

Agnieszka Magdalena Grzebalska¹, Anna Steć¹, Marek Babicz², Andrzej Książek¹¹Klinika Nefrologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie²Katedra Hodowli i Technologii Produkcji Trzody Chlewnej, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie

Grzybicze zapalenie otrzewnej u pacjentki po transplantacji serca leczonej ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową — opis przypadku

A fungal peritonitis in patient after heart transplant treated by continous ambulatory peritoneal dialysis — case report

ABSTRACT

Fungal peritonitis (FP) is a rare but very severe complication of peritoneal dialysis. It usually leads to method failure, even to the patient's death. The risk factors predisposing to FP are: older age, female gender, prior antibiotic use, immunosuppressive treatment. The most common cause of FP are yeasts, mainly *Candida albicans*. We present a case report of a 63-year-old women on immunosuppressive treatment because of heart transplant, with end-stage

renal disease (ESRD). The patient underwent renal replacement therapy — peritoneal dialysis. Twelve months after continuous ambulatory peritoneal dialysis begun, we observed severe peritonitis. The cause of peritonitis was fungal infection caused by *Candida albicans*. Quick and proper diagnostic, Tenckhoff's catheter removing, antifungal therapy and transfer on hemodialysis made patient's survival possible.

Forum Nefrol 2016, vol 9, no 3, 167–170

Key words: peritoneal dialysis, fungal peritonitis, heart transplant

WSTĘP

Grzybicze zapalenie otrzewnej (GZO) jest rzadkim, ale bardzo poważnym powikłaniem dializoterapii otrzewnowej: w większości przypadków prowadzi nie tylko do konieczności zakończenia tej formy terapii, ale niejednokrotnie kończy się śmiercią pacjenta [1–4]. Przyczyną większości dializacyjnych zapaleń otrzewnej (DZO) jest infekcja bakteryjna — stanowi ona podłoże ponad 80–90% przypadków DZO [1, 5]. Obserwowana częstość występowania GZO waha się według

różnych autorów w granicach 4–6% ogółu DZO [3, 4, 6–8]. Częstość GZO różni się w zależności od kraju występowania: na przykład w badaniu Restrepo i wsp. [1] stwierdzili, że aż 7,3% DZO stanowiło GZO, z kolei badanie Davenporta i Wellsteda [2] przeprowadzone w Wielkiej Brytanii ujawniło niezwykle niski poziom częstości występowania GZO — tylko 1,47%. Dane te dotyczą osób dorosłych. Wśród dzieci częstość GZO jest niższa 2,9% [9]. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że częstość występowania GZO w ostatnich latach spada, na co niewątpliwie ma wpływ coraz

▶▶ Grzybicze zapalenie otrzewnej (GZO) jest rzadkim, ale bardzo poważnym powikłaniem dializoterapii otrzewnowej ◀◀

Adres do korespondencji:
dr n. med. Agnieszka M. Grzebalska
Klinika Nefrologii Uniwersytetu
Medycznego w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8, 20–954 Lublin
tel.: 604 252 588,
faks: 81 724 45 37
e-mail: amgrzebalska@interia.pl

▶▶Częstość występowania GZO w ostatnich latach spada, na co niewątpliwie ma wpływ coraz powszechniejsze stosowanie profilaktyki przeciugrzybiczej◀◀

▶▶Znaczącą rolę w powstaniu GZO mają terapia kortykosteroidami i stosowanie leków immunosupresyjnych◀◀

powszechniejsze stosowanie profilaktyki przeciugrzybiczej [1, 2, 10].

Wśród najczęstszych czynników ryzyka GZO należy wymienić wysoki odsetek DZO w ogóle, zwłaszcza uprzednie wystąpienie DZO spowodowanego przez bakterie (szczególnie Gram-ujemne) [1, 8, 11]. Również wcześniejsze stosowanie antybiotykoterapii z jakiegokolwiek innej przyczyny zwiększa ryzyko GZO [5, 9]. Wśród innych czynników ryzyka wystąpienia GZO należy także wymienić: starszy wiek pacjentów, płeć żeńską, współistnienie chorób układu sercowo-naczyniowego i dłuższy czas trwania dializy otrzewnowej [4, 5, 7, 11, 12]. Jakkolwiek wydaje się, że jeszcze nie wszystkie czynniki ryzyka GZO zostały poznane, nie ulega wątpliwości, że znaczącą rolę w jego powstaniu mają terapia kortykosteroidami i stosowanie leków immunosupresyjnych [5]. Najczęściej czynnikiem etiologicznym GZO są drożdżaki z rodzaju *Candida* [1, 2, 6, 7, 12]. Przedstawiamy przypadek pacjentki pozostającej w trakcie leczenia immunosupresyjnego z powodu przebytego przeszczepu serca, u której rozwinęło się GZO jako powikłanie stosowanego leczenia schyłkowej niewydolności nerek za pomocą dializy otrzewnowej.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka, w wieku 63 lat, 12 lat wcześniej przeszła transplantację serca z powodu jego niewydolności. Przyczyną niewydolności własnego serca było powikłanie grypy — zapalenie mięśnia sercowego. Chora była leczona immunosupresyjnie przy użyciu cyklosporyny w dawce 2×75 mg/dobę i prednizonu 1×5 mg/dobę. U pacjentki współwystępowały: upośledzona tolerancja glukozy (z tego powodu miała stosowaną jedynie dietę cukrzycową), przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C i nadciśnienie tętnicze. W momencie wystąpienia GZO chora od roku była leczona z powodu schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) za pomocą ciągłej ambulatoryjnej dializoterapii otrzewnowej. Na miesiąc przed rozpoznaniem GZO stwierdzono u niej DZO, leczone rutynowo antybiotykoterapią (wankomycyna, ceftazidim, cefazolin).

Do szpitala pacjentka zgłosiła się z objawami typowymi dla DZO: dominował silny ból brzucha, od kilku godzin obserwowała zmętnienie dializatu. Po przyjęciu do Kliniki stwierdzono pleocytozę 1200 el/mm^3 dializatu. W badaniu fizykalnym wykazano rozlane bóle brzucha, temperatura ciała około 37°C ,

leukocytozę 11,3 tys. Zgodnie ze standardami postępowania wysłano dializat na posiew. U chorej wdrożono niezwłocznie rutynowe leczenie stosowane w podejrzeniu DZO: wykonano 3 szybkie wymiany płynu dializacyjnego, po których podano 1 g wankomycyny do otrzewnowo (*i.p.*, *intraperitoneal*) na 6 godzin. Do kolejnej wymiany podano *i.p.* po 1 g ceftazydymu i cefazolinu. Ponadto chora otrzymała profilaktycznie doustny ketokonazol w dawce 200 mg/dobę. Profilaktyka została wdrożona z trzech powodów: po pierwsze, chora była przewlekłe leczona immunosupresyjnie, po drugie, miała rozpoznaną upośledzoną tolerancję glukozy, po trzecie, miesiąc wcześniej była leczona antybiotykoterapią z powodu DZO. Mimo wdrożonego leczenia w kolejnej dobie obserwowano nasilenie objawów bólowych jamy brzusznej, wzrost gorączki powyżej 38°C i wzrost pleocytozy. Ze względu na nasilenie objawów brzusznych dołączono metronidazol. Stan chorej pozostawał stabilny, ale dość ciężki. Pacjentka gorączkowała, utrzymywało się zmętnienie dializatu, objawy brzuszne. Po 3 dobach od początku hospitalizacji otrzymano wynik posiewu płynu dializacyjnego z lekowrażliwością. Stwierdzono w nim wzrost *Candida albicans*, z wrażliwością na: amfoterycynę B, flukonazol, mikonazol, fluorocytozynę, ketokonazol, intrakonazol i kaspafunginę. U chorej natychmiast odstawiono antybiotykoterapię i zastosowano w leczeniu dożylny wlew flukonazolu w dawce 1×100 mg/dobę. Zaproponowano pacjentce przeprowadzenie zabiegu pilnego usunięcia cewnika dializacyjnego, na co nie wyraziła zgody. Stosowane przez kolejne 72 godziny celowane leczenie przeciugrzybicze, mimo spadku pleocytozy, nie przyniosło poprawy stanu klinicznego. Ostatecznie w 7. dobie hospitalizacji pacjentce usunięto cewnik do dializ otrzewnowych, równocześnie założono „ostry” cewnik do hemodializ i zmieniono lek przeciugrzybiczny na kaspafunginę, którą stosowano przez kolejne 14 dni. Zgodnie z zaleceniami producenta w pierwszej dobie podano dożylnie dawkę 70 mg, w kolejnych po 50 mg/dobę. Stan chorej powoli się poprawiał. Pacjentka pozostała w programie przewlekłej hemodializoterapii.

DYSKUSJA

Grzybicze zapalenie otrzewnej jest rzadkim, lecz poważnym i niebezpiecznym powikłaniem dializoterapii otrzewnowej [3, 13]. Częstość jego występowania wynosi 3–6%

wszystkich DZO, ale w niektórych regionach świata jest nawet wyższa [3, 4, 6, 8, 14, 15]. Niezwykle niską częstotliwość GZO, zaledwie 1,47%, ujawnił przeprowadzony w 2010 roku w Wielkiej Brytanii audyt Davenporta [2]. Raport sugeruje również, że im niższy odsetek DZO w ogóle, tym jednocześnie mniejszy odsetek GZO [2]. Niską częstość GZO stwierdza się także u dzieci: w pracy holenderskiej z 2007 roku odnotowano ją na poziomie 2,9% [9].

Wyjątkowość i szczególne niebezpieczeństwo dla chorego w przypadku wystąpienia GZO wynika z tego, że choć częstość GZO jest znacznie mniejsza niż częstość zapalenia na tle bakteryjnym (4–6% vs. 80%), śmiertelność z jego powodu jest znacznie wyższa i wynosi 2–53% [5, 13]. W większości przypadków istnieje też konieczność transferu chorych na hemodializę [8, 13].

Grzybicze zapalenie otrzewnej może mieć charakter zarówno pierwotny, jak i wtórny [1]. Pierwotne GZO to zapalenie niepoprzedzone wcześniejszym użyciem antybiotyku. O wtórnym charakterze mowa wówczas, gdy u chorego występują przebyte w nieodległym czasie DZO o podłożu bakteryjnym leczone antybiotykami lub stosowano wcześniej antybiotykoterapię z jakiegokolwiek innego powodu.

Wydaje się, że do chwili obecnej nie są znane jeszcze wszystkie czynniki ryzyka wystąpienia GZO. Do uznanych czynników zalicza się: płeć żeńską, starszy wiek, przebyte jednego/kilku epizodów bakteryjnego zapalenia otrzewnej, uprzednią antybiotykoterapię, immunosupresję, stosowanie steroidów, cukrzycę, chorobę nowotworową, choroby układu sercowo-naczyniowego, długotrwałą dializoterapię [4–6, 8, 9, 11, 12]. Cytowane dane z badań indyjskich [14, 15] podsunęły autorom myśl, że do czynników ryzyka GZO należy dołączyć również miejsce zamieszkania pacjenta. W przypadku omawianej chorej współistniało przynajmniej 5 znanych czynników ryzyka wystąpienia GZO: płeć, starszy wiek, upośledzona tolerancja glukozy, wcześniejsza terapia antybiotykami i wreszcie immunosupresja stosowana z powodu przebytego przeszczepu serca. Należy podkreślić, że chora miesiąc wcześniej przeżyła epizod bakteryjnego zapalenia otrzewnej i z jego powodu była leczona antybiotykami. W badaniu Prasad i wsp. [16] stwierdzili, że aż 78,6% dorosłych chorych z GZO przeżyło uprzednią antybiotykoterapię do 3 miesięcy przed wystąpieniem GZO. Również Holendrzy podali identyczną wartość dla dzieci — 78% pacjentów w ciągu miesiąca

poprzedzającego epizod GZO otrzymywało antybiotyki [9].

Ostatnie doniesienia poświęcają sporo uwagi stosowaniu profilaktyki przeciwrzybiczej u chorych z DZO. Retrospektywne badanie indyjskie wykazało zmniejszenie częstości występowania GZO z 17,6% przypadków, gdy nie stosowano w czasie DZO profilaktyki, do zaledwie 5% w okresie, gdy zaczęto stosować profilaktykę [14]. Również inni badacze sugerują profilaktyczne stosowanie leków przeciwrzybiczych, choć zdania co do tego, który stosować, są podzielone; wymienia się: flukonazol lub nystatynę [1, 2, 10]. W leczeniu omawianej chorej przed uzyskaniem wyniku posiewu dializatu, oprócz empirycznej antybiotykoterapii, wdrożono przeciwrzybicze postępowanie profilaktyczne. Decyzja o profilaktyce została podjęta ze względu na dwa czynniki: stwierdzoną upośledzoną tolerancję glukozy i immunosupresję. W opinii autorów wczesne zastosowanie leku przeciwrzybiczego jako profilaktyki mogło w tym przypadku przyczynić się do przeżycia pacjentki.

Wśród przyczyn GZO dominują drożdżaki z gatunku *Candida*, najczęściej jest to *C. albicans*, rzadziej *C. glabrata* lub *C. parapsylosis* [1, 2, 5, 8]. Jednoośrodkowe badanie retrospektywne obejmujące 16 lat wykazało, że rodzaj *Candida* był odpowiedzialny za 89,3% przypadków GZO [15]; badanie angielskie podaje wartość ponad 90% [2]. Także u pacjentki jako czynnik etiologiczny stwierdzono najczęstszą przyczynę GZO — *Candida albicans*. Grzyby inne niż *Candida* stanowią przyczynę GZO kazuistycznie. Opisywano na przykład wystąpienie GZO u pacjenta po transplantacji serca wywołane przez *Ochroconis gallopava* [17].

W przypadku stwierdzenia GZO rzadko pozostawia się cewnik dializacyjny w jamie otrzewnej [18]. Zgodnie z zaleceniami po mikrobiologicznym potwierdzeniu rozpoznania leczenie GZO powinno obejmować usunięcie cewnika do dializ otrzewnowych oraz stosowanie leków przeciwrzybiczych [11, 13, 19]. Usunięcie cewnika powinno nastąpić natychmiast po uzyskaniu wyniku posiewu. U chorej, ze względu na brak jej zgody na zabieg, usunięcie zostało odroczone w czasie i wykonane dopiero w 7. dobie od początku zachorowania. Leki przeciwrzybicze powinny być stosowane zgodnie z lekowrażliwością. U chorej bezpośrednio po uzyskaniu posiewu zastosowano dożylnie flukonazol, niestety z małą skutecznością, dlatego zamieniono go na kaspafunginę. Skuteczność jej stosowania potwierdzają inni autorzy,

▶▶ Częstość GZO jest znacznie mniejsza niż częstość zapalenia na tle bakteryjnym, ale śmiertelność z jego powodu jest znacznie wyższa ◀◀

▶▶ Wśród przyczyn GZO dominują drożdżaki z gatunku *Candida*, najczęściej jest to *C. albicans*, rzadziej *C. glabrata* lub *C. parapsylosis* ◀◀

▶▶ Do uznanych czynników ryzyka zalicza się: płeć żeńską, starszy wiek, przebyte jednego/kilku epizodów bakteryjnego zapalenia otrzewnej, uprzednią antybiotykoterapię, immunosupresję, stosowanie steroidów, cukrzycę, chorobę nowotworową, choroby układu sercowo-naczyniowego, długotrwałą dializoterapię ◀◀

▶▶ Wdrożenie profilaktyki przeciwrzybiczej równocześnie z szybką diagnostyką, jak najszybsze usunięcie cewnika dializacyjnego i wreszcie wdrożenie leczenia przeciwrzybiczego zgodnie z lekowrażliwością są kluczem do sukcesu — przeżycia pacjenta ◀◀

choć nie sugerują jej rutynowego stosowania [11, 19]. Konsekwencją usunięcia cewnika do dializy otrzewnej jest konieczność transferu chorych na hemodializy, co nastąpiło również w przypadku naszej pacjentki [4, 8]. Przebycie GZO jest bowiem na tyle dewastujące dla błony otrzewnej, że w większości przypadków uniemożliwia powrót do leczenia za pomocą dializoterapii otrzewnej, choć — jak wykazano w części doniesień — próby powrotu bywają podejmowane i są efektywne [1]. Najgorszą jednak ewentualnością jest śmierć

pacjenta w przebiegu GZO. Śmiertelność opisywana w piśmiennictwie waha się od 15% do ponad 50% [3, 4, 11]. Doświadczenia własne sugerują, że wdrożenie profilaktyki przeciwrzybiczej równocześnie z szybką diagnostyką, jak najszybsze usunięcie cewnika dializacyjnego i wreszcie wdrożenie leczenia przeciwrzybiczego zgodnie z lekowrażliwością są kluczem do sukcesu — przeżycia pacjenta. Sukcesu tym większego, że pacjentka była po przeszczepie serca i przez cały czas była poddana leczeniu immunosupresyjnemu.

STRESZCZENIE

Grzybicze zapalenie otrzewnej (GZO) jest rzadkim, choć ciężkim powikłaniem dializoterapii otrzewnej (DO). Najczęściej prowadzi do zakończenia stosowania DO, często przyczynia się do śmierci pacjenta. Czynniki ryzyka wystąpienia GZO są: zaawansowany wiek, płeć żeńska, uprzednia antybiotykoterapia i leczenie immunosupresyjne. Czynnikiem etiologicznym są najczęściej drożdżaki, zwykle *Candida albicans*. W artykule przedstawiono opis przypadku 63-letniej pacjentki po transplantacji serca leczonej immunosupresyjnie, u której rozwinęła się niewy-

dolność nerek. Z tego powodu chora była leczona nerkozastępczo za pomocą DO. Po 12 miesiącach terapii ciągłą ambulatoryjną DO rozwinęło się dializacyjne zapalenie otrzewnej o ciężkim przebiegu. Jak wykazały badania mikrobiologiczne, jego przyczyną była infekcja grzybicza wywołana przez *Candida albicans*. Dzięki szybkiej i właściwej diagnostyce, usunięciu cewnika Tenckhoffa, zastosowaniu celowanej terapii przeciwrzybiczej i zmianie metody leczenia na hemodializę uzyskano przeżycie chorej.

Forum Nefrol 2016, tom 9, nr 3, 167–170

Słowa kluczowe: dializa otrzewna, grzybicze zapalenie otrzewnej, przeszczep serca

Piśmiennictwo

1. Restrepo C., Chacon J., Manjarres G. Fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients: successful prophylaxis with Fluconazole, as demonstrated by prospective randomized control trial. *Perit. Dial. Int.* 2010; 30: 619–625.
2. Davenport A., Wellsted D. Does antifungal prophylaxis with daily oral Fluconazole reduce the risk of fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients? The Pan Thames Renal audit. *Blood Purif.* 2011; 32: 181–185.
3. Matuszkiewicz-Rowińska J. Update on fungal peritonitis and its treatment. *Perit. Dial. Int.* 2009; 29: 5161–5165.
4. Molina P., Puchades M.J., Aparicio M., Ramon R.G., Miguel A. Experience in fungal peritonitis in a dialysis unit for 10 years. *Nefrologia* 2005; 25: 393–398.
5. Garcia-Agudo R., Garcia-Martos P. Clinical and microbiological aspects of fungal peritonitis in peritoneal dialysis. *Nefrologia* 2009; 29: 506–517.
6. Chang T.I., Kim H.W., Park J.T. i wsp. Early catheter removal improves patient survival in peritoneal dialysis patients with fungal peritonitis: Results of ninety-four episodes of fungal peritonitis at a single center. *Perit. Dial. Int.* 2011; 31: 60–66.
7. Predari S.C., de Paulis A.N., Verón D. i wsp. Fungal peritonitis in patients on peritoneal dialysis: twenty five years of experience in a teaching hospital in Argentina. *Revista Argentina de Microbiologia* 2007; 39: 213–217.
8. Das R., Vaux E., Barker L., Naik R. Fungal peritonitis complicating peritoneal dialysis: Report of 18 cases and analysis of outcomes. *Adv. Perit. Dial.* 2006; 22: 55–59.
9. Raaijmakers R., Schröder C., Monnens L., Cornelissen E., Warris A. Fungal peritonitis in children on peritoneal dialysis. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22: 288–293.
10. Wong P.-N., Lo K.-Y., Tong G.M.W. i wsp. Prevention of fungal peritonitis with Nystatin prophylaxis in patients receiving CAPD. *Perit. Dial. Int.* 2007; 27: 531–536.
11. Chou Ch.-Y., Kao M.-T., Huang Ch.-Ch. Risk factors of developing subsequent fungal peritonitis in patients with peritoneal dialysis-related bacterial peritonitis. *Acta Nephrologica* 2006; 20: 105–108.
12. Miles R., Hawley C.M., McDonald S.P. i wsp. Predictors and outcomes of fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2009; 76: 622–628.
13. Wang A.Y., Yu A.W., Li P.K. i wsp. Factors predicting outcome of fungal peritonitis in peritoneal dialysis: analysis of a 9-year experience of fungal peritonitis in a single center. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 36: 1183–1192.
14. Gokulnath, Jayanthi S., Kumar K.V. i wsp. Fungal peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis: the impact of antifungal prophylaxis on patient and technique outcomes. *Indian Journal of Nephrology* 2014; 24: 297–301.
15. Narain U., Gupta A. Peritoneal dialysis related *Candida* Peritonitis: a 16-year single-centre experience. *Arch. Clin. Microbiol.* 2016; 7: 1–7.
16. Prasad K.M., Prasad N., Gupta A. i wsp. Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: a single centre Indian experience. *J. Infect.* 2004; 48: 96–101.
17. Wong J.S., Schousboe M.I., Metcalf S.S. i wsp. *Ochroconis gallopava* peritonitis in a cardiac transplant. *Transpl. Infect. Dis.* 2010; 12: 455–458.
18. Boer W.H., van Ampting J.M., Vos P. Successful treatment of eight episodes of *Candida* peritonitis without catheter removal using intracatheter administration of amphotericin B. *Perit. Dial. Int.* 2007; 27: 208–210.
19. Fourtounas C., Marangos M., Kalliakmani P. i wsp. Treatment of peritoneal dialysis related fungal peritonitis with caspafungin plus amphotericin B combination therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 236–237.