

## **PSEUDOALLESCHERIA BOYDII (SCEDOSPORIUM APIOSPERMUM), УЗРОЧНИК МИКОТИЧНОГ ГРАНУЛОМАТОЗНОГ ОСТЕОМИЈЕЛИТИСА**

Јелена СОПТА<sup>1</sup>, Мирјана АТАНАЦКОВИЋ<sup>1</sup>, Војислав РАСПОПОВИЋ<sup>2</sup>, Љиљана МАРКОВИЋ<sup>3</sup>,  
Иванка КРАЊЧИЋ-ЗЕЦ<sup>4</sup>, Александар ЛЕШИЋ<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Институт за патологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд;

<sup>2</sup>Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица”, Београд;

<sup>3</sup>Институт за патолошку физиологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд;

<sup>4</sup>Институт за микробиологију и имунологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд;

<sup>5</sup>Институт за ортопедску хирургију и трауматологију, Клинички центар Србије, Београд

### **КРАТАК САДРЖАЈ**

Гљивичне инфекције костију чине 0,1-0,2% свих остеомијелитиса изазваних микроорганизмима. Ове инфекције су ендемске природе и јављају се у географским подручјима са топлим и влажном климом (тропске и суптропске области). Приказујемо болесника са мицетомом стопала који је дијагностикован на Институту за патологију и Институту за микробиологију Медицинског факултета у Београду на основу хируршког материјала послатог с Института за ортопедско-хируршке болести „Бањица”. Промена се манифестовала као туморска пролиферација која перзистира дуже време, била је праћена сврабом, отоком, боловима и променама на кожи у виду еритема (тзв. *Madura foot*). У биоптичком материјалу утврђен је мицетом у облику хроничног грануломатозног запаљења. Гљивична инфекција је потврђена хистохемијским бојењима (*PAS*, *Grocott's hexamine-silver* и *Giemsa*). Међутим, коначна дијагноза се поставља изоловањем узročника на хранљивој подлози, односно култивацијом гљивице *Pseudoallesheria boydii*. Урађена је хируршка интервенција, као метод избора, због неосетљивости ове гљивице на антимикотичну терапију.

**Кључне речи:** грануломатозни остеомијелитис; *Pseudoallesheria boydii*; *Madura foot*

### **УВОД**

Запаљења костију могу бити различите етиологије. Најзначајнији и најчешћи узрок су инфективни агенси, пре свега, бактерије. Бактеријски остеомијелитиси су најзаступљенији, могу настати хематогеном дисеминацијом, директним уласком изазивача после отворених прелома, а ређе јатрогено током хируршког лечења. Најређе су гљивичне инфекције костију, које чине 0,1-0,2% свих остеомијелитиса изазваних микроорганизмима [1]. Обично их изазивају сапрофитне гљивице који живе у земљи и устајалим барским водама, па је болест први пут примећена и описана код берача памука и трске. Микотични остеомијелитиси су ендемске природе, јављају се у географским подручјима са топлим и влажном климом (тропске и суптропске области), мада се у литератури наводи да могу настати у свим географским зонама изузев Арктика [1]. На нашим просторима гљивичне инфекције костију су спорадичне и изузетно ретке.

Гљивични остеомијелитис је запаљењска реакција костног и меког ткива која обично захвата акралне делове екстремитета [1-3]. Запаљење се најчешће јавља на доњим екстремитетима – костима стопала, а знатно ређе на шакама [4, 5]. Описани су појединачни случајеви микотичних остеомијелитиса тибиге, пателе и колена [1]. Системска хематогена дисеминација болести није уобичајена, али су честе локалне бактеријске суперинфекције које доводе до комбинованог гљивично-бактеријског запаљења и настанка општих симптома – повишене температуре и гро-

нице [4, 11]. Клинички је некада веома тешко препознати микотичну инфекцију кости. Анамнеза је дуга, а болест обично траје годинама [7, 13]. Манифестује се као туморска пролиферација која перзистира дуже време и која је праћена сврабом, отоком, боловима и променама на кожи у виду еритема. Описују се и оштећења коже уз наизменичну појаву сецернације и епителизације (тзв. *Madura foot*) [6, 8, 10]. Често тегобама претходи и најмања траума стопала или шаке, која представља улазна врата инфекције [1]. Инциденција болести је иста код одраслих особа оба пола.

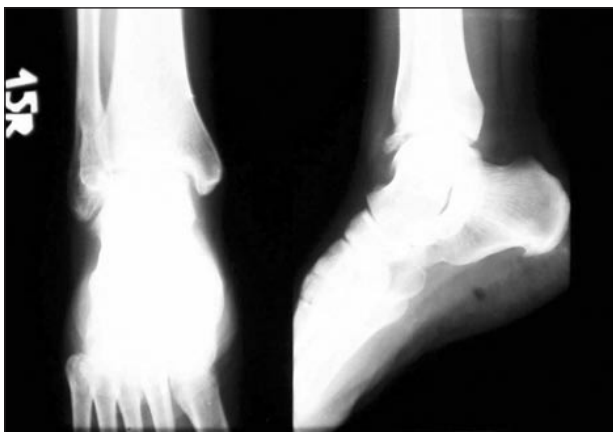
Основни методи које се примењују у дијагностиковању гљивичног остеомијелитиса су: нативна радиографија (RTG), нуклеарна магнетна резонанција (MP), хируршка биопсија – хистопатолошка анализа биоптичког узорка и култивација ткива на хранљивим подлогама. На нативном радиограму се најчешће уочавају неспецифична, блага интрамедулна остеолита и оток околних меких ткива [1, 2, 4, 9]. Кортекс је обично интактан, а код комбинованих бактеријско-гљивичних инфекција и обилне сецернације уз оштећење епидерма јавља се и деструкција кортекса с околном мекоткивном реакцијом. У биоптичком материјалу се уочава мицетом у облику хроничног грануломатозног запаљења. Гљивична инфекција се може потврдити хистохемијским бојењима (*PAS*, *Grocott's hexamine-silver* и *Giemsa*). Међутим, коначна дијагноза се поставља изоловањем узročника на хранљивој подлози, односно култивацијом гљивице [1, 15]. Прецизна изолација микроорганизма је неопходна ради примене адекватне терапије, а налаз MP

омогућава детаљно планирање хирушког лечења у смислу одређивања нивоа ресекције.

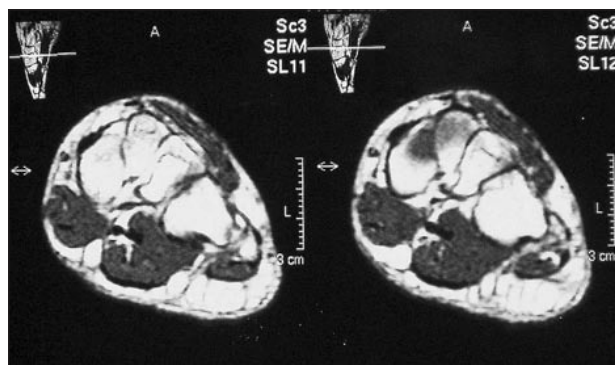
### ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Код болеснице старе 50 година дијагностикован је мицетом стопала на Институту за патологију и Институту за микробиологију и имунологију Медицинског факултета у Београду на основу хирушког материјала послатог с Института за ортопедско-хирушке болести „Бањица”. Болесница се први пут обратила лекару због отока, бола и црвенила на стопалу. Према подацима из анамнезе, оток, бол, црвенило, свраб, повремене фистулизације и сецернације жуто-зеленкасто-мрког ексудата непријатног мириса трајали су десет година. Непосредан повод за обраћање лекару било је појачање болова и увећање отока, што је указивало на тумор. Кожа изнад промене је била еритематозна, топла, истањена, јасно ограничена бедемастим ивицама од околног здравог ткива. Лезија је била локализована, а опште здравствено стање болеснице није било нарушено. Болесница није била фебрилна. Лабораторијске анализе нису указивале на евентуалну инфекцију (седиментација: 6/14; леукоцити: 7000 – грануларни 0,45, лимфоцити 0,35, моноцити 0,15, еозинофили 0,02).

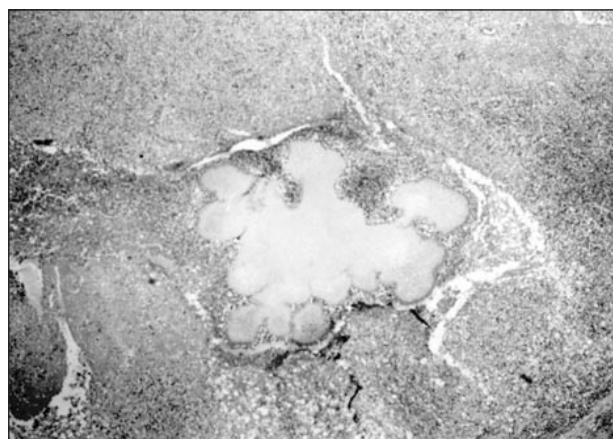
Код болеснице је урађена нативна радиографија стопала. На *RTG* снимку описане су блага остеолиза и местимична склероза кортекса метатарзалних костију уз оток околних меких ткива (Слика 1). Овај неспецифичан радиолошки налаз и клиничка слика „мекоткивног тумора” на стопалу били су индикација за примену *MR*, којом је могуће визуелизовати туморе меких ткива и одредити њихов однос према околним структурама. Налазом *MR* стопала у метатарзалним просторима потврђени су тумор, који је био нејасно ограничен према костном ткиву, и местимична деструкција кости (Слика 2). Овај налаз је највише указивао на малигни тумор, али је била неопходна његова потврда хирушком биопсијом. Урађена је инцизиона биопсија, а хирушки материјал је послат на патохистолошку и микробиолошку анализу. Засејане подлоге за изолацију бактерија остале су стерилне.



**СЛИКА 1.** Нативни радиограм стопала: остеолитичке промене у пределу костију метатарзо-фалангног зглоба и оток меких ткива.  
**FIGURE 1.** X-ray of foot: slight osteolytic lesion in metatarsal bones.



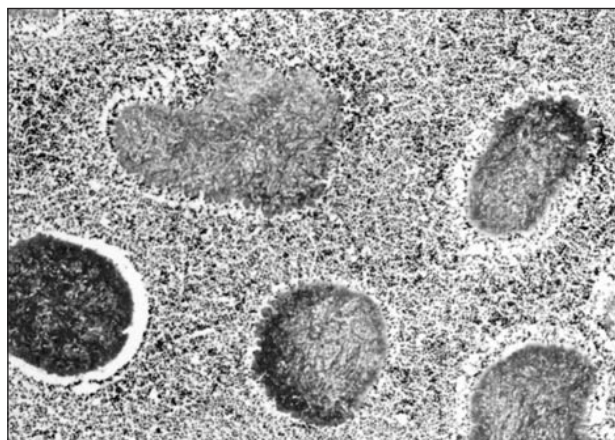
**СЛИКА 2.** Налаз магнетне резонанције стопала: нејасно ограничена туморска пролиферација која уништава кост и захвата мека ткива.  
**FIGURE 2.** MR imaging: tumour-like proliferation in soft tissue with bone invasion.



**СЛИКА 3.** Микрофотографија гранулома у костном ткиву саграђених од централних беструктурних бледих еозинofilних маса и околне запаљењске реакције (*HE*, 100 $\times$ ).  
**FIGURE 3.** Photomicrograph of Madura foot tissue revealing the presence of mycetoma fungi (*HE*, 100 $\times$ ).

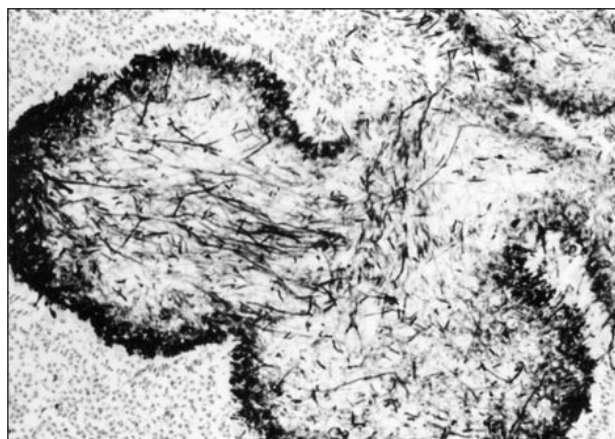
У достављеном материјалу, који је рутински бојен хематоксилин-еозином (*HE*), патохистолошки је у костном ткиву забележена запаљењска реакција по типу хроничног грануломатозног запаљења. Између очуваних и местимично грубо калцификованих костних гредица налазили су се бројни грануломи, као и блага пролиферација везивно-васкулног ткива. Грануломи су били саграђени од централно локализованих ситних и крупних еозинofilних маса око којих су били груписани ћелијски елементи. На великом увећању у овим масама су запажене влакнасте структуре које су се зракасто центрипетално шириле и подсећале на хифе. Њихов изглед је указивао на евентуалну гљивичну инфекцију. Од ћелија запаљења доминирали су једноједарни ћелијски инфилтрати типа лимфоцита и плазмоцита, мада су уочени и бројни неутрофилни гранулоцити. Крупне, полигоналне, светле, еозинofilне епителоидне ћелије су окружавале централне масе и ћелије запаљења (Слика 3). Овакав патохистолошки изглед гранулома је највише указивао на мицетом у костном ткиву, односно на микотични остеомијелитис. Да бисмо доказали инфекцију гљивицама, урађена су додатна хистохемијска бојења помоћу којих се у ткиву могу идентификовати елементи хифа: *PAS* (Слика 4), *Grocott's hexamine-silver* (Слика 5) и *Giemsa* (Слика

6). Резултати примене ових специјалних хистохемијских метода, који се користе за визуелизацију гљивица у ткиву, потврдили су нашу претпоставку да је реч о мицетому.



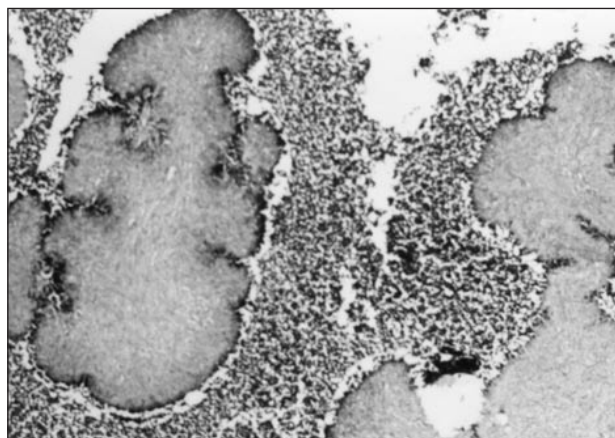
СЛИКА 4. Микрофотографија бројних колонија гљива тамноружичасте боје (PAS, 200x).

FIGURE 4. Photomicrograph of pink clumps of fungi (PAS, 200x).



СЛИКА 5. Микрофотографија. Сребрном импрегнацијом ткива јасно се уочавају грађа и структура хифа које се боје црно (Grocott's hexamine-silver, 400x).

FIGURE 5. Photomicrograph. Through silver impregnation of tissue, form and structure of hyphae, coloured black, can be clearly discerned (Grocott's hexamine-silver, 400x).



СЛИКА 6. Микрофотографија плаво обојених колонија гљива и њихов типичан радијарни распоред (Giemsa, 400x).

FIGURE 6. Photomicrograph of characteristic radial arrangement of clumps (Giemsa, 400x).

Коначна потврда остеомијелитиса гљивичне етиологије добијена је засејавањем узорка ткива на миколошку саборо (*Sabouraud*) подлогу. После инкубације од осам дана добијене су колоније чија је површина у почетку била покривена белим, памучастим ваздушним мицелијумом, који је старењем постао браон. Реверс је на почетку био бео, да би сазревањем постао црн. Микроскопски налаз: сапрофитне хифе ширине 2-3  $\mu\text{m}$ , са конидиофорама различите дужине и појединачним или конидијама у мањим групама. Конидије су биле у облику сузе, једноћелијске, које су од светлих старењем постале тамне. На основу овог налаза закључено је да је реч о гљивици *Pseudoallesheria* (*Petriellidium*, *Allesheria*) *boydii*, која представља сексуални стадијум гљиве *Scedosporium* (*Monosporium*) *apiospermum* [11, 12, 14].

## ДИСКУСИЈА

*Pseudoallesheria boydii* је сапрофитни микроорганизам који се налази у води и земљишту, па се сматра да инфекција може настати у директном контакту с овом гљивицом. Вирулентност ове гљивице је малог степена, тако да је болест код имунокомпетентних особа протрахованог тока (могуће и више десетина година) [16]. Овај микроорганизам је отпоран на све системски коришћене антимицотике, међу којима су и 2-хидроксистилбаамидин, 5-флуороцитозин и амфотерицин В, те је после консултације с инфектолозима примењено само хируршко лечење као метод избора.

Седам месеци после хируршког лечења болесница се због истих тегоба (бол, оток и црвенило стопала) поново јавила лекару који ју је оперисао први пут. Дијагностички поступак је поновљен и мицетом је потврђен. Поново је урађена хируршка интервенција. Годину и по дана од друге операције болесница је без субјективних тегоба и објективних знакова болести.

## ЗАКЉУЧАК

Приказана је неопходност мултидисциплинског приступа у дијагностиковању и лечењу ретких обољења костно-зглобног система, као што је микотични грануломатозни остеомијелитис изазван гљивицама. Обољења изазвана гљивицом *Pseudoallesheria boydii* (*Scedosporium apiospermum*) не бележе се свакодневно на нашим просторима, али их то чини утолико занимљивијим и вреднијим пажње, с обзиром на то да код имунокомпромитованих особа, било због болести или јатрогено, могу изазвати тешка, па и смртоносна обољења.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jaffe HL. Metabolic, Degenerative and Inflammatory Diseases of Bones and Joints. Urban and Schwarzenberg; 1972. p.1058-60.
2. O'Riordan E. Madura foot in the UK: fungal osteomyelitis after renal transplantation 2002; 73(1):151-3.
3. Manz B. Painful swelling of the foot of a 16-year-old African.

- Eumycetoma (Madura foot). *Hautarzt* 2001; 52(7):672-6.
4. Lexier R. Successful treatment of Madura foot caused by *Pseudoallescheria boydii* with *Escherichia coli* superinfection: a case report. *Can J Surg* 1999; 42(4):307-9.
  5. Davis JD. Recurrent mycetoma of the foot. *J Foot Ankle Surg* 1999; 38(1):55-60.
  6. Ten Broeke R. The Madura foot: an innocent foot mycosis? *Acta Orthop Belg* 1998; 64(2):242-8.
  7. Corr P. Clinics in diagnostic imaging (26). Madura foot (or mycetoma). *Singapore Med J* 1997; 38(6):268-9.
  8. Suttner JF, Wirth CJ. Madura foot. A report of two cases. *Int Orthop* 1990; 14(2):217-9.
  9. Abd El Bagi ME. New radiographic classification of bone involvement in pedal mycetoma. *Am J Roentgenol (United States)* 2003; 180(3):665-8.
  10. Feasel AM, Tschen JA. A chronic draining plaque on the foot. *Arch Dermatol (United States)* 2002; 138(10):1371-6.
  11. Horre R, Schumacher G, Marklein G. Mycetoma due to *Pseudoallescheria boydii* and co-isolation of *Nocardia abscessus* in a patient injured in road accident. *Med Mycol (England)* 2002; 40(5):525-7.
  12. Denguezli M, Kourda M, Ghariani N. Mycetomas in central Tunisia. *Ann Dermatol Venereol (France)* 2003; 130(5):515-8.
  13. Dieng MT, Sy MH, Diop B. Mycetoma: 130 cases. *Ann Dermatol Venereol (France)* 2003; 130(1 Pt 1):16.
  14. Rippon JW. *Medical mycology. The Pathogenetic Fungi and The Pathogenic Actinomycetes*. WB Sanders Company; 1988. p.651-80.
  15. Culling CFA. *Handbook of histopathological and histochemical techniques*. Butherwocths; 1974. p.267-72; 401-3.
  16. Tamm M, Malouf M. Pulmonary scedosporium infection following lung transplantation. *Transplant Infectious Disease* 2001; 3:189-94.

## PSEUDOALLESCHERIA BOYDII (SCEDOSPORIUM APIOSPERMUM), CAUSE OF MYCOTIC GRANULOMATOUS OSTEOMYELITIS – CASE DIAGNOSIS

Jelena SOPTA<sup>1</sup>, Mirjana ATANACKOVIĆ<sup>1</sup>, Vojislav RASPOPOVIĆ<sup>2</sup>, Ljiljana MARKOVIĆ<sup>3</sup>, Ivanka KRANJČIĆ-ZEC<sup>4</sup>, Aleksandar LEŠIĆ<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Institute of Pathology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade;

<sup>2</sup>Institute of Orthopaedic-Surgical Diseases "Banjica," Belgrade;

<sup>3</sup>Institute of Pathophysiology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade;

<sup>4</sup>Institute of Microbiology and Immunology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade,

<sup>5</sup>Institute of Orthopaedic Surgery and Traumatology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

### ABSTRACT

Fungal bone infections constitute about 0.1-0.2% of all osteomyelitis cases. The disease, mycetoma pedis, most often affects the feet and is also known as madura foot. Mycetoma, extremely rare in this geographic area, is endemic in tropical and subtropical regions. We present a case of mycetoma pedis (madura foot). The patient was a 50-year-old woman. The clinical signs included pain, indurations, and local redness. The anamnesis was very long, about 10 years. The operative material was routinely stained with haematoxylin-eosine [HE]. Granulomatous inflammation of the bone was confirmed pathologically. All pathological characteristics pointed to a fungal infection in the form of mycetoma pedis. Special staining for fungi was performed: PAS, Grocott's hexamine-silver, and Giemsa, confirming the diagnosis of mycetoma. A definitive microbiological analysis was carried out through tissue inoculation on the Sabouraud dextrose agar laboratory media for fungal cultivation. *Pseudoallescheria boydii*, the sexual stage of *Monosporium apiospermum*, was isolated.

After microbiological verification of fungal infection, surgical therapy was carried out. Seven months after the first operation, the patient had the same clinical signs. The diagnostic procedure was repeated and mycetoma was confirmed once again. Surgery was again the therapy of choice, because *Pseudoallescheria boydii* is resistant to treatment with antimycotic drugs.

**Key words:** granulomatous osteomyelitis; *Pseudoallescheria boydii*; madura foot

Jelena SOPTA  
Institut za patologiju  
Medicinski fakultet  
Univerzitet u Beogradu  
Dr Subotića 1, 11000 Beograd  
Tel: 011 2684 942