

Περιτονίτιδα από *Aspergillus fumigatus* στη συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση Δύο περιπτώσεις με διαφορετική έκβαση

Γ. Τσουφάκης,¹ Χ. Διονυσοπούλου,¹
Ε. Ποϊραζή, ¹ Μυλωνά-Πετροπούλου Δ,²
Π. Ζηρογιάννης¹

¹Νεφρολογικό Τμήμα,

²Μικροβιολογικό Τμήμα, Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο
Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»

Aspergillus fumigatus peritonitis in continuous
ambulatory peritoneal dialysis. Report of two cases
with different outcome

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου: *Aspergillus*, Μύκητες, Περιτονίτιδα, Συ-
νεχής φορητή περιτοναϊκή κάθαρση

Η περιτονίτιδα αποτελεί μια από τις συχνότερες επιπλοκές της συνεχούς φορητής περιτοναϊκής κάθαρσης (ΣΦΠΚ) και είναι εκείνη που στην κλινική πράξη δημιουργεί τα περισσότερα προβλήματα. Οι αιτιοπαθογενετικοί παράγοντες που κυριαρχούν είναι οι Gram-θετικοί κόκκοι και ακολουθούν τα Gram-αρνητικά βακτήρια και οι μύκητες.¹

Η μυκητιασική περιτονίτιδα αναγνωρίζεται σήμερα με ολοένα αυξανόμενη συχνότητα. Στο πλείστο των περιπτώσεων οφείλεται σε μύκητες του γένους της *Candida* και χαρακτηρίζεται από τη δυσκολία στη θεραπευτική αντιμετώπιση, γεγονός που οδηγεί συχνά στην ανάγκη αφαίρεσης του περιτοναϊκού καθετήρα. Στη συχνή θεραπευτική αποτυχία συμβάλλει και η συνήθως παρατηρούμενη καθυστερημένη διάγνωση. Περιτονίτιδα από *Aspergillus* είναι εξαιρετικά σπάνια και στην προσπί σε μας βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί μόνο 10 περιπτώσεις.²⁻¹¹

Περιγράφονται δύο περιπτώσεις περιτονίτιδας από *Aspergillus fumigatus* με διαφορετική έκβαση, για την οποία σημαντικό ρόλο διαδραμάτισε και ο διαφορετικός χρόνος διάγνωσής τους.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

1η περίπτωση

Ασθενής ηλικίας 61 ετών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) τελικού σταδίου από χρόνια πυελονεφρίτιδα, που υποβαλλόταν σε ΣΦΠΚ από τετραετίας, προσήλθε με κλινική εικόνα περιτονίτιδας (κοιλιακός πόνος, θολά περιτοναϊκά υγρά) και σε σχετικά καλή γενική κατάσταση. Η εξέταση του περιτοναϊκού υγρού με χρώση κατά Gram ήταν αρνητική και ο αριθμός των κυττάρων του ήταν 5600/mm³ με τύπο πολυμορφοπυρηνικό (πολυμορφοπύρνηνα: 89%, λεμφοκύτταρα: 10%, μεγάλα μονοπύρνηνα: 1%). Από το λοιπό εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν τα εξής: Ht: 29%, Hb: 9,8 g/dL, λευκά αιμοσφαίρια: 8400/mm³ (πολυμορφοπύρνηνα: 82%, λεμφοκύτταρα: 11%, μεγάλα μονοπύρνηνα: 7%), MCV 32 fL, αιμοπετάλια 196000/mm³, ουρία: 152 mg/dL, σάκχαρο: 99 mg/dL, κρεατινίνη: 13,4 mg/dL, Na⁺ 142 mEq/L, K⁺ 5,9 mEq/L, Ca⁺⁺ 9 mg/dL (φυσιολογικές τιμές, ΦΤ: 8,2–10,4), φωσφόρος: 7 mg/dL (ΦΤ: 2,5–5), λευκώματα ορού: 6,3 g/dL (ΦΤ: 6,2–8,4), λευκωματίνη: 3,7 g/dL (ΦΤ: 3,6–5,2), αμυλάση ορού: 42 U/L, (ΦΤ < 95), αμυλάση περιτοναϊκών υγρών: 10 U/L, ALT: 9 U/L, (ΦΤ: 8–30), AST: 8 U/L (ΦΤ: 7–27), LDH: 152 U/L (ΦΤ: 47–140), χοληρυθρίνη: 1,1 mg/dL (άμεση: 0,26), ουρικό οξύ: 5,4 mg/dL, γGT: 23 U/L (ΦΤ: 0–30).

Επειδή σε προηγούμενο (προ 8μίνου) επεισόδιο περιτονίτιδας είχε απομονωθεί στέλεχος εντεροκόκκου, η έναρξη της χημειοθεραπευτικής αγωγής έγινε με ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση σπιροφλοξασίνης (δόση εφόδου: 400 mg/2 L, δόση συντήρησης: 50 mg/2 L) και βανκομυκίνης (δόση εφόδου: 1000 mg/2 L, δόση συντήρησης: 50 mg/2 L). Η λευκοκυττάρωση των περιτοναϊκών υγρών παρέμεινε αμετάβλητη, ενώ ο ασθενής προοδευτικά εμφάνιζε διαταραχή του επιπέδου συνείδησης (υπνηλία, λήθαργο).

Επτά ημέρες μετά την εισαγωγή, στις αρχικές καλλιέργειες των περιτοναϊκών υγρών αναπύχθηκαν αποικίες *Aspergillus fumigatus*, ενώ ταυτόχρονα ο ασθενής παρουσίασε πυρετό μέχρι 38 °C και πύκνωση στη βάση του δεξιού πνεύμονα με σύστοικη πλευριτική συλλογή. Στην καλλιέργεια αίματος απομονώθηκε *Aspergillus fumigatus*. Στο περιφερικό αίμα σημειώθηκε λευκοκυττάρωση (λευκά: 37600/mm³, πολυμορφοπύρνα: 76%, λεμφοκύτταρα: 5%, μεγάλα μονοπύρνα: 1%, πωσινόφιλα: 4%) και στην ακτινογραφία θώρακος παρεγχυματική διήθηση στη βάση του δεξιού πνεύμονα με σχετική ασαφопоίηση του διαφράγματος και ανύψωσή του. Η εξέταση του πλευριτικού υγρού έδειξε: λεύκωμα 22 g/dL, κύτταρα 800/mm³ με πολυμορφοπυρηνικό τύπο και λίγα ερυθρά, ενώ οι χρώσεις κατά Gram και Ziehl-Nielsen και οι καλλιέργειές του ήταν αρνητικές. Ο ανοσολογικός έλεγχος δεν έδειξε σημαντική ανοσοκαταστολή του ασθενούς (CD4/CD8: 1,06) και η IgE του ορού ήταν 143 U/L (ΦΤ: 0–100).

Αμέσως μετά την απομόνωση του *Aspergillus* στα περιτοναϊκά υγρά, ο περιτοναϊκός καθετήρας αφαιρέθηκε, άρχισε αγωγή με αμφοτερικίνη Β 50 mg ενδοφλέβια (ΕΦ) και φλουκοναζόλη 400 mg ΕΦ και ο ασθενής εντάχθηκε σε αιμοκάθαρση μέσω υποκλείδιου καθετήρα.

Λόγω του πυρετού, της πνευμονικής πύκνωσης και της πλευριτικής συλλογής, 15 ημέρες μετά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο, στην αντιμυκητιασική αγωγή προστέθηκε ιμιπενέμ/σιλαστατίνη (500 mgx2 ΕΦ), παρά το γεγονός ότι δεν απομονώθηκε κοινό μικρόβιο στις καλλιέργειες αίματος και πλευριτικού υγρού.

Η κλινική εικόνα του ασθενούς παρέμενε αμετάβλητη παρά την αγωγή. Υπήρχε δεκαπική πυρετική κίνηση, ταχυσφυγμία και υπνηλία. Τα αέρια αίματος ήταν φυσιολογικά και η νευρολογική εξέταση αρνητική για εστιακή σημειολογία. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου δεν ανέδειξε χωροκατακτητική βλάβη. Δέκα ημέρες μετά την εισαγωγή του ο ασθενής εμφάνισε αύξηση των ενζύμων CPK (196 U/L, MB: 64), ALT (69 U/L), AST (22 U/L) και ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις του τύπου της περικαρδίτιδας. Στο υπερηχογράφημα καρδιάς διαπιστώθηκε παράδοση κινητικότητα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, παρατεταμένη χάλαση των κοιλιακών τοιχωμάτων, συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας με φυσιολογικές διαστάσεις και καλή κινητικότητα. Ελεύθερο περικαρδιακό υγρό δεν ανιχνεύθηκε. Η βιοχημική και η ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα αποκαταστάθηκαν μετά από λίγες ημέρες.

Μετά τις πρώτες 20 ημέρες νοσηλείας, η αρχική λευκοκυττάρωση προοδευτικά μειώθηκε αισθητά (13700/mm³, πολυμορφοπύρνα: 81%, λεμφοκύτταρα: 16%, μεγάλα μονοπύρνα: 4%), η IgE του ορού αυξήθηκε (300 U/L), αλλά η γενική κατάσταση του ασθενούς δεν βελτιωνόταν. Ένα μήνα μετά την εισαγωγή του ο ασθενής παρουσίασε περαιτέρω επιδείνωση, τόσο κλινική (λήθαργος, ταχύπνοια, υπόταση) όσο και βιοχημική (υπογλυκαιμία), και μετά τριήμερο κατέληξε με εικόνα σηπτικού shock.

2η περίπτωση

Γυναίκα ηλικίας 30 ετών με ΧΝΑ τελικού σταδίου από χρόνια σπειραματονεφρίτιδα προσήλθε με εικόνα περιτονίτιδας (κοιλιακός πόνος, πυρετός, θόλωση περιτοναϊκών υγρών) δύο μήνες μετά την έναρξη ΣΦΓΚ. Η κατά Gram χρώση αποκάλυψε την παρουσία μυκήτων στο περιτοναϊκό υγρό, ο αριθμός των κυττάρων του οποίου ήταν 1900/mm³ (πολυμορφοπύρνα: 80%, λεμφοκύτταρα: 15%, μεγάλα μονοπύρνα: 5%). Από το λοιπό έλεγχο διαπιστώθηκαν τα εξής: Ητ: 31%, λευκά αιμοσφαίρια: 9000/mm³ (πολυμορφοπύρνα: 72%, λεμφοκύτταρα: 19%, πωσινόφιλα: 6%, μεγάλα μονοπύρνα: 3%), ουρία: 139 mg/dL, κρεατινίνη: 12,3 mg/dL, σάκχαρο: 102 mg/dL, Na⁺ 149 mEq/L, K⁺ 3,7 mEq/L, Ca⁺⁺ 9,3 mg/dL, P: 5,3 mg/dL, λευκώματα ορού: 5,6 g/dL (λευκωματίνη: 2,9).

Με βάση τα ευρήματα της χρώσης κατά Gram, η ασθενής τέθηκε σε αγωγή με αμφοτερικίνη Β 30 mg ΕΦ καθημερινά και φλουκοναζόλη 150 mg ενδοπεριτοναϊκά κάθε δύο ημέρες, από την πρώτη ήδη ημέρα της εισαγωγής της. Η ανταπόκρισή της στην αγωγή ήταν ταχεία και σε 4 ημέρες τα κύτταρα του περιτοναϊκού υγρού μειώθηκαν σε επίπεδα <100/mm³, γεγονός που μας επέτρεψε από την αφαίρεση του καθετήρα. Την όγδοη ημέρα από την εισαγωγή της, οι αρχικά ληφθείσες καλλιέργειες του περιτοναϊκού υγρού αποκάλυψαν την παρουσία *Aspergillus fumigatus*. Η αγωγή με την αμφοτερικίνη Β και τη φλουκοναζόλη συνεχίστηκε συνολικά για 4 και 6 εβδομάδες, αντίστοιχα, και 4 μήνες μετά τη διακοπή της δεν υπήρχε υποτροπή ούτε και διαταραχή της διηθητικής ικανότητας του περιτοναίου.

ΣΧΟΛΙΟ

Η μυκητιασική περιτονίτιδα είναι γενικά σπάνια στη ΣΦΓΚ και κατά κανόνα οφείλεται στο γένος της *Gandida*. Προκαλείται με διαυλική ή περιαιυλική μόλυνση της περιτοναϊκής κοιλότητας και σπανιότερα διαμέσου του κόλπου.¹ Περιτονίτιδα από *Aspergillus* είναι εξαιρετικά σπάνια, με δέκα μόνο περιγραφείσες μέχρι σήμερα περιπτώσεις.²⁻¹¹

Η κλινική εικόνα της περιτονίτιδας από *Aspergillus* είναι παρόμοια με αυτή των άλλων περιτονιτίδων, μυκητιασικών ή μη. Η αύξηση των κυττάρων του περιτοναϊκού υγρού είναι πολυμορφοπυρηνικής αρχής, αν και σε μία τουλάχιστον περίπτωση αναφέρθηκε

σημαντική περιτοναϊκή πωσινοφιλία.⁸ Το χαρακτηριστικό της περιτονίτιδας από *Aspergillus* είναι η δυσμενής της πρόγνωση και η υψηλή της θνητότητα, που οφείλονται στη συχνά καθυστερημένη αποκάλυψη του υπεύθυνου μικροοργανισμού, στη δυνατότητα ανάπτυξης γενικευμένης (συστηματικής) ασπεργίλλωσης και στη σχετική αναποτελεσματικότητα της θεραπευτικής αγωγής. Στον ασθενή της πρώτης περίπτωσης η αιτιολογική διάγνωση καθυστέρησε και αυτό πιθανώς συνέβαλε στην επέκταση της νόσου. Παρά το γεγονός ότι δεν απομονώθηκε *Aspergillus* στα πύελα ή στο πλευρικό υγρό, η πιθανότητα βρογχοπνευμονικής ασπεργίλλωσης παρέμεινε ισχυρή, λαμβανομένης υπόψη και της προοδευτικής αύξησης του τίτλου της IgE στον ορό, που αποτελεί, ως γνωστό, δείκτη βρογχοπνευμονικής προσβολής από το μύκητα.¹² Η παρουσία, εξάλλου, διαταραχών του επιπέδου συνείδησης χωρίς την ύπαρξη αξιόλογων ηλεκτρολυτικών ή άλλων μεταβολικών διαταραχών, πιθανώς να υποδήλωνε την εγκεφαλική προσβολή από τη νόσο. Η αδυναμία της αξονικής τομογραφίας να αποκαλύψει βλάβες διαμέτρου μικρότερης των 5 mm ίσως εξηγεί τα φυσιολογικά ευρήματα της εξέτασης στην περίπτωση του ασθενούς μας. Παρόμοιες δυσκολίες τεκμηρίωσης υπήρχαν και για το επεισόδιο της μυοπερικαρδίτιδας, η οποία αποτελεί σπάνια μεν, αλλά γνωστή επιπλοκή της ασπεργίλλωσης. Τέλος, η απομόνωση *Aspergillus* στην καλλιέργεια αίματος αποτελεί ισχυρή ένδειξη για τη συστηματική φύση της μυκητιασικής προσβολής.

Η δυσμενής πρόγνωση της περιτονίτιδας από *Aspergillus* επιβεβαιώνεται από την έκβασή της στις περιγραφείσες στη βιβλιογραφία περιπτώσεις: 4 από τους 10 ασθενείς απεβίωσαν και από αυτούς που επέζησαν, 3 επανήλθαν στη μέθοδο μετά από κάποιο χρονικό διάστημα, 1 μεταφέρθηκε σε αιμοκάθαρση λόγω πτωχής υπερδιήθησης και για τους υπόλοιπους 2 δεν υπάρχουν πληροφορίες.

Στην ασθενή της δεύτερης περίπτωσης, η έγκαιρη αιτιολογική διάγνωση της περιτονίτιδας μέσω της χρώσης κατά Gram πιστεύουμε ότι ήταν η κύρια αιτία της ευνοϊκής της έκβασης και μάλιστα με διατήρηση του περιτοναϊκού καθετήρα, κάτι που μόνο σε μία περίπτωση έχει επιτευχθεί.¹¹ Το γεγονός αυτό υπογραμμίζει τη χρησιμότητα της αρχικής χρώσης κατά Gram των περιτοναϊκών διαλυμάτων στην περιτονίτιδα της ΣΦΠΚ, που παρά το ότι αποβαίνει θετική μόνο στο 30% των περιπτώσεων περιτονίτιδας γενικά, μπορεί να αποκαλύψει έγκαιρα την παρουσία μυκήτων (των οποίων, ως γνωστό, η απομόνωση στα καλλιεργητικά

υλικά καθυστερεί) και συνεπώς να οδηγήσει στην άμεση εφαρμογή της κατάλληλης αγωγής.

ABSTRACT

***Aspergillus fumigatus* peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Report of two cases with different outcome**

G. TSOUFAKIS,¹ Ch. DIONYSOPOULOU,¹

E. POYRAZLAR,¹ D. MYLONA-PETROPOULOU,²

P. ZIROYIANNIS¹

¹Department of Nephrology,

²Department of Microbiology, General Hospital of Athens "G. Gennimatas", Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 1999, 16(4):388-391

Two cases of *Aspergillus fumigatus* peritonitis are described in patients maintained on continuous ambulatory peritoneal dialysis, one of which had a favorable outcome, the other not. The usefulness of the initial Gram stain of the peritoneal fluids in the prompt initiation of the appropriate treatment is emphasized.

Key words: *Aspergillus*, Continuous ambulatory peritoneal dialysis, Fungi, Peritonitis

Βιβλιογραφία

- VAS SI. Peritonitis. In: Nolph KD (ed) *Peritoneal Dialysis*. 3rd ed. Kluwer Academic Publ, Dordrecht, Boston, London, 1989:261-288
- ROSS D, ANDERSON, McNAUGHTON M, STEWART W. Fulminating disseminated aspergillosis complicating peritoneal dialysis in eclampsia. *Arch Intern Med* 1968, 121:183-188
- ARFANIA D, EVERETT ED, NOLPH KD, RUBIN J. Uncommon causes of peritonitis in patients undergoing peritoneal dialysis. *Arch Intern Med* 1980, 141:61-64
- CARPENTER JL, FOULKS CJ, WEINER MH. Peritoneal dialysis complicated by *Aspergillus flavus* peritonitis: a role for fungal antigen serodiagnosis. *Nephron* 1982, 32:258-260
- KRAVITZ SP, BERRY PZ. Successful treatment of *Aspergillus* peritonitis in a child undergoing continuous cycling peritoneal dialysis. *Arch Intern Med* 1986, 146:2061-2062
- RODRIGUEZ-TUDELO JL, BARROS C, AGUADO JM, GOMEZ-GARCES JL, VELO M, DE ARRIBA G. *Aspergillus niger* peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 1988, 2:232
- PREWITT K, LOCKARD J, RODGERS D, HASBERGEN J. Successful treatment of *Aspergillus* peritonitis complicating peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1989, 18:501-503
- SHIDHAR E, THORNLEY-BROWN D, SHASHI-KANT K. Peritonitis due to *Aspergillus niger*: Diagnostic importance of peritoneal eosinophilia. *Perit Dial Bull* 1990, 10:100-101

9. PEREZ-FONTAN M, RODRIGUEZ-CARMORA A, FERNANDEZ-RIVERA C, MONCALIAN-LEON J. *Aspergillus* peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1991, 57:493-494
10. STEIN M, LEVINE JF, BLACK W. Successful treatment of *Aspergillus* peritonitis in an adult on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1991, 59:145-147
11. BIBASHI E, PAPAGIANNI A, KELESIDIS A, ANTONIADOU R, PAPADIMITRIOU M. Peritonitis due to *Aspergillus niger* in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis shortly after kidney graft rejection. *Nephron Dial Transplant* 1993, 8:185-187
12. SLAVIN RG, GODDLIEB CC, AVIOLI LV. Grand rounds: Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Arch Intern Med* 1986, 146:1799

Corresponding author:

G. Tsoufakis, 5 Asprogeraka street, GR-117 44 Athens, Greece

.....