

# Powodzenie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych po mieloablacyjnym kondycjonowaniu u chorego na ostrą białaczkę szpikową z wywiadem aspergilozy płucnej

## Successful myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patient with acute myeloid leukemia and preexisting pulmonary aspergillosis

Anna Ejduk<sup>1</sup>, Agnieszka Tomaszewska<sup>2</sup>, Bożena Mariańska<sup>2</sup>,  
Ewa Lech-Marańda<sup>1</sup>, Krzysztof Warzocha<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

<sup>2</sup>Klinika Transplantacji Komórek Krwiotwórczych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

### Streszczenie

Inwazyjne zakażenia grzybicze (IFI) są jednym z najpoważniejszych powikłań infekcyjnych u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego i nadal stanowią główną przyczynę zgonów pacjentów poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Najczęstszymi patogenami wywołującymi IFI są grzyby z rodzaju *Candida* spp. i *Aspergillus* spp. Wywiad przebytej inwazyjnej aspergilozy u chorych kwalifikowanych do allo-HSCT wciąż jest wyzwaniem z powodu dużego ryzyka reaktywacji zakażenia po przeszczepieniu komórek macierzystych. Autorzy przedstawili opis przypadku klinicznego chorego na ostrą białaczkę szpikową, u którego powikłaniem drugiego cyklu leczenia indukującego była płucna postać aspergilozy. Wczesne ustalenie rozpoznania i konsekwentne leczenie za pomocą nowych, skutecznych leków przeciwgrzybiczych, w połączeniu z chirurgicznym leczeniem aspergilozy, pozwoliło przeprowadzić procedurę allo-HSCT z zastosowaniem wtórnej profilaktyki pozakonazolem bez reaktywacji zakażenia.

**Słowa kluczowe:** ostra białaczka szpikowa, inwazyjne zakażenie grzybicze, przeszczepianie krwiotwórczych komórek macierzystych

*Hematologia* 2012; 3, 1: 72–79

### Abstract

Invasive fungal infections (IFI) are major complications found in hemato-oncological patients and still remain one of the main reasons for patient mortality in those undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). *Candida* spp. and *Aspergillus* spp. are the most common pathogens that cause IFI. The case history of invasive aspergillosis prior to

*allo-HSCT still poses a challenge because of the high risk of disease reactivation after allo-HSCT. Authors report the clinical case of patient with acute myeloid leukemia who developed pulmonary aspergillosis after a second course of induction chemotherapy. In these instances, early-stage diagnosis and subsequent treatment with new and effective antifungal agents together with surgery allowed allo-HSCT to be undertaken, with posaconazole prophylaxis treatment, without the reactivation of invasive aspergillosis occurring.*

**Key words:** acute myeloid leukemia, invasive fungal infection, hematopoietic stem cell transplantation

**Hematologia 2012; 3, 1: 72–79**

## Wprowadzenie

W ostatnich 20 latach zakażenia grzybicze stały się czwartą pod względem częstości przyczyną infekcji u chorych leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego [1–3]. Wzrost częstości zakażeń grzybiczych jest konsekwencją stosowania coraz bardziej intensywnych schematów chemioterapii, leczenia immunosupresyjnego, a także polityki lekowej związanej ze stosowaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania w terapii zakażeń bakteryjnych. Spośród wielu poznanych gatunków grzybów tylko około 200 wywołuje zakażenia u ludzi [4]. Większość zakażeń rozwija się u chorych z upośledzoną odpornością i ma charakter zakażeń oportunistycznych. Patogenami odpowiedzialnymi za większość infekcji u chorych onkohematologicznych są grzyby z rodzaju *Aspergillus* oraz *Candida*. Zakażenia układowe grzybami *Candida spp.* są najczęściej endogenne — patogen dostaje się do krwi przez uszkodzoną błonę śluzową przewodu pokarmowego lub uszkodzoną skórę, natomiast zakażenia wywołane przez grzyby pleśniowe *Aspergillus spp.* są zakażeniami egzogennymi, a wrotami zakażenia są najczęściej drogi oddechowe. Częstość występowania grzybic układowych jest największa u chorych na ostre białaczki poddawanych intensywnej chemioterapii oraz po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), rzadziej tego rodzaju powikłania dotyczą chorych po transplantacji narządów [2, 5, 6].

Warunkiem prawidłowego leczenia przeciwgrzybiczego oraz profilaktyki wtórnej inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IFI, *invasive fungal infections*) jest odpowiednia diagnostyka, która nadal stanowi istotny problem z powodu trudności z uzyskaniem odpowiedniego materiału do badań mykologicznych. W przypadku diagnostyki zakażeń grzybami z rodzaju *Candida* największe znaczenie ma izolacja grzybów z krwi, płynu mózgowo-rdzeniowego lub mo-

czu [7]. Natomiast w przypadku aspergilozy, ze względu na najczęstszą postać płucną zakażenia, istotną rolę odgrywa wykrywanie galaktomannanu z użyciem testem ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) w popłuczynach oskrzelikowo-pęcherzykowych (BAL, *bronchoalveolar lavage*). Warunkiem sukcesu w leczeniu IFI jest szybkie potwierdzenie rodzaju patogenu i wybór odpowiedniej strategii postępowania terapeutycznego [8, 9]. Uaktualnione zalecenia dotyczące profilaktyki pierwotnej i wtórnej oraz leczenia przeciwgrzybiczego ujęto w rekomendacjach ECIL-3 (*the 3<sup>rd</sup> European Conference on Infections in Leukemia*) [8].

Szczególnie trudną grupę chorych, z punktu widzenia podejmowania decyzji terapeutycznych, stanowią pacjenci z ostrymi białaczkami i współistniejącym lub przebyłym IFI, u których istnieją wskazania do pilnego allo-HSCT [9, 10]. W ubiegłych latach przebyte IFI stanowiło często przeciwwskazanie do allo-HSCT z powodu wysokiego ryzyka reaktywacji zakażenia na skutek przetrwania grzybów w ogniskach zakażenia, a stosowanie dostępnych wówczas leków przeciwgrzybiczych, oprócz często ograniczonej skuteczności, wiązało się z ryzykiem znacznej toksyczności i interakcji z lekami stosowanymi w mieloablacyjnym kondycjonowaniu oraz z lekami immunosupresyjnymi [11]. Nowe leki przeciwgrzybicze, takie jak triazole nowej generacji, lipidowe i liposomalne formy antybiotyków polienowych oraz echinokandyny stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu, istotnie wpłynęły na zapobieganie i leczenie chorych z inwazyjną aspergilozą, poddanych allo-HSCT. Z tego względu przebyte IFI nie jest obecnie przeciwwskazaniem do allo-HSCT. Warunkiem bezpiecznego przeprowadzenia takiej procedury jest wczesna i efektywna diagnostyka oraz skuteczne leczenie IFI, jak również potwierdzona pełna kontrola zakażenia przed rozpoczęciem allo-HSCT [10].

Poniżej przedstawiono opis przypadku chorego na ostrą białaczkę szpikową (AML, *acute myelo-*

*id leukemia*) o wysokim ryzyku cytogenetycznym, ze współistnieniem inwazyjnej aspergilozy płucnej, u którego, dzięki konsekwentnemu leczeniu IFI i stosowaniu wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej, przeprowadzono z sukcesem procedurę allo-HSCT.

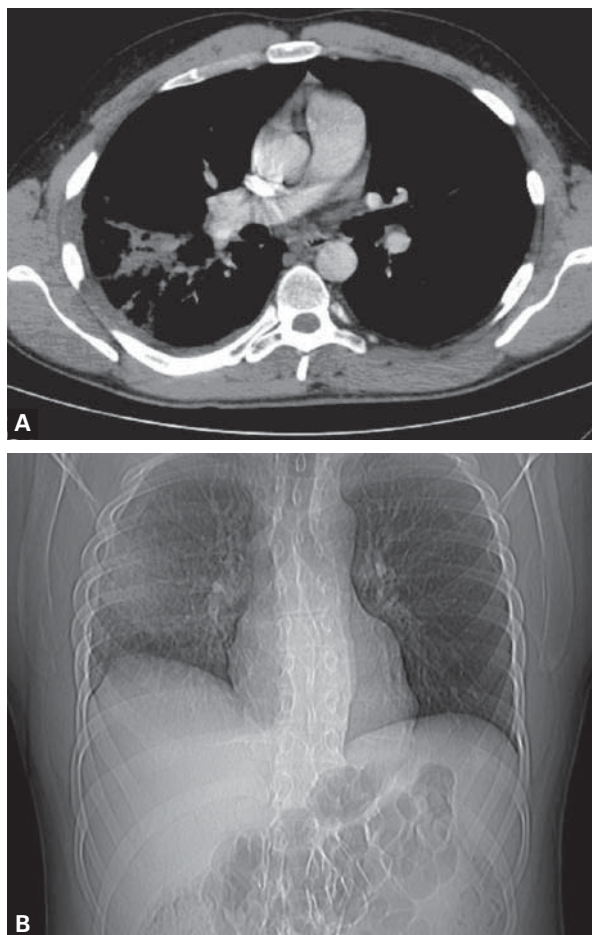
### Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 26 lat został przyjęty do Kliniki Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHT), w styczniu 2009 roku, z podejrzeniem ostrej białaczki. U pacjenta nie stwierdzono wcześniejszego wywiadu hematologicznego, nie miał chorób współistniejących, ale palił tytoń. Przy przyjęciu był w stanie ogólnym dobrym według ECOG-1 (*Eastern Cooperative Oncology Group*), bez limfadenopatii obwodowej ani hepatosplenomegalii, zwracał natomiast uwagę niewielki przerost dżiąseł. Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki ustalono rozpoznanie AML M4 według klasyfikacji FAB (*French-American-British classification*). W badaniu kariotypu stwierdzono zmiany strukturalne w obrębie chromosomów 11 oraz 3, co kwalifikowało chorego do grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego według SWOG (*South-West Oncology Group*), a w badaniu molekularnym wykazano obecność mutacji genu *FLT3*.

Chory otrzymał leczenie indukujące według schematu 3+7, tj. daunorubicynę (DNR) 60 mg/m<sup>2</sup> *intravenous* (*i.v.*, dożylnie) w dniach 1.–3. oraz arabinozyd cytozyny (Ara-C) 200 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* w dniach 1.–7. W trakcie agranulocytozy po chemioterapii wystąpiły stany gorączkowe. W posiewach krwi stwierdzono obecność bakterii Gram-dodatnich (*Staphylococcus hemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*). Chory otrzymał celowaną antybiotykoterapię, po której obserwowano ustąpienie stanów gorączkowych. W wyniku leczenia indukującego nie uzyskano remisji choroby. Na tym etapie leczenia wykonano badania antygenów zgodności tkankowej (HLA, *human leukocyte antigens*) chorego i jego rodziny; dwoje spośród rodzeństwa okazało się w pełni zgodnymi z chorym w zakresie układu HLA.

W kwietniu 2009 roku chorego zakwalifikowano do drugiego cyklu leczenia indukującego według schematu CLAG-M: czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) 30 MU *subcutaneous* (*s.c.*, podskórnie) w dniach 0.–5., 10 mg/m<sup>2</sup> mitoksantronu *i.v.* w dniach 1.–3., 5 mg/m<sup>2</sup> kładrybiny *i.v.* w dniach 1.–5., 2 g/m<sup>2</sup> Ara-C *i.v.* w dniach 1.–5. W ramach profilaktyki pierwotnej chory otrzymywał flukonazol w dawce 100 mg/dobę. W okresie agranulocytozy po chemioterapii (14. doba) wystąpiły stany gorączkowe

bez uchwytne ogniska infekcji; włączono antybiotykoterapię empiryczną (ceftazydym oraz amikacynę). W antybiotykoterapii II linii zastosowano imipenem, nie uzyskując ustąpienia stanów gorączkowych. U chorego pojawiły się objawy kliniczne, takie jak: kaszel, krwioplucie, ból o charakterze opłucnowym, ściszenie szmeru pęcherzykowego w badaniu przedmiotowym oraz cechy prawostronnego zapalenia płuc w badaniu radiologicznym (RTG) klatki piersiowej. W tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) płuc, wykonanej 15 kwietnia 2009 roku (ryc. 1), opisano zmiany o charakterze matowej szyby i zagęszczenie mięszone z powietrznym bronchogramem i płynem w prawej jamie opłucnowej. Obraz CT nie był charakterystyczny i mógł odpowiadać bakteryjnemu lub grzybiczemu prawostronnemu zapaleniu płuc. U chorego włączono worykonazol (VOR, *voriconazole*) — 1. dnia w dawce początkowej 6 mg/kg mc./dobę *i.v.*, potem poda-



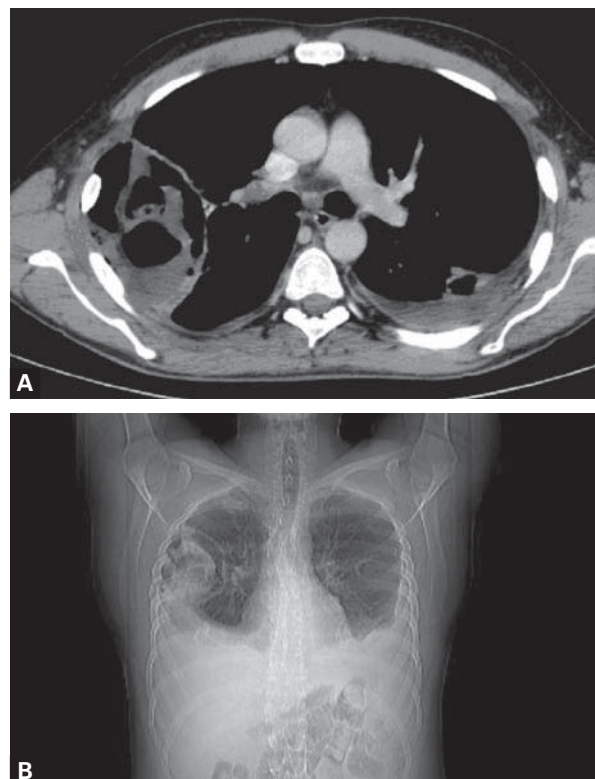
Rycina 1A, B. Tomografia komputerowa płuc wykonana 15 kwietnia 2009 roku (opis w tekście)

Figure 1A, B. Computed tomography of lungs performed on April 15, 2009 (description in the text)



wanie leku kontynuowano w dawce 4 mg/kg mc./dobę *i.v.* W tym czasie chory wciąż pozostawał w głębokiej neutropenii, dlatego do leczenia dołączono G-CSF. Wyniki testu ELISA z surowicy krwi w kierunku obecności antygenów grzybów *Aspergillus spp.* i *Candida spp.* były ujemne. U chorego obserwowano duszność spoczynkową i systematyczne pogarszanie się wydolności oddechowej; wymagał stałej tlenoterapii. Ponadto utrzymywały się u niego stany gorączkowe oraz kaszel z odkrztuszaniem krwisto-ropnej płwociny. W kontrolnym badaniu RTG klatki piersiowej opisano progresję zmian, bardziej wysyczone zacinienie miąższu płucnego, o wyraźnych zarysach i wymiarach 9 × 12 cm, płyn w prawej jamie opłucnowej, a także pojawienie się płynu w lewej jamie opłucnowej, sięgającego od przodu do II przestrzeni międzyżebrowej. W związku z pogarszającymi się parametrami wydolności oddechowej wykonano nakłucie jamy opłucnowej i ewakuowano 1000 ml bursztynowego płynu, z którego wykonano badania bakteriologiczne, cytologiczne, testy ELISA w kierunku obecności antygenów grzybiczych oraz badania molekularne metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) na obecność DNA grzybów z rodzaju *Candida* i *Aspergillus*. Dzień po nakłuciu jamy opłucnowej wykonano badanie bronchoskopowe, w trakcie którego obserwowano rozlane krwawienie pęcherzykowe, a materiał uzyskany z BAL zabezpieczono do dalszych badań. W posiewie z BAL stwierdzono bakterie *Aerococcus viridans*. Płyn z jamy opłucnowej był jałowy, a w badaniu cytologicznym były obecne liczne makrofagi i dość liczne granulocyty, co odpowiadało zmianom odczynowym. Zarówno w materiale z BAL, jak i z płynu z jamy opłucnowej, za pomocą testu ELISA, stwierdzono dodatni antygen galaktomannanowy oraz obecność DNA *Aspergillus spp.* w badaniu PCR.

W związku z progresją zmian, stwierdzoną po 2 tygodniach leczenia VOR, u chorego włączono lipidową postać amfoterycyny B (ABLC, *Abelcet*) *i.v.* w dawce 300 mg/dobę. W 3. dobie po włączeniu ABLC ustąpiły stany gorączkowe, co zbiegło się w czasie z regeneracją hematopoezy, ale nadal utrzymywały się produktywny kaszel z odkrztuszaniem krwistej wydzieliny i ból o charakterze opłucnowym. Obserwowano poprawę parametrów wydolności oddechowej; chory nie wymagał tlenoterapii. W kolejnym badaniu CT, wykonanym w 23. dobie od momentu włączenia leczenia przeciwgrzybiczego (8.05.2009 r.), w obu jamach opłucnowych nadal stwierdzano płyn do 26 mm, a obustronnie widoczne były ogniska zagęszczeń miąższowych z rozpadem i charakterystycznym rąbkiem powietrznym.

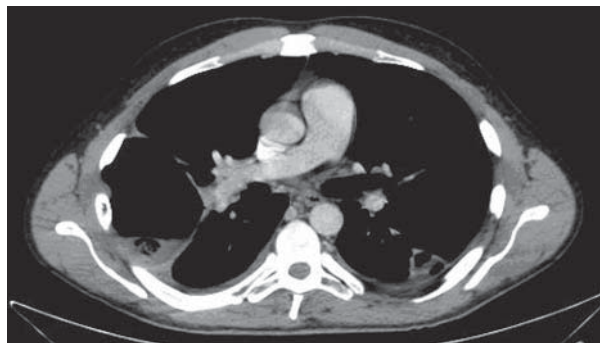


**Rycina 2A, B.** Tomografia komputerowa płuc wykonana 8 maja 2009 roku (opis w tekście)

**Figure 2A, B.** Computed tomography of lungs performed on May 8, 2009 (description in the text)

W szczycie prawego płuca opisano dwa grzybniki o średnicy 31 i 85 mm; w lewym płucu również były obecne dwa grzybniki o średnicy 35 i 49 mm (ryc. 2). Kontynuowano leczenie ABLC *i.v.* oraz dołączono inhalacje z deoksyholanu amfoterycyny B.

W 22. dobie od rozpoczęcia leczenia reindukującego uzyskano pełną regenerację hematopoezy. W kontrolnym mielogramie stwierdzono całkowitą remisję, bez cech choroby resztkowej w badaniu immunofenotypowym. Chory w tym okresie nie gorączkował, ale utrzymywały się ból o charakterze opłucnowym po prawej stronie oraz produktywny kaszel. W trakcie dalszej obserwacji nastąpiła samoistna ewakuacja ropnia grzybiczego, co potwierdzono w kolejnym badaniu CT wykonanym 22 maja 2009 roku (ryc. 3). Opisano wówczas rozległą jamę powietrzną z przegrodami, położoną przy bocznej ścianie klatki piersiowej po prawej stronie oraz drugą jamę z grzybnikiem położoną powyżej, bocznie od płata górnego. Do jamy położonej powyżej dochodziło drenujące oskrzele segmentalne, a pozostałe wcześniej opisane zmiany, o charakterze grzybników, uległy częściowej regresji. Nadal stwierdzano znaczne ilości płynu w obu jamach opłucnowych.



**Rycina 3.** Tomografia komputerowa płuc wykonana 22 maja 2009 roku (opis w tekście)

**Figure 3.** Computed tomography of lungs performed on May 22, 2009 (description in the text)

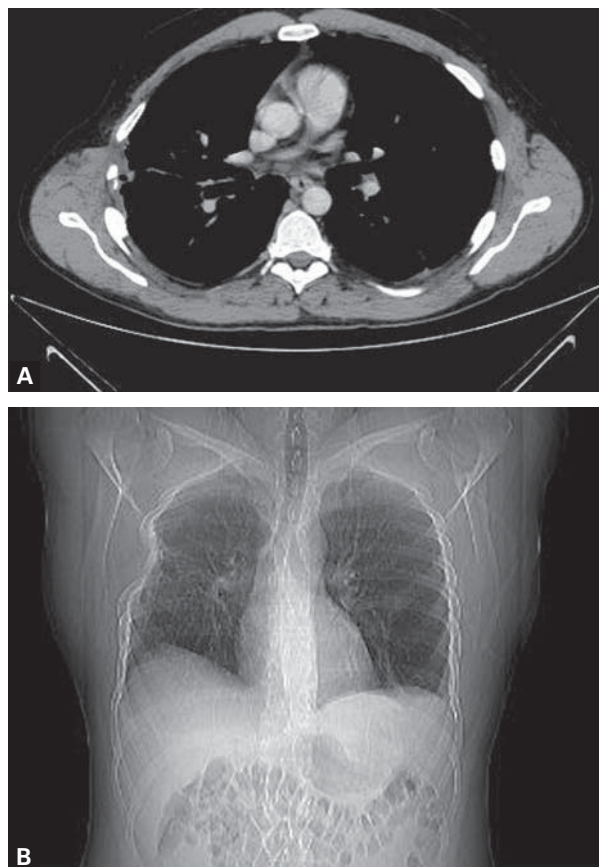
Ze względu na długą przerwę w chemioterapii, spowodowaną powikłaniami infekcyjnymi, oraz duże ryzyko progresji choroby zdecydowano o podaniu zredukowanego leczenia konsolidującego, kontynuując jednocześnie leczenie ABLC. Chory otrzymywał Ara-C w dawce 0,5 g/dobę *i.v.* przez 2 dni. W trakcie chemioterapii i po niej pacjent pozostawał w stabilnym stanie; zaobserwowano jednorazowy epizod gorączki, który ustąpił po włączeniu cefepimu. W 6. tygodniu leczenia ABLC stwierdzono wzrost parametrów wydolności nerek — stężenie kreatyniny 1,36 mg/dl. W związku z koniecznością kontynuowania leczenia przeciwgrzybiczego zamieniono ALBC na kaspofunginę (CASP, *caspofungin*) w dawce 70 mg *i.v.* (1 dzień), z następową kontynuacją terapii w dawce 50 mg/dobę *i.v.* W trakcie stosowania CASP nie obserwowano powikłań. W tym okresie leczenia głównymi dolegliwościami chorego były bóle o charakterze opłucnowym po prawej stronie. W związku ze znacznym nasileniem dolegliwości wykonano kontrolne badanie RTG klatki piersiowej, stwierdzając patologiczne złamania żeber po prawej stronie, na wysokości ropniaka opłucnej. Chory pozostawał w tym czasie w całkowitej remisji hematologicznej.

Ze względu na rozpoznanie AML o wysokim ryzyku cytogenetycznym i obecność mutacji *FLT3* przeprowadzenie u chorego procedury allo-HSCT było jedyną szansą na wyleczenie. Warunkiem przeprowadzenia allo-HSCT była pełna sanacja ognisk infekcyjnych w obrębie tkanki płucnej. Chorego przeniesiono do Kliniki Torakochirurgii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie w celu chirurgicznego leczenia aspergilozy płucnej. W trakcie pobytu w tej klinice usunięto grzybniaaka prawego płuca, a w preparacie bezpośrednim stwierdzono

strzępki grzybów. Kolejnym etapem leczenia chirurgicznego było zamknięcie przetoki oskrzelowej. W tym czasie zaprzestano leczenia CASP (lek podawano przez 4 tygodnie) i włączono terapię pozakonazolem (POS, *posakonazol*) w dawce  $2 \times 10$  ml *per os* (*p.o.*, doustnie), co umożliwiło choremu kontynuowanie leczenia przeciwgrzybiczego w warunkach ambulatoryjnych. W okresie od sierpnia 2009 roku do stycznia 2010 roku otrzymał on 4 cykle leczenia podtrzymującego remisję według schematu  $100 \text{ mg/m}^2$  Ara-C co 12 godzin *s.c.* w dniach 1.–5. i  $100 \text{ mg/m}^2$  tioguaniny co 12 godzin *p.o.* w dniach 1.–5., na przemian ze schematem  $100 \text{ mg/m}^2$  Ara-C co 12 godzin *s.c.* w dniach 1.–5. i  $45 \text{ mg/m}^2$  DNR *i.v.* w dniach 1.–2. Chemioterapię prowadzono w osłonie POS i nie obserwowano powikłań.

Następnie chorego zakwalifikowano do allo-HSCT od w pełni zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego. Procedurę tę przeprowadzono w Klinice Transplantacji Komórek Krwiotwórczych IHT w Warszawie. W ramach badań przed transplantacją u chorego wykonano kontrolną bronchoskopię. W materiale pobranym z BAL nie stwierdzono DNA *Aspergillus spp.* metodą PCR, nie wykryto również galaktomannanu, zarówno w materiale z BAL, jak i w surowicy krwi. Obraz CT płuc chorego przed allo-HSCT przedstawiono na rycinie 4. Czas, jaki upłynął od momentu rozpoznania grzybiczy płuc do allo-HSCT, wynosił 12 miesięcy.

Po kondycjonowaniu mieloablacyjnym busulfanem *i.v.* w dawce sumarycznej 12,8 mg/kg mc. i cyklofosfamidem *i.v.* w dawce sumarycznej 120 mg/kg mc., 14 kwietnia 2010 roku choremu przetoczono około  $9,5 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg mc. (PBSC, *peripheral blood stem cells*), pobranych od w pełni zgodnego w zakresie HLA brata. W profilaktyce choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*) stosowano cyklosporynę A i tak zwany krótki kurs metotreksatu ( $15 \text{ mg/m}^2$  w dniu +1. oraz  $10 \text{ mg/m}^2$  w dniach +3. i +6.). W okresie okołoprzeszczepowym, w ramach profilaktyki przeciwinfekcyjnej, stosowano kotrymoksazol i acyklowir, a jako wtórną profilaktykę przeciwgrzybiczną — POS w dawce  $2 \times 10$  ml. Okres aplazji po leczeniu był powikłany zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej 3. stopnia według WHO (*World Health Organization*) oraz gorączką neutropeniczną. W posiewach krwi, kału i moczu nie wyhodowano patogenów. Po zastosowaniu empirycznej antybiotykoterapii uzyskano ustąpienie stanów gorączkowych. Regeneracja układu krwiotwórczego przebiegała prawidłowo: liczba krwinek białych powyżej 1,0 G/L w +15. dobie, liczba granulocytów obojętnochłonnych powyżej 0,5 G/L w +30. dobie, liczba



**Rycina 4A, B.** Tomografia komputerowa płuca wykonana 25 lutego 2010 roku (opis w tekście)

**Figure 4A, B.** The result of computed tomography of lungs performed on February 25, 2010 (description in the text)

platek krwi (PLT, *platelets*) powyżej 20 G/l w +14. dobie, liczba PLT ponad 50 G/l w +17. dobie. Pacjenta wypisano do domu w +35. dobie po allo-HSCT. Pozakonazol w dawce  $3 \times 5$  ml stosowano długotrwale do czasu zaprzestania immunosupresji, tj. do października 2010 roku; nie obserwowano objawów reaktywacji aspergilozy płucnej. Jako późne powikłanie po allo-HSCT obserwowano przemijające cechy wybiórczej aplazji układu czerwonego (PRCA, *pure red cell aplasia*), spowodowane występowaniem dużej niezgodności głównych grup krwi między biorcą a dawcą PBSC (biorca B Rh [*Rhesus*] ujemny, dawca AB Rh ujemny).

Obecnie, około 2 lata po transplantacji, u pacjenta utrzymuje się całkowita remisja choroby podstawowej ze 100-procentowym chimeryzmem dawcy w badaniu metodą STR-PCR (*short tandem repeats polymerase chain reaction*) oraz nie stwierdza się cech aktywnego IFI. Chory pozostaje pod opieką Poradni Potransplantacyjnej IHT oraz Pracowni

Badań Czynnościowych Układu Oddechowego w Samodzielnym Publicznym Centralnym Szpitalu Klinicznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

## Dyskusja

Częstość IFI jest największa u chorych poddawanych intensywnej chemioterapii indukująco-konsolidującej, z powodu ostrych białaczek (10%) oraz u pacjentów poddawanych procedurze allo-HSCT (10–20%) [4]. W przypadku wcześniej rozpoznanego zakażenia grzybiczego ryzyko rozwoju IFI jest zdecydowanie większe i wynosi 20–50% u chorych, którzy rozpoczynają procedurę allo-HSCT lub kolejną intensywną chemioterapię [7]. Jest to najprawdopodobniej spowodowane reaktywacją infekcji na skutek przetrwania grzybów w ogniskach zakażenia. W przypadku chorych z rozpoznaniem AML o wysokim ryzyku cytogenetycznym według SWOG, a do takiej grupy należał opisywany chory, do uzyskania remisji choroby często konieczne jest zastosowanie kilku cykli leczenia indukującego, co istotnie zwiększa ryzyko powikłań infekcyjnych, w tym IFI. W prezentowanym przypadku powikłanie w postaci aspergilozy płucnej pojawiło się po drugim cyklu indukującym według schematu CLAG-M, a do progresji grzybicy doszło w momencie całkowitej regeneracji hematopoezy.

Warunkami powodzenia leczenia IFI są szybka diagnostyka i wdrożenie odpowiedniej terapii. W wytycznych grupy ECIL z 2009 roku sugeruje się, że wykrywanie antygenu galaktomannanowego w surowicy, osoczu, BAL lub płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z neutropenią można wykorzystywać do potwierdzenia rozpoznania inwazyjnej aspergilozy (siła zalecenia BIII) [8]. Wykrycie tego antygenu w materiale uzyskanym z BAL charakteryzuje się większą swoistością niż w przypadku stwierdzenia antygenu w surowicy. Ograniczeniem testu ELISA dla *Aspergillus spp.* są zarówno wyniki fałszywie ujemne, jak i fałszywie dodatnie. Należy pamiętać, że ujemny wynik testu ELISA nie wyklucza rozpoznania inwazyjnej aspergilozy, a wynik dodatni może być efektem reakcji krzyżowych, na przykład z niektórymi antybiotykami [7]. W celu bardziej wiarygodnej oceny zaleca się monitorowanie antygenu *Aspergillus spp.* 2 razy w tygodniu. Za pomocą badania PCR można wykryć niewielkie ilości DNA grzyba bez konieczności długotrwałej hodowli; jest to metoda czuła i swoista, ale jej ograniczeniem jest uzyskiwanie wyników fałszywie dodatnich. Ponadto brak standaryzacji i walidacji klinicznej metody PCR spowodowały jej wykluczenie z uzgodnionych kryteriów definiujących asper-



gilozę inwazyjną. W każdym przypadku interpretacja wyniku badania PCR powinna być uzupełniona o wyniki badań serologicznych i badania obrazowe [7]. W prezentowanym opisie, w momencie pojawienia się zmian radiologicznych w płucach, u chorego wykonano badanie bronchoskopowe z pobraniem materiału z BAL, w którym wykazano dodatni antygen galaktomannanowy oraz DNA *Aspergillus spp.* w badaniu PCR. Wyniki testów ELISA z surowicy krwi w kierunku *Aspergillus spp.* były negatywne. Całość obrazu klinicznego, na który składały się: wywiad neutropenii trwającej ponad 10 dni, gorączka trwająca dłużej niż 96 godzin mimo stosowania szerokowidmowej antybiotykoterapii, typowy obraz w badaniu CT płuc łącznie z przedstawionymi wyżej wynikami badań serologicznych i genetycznych, pozwoliły na prawdopodobne rozpoznanie aspergilozy płucnej.

Leczenie inwazyjnej aspergilozy płucnej zmieniło się od czasów wytycznych ECIL-1. Lekiem wprowadzonym do terapii z rekomendacją AI jest VOR. Terapia w przypadkach opornych na leczenie przeciwgrzybicze pierwszego rzutu nadal stanowi istotny problem kliniczny. U prezentowanego chorego w leczeniu I linii zastosowano VOR. W związku ze stwierdzoną progresją zmian w badaniu CT w trakcie stosowania VOR w leczeniu drugiego rzutu zastosowano ABLC. Według zaleceń ECIL-3, ABLC i liposomalna amfoterycyna B (AmB, *AmBisome*<sup>®</sup>) w terapii ratunkowej aspergilozy płucnej mają rekomendację BIII. W opisywanym przypadku terapia ABLC okazała się skuteczna; uzyskano stopniową regresję zmian w płucach i znaczną poprawę stanu chorego. Dalszą możliwość terapii ograniczało pojawienie się cech niewydolności nerek. Z tego powodu podjęto decyzję o zamianie leku na CASP. Ta echinokandyna ma rekomendację BII w terapii ratunkowej inwazyjnej aspergilozy według zaleceń ECIL-3. Należy podkreślić, że w przypadku leków stosowanych w terapii drugiego rzutu podstawą rekomendacji, z powodu braku badań randomizowanych, są wyniki badań w małych grupach chorych lub opisy przypadków.

Jak już wspomniano, chorzy z wywiadem IFI są w grupie wysokiego ryzyka reaktywacji zakażenia w trakcie kolejnej intensywnej chemioterapii. W przypadku allo-HSCT, oprócz potwierdzonego lub prawdopodobnego zakażenia grzybiczego podczas poprzedniego okresu neutropenii, czynnikami ryzyka inwazyjnej aspergilozy są dodatkowo: starszy wiek, przeszczepienie od nie w pełni zgodnego dawcy, przedłużający się okres neutropenii, infekcja wirusem cytomegalii oraz przedłużająca się immunosupresja z powodu GvHD [9, 12]. U prezentowanego

chorego, z powodu niekorzystnych czynników prognostycznych, istniały wskazania do allo-HSCT. Sam fakt przebycia IFI nie jest obecnie bezwzględnym przeciwwskazaniem do wykonania tej procedury [10]. Podczas kwalifikacji pacjenta z wywiadem IFI do allo-HSCT, poza wymienionymi wyżej czynnikami, należy wziąć pod uwagę specyficzne dla tej metody leczenia dodatkowe czynniki ryzyka.

Z immunologicznego punktu widzenia w całej procedurze allo-HSCT można wyróżnić trzy fazy: I — przed wszczepieniem, gdy głównym problemem jest neutropenia, II — wczesny okres po wszczepieniu z towarzyszącą jeszcze immunosupresją profilaktyczną i/lub leczeniem ostrej GvHD oraz III — późną fazę poprzyszczepową, w której, w wyniku rozpoznania i/lub terapii przewlekłej GvHD, występują niedobory odporności, zwłaszcza komórkowej [13]. W każdej z tych faz chory jest narażony na reaktywację lub wystąpienie *de novo* IFI. Wykazano, że na czas trwania I fazy może wpływać źródło komórek krwiotwórczych, gdyż większe ryzyko IFI obserwuje się w przypadku przeszczepienia szpiku kostnego lub krwi pępowinowej w porównaniu z PBSC oraz rodzaj uwarunkowania przeszczepienia — większe ryzyko IFI występuje po przygotowaniu mieloablacyjnym niż po przygotowaniu o zredukowanej intensywności (RIC, *reduced intensity conditioning*) [10]. Jednak zastosowanie RIC niesie ze sobą zwiększone ryzyko reaktywacji IFI w późniejszych fazach poprzyszczepowych w związku ze stosowaniem innego leczenia immunosupresyjnego [10].

Wśród autorów istnieje zgodność poglądów co do konieczności chirurgicznego leczenia grzybicy płuc w celu wyeliminowania potencjalnych ognisk reaktywacji zakażenia [14–17]. W rzeczywistości nie zawsze jest to możliwe z powodu ryzyka szybkiego nawrotu białaczki lub obecności wielu rozsianych zmian. Leczenie chirurgiczne jest jednym z elementów terapii i nie jest równoznaczne z wyleczeniem aspergilozy. Badanie histopatologiczne tkanki płucnej często potwierdza infekcję grzybiczą nawet przy braku makroskopowych cech zakażenia. W przypadku prezentowanego chorego podjęto decyzję o leczeniu chirurgicznym największego grzybnika. Zmiany w płucach od początku miały charakter rozsiany i występowały obustronnie w mięszu płucnym.

Leczenie, którego celem jest zapobieganie nawrotowi uprzednio przebytego IFI lub zapobieganie pojawieniu się kolejnego IFI u chorych, u których wystąpiły ponownie czynniki ryzyka infekcji grzybiczej, definiowane jako wydłużony okres neutropenii lub stan immunosupresji po allo-HSCT, jest określane jako wtórna profilaktyka zakażeń grzybi-

czych [8]. Dotychczas nie przeprowadzono prospektywnych, randomizowanych badań oceniających skuteczność profilaktyki wtórnej, ale wyniki dużych retrospektywnych badań wskazują na korzystną rolę takiego postępowania w zapobieganiu IFI u chorych poddanych allo-HSCT. Z tego względu w najnowszych zaleceniach ECIL-3 zastosowanie wtórnej profilaktyki u chorych poddawanych allo-HSCT, którzy przeżyli wcześniej IFI, ma rekomendację AII [8]. Nie ustalono szczegółowych zaleceń dotyczących wyboru leku przeciwgrzybiczego w profilaktyce wtórnej, ale należy się w nim kierować wynikami wcześniejszych badań mykologicznych i odpowiedzią na poprzednie leczenie przeciwgrzybicze [8].

W opisywanym przypadku zarówno leczenie podtrzymujące, jak i całą terapię okołoprzeszczepową prowadzono z zastosowaniem POS w ramach profilaktyki wtórnej. Pozakonazol jest lekiem z nowej generacji triazoli i ma rekomendację AI w pierwotnej profilaktyce IFI u chorych kwalifikowanych do allo-HSCT oraz u chorych na ostre białaczki, poddawanych intensywnej chemioterapii indukująco-konsolidującej. Wybór POS w ramach profilaktyki wtórnej u opisywanego pacjenta był podyktowany uprzednio potwierdzoną skutecznością tej terapii, profilem bezpieczeństwa narządowego oraz dostępnością formy doustnej, co umożliwiło choremu leczenie w warunkach ambulatoryjnych w okresie przed transplantacją oraz po allo-HSCT [18–20]. Pozakonazol stosowano długotrwale do czasu zaprzestania immunosupresji, a u chorego nie obserwowano objawów reaktywacji IFI.

Prezentowany przypadek kliniczny to przykład chorego na AML z wywiadem ciężkiej aspergilozy płucnej, będącej powikłaniem wcześniejszego leczenia indukującego, u którego procedura allo-HSCT była obciążona bardzo dużym ryzykiem wznowy inwazyjnej aspergilozy i wystąpieniem potencjalnie śmiertelnych powikłań [11]. Szczegółowa diagnostyka i konsekwentne prowadzenie terapii IFI wraz z leczeniem chirurgicznym, a także zastosowanie wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, pozwoliły na bezpieczne przeprowadzenie procedury allo-HSCT po kondycjonowaniu mieloablacyjnym i dały szansę wyleczenia białaczki.

### Piśmiennictwo

1. Clark T.A., Hajjeh R.A. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2002; 15: 569–574.
2. Dignani M.C., Anaissie E. Human fusariosis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2004; 10 (supl.): 167–175.
3. Maertens J. Evaluating prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. *Eur. J. Haematol.* 2007; 78: 275–282.
4. Biliński P., Seferyńska I., Warzocha K. Diagnostyka i leczenie układowych zakażeń grzybiczych w onkohematologii. *Onkol. Prakt. Klin.* 2008; 4: 15–24.
5. Alsharif M., Cameron S.E., Young J.A. i wsp. Time trends in fungal infections as a cause of death in hematopoietic stem cell transplant recipients: an autopsy study. *Am. J. Clin. Pathol.* 2009; 132: 746–755.
6. Fukuda T., Boeckh M., Carter R.A. i wsp. Risk and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2003; 102: 827–833.
7. Kałwak K. Co nowego w diagnostyce i leczeniu inwazyjnych grzybic układowych u pacjentów hematologicznych? *Zakazenia* 2010; 2: 55–59.
8. Maertens J., Marchetti O., Herbrecht R. i wsp. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3 — 2009 update. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46: 709–718.
9. Martino R., Viscoli C. Empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent or recurrent fever of unknown origin. *Br. J. Haematol.* 2005; 12: 138–154.
10. Marr K.A., Bow E., Chiller T. i wsp. Fungal infection prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 44: 483–487.
11. Martino R., Lopez R., Sureda A., Brunet S., Domingo-Albós A. Risk of reactivation of a recent invasive fungal infection in patients with hematological malignancies undergoing further intensive chemo-radiotherapy. A single-center experience and review of the literature. *Hematologica* 1997; 82: 297–304.
12. Baddley J.W., Andes D.R., Marr K.A. i wsp. Factors associated with mortality in transplant patients with invasive aspergillosis. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50: 1559–1567.
13. Mackall C., Fry T., Gress R. i wsp. Background to hematopoietic cell transplantation, including posttransplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 44: 457–462.
14. Bernard A., Caillot D., Couaillier J.F., Casanovas O., Guy H., Favre J.P. Surgical management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 64: 1441–1447.
15. Ali R., Ozkalemkas F., Ozcelik T. i wsp. Invasive pulmonary aspergillosis: role of early diagnosis and surgical treatment in patients with acute leukemia. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2006; 5: 17.
16. Moreau P., Zahar J.R., Milpied N. i wsp. Localized invasive pulmonary aspergillosis in patients with neutropenia. Effectiveness of surgical resection. *Cancer* 1993; 72: 3223–3226.
17. Caillot D., Casanovas O., Bernard A. i wsp. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computer tomographic scan and surgery. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 139–147.
18. Ullmann A.J., Lipton J.H., Vesole D.H. i wsp. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 335–347.
19. Raad I.I., Graybill J.R., Bustamante A.B. i wsp. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infection. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 42: 1726–1734.
20. Winston D.J., Bartoni K., Territo M.C., Schiller G.J. Efficacy, safety and breakthrough infections associated with standard long-term posaconazole antifungal prophylaxis in allogeneic stem-cell transplant recipients. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011; 17: 507–515.