

# Pacient s kryptosporidiózou po transplantaci ledviny

MUDr. Kristýna Němcová<sup>1</sup>, MUDr. Marek Novotný<sup>1</sup>, MUDr. Luděk Voska<sup>2</sup>, MUDr. Petr Smejkal<sup>3</sup>, prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

<sup>2</sup> Pracoviště klinické a transplantační patologie TC IKEM, Praha

<sup>3</sup> Oddělení hygieny a epidemiologie TC IKEM, Praha

**KLÍČOVÁ SLOVA:** *Cryptosporidium parvum* – imunosuprese – infekce – parazit – průjmy – transplantace

## Kazuistika

V našem sdělení popisujeme případ 33letého pacienta, který podstoupil v červnu roku 2023 první transplantaci ledviny od kadaverózního dárce.

Anamnesticky pacient v dětství trpěl na opakované záněty močových cest a byl dlouhodobě sledován pro nález bílkoviny v moči. Pro progresi renální dysfunkce podstupuje ve 28 letech biopsii ledvin s nálezem blíže nespécifikované chronické glomerulonefritidy s pokročilými chronickými změnami. Po přechodném terapeutickém pokusu s kortikoidy bylo v roce 2021 zahájeno dialyzační léčení. Pacient byl následně zařazen na čekací listinu k transplantaci ledviny, která byla provedena od marginálního dárce v červnu 2023. Indukční terapie byla zvolena s antilymfocytárním globulinem, dále v trojkombinaci takrolimus, mykofenolát mofetil, prednison. Z chirurgického hlediska byl operační výkon nekomplikovaný. Po výkonu byl zaznamenán okamžitý, ale pozvolný rozvoj funkce štěpu. Po kontrolní biopsii s nálezem regenerující akutní tubulární nekrózy (ATN) byl pacient 18. pooperační den propuštěn do domácí péče s koncentrací kreatininu v séru 270  $\mu\text{mol/l}$ .

Komplikací v průběhu druhého měsíce po transplantaci byl významný nárůst replikace polyoma BK viru na  $5 \times 10^5$  kopií. Proto byla indikována biopsie štěpu, která prokázala závažnou BK nefropatii s ložiskovou zánětlivou destrukcí tubulointersticia (PVN class 2). I přes změnu udržovací imunosupresivní terapie na cyklosporin A a redukci dávky mykofenolátu nedošlo k redukci replikace BK viru, funkce štěpu transplantované ledviny byla nadále omezená (Cr 330  $\mu\text{mol/l}$ ). Proto byl po dvou měsících od transplantace z terapie vysazen mykofenolát a za hospitalizace jsme podali intravenózní imunoglobuliny.

Po dvou dnech hospitalizace došlo u pacienta k rozvoji průjmového onemocnění doprovázeného i významným horním dyspeptickým syndromem. Nativní snímek břicha prokázal četné hladinky nedilatovaných střevních kliček, sonograficky bylo popsáno prosáknutí stěny sigmoidea a dilatace *colon ascendens*. Byla zahájena rehydratační a symptomatická terapie, odebrány kultivace. Se vzestupem hodnoty C-reaktivního proteinu (CRP) zahajujeme empiricky antibiotickou (ATB) terapii v kombinaci ciprofloxacin a metronidazol. V dalším průběhu ale stav progredoval, sonograficky byl nález stacionární, i akutně provedené vyšetření výpočetní tomografií (CT) břicha však bylo s negativním nálezem.

Rozvinuly se febrilie a hodnota CRP dosahovala 130 mg/l. Vzhledem k horšícímu se klinickému obrazu pacienta léčeného kombinací již intravenózně podávaných ATB eskalujeme antibiotickou terapii na meropenem, a spíše z rozpaků jsme tak podali i ganciklovir.

Při opakování vyšetření stolice jsme ověřili přítomnost *Clostridium difficile* a podali fidaxomicin, který ovšem neměl žádný větší efekt.

Proto jsme doplnili endoskopická vyšetření. Gastroskopie byla mimo malý erytém těla žaludku s normálním nálezem. Kolonoskopie vyloučila pablánovou kolitidu, byly popsány nespecifické zánětlivé změny tračnicku a odebrány četné etažové biopsie.

Vylučovali jsme tak postupně možné příčiny průjmů u pacienta po transplantaci ledviny (**tab. 1**). Z neinfekčních příčin jsou nejčastějšími nežádoucí účinky léčiv, zejména mykofenolátu, ten byl v případě našeho pacienta pro nález BK nefropatie redukován a vysazen.

Z infekčních příčin průjmů jsme potenciální virová agens testovali s negativním výsledkem, cytomegalovirus byl opakovaně vyloučen.

TAB. 1 Příčiny průjmů u pacientů po transplantaci ledviny

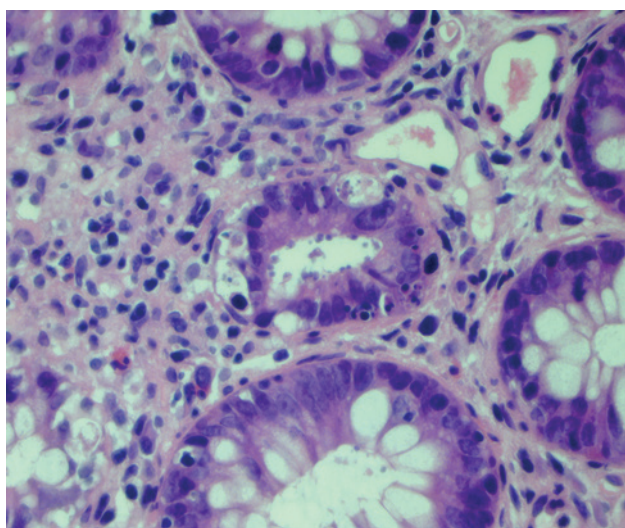
Etiologie	Agens	Výsledek	Datum	Poznámka
Neinfekční	Nežádoucí účinky léčiv (MMF,...)	–		MMF vysazen
Virová	Noroviry Rotaviry Adenoviry CMV	Neg. Neg. Neg. Neg.	5. 9. 5. 9. 5. 9. 4. 9.	CMV mismatch, zajištěn VGCV i.v.
Bakteriální	Enteroinvazivní bakterie  <i>Clostridium difficile</i>	Neg.  Neg. Poz.	5. 9.  4. 9. 10. 9.	Kolonizace <i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL+  CDI antigen + toxin
Parazitární	<i>Cryptosporidium</i> <i>Giardia</i>	Poz. Neg.	15. 9. 15. 9.	

CMV – cytomegalovirus; ESBL – beta-laktamázy širokého spektra; MMF – mykofenolát mofetil; VGCV – valganciclovir.

Screeningem bakteriálních agens jsme zjistili střevní kolonizaci *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ (beta-laktamázy širokého spektra) nevyžadující ATB terapii. Clostridia vyšla při opakování testu pozitivní, nevysvětlila vzhledem k pokračování průjmů přes více než týden trvající specifickou terapii všechny pacientovy obtíže.

Možnou další, neobvyklou příčinou je parazitární etiologie průjmů. Z diagnostických rozpaků jsme tak odeslali stolici na parazitologické vyšetření – s překvapivým pozitivním nálezem kryptosporidií. Kryptosporidia byla rovněž identifikována při histopatologickém vyšetření z odebraných bioptických vzorků při kolonoskopickém vyšetření (obr. 1).

Při pátrání po možném rizikovém zdroji infekce jsme zjistili, že v týdnu před nástupem k hospitalizaci pacient konzumoval kukuřici z nedalekého pole u místa bydliště. Ta byla pravděpodobně kontaminována infekčními oocystami.



OB. 1 Kryptosporidia ve střevní žláze – řez střevní kryptou, uvnitř lumen viditelné kryptosporidie (H&E, 600×)

Léčebný postup jsme diskutovali s infektologem; nitazoxanid, lék volby na kryptosporidiózu ve Spojených státech amerických, není v České republice dostupný. Zkušenosti v Evropě jsou s podáním makrolidových ATB, a proto jsme podali azitromycin. Efekt terapie na ústup průjmů byl promptní, a tak jsme podávání přípravku mohli ukončit po třech dnech.

Další komplikací byly bolesti v epigastriu doprovázené elevací hodnot jaterních testů a amyláz. Ultrazvuk prokázal objemný žlučník a sludge. Endosonografie ozřejmila štíhlý choledochus bez lithiázy a rovněž objemný žlučník s hustým obsahem. Vzhledem k následné úpravě klinického stavu situaci uzavíráme jako pravděpodobný průchod konkrementu.

V diferenciální diagnostice jsme zvažovali komplikace kryptosporidióvy infekce u imunosuprimovaných pacientů, kdy žlučník a žlučové cesty mohou být potenciálním rezervoárem parazita. Rychlá úprava klinického stavu toho času ale nesvědčila pro perzistující aktivitu onemocnění.

### Kryptosporidióza

Kryptosporidióza je parazitární onemocnění způsobené prvokem o velikosti asi 5 µm, u člověka druhy *Cryptosporidium parvum* či *C. hominis* (dříve genotyp I a II).

*Cryptosporidium* je obligátně intracelulární, extracytoplazmatický parazit obratlovců (tj. je obklopen membránou hostitelské buňky, ale není přítomen přímo v cytoplasmě). U člověka se jedná o enterální patogen způsobující nejčastěji gastrointestinální onemocnění – kryptosporidiózu.<sup>1</sup>

Zdrojem je nejčastěji prostředí kontaminované oocystami – například voda, potrava. Je možný i mezilidský přenos mezi členy domácnosti, pečovateli (například v afrických zemích je dokonce častější než ten zoonotický), včetně sexuálního. Popisován je rovněž respirační přenos, ale není zcela objasněn, existuje evidence přítomnosti kryptosporidií i ve sputu některých infikovaných jedinců.

Onemocnění je velmi infekční – infekční dávka v řádu desítek oocyst stačí k nákaze. Následně infikovaný jedi-

nec vylučuje miliony infekčních oocyst. Kryptosporidie jsou velmi rezistentní (chlor, jod) a v prostředí přežijí měsíce.

Incidence není přesně známa, 3–5/100 000 u dospělých, u dětí až 9/100 000 (u dětí v rozvojových zemích je pravděpodobně po rotavirech druhou nejčastější příčinou infekčních průjmů a rizikovým faktorem zvýšené mortality). Většina případů pravděpodobně není hlášena, a incidence se tak odhaduje až 80× vyšší.

Epidemie jsou nejčastěji asociovány s kontaminovanými vodními zdroji, rekreačními vodními zařízeními (rybníky, bazény, jezera). Ohniska jsou také spojena s farmami či mohou vznikat cestovatelské clustery. Největší epidemie dosud byla zaznamenána v Milwaukee v roce 1993, kdy se z kontaminované vody nakazilo přes 400 tisíc lidí.

Patogeneze průjmu je dána přímým poškozením epitelu parazitem, nepřímo pak poškozením při aktivaci zánehtlivé odpovědi. Důsledkem je vznik sekrečního průjmu s malabsorpcí. V imunitní odpovědi je klíčová produkce interferonu gama (IFN<sub>γ</sub>) s následnou aktivací adaptivní, zejména T buněčné imunity. Zásadní roli T buněk podporuje i velmi těžký průběh onemocnění u pacientů s AIDS, u nichž dochází k výraznému zlepšení až ústupu symptomů po efektu antiretrovirální terapie s nárůstem počtu CD4+ lymfocytů.<sup>2</sup> Analogicky pak pomyslné zotavení imunitního systému u pacientů po transplantaci umožňuje redukce imunosupresivní terapie.

Inkubační doba je dva dny až dva týdny. Onemocnění je v běžné populaci popisováno jako „self-limiting“, do jednoho až dvou týdnů i bez terapie ustupuje, ale exkrece oocyst může pokračovat i po ústupu obtíží. U imunokompromitovaných může probíhat i jako závažné, chronické onemocnění s četnými komplikacemi. Většinu těchto poznatků o závažném průběhu onemocnění máme od pacientů s HIV/AIDS (human immunodeficiency virus / acquired immunodeficiency syndrome).

I u pacientů po transplantaci orgánů může kryptosporidiová infekce proběhnout zcela bez příznaků, dle dostupné argentinské studie byla při vyšetření stolice asymptomatických pacientů po transplantaci ledviny zjištěna poměrně vysoká prevalence oocyst i v jejich vzorcích.<sup>3</sup>

Při jasných klinických projevech se pak pacienti po transplantaci prezentují typicky jako náš pacient profuzními vodnatými průjmy s nauzeou a zvracením, bolestmi břicha, febriliemi. Mohou se přidat i další symptomy jako bolesti hlavy, nechutenství či flu-like příznaky.<sup>2</sup>

Komplikací onemocnění může být dehydratace a malnutrice, u dětí neprosívání. Kombinací dehydratace s hypotenzí, někdy s přispěním toxicity kalcineurinových inhibitorů, dochází k rozvoji akutního poškození ledvin (AKI).<sup>2,6</sup>

U imunosuprimovaných pacientů bylo popsáno i postižení biliárního traktu, rozvoj hepatitidy, pankreatitidy a dále také, že žlučové cesty mohou být pomyslným rezervoárem kryptosporidií a příčinou relapsu tohoto onemocnění.<sup>4</sup> Někteří pacienti tak mohou dospět i k cholelithomii.

Diseminovaná forma kryptosporidie nikdy popsána nebyla. Z dlouhodobých následků patří mezi nejčastější syndrom dráždivého tračníku, únava, cefalea, bolesti očí či kloubů.

K diagnostice můžeme použít nejobvykleji vzorek stolice, organismy ale mohou být přítomny i ve sputu, v duodenálním aspirátu, žlučových sekretech či ve vzorku postižené střešní sliznice. Nejtradičnější z diagnostických metod je mikroskopické vyšetření stolice, diagnóza tkví v detekci typických oocyst, používáno je modifikované barvení dle Zeihla–Neelsena. Další možností jsou imunofluorescenční metody či vyšetření primární řetězovou reakcí (PCR), výhodou PCR je schopnost rozlišit i jednotlivé genotypy. Stanovení diagnózy je možné i na základě histopatologického vyšetření postižené části střeva (**obr. 1**).

K obecným přístupům terapie patří rehydratace, korekce vnitřního prostředí, dieta.

Logickým krokem je změna či redukce imunosupresivní terapie. Samotný imunosupresivní režim hraje také svou roli, dle některých studií s vyšším rizikem pro pacienty léčené takrolimem oproti léčbě cyklosporinem.<sup>5</sup> Mykofenolát, na jedné straně jako častá neinfekční příčina průjmů, se svým inhibičním mechanismem na metabolismus folátů naopak vykazuje i antiparazitickou aktivitu.<sup>6</sup> Je zřejmé rozdíl mezi pacienty po transplantacích a pacienty s HIV, pro které je klíčová role antiretrovirální terapie.

Nitazoxanid je jediným přípravkem schváleným americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) pro léčbu tohoto onemocnění.<sup>7</sup> Nemá významné lékové interakce a není nutná redukce dávek u pacientů s renálním či jaterním selháním, dle randomizovaných klinických studií u imunokompetentních zkracuje délku trvání průjmů a snižuje množství vylučovaných oocyst.

Další možností jsou makrolidy, rovněž zkracují dobu trvání symptomů a eradikují oocysty.

Dále je zvažován paromomycin – doporučený pouze do kombinace s předchozími přípravky – či rifamyciny, jejichž efekt byl doložen u pacientů s HIV v rámci chemoprolaxe *Mycobacterium avium*.<sup>8</sup>

Popsaný případ je dle našich zkušeností v poslední dekádě ojedinělým záchytem symptomatické kryptosporidie, což vysvětluje i určité diagnostické zdržení, možná spojené i se souběžným nálezem častého původce závažných průjmů, tj. *Clostridium difficile*. Je tedy vhodné v případě nevysvětlené příčiny průjmů, nejen u pacientů po transplantacích, pomýšlet i na parazitární etiologii a při nejasnostech odeslat stolicu i na parazitologické vyšetření.

K dispozici máme zkušenosti od HIV pozitivních pacientů, popis průběhu, terapie a komplikací je často extrapolován z této specifické populace, ale ani zde nejsou k dispozici randomizované studie s větším počtem pacientů.<sup>9</sup>

U pacientů po transplantacích tvoří literární evidenci obvykle kazuistiky nebo série kazuistik často z endemických oblastí s celkově vysokou prevalencí onemocnění a také z pediatrické populace.<sup>5,6</sup> Evidence z Evropy u do-

spělých není příliš bohatá. V nedávné francouzské studii bylo *Cryptosporidium* a *Microsporidium* identifikováno u 10 ze 73 vyšetřených symptomatických pacientů po transplantaci ledviny nebo ledviny a pankreatu s průjmy.<sup>10</sup> Retrospektivní databázová analýza hlášených případů kryptosporidíózy byla provedena ve Francii u pacientů po transplantacích mezi lety 2006–2010 (TRANSCRYPT-

TO).<sup>11</sup> Za čtyři roky bylo uváděno celkem 47 případů onemocnění. Většina pacientů byla léčena nitazoxanidem, druhým nejčastěji používaným lékem byl azitromycin. V našem případě byla empirická terapie tímto u nás dostupným lékem také účinná.

Je ke zvážení, zda by *Cryptosporidium* mělo být součástí screeningového panelu enterálních patogenů.

#### LITERATURA

- Gerace E, Lo Presti VDM, Biondo C. Cryptosporidium Infection: Epidemiology, Pathogenesis, and Differential Diagnosis. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2019;9:119–123.
- Florescu DF, Sandkovsky U. Cryptosporidium infection in solid organ transplantation. *World J Transplant* 2016;6:460–471.
- Roncoroni AJ, Gomez MA, Mera J, et al. Cryptosporidium infection in renal transplant patients. *J Infect Dis* 1989;160:559.
- Abdo A, Klassen J, Urbanski S, et al. Reversible sclerosing cholangitis secondary to cryptosporidiosis in a renal transplant patient. *J Hepatol* 2003;38:688–691.
- Bhadoria D, Goel A, Kaul A, et al. Cryptosporidium infection after renal transplantation in an endemic area. *Transpl Infect Dis* 2015;17:48–55.
- Krause I, Amir J, Cleper R, et al. Cryptosporidiosis in children following solid organ transplantation. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:1135–1138.
- Schneider A, Wendt S, Lübbert C, Trawinski H. Current pharmacotherapy of cryptosporidiosis: an update of the state-of-the-art. *Expert Opin Pharmacother* 2021;22:2337–2342.
- Fichtenbaum CJ, Zackin R, Feinberg J, et al.; AIDS Clinical Trials Group New Works Concept Sheet Team 064. Rifabutin but not clarithromycin prevents cryptosporidiosis in persons with advanced HIV infection. *AIDS* 2000;14:2889–2893.
- Diptyanusa A, Sari IP. Treatment of human intestinal cryptosporidiosis: A review of published clinical trials. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist* 2021;17:128–138.
- Deltombe C, Lefebvre M, Morio F, et al. Cryptosporidiosis and microsporidiosis as causes of diarrhea in kidney and/or pancreas transplant recipients. *Med Mal Infect* 2020;50:407–413.
- Lanternier F, Amazzough K, Favennec L, et al.; ANOFEL Cryptosporidium National Network and Transplant Cryptosporidium Study Group. Cryptosporidium spp. Infection in Solid Organ Transplantation: The Nationwide “TRANSCRYPTO” Study. *Transplantation* 2017;101:826–830.