Rinoserebral Mukormikozis

Dr. Nazmi Hoşal* / Dr. Sefa Kaya / Dr. Aras Şenvar*****
Dr. Aytaç Gököz****

Mukormikozis, phycomycetes sınıfından mucorales mantarlarının oluşturduğu, çabuk gelişen ve ağır komplikasyonlara yol açan ve fatal seyreden bir enfeksiyondur.

Kulak-Burun-Boğaz pratiğinde seyrek görülen bir hastalık olan mukormikozis, değişik klinik belirtilerle birlikte olduğundan hastalar genellikle Nöroloji, Göz, Nöroşirürji, Dahiliye Bölümlerine de baş vurabilirler.

Bu yazıda, kliniğimizde burun ve paranazal sinüslerde mukormikozis tanısı konularak tedavi edilen hastalar sunulmuş ve bu enfeksiyonun klinik ve patolojisi belirtilmiştir.

Vakalar

Vaka 1: S. Ü., 13 yaşında kız çocuğu, (dosya No: 558009); halsizlik, kilo kaybı şikayetleri ile Çocuk Hastalıkları Kliniği'ne yatırılan hastanın dört aydanberi halsizlik, kilo kaybı olduğu, başka bir hastanede diabetes mellitus tanısı konularak hastanemize gönderildiği öğrenildi.

Fizik Muayenede: Ateş 36.8° C, Nabız 100/dak., T. A. 80/60 mm Hg., ağırlık 30 kgr, şuur açık, turgor tonus azalmış, gözde diabetik retinopati saptanmıştır.

Laboratuar Bulguları: Hb: % 11 mgr. Hemotokrit % 43. Bk 14.200 mm3, açlık kan şekeri % 140 mgr idrarda şeker ++++, aseton ++ idi. Hastanede yattığı sürece diabeti kontrol altına alındı.

Burun tıkanıklığı ve kanlı akıntısı şikayetide olan ve K.B.Boğaz konsültasyonu istenen hastada her iki burun boşluğunda kuru kahverengi kabuklar temizlendi. Septum nazi tamamen nekroze idi. Sinüs grafisinde,

* H. Ü. Tıp Fakültesi K-B-Boğaz Kliniği Profesörü.
** H. Ü. Tıp Fakültesi K-B-Boğaz Kliniği Doçenti.
*** H. Ü. Tıp Fakültesi K-B-Boğaz Kliniği Öğretim Görevlisi.
**** H. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı Öğretim Görevlisi.

sol etmoidde, sol frontalde havalanma azlığı, sol maksiller sinüste homojen dansite artışı saptandı.

Hastanın yüz cildinde sert, nodüller mevcuttu (Şekil 1). Bu nodüllerden alınan pü örneklerinde ve septum naziden çıkarılan nekrotik dokuların histopatolojik incelenmesi sonucu mukormikozis tanısı konuldu. Kültürde de mukormikozis üredi.



Şekil 1
Hastanın yüz cildindeki nodüller görülmektedir

Hastaya Sol Caldwell-Luc ve etmoidektomi yapıldı. Sinüsün ön duvarı, orbita tabanı ve arka alt duvarında defekt mevcuttu. Sinüs mukozası hiperplazik ve yer yer polipoid görünümde idi. Histolojik inceleme sonucu, kronik sinüzit olarak belirtildi.

Hastaya amphotericin B 0,25 mg/kg perfüzyon şeklinde başlandı. Burun içine muntazam lokal temizleme yapıldı. Tedavi sonunda burundan alınan sekresyon ve doku örneklerinde mantar görülmedi. Hastaneden çıktıktan 7 ay sonraki kontrolünde diabetinin kontrol altında ve burun mukozasının normal görünümde olduğu saptandı.

Vaka 2: M. T. 39 yaşında kadın hasta (Dosya No: 746250) sol kolunda bacağında uyuşma ve sağ gözünü açamama şikayetleri ile Dahiliye Bölümüne yatırılmıştır. Hikayesinden, yedi senedenberi diabetes mellitusu olduğu bir haftadan bu yana önce sol kolunda uyuşma, sağ göz kapağında düşme yüzünde felç olduğu öğrenildi.

Fizik Muayenede: Ateş 37.5° nabız 102/dak. T. A. 90/60 mm Hg. sağ gözde total oftalmopleji sağda periferik tipte fasyal paralizi, sağ yüzde hipoestezi vardı. (Şekil 2). Diğer sistem bulguları normaldi.



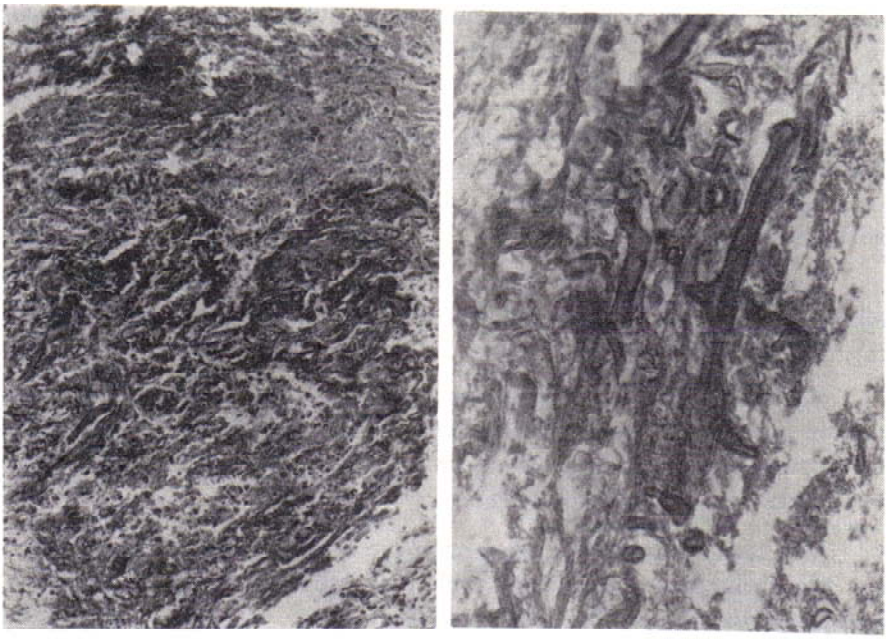
Şekil 2
Sağ total oftalmopleji

Pozitif Laboratuar Bulguları: Hb, % 11,5 mgr beyaz küre 8000 mm3, hemotokrit % 37 açlık kan şekeri: % 288 mgr idi. İdrar: Dansite 1032, şeker ++, bol eritrosit, 10-15 lokösit tesbit edilmiştir.

Çekilen elektroensefalografide, sol hemisferde santral parietal ve oksipital bölgelerde orta derecede zemin aktivitesi bozukluğu bulunmuştur. Sinüs grafisinde; sağ maksiller sinüste homojen dansite, kafa kaidesi grafisinde sağ sfenoidde destrüksiyon saptandı.

Klinik Seyir: Hastanın diabeti kontrol altına alındı. K.B.Boğaz konsültasyonu istenen hastada sağ kulakta zarda kuru, totale yakın perforasyon saptandı. Nazofarenks muayenesinde sağda koanaya doğru sarkan üzeri kurutlanmış, kırmızı mor renkte kabarıklık, dilde ve yumuşak damakta sağda paralizi olduğu görüldü.

Sağda total oftalmopleji, 9.12. sinir paralizisi olan hastada nazofarenks patolojisi düşünülerek biopsi alındı. Biopsi mukormikosis olarak rapor edildi (Şekil 3-4). Sağ caldwell-luc ameliyatında isc hiperplastik sinüs mukozası bulundu. Histopatolojik incelemede ise iltihabi infil-



Şekil 3
Nekrotik doku içerisinde septasız mukor hifaları, çevrede ise iltihabi hücre infiltrasyonu görülmektedir (H+E, X 75)

Şekil 4
Septasız mukor hifaları (H+E, X 280)

trasyon saptandı. Hastaya günde 0,50 mgr/kgr amphotericin B perfüzyon şeklinde uygulandı. Total 1,500 mgr verildi. Fasiyal paralizisi için yapılan elektromiyografide sinirde rejenerasyon belirtileri olduğundan fizik tedavi programına alındı. Hasta ayaktan tedaviye devam etmek üzere çıkarıldı.

Hastanın iki ay sonraki kontrolünde fasyal paralizisi ve sağ oftalmoplejisininin düzeldiği, nazofarenksin normal olduğu, sağ hemiplejisinin devam ettiği tesbit edilmiştir.

Tartışma

Mukormikozis, organizmanın savunmasının bozulduğu durumlarda ortaya çıktığından ağır seyreden ve öldürücü olan bir enfeksiyondur. Hastaların % 47 sinde fatal seyrettiği bildirilmiştir.[8]

İnsan vücudu bu mantara karşı yüksek bir dirence sahiptir.[11] Hastalığın meydana gelmesi için predispozan faktörler gereklidir. Diabetes mellitus ve asidoz, lenfoma, lösemi, diğer malign neoplazmlar, ağır gastroenterit, malnutrisyon, tüberküloz, kronik ve progressif böbrek

hastalıkları veya karaciğer hastalıkları, yaygın vücut yanıkları, radyoterapi, radyomimetik ve antibakteriyel ilaçların uzun süreli alınması hazırlayıcı neden olabilirler.[18]

Son yıllarda transplantasyon nedeni ile immunosupresif ilaç alan hastalarda da görüldüğü yazılmıştır. Hastaların yüksek doz steroid tedavisi sonucu kan şekerinin yükselmesinin mukor enfeksiyonunu kolaylaştırdığı kabul edilmiştir.[7]

Baş-boyun bölgesinde yerleşen mukorlarda asidozis önemli bir etkendir. Hastaların % 40-50'sinde diabetes mellitus asidozisi saptanmıştır.[9]

Bizimde iki hastamız diabetes mellituslu olup kan şeker oranları mukor saptandığı devrelerde oldukça yüksek değerlerde bulunmuştur. Bu mantarlar geniş dallı, 15-20 mikron genişlikte ve 200 mikrona ulaşan uzunlukta septasız hiflere sahiptirler.[8, 11]

Mantar sporları ağız, burun, orbita ve açık yaralardan vücuda girerler. Mantarlar kan damarlarına yerleşerek gelişirler. Sinüslere, orbitaya, kraniuma yayılırlar. Özellikle arterlerin adele tabakasından penetre olup lümene girerler ve trombus yaparlar.[5] Daha sonra vena ve lenfatikleri tutarlar. Vasküler tıkanmalar dokularda infarktlara yol açar ve geniş doku nekrozları meydana getirirler. Ağır klinik tablo oluşturarak öldürücü komplikasyonlar yaparlar.

Seyrek olarak rastlanan bu hastalık kilinik olarak rinoserebral, pulmoner, abdamino-pelvik ve dissemine şekiller gösterir.[8]

Rinoserebral Şekli: Burun ve sinüslerde yaygın mantar enfeksiyonu ile karekterizedir. Farenks, sert damak, orbita sinüs kavernozusa, meninklere yayılır. Damak ve septum perforasyonları, pitozis, total oftalmopleji, görme kaybı, menenjit, meningoensefalit meydana gelir. Yüz ağrısı ve perinazal, periorbital inflamatuvar ödem oluşur. Burunda septum ve konkalarda, siyah kurutlarla örtülü nekroz sahaları, septum perforasyonları, kanlı burun akıntısı esas belirtileridir.[4] Nitekim hastalarımızın hepsinde bu belirtilere rastlanmıştır. Bu nedenle burundaki benzer lezyonlarda mukor enfeksiyonununda ayrıcı tanıda düşünülmesi gereklidir. Genellikle paranazal sinüslerde hastalığa iştirak ettiğinden sinüslerinde eksplore edilmesi şarttır.

Pulmoner şekilde ise nonspesifik, bronşit, bronkopnömoni belirtileri olur. Burun ve paranazal sinüslerden gelen enfekte materyalin inhalasyon, aspirasyonu veya bu kısımlardan hematojen veya lenfojen yayılım sonucu meydana gelir. Radyolojik olarak akciğerlerde lobar yaygın opasite gözlenir.[4]

Abdominal-pelvik lezyonlar, enfekte materyelin yutulması ile veya gıdalarla oluşur. Hematojen yayılım ile de gelişebilir. Gastrointestinal sitemin bütün kısımlarını tutabilirler.[4, 8]

Dissemine şekli, ağır olup fatal seyreder. Bazen subkutanöz mukormikozis görülebilir. Deride sert, sınırlı, altındaki dokudan kolay kaldırılabilen nodüller şeklinde olurlar. Bu nodüllerden elde edilen sıvıda mantar hiflerine rastlanır. Nitekim hastalarımızdan birinde (Vaka No. 1) ayrıca yüz derisinde olusan bu nodüllerden elde edilen materyelde mukor saptanmıştır.

Mukormikozisin kati tanısı histopatolojik inceleme ve kültür ile konur. Histolojik olarak septasız hiflerin görülmesi, damar duvarlarına mikotik invazyon ve tromboz, hemoraji ve nekroz, polimorf nüveli hücrelerin infiltrasyonu ve nadiren granülomatöz inflamasyonun görülmesi tanı için değerlidir.[2, 10] Sabouraud besi yeri en iyi kültür ortamıdır.[11]

Hastalarımızda tanı klinik bulgular yanında biopsi ile alınan doku materyelinin histolojik incelenmesi ve kültürde mukorun identifikasyonu ile kesin olarak konulmuştur.

Hastalığın tedavisinde ise öncelikle predispozan nedenlerin kontrol altına alınması gerekir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar için antibiyotik verilir. Hastalıkta vasküler trombozis insidansının yüksek oluşu nedeniyle özellikle serebral şekilde antikoagülanlar verilmelidir.[8]

Bu hastalık için özellikle seçilen antibiyotik amphotericin B'dir. İlaç 4-8 haftalık bir period içinde İ.V olarak perfüzyon şeklinde uygulanır Başlangıç dozu 1 mgr'dir. Doz giderek arttırılarak 1,5 mgr/Kg'a kadar çıkılabilir.[8]

Amphotericin B nefrotoksik olup azotemi, serum kreatininin artması, kreatinin klirensinde düşme, hipokalemi, hipostenüri, renal asidoz gibi renal komplikasyonlar yapar. Renal toksisite sonucu anüri ve eksitus olur. Kemik iliği depresyonu yanında, bulantı, kusma, diare, başağrısı, flebit, hipokalsemiye bağlı flasid paralizide meydana gelir.[8] Bu nedenle sık sık kan incelemeleri yapılmalıdır.

Diğer kullanılan ilaçlar nystatin, griseofulvin'dir.[6, 9] Bu ilaçlar tek veya iodlu ilaçlarla birlikte kullanılabilir. Açık yaraların pansumanında iodoform pulverizasyonu oldukça etkilidir. Nystatin 100.000 ü/ml süspansiyonu ile topikal tedavi mantarın yayılmasına, lokal nekrozun önlenmesine yardımcıdır.[5]

Medikal tedavi yanında en etkili tedavi nekrotik kısımların eksizyonudur. Hastalarımızda burun ve sinüslerdeki enfekte kısımların cerrahi olarak eksizyonu yanında lokal veya sistemik medikal tedavi yapılmıştır.

Böylece hastalardaki ağır klinik tablonun süratle düzeldiği, kontrollerde de rekürrens olmadığı saptanmıştır.

Özet

Mukormikozis akut ve fulminant seyirli olan ve seyrek görülen bir hastalıktır. Lezyonların cerrahi olarak çıkarılması ve Amphotericin B tedavisi en uygun tedavi yoludur. Bu yazıda burun ve göz belirtileri ile kendisini gösteren ve mukormikozis tanısı konulan ve diabetes mellitusu olan iki hastada uygulanan tedavi ve sonuçları sunulmuştur.

Summary

Two cases of rhinocerebral mucormycosis, as recognized by histology is presented. The successful treatment with surgical excision of the lesions and Amphotericin B outlined.

Classification, pathophysiology, various clinical types, diagnostic aids and principles of treatment are discussed.

KAYNAKLAR

1. Baker, R. D., Durham N. C.; Mucormycosis-a new disease, J. A. M. A., **163:** 805, 1975.
2. Bergstrom, L, Hemenway, W. G., Barnhart, R. A., Rhinocerebral and otologic mucormycosis, Ann. Otol. Rhinol. Laryng. **79:** 70, 1970.
3. Grote. C. A. Donald, J.: Acute orbital mycormycosis. Arch. Ophtal. **65:** 215, 1961.
4. Grote, C. A.: Rhinocerebral phycomycosis, Arch. Otolaryng. **92:** 288, 1970.
5. LaTouche, C. J., Sutherland, T. W., Telling, M.: Rhinocerebral mucormycosis, Lancet, **2:** 811, 1963.
6. Maloney, W. H.: Otolaryngology, Harper, Row publ. Hagerstown, Maryland, London 1973, Vol. **5:** Chapt. **7:** 12.
7. Stevens, K. M., Newell C. R., Bergstom, I.: Mucormycosis in a patient receiving azothioprine, Arch. Otolaryng. **96:** 250, 1972.
8. Singh, J., Prasanna N. M.: Phycomycosis in apparently normal host, J. Otolaryng. **6:** 37, 1977.
9. Taylor, C. G., Alxeander, R. E.: Mucormycosis ivnolving the maxilla, Oral Surg. Med. Path., **27:** 806, 1969.
10. Tınaztepe, B. Tınaztepe K.: Cerebral mucormycosis in a child., Turkish J. Pediatrics. **8:** 206, 1966.
11. Unat. E. K.: Tıbbi Mikoloji, Kader Basımevi İstanbul, 1955, s. 29.