

Paweł Jonczyk<sup>1</sup>, Kinga Szczerba<sup>1</sup>, Beata Kandefer<sup>1</sup>, Magdalena Potempa<sup>1</sup>,  
Wojciech Tynior<sup>1</sup>, Dariusz Kajdaniuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studenckie Towarzystwo Naukowe przy Zakładzie Patofizjologii i Endokrynologii Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Katedra Patofizjologii i Endokrynologii Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

# Rzadkie przypadki bezoarów w drogach moczowych u pacjentów diabetologicznych — przegląd doniesień kazuistycznych

Rare cases of bezoars in the urinary tract of diabetic patients — a review of case reports

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Jonczyk P, Szczerba K, Kandefer B, Potempa M, Tynior W, Kajdaniuk D. Rare cases of bezoars in the urinary track of diabetic patients — a review of case reports. *Clin Diabet* 2016; 5, 4: 131–137. DOI: 10.5603/DK.2016.0023.

Należy cytować wersję pierwotną.

## STRESZCZENIE

Bezoary to uformowane w kuliste twory konglomeraty ciał obcych bądź resztek pokarmowych, najczęściej występujące w przewodzie pokarmowym, zlokalizowane głównie w żołądku. W wyjątkowo rzadkich przypadkach bezoary mogą powstawać również w obrębie układu moczowego. Tworzą się wtedy wskutek trwającej w organizmie infekcji grzybiczej dróg moczowych lub zakażenia ogólnoustrojowego, a zasadnicza masa bezoaru zbudowana jest najczęściej ze strzępek grzybni, głównie gatunku *Candida albicans*, oraz obumarłych fragmentów tkankowych. Przewlekły stan hiperglikemii upośledza naturalne mechanizmy obronne układu odpornościowego — zarówno komórkowego, jak i humoralnego — predysponując do powstania zakażeń grzybiczych. W pracy omówiono wybrane przykłady dotychczas opisanych przypadków kazuistycznych bezoarów grzybiczych dróg moczowych u pacjentów diabetologicznych z podkreśleniem czynników ryzyka ich powstawania oraz metod leczenia.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca, bezoary, drogi moczowe, *Candida albicans*, *Aspergillus*

Adres do korespondencji:

Paweł Jonczyk

STN przy Zakładzie Patofizjologii i Endokrynologii Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
pl. Traugutta 2, 41–800 Zabrze

e-mail: pawel.jonczyk@med.sum.edu.pl

Nadesłano: 14.05.2016

Przyjęto do druku: 07.07.2016

## ABSTRACT

Bezoars are spherical conglomerates of foreign bodies or food debris, typically occurring in the gastrointestinal tract, primarily in the stomach. In exceptionally rare cases bezoars may also form within the urinary tract. In such cases, their formation is a result of an ongoing fungal infection in the urinary tract or a systemic infection, and the bezoar is most often composed primarily of hyphae, mostly of species *Candida albicans*, and fragments of necrotic tissue. Chronic hyperglycaemia impairs natural defence mechanisms of the immune system, both cellular as well as humoral, and thus predisposes towards fungal infections. This paper discusses selected examples of cases of fungal bezoars in the urinary tract in diabetic patients described to date, with an emphasis on risk factors for their formation and treatment methods.

**Key words:** diabetes mellitus, bezoars, urinary tract, *Candida albicans*, *Aspergillus*

## Wprowadzenie

Bezoary to kuliste, zbite struktury występujące w organizmach zwierząt, a niekiedy u ludzi. Najczęściej lokalizują się w przewodzie pokarmowym (żołądek, przetyk, odbytnica). W zależności od substancji wchodzących w ich skład wyróżnia się przede wszystkim: fitobezoary (resztki roślinne), trichobezoary (włosy) i farmakobezoary (niestrawione środki lecznicze) [1].

Spotyka się je również, chociaż wyjątkowo rzadko, w układzie moczowym. Powstają tutaj wskutek odkładania się konglomeratów i nadmiernego wzrostu strzępków grzybów, głównie z rodzaju *Candida spp.* oraz *Aspergillus spp.* Czynniki predysponującymi do ich tworzenia się w układzie moczowym są przede wszystkim: cukrzyca, immunosupresja, choroby przewlekłe i nowotwory złośliwe, a także wrodzone i nabyte niedobory odporności czy glikokortykosteroidoterapia. Ponad połowa przypadków grzybiczych bezoarów dróg moczowych spowodowana jest infekcją *Candida albicans*. W warunkach fizjologicznych jest on organizmem komensalnym początkowego i końcowego odcinka przewodu pokarmowego, występuje także we florze skóry, układu oddechowego i moczowo-płciowego. U osób z obniżoną odpornością grzyb ten może stać się czynnikiem chorobotwórczym.

Jednoznaczne postawienie diagnozy bezoaru w drogach moczowych nie jest łatwe. Hodowla mikrobiologiczna patogenu z krwi i moczu oraz stwierdzenie czynników predysponujących ułatwia rozpoznanie. Badania obrazowe są również niezwykle cenne diagnostycznie. Niemniej radiologiczne potwierdzenie obecności kul grzyba nie jest jednoznaczne i może być naśladowane przez inne patologiczne struktury: skrzepy krwi, kamienie moczowe, pęcherzyki powietrza, grudki zapalne i guzy nowotworowe pochodzenia nabłonkowego. W badaniu ultrasonograficznym (USG) bezoary grzybicze są zwykle hyperechogeniczne; rzadziej mogą dawać obraz hypoechogenicznych zmian, zwłaszcza u pacjentów osłabionych lub z obniżoną odpornością [2].

Grzybica górnych dróg moczowych najczęściej manifestuje się jako ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, ale może również powodować powstawanie ropni nerek lub niedrożności wywołanej przez scalone masy grzybni i martwicze resztki grzyba — bezoary grzybicze. Niedrożność układu moczowego spowodowana zacopowaniem światła przez grzyby związana jest z infekcją układową i rozprzestrzenianiem patogenu drogą krwionośną; może też być wynikiem wstępującego zakażenia. Niejednokrotnie pierwszymi objawami bezoarów w drogach moczowych są: ból w okolicy lędźwiowej, bóle brzucha, zmętnienie moczu oraz oliguria bądź anuria; może dochodzić również do powstawania wodonercza i ostrej pozanerkowej niewydolności nerek [3]. Kluczem do sukcesu terapeutycznego jest jak najwcześniejsze wdrożenie skutecznego leczenia. Najczęściej stosuje się farmakologiczną terapię przeciwgrzybiczą, wykorzystując dostępne na rynku preparaty (m.in. liposomalną postać amfoterycyny B, flucytozynę i pochodne azolowe, np. flukonazol, worikonazol, itraconazol). Często przynoszą one całkowite wyleczenie, niekiedy jednak konieczne staje się



Rycina 1. Metody leczenia bezoarów dróg moczowych o etiologii grzybiczej

wykonanie nefrostomii oraz zastosowanie irygacji dróg moczowych roztworami leków przeciwgrzybiczych. W ostateczności wykonywana jest operacja usunięcia mas grzybiczych czy całkowita nefrektomia [4, 5]. Rycina 1 przedstawia możliwe metody terapeutyczne bezoarów grzybiczych w drogach moczowych.

Autorzy pracy przedstawili wybrane kazuistyczne przykłady pacjentów, u których doszło do wytworzenia bezoarów o etiologii grzybiczej w drogach moczowych, ze wskazaniem głównych dolegliwości zgłaszanych przez chorych oraz metod diagnostycznych i terapeutycznych wykorzystanych przez lekarzy.

### Cukrzyca jako czynnik predysponujący do rozwoju infekcji grzybiczych

Cukrzyca jest jedną z chorób o zwiększonej podatności na zakażenia grzybicze. U chorych na cukrzycę infekcje grzybicze mają cięższy przebieg, szczególnie u osób z niewyrównaną glikemią. Przy niewłaściwym wykorzystaniu glukozy przez komórki upośledzeniu ulegają mechanizmy odpowiedzialne za prawidłową odporność organizmu i utrzymanie równowagi flory bakteryjnej i grzybiczej. Zaburzenia chemotaksji i fagocytozy krwinek białych przyczyniają się do łatwiejszego rozwoju zakażeń oportunistycznych, sprzyjają ich cięższemu przebiegowi, ograniczając naturalne zdolności „samowyleczenia” przez organizm. Sprzyjające warunki, które występują u chorych na cukrzycę (uszkodzenie naczyń i nerwów obwodowych), prowadzą nieraz do bezobjawowego rozwoju i wzrostu grzybów. Długo utrzymujące się wysokie stężenia glukozy w wydzielinach i wydalinach organizmu predysponują do bujnego wzrostu grzybów z rodzaju *Candida spp.*

Hiperglikemia u pacjentów z cukrzycą wywiera negatywny wpływ na białka osocza krwi. W wyniku glikacji białek zaburzeniu ulega ich funkcjonowanie w organizmie [6]. Zmiany te dotyczą również białek układu dopełniacza, głównie składnika C3. Sugeruje się, że glikacja białka C3 dopełniacza skutkuje zahamowaniem zdolności tych protein do przylegania do powierzchni bakterii, a tym samym osłabia intensywność zjawiska opsonizacji, które odgrywa kluczową rolę w procesie fagocytozy.

U chorych z cukrzycą typu 1 zaburzeniu ulega ponadto równowaga pomiędzy limfocytami T regulatorowymi (Treg) a limfocytami pomocniczymi Th17, co sprzyja wystąpieniu przewlekłej ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, upośledza prawidłową odpowiedź układu odpornościowego. Okazuje się, że grzyby z gatunku *Candida albicans* wykazują zdolność do ekspresji na powierzchni swoich komórek białek, które są strukturalnie i funkcjonalnie homologiczne do receptorów na fagocytach u ssaków. Przewlekła hiperglikemia potęguje ich syntezę i ekspresję, co z kolei prowadzi do wzmożonego przyłączania się białka C3 do wspomnianych receptorów i skutkuje brakiem wywołania odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko patogenowi. Organizm nie rozpoznaje komórek grzyba jako obcych i ich nie eliminuje. Ten szczególny rodzaj molekularnej mimikry przyczynia się do łatwiejszej kolonizacji i szerzenia się zakażenia w organizmie [6, 7].

Nie bez znaczenia w patogenezie zakażeń grzybiczych wśród chorych diabetologicznie są częste w tej populacji uszkodzenia naskórka i trudności w gojeniu ran oraz owrzodzeń. Stanowią one idealne wrota zakażenia i środowisko korzystne dla namnażania grzybów. Wahaniami stężenia glukozy we krwi są czynnikami negatywnymi prognostycznie w stosunku do skuteczności leczenia takich zmian dermatologicznych, jak grzybica pochwy, skóry czy jamy ustnej. Warto pamiętać, że właściwe leczenie diabetologiczne i odpowiednia higiena są jedynymi skutecznymi działaniami profilaktycznymi zapobiegającymi rozwojowi infekcji oportunistycznych w tej grupie chorych [8].

### Bezoary grzybicze w drogach moczowych — infekcja *Candida spp.*

Oportunistyczne grzybicze zakażenia układu moczowego u chorych z cukrzycą spowodowane są najczęściej infekcją grzybami z rodzaju *Candida spp.* Zazwyczaj przebiegają bezobjawowo lub skąpoobjawowo (obrzęki, wysokie ciśnienie tętnicze, ból w okolicy lędźwiowej, zmętnienie moczu lub krwiomocz). Rzadko mogą być przyczyną ostrej pozanerkowej niewydolności nerek, z objawami skąpomoczu lub całkowitej anurii,

spowodowanej powstaniem w układzie zbiorczym nerki bezoaru z konglomeratu tkanek grzybni. Poniżej przedstawiono kilka wybranych przypadków, które potwierdzają, że infekcja *Candida spp.* może doprowadzić do ostrej niewydolności nerek wskutek wytworzenia bezoaru w drogach moczowych u chorych.

W 1988 roku grupa lekarzy pod kierownictwem Doemeny'ego [3] przedstawiła historię 65-letniej kobiety ze zdiagnozowaną cukrzycą leczoną antybiotykami z powodu kamicy dróg moczowych. Chora zgłaszała od pewnego czasu ból w prawym podżebrzu oraz występowanie przerywanych stanów podgorączkowych. Obrazowo uwidoczniono uwapnione złoży w prawej nerce. Pacjentkę przygotowano do litotrypsji, jednakże w wykonanym w przeddzień zabiegu badaniu pielografii wstępującej wykazano nowe nieprawidłowości zlokalizowane w prawej miedniczce nerkowej, których nie stwierdzono przed 6 miesiącami. Tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) sugerowała obecność masy tkanek miękkich. Brak silnie densyjnego ogniska w miedniczce nerkowej wykluczyło jako przyczynę dolegliwości u pacjentki kamice. Badanie mikrobiologiczne moczu było negatywne. Z pobranego od chorej biopsyjnego materiału biologicznego prawej nerki udało się wyhodować i zidentyfikować kolonie grzyba z gatunku *Torulopsis glabrata* (inna nazwa — *Candida glabrata*). Badanie histopatologiczne wykluczyło zmianę nowotworową. Zdecydowano o wykonaniu u chorej irygacji (zawierających amfoterycynę B) dróg moczowych. Po 15 dniach terapii nie wykazano zmniejszenia rozmiarów bezoaru grzybiczego w miedniczce nerkowej, podjęto zatem decyzję o wykonaniu w znieczuleniu zewnątrzoponowym przeszkórnej ekstrakcji mas grzybiczych. Kontrolny nefrogram po 4 dniach od zabiegu nie wykazał żadnych nieprawidłowości [3].

Haruyama i wsp. [9] opisali przypadek kliniczny 69-letniego mężczyzny z cukrzycą i neurogenicznym pęcherzem moczowym, przyjętego do szpitala z powodu gorączki oraz ostrej niewydolności nerek. Pacjent był już hospitalizowany z powodu podobnych dolegliwości 5 tygodni wcześniej. Zastosowano wówczas antybiotykoterapię wankomycyną, jednak bez znaczącej poprawy stanu zdrowia. Obecnie wykonane badania laboratoryjne pobranych próbek moczu i krwi wykazały ropomocz, ogólnoustrojowy stan zapalny oraz zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*). W lewym moczowodzie w badaniu CT uwidoczniono kamień moczowy, stwierdzono również wodonercze oraz zwiększony wychwyty znacznika scyntygraficznego przez lewą nerkę. Zlecone badanie mikrobiologiczne krwi, śliny oraz moczu pozwoliło na wyizolowanie grzyba z gatunku *Candida glabrata*. Rozpoczęto farmakoterapię

preparatami: mikafunginą w dawce 150 mg/dobę oraz inhibitorem proteaz serynowych, mesylatem gabeksatu. Zastosowane leczenie spowodowało regresję objawów chorobowych oraz wydalenie złogu z lewego moczowodu. Jednakże 3 tygodnie później — w miejscu, w którym wcześniej zlokalizowany był kamień moczowy w kontrolnej ureteroskopii — stwierdzono biało-żółtawy bezoar grzybiczy. W przypadku tego pacjenta zarówno neurogeniczny pęcherz, źle kontrolowana cukrzyca, jak i wcześniejsza długoterminowa terapia wankomycyną były przyczyną infekcji grzybiczej, w której leczeniu dobre efekty przyniosła mikafungina [9].

W jednym z najnowszych doniesień (z 2015 r.) opisywany jest przypadek 53-letniego mężczyzny z cukrzycą typu 2, u którego doszło do wytworzenia bezoaru grzybiczego z następowym rozedmowym zapaleniem pęcherza moczowego. Powodem przyjęcia pacjenta na oddział nefrologii były występujące okresowo od około 9 lat mętnienia moczu, nasilone w ostatnim czasie. Dotychczasowe leczenie obejmowało różne szerokospektralne antybiotyki, po których dolegliwości ustępowały. W 9-letnim okresie trwania objawów dwukrotnie wykryto organizmy grzybicze w badaniu ogólnym moczu. Mężczyzna poddany został ultrasonograficznej diagnostyce obrazowej (USG), która pozwoliła na uwidocznienie okrągłej, nieruchomej przy zmianie pozycji ciała, miernie hipoechogenicznej struktury o wymiarach 3,5 cm × 2,0 cm na lewej ścianie pęcherza moczowego. Złcone badanie CT jamy brzusznej wykazało obecność struktury słabo pochłaniającej znacznik radiologiczny w fazie wydzielniczej, duży zbiornik gazu w pęcherzu moczowym oraz zwapnienie w dystalnej części prawego moczowodu o wymiarach 1,1 cm × 0,9 cm, powodujące jego poszerzenie i będące przyczyną umiarkowanego wodonercza. W badaniu moczu wykryto dużą ilość neutrofilów oraz strzępek grzybni, zidentyfikowanych mikrobiologicznie jako *Candida tropicalis*. Na podstawie powyższych wyników u mężczyzny rozpoznano infekcję grzybiczą z obecnością bezoaru i rozpoczęto dopęcherzowe irygacje solą fizjologiczną, dzięki którym doszło do wydalenia bardzo dużej ilości kłaczek z pęcherza, a kontrolne badanie USG wykazało zmniejszenie wymiarów bezoaru do 1,6 cm × 0,8 cm. W celu usunięcia jego pozostałości oraz rozkruszenia zwapnienia uwidocznionego w prawym moczowodzie przeprowadzono zabieg litotrypsji. Cystoskopia pozwoliła na określenie rzeczywistych wymiarów bezoaru (1,5 cm × 1,0 cm), zaobserwowano podczas niej także zmiany zapalne błony śluzowej pęcherza oraz jej przekrwienie i pokrycie biofilmem z grzybni w pobliżu bezoaru. Badanie histopatologiczne uzyskanego materiału wykazało przewlekłe zapalenie błony śluzowej pęcherza moczowego, hiperkeratozę

oraz metaplastę płaskonabłonkową. Zdecydowano o wstępnej dożylniej terapii flukonazolem, a następnie doustnie zmniejszoną o połowę dawką leku. Kontrolny posiew moczu był negatywny. Chorego wypisano do domu, zalecając mu dalszą 3-tygodniową terapię flukonazolem podawanym doustnie oraz ścisłą kontrolę glikemii. Badanie mikrobiologiczne moczu wykonane po 2 miesiącach nie wykazało wzrostu patogenów, a CT nie uwidoczniała gazu w pęcherzu moczowym [10].

Comiter i wsp. [11] opisali, podobny po poprzedniego, przypadek 40-letniego mężczyzny z pęknięciem ściany pęcherza moczowego w wyniku jego rozedmowego zapalenia spowodowanego obecnością bezoaru grzybiczego blokującego ujście wewnętrzne cewki moczowej. Chory był od wielu lat leczony insuliną z powodu zaawansowanej cukrzycy typu 2 powikłanej paraplegią kończyn dolnych. W wywiadzie stwierdzono owrzodzenie skóry nad krętarzem kości udowej i epizody kwasicy ketonowej; pacjent poddawany był wielokrotnemu cewnikowaniu pęcherza moczowego cewnikiem Foleya oraz wielolekowej terapii antybiotykowej i przeciwmotylicznej (ceftriakson, wankomycyna, cyprofloksacyna, tikarcyлина, flukonazol) z powodu infekcji dróg moczowych o różnej etiologii (*Proteus*, *Citobacter* i *Candida tropicalis*). Ze względu na brak poprawy stanu klinicznego po zastosowanym leczeniu infekcji pęcherza moczowego pacjenta przekazano do Kliniki Urologii w Bostonie. Wykonane badanie CT wykazało obustronne powiększenie nerek z obecnością ognisk hipodensyjnych, odpowiadające odmiedniczkowemu zapaleniu, oraz małą ilość powietrza w pęcherzu moczowym (co mogło być spowodowane obecnością cewnika). Z powodu utrzymywania się gorączki przez kolejny tydzień zdecydowano o zastosowaniu amfoterycyny B w postaci irygacji dopęcherzowych, a po kilku dniach wykonano kontrolne badanie CT, które ujawniło niewielkie obustronne wodonercze z niezmiennym obrazem hipotensyjnych ognisk w nerkach oraz zwiększenie stopnia rozdęcia pęcherza. Ze względu na podejrzenie wewnątrztrzewnowej perforacji pęcherza moczowego podjęto natychmiastową decyzję o wykonaniu laparotomii zwiadowczej. Z pęcherza moczowego wydobyto miękką, okrągłą masę wielkości piłki golfowej — bezoar grzybiczy. Zaopatrzono także perforację ściany pęcherza o wymiarach 1 cm × 1 cm zlokalizowaną na jego przednio-bocznej ścianie. W krótkim czasie po zabiegu zaobserwowano poprawę stanu klinicznego pacjenta. Posiewy mikrobiologiczne materiału usuniętego operacyjnie wykazały obecność grzyba *Candida tropicalis*. U chorego włączono na okres dwóch tygodni antybiotykoterapię oraz amfoterycynę B, po tym czasie usunięto cewnik, a chory został wypisany do domu z zaleceniem doustnej terapii flukonazolem



przez okres 2 kolejnych tygodni. Kontrolna CT wykazała całkowite ustąpienie zmian w nerkach i pęcherzu [11].

Shimada i wsp. [12] przedstawili z kolei *casus* 73-letniego mężczyzny przyjętego do szpitala klinicznego w Sendai w Japonii z powodu ostrej niewydolności nerek. Przed 3 laty u chorego zdiagnozowano cukrzycę (nieodpowiednio leczoną, niekontrolowaną). Pacjent obciążony był również chorobą nowotworową — rakiem prostaty we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego, skutecznie leczonym od 2 lat preparatami hormonalnymi (gonadoliberyną). Wśród głównych dolegliwości zgłaszał przede wszystkim: trwającą od kilku dni utratę apetytu, ogólne zmęczenie i osłabienie organizmu, ból w dolnej okolicy brzucha oraz epizody wymiotów. Z powodu tych objawów pacjent skonsultował się wcześniej ze swoim lekarzem rodzinnym, który zlecił doustną antybiotykoterapię oraz cewnikowanie neurogenego pęcherza moczowego 5 razy na dobę. Biochemiczne badania laboratoryjne wykonane w szpitalu wykazały następujące odchylenia od normy: azot mocznika — 122 mg/dl; kreatynina — 4,0 mg/dl; stężenie potasu w osoczu krwi — 7,6 mEq/l; białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) — 27,9 mg/dl; hemoglobina glikowana (HbA<sub>1c</sub>) — 9,2%. W badaniu ogólnym moczu chorego stwierdzono liczne leukocyty w polu widzenia. Wykonane USG jamy brzusznej uwidoczniło obustronne wodonercze z towarzyszącą obstrukcją górnych dróg moczowych. Po zastosowaniu dożylniej terapii płynowej i antybakteryjnej nastąpiło pogorszenie funkcji nerek. Dopiero wykonana u pacjenta nefrostomia z użyciem przezskórnego cewnika pozwoliła na potwierdzenie obecności masy tkanek miękkich (bezoarów) w miedniczkach nerkowych obu narządów. Z hodowli mikrobiologicznej moczu pobranego z cewnika domiedniczkowego wyizolowano grzyba z gatunku *Candida albicans* (ilość jednostek tworzących kolonię wynosiła 10<sup>4</sup> CFU/ml). Zdecydowano, aby rozpocząć terapię przeciwgrzybiczą flukonazolem (200 mg/d. *i.v.*) oraz zastosowano irygację solą fizjologiczną przez cewnik nefrostomijny, dzięki czemu po 20 dniach leczenia przywrócono drożność moczowodów i prawidłową funkcję nerek [12].

Z kolei grupa hiszpańskich lekarzy pod kierownictwem Pazos [13] zaprezentowała przypadek kandydozy dróg moczowych, w wyniku której doszło do obstrukcji i niewydolności nerek u 23-letniej pacjentki chorującej na cukrzycę typu 1. Pacjentka od mniej więcej pół roku chorowała na przewlekłe, nawracające infekcje dolnych dróg moczowych. Wszystkie te zakażenia były leczone z wykorzystaniem wielu różnych antybiotyków o szerokim spektrum działania i przynosiły krótkoterminową poprawę stanu klinicznego chorej. Przy przyjęciu do szpitala pacjentka skarżyła się na niemożność

oddania moczu od około 24 godzin, niespecyficzny ból w podbrzuszu oraz wydalanie fragmentów tkanek martwiczych z cewki moczowej przy silnym parciu na mocz. Zlecono podstawowe badania laboratoryjne, w których stwierdzono następujące nieprawidłowości: niedokrwistość mikrocytarną (hemoglobina — 7,2 g/l; hematokryt — 21%; stężenie żelaza — 75 µg/ml; ferrytyna — 144 ng/ml), leukocytozę (10 700 komórek/ml), neutrofilie (75%), hipoglikemię (74 mg/dl). Stężenie mocznika wynosiło 314 mg/dl; kreatynina — 6,4 mg/dl; stężenie potasu — 5,7 mEq/l. Badanie ogólne moczu wykazało obecność leukocytów (40–50 w polu widzenia), erytrocytów (30–40 w polu widzenia) oraz białka (4 g/d.). Wykonano także testy serologiczne w kierunku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i C oraz wirusem ludzkiego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*); wykluczono jednak infekcję tymi patogenami. Badanie USG jamy brzusznej uwidoczniło obustronne wodonercze oraz guz w pęcherzu moczowym o rozmiarach 6 cm × 4,7 cm. Pacjentce założono cewnik do pęcherza moczowego w celu przywrócenia diurezy, podano doustnie flukonazol w dawce 100 mg/dobę oraz cyprofloksacynę 500 mg co 12 godzin. Badanie cytologiczne komórek pobranych z pęcherza moczowego nie potwierdziło złośliwego rozrostu nowotworowego. Badanie mikrobiologiczne natomiast wykazało wysoki wzrost na pożywkach hodowlanych grzyba *Candida albicans* oraz bakterii z rodzaju *Enterobacter spp.* Po zastosowaniu miejscowego znieczulenia za pomocą endoskopii usunięto guzowy twór z pęcherza, identyfikując go ostatecznie jako bezoar powstały w wyniku infekcji grzybiczej dróg moczowych [13].

Czasem pierwszym objawem powstałego bezoaru grzybiczego w drogach moczowych może być nasilony krwimocz. Patel i wsp. [14] przedstawili przypadek kliniczny 66-letniego mężczyzny z insulinozależnym typem cukrzycy, łagodną niewydolnością nerek i chorobą naczyń obwodowych, u którego doszło do wytworzenia bezoaru w układzie moczowym. Pacjent został przyjęty do szpitala z objawem bezbolesnej hematurii, która rozwinęła się 4 dni po wykonanym zabiegu amputacji lewego podudzia. Wykonano u niego pielogram dożylny, który wykazał opóźnione wydzielanie kontrastu przez prawą nerkę oraz obustronny ubytek zacienienia w układzie kielichowo-miedniczkowym. W badaniu USG uwidoczniło wodonercze miernego stopnia oraz stwierdzono występowanie umiarkowanie hiperechogenicznych mas tkankowych w obrębie miedniczek nerkowych. Ocena mikrobiologiczna pobranego moczu pozwoliła na identyfikację grzyba z gatunku *Candida albicans*. W materiałach pozyskanych bezpośrednio z miedniczek nerkowych poprzez wykonaną przezskórną nefrostomię wykryto obecność tkanek nekrotycznych,

komórek krwi oraz strzępek grzybni. U pacjenta konieczna była dwukrotna przezskórna ekstrakcja mas grzyba. Wdrożono terapię dożylną amfoterycyną B przez okres 6 tygodni, a także flukonazol przez następujących 6 miesięcy [14].

### Bezoary grzybicze w drogach moczowych — infekcja *Aspergillus spp.*

Grzybicę spowodowaną zakażeniem saprofitycznymi grzybami z rodzaju *Aspergillus spp.*, występującymi powszechnie w środowisku (głównie w glebie i żywności), spotyka się zazwyczaj u osób z upośledzoną odpornością, nadużywających przewlekle alkoholu, u chorych z cukrzycą oraz przewlekle cewnikowanych. Aspiracja zarodników konidialnych grzyba przez człowieka immunokompetentnego rzadko wywołuje objawy chorobowe, jednak u pacjentów znajdujących się w stanie immunosupresji może doprowadzić do inwazyjnej postaci aspergilozy. Najpowszechniej występującymi w środowisku gatunkami kropidlaka są *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* oraz *Aspergillus Niger*. Stanowią one przyczynę zachorowania w 98% przypadków. Aspergiloza przebiega w postaci choroby alergicznej, przewlekłej oraz inwazyjnej. Postać inwazyjna jest najcięższą przebiegającą manifestacją kliniczną aspergilozy [15, 16]. Najczęściej lokalizuje się w płucach, rzadziej w tchawicy i oskrzelach oraz zatokach. Może także, w postaci wielonarządowej aspergilozy, zajmować ośrodkowy układ nerwowy, nerki, skórę, serce, oczy lub tarczycę. Do zakażenia nerek dochodzi najczęściej drogą krwiopochodną z innego narządu zajętego kropidlakiem. W przebiegu aspergilozy w nerkach powstają liczne ropne ogniska infekcji. Wytworzenie się bezoarów kropidlakowych w układzie moczowym powodujących niedrożność i ostrą pozanerkową niewydolność nerek należy do bardzo rzadkich przypadków klinicznych i najczęściej dotyczy jednego moczowodu [16, 17].

Indyjscy naukowcy opisali przypadek 48-letniej kobiety chorującej na cukrzycę, u której doszło do całkowitej niedrożności lewego moczowodu w wyniku jego obturacji spowodowanej obecnością bezoaru grzybiczego o etiologii *Aspergillus*. Pacjentka podawała w wywiadzie okresowo tępy ból w lewym boku, powracające zakażenia układu moczowego, a także wydalanie wraz z moczem przy silnej mikcji małych fragmentów martwiczych tkanek w przeciągu ostatnich 2 lat. Badanie mikrobiologiczne uzyskanego moczu potwierdziło diagnozę aspergilozy układu moczowego. Badania obrazowe (dożylna urografia oraz CT) wykazały wodonercze nerki lewej. W czasie ureteroskopii usunięto konglomeraty tkanek grzybiczych z moczowodu i miedniczki nerkowej. W badaniu

mikroskopowym materiału biologicznego stwierdzono występowanie strzępek grzybni z konidioforami, co ostatecznie potwierdziło aspergilozę. Pacjentce zlecono doustną farmakoterapię itrakonazolem w dawce 400 mg przez okres 1 miesiąca, a także irygacje roztworem zawierającym amfoterycynę B przy użyciu założonego wcześniej do moczowodu cewnika przez 7 dni. Urografia wsteczna w 10. dniu po zabiegu nie wykazała żadnych patologicznych zmian w lewej nerce [18].

Przypadek opisany w 2013 roku przez lekarzy z Iranu pod kierownictwem Najafi [19] także dotyczył pacjenta z bezoarem grzybiczym w drogach moczowych o etiologii *Aspergillus spp.* Mężczyzna w wieku 45 lat z prawidłowo kontrolowaną cukrzycą zgłosił się do szpitala z objawami lekkiego bólu w lewej okolicy lędźwiowej, bolesnego oddawania moczu i okresowego intensywnego bólu brzucha podczas nasilonego parcia na mocz. Pacjent zauważył także, że podczas mikcji poza mętnym moczem z cewki moczowej wydostają również się białawe masy tkankowe. U chorego na 3 miesiące przed tym przyjęciem do szpitala wykonano zabieg litotrypsji; ponadto założono mu wówczas na 3 tygodnie cewnik do moczowodu. Przy przyjęciu 3 miesiące później w badaniu ogólnym moczu wykazano ropomocz; z tego powodu podano mu antybiotyki. Badania USG jamy brzusznej ujawniły obecność struktury o wzmożonej echogeniczności w miedniczce lewej nerki. Choremu założono cewnik. Badania biochemiczne wykazały podwyższone stężenia kreatyniny i azotu mocznika w surowicy krwi. Z pobranego materiału biologicznego z usuniętego cewnika wyhodowano grzyba gatunku *Aspergillus terreus*. Ostateczne rozpoznanie potwierdzone było testem reakcji łańcuchowej polimerazy, sekwencjonowaniem DNA oraz porównaniem wyników badań genetycznych z danymi referencyjnymi z bazy danych GenBank. Pacjentowi zlecono terapię przeciwgrzybiczą: początkowo itrakonazol w postaci doustnej (400 mg/d.) przez 7 dni, ze względu na nietolerancję terapii dawkę zmniejszono jednak o połowę. Z uwagi na dalsze pogorszenie funkcji nerek farmaceutyk zastąpiono po 25 dniach vorikonazolem stosowanym doustnie przez następne 3 miesiące w dawce (400 mg/d.). Po 6 miesiącach leczenia przeciwgrzybiczego i kilku wykonanych zabiegach endoskopowych bezoar grzybiczy został usunięty z dróg moczowych, a czynność nerek i ich perfuzja wróciły do normy [19].

### Bezoary grzybicze w drogach moczowych — infekcja grzybami innych gatunków

W ostatnich latach na oddziałach szpitalnych rośnie częstość rozwoju grzybic wywołanych przez grzyby pleśniowe z rodzaju *Mucor*, *Absidia* i *Rhizopus* [20]. Rodzaj *Rhizopus* należy do grzybów strzępkowych,

niektóre z gatunków wytwarzają toksyczne dla organizmu człowieka związki z grupy mikotoksyn [21]. Grzyby pleśniowe są bardzo szeroko rozpowszechnione w środowisku, występują w glebie, na obumarłych, rozkładających się szczątkach roślin i zwierząt, a także na produktach spożywczych. Zarodniki grzybów rozpylone są w powietrzu. Do zakażenia dochodzi w wyniku inhalacji zarodników do dróg oddechowych i zatok przynosowych, skąd następnie grzyby przedostają się do ośrodkowego układu nerwowego. Objawy chorobowe mukormikozy najczęściej rozwijają się u osób z zaburzeniami układu immunologicznego i przeważnie charakteryzują się bardzo ciężkim przebiegiem klinicznym, z zajęciem wielu narządów (płuc, zatok obocznych nosa, mózgu, skóry) [22, 23]. Do czynników ryzyka wystąpienia choroby zalicza się również: cukrzycę, kwasicę metaboliczną, steroidoterapię, choroby hematologiczne, przeszczepy narządów, nadmierne gromadzenie żelaza w organizmie, dożylne stosowanie leków oraz nabyty zespół niedoboru odporności (AIDS, *acquired immuno-deficiency syndrome*) [24]. Mukormikozy to choroby źle rokujące, o wysokiej śmiertelności, sięgającej nawet 70–100% przypadków. Warto pamiętać także, że infekcje grzybami pleśniowymi mogą wystąpić również u osób z prawidłowo funkcjonującym układem immunologicznym — w następstwie bezpośredniego wniknięcia grzyba do uszkodzonych tkanek [22, 23].

Postać nerkowa zygomykozy powstaje zazwyczaj wtórnie do krwiopochodnego rozprzestrzeniania się grzyba z innego ogniska w organizmie [25, 26]. Palacio-Bedoya i wsp. [27] w 2010 roku opisali przypadek bezoaru grzybiczego spowodowanego infekcją *Rhizopus oryzae*, zlokalizowanego w układzie zbiorczym nerki, któremu wyjątkowo nie towarzyszyło zajęcie mięszu narządu. Leczony na cukrzycę 32-letni pacjent — przyjęty na oddział z powodu makroskopowej hematurii skorelowanej od 2 miesięcy z nawracającym bólem w okolicy lędźwiowej, oligurii i utraty 45 kg masy ciała bez występowania gorączki, dreszczy i nocnych potów — podawał niemożność oddania moczu z wydalaniem z cewki moczowej podczas dużego parcia 10-centymetrowych fragmentów brązowej nekrotycznej tkanki. Z odchyień od normy w badaniach laboratoryjnych stwierdzono: leukopenię, anemię (hemoglobina — 6,8 mg/dl), obniżenie wartości hematokrytu (19,8%) oraz trombocytozę (132 000 komórek/ml). Glikemia przy przyjęciu wynosiła 227 mg/dl, a HbA<sub>1c</sub> w wysokości 14,1 świadczyła o głębokim niewyrównaniu cukrzycy w ostatnich miesiącach. Badanie ogólne moczu — koloru żółtego, mętnego — wykazało duże ilości białka, glukozy, krwinek czerwonych i pojedynczych bakterii. Wykonano także test w kierunku obecności kokainy w moczu;

wynik był pozytywny. Pacjent został poddany zabiegowi cystoureteroskopii z częściową ekstrakcją dużej żółtej masy tkanek z wnętrza moczowodu oraz miedniczki nerkowej, założono mu również rurkę nefrostomią. U chorego rozpoczęto doustną terapię flukonazolem (200 mg/d.). W drugim dniu terapii wykonano przezskórną endoskopię z usunięciem dużego bezoaru grzybiczego. Z pobranych do badania próbek wyhodowano grzyb z gatunku *Rhizopus oryzae*. Bładoszare kolonie grzybni rosły szybko w temperaturze 25°C, wypełniając szalkę Petriego w ciągu 3 dni. Minimalne stężenie hamujące (MIC, *minimal inhibitory concentration*) dla posakonazolu określono na 2,0 µg/ml, a MIC amfoterycyny B — na 0,25 µg/ml, wobec czego zamieniono dotychczas stosowany preparat przeciwgrzybiczy na amfoterycynę B w kompleksie lipidowym (5 mg/kg) oraz deoksycholan amfoterycyny B (50 mg/l wody) podawany przez nefrostomię co 8 godzin przez 9 dni. Po tym czasie pacjent opuścił szpital na własne żądanie. Terapię doustną kontynuowano przez 4 tygodnie, jednakże ze względu na działanie toksyczne leku (pogorszenie funkcji nerek z podwyższeniem stężenia kreatyniny) zmieniono lek na posakonazol (400 mg p.o. 2 razy dziennie) i utrzymano jeszcze przez 5 miesięcy. Pacjent nie wykazywał objawów nawrotu choroby i nie wymagał dodatkowej farmakoterapii przeciwgrzybiczej w okresie 5 lat po leczeniu [27].

## Podsumowanie

Bezoary grzybicze w drogach moczowych są niezwykle rzadko występującymi powikłaniami grzybiczych zakażeń układu moczowego u pacjentów chorych na cukrzycę. Najczęściej są wynikiem infekcji grzybami z rodzaju *Candida spp.*, rzadziej *Aspergillus spp.* i innymi. Przedstawione w niniejszej pracy wybrane przykłady historii chorób pacjentów, u których doszło do powstania bezoarów grzybiczych, potwierdzają, jak istotne są wczesna diagnostyka i szybko wdrożone skuteczne leczenie, mające na celu poprawę przeżywalności i rokowania u chorych na cukrzycę. Ze względu na często występujące w tej grupie pacjentów zaburzenia czucia obwodowego pierwsze bólowe objawy chorobowe mogą zostać przeoczone, warto zatem pamiętać, że oliguria bądź anuria czy nagłe pogorszenie funkcji nerek mogą być symptomem powstałego w drogach moczowych bezoaru grzybiczego. Nie można także zapomnieć, że u chorych z cukrzycą, szczególnie źle kontrolowaną i niewyrównaną, przebieg infekcji grzybiczych może być piorunujący i wymaga bardziej radykalnego postępowania leczniczego — od standardowej farmakoterapii przeciwgrzybiczej, przez wykonanie nefrostomii z irygacjami dróg moczowych, aż do częściowej lub całkowitej nefrektomii włącznie.

## PIŚMIENNICTWO

1. Taczalska A., Nowosławska-Luniewska K., Koziarkiewicz M. i wsp. Bezoary — trudności diagnostyczne na przykładzie własnych obserwacji i przegląd piśmiennictwa. *Dev. Period Med.* 2013; 17: 265–269.
2. Di Paola G., Mogorovich A., Fiorini G. i wsp. Candida bezoars with urinary tract obstruction in two women without immunocompromising conditions. *Scientific World Journal* 2011; 11: 1168–1172.
3. Doemeny J.M., Banner M.P., Shapiro M.J. i wsp. Percutaneous extraction of renal fungus ball. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1988; 150: 1331–1332.
4. Ku J.H., Kim M.E., Jeon Y.S. i wsp. Urinary ascites and anuria caused by bilateral fungal balls in a premature infant. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* 2004; 89: F92–93.
5. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R. i wsp. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 62: e–e50.
6. Drozdowska A., Drzewoski J. Mycoses in diabetes — difficult diagnostic and therapeutic problem. Review of literature. *Diabetol. Dośw. Klin.* 2008; 8: 1–11.
7. Ryba-Stanisławowska M. Zaburzenia regulacji reaktywności zapalnej w patogenezie cukrzycy typu 1: postępy patofizjologii i możliwość nowego rodzaju leczenia. *Med. Metab.* 2015; 19: 50–63.
8. Tatoń J. Profilaktyka zespołu stopy cukrzycowej oparta na patofizjologii. *Med. Metab.* 2014; 18: 76–82.
9. Haruyama N., Masutani K., Tsuruya K. i wsp. Candida glabrata fungemia in a diabetic patient neurogenic bladder: successful treatment with micafungin. *Clin. Nephrol.* 2006; 66: 214–217.
10. Wang L., Ji X., Sun G.F. i wsp. Fungus ball and emphysematous cystitis secondary to *Candida tropicalis*: A case report. *Can. Urol. Assoc. J.* 2015; 9: 683–686.
11. Comiter C.V., McDonald M., Menton J., Yalla S.V. Fungal bezoar and bladder rupture secondary to *Candida tropicalis*. *Urology* 1996; 47: 439–441.
12. Shimada S., Nakagawa H., Shintaku I. i wsp. Acute renal failure as a result of bilateral ureteral obstruction by *Candida albicans* fungus balls. *Int. J. Urol.* 2006; 13: 1121–1122.
13. Pazos R., Esteban J., Pérez C. i wsp. Bilateral hydronephrosis caused by a “fungus ball”. *Nefrologia* 2001; 21: 319–320.
14. Patel B., Khosla A., Chenoweth J.L. Bilateral fungal bezoars in the renal pelvis. *Br. J. Urol.* 1996; 78: 651–652.
15. Latgé J.P. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999; 12: 310–350.
16. Wosiewicz P., Hartleb M., Kochel-Jankowska A. i wsp. Inwazyjna aspergiloza u chorych z marskością wątroby. *Gastroenterol. Prakt.* 2014; 4: 62–66.
17. Gupta K.L. Fungal infections and the kidney. *Indian J. Nephrol.* 2001; 11: 147–157.
18. Ahuja A., Aulakh B.S., Cheena D.K. i wsp. *Aspergillus* fungal balls causing ureteral obstruction. *Urol. J.* 2009; 6: 127–129.
19. Najafi N., Shokohi T., Basiri A. i wsp. *Aspergillus terreus*-related ureteral obstruction in a diabetic patient. *Iran J. Kidney Dis.* 2013; 7: 151–155.
20. Siczynska B., Dyk D. Wybrane aspekty szpitalnych zakażeń grzybiczych. *Pielęg. Chir. Angiol.* 2013; 1: 1–6.
21. Pałys M., Targoński Z. Produkcja kwasu mlekowego przez grzyby z rodzaju *Rhizopus*. *Żywn. Nauka Technol. Jakość* 2013; 4: 21–36.
22. Biliński P., Seferyńska I., Warzocha K. Diagnostyka i leczenie układowych zakażeń grzybiczych w onkohematologii. *Onkol. Prakt. Klin.* 2008; 4: 15–24.
23. Garczewska B. Szpitalne zakażenia grzybicze. W: Dzierżanowska D. red. *Zakażenia szpitalne. α-medica press, Bielsko-Biała* 2008; 409–425.
24. Ribes J.A., Vanover-Sams C.L., Baker D.J. Zygomycetes in human disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 2000; 13: 236–301.
25. Lussier N., Laverdiere M., Weiss K. i wsp. Primary renal mucormycosis. *Urology* 1998; 52: 900–903.
26. Weng D.E., Wilson W.H., Little R. i wsp. Successful medical management of isolated renal zygomycosis: case report and review. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26: 601–605.
27. Palacio-Bedoya F., Cadena J.A., Thompson G.R. i wsp. A non-invasive renal fungus ball caused by *Rhizopus* — a previously unreported manifestation of zygomycosis. *Med. Mycol.* 2010; 48: 866–869.