

Magdalena Mosakowska, Ewa Kotwica-Strzałek, Anna Wojtecka, Bożena Pietrzak, Stanisław Niemczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Dializacyjne zapalenie otrzewnej o etiologii grzybiczej — prezentacja przypadków klinicznych

Fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients: clinical cases

ABSTRACT

Fungal peritonitis is a very rare but extremely serious complication of peritoneal dialysis. It is estimated that fungi cause on average 3–6% of all cases of dialysis peritonitis. Infections caused by *Candida spp.* are most often observed, which account for 89.3% of cases. The clinical course is characterized by high mortality, which can reach 53%, in addition to a significant percentage of patients, it is not possible to return to peritoneal dialysis. The paper presents two patients with dialysis peritonitis with

the etiology of *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis* with *Raoultella planticola*, in which comprehensive treatment, antibiotic therapy and Tenckhoff catheter removal allowed for cure. However, the clinical course was severe, requiring many weeks of hospitalization and burdened with numerous complications. In optimizing patient management, it seems crucial to remove the Tenckhoff catheter as early as possible.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 3, 171–177

Key words: fungal peritonitis, dialysis peritonitis, antifungal therapy, catheter removal

WSTĘP

Grzybicze zapalenie otrzewnej jest bardzo rzadkim, ale niezwykle poważnym powikłaniem dializoterapii otrzewnowej. Szacuje się, że grzyby są przyczyną średnio 3–6% wszystkich przypadków dializacyjnego zapalenia otrzewnej (DZO). Śmiertelność może sięgać aż 53%, dodatkowo ponad 40% chorych nie wraca do leczenia dializami otrzewnowymi z powodu nieodwracalnych uszkodzeń błony otrzewnowej, obecności zrostów czy z obawy o możliwe dalsze powikłania [1]. Za czynniki ryzyka grzybiczego DZO uznaje się stosowanie antybiotykoterapii (u 74–77% chorych z grzybiczym DZO antybiotyki stosowano w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed zachorowaniem),

częste bakteryjne zapalenia otrzewnej czy niedożywienie z hypoalbuminemią [2, 3]. Najczęściej występują zakażenia wywołane przez *Candida species* (89,3%), w szczególności *C. albicans*, *C. parapsilosis*, inne gatunki, tj.: *Aspergillus*, *Penicillium*, *Paecilomyces*, *Trichosporon*, *Cryptococcal*, są opisywane zdecydowanie rzadziej [1]. W aktualnych zaleceniach *International Society for Prenatal Diagnosis* (ISPD) z 2016 roku w przypadku potwierdzenia grzybiczego zapalenia otrzewnej rekomenduje się natychmiastowe usunięcie cewnika otrzewnowego oraz kontynuację farmakoterapii przez przynajmniej 14 dni od operacji [4]. Postępowanie to służy zmniejszeniu śmiertelności oraz zwiększeniu szansy na powrót do leczenia dializą otrzewnową w przyszłości. Celem pracy

▶▶ Grzybicze zapalenie otrzewnej jest bardzo rzadkim, ale niezwykle poważnym powikłaniem dializoterapii otrzewnowej ◀◀

Adres do korespondencji:
lek. Magdalena Mosakowska
Klinika Chorób Wewnętrznych,
Nefrologii i Dializoterapii
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128, 04–141 Warszawa
tel.: 22 261 816 811,
faks: 22 261 816 811
e-mail: mmosakowska@wim.mil.pl

było przedstawienie dwóch przypadków klinicznych dializacyjnego zapalenia otrzewnej o etiologii grzybiczej chorych leczonych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie.

OPIS PRZYPADKU

PRZYPADK 1.

Kobieta w wieku 87 lat (siostra zakonna) ze schyłkową niewydolnością nerek o nieustalonej etiologii była leczona nerkozastępczo dializami otrzewnowymi metodą ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej (CADO) od 5 lat (lata 2013–2018). W wywiadzie stwierdzono dobrze kontrolowane nadciśnienie tętnicze, zaawansowaną chorobę zwyrodnieniową stawów i przewlekłe dolegliwości bólowe (chora poruszała się o kulach) oraz niedosłuch znacznego stopnia. Ze względu na niepełnosprawność chora wymagała stałej opieki innych osób. Dzięki pobytowi w domu siostr zakonnych możliwe było prowadzenie asystowanej dializy otrzewnowej. Zespół siostr pełniących opiekę nad chorą zmieniał się jednak okresowo w związku z charakterem pracy w zakonie. Stosowany schemat wymian dializacyjnych obejmował trzy wymiany z płynu o stężeniu glukozy 1,36%, o objętości 1800 ml oraz płyn zawierający ikodekstrynę o objętości 1800 ml na noc. Trwający 5 lat okres leczenia dializami otrzewnowymi był powikłany zapaleniem ujścia i tunelu cewnika Tenckhoffa spowodowanym przez *Staphylococcus aureus* wrażliwy na metycylinę (MSSA, *methicillin-sensitive Sta-*

phylococcus aureus) w marcu 2014 roku oraz DZO o etiologii *Streptococcus gordonii* w marcu 2017 roku.

W maju 2018 roku chora zgłosiła się do kliniki z powodu narastającego od 2 dni bólu brzucha oraz zmętnienia dializatu. Przy przyjęciu była w średnim stanie ogólnym, cierpiąca. W badaniu przedmiotowym stwierdzono bolesny, wzdęty, napięty brzuch, z obroną mięśniową, obecność objawów otrzewnowych, leniwa perystaltykę i wysuniętą mufkę zewnętrzną. Okolica ujścia cewnika nie miała cech zapalenia, a okolica tunelu pozostawała prawidłowa. Dializat w ocenie makroskopowej był mętny, cytoza wynosiła 7800 leukocytów/ μ l (odsetek komórek wielojądrzastych wynosił 91,2%). W badaniach dodatkowych morfologia krwi obwodowej nie wykazywała istotnych odchyleń, stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) było podwyższone do 12 mg/dl (norma \leq 0,8 mg/dl), a opadanie krwinek (OB, odczyn Biernackiego) — przyspieszone do 33 mm. W chwili rozpoznania wdrożono leczenie empiryczne cefazoliną i ceftazydymem dootrzewnowo. W pierwszych 72 godzinach obserwowano obniżenie cytozy dializatu z 7800/ μ l do 654/ μ l, obniżenie stężenia CRP i zmniejszenie dolegliwości. W 4. dobie leczenia stan chorej uległ jednak pogorszeniu — ponownie nasiliły się dolegliwości bólowe i znów obserwowano narastanie wykładników stanu zapalnego oraz cytozy dializatu. W tym czasie uzyskano wynik posiewu dializatu zabezpieczony przy przyjęciu do kliniki, z którego wyhodowano grzyby *Candida parapsilosis* (tab. 1). Natychmiast rozpoczęto

Tabela 1. Posiew dializatu, wyniki badań obrazowych — przypadek 1.

Posiew dializatu	<i>Candida parapsilosis</i>	
	Voriconazole	S \leq 0,12 μ g/l
	Micafungin	S \sim 0,5 μ g/l
	Amphotericin B	S \leq 0,25 μ g/l
	Fluconazole	S \leq 0,5 μ g/l
	Caspofungin	S \sim 0,5 μ g/l
RTG jamy brzusznej	Pojedynczy długi i dość liczne krótkie poziomy gazu–płynu w jelitach, głównie w zakresie śródbrzusza i podbrzusza. Bez cech wolnego gazu pod kopolami przepony	
CT jamy brzusznej (1. doba)	Zagęszczenia tkanki tłuszczowej krezki z zatarciem okolicznych struktur, pojedyncze poziomy płynu w nieposzerzonych pętlach jelita cienkiego, zatarcie z pogrubieniem ściany wstępnicy. Uchyłki esicy. Szczelinowate odejście pnia trzewnego oraz tętnicy krezkowej dolnej. Liczne węzły chłonne zaotrzewnowe maks. do 10 mm oraz krezkowe do 12 mm	
CT jamy brzusznej (15. doba)	Progresja ilości wolnego płynu w jamie otrzewnej, przywątobowo płaszcz płynu grubości ok. 25 mm, poza tym przysiędzionowo, międzypętelowo, w miednicy mniejszej. Zagęszczenia tkanki tłuszczowej krezki z zatarciem jej struktur. Poziomy płynu w pętlach jelita cienkiego — subileus. Uchyłki esicy. Zatarcie z pogrubieniem ścian kątnicy oraz wstępnicy. Szczelinowate odejście pnia trzewnego oraz tętnicy krezkowej dolnej. Liczne powiększone węzły chłonne zaotrzewnowe oraz krezkowe	

RTG — zdjęcie rentgenowskie; CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa

Tabela 2. Wyniki badań laboratoryjnych — przypadek 1.

Badany parametr	1. doba	4. doba	6. doba	USUNIĘCIE CEWNIKA TENCKHOFFA	8. doba	14. doba	24. doba
WBC [$\times 10^9/l$] (norma 4,0–10,0)	8,64	6,88	7,38		7,16	28,64	6,03
Hgb [g/dl] (norma 11,0–18,0)	10,6	10,7	10,7		10,0	9,5	10,7
PLT [$\times 10^9/l$] (norma 150–400)	182	238	374		270	397	155
CRP [mg/dl] (norma 0–0,8)	12	10,2	20,3		20,3	19,1	5,5
Prokalcytonina [ng/ml]	–	–	0,47		–	87,0	3,74
Białko całkowite [g/dl] (norma 6,4–8,3)	5,9	4,9	5,5		5,2	5,1	–
Albumina [g/dl] (norma 3,9–4,9)	3,0	2,3	2,4		2,0	1,7	–
Cytoza dializatu	7800	654	1975		–	–	–
Odszetek komórek wielojądrowych	91,2	74,3	78,6	–	–	–	

WBC (*white blood cells*) — krwinki białe; Hgb — hemoglobina; PLT (*platelets*) — płytki krwi; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne

leczenie flukonazolem dootrzewnowo w dawce 200 mg do jednej wymiany w ciągu dnia, a także kontynuowano antybiotykoterapię cefazoliną i ceftazydymem do czasu ostatecznej weryfikacji wyniku. Ze względu na pogarszający się stan chorej zdecydowano o pilnym usunięciu cewnika Tenckhoffa i zmianie leczenia nerkozastępczego na hemodializy. Mimo prowadzonego kompleksowego leczenia (flukonazol od czasu usunięcia cewnika Tenckhoffa kontynuowany parenteralnie, metronidazol i ciprofloksacyna dożylnie [i.v., *intravenous*], żywienie pozajelitowe, leczenie objawowe) stan chorej nie poprawiał się. W 8. dobie po operacji pozostawała w ciężkim stanie; utrzymywały się bóle brzucha, dołączyły się objawy niedrożności przewodu pokarmowego, wykładniki stanu zapalnego narastały do wysokich wartości, leukocytoza krwi obwodowej wynosiła 28,65 tys./ μ l, stężenie prokalcytoniny — 87,0 ng/ml, a stężenie CRP — 19,1 mg/dl (tab. 2). W ponownym badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) nie uwidoczniło jednak dodatkowej patologii w obrębie jamy brzusznej ani nie wykazano obecności ropni. Kolejne posiewy krwi były jałowe. Ze względu na ciężki stan chorej, wielodniową hospitalizację i ryzyko zakażeń florą lekooporną zmieniono antybiotykoterapię — włączono meropenem i kontynuowano leczenie przeciwrzybicze. Po 4 tygodniach leczenia stan chorej uległ stabilizacji. Została wypisana pod opiekę stacji dializ najbliższej miejsca zamieszkania.

PRZYPADK 2.

Kobieta w wieku 63 lat ze schyłkową niewydolnością nerek w przebiegu cukrzycy typu 2 oraz miażdżycy tętnic była leczona nerkoza-

stępczo dializami otrzewnowymi metodą automatycznej dializy otrzewnowej (ADO) od 2014 do 2017 roku. W wywiadzie stwierdzono liczne obciążenia sercowo-naczyniowe: nadciśnienie tętnicze, chorobę wieńcową, przebyte zawały serca w latach 2000 i 2013, przebyte liczne interwencje wewnątrznacyniowe, przewlekłą niewydolność serca w II klasie według *New York Heart Association* (NYHA), przebyty epizod przejściowego ataku niedokrwienego (TIA, *transient ischaemic attack*) w 2005 roku. Stosowany schemat leczenia ADO obejmował: 4 cykle po 2000 ml z płynów o stężeniu glukozy 3,86% i 1,36% oraz *last bag* z 2000 ml iko-dekstryny. Trwający 3 lata okres dializoterapii otrzewnowej przebiegał bez istotnych powikłań infekcyjnych.

Kilka dni przed zgłoszeniem się do szpitala chora wykonała intensywną pracę fizyczną, sprzątanie, zakupy oraz przygotowała posiłki na rodzinne spotkanie. Już podczas uroczystości wystąpił ból brzucha, następnie nudności, stany podgorączkowe i dreszcze, co chora w pierwszej kolejności powiązała z możliwym zatruciem pokarmowym. Dopiero po 2 dniach zauważyła zmętnienie dializatu. Przy przyjęciu do kliniki pozostawała w średnim stanie ogólnym; dominowały silne, rozlane bóle brzucha oraz nudności uniemożliwiające przyjmowanie płynów i pokarmów. W badaniu brzuch był wzdęty, perystaltyka — niesłyszalna i występowały objawy otrzewnowe. W obrębie powłok brzucha uwagę zwracało powiększenie przepukliny w obrębie kresy białej oraz rozległy, bolesny obrzęk tkanki podskórnej w obrębie podbrzusza. W badaniach laboratoryjnych wykazano leukocytozę wynoszącą 4,3 tys./ μ l oraz stężenie CRP o wartości 39,6 mg/dl

Tabela 3. Wyniki badań laboratoryjnych — przypadek 2.

Badany parametr	1. doba	4. doba	10. doba	USUNIĘCIE CEWNIKA TENCKHOFFA	14. doba	20. doba	30. doba
WBC [$\times 10^9/l$] (norma 4,0–10,0)	4,3	4,97	13,13		28,64	6,23	3,89
Hgb [g/dl] (norma 11,0–18,0)	9,2	7,8	7,9		9,5	10,7	8,5
PLT [$\times 10^9/l$] (norma 150–400)	220	250	405		476	155	198
CRP [mg/dl] (norma 0–0,8)	39,6	14,4	13		39,7	5,5	5,5
Prokalcytonina [ng/ml]	–	–	–		7,05	3,74	0,56
Białko całkowite [g/dl] (norma 6,4–8,3)	–	–	–		5,5	–	5,8
Albumina [g/dl] (norma 3,9–4,9)	–	–	–		2,5	–	3,0
Cytoza dializatu	17 791	4450	3400		–	–	–
Odsetek komórek wielojądrowych	96	84	72	–	–	–	

WBC (*white blood cells*) — krwinki białe; Hgb — hemoglobina; PLT (*platelets*) — płytki krwi; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne

(norma $\leq 0,8$ mg/dl). Cytoza dializatu wynosiła 17,8 tys./ μ l krwinek białych (WBC, *white blood cells*)/ μ l (odsetek komórek wielojądrowych wynosił 96%) (tab. 3). W posiewach dializatu były obecne dwa patogeny: *Candida tropicalis* oraz *Raoultella planticola*. W badaniach obrazowych — ultrasonografii (USG) i CT jamy brzusznej — uwidoczniono rozległe nacieki zapalne podskórnej tkanki tłuszczowej z pogrubieniem otrzewnej oraz zbiornik płynowy o wymiarach 80 \times 35 mm w podskórnej tkance tłuszczowej podbrzusza (na wysokości spojenia łonowego), łączący się z naciekami zapalnymi otaczającymi cewnik dializacyjny. Nie wykryto dodatkowej patologii w obrębie przewodu pokarmowego i przestrzeni pozaotrzewnowej ani nie wykazano obecności ropni wewnątrzbrzusznych (tab. 4).

W trakcie hospitalizacji początkowo wdrożono empiryczną antybiotykoterapię dootrzewnowo (cefazolinę oraz ceftazydym), a ze względu na przeciek dializatu do powłok brzucha i obecność zbiornika w obrębie tkanki podskórnej dołączono ciprofloksacynę *i.v.* Po uzyskanej z laboratorium informacji wstępnej o podejrzeniu zakażenia grzybiczego w 3. dobie leczenia dołączono flukonazol dootrzewnowo (200 mg do jednej wymiany w ciągu dnia) oraz parenteralnie. Zważywszy na współistnienie pałek Gram-ujemnych kontynuowano podawanie cefalosporyny dootrzewnowo. Przeprowadzono rozmowę z chorą na temat konieczności usunięcia cewnika Tenckhoffa, na co nie wyrażała zgody. Kontynuowano antybiotykoterapię i leczenie objawowe, uzyskując obniżenie wykładników stanu zapalnego i zmniejszenie wielkości cytozy dializatu, jednak wyniki nadal wskazywały na aktywny

proces zapalny. Dodatkowo stan chorej nie poprawiał się — utrzymywały się dolegliwości bólowe brzucha, nudności, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego uniemożliwiające skuteczne odżywianie. W 11. dobie leczenia, w okresie ponownego narastania dolegliwości, chora zgodziła się na usunięcie cewnika Tenckhoffa. Po operacji wdrożono leczenie nerkozastępcze hemodializami za pomocą cewnika tymczasowego, które przebiegało bez istotnych problemów. Kontynuowano leczenie flukonazolem *i.v.* oraz, ze względu na przejściowy wzrost stężeń CRP i prokalcytoniny oraz leukocytozy krwi obwodowej w okresie pooperacyjnym, ciprofloksacynę zmieniono na piperacylinę i tazobaktam. Przeprowadzono również nakłucie zbiornika w obrębie powłok podbrzusza — płyn okazał się jałowy. Po miesiącu leczenia chorą w stanie stabilnym wypisano do domu pod opiekę stacji dializ znajdującej się najbliższego miejsca jej zamieszkania.

DYSKUSJA

Dializacyjne zapalenie otrzewnej to jedno z najczęstszych powikłań dializoterapii otrzewnowej, zazwyczaj spowodowane zakażeniem bakteryjnym. Rokowanie jest najczęściej dobre. Szybko wdrożone, intensywne leczenie u większości chorych przynosi poprawę, nie stanowiąc przeszkody w kontynuacji skutecznego leczenia dializami otrzewnowymi. Zakażenia o etiologii grzybiczej są opisywane rzadko. Szacuje się, że stanowią średnio 3–6% wszystkich przypadków DZO, choć — biorąc pod uwagę doświadczenia ośrodka autorów i innych ośrodków w Polsce — wydaje się, że mogą występować rzadziej [1]. Za 70–90%

►►Zakażenia o etiologii grzybiczej stanowią średnio 3–6% wszystkich przypadków DZO◀◀

Tabela 4. Posiew dializatu, wyniki badań obrazowych — przypadek 2.

Posiew dializatu	<i>Candida tropicalis</i>		<i>Raoultella planticola</i>	
	Voriconazole	S ≤ 0,12 µg/l	Gentamicin	S ≤ 1 µg/l
	Micafungin	S ~ 0,06 µg/l	Tigecycline	S ≤ 0,5 µg/l
	Amphotericin B	S < 1 µg/l	Imipenem	S ≤ 0,25 µg/l
	Fluconazole	S ≤ 0,5 µg/l	Amikacin	S ≤ 2 µg/l
	Caspofungin	S ~ 0,25 µg/l	Ceftazidime	S 0,25 µg/l
			Meropenem	S ≤ 0,25 µg/l
			Piperacillin/tazobactam	S ≤ 4 µg/l
			Amoxicillin/clavulanic acid	S ≤ 2 µg/l
			Trimethoprim/sulf.	S ≤ 20 µg/l
			Cefotaxime	S ≤ 0,25 ug/l
			Tobramycin	S ≤ 1 µg/l
			Cefuroxime	S ≤ 1 µg/l
			Ciprofloxacin	S ≤ 0,25 µg/l
			Cefepime	S ≤ 0,12 µg/l
CT jamy brzusznej (1. doba)	Rozległe nacieki zapalne tkanki tłuszczowej podskórnej przedniej ściany jamy brzusznej z pogrubieniem otrzewnej. W tkance tłuszczowej podskórnej podbrzusza (na wysokości spojenia tonowego) zbiornik plynowy o wymiarach 80 × 35 mm, łączący się z naciekami zapalnymi otaczającymi cewnik dializacyjny. Liczne drobne węzły chłonne krezki oraz przyaortalne — do 10 mm. Powiększone węzły chłonne biodrowe zewnętrzne obustronnie do 18 × 12 mm			
CT jamy brzusznej (26. doba)	Płyn w jamie Douglasa, grubość warstwy do 31 mm (poprzednio 50 mm). Zwiększyła się gęstość płynu z 10 jH. do 20 jH. Wzmocnieniu kontrastowemu ulega odcinkowo pogrubiała otrzewna ścienna w jamie Douglasa, wzdłuż dołów biodrowych i przedniej ściany jamy brzusznej w podbrzuszu — obraz sugeruje zmiany zapalne. Poza tym niewielka ilość wolnego płynu w zachyłkach przyokrężniczych i podprzeponowych otrzewnej (wyraźnie mniej w porównaniu z poprzednim badaniem). Pasma zagęszczeń i podwyższenie gęstości tkanki tłuszczowej trzewnej w pod- i śródbrzuszu (niewielka progresja zmian). W podbrzuszu przepuklina kresy białej lub mięśnia prostego po lewej, wrota szerokości do 40 mm dwubocznie, w worku tkanka tłuszczowa o podwyższonej gęstości. W sąsiedztwie przepukliny w tkance podskórnej podbrzusza widoczny grubościenny, gęstopłynowy zbiornik wielkości do 69 × 43 mm poprzecznie i 55 mm cc — ropień (poprzednio podobnej wielkości, o cieńszych ścianach). Obrzęk tkanki podskórnej podbrzusza			

RTG — zdjęcie rentgenowskie; CT (computed tomography) — tomografia komputerowa

wszystkich przypadków grzybiczego DZO odpowiadają grzyby z rodzaju *Candida*, przy czym w ostatnich latach częściej występują gatunki tak zwane *non-albicans Candida* [1, 2]. W pozostałych 10–30% przypadków opisywano zakażenia gatunkami z rodzin *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Paecilomyces*, *Zygomycetes*, *Histoplasma* czy *Trichosporon* [1, 5, 6].

U opisywanych pacjentek rozpoznano: u pierwszej chorej — zakażenie *C. parapsilosis*, która według doniesień jest najczęstszym czynnikiem etiologicznym spośród „*non-albicans*” *Candida*, u drugiej chorej potwierdzono zakażenie *C. tropicalis*, którą spotyka się nieco rzadziej.

Najważniejszym czynnikiem ryzyka grzybiczego DZO jest stosowanie antybiotykoterapii. W badaniach klinicznych odsetek chorych leczonych antybiotykami w ostatnich 3 miesiącach przed zachorowaniem wynosił aż 74–77%, dodatkowo w badaniu Wang i wsp. [2] 49% przypadków grzybiczego zapalenia otrzewnej wystąpiło w przebiegu antybiotykoterapii bakteryjnego DZO. Wśród innych czynników ryzyka wymienia się między innymi niedoży-

wienie z hipalbuminemią, leczenie immunosupresyjne, cukrzycę, chorobę nowotworową oraz patologie w obrębie jamy brzusznej, takie jak uchyłkowatość jelit, perforacje, przewlekłe biegunki [5, 7, 8].

W przypadku opisywanych chorych tylko u pierwszej pacjentki w ciągu ostatnich 3 miesięcy stosowano amoksylinę z powodu infekcji górnych dróg oddechowych, dodatkowymi czynnikami sprzyjającymi zachorowaniu mogły być pogłębiający się zespół kruchości, miażdżyca w obrębie tętnic krezkowych, zależność od innych osób oraz zmiana zespołu opiekującego się i wykonującego wymiany, co sprzyjało wyższemu ryzyku błędu przy podłączaniu worków. W przypadku drugiej chorej rolę odegrała zapewne przewlekła niedokrwistość pomimo zwiększanych dawek erytropoetyny, obecność przecieku dializatu do powłok brzucha oraz intensywny wysiłek fizyczny z możliwą translokacją patogenów ze światła przewodu pokarmowego.

Obraz kliniczny DZO o etiologii grzybiczej nie różni się istotnie od zapaleń o innej etiologii. U prawie wszystkich chorych obser-

▶▶ Za 70–90% wszystkich przypadków grzybiczego DZO odpowiadają grzyby z rodzaju *Candida*, przy czym w ostatnich latach częściej występują gatunki tak zwane *non-albicans Candida* ◀◀

wuje się zmętnienie dializatu, u około 78% — ból brzucha o różnym stopniu nasilenia, u 21% chorych obserwowano objawy niedrożności przewodu pokarmowego, a u 36% — stany gorączkowe [2]. W przypadku zakażeń spowodowanych grzybami z rodziny *Aspergillus*, *Fusarium*, *Alternaria* czy *Penicilium* opisywano przypadki zablokowania cewnika dializacyjnego przez strzępki grzybni [5].

Nie jest możliwe rozpoznanie zapalenia grzybiczego jedynie na podstawie objawów i ciężkości przebiegu klinicznego DZO czy wielkości cytozy dializatu. Kryteria rozpoznania nie różnią się od ogólnie przyjętych; kluczowy jest wynik posiewu dializatu, przy czym izolacja grzybów, w szczególności gatunków nie pochodzących z rodziny *Candida*, może zajmować dużo czasu, co opóźnia postępowanie.

Zazwyczaj chory już w chwili podejrzenia DZO jest poddany antybiotykoterapii do otrzewnowej, dodatkowo — według aktualnych zaleceń ISPD z 2016 roku — rekomenduje się włączenie profilaktyki przeciwgrzybiczej w każdym przypadku leczenia antybiotykami. Wczesne włączenie flukonazolu, nawet doustnie (lek dobrze penetruje do otrzewnej), w chwili rozpoznania i empirycznego leczenia DZO może mieć duże znaczenie w przypadku pierwotnego grzybiczego DZO, jak również w profilaktyce wtórnego zakażenia grzybami [4, 9].

W przypadku rozpoznania zapalenia grzybiczego w leczeniu empirycznym zaleca się stosowanie amfoterycyny B w skojarzeniu z flucytozyną, jest to jednak trudne leczenie, obarczone licznymi działaniami niepożądanymi [4]. W przypadku wczesnego rozpoznania zakażenia o etiologii *Candida* lub *Cryptococcus* w większości badań klinicznych skuteczne było zastosowanie flukonazolu w monoterapii bądź w połączeniu z flucytozyną, przy czym w badaniu Wanga i wsp. nie wykazano przewagi leczenia skojarzonego, pod warunkiem wczesnego usunięcia cewnika Tenckhoffa [1, 2, 4]. Zakażenia grzybami innymi niż z rodzaju *Candida* wymagają indywidualizacji leczenia, przy czym podstawą wyboru leku powinien być wynik antybiotykowrażliwości. Preferuje się leczenie skojarzone, jeśli tylko jest możliwe [2, 4].

W przeszłości zalecano farmakoterapię i postępowanie wyczekujące, a dopiero w przypadku braku poprawy — usunięcie cewnika Tenckhoffa. W aktualnych zaleceniach ISPD z 2016 roku rekomenduje się jednak jak najwcześniejsze usunięcie cewnika dializacyjnego oraz kontynuację leczenia przeciwgrzybiczego przez kolejne 14 dni [4]. Zalecenie to jest kon-

sekwencją wielu badań klinicznych, w których dowiedziono, że niezależnie od stosowanej strategii farmakologicznej największe znaczenie rokownicze ma usunięcie cewnika Tenckhoffa [2, 10, 11]. W badaniach Nadeau-Fredette [10] oraz Wanga i wsp. [2] wykazano, że takie postępowanie nie tylko istotnie zmniejsza umieralność, ale również u 30–37% chorych daje szansę powrotu do dializy otrzewnowej. Opisywano oczywiście przypadki skutecznego leczenia, w których cewnika nie usuwano z powodu łagodnego przebiegu choroby czy braku innych możliwości leczenia nerkozastępczego, ale tego postępowania nie zaleca się rutynowo [10, 12]. Nie określono natomiast optymalnego czasu operacji; w praktyce powinno się dążyć do usunięcia cewnika jak najwcześniej po potwierdzeniu rozpoznania.

W przypadku opisywanych chorych natychmiast po uzyskaniu informacji o podejrzeniu obecności grzybów w dializacie wdrożono leczenie flukonazolem w dawce 200 mg do jednej wymiany w ciągu dnia, obie chore otrzymywały również dodatkowe dawki flukonazolu parenteralnie. U pierwszej chorej cewnik usunięto w 7. dobie hospitalizacji — w dniu uzyskania wyniku posiewu dializatu, u drugiej dopiero w 11. dobie po przyjęciu do kliniki, ponieważ wcześniej nie wyraziła zgody na operację.

Przebieg choroby u pacjentek był ciężki; obie wymagały wielotygodniowej hospitalizacji i kompleksowego leczenia, w tym uzupełniającego żywienia pozajelitowego. U obu chorych obserwowano wczesną poprawę kliniczną oraz obniżenie cytozy dializatu w pierwszych 2–3 dniach leczenia, jednak — zanim doszło do usunięcia cewnika — stan pacjentek ponownie się pogorszył. W okresie pooperacyjnym również nie obserwowano szybkiego powrotu do zdrowia, gdyż w pierwszym tygodniu po operacji, mimo kontynuowanego leczenia flukonazolem oraz antybiotykoterapii, u obu chorych utrzymywały się lub narastały bóle brzucha, a także dochodziło do wzrostu wykładników stanu zapalnego, z wysokimi stężeniami prokalcytoniny. Posiewy krwi, moczu oraz u drugiej chorej płynu pobranego ze zbiornika w obrębie powłok brzucha były jałowe, a kontrolne badania obrazowe jamy brzusznej również nie wykazywały dodatkowej patologii. Przyczyną mogło być opóźnione usunięcie cewnika w 7. i 11. dobie po przyjęciu do kliniki, przy czym objawy kliniczne występowały już kilka dni wcześniej, przed hospitalizacją.

Po intensyfikacji leczenia przeciwbakteryjnego ostatecznie chore przeżyły i wypisano

►► W aktualnych zaleceniach rekomenduje się jednak jak najwcześniejsze usunięcie cewnika dializacyjnego oraz kontynuację leczenia przeciwgrzybiczego przez kolejne 14 dni ◀◀

je do domu. Leczenie nerkozastępcze kontynuowano za pomocą hemodializ. Ze względu na ciężki przebieg przebytego DZO nie zdecydowano się na powrót do leczenia dializami otrzewnowymi.

PODSUMOWANIE

Przebieg choroby i rokowanie w przebiegu grzybiczego DZO są zdecydowanie cięższe niż w przypadku zakażenia bakteryjnego [4]. Śmiertelność może sięgać aż 53%, dodatkowo ponad 40% chorych nie wraca do leczenia dializami otrzewnowymi z powodu nieodwracalnych uszkodzeń błony otrzewnowej, obecności zrostów czy z obawy o możliwe dalsze powikłania [1]. Na wskaźniki umieralności w przebiegu grzybiczego DZO istotnie wpły-

wały współistniejące obciążenia (cukrzyca, choroba wieńcowa, miażdżycza tętnic obwodowych), zaawansowany wiek chorych, wielkość cytozy dializatu w chwili rozpoznania, obecność objawów niedrożności przewodu pokarmowego, stosowanie antybiotykoterapii w okresie przed zachorowaniem oraz strategia postępowania z utrzymaniem cewnika Tenckhoffa [2, 10, 13, 14].

Przedstawione pacjentki przeżyły grzybicze zapalenie otrzewnej. Proces leczenia był obarczony licznymi komplikacjami, które wynikały zarówno z ciężkości choroby podstawowej, jak i towarzyszących obciążeń przewlekłych i stanu ogólnego. W optymalizacji postępowania z chorym kluczowe wydaje się jak najwcześniejsze usunięcie cewnika Tenckhoffa.

STRESZCZENIE

Grzybicze zapalenie otrzewnej jest bardzo rzadkim, ale niezwykle poważnym powikłaniem dializoterapii otrzewnowej. Szacuje się, że grzyby są przyczyną średnio 3–6% wszystkich przypadków dializacyjnego zapalenia otrzewnej (DZO). Najczęściej obserwuje się zakażenia wywołane grzybami z rodziny *Candida*, które odpowiadają za 89,3% przypadków. Przebieg kliniczny jest obarczony wysoką śmiertelnością, która może sięgać 53%, dodatkowo u znacznego odsetka chorych nie jest możliwy powrót do dializoterapii otrzewnowej. W pracy opisano dwie

chore z DZO o etiologii *Candida parapsilosis* oraz *Candida tropicalis* i *Raoultella planticola*, w przypadku których kompleksowe leczenie, antybiotykoterapia oraz usunięcie cewnika Tenckhoffa umożliwiły wyleczenie. Przebieg kliniczny okazał się jednak ciężki; wiązał się z wielotygodniową hospitalizacją i był obarczony licznymi powikłaniami. W optymalizacji postępowania z chorym kluczowe wydaje się jak najwcześniejsze usunięcie cewnika Tenckhoffa.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 3, 171–177

Słowa kluczowe: grzybicze zapalenie otrzewnej, dializacyjne zapalenie otrzewnej, leczenie przeciwgrzybicze, usunięcie cewnika Tenckhoffa

1. Prasad N., Gupta A. Fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Perit. Dial. Int.* 2005; 25: 207–222.
2. 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.
3. Goldie S.J., Kiernan-Tridle L., Torres C. i wsp. Fungal peritonitis in a large chronic peritoneal dialysis population: a report of 55 episodes. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 28: 86–91.
4. Li P.K., Szeto C.C., Piraino B. i wsp. ISPD peritonitis recommendations: 2016 update on prevention and treatment. *Perit. Dial. Int.* 2016; 36: 481–508.
5. Wajdlich M., Nowicki M. Grzybicze zapalenie otrzewnej. *Nefrol. Dial. Pol.* 2010; 14: 81–85.
6. Roberts D.M., Kauter G., Ray J.E., Gillin A.G. Intraperitoneal voriconazole in a patient with *Aspergillus* peritoneal dialysis peritonitis. *Perit. Dial. Int.* 2013; 33: 92–93.
7. Chou C.-Y., Kao M.-T., Huang C.-C. Risk factors of developing subsequent fungal peritonitis in patients with peritoneal dialysis-related bacterial peritonitis. *Acta Nephrol.* 2006; 20: 105–108.
8. 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.
9. Kumar K.V., Mallikarjuna H.M., Gokulnath, Jayanthi S. Fungal peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis: the impact of antifungal prophylaxis on patient and technique outcomes. *Indian J. Nephrol.* 2014; 24: 297–301.
10. Nadeau-Fredette A.C., Bargman J.M. Characteristics and outcomes of fungal peritonitis in a modern North American cohort. *Perit. Dial. Int.* 2015; 35: 78–84.
11. 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.
12. 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; 27:208–10.
13. Oygar D.D., Altıparmak M.R., Murtezaoglu A. i wsp. Fungal peritonitis in peritoneal dialysis: Risk factors and prognosis. *Ren. Fail.* 2009; 31: 25–28.
14. Prasad K.N., 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.