

Agnieszka Magdalena Grzebalska<sup>1</sup>, Anna Steć<sup>1</sup>, Marek Babicz<sup>2</sup>, Andrzej Książek<sup>1</sup><sup>1</sup>Klinika Nefrologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie<sup>2</sup>Katedra 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 przeciwgrzybiczej◀◀

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

powszechniejsze stosowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej [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  $2 \times 75$  mg/dobę i prednizonu  $1 \times 5$  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  $1200 \text{ el/mm}^3$  dializatu. W badaniu fizykalnym wykazano rozlane bóle brzucha, temperatura ciała około  $37^\circ\text{C}$ ,

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  $38^\circ\text{C}$  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  $1 \times 100$  mg/dobę. Zaproponowano pacjentce przeprowadzenie zabiegu pilnego usunięcia cewnika dializacyjnego, na co nie wyraziła zgody. Stosowane przez kolejne 72 godziny celowane leczenie przeciwgrzybicze, 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 przeciwgrzybiczy 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 przeciwgrzybiczych, 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 przeciwgrzybiczego 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 przeciwgrzybiczych [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 przeciwgrzybicze powinny być stosowane zgodnie z lekownością. 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.