrasında baş ağrısı yakınması geçen hastanın göz bulguları devam etti. 1, 3, 6, 12 ve 18. aylarda yapılan kontrollerinde nüks gözlenmedi.

### Tartışma

Mukormikozis, diabetes mellitus (DM), yaygın kanser, yanıklar, böbrek yetmezliği, siroz, malnütrisyon, nötropeni, deferoksamin tedavisi, kanser kemoterapisi, uzamış kortikosteroid veya immünsüpresif tedavi gibi predispozan faktörlerin varlığında oluşan ve hızla nazal sinüslere, orbitaya ve kranyuma invaze olan fungal bir hastalıktır.<sup>3-5,7,8,10-12</sup> Bu nadir hastalığın insidansı bilinmemektedir.<sup>2</sup> Nithyanontan ve ark. tarafından 1992-2000 yılları arasında 34 hasta, Khor ve ark. tarafından 1988-2003 yılları arasında 21 hasta bildirilmiştir. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ancak 2 yayında ortalama yaş olarak 34 ve 54 yaşları bildirilmektedir.<sup>3,5</sup>

Sıklığı en fazla olan predispozan faktör DM (%60-80)'dir.<sup>3,6,8</sup> Bizim hastamızda da fasiyal parezi öncesinde tanısı bilinmeyen DM vardı ve kan şekeri ölçülmeden verilen kortikosteroid tedavisi ile başlangıç klinik tablosunun şiddetlendiği düşünüldü.

Mukormikoziste burun ve sinüsler enfeksiyonun başlangıç bölgeleridir. Orbital yayılım, medial duvardaki foraminalar aracılığıyla veya fungusun arter ve venlere invazyonu ile oluşan orbital iskemi nedeni ile (ortalama 3 gün) meydana gelir. Orbital

ağrı, ani görme kaybı, kemozis, periorbital selülit, oftalmopleji, propitoz görülür. Erken dönemde homolateral 2, 3, 4, 5 ve 6. kranial sinir tutulumu olur.<sup>3,6,13</sup> Periferik tip fasiyal sinir felci birçok olguda görülebilir.<sup>13</sup> Lökositoz, nazal nekroz ve ülserasyon, palatal-gingival nekroz, fasiyal hipoestezi ve ödem ile fasiyal-orbital selülit hastalığın diğer bulgularıdır.<sup>3,5,8,13</sup> Hastalık genellikle unilateral olmakla beraber midfasiyal yapılara doğru yayılım ile bilateral görüldüğü olgular da bildirilmiştir.<sup>5,13</sup> Bizim olgumuz ilk olarak ağızda sola kayma, sağ yüz yarısında uyuşukluk ve baş ağrısı yakınmaları ile doktora başvurduğunda periferik fasiyal parezi tanısı almıştı. Olayın başlangıcından 5 gün sonra bize başvurusunda ise 2, 3, 4, 5 ve 6. kranial sinir tutulumu ve lökositoz saptandı.

Enfeksiyöz ajanın hifleri, arterler, lenfatikler ve sinirlere doğru büyüyerek genişlemektedir. Fungusun özellikle arterlere yüksek afinitesi vardır ve oluşturduğu fibrin reaksiyonu ile tromboza yol açarak hedef dokuda iskemi ve infarkta neden olmaktadır. Bu infarkt mukormikozis için tipik olan, nazal ve oral kavitede siyah, nekrotik skarlar açar.<sup>7</sup> Siyah, nekrotik, oral veya fasiyal skarlar sadece %19 hastada erken dönemde görülürken, ileri evrelerde görülme oranı %38'dir.<sup>5</sup> Siyah skar dokusunun olmadığı durumlarda, nazal muayenede piyojenik sinüzit ve mukormikozis arasında küçük farklar vardır. Bu yüzden klinik şüphe varlığında biyopsi gereklidir.<sup>3,5,7</sup> Bizim olgumuzda da siyah skar dokusu tablonun ileri evrelerinde tekrarlanan KBB muayenesi ile saptandı ve biyopsi ile kesin tanı konuldu. Vasküler oklüzyon ayrıca asidik ortam yaratarak, fungusun büyümesi için uygun ve IV antifungal ajanlara karşı koruyucu olan bir alan yaratır.<sup>1,5,8,13</sup> Bu durumda olgumuzda olduğu gibi sadece iv antifungal ajan kullanımı yeterli olmamakta, cerrahi debridman önem kazanmaktadır.

Enfeksiyon; fungusun damara invazyonu sonucu veya direkt yayılımla meninkslere ve kavernöz sinüse de ulaşabilir.<sup>3,8</sup> İzole intrakranial serebral veya serebellar infarkt veya fungal abse gelişimi ile sonuçlanabilir.<sup>8</sup> Enfeksiyonun santral sinir sistemini tutması ile ölüm olasılığı artmaktadır. Beyin tutulumu sonucu ortaya çıkan klinik bulgular; ateş, baş ağrısı, görme kaybı, korneal

bulanıklık ve anestezi, oftalmopleji, mental durum bozukluğu, hemipleji veya nöbetlerdir.<sup>3,6,13</sup> Baş ağrısı sadece %25 hastada hastalığın erken dönemlerinde bulunur.<sup>3</sup> Olgumuzda başlangıçtan itibaren baş ağrısı olmasına rağmen ancak 2. MR incelemesinde kavernöz sinüse uzanım ve inflamatuvar kontrast tutulumu saptanmıştı. Kranial sinir tutulumu dışında progresyon saptanmadı. Diğer kötü prognoz göstergeleri, bilateral sinüs enfeksiyonu, fasiyal nekroz, nazal deformite, nörolojik bulguların varlığı ve deferoksamin tedavisidir.<sup>3,6,13</sup>

Mukormikoz ile orbital tutulum ayırıcı tanısında, diğer piyojenik orbital selülit veya piyojenik kavernöz sinüs trombozları akla gelmelidir. Piyojenik sinüzite sekonder kavernöz sinüs trombozu veya orbital selülitin körlük oluşturması beklenen bulgu değildir.<sup>3,5,6,13</sup> Rino-orbitoserebral mukormikozda piyojenik periorbital selülitten farklı olarak orta dereceli, yumuşak, soğuk periorbital ödem genellikle vardır. Pitoz, asıl olarak üst göz kapağı paralizisine bağlıdır. Konjonktiva tipik olarak inflamasyonludur fakat kemozis varsa orta derecelidir.<sup>3,5,12</sup> Görmeyen gözde, korneada mavigrisi tabakası genellikle bildirilir.<sup>5</sup> Fikse pupilla, total oftalmopleji ve bazı hastalarda propitoz bulunabilir. Bu özelliklerin çoğu orbital apeks sendromu (pitoz, propitoz, total internal ve eksternal oftalmopleji, trigeminal sinir oftalmik divisyonunda nevralji ve çeşitli derecelerde vizüel kayıp) için tipiktir.<sup>5,6,12</sup> Erken dönemde funduskopik muayene normal olabilir ancak, geç bulgu olarak sıklıkla hemoraji veya santral retinal arter oklüzyonu meydana gelebilir.<sup>3,6,12</sup> Bizim olgumuzda da ilk olarak piyojenik kavernöz sinüs trombozu düşünülerek ampirik antibiyoterapi uygulandı ancak tedaviye yanıt alınamayarak bulguların ilerlemesi nedeniyle ileri inceleme ve konsültasyonlara devam edildi.

Kranial görüntüleme tanıyı desteklemede çok önemli bir araçtır. Bilgisayarlı tomografide ekstraoküler kaslarda kalınlaşma, orbital apekte dansite artışı, optik sinirde şişlik ve propitoz görülebilir. Santral sinir sistemi tutulumunda periferik kontrast tutulumu olan veya olmayan düşük dansiteli kitle görülebilir.<sup>3</sup> MR görüntüleme ise,

sinüs ve orbital tutulumu veya sinüs duvarlarında ve fasiyal yağ dokusunda anormal sinyal değişikliklerini gösterebilir.<sup>3,8</sup> Bizim olgumuzda özellikle orbitaya yönelik yapılan MR incelemesiyle maksiller sinüzit ile beraber komşu yapılara yayılım ve lakrimal gland, orbita kaslarında inflamatuvar sinyaller ve kontrast tutulumu varlığı saptandı.

BOS muayenesinde pleositoz ile beraber glukoz ve protein artışı olabilir. Nadiren kan kültürleri pozitif olabilmesine karşın, BOS kültürlerinde etkenin üretilmediği bildirilmemiştir.<sup>3</sup> Olgumuzun BOS incelemesinde ise özellik yoktu.

Erken tanı prognozu değiştirdiği için orbitada yumuşak doku varlığı, propitoz ve paranazal sinüslerdeki lezyonlar ve serebral yayılım bulguları, mukormikoz yönünde ipucu sağlamaktadır. Klinik olarak yeterli ayırıcı tanı yapılamıyorsa, geçikmeden biyopsi yapılması prognoz için önemlidir. Biyopsi materyalinin varsa siyah skar alanlarından ve sinüslerden alınması önerilmektedir.<sup>3,8,12</sup> Erken tanı yaşam şansını anlamlı olarak arttırmaktadır. Altı gün içinde tedaviye başlanan hastalar arasında survi oranı %76-81 iken, 12 günden fazla geciken tedavide survi oranı %36-42'e düşmektedir.<sup>3,9</sup> Bizim olgumuzda tanı geç dönemde tespit edilen sert damak sağ ön yarısında orta hatta yakın yerleşimli, ülser, kazeifikasyon gösteren nekrotik sahadan alınan biyopsi ile konuldu ve uygun tedavi yakınmalarının başlangıcından yaklaşık 1 ay sonra uygulanabildi. Sonuçta; hastanın baş ağrısı yakınlaması geçmesine karşın göz bulguları devam etti.

Başarılı bir tedavi için, erken tanı, predispoze hastalığın kontrolü, IV amfoterisin B uygulanması, ekzantrasyonla cerrahi tedavi ve sinüs drenajının sağlanması gereklidir.<sup>3,5,9,12,13</sup> Bu tedavilere ek olarak; amfoterisin B'nin lipozomal formları, hiperbarik oksijen tedavisi, immünstimülatör ajan, granülosit koloni stimulan faktörlerin uygulanması ile iyi sonuçlar alındığına dair bulgular vardır.<sup>3,5,8,9,13,14</sup>

### Sonuç

Özellikle siyah skar dokusunun olmadığı, orbital bulgularla başvuran hastalarda mukormikozis ile orbital selülit veya piyogenik kavernoöz sinüs tromboz ayırımı sıklıkla güçtür. Hastanın yaşı, predispozan medikal hastalık ve ateş,

lökositöz, mental bozulma gibi sistemik özelliklerin yanı sıra orbital iskemi varlığında mukormikozis öncelikle düşünülmelidir. Erken tanı ve yerinde tedavi ile sonu fetal olan bu hastalık önlenebilir veya yaşam süresi uzatılabilir. Bu yüzden risk grupları dikkatle izlenmeli, özellikle kronik sinüziti olduğu bilinen, kontrolsüz DM hastaları ya da immünsüpresif hastalarda tek gözde ani körlük, propitoz, 3., 4., 6. kranial sinir tutulumu ve kırmızıkahverengi burun akıntısı varlığında rinoserebral mukormikozis akla gelmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Bodenstern NP, McIntosh WA, Vlantis AC, Urquhart AC. Clinical signs of orbital ischemia in rhino-orbitocerebral mucormycosis. *Laryngoscope* 1993;103:1357-61.
2. Finn DG. Mucormycosis of the paranasal sinuses. *Ear Nose Throat J* 1988;67:813-22.
3. Hendrickson RG, Olshaker J, Duckett O. Rhinocerebral mucormycosis: A case of a rare, but deadly disease. *J Emerg Med* 1999;17:641-5.
4. Brown SR, Shah IA, Grinstead M. Rhinocerebral mucormycosis caused by *Apophysomyces*. *Am J Rhinol* 1998; 12:289-92.
5. Moll GW, Raila FA, Liu GC, Conerly AW Sr. Rhinocerebral mucormycosis in IDDM. Sequential magnetic resonance imaging of long-term survival with intensive therapy. *Diabetes Care* 1994;17:1348-53.
6. Butugan O, Sanchez TG, Gonzalez F, Venosa AR, Miniti A. Rhinocerebral mucormycosis: Predisposing factors, diagnosis, therapy, complications and survival. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1996;117:53-5.
7. Hauman CH, Raubenheimer EJ. Orofacial mucormycosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;68:624-7.
8. Sofferan RA. Cavernous sinus thrombophlebitis secondary to sphenoid sinusitis. *Laryngoscope* 1983;93:797-800.
9. Pillsbury HC, Fischer ND. Rhinocerebral mucormycosis. *Arch Otolaryngol* 1977;103:600-4.
10. McNulty JS. Rhinocerebral mucormycosis: Predisposing factors. *Laryngoscope* 1982;92:1140-3.
11. Lansford BK, Bower CM, Seibert RW. Invasive fungal sinusitis in the immunocompromised pediatric patient. *Ear Nose Throat J* 1995;74:566-73.
12. Balch K, Phillips PH, Newman NJ. Painless orbital apex syndrome from mucormycosis. *J Neuroophthalmol* 1997;17:178-82.
13. Ferry AP, Abedi S. Diagnosis and management of rhino-orbitocerebral mucormycosis (Phycomycosis). A report of 16 personally observed cases. *Ophthalmology* 1993;90:1096-104.
14. Vessely MB, Zitsch RP 3rd, Estrem SA, Renner G. Atypical presentations of mucormycosis in the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;115:573-7.