

ASPERGILOZA PARANAZALNIH SINUSA U BOLESNIKA S TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM

NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ^{1,2}, MISLAV MOKOS², IVANA JURIC¹, VESNA FURIĆ-ČUNKO¹
i LEA KATALINIĆ¹

¹Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju,
i ²Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

Invazivni gljivični sinusitis je rijedak u populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom. Postoji tek nekoliko izvještaja koji ukazuju na složenost problema dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika. Šezdesetpetogodišnji bolesnik pet godina nakon transplantacije bubrega razvija infekciju paranazalnih sinusa sporo progresivnog tijeka. Obradom se pronađe destrukcija tkiva oko zahvaćenog paranazalnog sinusa, a mikrobiološki se potvrdi *Aspergillus flavus* rezistentan na amfotericin B, uz *Aspergillus sclerotiorum*, soj osjetljiv na vorikonazol. Provede se terapija vorikonazolom uz redukciju imunosupresije. Opetovani relapsi bolesti su zahtijevali dugotrajnu primjenu vorikonazola, a potom zbog razvoja rezistencije, i kaspofungina. Bolesnik je na posljednjoj kontroli dobrog općeg statusa, bez znakova infektivnog zbivanja uz očuvanu funkciju presatka. Zaključno, aspergiloza paranazalnih sinusa je rijetka u populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom. Rana dijagnoza, agresivni kirurški pristup s odstranjivanjem nektoričnog tkiva i dugotrajna antifungalna terapija povećavaju vjerojatnost povoljnog ishoda.

Ključne riječi: transplantacija bubrega, sinusitis, *Aspergillus*, vorikonazol, kaspofungin

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: nina_basic@net.hr

UVOD

Iako je transplantacija bubrega bolja metoda nadomještanja bubrežne funkcije od metoda dijalize, povezana je s čitavim nizom komplikacija među kojima se posebno izdvajaju infekcije. Infektivne komplikacije poslijetransplantacijskog liječenja imaju raspon od blagih infekcija sve do teških, životno ugrožavajućih infektivnih sindroma, uz značajan utjecaj imunosupresijske terapije (1). Najčešće infektivne komplikacije su bakterijske infekcije mokraćnog sustava, relativno su česte i infekcije oportunističkim patogenima poput citomegalovirusa, dok su sistemske gljivične infekcije u toj populaciji relativno rijetke (2).

Aspergillus uzrokuje 29 % svih invazivnih gljivičnih infekcija nakon transplantacije koštane srži ili solidnih organa (3). Upravo je invazivna aspergiloza najčešća sistemska gljivična infekcija u populaciji bolesnika s

transplantiranim bubregom koja se javlja u 0,4 % do 2,4 % primatelja uz visoku stopu smrtnosti koja se kreće od 56 % do 100 % (4).

Invazivni gljivični rinosinusitis može biti akutna ili kronična bolest koja se u intenzitetu kreće od nespecifičnih smetnji do fulminantne infekcije. Akutna infekcija se razvija tijekom nekoliko dana do tjedana u bolesnika koji su značajno imunosuprimirani. Invazija krvnih žila dovodi do infarkta zahvaćenog tkiva. Kronični invazivni rinosinusitis se obično javlja u bolesnika s manje intenzivnom imunosupresijom. Radi se o sporo progresivnom destruktivnom procesu koji se razvija više mjeseci (5). Najčešće su uzrokovani sojevi *Aspergillus* i *Fusarium*. Liječenje zahtijeva primjenu antifungika, ali vrlo često i kiruršku intervenciju.

Prikazujemo slučaj bolesnika s transplantiranim bubregom i aspergilozom paranazalnih sinusa.

PRIKAZ BOLESNIKA

Bolesnik u dobi od 65 godina primljen je putem hitne službe zbog febriliteta. Od 2009. godine se liječi indometacinom zbog hiperuricemije i uričnog artritisa. Bubrežna bolest je otkrivena u listopadu 2011. godine kada je hospitaliziran zbog volumnog preopterećenja. Obradom je utvrđen završni stadij kronične bubrežne bolesti te je započeo nadomještanjem bubrežne funkcije intermitentnom hemodijalizom. U listopadu 2013. godine učinjena je transplantacija bubrega s moždano-mrtvog darovatelja uz indukciju baziliksimumom, te takrolimus, mikofenolat mofetil i kortikosteroide u terapiji održavanja. Poslijetransplantacijski tijek je bio kompliciran recidivirajućim uroinfekcijama. Godinu dana prije prijma javljaju mu se kruste u području nosa, a vremenom je došlo i do destrukcije nosne pregrade. Pregledao ga je otorinolaringolog. Učinjena je biopsija nosne sluznice, a patohistološki nalaz je upućivao na akutnu i kroničnu upalu uz znakove atipije. Pregledan je i u imunološko-reumatološkoj ambulanti zbog sumnje na vaskulitis, ali uz ANCA negativna protutijela, postavljena je sumnja na lokalni proces, bez kriterija za sistemski vaskulitis, a bolesnik je trajno na imunosupresivnoj terapiji.

U veljači 2019. godine je hospitaliziran zbog pneumonije. Tada je učinjena i višeslojna kompjutorizirana tomografija (MSCT) paranazalnih sinusa kojom je nađen mekotkivnim supstratom potpuno ispunjen lijevi maksilarni sinus (sl. 1) s kalcifikacijama, što ponajprije odgovara kroničnoj upali.



Sl. 1. Nalaz kompjutorizirane tomografije pri dijagnozi aspergiloze paranazalnih sinusa. Vidi se maksilarni sinus ispunjen gustim sadržajem.

Dijelom je bio ispunjen i desni maksilarni sinus, uz potpuno opstruirane etmoidne celule i lijevi frontalni recessus. U lipnju 2019. godine formirana je anterostoma uz eksploraciju maksilarnog sinusa i etmoidektomija lijevog maksilarnog sinusa uz biopsije. Tada se potvrdi da je lijevi maksilarni sinus u potpunosti ispunjen mikotičnim masama. Mikrobiološki se iz sekreta sinusa izoliraju 3 soja *Aspergillus flavus* rezistentni na amfotericin B, komad tkiva sinusa *Aspergillus sclerotiorum*, soj osjetljiv na vorikonazol. Odmah se započne terapija vorikonazolom, ali mjesec dana kasnije dolazi do ponovne pojave febriliteta uz neurološke ispade te je zbog sumnje na neuroin vazivnu aspergilozu zaprimljen u Kliniku za infektivne bolesti. Isključi se neuroin vazivna aspergiloza, provede parenteralna terapija vorikonazolom tijekom 14 dana te je otpušten kući uz peroralnu terapiju. Tada je dodatno reducirana i imunosupresivna terapija. Četiri dana nakon otpusta s Klinike za infektivne bolesti bolesnik se prima na naš odjel gdje se verificira znatno pogoršanje funkcije presađenog bubrega vjerojatno zbog izrazito visoke koncentracije takrolimusa te dehidracije. Uz nadoknadu volumena te redukciju imunosupresivne terapije, (mikofenolat je tada isključen iz terapije) prati se postupan oporavak bubrežne funkcije, no zbog visokih upalnih parametara ponovno se učini kontrolni CT paranazalnih sinusa kojim se dokaže progresija mikoze. Zbog izrazito lošeg općeg stanja pri prijmu te visokih upalnih parametara u terapiju su empirijski uvedeni meropenem i vankomicin uz vorikonazol koji je imao od ranije. S obzirom da se naknadno dobije uvid u mikrobiološki nalaz uzet tijekom prethodne toaleta sinusa prema kojem se nalaze dva soja aspergilusa od kojih jedan ne reagira na vorikonazol u terapiju je dodan i kaspofungin. Učini se endoskopija sinusa uz uzimanje uzoraka za mikrobiološku analizu. Uzorci su bili negativni. Daljnji tijek boravka na odjelu se komplicira razvojem cerebelarnog inzulta zbog čega je bolesnik privremeno boravio u jedinici intenzivne skrbi Zavoda za neurologiju. Nakon stabilizacije neurološkog statusa vraćen je na naš odjel gdje je nastavljeno antimikrobno liječenje. Zbog postupnog pogoršanja jetrene lezije toksične etiologije nakon 29. dana terapije antimikoticima oni su iz terapije isključeni. Nakon isključenja postupno se prati oporavak jetrene lezije. Tijekom daljnjeg praćenja na odjelu bolesniku je učinjen kontrolni CT paranazalnih sinusa (sl. 2) te je pregledan od strane otorinolaringologa, a u dogovoru s kojim se obustavlja antimikrobna terapija te se nastavlja lokalna primjena gentamicina u emulziji kapi.



Sl. 2. Nalaz kompjutorizirane tomografije nakon godinu dana liječenja. Sinusi su bez sadržaja uz vidljivu destrukciju koštanog dijela.

Bolesnik je na posljednjoj kontroli bio mirnih upalnih parametara, bez tegoba, uz urednu funkciju transplantiranog bubrega. U redovitom je praćenju otorinolaringologa.

RASPRAVA

Kronični invazivni rinosinusitis je sporo progresivan proces iz okolnog tkiva. S obzirom da su najčešći uzročnici sojevi *Aspergillus* i *Fusarium*, liječi se antifungicima uz vrlo često potrebnu kiruršku intervenciju (5). Amfotericin B djeluje fungicidno ili fungistatski ovisno o koncentraciji koju postiže u tijelu kao i o osjetljivosti gljivice. Veže se na ergosterol u stijenci stanične membrane gljivice stvarajući transmembranski kanal čime se mijenja propustljivost membrane. Vorikonazol inhibira sintezu ergosterola inhibirajući CYP450-ovisnu 14-alfa sterol demetilazu što dovodi do deplecije ergosterola u staničnoj membrani gljivice. Kaspofungin pripada obitelji ehinokandina. Inhibira sintezu glukana u stijenci stanice gljivica, a učinkovit je u liječenju infekcija uzrokovanih sojevima aspergilusa i kandidate. Toksičnost mu je minimalna s obzirom da ne djeluje direktno na stanice domaćina, za razliku od amfotericina koji je izrazito nefrotoksičan i treba ga izbjegavati u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (6).

Naš je bolesnik imao tipičan sporo progresivni tijek bolesti (7) s obzirom na anamnezu rezistentnih krusti u nosu koje je imao čak godinu dana prije postavljanja dijagnoze. Antimikrobno liječenje je tijekom duljeg razdoblja provođeno vorikonazolom, no bolesnik s vre-

menom razvija rezistenciju te se u terapiju uvodi kaspofungin. U više je navrata učinjena i kirurška intervencija, a zbog razvoja neuroloških simptoma sumnjalo se i na intrakranijsku diseminaciju gljivične infekcije što je isključeno. Ipak, nekoliko mjeseci kasnije bolesnik pogoršava neurološke simptome te razvija akutni ishemijski moždani udar od kojega se uspješno oporavio.

Invazivni gljivični sinusitis je rijedak u populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom. Postoji tek nekoliko izvještaja koji ukazuju na složenost problema dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika (8-10).

Zaključno, aspergiloza paranazalnih sinusa je rijetka u populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom. Rana dijagnoza, agresivni kirurški pristup s odstranjivanjem nekrotičnog tkiva i dugotrajna antifungalna terapija povećavaju vjerojatnost povoljnog ishoda.

L I T E R A T U R A

1. Tedesco-Silva H, Pascual J, Viklicky O i sur. Safety of Everolimus With Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in De Novo Kidney Transplants: An Analysis From the Randomized TRANSFORM Study. *Transplantation* 2019; 103(9): 1953-63.
2. Hosseini-Moghaddam SM, Ouédraogo A, Naylor KL i sur. Incidence and outcomes of invasive fungal infection among solid organ transplant recipients: A population-based cohort study. *Transpl Infect Dis* 2020; e13250.
3. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. *Clin Infect Dis* 2006; 43: S3-14.
4. Veroux M, Corona D, Gagliano M i sur. Voriconazole in the treatment of invasive aspergillosis in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2007; 39: 1838-40.
5. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ i sur. Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. *Laryngoscope* 2009; 119: 1809-18.
6. Scorzoni L, de Paula E Silva AC, Marcos CM i sur. Antifungal Therapy: New Advances in the Understanding and Treatment of Mycosis. *Front Microbiol* 2017; 8: 36.
7. Ergun O, Tahir E, Kuscü O, Ozgen B, Yilmaz T. Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis: Presentation of 19 Cases, Review of the Literature, and a New Classification System. *J Oral Maxillofac Surg* 2017; 75(4): 767.e1-9.
8. Said T, Nampoory MR, Nair MP i sur. Safety of caspofungin for treating invasive nasal sinus aspergillosis in a kidney transplant recipient. *Transplant Proc* 2005; 37: 3038-40.
9. Merino Bueno MC, Del Rio Garcia L, Diaz Corte C. Invasive aspergillosis due to *Neosartorya aureola* in a recipient of kidney transplantation. *Med Clin (Barc)* 2017; 149: 315-7.
10. Mok MMY, Fang BXH, Choy BY, Chan TM. Invasive fungal rhinosinusitis presenting as Bell's palsy in a kidney and liver transplant recipient. *J Formos Med Assoc* 2017; 116(11): 910-1.

SUMMARY

ASPERGILLUS SINUSITIS IN A RENAL TRANSPLANT RECIPIENT: A CASE REPORT

N. BAŠIĆ-JUKIĆ^{1,2}, M. MOKOS², I. JURIC¹, V. FURIĆ-ČUNKO¹ and L. KATALINIĆ¹

¹Zagreb University Hospital Centre, Department of Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation and ²University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia

Invasive fungal sinusitis is rare in renal transplant population. We present a case of 65-year-old male patient who developed slowly progressive rhinosinusitis with tissues destruction. Amphotericine B resistant *Aspergillus flavus* and voriconazole sensitive *Aspergillus sclerotiorum* were isolated as causative pathogens. Voriconazole therapy was initiated along with reduction of the immunosuppression. Frequent disease relapses required prolonged voriconazole treatment, which was later switched to caspofungine because of development of resistance. At the last outpatient control, he was stable, without infective symptoms, with stable renal allograft function. In conclusion, paranasal sinuses aspergillosis is rare in renal transplant recipients. Early diagnosis with aggressive surgical treatment and resection of necrotic tissue, accompanied with the long term antifungal therapy increases the probability of favourable outcome.

Key words: renal transplantation, sinusitis, rhinosinusitis, *Aspergillus*, Voriconazole, Caspofungine, outcome