

## İMMÜNKOMPETAN HASTADA PRİMER NOKARDİYAL VERTEBRA OSTEOMİYELİTİ

Tayibe BAL<sup>1</sup>, Yusuf ÖNLEN<sup>1</sup>, Yurdal SERARSLAN<sup>2</sup>, Mustafa Emrah KAYA<sup>2</sup>, Burçin ÖZER<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, HATAY

<sup>2</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, HATAY

<sup>3</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, HATAY

### ÖZET

Nokardiya türleri, immünsüpresif hastalarda vertebral osteomyelitin nadir bir sebebidir ve literatürde bildirilmiş az sayıda olgu bulunmaktadır. Nokardiyoz genellikle akciğerlerden orijin alan, beyin gibi diğer organlara yayılma eğiliminde olan kronik bakteriyel bir enfeksiyondur. Bu makalede pulmoner tutulumu olmayan, immünkompetan bir primer nokardiyal vertebra osteomyeliti olgusu sunulmuştur. Olguda bir buçuk yıl önce başlayan bel ağrısı ve spinal hareketlerde kısıtlılık yakınmaları saptanmıştır. L2 vertebra, paraspinal bölge ve psoas kası içerisinde saptanan multiple apseleri cerrahi ve medikal tedaviye rağmen tekrarlamıştır. Operasyon bölgesindeki akıntıdan alınan materyalin kültüründe 3. günde *Nocardia* spp. izole edilmiştir. Tür tayini yapılmadığından trimetoprim sülfametoksazol, meropenem ve amikasin ile üçlü kombinasyon tedavisi başlanmıştır. Tedavinin 7. gününde operasyon bölgesindeki akıntı kesilmiştir. Hastada apselerin cerrahi drenajı, L2 vertebra korpusu eksizyonu ve uygun medikal tedavi sonrasında kontrol lomber vertebra MR'larında apse görülmemiştir. Bu olgu, tüberküloz ve brusellozun dışlandığı granümatöz vertebral osteomyelit olgularında Nokardiya türlerinin de olası patojenlerden biri olabileceğini vurgulamak amacıyla paylaşılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** immünkompetan, nokardiya, vertebral osteomyelit

### SUMMARY

#### Primary Nocardial Vertebra Osteomyelitis in an Immunocompetent Patient

*Nocardia* spp., is a rare cause of vertebral osteomyelitis in patients with immunosuppression and there are few cases have been reported in the literature. *Nocardia* infection is a chronic bacterial infection that usually originates from the lungs which tends to spread to other organs such as the brain. A case of primary nocardial vertebral osteomyelitis with no history of immunosuppression and pulmoner involvement is presented in this article. She was complaining of back pain and limitation of spinal movement. Her complaints have been going on for 1.5 years. Multiple abscesses which were detected in the L2 vertebrae, paraspinal region and psoas muscle repeated despite surgical and medical treatment. *Nocardia* spp. was isolated on the third day. Because of subspecies of nocardia can not be determined, triple combination therapy with trimethoprim sulfamethoxazole, meropenem and amikacin was started. Seventh day of treatment, discharge from operation region was stopped. After surgical drain age of the abscesses, excision of the L2 vertebral body and appropriate medical treatment, control lumbar spine MRI showed no abscess. This case was shared to highlight that *Nocardia* spp. should be one of the potential pathogen in the cases of granulomatous vertebral osteomyelitis in whom tuberculosis and brucellosis has been excluded.

**Keywords:** immunocompetent, nocardia, vertebral osteomyelitis

### GİRİŞ

Dünyadaki en yaygın granümatöz spinal enfeksiyon tüberkülozdur. Nontüberküloz granümatöz spinal enfeksiyonlarda atipik

mikobakteriler, *Actinomyces* spp., *Nocardia* spp. ve *Brucella* spp. gibi bakterilerin yanı sıra *Coccidioidomyces* spp., *Blastomyces* spp., *Candida* spp., *Aspergillus* spp. gibi mantarlar olası patojenlerdir<sup>(3,6)</sup>.

**İletişim adresi:** Tayibe Bal, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, HATAY

Tel: (0326) 229 10 00; GSM: (0555) 602 67 76

e-posta: dr.tayibal@gmail.com

Alındığı tarih: 11.02.2015, Yayına kabul: 31.03.2015

Pulmoner tutulumun en yaygın form olduğu nokardiyozda beyin, meninks ve medulla spinalise yayılım % 23 oranında görülürken, vertebranın hematojen tutulumu nadirdir. Graat ve ark. tarafından 2002'de sunulan bir olgu raporu ve literatür incelemesinde, 40 yıl içinde sadece 11 nokardiyal spinal osteomyelit olgusu bildirilmiştir<sup>(4,6)</sup>.

L2 vertebra biyopsisinde nokardiyozda sekonder granülomatöz reaksiyon saptanan bu olgu, tüberküloz ve brusellozun dışlandığı granülomatöz vertebral osteomyelit olgularında *Nokardiya* türlerinin de olası patojenlerden biri olabileceğini vurgulamak amacıyla paylaşılmıştır.

### OLGU

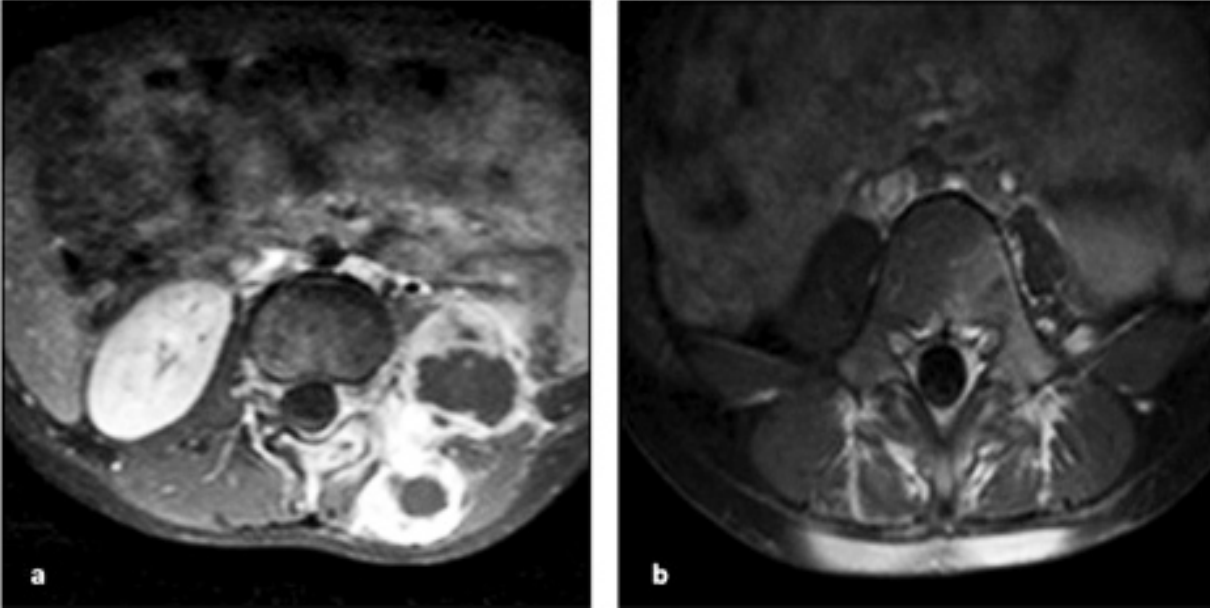
Dokuz yaşında bir kız çocuğu, Şubat 2012 tarihinde bel ağrısı ve spinal hareketlerde kısıtlılık yakınmaları ile nöroşirurji kliniğine başvurmuştur. Bu dönemde fizik muayene ve laboratuvar bulguları olağan olan hastanın Lomber vertebra manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde L2 vertebra sol pedinkülünde osteoblastom ile uyumlu kitle saptanmıştır. Bilgisayarlı Tomografi (BT) kılavuzluğunda etkilenen vertebradaki kitleden iğne biyopsisi ile alınan aspiratın patolojik incelemesinde osteoblastom tanısı ekarte edilirken, nonspesifik kronik inflamasyon saptanmış ve hasta takibe alınmış, ancak kontrollerine gelmemiştir. Olgu Mayıs 2013 tarihinde, L2 vertebra düzeyinde ciltte kitle gelişmesi nedeniyle kliniğimize tekrar başvurmuştur. Hastanın özgeçmişinde immünsüpresyon veya alta yatan hastalık saptanmamıştır. Fizik muayenesinde L2 vertebra düzeyinde 3x2 cm boyutlarında kitle saptanmıştır. Laboratuvar incelemelerinde lökosit: 11,300/mm<sup>3</sup> (% 56 lenfosit hakimiyeti), sedimentasyon hızı: 42 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) düzeyi 13.8 mg/L olarak saptanmıştır. İnsan immün yetmezlik virusu (HIV) antikoruna negatif bulunan olguda, *Brusella* standart tüp aglütinasyon (Seromed, Türkiye) ve Rose Bengal lam aglütinasyon testi (Seromed, Türkiye) negatif saptanmıştır. PPD Tüberküloz deri testi 7 mm bulunmuştur.

Lomber vertebra manyetik rezonans (MR)'ında L2 vertebra düzeyinde sol pedinkül

ve korpusta en büyüğü 15x9 mm boyutlarında, sol paraspinal kas ve yumuşak doku komponentleri arasında en büyüğü 22x15 mm boyutlarında ve sol psoas kası içerisinde 39x30 mm boyutlarında periferik kontrastlanma paterni gösteren, apse ile uyumlu çok sayıda hipodens lezyon izlenmiştir (Şekil 1a). Çekilen akciğer grafisinde özellik saptanmamıştır.

Haziran 2013 tarihinde paraspinal ve psoas apselerinin bir kez BT eşliğinde drenajı, sonrasında açık operasyon ile drenajı ve medikal tedaviye rağmen apse odaklarında progresyon olan hasta Eylül 2013'de tekrar opere edilmiştir. Hastada L2 vertebra korpusu eksize edilmiştir. Operasyon sırasında paraspinal apse ve vertebra korpusundan alınan patoloji materyalinde tüberküloz ve malignite ile uyumlu bulguya rastlanmamıştır. Biyopside iltihabi granülasyon dokusu, aktif kronik inflamasyon, yabancı cisim tipi dev hücre reaksiyonu ve fibrozis görülmüştür.

Operasyon sırasında apse odaklarından alınan materyalin Gram boyama yöntemi ile boyanarak yapılan incelemelerinde bol lökosit ve bol eritrosit görülmüş, bakteri görülmemiştir. Apse materyalinin Ehrlich Ziehl Neelsen (EZN) ile boyalı preparatlarında aside dirençli bakteri (ARB) saptanmamıştır. Materyal kanlı agar, çikolata agar, EMB agara (BioMerieux, Fransa) ve Löwenstein-Jensen besiyerlerine ekilmiştir. Kanlı ve EMB agar 37°C'de aerop ortamda inkübe edilmiştir, 48 saatte besiyerlerinde üreme tespit edilmemiştir. Löwenstein-Jensen besiyerinde üreme olmamıştır. Gram boyalı preparatlarda bakteri tespit edilemediği için inkübasyon süresi uzatılmamıştır. Tekrarlayan cerrahi girişim gerekliliği nedeniyle hastanede kalış süresi uzayan olguda hastane kökenli etkenler olan metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi etkenlere yönelik teikoplanin ve piperasilin-tazobaktam tedavileri ampirik olarak başlanmıştır. Ancak cerrahi drenaj ve medikal tedaviye rağmen operasyon bölgesinde akıntı devam etmiş, bunun üzerine operasyon bölgesinden cilde drene olan pürülan akıntidan sürüntü örneği alınmıştır. Örnekten yapılan Gram boya incelemesinde lökosit ve bakteri görülmemiş, kanlı agar ve çikolata agarda 48 saatte zayıf üreme tespit edilmiştir.



Şekil 1a. Tedaviden önceki lomber vertebra MR'ında aksiyal T1 ağırlıklı kesitlerde L2 vertebra düzeyinde, sol pedinkül ve corpusta, sol paras-pinal kas ve yumuşak doku komponentleri arasında ve sol psoas kası içerisinde periferik kontrastlanma paterni gösteren apse ile uyumlu çok sayıda hipodens lezyonlar görülmüştür. b. Tedavinin 3. ayındaki kontrol lomber vertebra MR'ında aksiyal T1 ağırlıklı kesitlerde apse gözlenmemiştir.

Kolonilerden hazırlanan preperatlarda Gram pozitif dallanan çomaklar görülmüştür. Modifiye EZN boyamasında da aside dirençli dallanan basiller görülmesi üzerine *Nocardia* spp. düşünülerek Löwenstein-Jensen, Christensen's üre agar ve beyin kalp infüzyon buyyon besiyerlerine (BioMerieux, Fransa) ve tekrar kanlı ve çikolata agara pasaj yapılmıştır. Kanlı ve çikolata agarda küçük mat beyaz koloniler, Löwenstein-Jensen besiyerinde sarımsı mat koloniler şeklinde üreme olmuştur. Bakterinin üreaz enzimi pozitif saptanmıştır. Buyyonda bulanıklık oluşturmadan kırıntı şeklinde üreme olmuştur. Ancak tür tayini merkezimizde yapılamamıştır.

Tür tayini yapılamadığından peroral TMP-SMZ (trimetoprim ve sülfametoksazol) (15-75 mg/kg/gün), parenteral meropenem (3x40 mg/kg) ve amikasin (2x7.5 mg/kg) ile üçlü kombinasyon tedavisi başlanmıştır. Tedavinin 7. gününde operasyon bölgesindeki akıntı kesilmiştir. Başlangıç parenteral tedavi altı hafta olarak planlanmakta iken hastanın taburculuk talebi nedeniyle amikasin ve meropenem tedavileri üç haftaya tamamlanarak sonlandırılmıştır. Parenteral tedavinin altı haftaya tamamlanabilmesi için seftriakson (100 mg/kg) ve peroral TMP-SMZ ile tedaviye devam edilmiştir.

İmmünsüpresyon öyküsü olmayan hastada relapsın önlenmesi amacıyla TMP-SMZ ve amoksisilin klavulonat ile peroral idame tedavi altı aya tamamlanmıştır.

Tedavinin 3. ayında kontrol lomber vertebra MR'ında apse saptanmamıştır (Şekil 1b). Tedavi bitiminden bir ay sonraki lomber vertebra BT görüntüsünde de apse saptanmayan hasta izleme alınmıştır.

## TARTIŞMA

*Nocardia* spp. filamantöz yapıda, Gram pozitif, çomak şeklinde görülebilen bir bakteridir. Hücre duvarındaki mikolik asit kompozisyonuna bağlı olarak, *Nocardia* spp.'nin aside dirençliliği değişkenlik gösterebilmektedir<sup>(6)</sup>. Bu durum, sunulan olguda operasyon bölgesinden alınan materyallerde ARB'nin negatif olarak saptanmasını açıklayabilir. EhrlichZiehlNeelsen (EZN) ile boyalı preperatlarda *Nokardiya* atlanabileceği için modifiye EZN boyama yapılmalıdır.

*Nocardia* spp. Sabouraud dekstroz agar, kanlı agar ve Löwenstein-Jensen agar gibi basit besi yerlerinde kolayca ürerler. Ancak büyüme

yavaştır. Saf koloniler 48-72 saatlik inkübasyon sonrasında görülebilmekle birlikte, örnekler atılmadan önce 2 hafta boyunca takip edilmiştir<sup>(8)</sup>. Olgumuzda daha önce alınan yara kültürlerinde üreme olmamasının nedeni nokardiyozun akla gelmemiş olması nedeniyle laboratuvarın uyarılmamış olması ve inkübasyon süresinin uzatılmamış olmasıdır.

Hamdad ve ark.<sup>(5)</sup>'nin sunduğu bir olguda, BT rehberliğinde yapılan lomber vertebra iğne biyopsisinde alınan materyalin Gram boyamasında hiçbir mikroorganizma görülmemiş, kanlı agar ve çikolatalı agar besiyerlerinde 10 günlük inkübasyonuna rağmen üreme olmamıştır. Hasta pulmoner nokardiyoz nedeniyle takip edilmekte olduğundan materyal kan kültürüne ekilerek BacT/Alert kan kültürü sisteminde dört hafta süre ile inkübe edilmiş ve örnekte *Nocardia* spp. izole edilmiştir. Bu durumun vertebral biyopsi materyalinde bakterinin çok düşük düzeylerde bulunmasından kaynaklandığı sonucuna varılırken, BacT/Alert ve benzeri kan kültürü sistemlerinin *Nocardia* spp.'nin üreme hassasiyetini arttırabileceği ve klinik şüphe durumunda tercih edilebileceği vurgulanmıştır. Bu olgu, olgumuzda alınan biyopsi materyallerinde yeterli inkübasyonun sağlandığı Löwenstein-Jensen agar besiyerinde neden üreme olmadığını açıklayabilir.

Nokardiyoz lokalize veya dissemine formda olabilen, granülomatöz fırsatçı bir enfeksiyondür<sup>(8)</sup>. Sıklıkla immünsüprese olgularda görülmekle birlikte, olguların % 10'unda altta yatan bir hastalık öyküsü bulunmayabilir<sup>(1)</sup>.

Nokardiyozda majör giriş yeri solunum yolu olmakla birlikte, buradan hematogen yol ile bakterinin MSS ve diğer dokulara disseminasyonu görülebilir. MSS tutulumu hastalarda % 26 ile % 42 oranında görülür. Spinal tutulum son derece nadir olmakla birlikte, medulla spinalisin tüm segmentlerinde tutulum bildirilmiştir. Spinal nokardiyozis genel olarak spondilodiskit ile prezente olmaktadır<sup>(9)</sup>.

Literatürde psoas apsesinin nokardiyal lomber vertebra osteomyelitine eşlik ettiği iki olgu saptanmıştır. Graat ve ark.<sup>(4)</sup>'nin sunduğu olguda torako lomber vertebra osteomyelitine eşlik eden bilateral psoas apsesi bulunmakla birlikte, hastanın epidural ve serebral apseleri

de bulunmaktadır. Kombine antibiyotik tedavi ve multiple debridman sonrasında hasta sekelsiz olarak iyileşmiştir. Hamdad ve ark.<sup>(5)</sup>'nin sunduğu olguda ise hastada pulmoner tutulumu sekonder lomber vertebra osteomyelitine eşlik eden psoas apsesi bulunmaktadır. Hasta psoas apsesinin cerrahi drenajı ve TMP-SMZ, amikasin ve imipenem kombinasyon tedavisi ile sekelsiz olarak iyileşmiştir. Sunulan olguda ise bu iki olgudan farklı olarak lomber vertebra osteomyeliti ve sol psoas apsesi dışında enfeksiyon odağı saptanmamıştır.

Nokardiyal vertebra osteomyelitisi, vertebra gövdesinde yıkım ve sekonder olarak intervertebral alan tutulumu ile prezente olmaktadır. Hastalarda spinal lezyondan tanı için alınması gerekli materyal, CT kılavuzluğunda yapılan iğne biyopsisi ile elde edilebilir. MR'da ise nokardiyal ve pyojenik spondilit için ayırt edici patognomonik özellik yoktur<sup>(9)</sup>.

TMP-SMZ nokardiyoz tedavisinde tercih edilen primer ajan olsa da, imipenem ve amikasin ile kombine tedavide sinerjik etki sağlanmıştır. Farklı türlerin antimikrobiyal direnç profilleri farklılık gösterdiğinden, dirençli suşlar açısından kombinasyon tedavileri daha güvenli bulunmuştur<sup>(7)</sup>.

Bazı araştırmacılar ciddi hastalığı, santral sinir sistemi tutulumu ve/veya dissemine hastalığı olan olgularda duyarlılık testleri sonuçlarına kadar ampirik olarak TMP-SMZ, amikasin ve seftriakson veya imipenemden oluşan üçlü ilaç rejimini önermektedir. Bu kombinasyon tüm klinik izolatları kapsamaktadır ve bu kombinasyona karşı bildirilmiş direnç bulunmamaktadır<sup>(2)</sup>. İmipenem çoğu *Nokardiya* türüne karşı meropeneme göre daha etkili olsa da, meropenem de tercih edilebilecek ajanlardandır<sup>(10)</sup>. Amikasin, apse tedavisinde etkili bir antibiyotik olmasa da kombinasyon tedavilerinde önerildiğinden ve sunulan olguda tür tayini yapılamadığından üçlü tedavi rejimi içerisinde tercih edilmiştir.

Tedaviye yanıt düzeyine göre üç-altı haftalık parenteral tedavinin ardından, mümkünse duyarlılık testlerinin sonuçlarına göre TMP-SMZ ve amoksisilin/klavulanik asit ile peroral tedaviye güvenle geçilebileceği bildirilmiştir<sup>(7)</sup>.

Nokardiyozda optimal tedavi süresi net

olmamakla birlikte, relapsların önlenmesi için uzun süreli tedavi kuraldır. İmmünsüpresyon öyküsü olmayan pulmoner ve sistemik nokardiyoz olgularında (MSS tutulumu hariç) minimum tedavi süresi 6-12 ay olmalıdır<sup>(7)</sup>. Sunulan olguda da üç aylık tedavi sonrasında lomber vertebrada apse saptanmamıştır. Ancak nüks ihtimaline karşı tedavi TMP-SMZ ve amoksisilin-klavulonat ile altı aya tamamlanmıştır.

Sonuç olarak, granüloamatöz vertebral osteomyelitlerde tüberküloz ve brusellozun dışlandığı olgularda nokardiyoz ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Bu olgularda ARB saptanmasa bile, *Nokardiya* türlerinin aside dirençliliği çeşitlilik gösterdiğinden nokardiyoz'un dışlanamayacağı akılda tutulmalıdır. Nokardiyoz şüphesinde laboratuvar mutlaka uyarılmalı ve örnekler atılmadan en az iki hafta takip edilmelidir.

**Teşekkür:** Olgu sunumunda yer alan radyolojik görüntüleri sağlayan Dr. Hakan Yeral'a teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Akgün Y. Nocardioform bakteriler, "Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 3.baskı" kitabında s.2315-9, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2008).
2. Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ Jr. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy, *Clin Microbiol Rev* 2006;19(2):259-82. PMID:16614249. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.19.2.259-282.2006>
3. Devlin VJ, Steinmann JC. Spinal Infections, "Devlin VJ (ed). Spine Secrets Plus, 2.baskı" kitabında s.466-72, St. Louis, Mo: Elsevier/Mosby, London (2012).
4. Graat HC, Van Ooij A, Day GA, McPhee IB. *Nocardia farcinica* spinal osteomyelitis, *Spine (Phila Pa 1976)* 2002;27(10):E253-7. PMID:12004185.
5. Hamdad F, Vidal B, Douadi Y et al. *Nocardia nova* as the Causative Agent in Spondylodiscitis and Psoas Abscess, *J Clin Microbiol* 2007;45(1):262-5. PMID:17197647. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.0669-06>
6. Kim CW, Currier BL, Eismont FJ. Infections of the spine, "Herkowitz HN, Garfin SR, Eismont FJ, Bell GR, Balderston RA (eds). Rothman-Simeone The Spine, 6.baskı" kitabında s.1513-70, Saunders Elsevier, Philadelphia (2011).
7. Lerner PI. Nocardiosis, *Clin Infect Dis* 1996;22(6): 891-905. PMID:8783685. <http://dx.doi.org/10.1093/clinids/22.6.891>
8. Patil SP, Nadkarni NJ, Sharma NR. Nocardiosis: Clinical and Pathological Aspects, "Enrique Poblet (ed). Histopathology-Reviewsand Recent Advances, 1.baskı" kitabında s.82-96, InTech (2012). doi: 10.5772/52376. <http://dx.doi.org/10.5772/52376>
9. Tali ET, Gultekin S. Infections of the Spinal Column, "Naidich TP, Castillo M, Cha S, Reybaud C, Smirniotopoulos J, Kollias S, Kleinman MG (eds). Imaging of the Spine, 1.baskı" kitabında s.407-34, Saunders Elsevier, Philadelphia (2011).
10. Wilson JW. Nocardiosis: Updates and Clinical Overview, *Mayo Clin Proc* 2012;87(4):403-7. PMID: 22469352. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.11.016>