

WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİLİ BİR HASTADA MANDİBULER İNATÇI ENFEKSİYON OLGUSU

A case of stubbornness infection in mandibula, in a patient with Waldenström
Macroglobulinemia

Şakir KATI*
Muhit Özcan***

Cahit ÜÇOK**
Selami TOPRAK****

ABSTRACT

Waldenström Macroglobulinemia (WM) is a rare disorder characterized by excessive IgM production resulting from neoplastic clonal proliferation of differentiated terminal B lymphocytes. This disorder is a lymphoplasmocytic lymphoma characterized by monoclonal IgM protein.

Osteomyelitis is a progressive disease characterized by destruction of bone tissue by a microorganism through infectious and inflammatory processes. It may involve only a part of the bone although medullary canal, periosteum, cortex, and adjacent soft tissues may all be involved by the disease process.

Musculoskeletal infections are rare in patients with WM. The septic arthritis cases in the previous literature are quite sparse and in studies osteomyelitis was observed at only one area at lumbal vertebral area.

In this study we assessed a stubbornness infection process in a patient with WM by treating her by extraction of the infectious teeth, antibiotherapy, anti-inflammatory agents, and hyperbaric oxygen therapy in the light of culture results. An improvement in panoramic film was observed after 7 months. The patient was free of her complaints, and a favorable outcome was achieved.

Key Words: Waldenström Macroglobulinemia, Stubbornness Infection.

ÖZET

Waldenström Makroglobulinemisi (WM), farklılaşmış terminal B lenfositlerin neoplastik klonal proliferasyonu, aşırı IgM üretimiyle karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Bu hastalık, monoklonal IgM proteiniyle karakterize lenfoplasmositik lenfomadır.

Osteomyelit ise; bir mikroorganizmanın enfeksiyöz ve inflamatuvar süreçler ile kemik dokuda hasar yaratması sonucu ortaya çıkan ilerleyici karakterde bir hastalıktır. Kemığın sadece bir bölümü tutulabildiği gibi, medüller kanal, periost, korteks, ve çevre yumuşak dokuların tümü bu tabloya katılabilir.

WM'li hastalarda muskuloskeletal enfeksiyonlar nadir görülür. Literatürde septik artrit vaka raporları oldukça nadirdir ve yayınlarda sadece bir bölgede lumbal vertebral bölgede osteomyelit görülmüştür.

Biz de bu çalışmada; WM'li bir hastada mandibulada gelişen inatçı enfeksiyon tablosunu, alınan kültürden edinilen bilgilerin ışığında, enfeksiyon kaynağı olan dişlerin çekimi, antibiyoterapi, anti-inflamatuvar ilaçların kullanılması ve hiperbarik oksijen tedavisi uygulaması ile değerlendirdik. 7. Ay sonundaki panoramik filme göre kemik dokuda iyileşmenin olduğu görülmüştür. Hastanın şikayetleri sona ermiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır.

Anahtar Sözcükler: Waldenström Makroglobulinemisi, İnatçı Enfeksiyon.

* Dt., Ankara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı.

** Prof. Dr., Ankara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı.

*** Dr., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı.

**** Yrd. Doç. Dr., Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı.

GİRİŞ

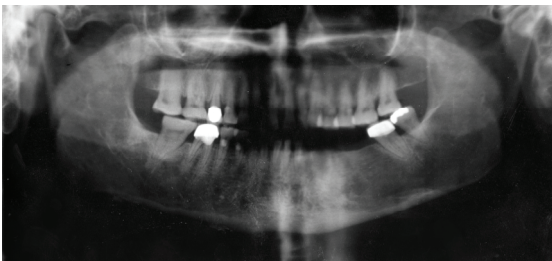
Waldenström Makroglobulinemisi (WM), farklılaşmış terminal B lenfositlerin neoplastik klonal proliferasyonu, aşırı IgM üretimiyle karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Bu durum genellikle yorgunluk, halsizlik, ağırlık kaybı, mukozal kanama gibi belirtilerle tipik olarak görülür. İlk defa 1944'te tanımlanan hastalığın bilinen komplikasyonları; hiperviskosite, Non-Hodkin lenfoma'ya dönüşüm, anemi ve hipofibrinojenemia'dır.(1)

WM'nin orijinal tanımlaması, Jan Gösta Waldenström tarafından iki hastada oronasal kanama, lenfadenopati, anemi, trombositopeni ile tanımlanmıştır.(2) Bu hastalık monoklonal IgM proteiniyle karakterize lenfoplasmatik lenfomadır.(3) Kemik iliği ve lenf nodları farklı aşamalarda matürasyonlardaki B öncüsü pleomorfik hücrelerin infiltrasyonu ile karakterizedir.(4)

WM'li hastalarda enkapsüle mikroorganizmaların yaptıkları enfeksiyon oranı yerel popülasyona göre daha fazla olduğu halde, muskuloskeletal enfeksiyonlar nadir görülür. Literatürde septik artrit vaka raporları oldukça nadirdir ve yayınlarda sadece bir bölgede lumbal vertebral bölgede osteomyelit görülmüştür.(5-6-7)

VAKA RAPORU

56 yaşındaki bayan hasta, mandibuler sol premolar bölgeden iltihabi sıvı akışı şikayetiyle, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na müracaat etmiştir. Hasta hikayesinden, şikayet bölgesinde bir cerrahi müdahale geçirdiği, ancak süpürasyonun 10 gündür devam ettiği öğrenildi. Bölgenin radyolojik incelenmesinde mandibuler sol premolar bölgede iyi sınırlı, radyolüsent bir alan görüldü(Resim 1).



Resim 1. Hastanın ilk geldiği andaki radyolojik görüntüsü

Hastamıza; 1990 yılında ektopik gebelik sonucu sol salpingoofektomi uygulanmış, hasta 1993 yılında, 35 yaşında iken erken menapoza girmiş, 2001 yılında 38 yaşında iken yükselmiş romatoid faktör (RF) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) düzeyleri ile ilişkilendirilerek eş zamanlı olarak osteoporoz ve romatoid artrit (RA) tanısı konmuştur.

Hastamıza farklı dozlarda prednizolon, siklosporin ve azatioprin verilmiştir. RA için ise kısa bir dönem metotreksat uygulanmıştır. Hasta 2005 yılına kadar sadece düşük doz prednizolon ile takip edilmiştir. Sonra kortikosteroid dozu azaltılmış ve leflunomid eklenmiştir.

Osteoporoz için, ilk olarak pamidronat disodyum (60 mg/gün, 1 gün / ay) verilmiş, daha sonra zoledronik asit (4 mg / gün, 1 gün/ay) ile devam edilmiştir. Bu tedavi tanı konulduğu ilk günden beri uygulanmıştır.

2001 yılında, serum IgM monoklonalitesinin, kemik iliğindeki lambda monoklonalitesi ile ilişkilendirilmesi ve plazma hücrelerinin %4 artışı tespit edilmiştir.

Hasta, takip sırasında ilk olarak önemi belirsiz monoklonal gammapati, sonra ise yanıcı tarzda makroglobulinemi olarak kabul edilmiştir. Daha sonra 2005 yılında kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapılmıştır. Bunun sonucundaki hematolojik çalışma ile, >%10 lenfoplazmatik hücreler ve serum IgM monoklonal gammapati bulguları elde edilip Waldenström Makroglobulinemi (WM) tanısı konmuştur.

Haziran 2007 yılına kadar uygulanan multiple plasmaphereses ile hiperviskozite semptomlarında elde edilen tatmin edici sonuçlar sayesinde hastaya ek bir kemoterapi uygulanması endikasyonu doğmamıştır.

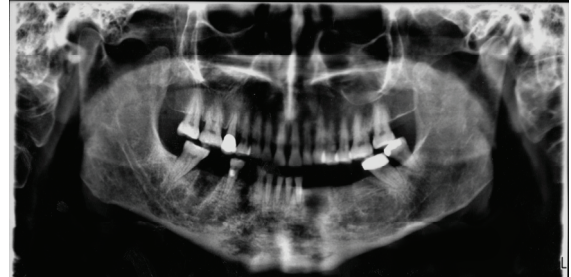
Ancak, bu tarih itibarıyla hasta, bir trafik kazası sonucu oluşan 12. Torakal vertebrada oluşan patlama kırığı sebebiyle posterior stabilizasyon ameliyatı olmuştur. Daha sonra hasta, görüntüleme tekniklerinin sonucu olduğu düşünülen kontrast nefropati sonucunda, akut böbrek yetmezliği ve sepsis tanıları ile yoğun bakım ünitesinde tedavi için hastaneye yatırılmış, aynı zamanda, hasta baş ağrısı şikayeti sebebiyle Nöroşirurji ile konsülte edilmiştir.

Bu süreçte bir serebral kitle / menengioma (?) tespit edilmiş ve takip edilmesi kararı alınmıştır. Bununla birlikte, hastanın anemisi daha da belirginleşmiş, ESR ve plazma viskozitesi artmış, periferik yayma üzerinde lenfoplazmasitik hücreler yaklaşık %50 oranında saptanmıştır. Bu durumun sonucunda 2-kloro-2'-deoksiadenosin (Cladribine, 2-CdA) tedavisi, 2 dönem, 2 aylık aralıklarla verilmiştir. Sonrasında bir kısmi yanıt gözlenmiş ve hasta yakın kontrollerle takip edilmiştir. 2 yıldan daha fazla süreyle hasta kısmi yanıt ve stabil hastalık ile takip edilmiştir.

WM için herhangi bir özel tedavi olmadan takip devam etmiştir. 2009 yılı sonunda hasta alt çenede ağrı şikayetiyle diş hekimine başvurmuştur. Muayene ve laboratuvar bulguları sonucunda, çenede manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikinin gerekli olduğu düşünülmüştür. Kemik iliğindeki yoğunluk değişiklikleri gözlenmiştir. Hasta hematoloji kliniğine sevk edilmiştir. WM için hiçbir tedavi planlanmayan hastada, ilk mandibuler osteonekroz endişeliydi ama yumuşak doku gelişimi sırasında önemli bir regresyon antibiyoterapi sonrasında çenesinin altında gözlenmiş ve herhangi bir müdahale olmadan izlem kararı alınmıştır. Kontrollerde hiçbir problem gözlenmemiş fakat 2011 yılı Temmuz ayında hastada hipogamaglobulinemi görülmüş ve iki doz enfeksiyon riski için intravenöz immunglobulin tedavisi uygulanmıştır. Biphosphonate tedavisi 2007 yılında durdurulmuş ve hasta RA açısından (inaktif hastalık durumu) halen remisyonda leflunomid 10 mg/gün ve deltacortil 5 mg/gün ile takip edilmiştir. Takip sırasında hastanın klinik ve laboratuvar sonuçları, WM açısından 2 yıl sonra istikrarlı bir hastalık durumunu ortaya koymuştur. Hasta tekrarlayan alt çene ağrısı ile diş hekimine sevk edilmiştir.

Hastanın klinik muayenesinde; sağ mandibuler 1. Molar dişinde lüksasyon olduğu, sol mandibuler premolar bölgesindeki operasyon alanından pü akışı olduğu ve yapılan vitalite testi sonucu da, sağ mandibuler 1. Premolar dişin devital olduğu görüldü. Süpürasyon bölgesinden alınan örnek üzerinde kültür incelemesi yapıldı ve mikroorganizma üremediği görüldü. Bunun üzerine hastaya ampicin olarak 1000 mg Amoxicilin günde 2

doz, 10 gün süreyle kullanıldı. Yapılan kontrolde şikayetleri geçen hasta, yaklaşık 1 ay sonra submental bölgede şişlik ve ağzında tat bozukluğu şikayetiyle tekrar kliniğimize geldi. Klinik muayenede submental bölgeye yapılan palpasyonda, mandibulanın sağ taraf lingualinde, premolar-molar bölgeden iki noktadan pü akışı olduğu görüldü. Sağ mandibuler 1. Premolar ve 1. Molar dişleri çekilen hastaya, 1000 mg Amoxicilin ve 550 mg Naproxen Sodyum, günde 2 doz, 10 gün süreyle kullanıldı. Dört ay sonra hasta tekrar süpürasyon şikayetiyle kliniğimize geldi, klinik olarak çekim soketlerinin kapandığı ancak sol mandibuler premolar bölgeden hala pü geldiği görüldü. Alınan örnekte Alfa Hemolitik Streptococcus ve Neisseria grubu bakterilerin ürediği görüldü. Yaklaşık olarak 7 aylık sürede radyografik olarak çekim soketlerinde iyileşme olmaması üzerine mandibuler inatçı enfeksiyon tanısı konan hastaya 2 Atm basınç altında, 36 seans hiperbarik oksijen tedavisi ve iki hafta Amoxicilin 1000 mg + Cyprofloksasin 500 mg kombine, iki hafta da Amoxicilin 1000 mg tek başına uygulandı (Resim 2).



Resim 2. Hastanın hiperbarik oksijen tedavisi önceki radyolojik görüntüsü

Hastanın postoperatif 7 aylık kontrolünde klinik olarak şikayetinin olmadığı ve radyolojik olarak kemik iyileşmesinin başladığı görüldü (Resim 3).



Resim 3. Hastanın hiperbarik oksijen tedavisi sonrası 7. ayın sonundaki radyolojik görüntüsü.

TARTIŞMA

WM, farklılaşmış terminal B lenfositlerin neoplastik klonal proliferasyonu, aşırı IgM üretimiyle karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Bu durum genellikle yorgunluk, halsizlik, ağırlık kaybı, mukozal kanama gibi belirtilerle tipik olarak görülür.(1) WM'li hastalarda muskuloskeletal enfeksiyonlar nadir görülür. Literatürde septik artrit vaka raporları oldukça nadirdir ve yayınlarda sadece bir bölgede lomber vertebral bölgede osteomyelit görülmüştür.(5-6-7)

Osteomyelit; bir mikroorganizmanın enfeksiyöz ve inflamatuvar süreçler ile kemik dokuda hasar yaratması sonucu ortaya çıkan ilerleyici karakterde bir hastalıktır.(8-9) Kemikğin sadece bir bölümü tutulabildiği gibi, medüller kanal, periost, korteks ve çevre yumuşak dokuların tümü bu tabloya katılabilir.

Kronik olgularda enfekte ve nekroze kemikğin (sekestr) reaktif olarak gelişen kemik dokuyla (involutrum) çevrelenmesi söz konusudur. Bu bölge kanlanması bozulmuş bir mikroorganizma yatağı halindedir. Bütün devitalize kemikler sekestr haline gelmez. Bir kısmı osteoklastlar tarafından rezorbe edilerek revaskularize sahalar haline gelir. Sekestrdeki Haversian kanalları enfekte granülasyon dokusu ile tıkanmıştır. Bu bölgenin üzerindeki periost dokusu da kalınlaşmış ve skar halini almıştır.(10-11)

Kemik dokusunun harabiyetinden üç mekanizma sorumlu tutulur(12);

1. Bakterinin salgıladığı endotoksinlerin yaptığı hasar (bakteriyel lipopolisakkarit).
2. Bakterinin osteoklastik aktiviteyi tetiklemesi.
3. Kemik matriks sentezinin engellenmesi.

Önceleri osteomyelit sonrası gelişen kemik hasarında enfeksiyöz mekanizmaların daha etkin olduğu sanılıyordu. Fakat günümüzde mikroorganizmanın tetiklediği inflamatuvar yanıtın kemik hasarındaki rolü açıkça ortaya kondu. Bu mekanizmalarda, konağın bağışıklık sistemine ait makrofajlardan ve bakteriyel lipopolisakkarit ile stimüle edilmiş osteoblastlardan salınan IL-1, IL-6, IL-11, nitrik oksit ve TNF gibi sitokinler rol oynar.(13-

14) Bu inflamatuvar sürecin en iyi kanıtı, in vitro deneylerde kemik hasarının siklooksijenaz enzim inhibisyonu ve anti IL-1 serumu ile engellenebilmiş olmasıdır. İnflamasyonun diğer bir kolu olan lökotrienlerin de osteoklastik aktiviteyi arttırdığı ve lökotrien yolağının 5-lipoksijenaz enzim inhibisyonu ile bloke edilmesi sonucunda kemik rezorbsiyonunda azalma olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden klinik uygulamalarda antibiyotik ile kombine anti-inflamatuvar ajanların verilmesi tedavinin başarısını arttıracaktır.(15-16)

Son zamanlarda hiperbarik oksijen tedavisinin, yapılan antibiyoterapiye ek olarak kullanılmasının faydalı olduğu belirtilmektedir. Enfekte dokuların olduğu bölgede lokal direnci artırdığı, makrofaj göçünü hızlandırdığı, dokunun oksijenlenmesini artırıp, neovaskülerizasyonu sağladığı ve bakterisidal etki gösterdiği bilinmektedir.(17-18)

Biz de bu çalışmada; WM'li bir hastada mandibulada gelişen inatçı enfeksiyon tablosunu, alınan kültürden edinilen bilgilerin ışığında, enfeksiyon kaynağı olan dişlerin çekimi, antibiyoterapi, anti-inflamatuvar ilaçların kullanılması ve hiperbarik oksijen tedavisi uygulaması ile değerlendirdik. 7. Ay sonundaki panoramik filme göre iyileşmenin olduğu görülmüştür. Hastanın şikayetleri bitmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır.

REFERANSLAR

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.
2. Waldenström J. Macroglobulinemia. Acta Haematol 1958;20:33-39
3. Vitolo U, Ferreri AJ, Montoto S. Lymphoplasmacytic lymphoma- Waldenström's Macroglobulinemia . Crit rev Oncol Hematol 2008;67:172-185
4. Pangalis GA, Angelopoulou MK, Vasilakopoulos TP, et al. B-chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic lymphoma, and lymphoplasmacytic lymphoma, including Waldenström's macroglobulinemia: A clinical, morphologic, and biologic specturum of

similar disorders. *Semin Hematol* 1999;36:104-114

5. Taylor PW, Fischbein LC. Septic arthritis in Waldenström's macroglobulinemia. *J Rheumatol*. 1994;21:776-7.

6. Singwe-Ngandeu M, Buchs N, Rohner P, Gabay C. Waldenström's disease complicated by recurrent meningococcal arthritis. *J Clin Microbiol*. 2001;39:3013-4.

7. Apisarntharak A, Razavi B, Bailey T. Disseminated *Nocardia asteroides* presenting as pulmonary non-caseating granulomas in a patient with Waldenström macroglobulinemia. *Infection*. 2002;30:38-40.

8. Lazzarini L, Mader JT, Calhoun JH: Osteomyelitis in long bones. *J Bone Joint Surg* 2004, 86-A(10):2305-18.

9. Mader JT: Animal models of osteomyelitis. *Am J Med* 1985,78(suppl 6B):213-7.

10. Lew DP, Waldvogel FA: Osteomyelitis. *N Engl J Med* 1997,336(14):999-1007.

11. Evans RP, Nelson CL, Lange TA: Pathophysiology of Osteomyelitis. In: *Surgery of the musculoskeletal system*, McCollister Ewerts (ed), Churchill Livingstone, 1990, s:19-35.

12. Nair SP, Meghji S, Wilson M, Reddi K, White P, Henderson B: Bacterially induced bone destruction: mechanisms and misconceptions. *Infect Immun* 1996, 64(7):2371-80.

13. Millar SJ, Goldstein EG, Levine MJ, Hausmann E: Modulation of bone metabolism by two chemically distinct lipopolysaccharide fractions from *Bacteroides gingivalis*. *Infect Immun* 1986, 51(1):302-6.

14. Riancho JA, Salas E, Zarrabeitia MT, Olmos JM, Amado JA, Fernandez-Luna JL, Gonzalez-Macias J: Expression and functional role of nitric oxide synthase in osteoblast-like cells. *J Bone Miner Res* 1995, 10(3):439-46.

15. Ishihara Y, Nishihara T, Maki E, Noguchi T, Koga T: Role of interleukin-1 and prostaglandin in vitro bone resorption induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* lipopolysaccharide. *J Periodontal Res* 1991, 26(3 Pt 1):155-60.

16. Franchi-Miller C, Saffar JL: The 5-lipoxygenase inhibitor BWA4C impairs osteoclastic resorption in a synchronized model of bone remodeling. *Bone* 1995, 17(2):185-91.

17. Lew DP, Waldvogel FA: Osteomyelitis. *Lancet* 2004,364(9431):369-79.

18. Wang J, Li F, Calhoun JH, Mader JT: The role and effectiveness of adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the management of musculoskeletal disorders. *J Postgrad Med* 2002,48(3):226-31.

Yazışma Adresi:

Dt. Şakir KATI

Ankara Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

06500-Beşevler / ANKARA

Tel: 05354906886

e-posta: sakir_kati@yahoo.co.uk