

Otrzymano: 2004.07.20
Zaakceptowano: 2004.12.10

Pulmonary aspergillosis in renal transplant recipient: case report

Aspergilioza płuc u pacjenta po przeszczepie nerki – opis przypadku

Łukasz Ostrowski¹, Joanna Ostrowska², Ewa Nowacka-Cieciura²,
Magdalena Durlik², Marek Gołębiowski¹

¹ I Zakład Radiologii Klinicznej Akademii Klinicznej, Warszawa, Polska

² Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Instytutu Transplantologii, Warszawa, Polska

Adres autora: Łukasz Ostrowski, I Zakład Radiologii Klinicznej AM, ul. Chałubińskiego 5,
02-004 Warszawa, Polska, e-mail: lukiostr@op.pl

Summary

Background:	We present the radiological findings of pulmonary aspergillosis in a patient who had received a renal transplant, this being a case of proven pulmonary aspergillosis in an immunocompromised person. Posteroanterior chest radiography and lateral chest radiography were done several times over two weeks. CT was done before diagnosis was established and followed up after two months of treatment.
Case Report:	X-rays showed a few coin lesions in the right lung. CT suggested metastases in both lungs. Invasive exploratory methods such as bronchoscopy and thoracotomy were recommended. Open lung biopsy confirmed the diagnosis.
Results:	We observed atypical radiological and clinical symptoms. The final diagnosis was based on a combination of radiological, clinical, microbiological, and invasive methods.
Key words:	pulmonary aspergillosis • renal transplantation • radiology
PDF file:	http://www.polradiol.com/pub/pjr/vol_70/nr_1/6065.pdf

Wstęp

Grzybica kropidlakowa – aspergilioza to stosunkowo rzadka infekcja, występująca głównie u osób z upośledzeniem odporności. Do głównych czynników ryzyka należą neutropenia, stosowanie przez dłuższy czas dużych dawek glikokortykosteroidów, przeszczep narządu (szczególnie szpiku), dziedziczne zaburzenia funkcji granulocytów obojętnochnych lub sporadycznie AIDS [1,2].

Aspergilioza najczęściej wywołwana jest przez powszechnie występujący w otoczeniu człowieka grzyb z rodzaju *fumigatus*. Wrotami zakażenia są zazwyczaj drogi oddechowe. Do zakażenia dochodzi przez wdychanie konidiów pleśni tworzących w płucach nitkowate grzybnie i zajmujących naczynia krwionośne. Powodują one powstanie ognisk martwicy krwotocznej, zawałów i rozsiew do innych narządów.

Wyróżniamy następujące postacie aspergillozy: inwazyjną, półinwazyjną lub alergiczną grzybicę kropidlakową, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych oraz grzybniaka kropidlakowatego [1].

Oparta na przeglądowych radiogramach i tomografii komputerowej klatki piersiowej symptomatologia radiologiczna choroby jest wieloraka, zależy zarówno od postaci zakażenia jak i jego przebiegu, wykazuje przy tym ścisłą zależność od odporności chorego. Najczęściej są to obrazy różnorodnych nacieków mięszu płucnego, rozstrzeni i zaczerwonań oskrzeli oraz jam wypełnionych grzybniakiem [1,2,3]. Nierzadko spotykane guzki lub guzy zazwyczaj towarzyszą naciekom w przebiegu grzybicy kropidlakowatej z zajęciem naczyń krwionośnych [1]. Zmiany guzowate wokół których nie stwierdza się zagęszczeń mięszowych, bez dynamiki widocznej w kolejnych badaniach radiologicznych są bardzo rzadkie i mogą prowadzić do mylnych wniosków diagnostycznych.

Celem prezentacji przypadku aspergillozy płucnej u pacjenta po przeszczepieniu nerki jest pokazanie atypowości objawów radiologicznych i klinicznych, a co za tym idzie przedstawienie trudności w postawieniu właściwej diagnozy. Biorąc pod uwagę, że przeważająca część przypadków grzybicy kropidlakowatej rozpoznawana jest post mortem (według niektórych autorów nawet do 78%), oraz przyjmując, że pomimo zastosowanego leczenia, rokowanie jest niepewne – opisanie obserwowanego przez nas przypadku wydaje się zasadne.

Opis przypadku

50-letni pacjent po trzecim przeszczepieniu nerki od dawcy zmarłego (osiem miesięcy po transplantacji), w okresie wydolności graftu, z licznymi obciążeniami internistycznymi, po subtotalnej resekcji przytarczyc z powodu ich nadczynności przed 3 tygodniami, został przyjęty do Kliniki Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Instytutu Transplantologii w Warszawie z powodu kolejnego epizodu migotania przedsionków. Ponadto przy przyjęciu stwierdzono objawy infekcji dróg oddechowych (epizod gorączki do 39°C, osłuchowo prawostronne furczenia). Wykonane zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej nie wykazało typowych zmian zapalnych, natomiast uwidoczniło mnogie, polimorficzne cienie okrągłe położone w prawym płucu (ryc. 1). Stwierdzone poszerzenie wnęki prawej płucnej po tej stronie sugerowało obecność powiększonych węzłów chłonnych. Wykonane dwufazowe badanie TK klatki piersiowej, w tym również HRCT uwidoczniło obecność mnogich ogniskowych zmian miąższowych w segmencie 3, 5, 6, 8, 9 płuca prawego i w segmencie 1–2 oraz 10 płuca lewego. Ich kształt, budowa oraz znamienne wzmocnienie

kontrastowe sugerowały obecność zmian o charakterze wtórnym do procesu nowotworowego o nieznanym punkcie wyjścia. Badanie TK nie uwidoczniło powiększonych węzłów chłonnych w śródpiersiu (ryc. 2). W ocenie retrospektywnej w wykonanym ok. osiem miesięcy przed przyjęciem zdjęciem rentgenowskim kłp, nie stwierdzano nieprawidłowych zmian w mięszu płuc.

W poszukiwaniu punktu wyjścia procesu nowotworowego wykonano badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, TK jamy brzusznej, gastroskopię oraz kolonoskopię. Wyniki tych badań były prawidłowe. Również w usuniętych z powodu nadczynności przytarczycach i fragmencie tarczycy nie znaleziono komórek nowotworowych. Na podstawie trepanobiopsji szpiku wykluczono chorobę hematologiczną. Antygeny nowotworowe (AFP, CAE, Ca 19–9) pozostawały w granicach normy. Wynik próby tuberkulinowej był ujemny.

W wykonanej bronchoskopii nie stwierdzono zmian chorobowych drzewa oskrzelowego. Badanie cytologiczne pobranych popłuczyn (BAL), wykazało pojedyncze, drobne skupienia komórek zapalnych, oraz kilka nabłonków oskrzelowych. W badaniu bakterioskopowym nie stwierdzono obecności prątków kwasoopornych.

W preparacie bezpośrednim z popłuczyn z drzewa oskrzelowego wykryto strzępki grzybów i wyhodowano z materiałów pobranych pojedyncze kolonie *aspergillus fumigatus*. Wykonano testy serologiczne. Nie wykazano jednak obecności swoistych antygenów grzybiczych w surowicy krwi. Stwierdzono jedynie dodatnie miano przeciwciał przeciwgrzybiczych.



Figure 1. a. Posteroanterior chest radiography: coin lesion localized over-phrenic in the right lung, enlargement of the right pulmonary hilum.

b. Lateral chest radiography: coin lesions in the 8th and 9th segments of the right lung are projected onto the silhouette.

Rycina 1. a. Rtg kłp pa – cień okrągły położony nadprzeponowo w płucu prawym, poszerzenie prawej wnęki płucnej.

b. Rtg kłp boczne – cienie okrągłe w segmencie 8 i 9 płuca prawego, rzutują się na sylwetkę serca.

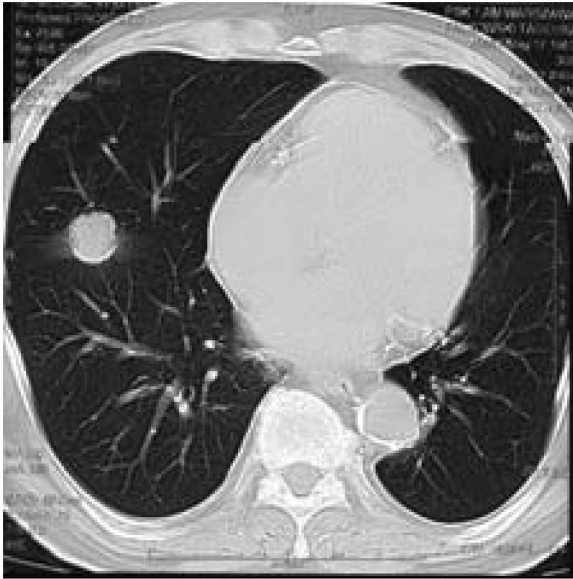


Figure 2a. CT of the chest: lesion in the 8th segment of the right lung.
Rycina 2a. TK kłp – Zmiana ogniskowa w segmencie 8 płuca prawego.



Figure 2b. CT of the chest: lesion in the 3rd segment of the right lung and in the 1st-2nd segment of the left lung.
Rycina 2b. TK kłp – Zmiana ogniskowa w segmencie 3 płuca prawego i w segmencie 1–2 płuca lewego.



Figure 3a. CT of the chest after two months of treatment: the lesion in the 8th segment of the right lung is decreased.
Rycina 3a. TK kłp – Badanie wykonane po dwóch miesiącach leczenia, zmniejszanie się zmiany w segmencie 8 płuca prawego.

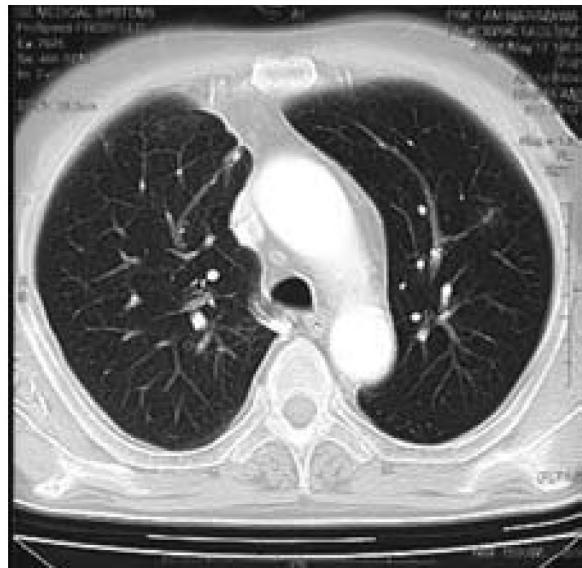


Figure 3b. CT of the chest after two months of treatment: the lesion in the 3rd segment of the right lung has disappeared, the lesion in the 1st-2nd segment of the left lung is decreased.
Rycina 3b. TK kłp – Badanie wykonane po dwóch miesiącach leczenia, zmiana w segmencie 3 płuca prawego ustąpiła, zmniejszanie się zmiany ogniskowej w segmencie 1–2 płuca lewego.

Wobec braku jednoznacznego potwierdzenia mykologicznego, rozpoznanie aspergillozy płucnej pozostawało nadal wątpliwe.

Warto podkreślić, że pacjent poza okresowymi stanami podgorączkowymi, pozostawał cały czas w dobrym stanie ogólnym. Po konsultacji pulmonologicznej i torakochirurgicznej chorego zakwalifikowano do prawostronnej tora-

kotomii. W doraźnym, śródoperacyjnym badaniu histopatologicznym wycinka pobranego ze zmiany położonej w szczycie prawego płuca stwierdzono obecność fragmentów grzybni kropidlaka. W związku z tym wykonany zabieg operacyjny polegał jedynie na klinowej resekcji tej zmiany. W okresie pooperacyjnym rozpoczęto leczenie farmakologiczne rozpoznanej grzybicy kropidlakowatej (początkowo amfoterycyną B, potem vorikonazolem). Dalszy przebieg

choroby był dobry, a w wykonanej po dwóch miesiącach leczenia kontrolnej TK klatki piersiowej, wykazano zmniejszenie się wszystkich stwierdzonych wcześniej zmian, ich mniejszą konsolidację oraz występowanie niewielkich zwłóknień na obwodzie, co wskazywało na ustępowanie procesu zapalnego (ryc. 3).

Dyskusja

Pacjenci po przeszczepieniu narządów, ze względu na powikłania leczenia immunosupresyjnego są w szczególności sposob narażeni na zakażenia oportunistyczne i rozwój niektórych typów nowotworów złośliwych. Wskazuje to na konieczność stosowania zalecanego algorytmu kontrolnych badań diagnostycznych.

W przedstawionym przypadku stwierdzenie w kontrolnych radiogramach klatki piersiowej mnogich cieni okrągłych w płucu prawym, bez wyraźnej szybkiej dynamiki wzrostu lub rozpadu spowodowało wstępne wykluczenie zmian zapalnych i sugerowało podejrzenie zmian przerzutowych. W wykonanej TK klatki piersiowej w miąższu obu płuc uwidoczono liczne lite zmiany hyperdensyjne z cechami wzmocnienia kontrastowego interpretując je jako ogniska przerzutowe. Łagodny przebieg kliniczny, również nie sugerował aspergillozy [4].

W związku z tym zasadnym wydaje się rozpoznanie u przedstawionego chorego nietypowego przebiegu aspergillozy.

Obniżona wydolność układu immunologicznego u naszego pacjenta wstępnie wyklucza obecność alergicznej formy aspergillozy, która występuje przede wszystkim u osób z nadwrażliwością, a więc zwiększoną odpowiedzią układu immunologicznego np. u astmatyków [5]. Wystąpienie tej postaci u chorych leczonych immunosupresyjnie jest mało prawdopodobne, chociaż w literaturze opisywany jest przypadek dwóch osób z alergiczną postacią aspergillozy, które pierwotnie na podstawie radiogramów klatki piersiowej diagnozowane były jako guz płuca, co w nawiązaniu do opisywanego przez nas przypadku wydaje się szczególnie interesujące [6]. Również forma półinwazyjna występująca zazwyczaj u osób z mniejszym stopniem upośledzenia odporności (np. chorych na POCH. czy cukrzycę) jest mało prawdopodobna [7]. Grzybniak (aspergilloma), kolejna z form zakażenia kropidlakiem, dotyczy zazwyczaj pacjentów z prawidłową czynnością układu odpornościowego i współistniejącym uszkodzeniem tkanki płucnej. Są to najczęściej stare jamy powstałe w przebiegu gruźlicy, sarkoidozy, czy ropnia, a także pęcherze rozedmowe i rozstrzenie oskrzeli. Charakterystyczną, a nie stwierdzoną u naszego pacjenta, cechą tej postaci jest brak naciekania tkanek przez grzyba [3].

Należy przypuszczać, iż opisywany przez nas przypadek odpowiada postaci inwazyjnej aspergillozy z zajęciem naczyń. Występuje ona zazwyczaj u osób z poważnym upośledzeniem odporności w okresie najgłębszej immunosupresji [8]. Choroba zazwyczaj rozwija się dość szybko prowadząc, w najcięższych przypadkach, do

niewydolności oddechowej. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym jest szczep *aspergillus fumigatus* [3].

Inwazyjna grzybica kropidlakowa występuje w dwóch podstawowych formach: częstszej – z zajęciem naczyń i rzadszej (poniżej 30% przypadków) – z zajęciem dróg oddechowych (ostre odoskrzelowe zapalenie płuc, ostre zapalenie tchawicy i oskrzeli).

Współistnienie obu postaci choroby jest niezwykle rzadkie, a ich zróżnicowanie niekiedy utrudnione [3].

W postaci z zajęciem naczyń na zdjęciach rentgenowskich widać zarówno plamiste zagęszczenia miąższowe o lokalizacji płatowej, segmentalnej lub subsegmentalnej, jak i słabo odgraniczone zacielenia guzkowe. Ich występowanie wiąże się z naciekaniami naczyń płucnych przez strzępki kropidlaka i wtórnymi: zakrzepicą, krwotokami płucnymi i zawałem płuca. Na zdjęciach rentgenowskich widać wówczas, bądź to odcinkowo zlokalizowane plamiste zagęszczenia, bądź, jak w przedstawianym przypadku, mnogie zacielenia guzkowe. Uwidocznionym badaniem TK pojedynczym lub mnogim guzom często towarzyszy obszar dający obraz „mlecznej szyby” [9,10,11,12]. Obraz ten odpowiada krwawieniu do tkanki otaczającej ognisko martwicze zawierające strzępki grzyba. Histopatologicznie stwierdza się wówczas charakterystyczną inwazję naczyń przez rozgałęzione nitki grzyba [10]. Po rozpoczęciu leczenia dochodzi do regresji zmian. Wówczas zarówno na kontrolnych radiogramach jak i w badaniu TK może pojawić się objaw półksiężyca. Na objaw ten składa się cień o charakterze guzkowym odpowiadający zawałowi płuca ze zmniejszeniem objętości tkanki płucnej oraz otaczająca go półksiężycowata jama. Objaw ten obserwowany jest u około połowy badanych przypadków grzybicy kropidlakowej z zajęciem naczyń. Uważany jest za charakterystyczny, lecz nie różnicujący [13].

W opisywanym przypadku grzybicy zarówno obrazu „mlecznej szyby” jak i zazwyczaj następującego po nim objawu „półksiężyca” nie stwierdzono. Taka symptomatologia radiologiczna grzybicy kropidlakowej jest rzadko opisywana. Może to wskazywać na stosunkowo mały komponent krwotoczny w obrębie stwierdzanych zmian, jak i brak wtórnej martwicy i rozpadu. Warto również zaznaczyć, że w wykonanym po dwóch miesiącach leczenia kontrolnym badaniu TK obserwowaliśmy ustępowanie zmian, jednak bez cech rozpadu i wytworzenia jamy.

Wnioski

Obraz radiologiczny aspergillozy często bywa niecharakterystyczny. W celu postawienia właściwej diagnozy, niezwykle istotna jest współpraca radiologa z klinicystą. W opisywanym przez nas przypadku zarówno obraz kliniczny jak i radiologiczny były nietypowe dla grzybicy kropidlakowej i przemawiał za rozsianym procesem nowotworowym. Dopiero ocena patomorfologiczna pobranego śródoperacyjnie wycinka pozwoliła na postawienie ostatecznego rozpoznania. [14,15].

Piśmiennictwo

1. Gotway M.B., Dawn S.K., Caoili E.M., et al: The Radiologic Spectrum of Pulmonary Aspergillus Infections. *J.Comput. Assist. Tomogr.*, 2002; 26(2): 159-173.
2. Susan J., Buckingham and David M.Hansell: Aspergillus in the lung: diverse and coincident forms. *Eur. Radiol.*, 2003; 13(8): 1786-1800.
3. Franquet T., Müller N.L., Giménez A. et al: Spectrum of Pulmonary Aspergillosis: Histologic, Clinical, and Radiologic Findings. *Radiographics*, 2001; 21: 825-837.
4. Kim K., Lee M.H., Kim J., et al: Importance of open lung biopsy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Am. J.Hematol.*, 2002; 71(2): 75-79.
5. Kang E-Y. Kim D.H., Woo O.H., et al: Pulmonary Aspergillosis in Immunocompetent Hosts Without Underlying Lesions of the Lung: Radiologic and Pathologic Findings. *A.J.R.* 2002; 178: 1395-1399.
6. Gonzales O., Martinez M.C., Aparicio B.M.: Pseudotumoral allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Arch Bronconeumol*, 2000; 36(6): 351-3.
7. Franquet T., Muller N.L., Gimenez A. Et al.: Semiminvasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: radiologic and pathologic findings in nine patients. *AJR*, 2000; 174: 51-56.
8. Thompson B.H., Stanford W., Galvin J.R. et al.: Varied radiologic appearances of pulmonary aspergillosis. *Radiographic*, 1995; 15: 1272-1284.
9. Hruban R.H., Meziane M.A. Zerhouni E.A, et al.: Radiologic-pathologic correlation of the CT halo sign in invasive pulmonary aspergillosis. *J.Comput. Assist. Tomogr.*, 1987; 11: 534-536.
10. Kim Y., Lee K.S., Jung K.J., et al.: Halo sign of high resolution CT findings in spectrum of pulm diseases with pathologic correlation. *J.Comput. Assist. Tomogr.* 1999; 23(4): 622-666.
11. Hauggaard A., Ellis M., Ekelund L.: Early chest radiography and CT in the diagnosis, management and outcome of invasive pulmonary aspergillosis. *Acta Radiol.*, 2002; 43(3): 292-298.
12. Kami M., Kishi Y., Hamaki T et al: The value of the chest computed tomography halo sign in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. An auto-based retrospective study of 48 patients *Mycoses*. 2002; 45(8): 287-294.
13. Curtis A.M., Smith G.J., Ravin C.E.: Air crescent sign of invasive aspergillosis. *Radiology*, 1979; 133: 17-21.
14. Caillot D., Casasnovas O., Bernard A., et al.: Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J. Clin. Oncol.*, 1997; 15: 139-147.
15. Hoffer EA, Gow K., Flynn P.M., et al.: Accuracy of percutaneous lung biopsy for invasive pulmonary aspergillosis. *Pediatr. Radiol.* 2001; 31(3): 144-152.