

Mieszane zakażenie grzybicze *Aspergillus fumigatus* i *Candida kefyr* zostało stwierdzone u pacjenta z krótkotrwałym epizodem neutropenii indukowanej chemioterapią z powodu raka płaskonabłonkowego płuca. Diagnoza została oparta na obrazie radiologicznym klatki piersiowej i wyhodowaniu grzybów z popłuczyn oskrzelowych i płynu opłucnowego. W leczeniu zastosowano amfoterycynę B, itraconazol i czynnik wzrostu.

Słowa kluczowe: zapalenie płuc, grzybiczy, neutropenia.

A case of pulmonary Aspergillosis and Candidosis in the patient with short-term chemotherapy induced neutropenia is described. Diagnosis was based on X ray picture and isolation of *Aspergillus fumigatus* and *Candida kefyr* in bronchial lavage and pleural fluid. Amphotericin B, itraconazol and filgrastim were used for treatment.

Key words: pneumonia, fungal, neutropenia.

Mieszane zakażenie grzybicze u chorego na raka płuca i z krótkotrwałym epizodem neutropenii

Mixed fungal infection in the patient with short-term chemotherapy induced neutropenia

Rodryg Ramlau¹, Elżbieta Nowak¹, Tomasz Ozorowski²

WSTĘP

Neutropenia, która jest efektem ubocznym chemioterapii raka płuca najczęściej jest krótkotrwała. Zakażenia grzybicze są powikłaniem rzadszym niż zakażenia bakteryjne i raczej związane z ciężkim lub długotrwałym epizodem neutropenii. Poniżej opisano przypadek pacjenta z zakażeniem spowodowanym przez *Candida spp.* i *Aspergillus fumigatus*.

OPIS PRZYPADKU

49-letni chory z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego płuca prawego, o stopniu zaawansowania IIIb, po 2 cyklach chemioterapii, wg schematu: MMC – 14 mg *i.v.*, PDD – 170 mg *i.v.*, VBL – 10 mg *i.v.* został przyjęty do szpitala w 7. dobie po II cyklu, w stanie średnio ciężkim. Pacjent podaje nasilenie kaszlu i duszności od kilku dni, stany podgorączkowe. W badaniu przedmiotowym stwierdzono błądliwość powłok skórnych, objawy intoksykacji. W badaniu morfologii krwi stwierdzono: WBC $0,9 \times 10^9/L$, Granulocyty: $0,4 \times 10^9/L$, Erytrocyty: $2,21 \times 10^{12}/L$, Hb: 5,4 g/l, płytki: $523 \times 10^9/L$.

Obraz radiologiczny klatki piersiowej:

- zmiany występujące przed leczeniem: guzowate poszerzenie wnęki prawej, w prawym środkowym polu płucnym (na zdjęciu bocznym widoczne w segmencie VI prawego dolnego płata) okrągłe zagęszczenie miąższu płucnego z przejaśnieniem i poziomem płynu,
- zmiany nowe: prawe dolne i środkowe pole płucne zaciemnione płynem, w prawym górnym polu płucnym widoczne rozległe zmiany zapalne (fot. 1. i 2.).

Rozpoznano zapalenie płuca prawego i opłucnej. Pobrano materiał do badania mikrobiologicznego: krew i płwocinę na posiew, badanie antygenów we krwi dla *Aspergillus spp.* i *Candida spp.* W leczeniu empirycznym zastosowano imipenem z cilastatyną 4 razy 0,5 g *i.v.*, ketokonazol 0,2 g, filgrastim 30 j.m. s.c. przez 5 dni oraz przetoczono 2 jednost-

ki masy erytrocytarnej. Uzyskano normalizację liczby granulocytów w ciągu 3 dni.

Wyniki badań mikrobiologicznych:

- płwocina: *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Serratia marcescens*,
- badania krwi na antygeny grzybicze ujemne. Zmieniono leczenie przeciwwgrzybicze na itraconazol 2 razy 0,2 g. Wykonano bronchofiberoskopię, w popłuczynach oskrzelowych stwierdzono: *Aspergillus fumigatus* i *Candida kefyr*.

Mykogram: *Candida kefyr* o pełnej wrażliwości, *Aspergillus fumigatus* wrażliwość na itraconazol i amfoterycynę. W ciągu 7 dni powyższego leczenia nie uzyskano wyraźnej poprawy klinicznej, temperatura ciała utrzymywała się w granicach 38°C. Po uzyskaniu wyniku popłuczyn oskrzelowych odstawiono wszystkie leki przeciwważące i włączono amfoterycynę w dawce od 0,3 mg/kg, stopniowo zwiększając o 5–10 mg/dobę. Ze względu na narastanie płynu w jamie opłucnej wykonano nakłucie opłucnej i zastosowano drenaż. Z płynu opłucnowego (pobranego w momencie nakłucia) wyhodowano: *Candida spp.* i *Haemophilus influenzae*. Do amfoterycyny dodano ciprofloksacynę w dawce 2 razy 0,2 g *i.v.* W ciągu 5 dni leczenia amfoterycyną uzyskano stabilizację stanu klinicznego, normalizację temperatury ciała, normalizację parametrów gazometrii krwi. Leczenie kontynuowano przez 5 tyg., uzyskując dawkę dobową 1 mg/kg masy ciała, a dawkę całkowitą ok. 2 g. Mimo poprawy stanu klinicznego pacjenta nie stwierdzono resorpcji zmian zapalnych w obrazie radiologicznym. W trakcie leczenia zanotowano 2 epizody hipokalemii, wymagające dożylnego podania potasu, nie stwierdzono wzrostu klirensu kreatyniny. Pacjent został wypisany do domu z zaleceniem kontynuacji leczenia itraconazolem w dawce 2 razy 0,2 g. Po 2 mies. pacjent został ponownie przyjęty do szpitala i zmarł po krótkotrwałej hospitalizacji. Jako przyczynę zgonu stwierdzono progresję nowotworu i nawrót aspergillozy.

¹ Oddział Onkologii Wielkopolskiego Centrum Chorób Płuc i Gruźlicy w Poznaniu

² Zespół ds. Kontrolli Zakażeń Wielkopolskiego Centrum Chorób Płuc i Gruźlicy w Poznaniu

OMÓWIENIE

Przedstawiono pacjenta z epizodem neutropenii po 2. cyklu chemioterapii, zastosowanej w leczeniu raka płaskonabłonkowego płuca prawego. Początek neutropenii prawdopodobnie wystąpił w 4.–6. dobie od chemioterapii z normalizacją poziomu leukocytów w 9.–10. dobie. Zakażenie rzadko jest powikłaniem krótkotrwałej neutropenii i najczęściej ma etiologię bakteryjną [1]. W przypadku pacjenta z takim wywiadem wystąpienie nowych zmian zapalnych w mięszu płucnym oraz brak reakcji na leczenie antybiotykiem o szerokim działaniu wskazuje na zakażenie grzybicze. Wyhodowanie *Aspergillus spp.* z płwociny oraz obraz kliniczny stanowiły wskazanie do zastosowania amfoterycyny. Stwierdzono zakażenie *Candida spp.* na podstawie 2 kryteriów [2]:

- ▶ izolacji *Candida spp.* z 2 różnych miejsc (popłuczyn oskrzelowych, płynu opłucnowego),
- ▶ izolacji *Candida spp.* z jałowego miejsca. Płyn opłucnowy został pobrany w momencie wykonania nakłucia, przed założeniem drenu.

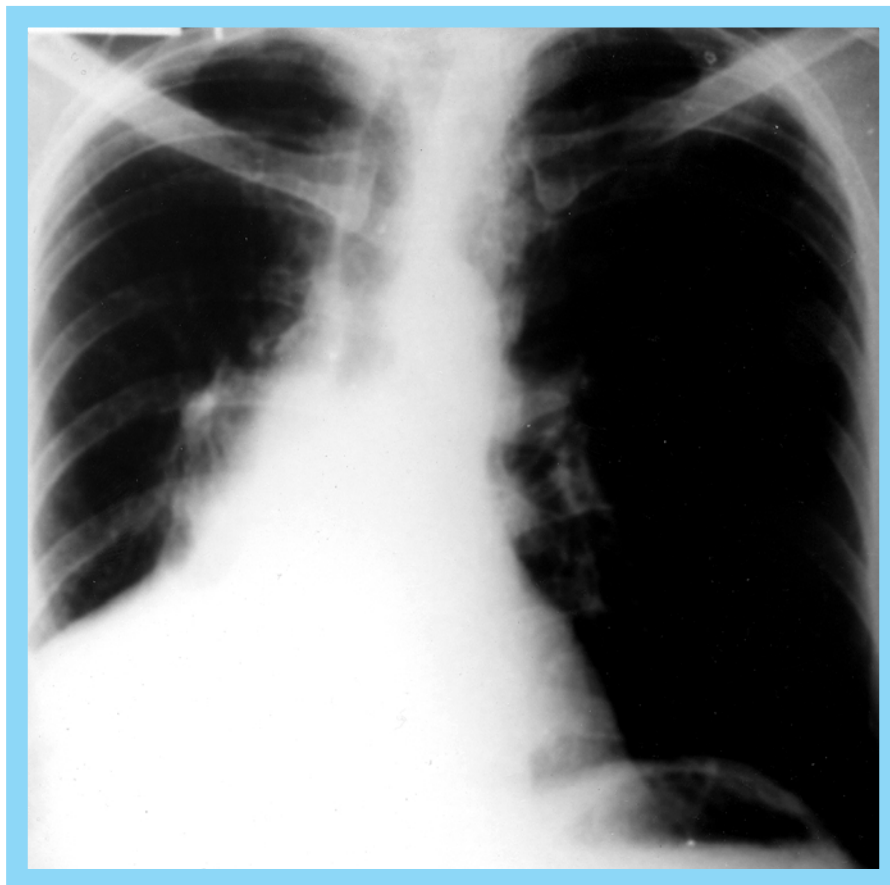
Wyniki badań serologicznych we krwi w kierunku antygenów grzybiczych były ujemne, co można tłumaczyć m.in. niską czułością oznaczania antygeny *Candida*, dobowymi fluktuacjami antygeny *Aspergillus* [3, 4]. Leczeniem z wyboru zakażenia grzybiczego u pacjenta z neutropenią jest amfoterycyna, a leczenie aspergillozy powinno trwać co najmniej 5–6 tyg. [5]. Mimo osiągnięcia łącznej dawki amfoterycyny 2 g, 2 mies. po zakończeniu terapii doszło do nawrotu zakażenia, które łącznie z progresją nowotworu było przyczyną zgonu pacjenta. Czynniki wzrostu nie powinny być stosowane w przypadku epizodu krótkotrwałej neutropenii [6], ale mogą skutecznie wspomagać leczenie towarzyszącego zakażenia.

PIŚMIENICTWO

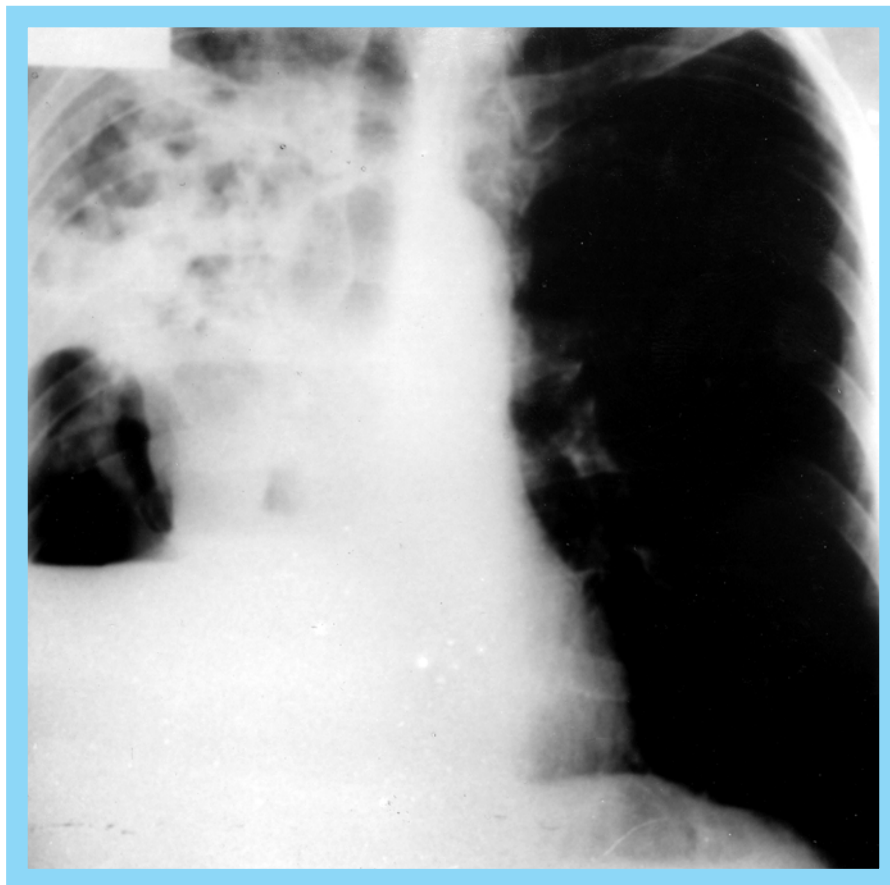
1. Glauser MP, Calandra T. *Infections in Immunocompromised Oncological Patients*. Clin Infectious Diseases 1994; 1, 3.
2. British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party. *Management of deep Candida infection in surgical and intensive care unit patients*. Intensive Care Med 1994; 20; 522-8.
3. Rogers TR, Hynes KA, Barnes RA. *Value of antigen detection in predicting invasive pulmonary aspergillosis*. Lancet 1990; 336: 1210-13.
4. Tietz NW. *Clinical Guide to Laboratory Tests*. Saunders 1995.
5. Kucers A, Crowe S, Grayson ML, Hoy J. *The use of antibiotics*. Butterworth & Heinemann 1997.
6. American Society of Clinical Oncology. *Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors*. J Clin Oncol 1996; 14: 1957-60.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. **Rodryg Ramlau**
Oddział Onkologii
Wielkopolskie Centrum Chorób Płuc i Gruźlicy
ul. Szamarzewskiego 62
60-569 Poznań



Fot. 1. Obraz radiologiczny klatki piersiowej przed podaniem chemioterapii. Niedodma płata dolnego i środkowego



Fot. 2. Obraz radiologiczny klatki piersiowej przy przyjęciu do szpitala. Nowe zmiany zapalne w górnym płacie prawego płuca, płyn w prawej jamie opłucnej