

MANDİBULAR ASPERGİLLOZ : NADİR BİR OSTEOMYELIT OLGUSU

*Nurdan ÖZTÜRK, *Burak ERSOY, *Ahmet SÖNMEZ, *Özhan ÇELEBİLER, *Ayhan NUMANOĞLU

*Marmara Üniversitesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı

ÖZET

Aspergillus türü saprofit mantarlardan olup, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda enfeksiyon kaynağı olarak bilinmektedir. Aspergillus genellikle solunum sistemini tutmakta ve kemik invazyonu nadir olarak gözlenmektedir. Literatürde mandibulanın aspergillus türü ile osteomyeliti yalnız iki vakada bildirilmiştir. Tedavi seçenekleri arasında en yaygın kullanılanı antimikrobiyal tedavinin cerrahi ile kombinasyonudur. Burada, multipl myelom tedavisi için immünsüpresif terapi altında olan ve mandibulasında aspergilloz gelişen bir hasta bildirilmektedir.

Anahtar Kelimeler:Aspergilloz, mandibula, osteomyelit, aspergillus

ASPERGILLOSIS OF MANDIBLE : A RARE CASE OF OSTEOMYELITIS

ABSTRACT

Aspergillus species are saprophyticus fungi which may be the cause of infection predominantly in immunocompromised hosts. Aspergillosis is usually manifested in the respiratory system and bone involvement is rarely encountered. Osteomyelitis of the mandible with aspergillus species has been reported in only two cases in the literature. Treatment mainly consists of antimicrobial therapy in combination with surgery. We report a case of aspergillosis of the mandible in a patient who was under immunosuppressive treatment for multiple myeloma at the time of diagnosis.

Keywords:Aspergillosis, mandible, osteomyelitis,aspergillus

GİRİŞ

Aspergilloz, immün sistemi baskılanmış hastalıklarda sık olarak karşılaşılan fırsatçı bir enfeksiyondur.^{1,2} Sitotoksik ve immünsüpresif tedavilerin uygulanma sıklığındaki artışa paralel olarak son yıllarda bu hastalığın insidansında belirgin bir artış kaydedilmiştir.²⁻⁴ Sistemik aspergillozda en sık tutulan organ akciğerlerdir. Çok çeşitli sistem tutulumları gözlemlenmekle birlikte osteomyelite nadir olarak rastlanılmaktadır.^{3,5} Literatürde aspergillus türleri ile oluşan mandibula enfeksiyonu sadece iki olguda bildirilmiştir.^{6,7} Multipl myelom tanısıyla immünsüpresif tedavi aldığı bilinen ve mandibulasında aspergilloz gelişen bir hasta sunulmaktadır.

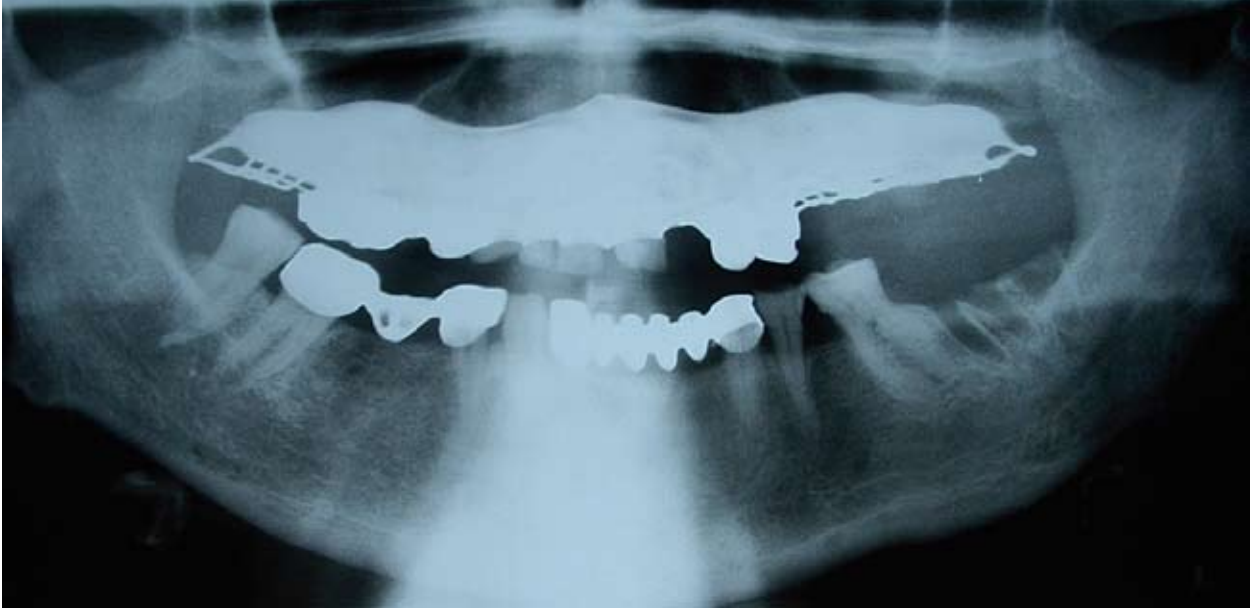
OLGU SUNUMU

74 yaşında kadın hasta, mandibulada sol üçüncü azı dişinin arkasında 3 ay önce başlayan ve ağrı kesicilere yanıt vermeyen bir ağrı şikayetiyle polikliniğe başvurdu. Hastanın hikayesinde 2 ay önce bir diş polikliniğinde aynı bölgeden iki dişin çekilmiş olduğu, sonrasında hastanın üç hafta süreyle antibiyotik ve analjezik tedavisi gördüğü

ve şikayetlerinde gerileme olmaması üzerine ileri tetkik ve tedavi amacıyla kliniğimize yönlendirildiği öğrenildi.

Hastanın özgeçmişinde iki yıl önce multipl myelom tanısı almış ve sonuncusu altı hafta önce tamamlanan toplam 16 kür kemoterapi görmüş olduğu tespit edildi. Buna ek olarak konsültasyon sırasında hastanın aralıklı siklofosamid ve steroid tedavisine devam ediyor olması hastada immün sistemin baskılandığını düşündürmekteydi.

Ağız içi muayenesinde mandibulada sol üçüncü azı dişine uyan bölgenin arkasında kemik ekspozisyonuna yol açan düzensiz görünümlü mukoza defekti tespit edildi ve palpasyonla hastada hassasiyet ve ağrı şikayetleri olduğu kaydedildi. Kranial ve panoramik grafilerde herhangi bir patoloji saptanmadı (Resim1). Ekspoze olan kemikten ve etrafındaki nekrotik mukozadan alınan panç biyopsinin patolojik incelemesi sonucunda mandibular aspergilloz ve mukozada epitel hiperplazisi tespit edildi. Bu bulgunun ışığında hastanın kullanmakta olduğu kemoterapötik ajanlara son verilerek operasyon



Resim 1: Preoperatif panoramik grafi

planlandı. Genel anestezi altında sağlıklı medulla ile karşılaşıncaya kadar ekspoze kemik kürete edildi ve mandibulada sol birinci azı dişi çekildi. Kürete edilen materyalden alınan örnekler uygun besiyerlerine ekildi ancak kültürde aspergilloz lehine bir üreme saptanılmadı. 3 ay boyunca devam etmek üzere günlük 400 mg itrakonazol tedavisine başlandı ve hasta taburcu edildi (Resim2).

Düzenli olarak poliklinikten takip edilen hastanın operasyon alanında enfeksiyon bulguları geriledi ve iyileşmenin tamamlandığı izlendi. Hasta dördüncü aydan sonra takipten çıktı.

TARTIŞMA

Saprofitik bir mantar türü olan *Aspergillus*'ün immün sistemi baskılanmış hastalarda patojenik özellik kazandığı bilinmektedir.² Ancak *aspergillus* tamamen sağlıklı bireylerde de nadir olarak primer enfeksiyona yol açabilmektedir.⁸ Doğada toprakta bol miktarda bulunan bu mantar, konidialarının inhalasyon yoluyla alınması sonucunda insan vücuduna girebilmektedir.^{2,9} *Aspergillus* enfeksiyonunda en sık tutulan bölge olan solunum sistemi aynı zamanda ana yayılım odağını oluşturmaktadır.³⁻⁵ Enfekte dokulardan en sık izole edilen türlerin *aspergillus fumigatus* ve *aspergillus flavus* olduğu bilinmektedir.³

Fırsatçı enfeksiyonlara genellikle yoğun steroid, antibiyotik ve sitostatik tedavilere bağlı olarak ya da nötrojeni gelişimi sonrasında rastlanmaktadır.¹⁰⁻¹² *Aspergilloz* riski taşıyan hastalar arasında, immünsüpresif tedavi gören kemik iliği nakli hastaları, kemoterapi alan hastalar ve aplastik anemi, nötrojeni yada immün yetmezlik sendromu (AIDS) gelişen hastalar yer almaktadır.^{1,2} Sunulan olguda hastanın tanı sırasında multipl myelom hastası olduğu, siklofosamid ve steroid tedavisi görmekte olduğu ancak nötropenisinin bulunmadığı bilinmektedir. Nötrojeni gelişen yada steroid tedavisi almakta olan hastalarda sık karşılaşılan *aspergilloz*un multipl myelom ile birlikteliği çok az sayıda

olguda bildirilmiştir.^{11,13} Yapılan bir çalışmada fungal enfeksiyonların en sık lösemi hastalarında görüldüğü, multipl myelom olgularının ise sadece %4.62'sinde mantar enfeksiyonlarının tespit edildiği ortaya konulmuştur.⁴

Son yıllarda *aspergilloz* insidansında kaydedilen artışın çeşitli nedenlere bağlı olabileceği düşünülmektedir.² Herşeyden önce sitotoksik ve immünsüpresif tedavi rejimleri artık daha geniş çevreler tarafından kullanılmakta ve bu tedavilerin yoğunluğunda belirgin bir artış yaşanmaktadır.²⁻⁴ Ayrıca immünsüpresif hastalıklarda sağkalımın artmasına bağlı olarak fırsatçı enfeksiyonların görülme sıklığında artış gözlenmektedir.³ Genellikle fırsatçı patojenin izole edilmesinde zorluklar yaşanmakla birlikte her geçen gün daha duyarlı ve özgül tanı testleri kullanıma sunulmaktadır.^{2,14} Son olarak hekimlerin artık fırsatçı enfeksiyonları daha dikkatli bir şekilde teşhis ediyor olmalarının da insidanstaki bu artışa katkısı olduğu düşünülmektedir.

Aspergilloz genellikle solunum sisteminde üç farklı klinik tutulum göstermektedir; allerjik bronkopulmoner *aspergilloz*, *aspergillom* ve sistemik varyantı oluşturan invazif *aspergilloz*.² Akciğer parankiminde gelişen hastalığa nazaran diğer tüm bölgelerde *aspergillus* türüne bağlı enfeksiyonlara daha nadir olarak rastlanılmaktadır.³ Ancak yine de paranazal sinüsler, santral sinir sistemi, üst solunum yolları, iskelet sistemi, üriner sistem, kardiyovasküler sistem, cilt, kulak ve göz gibi vücudun hemen hemen her köşesinde *aspergilloz* görülebilmektedir.³ Diyalize giren bazı hastaların periton sıvılarında da *aspergilloz* izole edilmiştir.¹⁵

Kısa süre önce gerçekleştirilen bir literatür taramasında, toplam 3729 invazif *aspergilloz* olgusundan sadece 59 tanesinde (%1.58) kemik tutulumunun olduğu ortaya çıkartılmıştır.⁵ Bir başka çalışmada toplam 322 olgunun 18 tanesinde kemikte enfeksiyonun mevcut olduğu bildirilmiştir.¹⁶ *Aspergillus* türlerine bağlı osteomyelite nadir olarak rastlanılmaktadır, mandibula tutulumu ise daha da nadir olarak bildirilmiştir. Vertebra,



Resim 2: Postoperatif kraniyal grafi

paranasal sinüsler ve maksillofasiyal kemiklerde enfeksiyon gelişimine rastlanılmakla birlikte mandibula tutulumuna ilişkin literatürde sadece iki olgu yer almaktadır.^{6,7}

Aspergillus türleri direk yayılım, travmatik yaralanma, cerrahi müdahale sırasında inokülasyon yada hematojen yayılım gibi yollardan kemiğe invazyon gösterebilmektedir.³ İmmün sistemi baskılanmış hastalarda kemik enfeksiyonuna çoğunlukla bir başka odaktan hematojen yayılım sebep olmaktadır.¹⁷ Sunulan olgudaki hastanın öyküsünde invazif mantar enfeksiyonu düşündürten bir bulgu yer almamaktadır. Ancak bu durum invazif aspergillozun ekarte edilmesi için yeterli görülmemektedir zira mantar enfeksiyonlarında sistemik semptomların nonspesifik olduğu ve laboratuvar testlerinin nadiren pozitif sonuçlandığı geniş çevreler tarafından kabul edilmiş durumdadır.^{12,18} Her ne kadar sunulan olguda yayılıma yol açan esas odak saptanamamışsa da kemik invazyonuna büyük olasılıkla hematojen yayılımın yol açtığı düşünülmektedir.

Kesin tanı, uygun olarak toplanan örneklerin mikrobiyolojik ve patolojik incelemelerinin sonucuna göre konulabilmektedir.⁷ Fungal analize uygun çeşitli testler ve kültür ortamları mevcut olmakla birlikte organizmanın izole edilmesinde genellikle zorluk yaşanmaktadır, bu nedenle direk patolojik inceleme daha güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir.^{4,12,17} Herşeye rağmen mantarın varlığını ortaya koyan bulgular sadece tanıyı desteklemek amacıyla kullanılmakta ancak kesin bir kanıt olarak kabul edilmemektedir.¹²

Aspergilloz tedavisinde çeşitli tedavi kombinasyonlarından bahsedilmekte ve özellikle

amfoterisin B – itraconazol kombinasyonunun üzerinde durulmaktadır.¹⁷ Klinik bir çalışmada varikonazolün de tedavide etkili olduğu bildirilmiştir.¹⁶ Aspergillus türlerine bağlı osteomyelitin tedavisinde uzun süreli sistemik antifungal tedaviye cerrahi debridmanın da eklenmesi gerekli görülmektedir.^{3,7,16,17} Kısa bir süre önce gerçekleştirilen literatür taramasında, amfoterisin - flusitozin kombinasyonuna ya da sadece itraconazol tedavisine cerrahi müdahalenin de eklendiği osteomyelit olgularında bu uygulamanın etkin bir tedavi sağladığı gösterilmiştir.¹⁷ Hastanın bağışıklık sisteminin durumu ve altta yatan hastalık da sonuç üzerinde etkili olmaktadır.^{3,16} Organizmanın hızla çoğalma ve damarları invaze etme eğiliminde olması nedeniyle hastalık genellikle ilerleyici bir seyir sergilemekte ve tedaviye direnç göstermektedir.³ Steroid tedavisine ara verilmesi ya da nötropeninin düzeltilmesi gibi predispozan faktörlerin kontrol altına alınması, tedavi sonrasında elde edilecek sonuç belirleyen en önemli faktör olarak kabul edilmektedir.³

Sekestre kemik parçaları antimikrobiyal tedaviye direnç göstermektedir, bu nedenle enfeksiyonun etkin bir şekilde eradike edilebilmesi için geniş rezeksiyonlara ya da tekrarlayıcı küretaj seanslarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu hastalarda medikal tedavi tek başına yeterli olmamakta ve vakit kaybedilmeden cerrahi müdahalede bulunulması önerilmektedir.^{7,17} Tedaviye yanıt alınamayan olgularda son çare olarak mandibulektomi düşünülebilir.

NURDAN ÖZTÜRK
TOPHANELİOĞLU CADDESİ, MARMARA
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ, 13/15
PLASTİK REKONSTRÜKTİF CERRAHİ DEPARTMANI,
ALTUNİZADE/ÜSKÜDAR, İSTANBUL
Tel: 0555 4627492
Faks: 0216 3267722
Email : nurdanbiskin@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L; Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors; Blood, 2002;100; 4358.
2. Latge JP; Aspergillus fumigatus and aspergillosis; Clin Microbiol Rev, 1999;12;310.
3. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, et al; Practice guidelines for diseases caused by Aspergillus. Infectious Diseases Society of America; Clin Infect Dis, 2000;30; 696.
4. Hotchi M, Okada M, Nasu T; Present state of fungal infections in autopsy cases in Japan; Am J Clin Pathol, 1980;74; 410.
5. Steinbach WJ, Stevens DA, Denning DW; Combination and sequential antifungal therapy for invasive aspergillosis: review of published in vitro and in vivo interactions and 6281 clinical cases from 1966 to 2001; Clin Infect Dis, 37 Suppl 2003;3; S188.
6. Sandhu S, Kaur T; Aspergillosis: a rare case

- of secondary delayed mandibular involvement; *Quintessence Int*, 2003;34;139.
7. Hovi L, Saarinen UM, Donner U, Lindqvist C; Opportunistic osteomyelitis in the jaws of children on immunosuppressive chemotherapy; *J Pediatr Hematol Oncol*, 1996;18; 90.
 8. Martinson FD, Alli AF, Clark BM; Aspergilloma of the ethmoid; *J Laryngol Otol*, 1970;84; 857.
 9. Amonoo-Kuofi K, Tostevin P, Knight JR; Aspergillus mastoiditis in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report; *Skull Base*, 2005;15;109.
 10. Rode M, Podboj J, Kogoj-Rode M; Sinus maxillaris mycetoma of odontogenic origin: case report; *Braz Dent J*, 2004;15; 248.
 11. Lortholary O, Ascioğlu S, Moreau P, Herbrecht R, Marinus A, Casassus P, et al; Invasive aspergillosis as an opportunistic infection in nonallografted patients with multiple myeloma: a European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the Intergroupe Français du Myelome; *Clin Infect Dis*, 2000;30; 41.
 12. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al; Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus; *Clin Infect Dis*, 2002;34; 7.
 13. Mukunyadzi P, Bardales RH, Wilson CS, Sawyer JR, Stanley MW; Soft tissue masses in patients with multiple myeloma: a fine-needle aspiration study of 30 cases with flow cytometry and clinical correlation; *Cancer*, 2001;93; 257.
 14. Kawamura S, Maesaki S, Noda T, Hirakata Y, Tomono K, Tashiro T, et al; Comparison between PCR and detection of antigen in sera for diagnosis of pulmonary aspergillosis; *J Clin Microbiol*, 1999;37; 218.
 15. Scotter JM, Stevens JM, Chambers ST, Lynn KL, Patton WN; Diagnosis of aspergillus peritonitis in a renal dialysis patient by PCR and galactomannan detection; *J Clin Pathol*, 2004;57; 662.
 16. Mouas H, Lutsar I, Dupont B, Fain O, Herbrecht R, Lescure FX, et al; Voriconazole for invasive bone aspergillosis: a world wide experience of 20 cases; *Clin Infect Dis*, 2005;40;114.
 17. Kirby A, Hassan I, Burnie J; Recommendations for managing Aspergillus osteomyelitis and joint infections based on a review of the literature; *J Infect*, 2006;52;405.
 18. Pinel C, Fricker-Hidalgo H, Lebeau B, Garban F, Hamidfar R, Ambroise-Thomas P, et al; Detection of circulating Aspergillus fumigatus galactomannan: value and limits of the Platelia test for diagnosing invasive aspergillosis; *J Clin Microbiol*, 2003;41; 2184.