



Monika Szaj, Joanna Sępniewska, Marek Myślak, Kazimierz Ciechanowski

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Przewlekła biegunka jako objaw gruźlicy jelit u pacjenta po przeszczepieniu nerki — trudności diagnostyczne

Chronic diarrhea as a symptom of intestinal tuberculosis in kidney transplant patient — difficulties in diagnosis

ABSTRACT

Tuberculosis is a common opportunistic infection in solid organ recipients. In most cases is a result of latent pulmonary disease reactivation, but also may be a primary infection in decreased immunity conditions. Other described types after transplantation are miliary, lymphatic, bones and joints tuberculosis. Involvement of a gastrointestinal tract is very rare. Disease develops due to swallowing of infected material or by blood transmission. All the symptoms are nonspecific (subfebrile state or

fever, vomiting, diarrhea, weight loss, abdominal pain) and the course is insidious. The localization is usually in ileocaecal area. We present a case of 62-year-old kidney transplant patient with chronic diarrhea. In colonoscopy the right sided tumor was found, histopathologically recognized as adenocarcinoma. The right hemicolectomy led to diagnose of the intestinal tuberculosis and eventually to appropriate treatment.

Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 2, 124–128

Key words: intestinal tuberculosis, immunosuppression, kidney transplantation

WSTĘP

Gruźlica u biorców narządów mięszo- wych występuje z częstością 0,3–15%, co daje 36–74 razy większe ryzyko zachorowania niż w populacji ogólnej [1–3]. U pacjentów po przeszczepieniu nerki wiąże się ono z: leczeniem immunosupresyjnym, powikłaniami przewlekłej choroby nerek, długością okresu dializoterapii, współistniejącymi chorobami przewlekłymi i infekcjami wirusowymi [4–5]. Do zakażenia dochodzi w wyniku pierwotnej infekcji, aktywacji latentnego zakażenia lub (rzadko) na drodze transmisji prątków poprzez przeszczepioną nerkę [2–3]. Częstsza niż w populacji ogólnej jest również lokalizacja pozapłucna. Gruźlica jelit stanowi 0,3% przypadków gruźlicy stwierdzanej po transplantacji nerki. Występuje pod trzema

postaciami: wrzodziejącą (60%), hipertroficzną (10%) oraz mieszaną (*mass-like lesions*, 30%) — myloną z rozrostem nowotworowym. Każda część przewodu pokarmowego może być zajęta, ale najczęstszą lokalizacją jest okolica krętniczko-kątnicza — 85–90% przypadków [6–7]. Z uwagi na upośledzoną odpowiedź zapalną objawy są niecharakterystyczne, a przebieg choroby skryty. Gorączka, stany podgorączkowe, biegunka, wymioty, utrata masy ciała, bóle brzucha w okolicy prawego dolnego kwadranta nasuwają podejrzenie raka jelita grubego, choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, niedokrwienia jelit, infekcji bakteryjnej lub pasożytniczej [8–11]. Często pierwszą manifestacją są objawy ostrego brzucha związane z niedrożnością, perforacją czy krwawieniem z przewodu pokarmowego [12–13].

Adres do korespondencji:

dr n. med. Monika Szaj
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego
Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Powstańców Wielkopolskich 72
70–111 Szczecin
tel./faks: (91) 466 11 96
e-mail: monique@med.pam.szczecin.pl

W diagnostyce badaniem z wyboru jest kolonoskopia umożliwiająca bezpośrednią wizualizację oraz pobranie materiału do badań histopatologicznych i bakteriologicznych.

OPIS PRZYPADKU

Pacjent 62-letni z przewlekłą chorobą nerek, najprawdopodobniej w przebiegu nefropatii nadciśnieniowej (nie wykonywano biopsji nerki, przewlekłą chorobę nerek rozpoznano w stadium 5. wg *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*), po przeszczepieniu nerki od dawcy zmarłego w 2000 roku, aktualnie ponownie hemodializowany od lipca 2009 roku z powodu przewlekłej dysfunkcji nerki przeszczepionej. Został przyjęty do Kliniki Nefrologii w maju 2010 roku z powodu utrzymującej się od 2 miesięcy wodnistej biegunki (ok. 10 stolców na dobę), nasilającej się po spożyciu posiłków, spadku masy ciała o około 10 kg w ciągu 6 miesięcy, stanów podgorączkowych. Bez dolegliwości bólowych w obrębie jamy brzusznej. W wywiadzie ustalono uchyłkowatość esicy i stan po polipektomii jelita grubego (*polypus juvenilis*) w 2008 roku (diagnozowany wówczas również z powodu biegunek oraz spadku masy ciała), przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego w 1998 roku, appendektomia wiele lat temu. Chory podaje, że w dzieciństwie chorował na gruźlicę płuc (brak dokumentacji medycznej).

Pacjent był leczony immunosupresyjnie w trakcie 9 lat funkcjonowania nerki przeszczepionej (2000–2009). Początkowo prednizolonem, cyklosporyną oraz azatiopryną, po roku dokonano konwersji z cyklosporyny na takrolimus. Następnie po 4,5 roku leczenia odstawiono steroidy, zamieniono azatioprynę na mykofenolan sodu. Powyższy schemat leczenia utrzymano przez kolejne 3 lata (2006–2009). Z powodu stwierdzanego od początku 2006 roku białkomoczu wynoszącego 2,85 g/dobę wykonano biopsję przeszczepionej nerki, rozpoznając cechy przewlekłej nefropatii przeszczepu (włóknienie śródmiąższowe i zanik cewek małego stopnia) oraz szkliwienie tętniczek średniego i dużego stopnia (wykładnik nefrotoksycznego działania inhibitorów kalcineuryny). Zmniejszono dawkę immunosupresji. Leczenie immunosupresyjne ostatecznie zakończono w momencie powrotu pacjenta do leczenia hemodializami (lipiec 2009 r.).

W badaniu przedmiotowym z odchyłen stwierdzono obustronne powiększenie węzłów chłonnych podżuchwowych (węzły niebolesne, przesuwalne względem podłoża), zmiany tro-

ficzne na skórze obu podudzi, czoła, szyi, klatki piersiowej. Nie stwierdzono nieprawidłowych zjawisk osłuchowych nad płucami i sercem. W morfologii krwi obwodowej obecna niedokrwistość normocytarna z hemoglobiną rzędu 5,6 mmol/l, bez leukocytozy i zmian w rozmazie krwinek białych. Stwierdzono podwyższone parametry stanu zapalnego (CRP = 32 mg/l). Standardowe posiewy stolca ujemne. W zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej zaobserwowano objawy przewlekłego nieżytu oskrzeli i zastoju. Wnęki nieposzerzone. Obustronnie widoczne dość liczne zagęszczenia średnicy do 18 mm, serce poszerzone, przepona w normie. W ultrasonografii jamy brzusznej powyżej nerki przeszczepionej w prawym dole biodrowym uwidocznił się niejednorodny obszar sugerujący zmianę rozrostową jelita grubego na odcinku długości około 130 mm. Stwierdzono również ślad płynu w podbrzuszu oraz obecność wąskiego pasma płynu wokół wątroby. W wykonanej kolonoskopii tuż przed zagięciem wątrobowym stwierdzono zmianę naciekową — pobrano wycinki do badania histopatologicznego. Aparat założono jedynie do zagięcia wątrobowego ze względu na zalegające masy stolca w dalszej części jelita. W badaniu histopatologicznym rozpoznano gruczolakoraka śluzowokomórkowego w stadium G II/G III.

Po 10 dniach od ustalenia rozpoznania chory został przyjęty do Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, gdzie wykonano prawostronną hemikolektomię. Do badania histopatologicznego przekazano materiał: jelito cienkie 15 cm i jelito grube długości 35 cm.

W początkowym odcinku jelita grubego stwierdzono guz o największym wymiarze 9 cm naciekający całą grubość ściany. W odległości 20 cm od dalszej granicy cięcia stwierdzono owrzodziały guz średnicy 4,5 cm. Pobrano wycinki z granic cięcia, guza oraz węzłów chłonnych. We wszystkich warstwach ściany jelita oraz w tkance tłuszczowej okołojelitowej i w węzłach chłonnych były widoczne ziarniniaki gruźliczopodobne, zbudowane z komórek nabłonkowych i z komórek olbrzymich wielojądrowych z martwicą serowatą w centrum. Nie stwierdzono utkania nowotworowego.

Pacjent po 3 tygodniach od zabiegu został przyjęty na Oddział Pulmonologiczny w celu rozpoczęcia leczenia przeciwprątkowego. Przy przyjęciu skarżył się na duszność spoczynkową, podwyższone wartości ciśnienia tętniczego, stany podgorączkowe, osłabienie. W badaniu przedmiotowym stwierdzono nad płucami

▶▶ U pacjentów po przeszczepieniu nerki gruźlica pozapłucna jest rozpoznawalna częściej niż w populacji ogólnej i dotyczy również przewodu pokarmowego◀◀

osłabiony szmer pęcherzykowy, bardzo liczne trzeszczenia do wysokości V międzyżebra, rzęzenia grubobańkowe, furczenia oraz liczne świsły obustronnie. W kontrolnym badaniu rentgenowskim klatki piersiowej wykazano we wszystkich polach płucnych, zwłaszcza środkowych, liczne zlewające się zacinienia plamiste i smużaste. Stwierdzono poszerzoną sylwetkę serca i przeponę obustronnie w zrostach. Na tej podstawie rozpoznano również gruźlicę naciekową płuc w stadium rozsiewu. Posiew płwociny dodatni. Nie stwierdzono obecności prątków w preparacie bezpośrednim. Wdrożono leczenie swoiste: rifampicynę, izoniazyd, pyrazynamid oraz etambutol (potwierdzona wrażliwość prątków w antybiogramie). Uzyskano znaczną poprawę kliniczną, ustąpienie dolegliwości. W obrazie rentgenowskim klatki piersiowej po 6-miesięcznym leczeniu (styczeń 2011 r.) stwierdzono pojedyncze zwapnienia we wnęce lewego płuca. Kontrolny posiew płwociny w kierunku gruźlicy ujemny (luty 2011 r.). Bez odchyień w kontrolnym badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej. W kolonoskopii zespolenie i pozostawiony fragment jelita grubego bez zmian.

OMÓWIENIE

Gruźlica może się ujawnić po kilku miesiącach, jak i po 10 latach od przeszczepienia nerki [4–5]. Częściej występuje u mężczyzn; 40–57% rozpoznań tej choroby dokonuje się w pierwszym roku po transplantacji, w drugim 73–90%. **W ponad 50% przypadków gruźlica płuc współistnieje ze zmianami w innych narządach.** Nie stwierdzono różnic w częstości występowania gruźlicy w zależności od stosowanego stałego leczenia immunosupresyjnego, jednak brak doniesień o częstości u pacjentów przyjmujących inhibitory mTOR (*mammalian target of rapamycin kinase*). Inhibitory kalcyneuryny: cyklosporyna i takrolimus obniżają proliferację limfocytów T i funkcję makrofagów poprzez zmniejszanie uwalniania interleukiny-2 i interferonu α . Wpływają przez to na mechanizmy obrony komórkowej, ważne przy odpowiedzi immunologicznej na prątki gruźlicy [5, 11]. W przypadku leczenia takrolimusem i mykofenolanem mofetylu gruźlicę rozpoznawano wcześniej — zazwyczaj do 6 miesięcy po transplantacji. Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia gruźlicy po przeszczepieniu nerki zalicza się cukrzycę, zastosowanie indukcji immunosupresji, występowanie i leczenie ostrego odrzucania za pomocą przeciwciał poliklonalnych i pulsów kortykosteroidów, długotrwa-

łą kontynuację wysokodawkowej steroidoterapii (prednizolon > 20 mg/d.), dodatni wywiad gruźlicy w przeszłości (dodatni odczyn tuberkulinowy, zmiany swoiste w badaniu rentgenowskim klatki piersiowej) [11, 14–15]. W omawianym przypadku choroba ujawniła się u pacjenta z dodatnim wywiadem w kierunku gruźlicy płuc po 9 latach od przeszczepienia nerki.

Najczęstszą postacią choroby jest gruźlica płuc (40–75%) z obrazem typowych nacieków miąższowych w górnych płatach płucnych. U pacjentów po przeszczepieniu nerki gruźlica pozapłucna jest rozpoznawalna częściej niż w populacji ogólnej i dotyczy również przewodu pokarmowego. Do głównych objawów należą: niewyjaśniona gorączka, krwawienie do światła jelita o różnym nasileniu, dolegliwości bólowe jamy brzusznej, spadek masy ciała, biegunka. Niecharakterystyczny przebieg stwarza trudności diagnostyczne. **Gruźlicę jelit należy różnicować z rakiem jelita grubego, chorobami zapalnymi jelit, niedokrwieniem jelit, ostrym zapaleniem wyrostka robaczkowego** [8–12].

Doniesienia naukowe mówią o współistnieniu gruźlicy i raka jelita grubego, często w tym samym miejscu anatomicznym (okolica krętniczko-kątnicza) [16–18]. Dotychczas opisano 67 takich przypadków (nie było wśród nich chorych po przeszczepieniu narządu). Gruźlicy jelit towarzyszy wtedy dobrze zróżnicowany gruczolakorak wytwarzający śluz [19]. Nie wiadomo dokładnie, dlaczego zmiany te mogą występować łącznie, dlatego zmiany te mogą występować łącznie. Autorzy japońscy przedstawiają gruźlicę jako chorobę predysponującą do nowotworu. Przewlekły stan zapalny sprzyja sekwencji metaplazja–dysplazja–neoplazja. Analogią są zmiany bliznowate w płucach po przebytej gruźlicy, będące miejscem powstawania gruczolakoraka w obwodowych częściach płuc [20]. Inna hipoteza mówi o gruźlicy jako następstwie choroby nowotworowej. Sprzyjają temu niedożywienie, obniżenie odporności, lokalnie produkowane przez guz peptydy i antygeny. Bierze się również pod uwagę przypadkową koincydencję występowania raka i gruźlicy jelit w krajach o dużej zachorowalności na gruźlicę przewodu pokarmowego (np. Indie). Problemy diagnostyczne stwarza kliniczne podobieństwo przebiegu obu chorób. W gruźlicy dochodzi do tworzenia owrzodzeń lub przerostu błony śluzowej z następczym zwężeniem i niedrożnością jelit. Infekcja może dotyczyć również otrzewnej (w następstwie przejścia zakażenia z gruźliczo zmienionych węzłów krezki) z wytworzeniem wodobrzusza [19–20]. U przedstawianego pacjenta początkowo na podstawie badania histopatologicznego wycin-

ka pobranego podczas kolonoskopii stwierdzono gruczolakoraka, co nie potwierdziło się w badaniu pooperacyjnym.

Z uwagi na podobieństwo w przebiegu klinicznym, obrazie endoskopowym i histopatologicznym (zapalenie ziarniniakowe), lokalizację (okolica krętniczno-kątnicza) gruźlicę jelit trzeba różnicować z chorobą Crohna [10]. Obecność krwi w stolcu, zajęcie także lewej części jelita grubego i odcinkowo zmienione zapalenie jelita przemawiają za chorobą Crohna, natomiast biegunka jest bardziej charakterystyczna dla gruźlicy jelit [10]. Ostateczna diagnostyka różnicowa wymaga wykonania badań bakteriologicznych, badania histologicznego (ziarniniaki serowaciejące w gruźlicy), rentgenu klatki piersiowej (współistnienie gruźlicy płuc).

Diagnostyka gruźlicy u pacjentów leczonych immunosupresyjnie polega na badaniach mikrobiologicznych, histopatologicznych, molekularnych (*polymerase chain reaction*). Przydatność wykonywania próby tuberkulinowej jest bardzo ograniczona ze względu na wysoki odsetek wyników fałszywie ujemnych (anergia u 70% chorych). Profilaktyką izoniazidem w dawce 300 mg/dobę przez rok (lub w wybranych przypadkach przez 6 miesięcy) powinno się objąć biorców z dodatnim wywiadem w kierunku gruźlicy, z dawnymi zmianami swoistymi w badaniu rentgenowskim klatki piersiowej, po niekompletnym leczeniu przeciwgruźliczym oraz pozostającym w bliskim kontakcie z chorymi na gruźlicę.

Leczenie gruźlicy u chorych po przeszczepieniu nerki wymaga ścisłego monitorowania

dawk leków immunosupresyjnych w surowicy. Rifampicyna szeroko stosowana w schematach leczenia przeciwprątkowego jest aktywatorem cytochromu P450 (CYP450, *cytochrome P450*) i powoduje znaczne obniżenie stężeń inhibitorów kalcineury (cyklosporyna, takrolimus) w surowicy — średnio 2–3-krotne, ale są również opisywane obniżenia 10-krotne. Równoczesne stosowanie sirolimusu i rifampicyny prowadzi także do obniżenia stężenia sirolimusu w surowicy — nawet o ponad 80%. Stwarza to, łącznie z działaniem nefrotoksycznym innych leków stosowanych w leczeniu gruźlicy (np. etambutolu), duże ryzyko wystąpienia ostrego odrzucania i pogorszenia funkcji nerki przeszczepionej. Jako alternatywę dla rifampicyny podaje się rifabutynę w mniejszym stopniu interferującą z metabolizmem CYP450 [4–5, 21–22].

PODSUMOWANIE

Przedstawiony przypadek ukazuje konieczność brania pod uwagę gruźlicy w rozpoznaniu różnicowym przy niespecyficznych objawach ze strony przewodu pokarmowego u chorych leczonych immunosupresyjnie. Szczególnie dotyczy to pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku gruźlicy w przeszłości, intensywnie leczonych z powodu ostrego odrzucania, z dysfunkcją graftu, cukrzycą. Z uwagi na trudności w leczeniu gruźlicy po transplantacji nerki i dużą śmiertelność oraz ryzyko utraty przeszczepu konieczna jest profilaktyka u biorców z wysokim ryzykiem.

►►Leczenie gruźlicy u chorych po przeszczepieniu nerki wymaga ścisłego monitorowania dawek leków immunosupresyjnych w surowicy◀◀

STRESZCZENIE

Gruźlica jest częstym zakażeniem oportunistycznym u pacjentów po przeszczepieniu narządów. W większości przypadków jest wynikiem aktywacji zakażenia latentnego zlokalizowanego w płucach, ale może też być spowodowana pierwotną infekcją w warunkach obniżonej odporności. Inne postaci gruźlicy opisywane po transplantacji to gruźlica prosówkowa, węzłów chłonnych i kostno-stawowa. Gruźlica przewodu pokarmowego jest rzadko spotykana. Rozwija się na skutek połykania zakażonego materiału lub drogą krwipochodną. Objawy są niecharakterystyczne (stany podgorączko-

we, gorączka, biegunka, wymioty, utrata masy ciała, bóle brzucha), a przebieg utajony. Najczęstszą lokalizacją jest okolica krętniczno-kątnicza. Opis przypadku dotyczy 62-letniego pacjenta po przeszczepieniu nerki, u którego wystąpiła przewlekła biegunka. W kolonoskopii stwierdzono guz prawej części okrężnicy. W badaniu histopatologicznym wycinków rozpoznano początkowo gruczolakoraka. U chorego wykonano hemikolektomię prawostronną, rozpoznając ostatecznie gruźlicę jelit i wdrożono leczenie przeciwprątkowe.

Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 2, 124–128

Słowa kluczowe: gruźlica jelit, immunosupresja, przeszczepienie nerki

1. Niewczas M., Ziółkowski J., Rancewicz Z. i wsp. Tuberculosis in patients after renal transplantation remains still a clinical problem. *Trans. Proceed.* 2002; 34: 677–679.
2. Singh N., Paterson D. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients impact and implications for management. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 27: 1266–1277.
3. Guida J.P. Tuberculosis in renal transplant recipients: a Brazilian center registry. *Trans. Proceed.* 2009; 41 (3): 883–884.
4. Park Y.S. Clinical outcomes of tuberculosis in renal transplant recipients. *Yonsei Med. J.* 2004; 31: 45 (5): 865–872.
5. Kandutsch S., Feix A., Haas M. i wsp. A rare cause of anemia due to intestinal tuberculosis in a renal transplant recipient. *Clin. Nephrol.* 2004; 62 (2): 158–161.
6. Hamer D.H., Gorbach S.L. Tuberculosis of the intestinal tract. W: Felman M., Scharschmidt B.F., Sleisenger M.H. *Gastrointestinal and liver disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management.* T. 2. W.B. Saunders, Filadelfia 1998: 1622–1624.
7. Chang V.H., Lim K.S. Gastrointestinal tuberculosis. *Singapore Med. J.* 2009; 50 (6): 638–645.
8. Forslund T., Laasonen L., Hockerstedt K. i wsp. Tuberculosis of the colon in a kidney transplant patient. *Acta Med. Scand.* 1984; 215 (2): 181–184.
9. Yilmaz E., Balci A., Selma S. i wsp. Tuberculous ileitis in renal transplant recipients with familiar Mediterranean fever: gray-scale and power Doppler sonographic findings. *J. Clin. Ultrasound* 2003; 31: 51–54.
10. Makharia G.K., Srivastava S., Prasenjit D. Clinical, endoscopic and histological differentiation between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 642–651.
11. Jarrett O., Grim S.A., Benedetti E. i wsp. Gastrointestinal tuberculosis in renal transplant recipients: case report and review of the literature. *Transpl. Infect. Dis.* 2010; 13 (1): 52–57.
12. Cömert F.B., Cömert M., Kùlah C. i wsp. Colonic tuberculosis mimicking tumor perforation: a case report and review of the literature. *Dig. Dis. Sci.* 2006; 6 (51): 1039–1042.
13. Sikalias N., Alexiou K., Mountzalia L. i wsp. Acute abdomen in a transplant patient with tuberculosis colitis: a case report. *Cases J.* 2009; 10 (2): 9305.
14. Paters T.G., Reiter C.G., Boswell R.L. Transmission of tuberculosis by kidney transplantation. *Transplantation* 1984; 38: 514–516.
15. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV. Long term management of the transplant recipient. IV. 7.2. Late infections. Tuberculosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 39–43.
16. Sane S.Y., Numbkar S.A. Carcinoma colon with tuberculosis. *J. Postgrad Med.* 1980; 26: 199–200.
17. Leong A.F., Seow-Choen F., Goh H.S. Colorectal cancer and intestinal tuberculosis. *Ann. Acad. Med. Singapore* 1993; 22: 934–936.
18. Isaaks P., Zissis M. Colonic tuberculosis and adenocarcinoma: an unusual presentation. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1997; 9: 913–915.
19. Chakravarty S., Chattopadhyay G., Ray D. i wsp. Concomitant tuberculosis and carcinoma colon: coincidence or causal nexus? *Saudi J. Gastroenterol.* 2010; 16 (4): 292–294.
20. Tanaka K., Kondo S., Hattori F. i wsp. A case of colonic carcinoma associated with intestinal tuberculosis, an analysis of 26 cases reported in Japan. *Gan. No. Rinsho.* 1987; 33: 1117–1123.
21. Korzeniewska A., Dyla T., Kosacka M., Jankowska R. Tuberculosis after renal transplantation. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009; 77: 61–65.
22. Target tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *American Thoracic Society, MMWR* 2000; 49: 1–51.