



## OLGU SUNUMU

# İNVAZİV FUNGAL SİNÜZİT: ÜÇ OLGU SUNUMU

Dr. Kürşat Murat ÖZCAN, Dr. Mehmet Fatih KARAKUŞ, Dr. Demirhan GÜRBÜZ, Dr. Serdar ENSARİ, Dr. Hüseyin DERE

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. KBB Kliniği, Ankara, Türkiye

### ÖZET

İnvaziv fungal sinüzitler genellikle immün yetmezliği olan hastalarda görülür. En sık, diabetli hastalarda, ikinci sıklıkta lösemi nedeni ile tedavi görenlerde tespit edilir. İmmün yetmezlik yapan diğer nedenlere daha az sıklıkta rastlanmaktadır. Nadiren immün yetmezliği olmayanlarda da görülebilir. İnvaziv fungal sinüzitler, sıklıkla zygomycete sınıfından mucorales türüne dahil olan mucoracea ailesinden mantarlar ve aspergillus türleri tarafından oluşturulur. Granülomatöz, kronik ve akut fulminan invaziv fungal sinüzitler olarak üç gruba ayrılır. Erken tanı ve tedavi edilmezse fatal olabilen hastalıklardır. Bu çalışmada kliniğimizde tanı ve tedavisini yaptığımız üç akut fulminan fungal sinüzit vakası sunulmuştur.

*Anahtar Sözcükler: Mukormikozis, fungal enfeksiyon, orbital hastalıklar*

### INVASIVE FUNGAL SINUSITIS: A REPORT OF THREE CASES

#### SUMMARY

Invasive fungal sinusitis usually occurs in patients with immune deficiency. It is most frequently encountered in diabetics followed by patients that are treated due to leukemia. Rarely, it may be seen in patients without any immune deficiency. Invasive fungal sinusitis is usually caused by the genera of mucoracea that belongs to order mucorales and the class of zygomycetes. It has three groups called as granulomatous, chronic and acute fulminant. It may be fatal if not diagnosed and treated early. In this study, we present three cases with fulminant fungal sinusitis that were diagnosed and treated in our clinic.

*Keywords: Mucormycosis, fungal infections, orbital diseases*

## GİRİŞ

Funguslar, yaşadığımız çevrede, her zaman bulunan organizmalardır.<sup>1</sup> Nazal mukoza, havadaki bu organizmalarla devamlı karşılaşmakta ve fagositler yardımı ile hastalık yapmadan vücuttan uzaklaştırılmaktadırlar. İmmün yetmezliği olan bazı hastalarda veya mantarlara karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde fungal sinüzitler gelişebilir. Fungal sinüzitin noninvaziv ve invaziv formları vardır.<sup>2</sup> İnvaziv fungal sinüziti olan hastaların, sıklıkla, kontrol altında olmayan diabeti ve ketoasidozu olduğu görülmüştür. Genellikle immün yetmezlikli hastalarda görülen invaziv fungal sinüzit, nadiren immün yetmezliği olmayan kişilerde ortaya çıkar. En hızlı ve fatal seyreden grup, akut fulminan invaziv fungal sinüzitlerdir.<sup>3</sup> Bu çalışmada; birincisi paranazal sinüsler, orbita ve intrakranial tutulum olan, diabetik ketoasidozlu, ikincisi, paranazal sinüsler lamina paprisea tutulumu olan nötropenik ateşli, üçüncüsü paranazal sinüsler ve orbita tutulumu olan diabetik ketoasidozlu, üç invaziv fungal sinüzit olgusu, literatür bilgileri eşliğinde tartışıldı.

## OLGU SUNUSU

### OLGU 1

35 yaşında bayan hasta, yüz sağ tarafında uyuşma ve şişlik şikayeti ile acil servise başvurdu. Tip 2 Diabetes mellitusu olan hastanın, acil servise başvurmadan 10 gün önce başka bir hastanede diabetik ketoasidoz nedeni ile tedavi gördüğü öğrenildi. Hastanın muayenesinde, yüzün sağ yarısında, jeneralize şişlik ve kızarıklık izlendi. Sağ göz kapağında şişlik ve pitozis mevcuttu. Sağ gözde total oftalmopleji olduğu ve sağ pupilin dilate olduğu görüldü. Hastanın yapılan laboratuvar incelemelerinde; beyaz küre 13,1 K/uL (4,4-11,3), Hb 8,9 g/dl (12,3-15,3), trombosit 607 K/uL (150-450), açlık kan şekeri 284 mg/dl (70-115), üre 72 mg/dl (10-50), kreatinin 1.68 mg/dl (0,6-1,3), sedimentasyon 87mm/h (0-12), CRP 16 mg/L (0-5) olarak bulundu. Yapılan manyetik rezonans incelemesinde, sağ kavernoöz sinüs trombozu, sağ internal karotid arter kavernoöz segmentte oklüzyon tespit edildi. Paranazal sinüs tomografisinde sağ maksiler sinüs medial duvarda ve lamina papriceada destrüksiyona neden olarak orbita inferioruna uzanım gösteren, posteriorda pterigoid kemik yapıları tutan ve pterigoid fissürü dolduran heterojen kontrastlanan yumuşak doku dansitesinde lezyon tespit edildi.(Resim 1)

İletişim kurulacak yazar: Dr. Kürşat Murat Özcan, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4.KBB Kliniği, Ankara, Türkiye, Tel: +90 312 473 01 87 Faks: +90 E-mail: kursatmuratozcan@yahoo.com

Gönderilme tarihi: 28 Haziran 2007, revizyon gönderme tarihi : 13 Aralık 2007, yayın için kabul edilme tarihi: 14 Aralık 2007



**Resim 1:** Olgu 1'e ait preoperatif tomografide sağ ethmoid, maksiler, frontal sinüsler ve orbita tutulumu

Hastaya insülin, seftriakson, metronidazol, enoxaparine, lipozomal amfoterisin B başlandı. Hastaya endoskopik sinüs cerrahisi uygulandı. Cerrahi sırasında sağ orta meatusu dolduran ve ethmoid hücreleri destrükte eden, maksiler sinüsü dolduran, soluk gri renkli, frajil, fungus izlenimi veren kitle gözlemlendi. Ayrıca kitlenin maksilla medial duvarda ve lamina papriceada destrüksiyona neden olduğu gözlemlendi. Anterior ve posterior ethmoidektomi ile sfenoidotomi uygulanarak kitle çıkarıldı. (Resim 2)

Patolojik inceleme sonucu, mikst iltihabi hücre infiltrasyonu ve mantar enfeksiyonu, zigomikoz ile uyumlu olarak bulundu. Kan kültüründe E. Coli üredi, mantar kültüründe üreme olmadı. Daha sonra, temporal lopta abse gelişen hasta beyin cerrahi kliniği tarafından opere edilerek abse drenajı yapıldı. Lipozomal amfoterisin B 1 x 150 mg IV tedavisine 35 gün devam edildi. Hastanın tedavi sonrası 6.ay yapılan kontrolünde sağ gözde ameliyat öncesi mevcut olan görme kaybı dışında şikayeti olmadığı görüldü, diagnostik nazal endoskopide ethmoid kavitede minimal krutlanma dışında patoloji tespit edilmedi. Kontrol paranazal sinüs tomografisinde lezyon olmadığı görüldü.

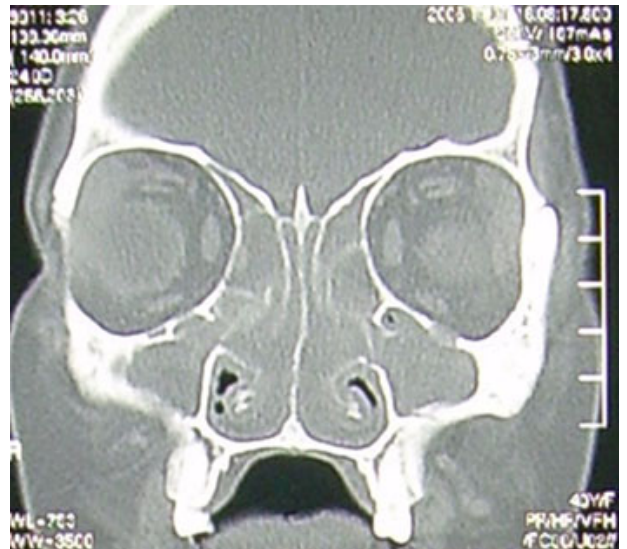
## OLGU 2

41 yaşında, bayan hasta, 10 gün önce başlayan baş ağrısı, bulantı-kusma, yüksek ateş şikayeti ile acil servise başvurdu. Bilinç bulanıklığı ve yüksek ateş tespit edilen hastaya yapılan tam kan sayımında beyaz küre 1.2 K/uL (4,4-11,3), nötrofil 0.1 K/uL (1,31-6,71), sedimantasyonu 96 mm/h (0-

12), CRP 200 mg/L (0-5) olarak tespit edildi ve nötropenik ateş tanısı ile dahiliye kliniğine yatırıldı. Parenteral imipenem, amikasin başlandı. Renal fonksiyonları bozuk olan hasta dialize alındı. Nöroloji kliniği tarafından istenen kranial MR'da, kranial patoloji izlenmemiş ancak paranazal sinüslerde yaygın enflamatuar sinyal değişiklikleri tespit edilmesi üzerine KBB kliniğine konsülte edildi. Paranazal sinüs bilgisayarlı tomografisinde, bilateral tüm sinüsleri tutan, heterojen dansitede yumuşak doku değerleri tespit edildi.(Resim 3)



**Resim 2:** Olgu 1'in endoskopik sinüs cerrahisi yapılarak çıkarılan nekrotik ve enfekte dokular



**Resim 3:** Olgu 2'ye ait preoperatif tomografide bilateral paranazal sinüslerdeki yumuşak doku dansiteleri

Yapılan endoskopik nazal muayenede tespit edilen yeşil -koyu renkli nekrotik dokulardan biopsi alındı. Patolojik inceleme sonucu aspergillus ile uyumlu mantar enfeksiyonu tespit edildi. Hastaya liposomal amfoterisin B başlandı. Endoskopik sinüs cerrahisi uygulandı. Lezyonun septumda



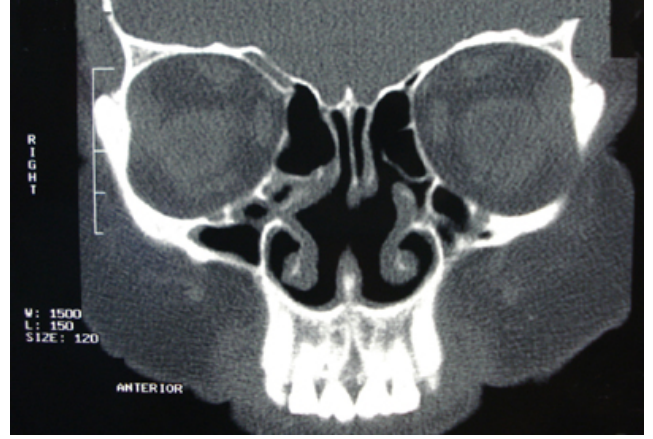
perforasyona, lamina papriceada da defekte neden olduğu gözlemlendi. Bilateral anterior ve posterior ethmoidektomi, sfenoidotomi yapıldı. Gönderilen dokuların patolojik incelemesi sonucu aspergillus enfeksiyonu ile uyumlu bulundu. Mantar kültüründe üreme olmadı. Postoperatif endoskopik pansumanlar ve Amfotericinli serumla lavaj yapıldı. Lipozomal amfoterisin B 1 x 100 mg IV tedavisi 30 güne tamamlandı. Postoperatif 4. ayında kontrol paranazal sinüs tomografisinde septum perforasyonu ve mukozal kalınlaşma dışında patoloji tespit edilmedi. (Resim 4) Postoperatif 4. ayında yapılan endoskopik muayenesinde krutlanma dışında patolojik doku tespit edilmedi.

### OLGU 3

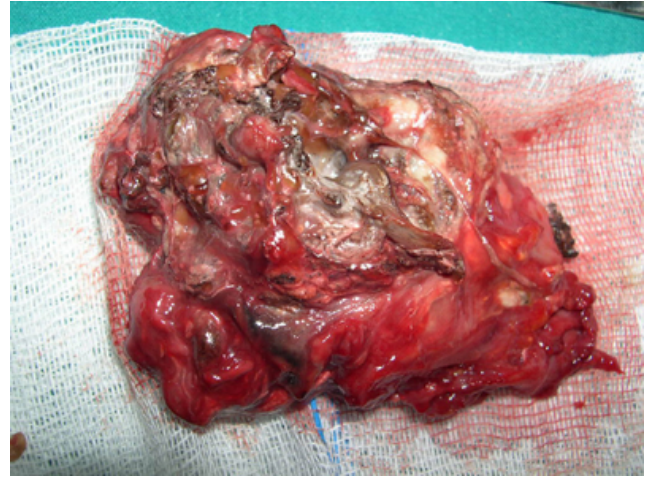
81 yaşında, erkek hasta, sağ gözde şişlik, yüzün sağ tarafında ağrı şikayeti ile acil servise başvurdu. Hasta başka bir merkezde 15 gün diabetik ketoasidoz nedeni ile tedavi edildiği ve fungal sinüzit şüphesi ile sevk edildiği öğrenildi. Hastanın özgeçmişinde tip 2 diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon mevcuttu. Yapılan muayenesinde, sağ periorbital ödem ve hiperemi izlendi. Orofaringks muayenesinde, sert damak ve yumuşak damak sağ yarısını destrükte eden nekrotik içerikli lezyon tespit edildi. Endoskopik nazal muayenede sağ orta meatusu dolduran, siyah renkli, nekrotik görünümde yumuşak doku mevcuttu. Göz muayenesinde sağ gözün nekrotik dokular tarafından destrükte olduğu görüldü. Hastanın yapılan laboratuvar incelemelerinde; Hb 7 g/dl (12,3-15,3), trombosit 197 K/uL (150-450), açlık kan şekeri 355 mg/dl (70-115), üre 119 mg/dl (10-50), kreatinin 1.19 mg/dl (0,6-1,3), sedimentasyon 28 mm/h (0-12), CRP 112 mg/L (0-5) olarak bulundu. Maksillofasial bilgisayarlı tomografide, sağ bulbus okuli boyutları azalmış ve konturları düzensizdi. Maksiler, ethmoid ve sfenoid sinüslerde yumuşak doku değerleri tespit edildi. Hastaya parenteral antibiyotik ve 1 x 150 mg IV lipozomal Amfotericin B başlandı. Burun içinden ve damaktaki lezyondan alınan biopsi sonucu nonspesifik iltihabi değişiklikler tespit edildi, kültürde ise *Acinebacter* üredi. Solunum arresti olan hasta entübe edilerek ventilatöre bağlandı. Hastaya orbital ekzenterasyon ve endoskopik sinüs cerrahisi yapıldı. Orbitanın tamamen enfekte nekrotik dokularla destrükte olduğu izlendi. (Resim 5)

Maksilla medial duvarı, orbita medial ve inferior duvarı, septumu destrükte eden enfekte, nekrotik dokuların ethmoid sinüsleri, maksiller sinüsleri, sfenoid sinüsü doldurduğu görüldü. Bilateral anterior ve posterior ethmoidektomi, sfenoidotomi ile birlikte patolojik dokular temizlendi. Patoloji sonucu mantar enfeksiyonu, mukor ile

uyumlu olarak tespit edildi. Postoperatif endoskopik pansumanlara ve parenteral antibiyotik ve antifungal tedaviye devam edildi. Hasta postoperatif 22. günde ex oldu.



**Resim 4:** Olgu 2'ye ait postoperatif tomografide septum perforasyonu ve paranazal sinüslerde mukozal kalınlaşma



**Resim 5:** Olgu 3'ün operasyon spesmeninde orbitanın nekrotik dokularla destrüksiyonu

### TARTIŞMA

Üst solunum yollarında, mukormikozis, ilk olarak 1885 yılında bildirilmiştir.<sup>4</sup> 1893 yılında ise sinüzit nedeni olarak *Aspergillus* enfeksiyonu tarif edilmiştir.<sup>5</sup> Rhinocerebral mukormikozis, fungal sinüzitin invaziv ayrı bir formu olarak 1957 yılında tarif edilmiştir.<sup>6</sup> deShazo ve ark.<sup>5</sup> 1997 yılında yayınladıkları makalede yeni bir klasifikasyon önermişlerdir. *Aspergillus flavus*un neden olduğu granülomlar etrafında dev hücreler, lenfositler plazma hücreleri ve histiositlerden oluşan bir histolojiye sahip daha önce kronik invaziv grup içinde kabul edilen hastalığın ayrı bir form olması gerektiğini belirten deShauza ve ark.<sup>5</sup>'nin önerdikleri yeni klasifikasyonda invaziv fungal sinüzitler:



- 1- Granülomatöz invaziv fungal sinüzit
- 2- Kronik invaziv fungal sinüzit
- 3- Akut fulminan fungal sinüzit olarak gruplara ayrılmıştır.

Bizim sunduğumuz 3 vakada akut fulminan fungal sinüzit grubundandır.

Akut fulminan grubun büyük bir kısmını mukormikozis olguları oluşturur. Zygomycetes sınıfından mucorales türünden mantarlar tarafından hastalık oluşturulur. Mucorales türüne ait ailelerden en sık mucorasea ailesi patojen olarak tespit edilir. Aynı türden Cunninghamellaceae, Mortierellaceae, Apophysomycaea gibi diğer ailelere ait mantarlarda nadir de olsa fungal sinüzit oluşturabilir. Mucoraceae ailesinden en sık Rhizopus, olmak üzere Absidia, Mucor, Rhizomucor cinsleri etken olarak gösterilmiştir.<sup>4</sup>

Mukormikozis 6 değişik klinik sendrom olarak ortaya çıkabilir; rinoserebral, pulmoner, gastrointestinal, santral sinir sistemi, kutanöz ve dissemine form. Bunlardan en sık görüleni rinoserebral mukormikozistir ve üç alt grubu vardır; rinomaksiller, rinoorbital, rinoorbitoserebral.<sup>2</sup> Bizim birinci olgumuz rinoorbitoserebral mukormikozis, ikinci olgumuz rinomaksiller Aspergillozis, üçüncü olgumuz ise rinoorbital mukormikozis olarak değerlendirildi.

Literatürde sunulan akut fulminan sinüzitli vakaların %70'inin ketoasidozda olan diabetikler olduğu görülmüştür.<sup>4</sup> Lösemi veya lenfoma nedeni ile kemoterapi gören hastalar ikinci sıklıkla görülen olgulardır. Ayrıca sirozu olan hastalar, multipl myelom, AIDS, böbrek yetmezliği olan dilalize giren fazla demir yüklemesi yapıldığı için Deferoxamin kullanan hastaların risk altında olduğu bildirilmiştir. Bütün bu predispozan hastalıklar yanında hiçbir hastalığı olmayan kişilerde de nadir de olsa görülebilir.<sup>4,7,8</sup> Bizim hastalarımızdan ikisi, kontrol altında olmayan diabet hastası idi ve ketoasidozları mevcuttu. Bir hastada ise nötropenik ateş mevcuttu.

Patogenezi, mukormikoziste karakteristik olarak, kan damarları, hifalar tarafından invaze edilir. Sekonder trombozis, infarksiyon ve embolizasyon olur. Klinikte, tutulmuş dokulardaki kanama azlığı ile kendini gösterir. İnfeksiyon, genellikle, nazal dokularda başlar, direk yayılım ile paranazal sinüslere ve orbitaya ilerler. İntrakranial tutulum ise hematojen yolla olur.<sup>3</sup>

Mukormikozis olgularında, sık görülen semptomlar; ateş(%44), nazal ülserasyon ve burunda siyah nekrotik doku(%38), periorbital veya fasial ödem (%34), görme bozuklukları(%30), baş ağrısı(%25) yüzde ağrı(%22)dır.<sup>9</sup> Bizim

vakalarımızdan ikisinde; yüzde ağrı, ödem ve görme bozukluğu, bir olguda ise bulantı, kusma, ateş ve sert damakta nekrotik doku mevcuttu.

Erken tanı ve tedavi hayati öneme sahiptir. Erken tanı için şüphelenilmesi gereken durumlar; sinüzitin mukormikozis için predispozan olan hastalıklarla birlikte olması, klinik bulgularla uyumlu olmayan ağrı, nekrotik nazal veya oral ülserler, kranial sinir tutulumu bulguları.<sup>3</sup>

Bilgisayarlı tomografi erken dönemde normal olabilir veya değişik sinüslerde heterojen yumuşak doku dansitesi içinde nadiren kalsifikasyon görülebilir.<sup>1</sup> Geç dönemde kemik destrüksiyonu göstermek için BT faydalıdır. İntrakranial ve orbital yapıların durumunu değerlendirmede MRI daha çok bilgi verir.<sup>9</sup>

Kesin tanı, doku örneklerinde fungus hifalarının görülmesi ile konur. Şüpheli nazal veya oral mukozal lezyonlardan biopsi alınmalıdır. Sürüntü ile örnek almak genellikle yetersiz kalır. Doku örnekleri alınmalı ve taze doku örnekleri incelenmelidir. Aspirasyon sitolojisi de tanıya yardımcı olabilir.<sup>7</sup> Ayrıca kalıcı kesitleri hematoksilin eozilin(HE), Gomori methanamine silver (GMS) ve periodic asid-Schiff (PAS) boyaları ile boyanması mantarları göstermede yardımcıdır. Ayrıca Sabourad's agar besi yerinde kültür yapılmalıdır.<sup>3</sup> Histopatolojik olarak geniş doku nekrozları arasında, geniş, şerit şeklinde, septasız, rastgele dallanan hifalar görülür.<sup>2</sup> Bizim olgularımızda tanı, histopatolojik olarak, mantar hifalarının görünmesi ile kondu. İki olgumuzda mukor, bir olgumuzda ise aspergillus tespit edildi.

İnvaziv fungal sinüzitlerde erken ve agresif tedavi gerekir. Tedavi zaman kaybetmeden predispozan hastalığın düzeltilmesini, agresif debridman yapmayı ve sistemik antifungal uygulamalarını içerir.<sup>11</sup> Sistemik antifungal olarak Amfotericin B, Mucoraceae grubu mantarlara etkili ajan olarak kullanılmaktadır. Amfotericin B'nin liposomal formları daha düşük yan etkileri olması nedeni ile tercih edilir.<sup>12</sup> Tüm nekrotik dokuların debridmanı, tedavide önemlidir.<sup>13</sup> Debridman sonrası antifungal solusyonlarla sahanın yıkanması veya antifungal solüsyon emdirilmiş tamponlar kullanılması önerilmiştir.<sup>10</sup> Hiperbarik oksijeninde tedavi de etkili olduğu bildirilmiştir. Hiperbarik oksijen tedavisinin direk fungisidal etkisinin olduğu, fungus çoğalmasını artıran lokal asidozu azalttığı, artmış oksijen basıncı ile lökosit ve makrofajların etkisini artırıp yara iyileşmesini sağladığı gösterilmiştir.<sup>10</sup> Biz de, 3 hastamızda predispozan faktör olarak düşünülen, diabet ve hematolojik



patolojilerin düzeltilmesi için gerekli tedavileri yapıldı, sistemik Amfotericin B uygulandı, cerrahi olarak debridman yapıldı.

### SONUÇ

Ketoasidozu olan Diabetik hastalar başta olmak üzere immün yetmezliği olan hastalarda, sinüzit bulguları görüldüğünde fungal sinüzit akılda bulundurulmalıdır. Klinikle uyumsuz ağrı şikayeti olan, görme problemleri olan, nazal veya oral mukozada nekrotik dokular içeren ülsere lezyonları olan hastalar mutlaka radyolojik, mikrobiyolojik ve patolojik yönden araştırılarak tanı konulmalıdır. Görme kaybına neden olan hatta yaşamı tehdit eden invaziv fungal sinüzitlerde, vakit kaybetmeden hastanın genel durumu düzeltilmeli, sistemik antifungal başlanmalı ve mutlaka cerrahi debridman yapılmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Gupta AK, Mann SB, Khosla VK, Sastry KV, Hundal JS. Non-randomized comparison of surgical modalities for paranasal sinus mycoses with intracranial extension. *Mycoses*. 1999;42(4):225-30.
2. 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, 558-60, 562.
3. Warwar RE, Bullock JD. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis: a review. *Orbit*. 1998;17(4):237-245.
4. Ferguson BJ. Mucormycosis of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am*. 2000;33(2):349-65.
5. deShazo RD, O'Brien M, Chapin K, Soto-Aguilar M, Gardner L, Swain R. A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123(11):1181-8.
6. Dhong H, Lanza DC. Fungal Rhinosinusitis. In: Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ, eds. *Diseases of the sinuses*. Hamilton: B.C. Decker Inc, 2001;
7. Deshpande AH, Munshi MM. Rhinocerebral mucormycosis diagnosis by aspiration cytology. *Diagn Cytopathol*. 2000;23(2):97-100.
8. Moraru RA, Grossman ME. Palatal necrosis in an AIDS patient: a case of mucormycosis. *Cutis*. 2000;66(1):15-8.
9. Feeley MA, Righi PD, Davis TE, Greist A. Mucormycosis of the paranasal sinuses and septum. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;120(5):750.
10. Pelton RW, Peterson EA, Patel BC, Davis K. Successful treatment of rhino-orbital mucormycosis without exenteration: the use of multiple treatment modalities. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2001;17(1):62-6.
11. Liang KP, Tleyjeh IM, Wilson WR, Roberts GD, Temesgen Z. Rhino-orbitocerebral mucormycosis caused by *Apophysomyces elegans*. *J Clin Microbiol*. 2006;44(3):892-8.
12. Bhansali A, Sharma A, Kashyap A, Gupta A, Dash RJ. Mucor endophthalmitis. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(1):88-90.
13. Ketenci I, Unlu Y, Senturk M, Tuncer E. Indolent mucormycosis of the sphenoid sinus. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132(2):341-2.