

DİABETİK BİR HASTADA RİNO-ORBİTO-SEREBRAL ZİGOMİKOZİS

RHINO-ORBİTO-CEREBRAL ZYGOMYCOSIS: REPORT OF A DIABETIC CASE

Emine SÖNMEZ*, Turan ASLAN*, Nurhan KÖKSAL**
Tamer BAYSAL***, Abdullah AYDIN****, Levent SAYDAM*****

Özet: Nadir görülen bir mantar hastalığı olan zigomikozis'in en yaygın klinik formu rino-orbito-serebral zigomikozis'tir. Bu form genellikle diabetes mellitus (DM), özellikle de diyabetik ketoasidozla birlikte bulunmaktadır ve tedavisi cerrahi ve Amphotericin B ile yapılır. Prognoz altta yatan hastalığın durumu ile orantılıdır.

Bu raporda rino-orbito-serebral zigomikozis'i olan 55 yaşındaki diyabetik bir bayan hasta sunulmaktadır. Hastaya tanı patolojik inceleme ile konmuş ve tedavisi cerrahi debritleme ile intravenöz lipozomal Amphotericin B ile yapılmıştır. Hastanın kontrol muayeneleri halen sürmektedir.

Anahtar kelimeler: Zigomikozis, diabetes mellitus.

Summary: Zygomycosis is a rare fungal disease of human. Most common clinical manifestation is rhino-orbito-cerebral zygomycosis. This form is usually reported to occur in association with diabetes mellitus, especially diabetic ketoacidosis. Treatment consists of combination of surgery and chemotherapy with Amphotericin B. Prognosis correlates with the underlying disorder.

In the present report, a 55 years old diabetic female patient with rhino-orbito-cerebral zygomycosis was described. The diagnosis was made according to the pathologic examination and treated with combination of surgical debridement and intravenous liposomal Amphotericin B. The patient is on routine follow-up.

Key words: Zygomycosis, diabetes mellitus.

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya.

** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya.

*** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Malatya.

**** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Malatya.

***** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalı, Malatya.

GİRİŞ

Zigomikozis, mukoraller sınıfından mantarların oluşturduğu daha çok diyabetik ve immunitesi baskılanmış hastalarda görülen mantar enfeksiyonları için kullanılan yaygın bir isimdir¹. Sık olarak görülen altı klinik şekli vardır: (1) rino-serebral, (2) pulmoner, (3) deri, (4) gastrointestinal sistemi (GIS), (5) santral sinir sistemi ve (6) karışık (mikst) formlardır. Klinik formlar içinde en sık görülen rino-orbito-serebral zigomikozis'tir^{1,2}. Bu yazıda da bir olgu nedeniyle rino-orbito-serebral zigomikozis gözden geçirilmiştir.

OLGU

Ellibeş yaşında, 8 çocuklu bir bayan hasta olup bir ay önce sağ yüz ağrısı, baş ağrısı, gözlerinde ağrı, sağ göz kapağını kaldıramama ve sağ gözde görme kaybı gelişmesi nedeniyle gittiği özel doktor tarafından göz arkasında kitle ve orbital selülit tanısı konulup Ceflazidim 3 gr/gün, Dexamethazon 8 mg/gün ve Famotidin 40 mg/gün verilmiş. Ancak durumunda düzelme olmaması ve şikayetlerinin artması nedeniyle Mayıs 1995'de müracaat eden hasta Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğine yatırıldı (Şekil 1).

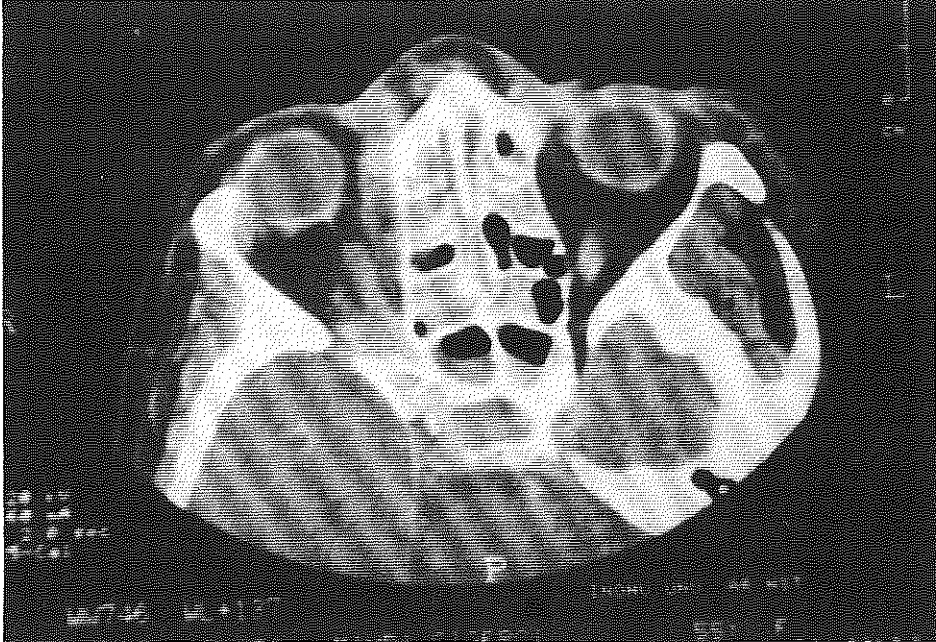
Öz Geçmişi: Dört yıl önce sağ nefrektomi, 2 yıllık hipertansiyon ve DM öyküsü olup soy geçmişinde bir özellik tespit edilemedi.



Şekil 1: Pitozisli, rino-orbito-serebral zigomikozisi olan diyabetik olgu.

Fizik Muayene Bulguları: Genel durum orta, bilinç konfüze ve kooperasyon zayıftı. KB: 130/80 mmHg, nabız: 96/dk ritmik, solunum 26/dk, ateş 36°C. Sağ göz çevresi ve burun kökünde hafif morluk, şişlik ve hassasiyet olup sağ göz kapağında tam pitoz, total görme kaybı ve anizokori vardı. Burunda nekroze dokular, kurutlar ve septumda geniş perforasyon vardı. Ağız içi hijyeni kötü, dişler protez ve nefesinde keton kokusu mevcuttu. Her iki akciğer solunuma eşit katılıyor ve bilateral bazallerde kreptan raller alınıyordu. Daha önceki sağ nefrektomi yerinde insizyonel herniasyon vardı. Nörolojik muayenesinde sağ gözde direkt ve indirekt ışık refleksi alınamadı, sağda optik atrofi ve total oftalmopleji vardı. Trigeminal sinirin birinci ve ikinci dallarına ait dermatomlarda hipoestezi tespit edilmiş olup, DTR'ler normoaktifti.

Laboratuvar Bulguları: Yapılan laboratuvar incelemelerinde, BK: 5400/mm³ çoğunluğu nötrofil, Sedim: 110 mm/saat, CRP++, Hb: 9.4 gr/dl, GLU: 641 mg/dl, Na: 131 mEq/L, K: 4.4 mEq/L, ALP: 221 İÜ, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal idi. Kan pH: 7.22, HCO₃: 8mEq/L, idrar tetkikinde keton: ++, GLU: ++++ idi. Kranial BT: Sağ maksiller sinüste, sağda daha belirgin olmak üzere bilateral etmoid hücrelerde, her iki frontal ve her iki sfenoid sinüste yumuşak doku dansiteleri mevcut olup kavernöz sinüs ve intra kranial yapılar normal idi. Paranasal sinüs BT: Sağ retroorbital bölgede yumuşak doku dansitesi, retroorbital selülit, frontal osteomyelit olarak rapor edildi (Şekil 2).

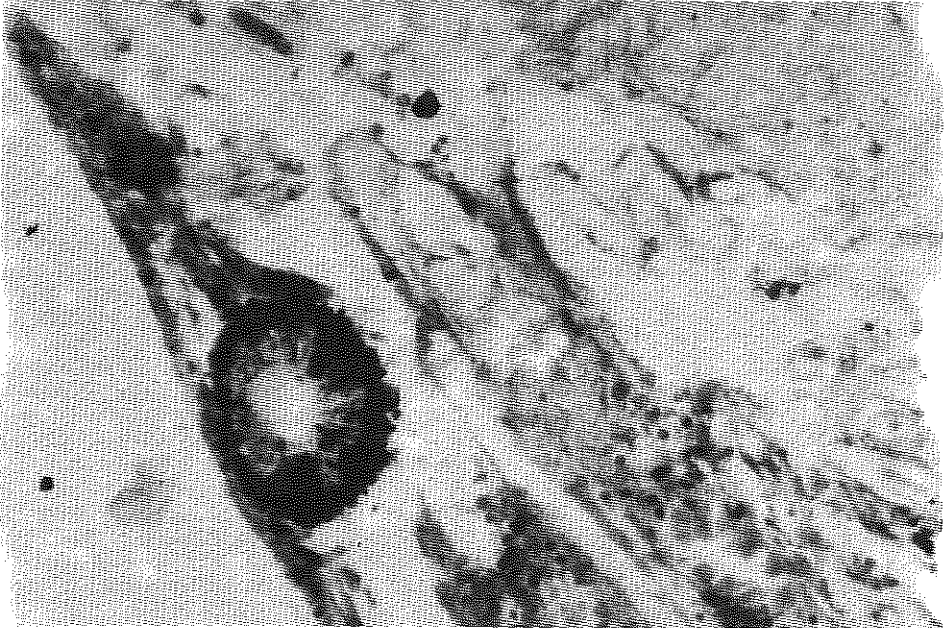


Şekil 2: Paranasal BT sinus grafisi: Sağ retroorbital bölgede yumuşak doku kitlesi, retroorbital selülit, frontal osteomyelit.

Postero-anterior akciğer grafisi normal, abdominal ultrasonografide sağ böbrek izlenemedi (opere), diğer batin içi yapılar normal olarak değerlendirildi. Yapılan lomber ponksiyonda GLU: 107 mg/dl, Pro: 85 mg/dl, Cl: 107 mEq/L, direkt mikroskopisinde hücre ve bakteri görülemedi. Bakteriyolojik ve mantar kültüründe üreme olmadı. Nazal kavite kültüründe *Staphylococcus aureus* üredi.

Hasta diyabetik ketoasidoz ve pansinüzit tanısı ile takibe alındı, diyabetik ketoasidoz için kan şekeri takibi, uygun insülin ve sıvı tedavisi uygulandı; pansinüzit için Ampisilin/Sulbactam 4 gr/gün, Amikasin 1000 mg/gün IV tedavi başlandı. Kliniğinde gerileme olmaması nedeniyle 10 gün sonra pansinüzit için KBB tarafından operasyona alındı; sağ maksiller, her iki etmoid sinüsler açılarak debrite edildi, her iki frontal sinüs de temizlenerek içleri batından alınan yağ dokusu ile oblitere edildi. Operasyon sonrası örneklerin mikrobiyolojik ve patolojik değerlendirmesi yapıldı. Patoloji raporunda, kronik granülasyon dokusu ve nekrozla beraber invaziv olarak zigomikozis, ayrıca fungus topu tarzında non invaziv aspergillus tanımlaması yapıldı (Şekil 3).

Hastaya bir ay içinde total 1 gr. Liposomal Amphotericin B IV uygulandı, şekeri regüle edildi. Oral antidiyabetik tedavi verilerek hasta 20 gün sonra kontrole gelmek üzere taburcu edildi.



Şekil 3: Frontal sinüs materyalinin histopatolojisini gösteren resimde zygomyces hifleri.

Kontrole gelen hastanın çekilen BT'de: Sağ maksiller sinüs ve etmoid hücreler içinde erode olmuş, sağ orbita duvarını geçerek retroorbital sahaya uzanan yumuşak doku dansitesi, sağ maksiller sinüsün medial duvarı ile anterior nazal septum izlenememesi (eski operasyon), frontal kemikte iç ve dış tabulada erozyon, kemik içinde kemik görünümü (sekestr) ve her iki sfenoid sinüste yumuşak doku artışı tespit edildi. Bunun üzerine hasta tekrar kliniğimize yatırılarak Amphotericin B tedavisi ve operasyon planlandı. Preoperatif olarak 7 gün (300 mg) Amphotericin B verildi. Operasyonda sağ maksiller ve etmoid sinüsler, frontal sinüsler ve sfenoid sinüsler içeriği ile birlikte sağ orbita ekzantrasyonu yapıldı. Patolojiye gönderilen örneklerde göz, maksiller etmoid ve sfenoid içi fungus topunda, frontal sinüs sekestre kemik parçasında zigomikozis (Mucormycosis) tesbit edildi. Daha sonra da Amphotericin B tedavisine devam edilerek total 2200 mg'a ulaşıldı. Sinerjistik etkisinden dolayı Amphotericin B ile birlikte günlük 600 mg tek doz halinde rifampisin (30 gün) verildi. Hasta taburcu edilerek bir ay sonra kontrole çağrıldı.

T A R T I Ş M A

Zigomikozis daha önceden zygomycosis ve phycomycosis olarak da isimlendirilen mukoraller sınıfından değişik mantarların oluşturduğu enfeksiyonlar için kullanılan genel en yaygın isimdir ve bu mukorallerden en sık izole edilebileni *Rhizopus oryzae*'dir^{1,2}. Bu mantarlar çürümüş, bayatlamış besinlerde yaygın olarak bulunurlar. Hızlı üremeleri, spor oluşturmaları ve konidyalarından dolayı havaya kolayca karışabilir ve solunum yolu ile alınıp burun boşluğunda birikebilir, hatta sporları alveollere kadar gidebilir¹. Bu mantarların hastalık yapabilmeleri için konağın immun sistemini bozan bir veya daha fazla predispozan faktörün bulunması gerekir. Sağlıklı kişilerde hastalık yapmazlar. DM, özellikle diyabetik ketoasidoz, transplantasyon hastaları, lösemi, immünsüpressif, kortikosteroid, kanser kemoterapisi alanlar, ağır yanık ve travma, debilite, intravenöz ilaç alışkanlığı olanlar, kronik böbrek yetmezliği, desferroksamin tedavisi görenler ve AIDS predispozan faktörler arasındadır^{1,3-6}. Altta yatan hastalığın durumuna göre klinik form da değişmektedir. DM'da rino-orbito-serebral zigomikozis, nötropenik-lösemik hastalarda pulmoner form, protein enerji malnütrisyonu olan hastalarda gastrointestinal form, yanık ve ağır travmalı hastalarda cilt formu, kemik iliği transplantasyonu ve akut lösemili hastalarda da dissemine form daha sık görülür^{1,3}. Mantarlar doku içinde özellikle damar duvarı ve çevresinde lifleri ile ürer; damar trombozu ve doku nekrozuna yol açarlar^{1,7,14}.

Rino-orbito-serebral zigomikozis (rhino-cerebral-zm.) olgularının hemen hepsinde yüz ve baş ağrıları vardır. Ateş ve orbital sellülit değişik derecelerde olabilir. Orbita tutulumuna bağlı, ekstra oküler kasların da etkilenmesi ile ptozis ve oftalmopleji gelişebilir. Hastalık daha ilerlerse konjonktivada şişlik ve direkt invazyona ya da retinal arter tutulumuna bağlı olarak da tam görme kaybı gelişebilir. Beşinci ve yedinci kranial sinir tutulumuna bağlı fonksiyon bozuklukları da görülebilir. Burunda ve göz çevresinde siyah renkli nekrotik dokular ve akıntılar olabilir. Morbidite ve mortalite altta yatan hastalığın durumuna bağlıdır. Laboratuvar bulguları nonspesifiktir. Klinikle beraber radyolojik

tetikler (özellikle CT, MRI) tanı, tedavi planı ve takibinde önemli yere sahiptir. CT ve MRI ile sinüsler içindeki yumuşak dokular, orbita ve kavernoöz sinüs içindeki yumuşak doku anormallikleri ve kemik harabiyeti görülebilir¹¹.

Zygomycosis'in tanısında kültürün çok fazla önemi bulunmamaktadır. Çünkü zygomycetes doğada çok yaygın olarak vardır ve materyalin, besiyerinin kontamine olma şansı çok yüksektir¹⁴. Tanı genellikle doku örneklerinde histopatolojik olarak invaziv mukorallerin ve hiflerinin görülmesi ile konur^{1,14}. Bu olgunun tanısı da pansinüzit operasyonunda alınan materyalden histopatolojik olarak kondu.

Tedavinin esasını cerrahi debrütman ve Amphotericin B oluşturur. Bunlarla beraber hiperbarik oksijen ve rifampisin kullanımının da faydalı olabileceğini bildiren yayınlar vardır^{1,7-9}. Yalnız başına itrakonazol'un de yararlı olduğu literatürde bildirilmiştir¹¹. Liposomal Amphotericin B daha az toksik olup daha yüksek dozlarda ve uzun süre kullanma imkanı sağlamaktadır¹². Biz de hastamıza ilk seferinde 1000 mg/30 gün Liposomal Amphotericin B (AMPHO-B) ve Rifampisin 600 mg/gün aynı sürede uyguladık. İkinci kez pre-postoperatif 2200 mg/40 gün AMPHO-B ve Rifampisin 600 mg/gün, 30 gün süreyle uyguladık. Literatürde 35 günde total 2800 mg standart Amphotericin B verilen olgular bildirilmiştir¹³. Hastanın rutin testleri, özellikle karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri tedavi süresince haftada bir tekrarlandı, hastanın günlük muayeneleri düzenli yapıldı; tedaviyi kesmeyi gerektirecek yan etki ve laboratuvar bulguları gözlenmedi.

Zigomikozis için süregen bir predispozan faktörü olan ve akut olarak enfeksiyonu geçirip, tedavi gören hastalarda daha sonra kronik sessiz enfeksiyonlar olabilir¹⁰. Bu yüzden bu hastaların periyodik kontrollerinin yapılması gerekir. Prognozu alta yatan primer hastalığa ve tipine bağlı olarak değişkendir, mortalitesi % 50-60 civarındadır^{4,10,13,14}. Tedaviye cevap vermeyen kronik zigomikozis ve tedaviden sonra relapsla gelen olgular bildirilmiştir^{10,14}. Hastamız tedavisini tamamladıktan sonra rutin testleri tekrarlanarak ve kontrol CT'si çekilerek salahlıkla taburcu edildi; bir ay sonra kontrole çağrıldı.

KAYNAKLAR

1. Sugar AL: Agents of mucormycosis and related species. pp. 2311-2317. In: GL Mandell, JE Bennet, R Doughas (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases', 1995. Fourth edition. Churchill Livingstone, New York.
2. Karam F, Chmel H: Rhino-orbito-cerebral mucormycosis. J Ear Nose Throat 1990, 69 (3): 181-191.
3. Nolan RL, Carter RR, Griffith JE, Chapman SW: Subacute disseminated mucormycosis in a diabetic male. Am J Med Sci 1989, 298 (4): 252-255.
4. Cook BA, White CB, Blancy SM, Bass JW: Survival after isolated cerebral mucormycosis. Am J Pediatr Hematol Oncol 1989, 11 (3): 330-333.
5. Sugar AM: Mucormycosis. Clin Infect Dis 1992, 14 (1): 126-129.
6. Bhattacharyya AK, Desphande AR, Nayak SR, Kirtane MV, Ingle MV, Vora IM: Rhinocerebral mucormycosis; an unusual case presentation. J Laryngol Otol 1992, 106 (1): 48-49.

7. Gans RO, Strack Van SRJ, Laarman DA, Stilma JS, Thijs LG: Fatal rhinocerebral mucormycosis and diabetic ketoacidosis. *Netherland J Med* 1989, 34 (1-2): 29-34.
8. Ferguson BJ, Mitchell TG, Moon R, Comporesi EM, Farmer J: Adjunctive hyperbaric oxygen for treatment of rhinocerebral mucormycosis. *Rev Infect Dis* 1988, 10 (3): 551-553.
9. Hay RJ: Liposomal Amphotericin B, AmBisone. *J Infect* 1994, 28 (1): 35-43.
10. DeLaPaz MA, Patrinely JR, Marines HM, Appling WD: Adjunctive hyperbaric oxygen in the treatment of bilateral cerebro-rhino-orbital mucormycosis. *Am J Ophthalmol* 1992, 114 (2): 208-211.
11. Kumar B, Kaur I, Chakrabarti A, Sharma VK: Treatment of deep mycoses with Itraconazole. *Mycopathologia* 1991, 115 (3): 169-174.
12. Fisher EW, Toma A, Fisher PH, Cheesman AD: Rhinocerebral mucormycosis, use of Liposomal Amphotericin B. *Laryngol Otol* 1991, 105 (7): 575-577.
13. Eagle K, Rupp ME: Rhinocerebral mucormycosis. *N Engl J Med* 1995, 31: 564.
14. Malcolm DR, David WW: Mucormycosis, pp. 123-128. In: Malcolm DR, David WW (eds): *Fungal Infection, Diagnosis and Management* 1993. First edition. Oxford, Blackwell Scientific Publications, London.