

Diseminovaná tuberkulóza po transplantaci ledviny

MUDr. Kamila Bednářová; MUDr. Janka Slatinská, Ph.D.; prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Klinika nefrologie, Transplantační centrum IKEM, Praha

KLÍČOVÁ SLOVA: diseminovaná tuberkulóza – imunosuprese – komplikace transplantace ledviny – screening TBC

Kazuistika

Devětačtyřicetiletý pacient, který trpěl chronickou renální insuficiencí na podkladě IgA nefropatie a před 1,5 roku mu byla transplantována ledvina, byl přijat na naši kliniku pro měsíc trvající obtíže s hlasivkami, suchý dráždivý kašel a bolest v krku.

Anamnesticky byl pacient sledován pro renální insuficienci od roku 2016 a od roku 2019 byl léčen peritoneální dialýzou. Z epidemiologické anamnézy jsme zjistili kontakt s aktivní formou tuberkulózy u matky a sestry v roce 2007. V rámci předtransplantačního vyšetření byl opakovaně vyšetřen pomocí testu Quantiferon TBC i tuberkulinovým testem, jejichž výsledky byly vždy negativní, a léčba antituberkulotiky proto nebyla indikována.

Pacient podstoupil úspěšnou transplantaci ledviny v IKEM v roce 2019 a byl dlouhodobě léčen inhibitory kostimulačního signálu iscalimabem (monoklonální anti-CD40 protilátka), mykofenolát mofetilem a steroidy. První týden po transplantaci byl léčen indukci králičím antithymocytárním globulinem (rATG). První závažnější komplikací po transplantaci byla infekce COVID-19 v říjnu 2020 s mírným průběhem.

Současné onemocnění se projevilo kašlem a bolestmi v krku začátkem února 2021. Antibiotická terapie byla zahájena ambulantně týden před přijetím na kliniku. I při antibiotické léčbě došlo ke zhoršení stavu a byla doporučena hospitalizace. Při příjmu měl pacient teplotu 39 °C, krevní tlak 126/79 mm Hg a tepovou frekvenci 90/min. Na krku byly bilaterálně hmatné uzliny. Vstupní laboratorní vyšetření doložilo následující hodnoty: C-reaktivní protein (CRP) 109 mg/l, kreatinin 167 µmol/l, urea 8,9 mmol/l, hemoglobin (Hb) 109 g/l, leukocyty $11,4 \times 10^9/l$, trombocyty $410 \times 10^9/l$.

K další diagnostice byla provedena ultrasonografie břicha, rentgen srdce a plic, vedlejších dutin nosních a echokardiografie, vše bez významného patologického nálezu. Empiricky jsme zahájili antibiotickou terapii cefotaximem

a doplnili ORL vyšetření se závěrem akutní laryngotracheitidy. I přes přechodný pokles zánětlivých parametrů došlo během dalších dní k opětovnému zhoršení stavu s recidivujícími febriliemi, kašlem a nově i s intermitentní hemoptýzou. Proto bylo indikováno vyšetření plic pomocí HRCT (výpočetní tomografie s vysokým prostorovým rozlišením) s překvapivým nálezem miliárního rozsevu. Vzhledem k současné pozitivitě aspergilového antigenu v krvi jsme nejdříve pomýšeli na aspergilovou pneumonii, ovšem již následující den nám byla telefonicky hlášena silná pozitivita výsledku PCR (polymerázová řetězová reakce) ukazující na přítomnost *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) ve sputu.

Pacient byl proto s diagnózou miliární tuberkulózy přeložen na Pneumologickou kliniku 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze, kde byla zahájena terapie antituberkulotiky ve čtyřkombinaci isoniazid, rifampicin, pyrazinamid a etambutol. Imunosupresivní terapie byla redukována, ukončili jsme podávání iscalimabu a pacient byl převeden na standardní imunosupresi s takrolimem.

Po měsíci léčby antituberkulotiky bylo již PCR vyšetření MBT negativní. Stav byl ale komplikován recidivujícími průjmy při klostridiové kolitidě a alterací hodnot jaterních enzymů. Po přechodném vysazení antituberkulotik došlo k vymizení obtíží a pacient byl propuštěn po 2,5 měsíce na trojkombinaci antituberkulotik do domácího léčení.

Problémem v následujícím měsíci se znovu staly průjmy, které si vyžádaly hospitalizaci na Klinice nefrologie IKEM. Byla provedena gastroskopie s nálezem mírné chronické duodenitidy a reaktivní gastropatie. Při kolonoskopii byla popsána cirkulární tuhá stenóza nad Bauhinovou chlopní. Histologický náález svědčil pro kolitidu s mírnou defigurací sliznice, kryptitidu, kryptové pseudoabscesy a hluboké ulcerace. Lokálně byl nalezen shluk makrofágů s náznakem tvorby vágně formované granulomatózní formace. Plně vyvinutý epiteloidní granulom ale nalezen

nebyl. Vyšetření DNA pro MBT ze všech vzorků bylo negativní. Pro mírné zhoršení funkce štěpu ledviny jsme provedli biopsii, kde jsme zachytili překvapivý nález epi-
teloidního granulomu v perirenální tukově-vazivové tkáni.

Diferenciální diagnostika enteritidy u pacienta byla široká. Kromě fokální positivity PAS-pozitivních makrofágů v duodenu s možnou etiologií Whippleovy choroby byla laboratorně potvrzena pozitivita kalprotektinu v hodnotě 4 364 µg/g korelující s výskytem nespecifických střevních zánětů. Po domluvě s gastroenterologem jsme proto s odstupem opakovali gastroskopii i kolonoskopii. Nález byl

obdobný, s obrazem chronické aktivní kolitidy s kryptitidou, ulceracemi a ložiskovou fibrotizací stromatu. V ileu byl dále zachycen suspektní granulom. V tlustém střevě byla zjevná tvorba pablán, která ale korelovala s právě probíhající recidivou klostridiové infekce.

Po kompletizaci všech výsledků a konzultaci gastroenterologa, patologa a pneumologa byla vyloučena Whippleova choroba i mykotická a parazitární infekce. Stav byl uzavřen jako systémový projev TBC a terapie byla posílena o moxifloxacin. Terapie antituberkulotiky je indikována do konce roku 2021.

KOMENTÁŘ

Transplantace ledviny a současná imunosupresivní terapie jsou spojeny s vyšším výskytem infekčních komplikací. Toto riziko stoupá v případech depleční indukční terapie. Tuberkulóza ale u nás představuje velmi vzácnou komplikaci transplantací ledvin. Důvodem je fakt, že tuberkulóza s incidencí 3,4 případu na 100 000 obyvatel patří v České republice mezi vzácná onemocnění. Je dobře známo, že nemocní po transplantacích mají až 74násobně vyšší riziko rozvoje aktivní tuberkulózy oproti běžné populaci. Prevalence tuberkulózy po transplantaci je popisována v rozmezí 1,2–6,4 %, ovšem v endemických oblastech dosahuje dokonce 10 až 15 %.¹ Zjevně tak riziko závisí na zátěži konkrétní populace. Až u poloviny těchto pacientů dochází k postižení plic a u jedné třetiny z nich pak následně k diseminované infekci.² Imunosupresivní terapie je příčinou atypického průběhu, což znesnadňuje rychlou diagnostiku. Aktivní tuberkulóza po transplantaci ledviny může vzniknout reaktivací latentní tuberkulózy (LTB) nebo de novo. Proto klademe velký důraz na důkladné vyšetření a případnou léčbu tuberkulózy ještě před samotnou transplantací.

V roce 2020 byla publikována prospektivní studie z Tchaj-wanu, která analyzovala výskyt latentní tuberkulózy před transplantací a po transplantaci ledviny u 425 pacientů.³ Diagnostika byla prováděna pomocí opakovaného vyšetřování Quantiferonem TBC (u vstupně negativních testů Quantiferon TBC bylo vyšetřování opakováno každých šest měsíců po dobu dvou let). Multivariabilní analýza potvrdila vyšší prevalenci LTB v porovnání s kontrolní skupinou nemocných na čekací listině. Jako rizikové faktory byly identifikovány vyšší věk, absence BCG (Bacillus Calmette–Guérin) vakcinace a přítomnost dárcovskými specifických protilátek v době transplantace ledviny.

Autoři opakovaným testováním zjistili vyšší výskyt nové positivity Quantiferonu po transplantaci. Falešná negativita

Quantiferonu před transplantací byla asociována s delším intervalem od infekce. Již dva roky po transplantaci byly zaznamenány nové positivity u 20 % nemocných. Zdá se tak, že vyšetření testem Quantiferon je vhodné provádět po orgánové transplantaci u nemocných v riziku.

V našem případě byl nemocný v minulosti v kontaktu s TBC přímo ve své rodině. V rámci předtransplantačního vyšetření byl vyšetřen pomocí testu Quantiferon TBC, který byl ovšem negativní, rovněž rentgen hrudníku byl s normálním nále-
zem. Pneumolog proto nedoporučil chemoprophylaxi isoniazidem na čekací listině před plánovanou transplantací ledviny, protože nebyla prokázána latentní TBC infekce a od kontaktu uplynulo více než pět let, což je i v souladu s doporučením Světové zdravotnické organizace (WHO) a s českými doporučeními.^{4,5}

Z našeho případu je zjevné, že nemocný měl latentní TBC infekci, kterou jsme dostupnými testy před transplantací nedis-
agnostikovali. Po zahájení imunosupresivní terapie se onemocnění stalo klinicky manifestním, i když byla jeho přímá diagnostika obtížná. Kromě miliárního plicního rozsevu jsme později prokázali granulomy ve střevě i v transplantované ledvině. I když byly PCR testy z těchto tkání na přítomnost Mycobacterium tuberculosis při zavedené léčbě již negativní, klinický obraz, anamnéza a přímý průkaz granulomů jasně svědčí pro diseminovaný specifický proces. Náš případ také ukazuje na problematiku falešné negativity dostupných testů pro průkaz latentní tuberkulózy.⁵ Nemocným s prokázaným blízkým kontaktem s tuberkulózou by měl být po transplantaci podáván nídrazid bez ohledu na výsledky screeningových testů. Konečně, tento případ ukazuje na zásadní přínos správně vedené a interpretované anamnézy v diagnostice nemocí a stejně tak na nutnost multidisciplinárního přístupu v diagnostice závažných infekcí u imunokompromitovaných nemocných.

LITERATURA

1. Anand M, Nayyar E, Concepcion B, et al. Tuberculosis in kidney transplant recipients: A case series. *World J Transplant* 2017;7:213–221.
2. Sasi S, Varghese MK, Nair AP, et al. Tuberculosis in an Allogeneic Transplant Kidney: A Rare Case Report and Review of Literature. *Cureus* 2020;12:e11661.
3. Shu CC, Tsai MK, Lin SW, et al. Latent Tuberculosis infection increases in kidney transplantation recipients compared with trans-
plantation candidates: a neglected prospective in tuberculosis control. *Clin Infect Dis* 2020;71:914–923.
4. WHO. Latent tuberculosis infection – updated consolidated guidelines for programmatic management; 2018b. <https://www.who.int/tb/publications/latent-tuberculosis-infection/en/>
5. Polcová V, Vašáková M, Valentová-Bartáková L. Tuberkulóza (TB) a latentní tuberkulózní infekce (LTBI) u pacientů před a po trans-

plantaci solidních orgánů či hematopoetických kmenových buněk (Doporučený postup diagnostiky a léčby) [Kap. 4.5] Sekce pro tuberkulózu ČPFS [online]. Navštíveno 26. 11. 2021. Dostupné z: <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>.

6. Hornum M, Mortensen KL, Kamper AL, Andersen AB. Limitations of the QuantiFERON-TB Gold test in detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection in immunocompromised patients. *Eur J Intern Med* 2008;19:137–139.