

# Kranyumda Ağrılı Şişlik ile Gelen Aspergillus Osteomyelit Olgusu

## Osteomyelitis Presenting with Cranial Swelling

Katibe Başak Yıldız<sup>1</sup>, Dilek Yılmaz Çiftdoğan<sup>1</sup>, Semra Şen<sup>1</sup>, Okan Tuğral<sup>2</sup>, Fadıl Vardar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Özet

Aspergillozis, immun sistemi sağlam bireylerde görülmesi çok nadir, yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden bir mantar enfeksiyonudur. Aspergillus osteomyeliti sıklıkla immün baskılanmış olgularda görülen bir klinik durumdur. Ancak öncesinde sağlıklı olan bireylerde saptanması durumunda olgular altta yatan immün yetmezlikler açısından değerlendirilmelidir. Bu makalede kranyumda ağrılı şişlik yakınması ile gelen öncesinde sağlıklı, kronik granülomatöz hastalık ve aspergillus osteomyelit olan bir olgu sunulmaktadır. (*J Pediatr Inf 2012; 6: 106-8*)

**Anahtar kelimeler:** Aspergillus, osteomyelit, kronik granülomatöz hastalık, çocuk

### Abstract

Aspergillosis is a rare fungal infection with high morbidity and mortality. Aspergillus osteomyelitis occurs rarely and classically in children with immune suppressive disease. If there is no history of immune suppression, it is necessary to examine the predisposing factors. In this article, we present a healthy patient with pain in the cranium diagnosed with chronic granulomatous disease and aspergillus osteomyelitis. (*J Pediatr Inf 2012; 6: 106-8*)

**Key words:** Aspergillus, osteomyelitis, granulomatous disease, child

### Giriş

Aspergillozis, immun sistemi sağlam bireylerde görülmesi çok nadir, yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden bir mantar enfeksiyonudur. Nötropeni, kanser kemoterapisi, kortikosteroid kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, rölaps lösemi, kemik iliği transplantasyonu, kronik granülomatöz hastalık, damar içi kateter kullanımı, parenteral beslenme uygulanması aspergillus enfeksiyonunu için yatkınlık oluşturur (1). Aspergillozun klinik belirti ve bulguları organizmanın doku invazyonu ile harabiyetine ve konağı immün yanıtına bağlıdır. Çoğunlukla sinopulmoner yolu etkilemektedir. Aspergillus osteomyeliti oldukça nadir görülen bir durum olup osteomyelit genelde cerrahi ya da travmatik bir yaradan direkt yayılımla ya da uzak bir odaktan hematogen yolla gelerek oluşur ve mortalitesi yüksektir. En sık vertebra tutulumu görülür. Hastalarda ateş ve etkilenen bölgede ağrı ile hassasiyet vardır (2).

Tanı mantarın kültürde üretilmesi, dokuda tipik hif yapısının gösterilmesi, serolojik testler, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve radyoloji ile konulabilir (2). Aspergillus enfeksiyonlarının tedavisinde vorikanozal ilk tercihtir, alternatif tedavide amfoterisin-B, caspofungin, itrokonazole, posakonazol önerilir. Beyin apselerinde ve osteomyelitte antifungal tedavi ile cerrahi tedavi ön planda önerilmektedir (3).

### Olgu Sunumu

Dokuz yaşında erkek hasta kranyum verteks üzerinde ağrılı şişlikten biyopsi alınarak malignite ön tanısıyla hastanemize yatırıldı. Fizik bakıda kranyumda verteks üzerinde ağrı ve hassasiyet mevcuttu. Diğer sistem bakıları olağandı. Laboratuvar bulgularında hemoglobin 10.4 gr/dL, lökosit sayısı 9670 hücre/mm<sup>3</sup>, nötrofil sayısı 7800 hücre/mm<sup>3</sup>, trombosit 248000/mm<sup>3</sup> C-reaktif protein 1.21 mg/l, eritrosit sedimentasyon hızı 55 mm/saat idi. Biyopsi yerinde pürülan

**Geliş Tarihi/ Received:**

05.10.2011

**Kabul Tarihi/Accepted:**

19.05.2012

**Yazışma Adresi:**

**Correspondence**

**Address:**

Dr. Semra Şen  
Ege Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Çocuk  
Enfeksiyon Hastalıkları  
Bilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Tel.: +90 232 390 15 31  
E-posta:  
semrasen19@gmail.com

©Telif Hakkı 2012  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları  
Derneği - Makale metnine  
www.cocukenfeksiyon.com  
web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2012 by  
Pediatric Infectious Diseases  
Society - Available on-line at  
www.cocukenfeksiyon.com

doi:10.5152/ced.2012.30

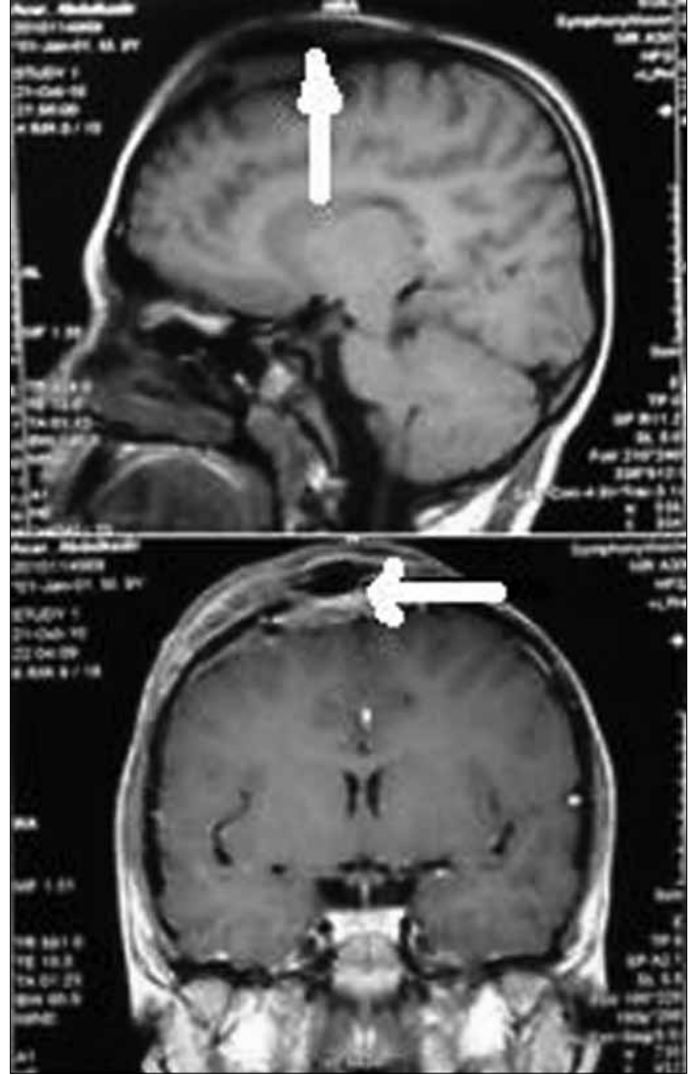
nitelikte akıntısı nedeniyle parenteral sefazolin tedavisi başlandı. Beyin cerrahisinde yapılan debridmanında pet-rozal kemik çevresinde siyah sulu koleksiyon, osteomye-lit ve apse olarak değerlendirilerek tedavisi klindamisin olarak değiştirildi. Histopatolojik incelemede granüloma-töz yangı ve küf mantarı hifleri izlendi. Koleksiyon kültüründe *Aspergillus fumigatus* üremesi saptandı. Kranyal tomografide apse lehine yorumlandı. Hastaya parenteral vorikonazol tedavisi eklendi. Olgunun immunglobulinleri normal olarak saptandı. Anti-HIV, lenfosit subset normal olarak saptandı. Phagoburst testinde FMLP: %3.75, PMA: %44.97, *O. E. coli*: %98.6 olarak saptandı. Olgu kronik granülomatöz hastalık zemininde gelişen aspergil-lus osteomyieliti olarak değerlendirildi. İzleminde yakın-maları gerileyen ve tekrarlamayan hastanın almakta oldu-ğu parenteral vorikonazol ardışık tedaviye geçilerek 6. haftada sonlandırıldı ve kronik granülomatöz hastalığa yönelik profilaksiye alındı (Şekil 1).

## Tartışma

İmmun sistemi sağlam olan bireylerde invaziv aspergillus enfeksiyonlarının görülmesi oldukça enderdir. *Aspergillus* türleri özellikle bağışıklık sisteminde sorun olan hastalarda ciddi enfeksiyonlara neden olurlar. *Aspergillus* enfeksiyonlarına karşı vücudun esas savunma sistemi makrofajlar ve nötrofillerdir. Makrofaj ve nötrofillerin sayısının azaldığı ya da fonksiyonlarının bozuldu-ğu durumlarda *Aspergillus spp* enfeksiyonlarına karşı yatkınlık artar (4). Bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların ve antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması bu enfeksiyonların önemini giderek arttırmaktadır. T-lenfosit sistem bozukluğunda enfeksiyonun görülme sıklığında artış olmakla birlikte klinik olarak büyük sorun oluşturan bir durum değildir. Nötropeni, kanser kemoterapisi, kortikosteroid kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, rölaps lösemi, kemik iliği transplantasyonu (KİT), kronik granülomatöz hastalık (KGH), kateter kullanımı, parenteral beslenme uygulanması invaziv aspergillus enfeksiyonunu için yatkınlık oluşturan durumlardır (5). *Aspergillus* çeşitli invaziv lokalize hastalık tablolarına ya da dissemine hastalığa neden olabilir (6-9).

Öncesinde büyüme gelişmesi normal olan, immün yetmezlik açısından tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olmayan olguda *aspergillus* osteomyieliti ve epidural apse gelişmesi nedeniyle yapılan immünolojik tetkiklerinde immunglobulinleri normal sınırlarda, phagoburst testinde phorbol myristate acetate (PMA) yanıtı çok düşük (Normal>%90) bulundu, Olgu KGH tanısı aldı.

Kronik Granülomatöz Hastalık (KGH), nikotin adenin nükleotid fosfat (NADPH) oksidaz kompleksindeki kalıtsal bozukluk sonucu tekrarlayan bakteriyel ve mantar enfeksiyonları ile karakterize bir hastalıktır (5, 10). Bu komp-



Şekil 1. Kranyal tomografisi apse lehine değerlendirilen aspergillus osteomyielitli olgu

leksteki bozukluk sonucu fagositozda görevli olan oksijen radikalleri üretilmez, katalaz pozitif bakteriler ve mantarların (*S. aureus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Aspergillus* ve *Candida* türleri) neden olduğu tekrarlayan enfeksiyonlar görülür (5). Fungal enfeksiyonlar KGH'da %20 sıklıkta görülür, bunların %70-80'nini *Aspergillus* türleri oluşturmaktadır (4-6). KGH hastalarının çoğunluğu ilk 5 yaşta sık tekrarlayan enfeksiyonlarla tanı almaktadır ancak bizim olgumuz gibi *Aspergillus* enfeksiyonu ile tanı alan KGH hastaları bildirilmektedir (10). Öncesinde büyüme gelişmesi normal olan, immün yetmezlik açısından tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olmayan olguda *aspergillus* osteomyieliti ve epidural apse gelişmesi nedeniyle yapılan immünolojik tetkiklerinde immunglobulinleri normal sınırlarda, fagositleri stimüle eden phorbol myristate acetate (PMA) ile stimüle nitroblue tetrazolium (NBT) test yanıtı çok düşük (Normal>%90) bulundu, bu bulgularla olgumuz KGH tanısı aldı.

Kronik granülomatöz hastalık X'e bağlı ve otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır. Tanı konma yaşı ortalama 2.5-3'tür. Yetişkin ve geç çocuklukta tanı konan olgular genellikle otozomal resesif, 5 yaş altında tanı konan olgular ise genellikle X'e bağlıdır ve prognozu daha kötüdür (11, 12).

Aspergillus enfeksiyonları KGH'da sık görülmektedir, aspergillus osteomyelitinin en sık tutulum yerleri vertebra korpusları ve intervertebral disklerdir, aspergillus bağlı epidural apse olgusu literatürde oldukça nadirdir (5, 7). Van den Berg ve ark. (4)'nın yaptığı 429 olguluk literatürdeki en geniş KGH serisinde 56 hastada 84 osteomyelit atağı görülmüş bunların %35'de Aspergillus izole edilmiştir. En sık kosta tutulumu, 2.sıklıkta vertebra ve 3.sıklıkta femur bildirilmiştir, kalvaryum kemiklerinde tutulum hiçbir olguda gözlenmemiştir. Aynı seride 31 olguda 38 beyin apsesi atağı görülmüş, %38'de Aspergillus saptanmıştır. Beyin apsesi nedeniyle 13 olgudan 4'ü exitus olmuş bu olguların üçünde etken Aspergillus saptanmıştır (4). Aspergillusun etken olduğu beyin apselerinde mortalite oldukça yüksektir, olgumuzda parenteral vorikonazol tedavisi ile tam düzelme sağlanmıştır.

KGH hastalarında beyin apsesi oldukça nadir görülmektedir, aspergillus bağlı beyin apseleri multifokal özellik göstermektedir, Patiroğlu ve ark. (10)'nın beyin tümörünü taklit eden aspergillus enfeksiyonu olgusunda tek odak belirtilmiş ve radyolojik ve klinik olarak beyin tümöründen ayırıcı tanıda zorluklar yaşanmıştır. Olgumuzda da apse tek odakta saptanmış olup parankimde değil epidural aralıktadır. Osteomyelit ve epidural apse birlikteliği gösteren olgu sayısı literatürde oldukça nadirdir, bildirilen olguların tümü spinal epidural apsedir (8). Kalvaryal kemiklerde osteomyelit ve buna bağlı epidural apse literatürde daha önce bildirilmemiştir.

Aspergillus enfeksiyonlarının tedavisinde vorikanozal ilk tercihtir, alternatif tedavide amfoterisin-B, caspofungin, itrokonazole, posakonazol önerilir. Beyin apselerinde ve osteomyelitte antifungal tedavi ile cerrahi tedavi ön planda önerilmektedir (3). Kronik granülomatöz hastalıkta cerrahi ve antifungal tedaviye yanıt vermeyen olgularda IFN-  $\gamma$  ve granülosit stimulan faktörler immun yanıtı güçlendirir. Kronik granülomatöz hastalıkta aspergillus profilaksisi için ilk tercih itrokanozoldür, bizim olgumuzda 6 haftalık vorikonazol tedavisi ardından itrokanazol ile profilaksiye alınmıştır (3, 12).

## Sonuç

Aspergillus osteomyeliti sıklıkla immün baskılanmış olgularda görülür. Aspergillus osteomyeliti tanısı alan çocuklar öncesinde sağlıklı olsalar bile mutlaka altta yatan immün yetmezlik açısından, immün yetmezlikler içerisinde de özellikle KGH açısından değerlendirilmelidir. Kronik Granülomatöz hastalıkta kalvaryal kemiklerinde osteomyelit ve buna bağlı epidural apse literatürde daha önce bildirilmemiştir.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

## Kaynaklar

1. İnce E, Çocuklarda İnvaziv Mantar Enfeksiyonlarının Klinik Belirtileri. J Pediatr Inf 2007; 1(Özel Sayı 1); 23-8.
2. Ayberkin E, Çiftçi E. Çocuklarda Aspergillus Enfeksiyonları. J Pediatr Inf 2009; 3: 118-25.
3. Walsh J T, Anaissie EJ, Denning DW ve ark. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases of America. Clinical Infectious Diseases 2008; 46: 327-60. [CrossRef]
4. Van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, et al. Chronic Granulomatous Disease: The European Experience. Plos One 2009; 4: 5234. [CrossRef]
5. Chang HM, Yu HH, Yang YH, et al. Successful Treatment of Aspergillus flavus Spondylodiscitis With Epidural Abscess in a Patient With Chronic Granulomatous Disease. Pediatr Infect Dis J 2012; 31: 100-1. [CrossRef]
6. Segal BH, Romani LR. Invasive Aspergillosis in Chronic Granulomatous Disease. Med Mycol 2009; 47: 282-90. [CrossRef]
7. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment Of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 46: 327-60. [CrossRef]
8. Gupta PK, Mahapatra AK, Gaiind R, Bhandari S, Musa MM, Lad SD. Aspergillus spinal epidural abscess. Pediatr Neurosurg 2001; 35: 18-23. [CrossRef]
9. Tew CW, Han FC, Jureen R, Tey BH. Aspergillus Vertebral Osteomyelitis and Epidural Abscess. Singapore Med J 2009; 50: 151-4.
10. Patiroglu T, Unal E, Yikilmaz A, Koker MY, Ozturk MK. Atypical Presentation of Chronic Granulomatous Disease in an Adolescent Boy With Frontal Lobe Located Aspergillus Abscess Mimicking Intracranial Tumor. Childs Nerv Syst 2010; 26: 149-54. [CrossRef]
11. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, et al. Chronic Granulomatous Disease. Report on a National Registry Of 368 Patients. Medicine (Baltimore) 2000; 79: 155-69. [CrossRef]
12. Dotis J, Roilides E. Osteomyelitis due to Aspergillus Species in Chronic Granulomatous Disease: an Update of the Literature. Mycoses 2011; 6: 686-96. [CrossRef]