

VORİKONAZOL İLE TEDAVİ EDİLEN *ASPERGILLUS FUMIGATUS*'A BAĞLI SPONDİLODİSKİT OLGUSU*

Selin BARDAK-ÖZCEM¹, Derya ÇAĞLAYAN-SERİN¹, Serhat UYSAL¹, Sedat ÇAĞLI²,
Hüsnü PULLUKÇU¹, Meltem IŞIKGÖZ-TAŞBAKAN¹, Bilgin ARDA¹, Tansu YAMAZHAN¹,
Dilek METİN³, Sercan ULUSOY¹, Oğuz Reşat SİPAHİ¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, İZMİR

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Aspergillus spp., yeryüzünde her yerde yaygın olarak bulunan, önemli bir fırsatçı küf mantarıdır. *Aspergillus fumigatus* invazif aspergillozun en sık rastlanan etkenidir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda nadir olarak spondilodiskit etkeni olarak saptanabilmektedir. Bu yazıda, amiloidoza bağlı gelişen nefrotik sendrom nedeniyle steroid kullanan ve hemodiyalize giren bir olguda *A.fumigatus*'un etken olduğu ve vorikonazol ile tedavi edilen bir spondilodiskit olgusu sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: *Aspergillus fumigatus*, diskit, spondilit, spondilodiskit, vorikonazol

SUMMARY

A Case of *Aspergillus fumigatus* Spondylodiscitis Treated by Voriconazole

Aspergillus spp., which is widely distributed throughout the earth is an important opportunistic mold. *Aspergillus fumigatus* is the most common cause of invasive aspergillosis. It is a rare cause of spondylitis in the immunocompromised host. In this paper, we report a case of *A. fumigatus* spondylodiscitis, which developed in a patient with amyloidosis, nephrotic syndrome and history of steroid consumption, treated with voriconazole.

Keywords: *Aspergillus fumigatus*, discitis, spondylitis, spondylodiscitis, voriconazole

GİRİŞ

İntervertebral diskin ve komşu vertebra-
nın enfeksiyonu olarak tanımlanan spondilodis-
kit, erişkinde nadir görülen ancak morbiditesi
yüksek, ciddi bir enfeksiyon hastalığıdır.
Vertebral osteomyelit ile eş anlamlı olarak kulla-
nılan spondilodiskit, oluş mekanizmasına göre
primer, sekonder, vasküler yetmezliğe bağlı
gelişir ve kronik osteomyelit olarak sınıflandırılır.
En sık saptanan etkenler *Staphylococcus aureus*
ve Gram negatif çomaklar iken özellikle
gelişmekte olan ülkelerde *Mycobacterium tuber-
culosis* ve *Brucella spp.*'ye bağlı olgular da nadir

değildir. İmmünespresif tedavi kullanan hasta-
larda ise fungal etkenlere bağlı diskit de saptanabilir⁽⁷⁻¹³⁾. Bu yazıda, amiloidoz, nefrotik sendrom ve kronik böbrek yetmezliği tanuları ile izlenen, diyaliz tedavisi uygulanan bir hastada gelişen ve vorikonazol ile tedavi edilen *Aspergillus fumigatus*'a bağlı bir spondilodiskit olgusu sunulmuştur.

OLGU

Kırk yaşındaki erkek hasta, üşüme titreme ile yükselen ateş, halsizlik, kilo kaybı ve bel ağrı-

İletişim adresi: Oğuz Reşat Sipahi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

Tel: (0232) 390 45 10

e-posta: oguz.resat.sipahi@ege.edu.tr

Alındığı tarih: 28.09.2011; yayına kabul: 02.01.2012

* 3.Türkiye EKMUD Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.21 (12-16 Mayıs 2010, Ankara)

sı şikayetleriyle infeksiyon hastalıkları polikliniğine başvurmuştur. Hastanın öyküsünde, 15 yıldır nefrotik sendrom ve amiloidoz tanuları ile Balıkesir'de bir hastanede takip edildiği, bu nedenle 12 yıldır 5 mg/gün dozunda metil prednizolon tedavisi kullandığı ve son üç aydır kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyalize girmeye başladığı ve prednizolonun kesildiği öğrenildi. Diyalize girmeye başladığından beri üşüme titreme ile yükselen ateş, halsizlik ve kilo kaybı şikâyetlerinin olması üzerine hastaya, diyaliz merkezinde görevli olan nefroloji hekimi tarafından ismini hatırlamadığı bir antibiyotik verilmiş. Şikayetleri geçmeyen hastaya şiddetli bel ağrısının da olması üzerine çekilen torakolomber manyetik rezonans görüntüleme torakal 11 ve 12 bölgesinde spondilodiskit saptanmış. İzmir'de başka bir hastanenin infeksiyon hastalıkları kliniğinde yatırılarak tetkik edilen hastanın yapılan tetkiklerinde, pürifiye protein derivesi testi, *Brucella* aglütinasyon testleri ve idrarda aside dirençli bakteri olumsuz olarak saptanmış. Spondilodiskit etiyojisi saptanmayan hastaya, diyaliz kataterinin de olması nedeniyle ampirik olarak damar içi linezolid (2x600 mg) tedavisi verilmiş. 12 günlük linezolid tedavisinden sonra ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi kapsamında 72 saatte bir 400 mg teikoplanin önerilerek, biyopsi yapılması amacıyla üniversite hastanesine yönlendirilmiş. Hastanemiz beyin cerrahisi kliniğinde, torakal 11 ve 12 seviyesinden biyopsi yapılan ve alınan disk materyalinin mikolojik kültüründe *A.fumigatus* üremesi olan hasta infeksiyon hastalıkları kliniğine yatırıldı. Bel ağrısı şikayeti devam eden hastanın sistem muayeneleri normaldi ve nörolojik muayenesinde de patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde CRP: 9.26 mg/dl, sedimentasyon: 105 mm/saat, lökosit: 8540/mm³ (periferik yaymada: nötrofil: % 62, lenfosit: % 23, eozinofil: % 7, monosit: % 5), beta-glukan testi olumlu olarak saptandı. Kronik böbrek yetmezliği olan ve haftada üç kez hemodiyalize giren hastaya oral vorikonazol 6 mg/kg 2x1 tablet yükleme tedavisinin ardından, idame olarak 4 mg/kg 2x1 tablet ile devam edildi. Hastanın takibinde semptomları, CRP ve sedimentasyon değerleri geriledi. Tedavinin 10. ayında çekilen kontrol manyetik rezonans

görüntüleme ilkinde mevcut olan torakal 11 ve 12 disk mesafesinde daralma, torakal vertebralardaki görüntülerde hiperintens, spondilodiskit ile ilgili sinyal değişikliklerinde gerileme oldu. Ateş yüksekliği, bel ağrısı şikayetleri gerileyen, analjezik ihtiyacı azalan hastanın vorikonazol (4 mg/kg/gün 2x1 tablet) tedavisi 12 aya tamamlandı. Hasta tedavi sonrası altı aylık takibinde klinik ve radyolojik olarak stabil seyretti.

TARTIŞMA

Doğada yaygın olarak bulunan saprofitik, filamentöz bir mantar olan *Aspergillus* türleri, bağışıklık sistemi normal kişilerde nadiren hastalık oluşturur. İnsanda hastalık etkeni olarak saptanmış yaklaşık 19 *Aspergillus* türü bulunmakla birlikte, infeksiyonların çoğu *A.fumigatus*'a bağlı gelişir. Bu durum osteomyelit olgularında da benzerdir. Vinas ve ark.⁽¹¹⁾'nin sistematik derlemesinde, 1966-1998 yılları arasında literatürde, *Aspergillus* türleri ile oluşan 39 vertebral osteomyelit olgusunun % 71'inde etkenin olgumuzda olduğu gibi *A.fumigatus* olduğu belirtilmiştir.

Vinas ve ark.⁽¹¹⁾'nin çalışmasında hastaların çoğunda hematolojik malinite, kronik granüloamatöz hastalık, organ nakli, kortikosteroid kullanımı, cerrahi girişim öyküsü, tüberküloz gibi altta yatan hastalıklar saptanırken, üç hastada herhangi bir immünsüpresyon bildirilmemiştir. Olgumuzda da *Aspergillus* spondilodiskiti için risk faktörleri amiloidoz nedeniyle steroid kullanımı ve hemodiyaliz tedavisi idi.

Spondilodiskit tanısında manyetik rezonans görüntüleme yüksek duyarlılık ve özgüllük nedeniyle ilk seçilecek yöntemdir^(1,3). Doku biyopsi materyalinin kültüründe *Aspergillus*'un izole edilmesi ya da patolojide *Aspergillus* ile uyumlu hiflerin gösterilmesi ise tanıda altın standarttır⁽⁶⁾. Tanının serolojik testlerle desteklenmesi de önemlidir. Böbrek yetmezliği, otoreaktif antikolar, antibiyotik kullanımı gibi yalancı pozitifliğe sebep olabilecek hususlar dikkate alınmak kaydıyla galaktomannan pozitifliğinin radyoloji ile birlikte değerlendirildiğinde invazif aspergillozun tanısında yararlı olduğu belirtilmektedir⁽⁴⁾. Beta-glukan testinin sensitivitesi

galaktomannan testine göre daha yüksek olmakla birlikte spesifitesi daha düşüktür; bu nedenle radyolojik ve mikrobiyolojik kültürlerle beraber değerlendirilmelidir⁽⁵⁾. Olgumuzda tanı doku örneğinin bakteriyolojik kültüründe küf mantarı üremesi üzerine identifikasyon amacıyla mikolojiye gönderilmesi ile konulmuş, takibinde istenen beta-D-glukan testinin pozitif saptanmasıyla desteklenmiştir. Hastanemizde, hastanın takip edildiği dönemde galaktomannan testi çalışılmadığı için bakılamamıştır. Ayrıca biyopsi örneğinden patoloji bölümüne örnek gönderilmemesi nedeniyle patolojik tanı konulamamıştır. Her ne kadar direkt bakı ve galaktomannan testleri yapılamamış olsa da hastanın antibakteriyel tedaviden yarar görmemesi, antifungal tedavi ile klinik, biyokimyasal ve radyolojik olarak yanıt alınmış olması tanımızı desteklemektedir.

Aspergillus'a bağlı gelişen osteomyelitin tedavisinde, 2008'de yayınlanan Infectious Diseases Society of America (IDSA) rehberi vorikonazol ve amfoterisin B'yi (BII düzeyinde) önermektedir. Sistemik antifungal tedavi ile birlikte uygulanan cerrahi debridman ile tedavi başarısının arttığı vurgulanmaktadır⁽¹²⁾. Son yıllarda *Aspergillus* osteomyelitinin primer ve kurtarma tedavisinde vorikonazolün başarılı kullanımını bildiren olgu raporları yayınlanmıştır^(8-10,13). Olgumuzda kronik böbrek yetmezliği olması nedeniyle vorikonazol damar içi yoldan değil oral olarak uygulanmıştır. Bu tedavi ile cerrahi debridman olmaksızın klinik yanıt alınması olguyu özel kılmaktadır.

Bu olgu ülkemizden bildirilen az sayıdaki *A.fumigatus* spondilodiskiti olgularından biridir. Daha önce Ersoy ve ark.⁽²⁾ renal transplantasyon sonrası gelişen ve vorikonazol ile tedavi edilen bir spondilodiskit olgusu bildirmişlerdir. Olgumuz spondilodiskit tanısında mikrobiyolojik örnekleme öneminin ortaya koyarken, etken olarak nadiren *Aspergillus* türlerinin de karşımıza çıkabileceğini ve tedavide vorikonazolün başarılı bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Berbari EF, Steckelberg JM, Osmon DR. Osteomyelitis, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7.baskı" kitabında s. 1457-67, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia (2010).
2. Ersoy A, Dizdar OS, Koc AO, Akalin H, Ener B. *Aspergillus fumigatus* spondylodiskitis in renal transplant patient: voriconazole experience, *Exp Clin Transplant* 2011;9(4):265-9. PMID: 21819372
3. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management, *J Antimicrob Chemother* 2010;65(Suppl 3):11-24. PMID: 20876624.
4. Kantarcıoğlu SA, Yücel A. İnvaziv aspergillozun ön tanımında galaktomannan antijenini belirlemenin yeri ve önemi, *Cerrahpaşa Tıp Derg* 2005; 36(3):155-66.
5. Marty FM, Koo S. Role of (1>3)-beta-D-glucan in the diagnosis of invasive aspergillosis, *Med Mycol* 2009;47(Suppl 1):S233-40. PMID: 18720216
6. Patterson TF. *Aspergillus* species, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7.baskı" kitabında s. 3241-55, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia (2010).
7. Sipahi OR. Osteomyelit, "Gündeş S (ed). Deri, Yumuşak Doku, Kemik ve Eklem Enfeksiyonları" kitabında s.419-27, Bilimsel Tıp Yayınları, Ankara (2008).
8. Stratov I, Korman TM, Johnson PD. Management of *Aspergillus* osteomyelitis: report of failure of liposomal amphotericin B and response to voriconazole in an immunocompetent host and literature review, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22(5): 277-83. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-003-0909-3>, PMID:12734721.
9. Studemeister A, Stevens DA. *Aspergillus* vertebral osteomyelitis in immunocompetent hosts: role of triazole antifungal therapy, *Clin Infect Dis* 2011;52(1):1-6. Erratum in: *Clin Infect Dis* 2011;52(7):966. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciq039> PMID:21148508.
10. Tew CW, Han FC, Jureen R, Tey BH. *Aspergillus* vertebral osteomyelitis and epidural abscess, *Singapore Med J* 2009;50(4):151-4. PMID:19421672.

11. Vinas FC, King PK, Diaz FG. Spinal aspergillus osteomyelitis, *Clin Infect Dis* 1999;28(6):1223-9. <http://dx.doi.org/10.1086/514774>, PMID:10451157.
12. 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(3):327-60.
13. W clawiak H, Garrouste C, Kamar N et al. *Aspergillus fumigatus*-related spondylodiscitis in a heart transplant patient successfully treated with voriconazole, *Transplant Proc* 2007;39(8): 2627-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.08.014>, PMID:17954195.