

Fatální mykotická peritonitida jako komplikace bakteriální peritonitidy u peritoneálně dialyzovaného pacienta

MUDr. Kristýna Michalíčková

Klinika nefrologie IKEM, Praha

Čtyřiašedesátiletý pacient s chronickým selháním ledvin na podkladě diabetické nefropatie byl dlouhodobě sledován na našem pracovišti, od roku 2010 byl léčen peritoneální dialý-

zou. Během léčby kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou (CAPD) prodělal jednu ataku kultivačně negativní akutní peritonitidy. Z komorbidit nutno zmínit diabetes mellitus 2. typu léčený inzulinem s mnohočetnými komplikacemi včetně generalizované aterosklerózy, stav po ischemické cévní mozkové příhodě s lehkou pravostrannou hemiparézou. Pacient trpěl ischemickou chorobou srdeční, prodělal infarkt myokardu, byl po opakovaných koronárních intervencích, podstoupil čtyřnásobný aortokoronární bypass s resekcí aneurysmatu levé srdeční komory. V červenci 2013 bylo koronarograficky prokázáno nerekonstruovatelné postižení koronárních tepen včetně graftů.

V únoru 2014 byl nemocný přijat pro akutní peritonitidu s těžkou alterací stavu. Vzhledem k předchozím kultivačním

nálezům koaguláza-negativního stafylokoka ve výstupu katétru byla empiricky zahájena antibiotická terapie intraperitoneálním podáváním kombinace vancomycinu a gentamicinu. Během následujících dní došlo k promptní úpravě klinického stavu, poklesu CRP (710...70 mg/l) a poklesu leukocytů v dialyzátu (235/μl). Pacient byl propuštěn do domácí péče. Při následné ambulantní kontrole byl pacientův klinický stav uspokojivý, cítil se dobře, byl afebrilní, bez bolestí břicha. Byl patrný další pokles leukocytů v dialyzátu (92/μl), ale mírný vzestup CRP (130 mg/l) a přetrvávající leukocytóza ($14...18 \times 10^9/l$) s výraznou neutrofilii. Na základě kultivačního nálezu z dialyzátu a výstupu (*Staphylococcus* koaguláza-negativní a *Corynebacterium* sp.) byla ukončena léčba gentamicinem a do terapie přidán rifampicin. Dialyzát byl odeslán na kontrolní kultivaci. Čtvrtý den po kontrole v odpoledních hodinách mikrobiologické centrum ohlásilo nález *Candida albicans* v dialyzátu. Pacient byl neprodleně telefonicky kontaktován. Jeho stav byl beze změny, cítil se dobře, bolesti břicha neměl, dialyzát byl čirý. Bylo naplánováno přijetí k hospitalizaci následující den ráno a domluvena extrakce peritoneálního katétru tentýž den. Ráno se pacient dostavil již s difúzními bolestmi břicha se zachovalou peristaltikou a zkaleným dialyzátem (3 493/μl). Byl oběhově stabilní, afebrilní, kardiopulmonálně kompenzovaný. Laboratorně byla zjištěna elevace zánětlivých parametrů (leukocytóza $19 \times 10^9/l$, CRP 288 mg/l). Vyšetření moči prokazovalo nález leukocytů v sedimentu a kvasinky, kultivační nález moči ze dne přijetí posléze potvrdil nález *Candida albicans*. Ultrasonografie břicha byla bez výraznější patologie. K zavedené antibiotické léčbě kombinací vancomycinu a rifampicinu byl přidán fluconazol, v den přijetí byla provedena extrakce PD katétru. Došlo ke klinickému (ustupující bolestivost břicha) i laboratornímu (CRP 149 mg/l) zlepšení stavu. Leukocytóza v krevním obraze přetrvávala. Kultivační nález z extrahovaného katétru CAPD potvrdil nález *Candida albicans*. U pacienta byla zahájena pravidelná hemodialyzační léčba cestou dočasněho centrálního žilního katétru. Vzhledem ke kardiální anamnéze bylo současně doplněno echokardiografické vyšetření, které prokázalo normální systolickou funkci levé komory s ejekční frakcí 55–60 %, bez dilatace srdečních oddílů. Po šesti dnech léčby byla laboratorně zjištěna opětovná elevace zánětlivých parametrů (CRP 195 mg/l) bez doprovodné klinické symptomatologie. V moči přetrvával v menším množství kultivační nález *Candida albicans*. Doplňli jsme CT břicha a vyloučili absces v dutině břišní či jiná patologická ložiska. Dále jsme posílili antimykotickou terapii (změna fluconazolu i.v. za micafungin i.v.) i antibiotickou terapii (přidán meropenem i.v. a metronidazol p.o). Pacient byl i nadále afebrilní, hemodynamicky stabilní s minimální symptomatologií. Zhruba do 10. dne hospitalizace došlo k laboratorní regresi zánětlivých parametrů až na hodnotu CRP 80 mg/l. K výrazné změně stavu došlo 13. den hospitalizace při pravidelné hemodialýze, kdy se u pacienta vyvinul febrilní stav, posléze stenokardie s dušností a oběhovou nestabilitou. Na EKG se objevily nově deprese úseků ST diafragmaticky v terénu chronické blokády pravého Tawarova raménka a laboratorně elevace hs-troponinu na hodnotu 730 ng/l. Stav jsme hodnotili jako infarkt myokardu bez elevací úseku ST a pro oběhovou nestabilitu jsme pacienta přeložili k další péči na JIP kardiopulmonologického oddělení. V další péči kardiologové doporučili opakovanou selektivní koronarografii po stabilizaci stavu. Druhý den se celkový stav pacienta zlepšil, byla nutná pouze minimální vasopresorická podpora. Laboratorně došlo k dalšímu vzestupu hs-troponinu na hodnotu 6 888 ng/l a echokardiograficky byla nově zjištěna hypokineze anterolaterálně s poklesem ejekční frakce levé komory srdeční na 35–40 %. Za dalších 24 hodin se kli-

nický stav pacienta opět zhoršil, došlo k oběhové nestabilitě s akutním levostranným srdečním selháním a AV blokádu 3. stupně. Urgentně byla provedena echokardiografie, která ukázala kritickou dysfunkci levé srdeční komory a téměř akinezi celé levé komory, hs-troponin byl zvýšen nad 10 000 ng/l. Před zavedením dočasné kardiostimulace stav pacienta zprogredoval do kardiopulmonálního selhání s nutností zahájení kardiopulmonální resuscitace, která skončila neúspěšně.

Otázkou zůstává, zda febrilní špička ve spojitosti s relativním poklesem intravaskulárního objemu při extrakorporální metodě mohla vést u pacienta ve fragilním kardiálním terénu k rozvoji sekundárního koronárního syndromu, nebo zda k hypoperfuzi srdečního svalu s vyústěním v infarkt myokardu se srdečním selháním došlo vlivem protrahované sepse při dlouhodobě léčené mykotické peritonitidě. Na fatální komplikaci se nejspíše podílela kombinace obou zmíněných faktorů.

■ KOMENTÁŘ

MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Klinika nefrologie IKEM, Praha

*Mykotická peritonitida je vzácnou, ale velmi vážnou komplikací chronické léčby peritoneální dialýzou (PD). U dospělých tvoří mykotické peritonitidy 3–6 % z celkového počtu peritonitid, nicméně v některých oblastech je incidence mnohem vyšší (15 %). Mortalita dosahuje až 50 %. Není-li tato komplikace fatální, zánětlivý proces ve většině případů způsobí ireverzibilní poškození peritonea s následnou nutností definitivní konverze pacienta na hemodialýzu. Nejčastějšími patogeny jsou kandidy, zejména *Candida albicans*, *C. parapsilosis* a *C. glabrata*. Vláknité houby bývají původcem peritonitidy vzácně.*

Za nejvýznamnější rizikový faktor je považována antibiotická léčba. Retrospektivní data ukazují, že 50–80 % pacientů bylo v průběhu tří měsíců před vývojem mykotické peritonitidy léčeno antibiotiky. Potlačení střevní flóry je podpořena kolonizace střeva a urogenitálního traktu houbami s následnou invazí přes mukózu do peritoneální dutiny. Probíhající zánět navíc snižuje obranyschopnost peritonea. Mezi další rizikové faktory patří imunosuprese, malnutrice, perforace střeva, divertikulitida, diabetes mellitus, neoplazie a u žen vaginální mykóza. Peritonitida způsobená gram-negativními bakteriemi je rizikovější pro následný vývoj mykotické peritonitidy než gram-pozitivní infekce, což je pravděpodobně zapříčiněno větším poškozením střevní flóry při použití antibiotik s citlivostí vůči gram-negativním mikroorganismům. Logickým přístupem se zdá být antimykotická profylaxe v průběhu antibiotické léčby, která se dříve prováděla rutinně. Nicméně vzhledem k rozporuplným výsledkům studií zabývajících se účinností profylaktické léčby nystatinem nebo fluconazolem v průběhu antibiotické terapie a vzhledem ke stoupající rezistenci se povšechná profylaktická antimykotická léčba doporučuje pouze v centrech s vysokým výskytem mykotických peritonitid (ISPD guidelines, 2011). Každé centrum by mělo vyhodnotit incidenci mykotických peritonitid, programy s nízkým výskytem by měly profylaxi individuálně uvážit u jednotlivých pacientů.

Jak již bylo zmíněno, mortalita následkem mykotických peritonitid je vysoká. Umírá až polovina postižených pacientů. Přežití zlepšuje časné odstranění peritoneálního katétru. Uvádí se, že odstranění katétru s odstupem větším než 24 hodin po identifikaci patologického agens zvyšuje riziko smrti. Recentní studie zkoumající prediktory přežití u pacientů s mykotickou peritonitidou v severoamerické populaci však zjistila, že při srovnání přeživších a nepřeživších pacientů, i přes snahu časného odstranění

katétru, se průměrná doba od stanovení původce peritonitidy k explantaci katétru mezi oběma skupinami nelišila a činila 3,5 a 3 dny. Pacienti nejvíce ohrožení fatální komplikací byli diabetici. Dalším faktorem zvyšujícím riziko smrti byla přítomnost více než 3 000 leukocytů/mm³ ve vstupním dialyzátu. Pacienti, kteří zemřeli, měli více komorbidit, byli déle léčeni peritoneální dialýzou a měli nižší reziduální funkci než pacienti přeživší. Je u nich známa vyšší prevalence diabetu, ischemické choroby srdeční a ischemické choroby periferních tepen. Příčinou úmrtí není většinou septický šok, ale komplikace přidružených chorob. Jsou zaznamenány případy úmrtí i několik týdnů po залечení peritonitidy. I v případě našeho pacienta šlo o fatální komplikaci do té doby němé ischemické choroby srdeční.

Léčba mykotických peritonitid a její délka není úplně jasně definována. Antimykotika mohou být podávána intraperitoneálně, intravenózně i perorálně. Po odstranění katétru je nutná verze na systémovou terapii. Preferováno je zahájení léčby fluconazolem podávaným intraperitoneálně (200 mg do jedné výměny každých 24–48 hodin) nebo intravenózně či perorálně (100–200 mg/den). Fluconazol se dobře vstřebává z gastrointestinálního traktu a má dobrou intraperitoneální penetraci. Vzhledem k popularitě je však jeho užití limitováno rezistencí. Dále není vhodný k léčbě nekandidových mykóz. V těchto případech je nutno volit amphotericin nebo nové azoly. Role nové generace širokospektrých azolů a echinokandinů není v léčbě mykotických peritonitid dosud jasně definována. Zkušenosti s triazolou (voriconazol, po-

saconazol) jsou malé. Echinokandiny (caspofungin, micafungin) představují novou generaci léčiv se širokým spektrem, vysokou účinností a nízkou četností nežádoucích účinků. Měly by se používat u pacientů s aspergillovou peritonitidou, kandidovou peritonitidou refrakterní k léčbě nebo u pacientů netolerujících běžná antimykotika. Léčba mykotické peritonitidy by měla trvat nejméně 10 dní po odstranění katétru, většinou trvá 4–6 týdnů.

Závěr: U pacientů s těžkým průběhem peritonitid, zvláště peritonitid způsobených gram-negativními bakteriemi, u pacientů na dlouhodobé antibiotické terapii pro chronické infekce (diabetická noha, recidivující infekce exit-site), u diabetiků či polymorbidních pacientů by měla být zvažována k antibiotické léčbě současně profylaktická antimykotická terapie, i v případě nízké incidence mykotických peritonitid v centru. Polymorbidní pacienti mají větší riziko vzniku fatálních komplikací. Vysoká mortalita asociovaná s mykotickými peritonitidami je spíše ovlivněna významností komorbidit než samotnou infekcí.

Literatura

- Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. ISPD guidelines. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int* 2010;30:393–423.
- Matuszkiewicz-Rowinska J. Update on fungal peritonitis and its treatment. *Perit Dial Int* 2009;29(S2):161–165.
- Nadeau-Fredette AC, Bargman JM. Characteristics and outcomes of fungal peritonitis in a modern North American cohort. *Perit Dial Int* 2014;34:245–247.
- Piraino B, Bernardini J, Brown E, et al. ISPD position statement on reducing the risk of peritoneal dialysis-related infections. *Perit Dial Int* 2011;31:614–630.
- Wong PN, Lo K, Tong G, et al. Treatment of fungal peritonitis with a combination of intravenous amphotericin B and oral flucytosine, and delayed catheter replacement in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2008;28:155–162.