

Grzybica inwazyjna u dwójki dzieci z ostrą białaczką. Opis przypadków

Katarzyna Derwich¹, Małgorzata Andrzejewska¹, Przemysław Mańkowski²,
Jacek Wachowiak¹

Postęp w leczeniu nowotworów u dzieci (wyleczalność powyżej 70%) wiąże się z dużym ryzykiem powikłań, szczególnie infekcyjnych. Infekcje grzybicze stanowią 10% wszystkich zakażeń i u pacjentów w głębokiej immunosupresji cechują się wysokim odsetkiem śmiertelności (50-95%). Profilaktyka i leczenie zakażeń grzybiczych stanowi wyzwanie dla współczesnej hematologii i determinuje sukces terapeutyczny. W pracy opisano historię dwóch pacjentek, u których w trakcie leczenia ostrej białaczki rozpoznano inwazyjne zakażenie grzybicze.

Invasive fungal infection (IFI) in two pediatric patients with acute leukemia. Case reports

At present over 70% of children with malignancies can be successfully cured although this is achieved at the cost of increased incidence of major complications. Fungal infections account for some 10% of all infections and, in severely immunosuppressed patients, they are still the cause of a high mortality rate (50-95%). As a result the prevention and treatment of adverse effects of antineoplastic therapy is of the utmost importance and can be a factor determining the success of such treatment. This paper contains two case reports of adolescent female patients diagnosed with acute leukemia who developed invasive fungal infections (IFI) in the course of intensive chemotherapy.

Słowa kluczowe: zakażenia grzybicze, ostra białaczka, dzieci

Key words: fungal infection, acute leukemia, children

Wstęp

Współczesne leczenie onkologiczne cechuje się bardzo znaczną skutecznością. Obecnie możliwe jest wyleczenie ponad 70% dzieci chorych na nowotwory, aczkolwiek dzieje się tak kosztem zwiększenia częstości występowania ciężkich powikłań, w tym zagrażających życiu infekcji. Infekcje grzybicze stanowią około 10% wszystkich zakażeń i na przestrzeni ostatnich lat urosły do rangi poważnego problemu, zwłaszcza że mają istotny negatywny wpływ na wyniki leczenia onkologicznego. W przypadku chorych ze znacznie obniżoną odpornością infekcje grzybicze wiążą się z wysokim odsetkiem zgonów (50-95%) [1]. W związku z tym skuteczne zapobieganie i leczenie powikłań leczenia przeciwnowotworowego ma znaczenie kluczowe i może decydować o sukcesach terapeutycznych. Postępowanie przeciwgrzybicze obejmuje skuteczną

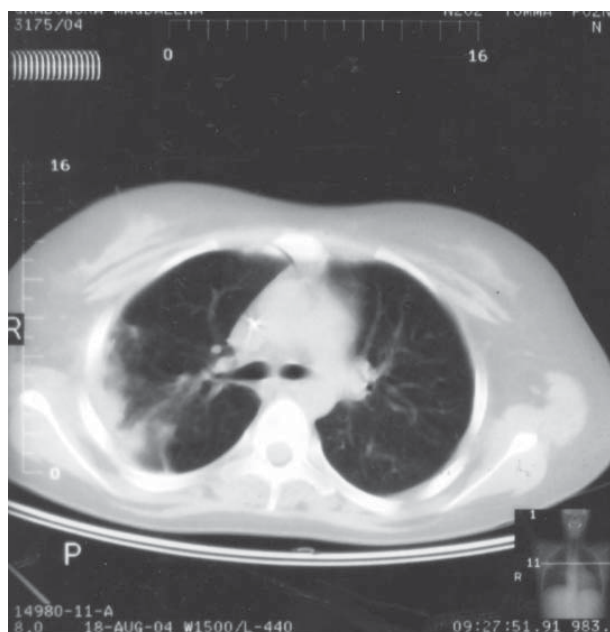
profilaktykę, ulepszanie diagnostyki oraz optymalizację leczenia. W niniejszej pracy przedstawiono dwa przypadki nastoletnich pacjentek, u których rozpoznano ostrą białaczkę i które rozwinęły grzybicę inwazyjną w trakcie intensywnej chemioterapii.

Przypadek I

Piętnastoletnia chora z ostrą białaczką limfoblastyczną rozwinęła gorączkę neutropeniczną w trakcie stosowania protokołu III (reindukcja zgodnie z protokołem ALL-IC BFM 2002). Na zdjęciu klatki piersiowej stwierdzono nieznaczne objawy rozwijającej się bronchopneumonii. Pomimo włączenia antybiotyków o szerokim spektrum (cefuroksym i amikacyna) stan kliniczny chorej pogarszał się. U pacjentki rozpoznano zapalenie zatok i zapalenie płuc. Po trzech dobach leczenia włączono dodatkowo flukonazol (10 mg/kg/dobę), niemniej stan pacjentki ulegał dalszemu pogorszeniu. Badania mikrobiologiczne krwi (Bactec Test, Beckton Dickinson) oraz wymazu z gardła były ujemne. Wyniki badania mikrobiologicznego stolca były dodatnie w kierunku *Candida glabrata* (+++) i *Staphylococcus spp* (++) . W ósmym dniu hospitalizacji polimerazowa reakcja łańcuchowa (PCR KIT) w krwi

¹ Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej II Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Katedra i Klinika Chirurgii, Traumatologii i Urologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu



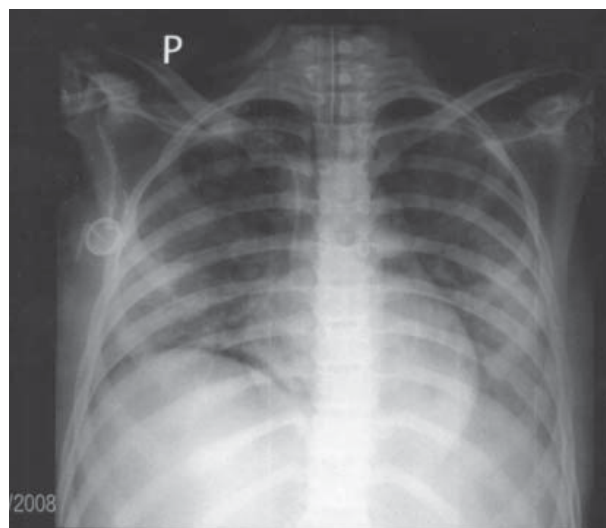
Ryc. 1. KT klatki piersiowej. Liczne obustronne rozlane zmiany zapalne w polach środkowych i dolnych płuc

obwodowej wypadła dodatkowo w kierunku DNA *Candida spp.* Włączono amfoterycynę B (1 mg/kg/dzień). Tomografia komputerowa klatki piersiowej potwierdziła umiejscowione obustronnie liczne rozlane zagęszczone nacieki o największym stopniu nasilenia w środkowych i dolnych partiach płuc (Ryc. 1). W dziesiątym dniu hospitalizacji dziewczynkę przeniesiono do Oddziału Intensywnej Terapii (OIT) i rozpoczęto podawanie amfocilu (2,5 mg/kg/dzień). Po 20 dobach respiratoroterapii pacjentka zaczęła stopniowo powracać do zdrowia. Badanie PCR przeprowadzone trzykrotnie w trzydniowych odstępach czasu dało wynik ujemny *Candida spp.* Kontynuowano chemioterapię bez istotnych powikłań infekcyjnych, z zaleceniem wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej. Dziewczynka pozostaje od dwóch i pół roku w obserwacji, bez cech nawrotu ostrej białaczki limfoblastycznej.

Przypadek II

Trzynastoletnia dziewczynka z rozpoznaną ostrą białaczką szpikową typu $M_{0,1}$ była leczona zgodnie z protokołem ANLL-98. Podczas indukcyjnej fazy leczenia dziewczynka rozwinęła zapalenie jamy ustnej i gorączkę neutropeniczną, które udało się opanować za pomocą antybiotykoterapii o szerokim spektrum z uwzględnieniem terapii przeciwgrzybiczej (flukonazol 10 mg/kg/dzień). W piętnastej dobie stan chorej uległ gwałtownemu, dramatycznemu pogorszeniu i konieczne było wstrzymanie podawania chemioterapii. Obserwowano splątanie, okresowe stany lękowe oraz nawracające silne bóle głowy. Była to dziesiąta doba neutropenii. W badaniu neurologicznym stwierdzono brak współpracy i podsypianie oraz hiperestezję całego ciała, dodatnie objawy oponowe i dodatni objaw Babińskiego. Wykonane w trybie pilnym badanie TK głowy nie wykazało żadnych nieprawidłowości, podobnie jak badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Rów-

nocześnie nasilały się kliniczne i laboratoryjne wykładniki stanu zapalnego. Na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej stwierdzono obustronnie rozlane naciekające zagęszczenia (Ryc. 2). Dziewczynka rozwinęła objawy wstrząsu septycznego i została przeniesiona do OIT. W badaniach mikrobiologicznych stwierdzono wzrost: z odbytu: *Escherichia coli ESBL* dod. (+++), *Enterococcus faecalis* (+); z gardła: *Klebsiella pneumoniae ESBL* dod. (+++); z płwociny: *Staphylococcus spp.* (+++). Wyniki posiewów z krwi były ujemne (Bactec Test, Beckton Dickinson). W empirycznej terapii przeciwgrzybiczej zastosowano amfoterycynę B (1 mg/kg/dzień), a następnie amfocil (3 mg/kg/dzień). Kolejne badanie radiologiczne klatki piersiowej wykazało nasilenie obustronnych zmian zapalnych w płucach. Po upływie kolejnego tygodnia w badaniu PCR (PCR KIT) stwierdzono obecność DNA *Candida spp.* w krwi obwodowej. Badanie płwociny w kierunku *Candida spp.* dało wynik ujemny. W oparciu o powyższe dane zdecydowano o wdrożeniu leczenia preparatem ambisome (3 mg/kg). W trzydziestej pierwszej dobie dziewczynka została rozintubowana. Leczenie przeciwgrzybicze (amfoterycyna B 1,5 mg/kg/d i flucytozyna 7,5 g/d) zostało podtrzymane ze względu na utrzymujące się kliniczne i radiologiczne cechy obustronnego zapalenia płuc. Po tygodniu leczenia zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej wykazało regresję zmian zapalnych.



Ryc. 2. RTG klatki piersiowej. Rozsiane zmiany zapalne w obu płucach

Badania krwi i płwociny na obecność DNA *Candida spp.* wykonane trzykrotnie w trzydniowych odstępach czasu dały wynik ujemny. Po ustąpieniu infekcji dziewczynka z sukcesem ukończyła chemioterapię.

Dyskusja

Inwazyjne zakażenia grzybicze często utrudniają leczenie chorych ze schorzeniami hematologicznymi. Na przestrzeni ostatnich dwudziestu lat zaobserwowano dramatyczny wzrost częstości występowania oportunistycznych zakażeń grzybiczych. Inwazyjne zakażenia grzybicze obserwuje się

aż u 36% chorych z ostrą białaczką [2, 3]. Zakażenia te przebiegają zazwyczaj pod postacią zapalenia płuc, które rozwija się w czasie leczenia indukcyjnego i charakteryzuje się uporczywą gorączką, oporną na leczenie przeciwbakteryjne [1, 2, 4]. Najczęstsze oportunistyczne patogeny grzybicze to *Candida spp.* (>85%), *Aspergillus spp.* (około 1,5%), *Cryptococcus neoformans* oraz *Zygomycetes* [1, 5]. Wraz z rozpowszechnieniem stosowania flukonazolu zmniejszyło się całkowite występowanie kandydemii, wraz ze zmniejszeniem częstości zachorowań z powodu *C. albicans* i zwiększeniem z kolei odsetka zachorowań z powodu *C. glabrata* [5,6]. Główny problem w przypadku infekcji spowodowanych przez *C. glabrata* to obniżona wrażliwość tego patogenu na flukonazol.

Istota planowania badań i postępowania w praktyce klinicznej to identyfikacja chorych, u których występuje podwyższone ryzyko infekcji grzybiczej. Istotne czynniki ryzyka rozwinięcia tych infekcji to stosowanie chemioterapii powodującej supresję szpiku, stan ogólny chorego, nasilenie i czas trwania neutropenii, zastosowanie antybiotyków o szerokim spektrum, obecność kaniul wewnątrznaczyniowych, podawanie sterydów oraz stosowanie chemioterapii mogącej powodować uszkodzenia błon śluzowych [3, 5]. Większość autorów zgodnie uznaje, że najważniejszym czynnikiem ryzyka jest przedłużająca się głęboka neutropenia ($< 0,1 \times 10^9/\mu\text{L}$), trwająca powyżej 10 dni [5-7].

Rozpoznanie infekcji grzybiczej powinno opierać się na danych klinicznych, radiologicznych, mikrobiologicznych i serologicznych [5]. Dane kliniczne obejmują oznaki i objawy zakażenia dolnych dróg oddechowych oraz uporczywą gorączkę, utrzymującą się pomimo stosowania antybiotyków o szerokim spektrum. Dane radiologiczne powinny dotyczyć wyników zdjęć radiologicznych klatki piersiowej i/lub TK klatki piersiowej pod postacią nowych obszarów nacieków w płucach z lub bez wysięku opłucnowego. Badania mikrobiologiczne obejmują posiewy i/lub badanie preparatów bezpośrednich (cytologicznych lub histopatologicznych) płwociny, popłuczyn oskrzelowych, preparatów pozyskanych na drodze biopsji transbrionchalnej lub biopsji cienkoigłowej, jak również za pomocą otwartej biopsji płuca. Inwazyjne procedury diagnostyczne (np. biopsja bronchoskopowa, itp.) są w przypadku pacjentów hematologicznych wykonywane rzadko z powodu pancytopenii i innych przeciwwskazań, wynikających z rozpoznania białaczki.

W oparciu o wymienione powyżej dane infekcje grzybicze można zakwalifikować jako potwierdzone, prawdopodobne lub możliwe [5, 8]. Jeden z kluczowych problemów to trudność, jaką stwarza rozpoznanie infekcji grzybiczej w jej wczesnym stadium. W około 40% przypadków wyniki posiewów z krwi wypadają ujemnie, choć niektórzy autorzy podają, że dodatnie wyniki z surowicy można uzyskać aż w 80% przypadków zakażeń *Candida albicans* [6, 7]. Ponieważ rozpoznanie systemowych infekcji grzybiczych może być skomplikowane, strategie zapobiegawcze obejmują profilaktykę (zdefiniowaną jako wdrożenie leczenia przeciwwgrzybiczego przed pojawieniem się neutropenii) oraz empiryczne leczenie prze-

ciwwgrzybicze (zdefiniowane jako rozpoczęcie leczenia przeciwwgrzybiczego w toku uporczywej gorączki i neutropenii) [8, 9]. Profilaktyczne podawanie leków przeciwwgrzybiczych jest nadal zagadnieniem kontrowersyjnym i jak dotąd korzyści wynikające z niego nie wydają się przewyższać potencjalnych zagrożeń. Skutkiem tego profilaktyka znajduje uzasadnienie tylko u niektórych chorych, np. po alloHCST, u chorych z nawrotem białaczki, podczas indukcji remisji w ostrej białaczce szpikowej lub u chorych z długotrwałą neutropenią. Najczęściej stosowane leki to itraconazol, flukonazol oraz amfoterycyna B. Bardzo istotne znaczenie ma moment włączenia leczenia przeciwwgrzybiczego. Obserwacje kliniczne potwierdzają znaczenie wczesnego wdrażania leczenia przeciwwgrzybiczego w celu zapewnienia skuteczności terapii. Zaplanowanie odpowiedniego schematu postępowania wymaga złożonej wiedzy na temat patogenów grzybiczych oraz metod postępowania w zakażeniach grzybiczych. Dobór odpowiedniego postępowania przeciwwgrzybiczego musi być przeprowadzony indywidualnie, z uwzględnieniem stopnia ciężkości schorzenia, potencjalnej toksyczności narządowej oraz interakcji leków. Konwencjonalna amfoterycyna B była długo uznawana za podstawowy lek w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Jednak należy pamiętać, że amfoterycyna B ma istotne działanie nefrotoksyczne, ograniczające możliwości jej dawkowania oraz wiąże się z niebezpiecznymi reakcjami podczas podawania. W oparciu o liczne doniesienia postać liposomalna amfoterycyny B (ambisome) oraz itraconazol zostały zaakceptowane przez FDA jako terapia empiryczna u chorych z gorączką neutropeniczną, aczkolwiek wysoka cena liposomalnej postaci amfoterycyny B przyczynia się do znacznego ograniczenia zastosowania tej znacznie mniej toksycznej kombinacji leków [9]. Leki przeciwwgrzybicze z grupy triazoli (worikonazol) oraz echinokandyn to nowe, bardzo obiecujące preparaty, możliwe i coraz śmielej stosowane w terapii empirycznej [10]. Należy jednak pamiętać, że skojarzone leczenie przeciwwgrzybicze nie powinno być rutynowo włączane jako postępowanie pierwszego rzutu u chorych z oportunistycznymi zakażeniami grzybiczymi, a raczej powinno być traktowane jako leczenie ratujące u chorych z uporczywymi zakażeniami. Leczenie inwazyjnych zakażeń grzybiczych stanowi wyzwanie dla klinicystów, którzy od niedawna mają do dyspozycji o wiele bardziej skuteczne preparaty przeciwwgrzybicze, aczkolwiek wskazania do zastosowania tych leków są nadal ograniczone ich wysoką ceną i liczbą badań klinicznych.

Dr n. med. Katarzyna Derwich

Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii
Pediatrycznej II Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33
e-mail: kderwich@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo

1. Aliff TB, Maslak PG, Jurcic JG i wsp. Refractory Aspergillus Pneumonia in Patients with Acute Leukemia. *Cancer* 2003; 97: 1025-32.
2. Marr KA. New approaches to invasive fungal infections. *Curr Opin Hematol* 2003; 10: 445-50.
3. Clark TA, Hajjeh RA. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 569-74.
4. Walsh TJ, Roden M, Roilides E i wsp. Concepts in design of comparative clinical trials of antifungal therapy in neutropenic patient. *Internat J Antimicrob Ann* 2002; 16: 151-56.
5. Castagnola E, Caviglia I, Pistorio A i wsp. Bloodstream infections and invasive mycoses in children undergoing acute leukemia treatment: A 13-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1439-45.
6. Rosen GP, Nielsen K, Glenn S i wsp. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-year experience at a single institution. *J Paediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 135-40.
7. Hades-Lattin B, Maziarz RT. Update in the epidemiology, prophylaxis, and treatment of fungal infections in patients with hematologic disorders. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 669-80.
8. Wingard JR. Empirical Antifungal Therapy in Treating Febrile Neutropenic Patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 38-43.
9. Rubin ZA, Somani J. New options for the treatment of invasive fungal infections. *Semin Oncol* 2004; 31: 91-8.
10. Boucher HW, Groll AH, Chiou CC i wsp. Newer Systemic Antifungal Agents. *Drugs* 2004; 64: 1997-2020.

Otrzymano: 8 sierpnia 2008 r.

Przyjęto do druku: 9 października 2008 r.