Kasuistika | Case report

Případ invazivní aspergilózy časně po transplantaci srdce

(Invasive aspergillosis following the heart transplantation – A case report)

Július Godava^{a,b}, Jan Krejčí^{a,b}, Petr Hude^{a,b}, Eva Ozábalová^{a,b}, Tomáš Honek^{a,b},
Petr Němec^c, Michal Tichý^d, Marta Pažourková^e, Lenka Špinarová^{a,b}

^a I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně – International Clinical Research Center, Brno, Česká republika

^b Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

^c Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno, Česká republika

^d I. patologicko-anatomický ústav, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

^e Klinika zobrazovacích metod, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 15. 9. 2015

Přepřacován: 7. 12. 2015

Přijat: 7. 12. 2015

Dostupný online: 24. 2. 2016

Klíčová slova:

Invazivní aspergilóza

Transplantace srdce

Voriconazol

SOUHRN

Podle registru International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) jsou infekční komplikace hlavní příčinou úmrtí v prvním roce po transplantaci srdce. Tato kasuistika popisuje osud 63letého pacienta se srdečním selháním pro ischemickou chorobu srdeční, u kterého byla v březnu 2012 provedena transplantace srdce. V květnu téhož roku se dostavil k lékaři se symptomy infekce dýchacích cest. U pacienta byla diagnostikována invazivní plicní aspergilóza, proto byla zahájena specifická léčba voriconazolem; pro nespokojivý výsledek byl později přidán ještě amphotericin B. Přes veškerou péči pacient měsíc po stanovení diagnózy zemřel. Při následné pitvě byla jako příčina úmrtí určena abscedující a nekrotizující bronchopneumonie; překvapením však byla nepřítomnost mykotických elementů při mikroskopickém i kultivačním vyšetření.

© 2016 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of the Czech Society of Cardiology.

ABSTRACT

According to the ISHLT registry infectious complications are the leading cause of death in the first year after heart transplantation. Presented case report describes the fate of 63-year-old patient with heart failure due to coronary artery heart disease, which in March 2012, underwent a heart transplantation. In May he comes with symptoms of respiratory infection. Diagnosed invasive aspergillus pneumonia, for which deployed specific treatment with voriconazole. For unsatisfactory effect enhanced by the addition of amphotericin B. Despite all the care patient a month after diagnosis died of sepsis. A subsequent autopsy found the cause of death: abscessing necrotizing bronchopneumonia, but the surprise was the absence of fungal elements both by microscopy and cultivation.

Keywords:

Heart transplantation

Invasive aspergillosis

Voriconazole

Adresa: MUDr. Július Godava, I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně – International Clinical Research Center a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: julius.godava@fnusa.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2015.12.002

Úvod

Ortotopická transplantace srdce (OTS) je dnes zavedenou metodou léčby terminálního srdečního selhání [1]. Její rozvoj umožnil zejména objev molekuly cyklosporinu v roce 1976 a následně dalších moderních imunosupresiv. Obecně je při podávání všech imunosupresiv nutné zvažovat jejich „žádoucí“ účinek na potlačení rejekční imunity v kontrastu s „nežádoucími“ účinky, jakým je zvýšené riziko malignit a zejména infekčních komplikací. Dle registru International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) se pohybuje podíl infekčních komplikací na mortalitě pacientů po OTS v rozmezí 10–30 % v závislosti na době po transplantaci. Obecně nejvyšší podíl je od 31. dne do jednoho roku, kdy činí cca 30 % všech úmrtí po OTS [2]. Dominují virové, nosokomiální bakteriální a oportunní infekce, kde etiologicky tvoří největší podíl běžné oportunní patogeny (mykoplazmata, chlamydie apod.). Klinicky nejobávanější jsou mykobakteriální a invazivní plísňové infekce.

Popis případu

Popisujeme případ muže narozeného v roce 1949, který se léčil s hypertenzí, hyperlipidemií a chronickou obstrukční plicní nemocí podle klasifikace GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) stadia 2. Pracoval v uhelných dolech jako horník, byl celoživotní nekuřák. Jeho základní diagnózou byla ischemická choroba srdeční, která vedla k depresi funkce levé komory (LK) s ejekční frakcí levé komory (EFLK) 15 %. Vzhledem k progresi kardiálního onemocnění do funkční třídy NYHA III–IV byl po splnění všech indikačních kritérií a absenci kontraindikací nemocný zařazen na čekací listinu k OTS.

Transplantace byla provedena 23. 3. 2012. Již časný po-transplantační průběh se komplikuje podezřením na akutní rejekci štěpu na základě echokardiografického nálezu

Obr. 2 – Kontrolní CT plic s progresí infiltrací

hypertrofie stěn LK a progresu perikardiálního výpotku, proto byla 12. 4. pacientovi zavedena drenáž perikardu. Vzhledem ke krátkému odstupu od OTS i přes negativní endomyokardiální biopsii (EMB), která mohla být v důsledku „sampling error“ falešně negativní, byl pacient přeléčen pulsními dávkami kortikoidů. Navíc se objevily arytmiické komplikace s nutností epikardiální stimulace, na které se v krátké době stal pacient závislý. Proto mu byl 13. 4. implantován trvalý kardiostimulátor. Dne 27. 4. byla provedena koronarografie s intravaskulárním ultrazvukem stěny koronárních tepen (IVUS) a EMB. Jako zajímavý vedlejší nález se při vyšetření zobrazuje Amplatzerův mezisíňový okludér v dárcovském srdci. Histologický výsledek EMB je stupeň 0 – bez rejekce. Podle vyšetření IVUS jde o aterosklerózu střední a proximální části ramus interventricularis anterior (RIA). V dobrém klinickém stavu byl pacient 30. 4., tedy něco málo přes měsíc od OTS, propuštěn domů.

Dne 17. 5. 2012 byla provedena plánovaná EMB s příznivým výsledkem stupeň 0 (bez rejekce). Pacient si ale stěžuje na dušnost, nechutenství, únavu. Na základě odběrů je zřejmé, že došlo ke zhoršení renálních funkcí (urea 20 mmol/l a kreatinin 265 μ mol/l), byla zaznamenána mírně zvýšená hodnota C-reaktivního proteinu (CRP) (90 mg/l). Dle rtg plic měl pacient vícečetné infiltrace vlevo, proto ještě ten den bylo provedeno CT plic, kde byla patrná vícečetná ložiska bilaterálně s halo znamením, z nichž největší mělo průměr 46 mm (obr. 1). Bylo zahájeno podávání amoxicillinu s clavulanátem 1,2 g i.v. à osm hodin empiricky, byly odebrány sérologie atypických respiračních patogenů, galaktomanan ze séra a byla provedena polymerázová řetězová reakce (PCR) ke stanovení přítomnosti cytomegalovirů (CMV). Pacient se však klinicky zhoršoval a musel být přeložen na JIP. Byla vyměněna dosavadní antibiotická léčba za piperacilin s tazobactamem 4,5 g i.v. à 8 h + fluconazol. Provedena bronchoskopie a bronchoalveolární laváž (BAL): negativní galaktomanan z BAL i séra, negativní běžná kultivace. Byl ale zachycen pozitivní nález z PCR na *Aspergillus fumigatus*, který byl

Obr. 1 – CT plic: vícečetné infiltrace obou plic s obrazem mléčného skla, největší o průměru 46 mm

Obr. 3 – Pitva: abscedující nekrotizující bronchopneumonie (pravá plíce)

Obr. 4 – Pitva: abscedující nekrotizující bronchopneumonie (levá plíce)

Obr. 5 – Spóry *Aspergillus fumigatus*

posléze potvrzen i kulturačně. Od 25. 5. pacient namísto fluconazolu dostává voriconazol 200 mg à 12 h [3–5]. Přes předchozí redukci dávky dochází k vzestupu koncentrace tacrolimu, proto je přechodně přerušeno podávání tacrolimu (Prograf) a sníženo dávkování prednisonu na 20 + 20 mg. Dále byla zjištěna vysoká virová nálož CMV v séru, do farmakoterapie byl přidán valganciclovir 900 mg à 12

h. Stav pacienta se stabilizoval, za kontrol koncentrace tacrolimu je znovuzahájeno podávání přípravku Prograf ve snížené dávce 1 × 1 mg, stejně tak jsou sníženy i dávky dalších imunosupresiv (mykofenolát mofetilu na 2 × 500 mg a prednisonu na 20 + 10 mg). Kontrolní koncentrace voriconazolu byla v terapeutickém rozmezí [3–5].

Dne 8. 6., tj. po 14 dnech cílené terapie, bylo provedeno kontrolní vyšetření plic výpočetní tomografií (CT) s progresí nálezů (obr. 2). Do kombinace s voriconazolem byl přidán amphotericin B (5 µg/kg/den), dávku voriconazolu jsme byli nuceni snížit vzhledem k toxické koncentraci 5 mg/l na dávku 300 mg/den [3,4]. U pacienta dochází k rozvoji katérové sepse – zahájeno podávání vancomycinu. Dle kontrolní protokolární EMB bez přítomnosti rejekce ve vzorku, dle echokardiografického vyšetření dobrá funkce štěpu, jenom stacionární hypertrofie septa. Po předchozím nadějném vývoji se stav pacienta začal zhoršovat – hyposaturován s nutností oxygenace, měl klidovou dyspnoe. Laboratorně byla zjištěna těžká leukopenie $0,8 \times 10^9/l$, neutropenie $0,6 \times 10^9/l$. Proto byla snížena dávka valgancicloviru a dále byla ukončena imunosuprese s ponecháním pouze na 10 mg prednisonu. Byl podáván růstový faktor filgrastim s úpravou krevního obrazu. Bohužel ale stav pacienta dále progredoval do respirační insuficience, došlo k dalšímu vzestupu hodnot CRP a teplot, následoval rozvoj poruchy vědomí na úrovni soporu a pacient 24. 6. 2012 zemřel pod obrazem sepse.

Diskuse

Infekční komplikace jsou celkově 3. nejčastější příčinou úmrtí u pacientů po OTS (po selhání štěpu a malignitách). Jsou častým problémem zejména v období do prvního roku po transplantaci, kdy jsou nejčastější příčinou úmrtí [2]. Dle naší zkušenosti jsou z tohoto hlediska rizikové zejména starší a polymorbidní nemocní. V případech neočekávaného úmrtí vždy indikujeme patologicko-anatomickou pitvu. Její závěry obvykle pomohou zodpovědět otázky, které zůstávaly nezodpovězeny, a vyjasnit to, co bylo v případě nejasného. V našem případě tomu však bylo naopak – klinicky se situace jevila jasnou, a závěry pitvy vnesly do tohoto případu více otázek než odpovědí. Sekčně byla na prvním místě diagnóza abscedující nekrotizující bronchopneumonie (obr. 3, 4), která odpovídala klinickému hodnocení situace, ve vzorcích se ale neprokázaly mykotické elementy – ani mikroskopicky, ani kulturačně. Naopak kultura byla pozitivní na *Pseudomonas aeruginosa* a *Escherichia coli*. V srdci navíc probíhala pokročilá rejekce stupně 3A a v játrech byl nalezen incidentální středně diferencovaný adenokarcinom.

Invazivní aspergilóza (IA) je nejčastější invazivní mykotické onemocnění u pacientů po srdeční transplantaci (obr. 5). Incidence se dle různých prací pohybuje od 1 do 14 %. Mortalita je 53–78 % [5,6]. Většinou se vyskytuje sporadicky, nicméně je popsána řada případů propuknutí nosokomiálních nákaz, zejména v nemocnicích po rekonstrukci, resp. s probíhající stavbou v blízkosti. Aspergily se přirozeně vyskytují v půdě, v prachu, stavebních materiálech, a dokonce ve vodě [7,8]. Také v předchorobí, kdy byl nemocný na našem pracovišti hospitalizován, probíhaly v blízkém okolí stavební práce. Nezávislími

rizikovými faktory pro propuknutí infekce jsou reoperace, cytomegalovirová infekce, posttransplantační hemodialýza a výskyt invazivní aspergilózy dva měsíce před datem transplantace [6]. Pokud považujeme implantaci kardiostimulátoru za reoperaci, náš pacient splnil dvě z uvedených kritérií. U pacientů po transplantaci ledviny se také prokázala silná korelace mezi IA a dávkou kortikosteroidů, zejména při průměrné dávce $\geq 1,25$ mg/kg/den [8]. Jako mechanismus se uvádí neschopnost makrofágů zabránit germinaci konidií [9]. Vzhledem k tomu, že pacient byl časně po OTS, byla dávka kortikoidů vyšší. Pro infekci mluví také relativně vysoká specifická i senzitivita PCR na aspergily z BAL, uvádí se 96%, resp. 85% [10], nemluvě o pozitivní kultivaci z BAL, která se považuje za nejsilnější průkaz IA po bioptickém ověření [3]. Když do diferenciální diagnostiky zahrneme i celkový klinický obraz a specifický CT nálezy, byla diagnóza invazivní aspergilózy dle terminologie doporučení „pravděpodobná“ [3]. Jednoznačné příčiny, proč se autopsií nepotvrdila, se již nedopátráme. V teoretické rovině mohlo po intenzivní kombinované antitymotické léčbě dojít k vyhojení ložisek s následnou bakteriální superinfekcí nasedající na změněný plicní parenchym. Podle klinické i literární zkušenosti je ale takto rychlé vyléčení natolik pokročilé IA velice raritní. Pacient mohl mít také již pretransplantačně kolonizovány plíce aspergilovými spórami, zejména vzhledem k dřívější práci v uhelných dolech. U pacientů po transplantaci plic se ukázalo, že samotná kolonizace zvyšuje riziko rozvoje IA jedenáctkrát [11]. Nález rejekce štěpu byl spíše důsledkem deeskalace imunosupresivní léčby ve snaze zvládnout agresivní infekci, navíc se nezdá být primární příčinou úmrtí.

Na našem pracovišti jsme s různými výsledky řešili několik případů IA, které pravděpodobně souvisely s probíhajícími stavebními pracemi v areálu nemocnice v těsné blízkosti našeho pracoviště. I přes nabytou klinickou zkušenost a zavedení rutinního screeningu u dosud asymptomatických nemocných zůstává IA nesmírně závažnou komplikací u pacientů po transplantaci srdce. Diagnostika není vždy jednoduchá, léčba velmi svízelná a nákladná, doprovázená četnými farmakologickými interakcemi často s nutností opakovaně korigovat imunosupresivní terapii a prognóza zůstává i přes využití moderní kombinované antitymotické léčby velice závažná, což dokumentuje popisovaný případ.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Podpořeno Evropským fondem pro regionální rozvoj – Projekt FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Výzkum byl veden v souladu s Helsinskou deklarací.

Informovaný souhlas

Informovaný souhlas byl získán od všech pacientů, kteří se zúčastnili studie.

Literatura

- [1] L. Špinarová, Transplantace srdce, Cor et Vasa 50 (2008) 133–138.
- [2] L.H. Lund, L.B. Edwards, A.Y. Kucheryavaya, et al., The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report – 2013; focus theme: age, Journal of Heart and Lung Transplantation 32 (2013) 951–964.
- [3] T.J. Walsh, E.J. Anaissie, D.W. Denning, et al., Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America, Clinical Infectious Diseases 46 (2008) 327–360.
- [4] Z. Ráčil, J. Mayer, I. Kocmanová, et al., Léčba invazivní aspergilózy, Vnitřní lékařství 54 (2008) 1187–1194.
- [5] R. Herbrecht, D.W. Denning, T.F. Patterson, et al., Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis, New England Journal of Medicine 347 (2002) 408–415.
- [6] P. Munoz, C. Rodriguez, E. Bouza, et al., Risk factors of invasive aspergillosis after heart transplantation: protective role of oral itraconazole prophylaxis, American Journal of Transplantation 4 (2004) 636–643.
- [7] R.A. Hajjeh, D.W. Warnock, Counterpoint: invasive aspergillosis and the environment – rethinking our approach to prevention, Clinical Infectious Diseases 33 (2001) 1549–1552.
- [8] T.L. Gustafson, W. Schaffner, G.B. Lavelle, et al., Invasive aspergillosis in renal transplant recipients: correlation with corticosteroid therapy, Journal of Infectious Diseases 148 (1983) 230–238.
- [9] A. Schaffner, H. Douglas, A. Braude, Selective protection against conidia by mononuclear and against mycelia by polymorphonuclear phagocytes in resistance to aspergillus. Observations on these two lines of defense in vivo and in vitro with human and mouse phagocytes, Journal of Clinical Investigation 69 (1982) 617–631.
- [10] M.-L. Luong, C.J. Clancy, A. Vadnerkar, et al., Comparison of an aspergillus real-time polymerase chain reaction assay with galactomannan testing of bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in lung transplant recipients, Clinical Infectious Diseases 52 (2011) 1218–1226.
- [11] B.C. Cahill, J.R. Hibbs, K. Savik, et al., Aspergillus airway colonization and invasive disease after lung transplantation, Chest 112 (1997) 1160–1164.

Z anglického originálu online verze článku přeložil autor.