

A. Khamzin¹, A. Čermák¹, D. Pacík¹,
Z. Ráčil², M. Votava³

¹Urologická klinika FN Brno,
přednosta prof. MUDr. Dalibor Pacík, CSc.

²Interní hematologická klinika FN Brno,
přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

³Patologicko-anatomický ústav FN Brno,
přednosta prof. MUDr. Jirka Mačák, CSc.

ASPERGILOM NADVARLETE

KLÍČOVÁ SLOVA

Aspergilom
Nadvarle
Leukemie
Diagnostika
Léčba

SOUHRN

Invasivní aspergilóza je závažnou komplikací aspergilové infekce, která se vyskytuje u imunoalterovaných nemocných. Autoři prezentují kazuistiku aspergilomu nadvarlete u mladého pacienta s akutní myeloidní leukemií. Pro neúspěšnou konzervativní terapii byl zvolen chirurgický postup.

KEY WORDS

Aspergillus
Epididymis
Leukemia
Diagnostics
Treatment

SUMMARY

EPIDIDYMAL ASPERGILLOMA

Invasive aspergillosis is serious complication of infection caused by aspergillus which occurs in immunocompromised patients. Authors present case report of aspergilloma of epididymis in young patient with acute myeloid leukemia. After unsuccessful conservative treatment surgical solution was chosen.

ÚVOD

Dle statistického zpracování z roku 1999 bylo v roce 1990 na celém světě zaregistrováno více než 8 milionů nových zhoubných novotvarů, ze kterých bylo 231 200 (2,89 %) leukemií [10]. Za 19 let (1977–1996) bylo v ČR zjištěno 18 932 nových onemocnění leukemií, z toho se 10 418 (55 %) vyskytlo u mužů a 8 514 (45,0 %) u žen [9]. Jedná se rozsáhlou a velmi závažnou problematiku. Infekční komplikace jsou spolu se špatně zvládnutelným základním onemocněním hlavními příčinami mortality u pacientů s těmito zhoubnými nádory. Jde hlavně o infekce bakteriální a mykotické (houbové) [8]. Jednou ze závažných infekcí jsou houby rodu *Aspergillus*, mikromycety, které tvoří kolonie s velmi pestrými škálami pigmentů (pozorujeme zvláště u kultur na Czapekově-Doxově agaru). Mikroskopicky diagnostikujeme septované hyfy s dvojité konturovanou stěnou a kulovitě zakončené konidiofory s výběžky (fialidy). Rod *Aspergillus* zahrnuje stovky druhů, z nichž asi 20 bylo prokázáno jako původci lidských onemocnění. Nejčastějším původcem je *A. fumigatus*, dále *A. flavus* a *A. niger*, *A. terreus* a *A. versicolor* [13]. Aspergily mohou způsobit jak systémové mykózy (endokarditidy, plicní aspergilóza, rinocerebrální či nazoorbitální

aspergilóza, abscesy různé lokalizace apod), tak i povrchové infekce (onychomykózy, otomykózy aj). Kromě toho, rychle rostoucí mikromycety rodu *Aspergillus* produkují mykotoxiny (nejznámějším je aflatoxin), které poškozují zejména játra a ledviny.

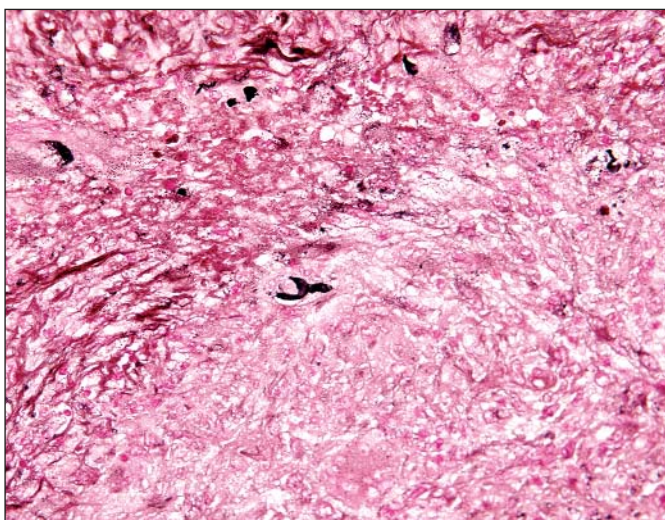
Při diagnostice mykotického postižení je velmi důležité na tuto infekci vůbec myslet. K potvrzení systémové mykotické infekce nám pomohou všechny v moderní době dostupné zobrazovací a instrumentální metody, jako standardní radiografické zobrazení, sonografie, CT (počítačová tomografie), HRCT (vysokorozlišovací počítačová tomografie), PET (pozitronová emisní tomografie), endoskopie. Pomocí získaných biologických materiálů můžeme provést kulturační vyšetření s určením citlivosti na antimykotika či provést cytologickou a histologickou diagnostiku [8]. Významnou roli hrají sérologické metody jako: imunoelktroforéza, dvojité imunodifuze, technika ELISA, případně analýza specifických IgA pomocí imunoblottingu [13]. V současné době můžeme k rychlé a přesné diagnostice aspergilové infekce provést PCR test [12].

Léčba mykotických infekcí je velmi obtížná a finančně náročná. V léčbě invazivní aspergilózy se používají polyenové antimykotikum se systémovým účinkem (amfotericin B), dále širokospektrá triazolová antimykotika jako vorikonazol, itrakonazol, ketokonazol,

ravukonazol, posakonazol a inhibitory syntézy glukanu (např. kaspofungin, V-echinokandin, FK463). Je třeba zdůraznit, že při léčbě hluboké orgánové mykotické infekce ústup příznaků infekce a teplot nebývá tak rychlý jako u bakteriálních infekcí.

KAZUISTIKA

H.B. 31letý pacient byl hospitalizován X/02–VI/03 na IHOK (interní hematologická klinika) FN Brno-Bohunice po operaci odontogenního abscesu a flegmony krku vlevo (po extrakci osmičky vlevo dole) s komplikovaným hojením a následným nálezem pancytopenie v krevním obrazu. Byla stanovena diagnóza AML (akutní myeloidní leukemie) a 19. 10. 02 byla zahájena indukční chemoterapie ADE (ara C + daunorubicin + etopozid), která byla doprovázena dlouhodobým útlumem kostní dřeně komplikovaným febriliemi a neutropenií s nutností opakované výměny antibiotik. Chemoterapií, bohužel, nebyla dosažena remise onemocnění, proto byla od 15. 11. 02 startována reindukční chemoterapie FLAG (Fludarabin + Cytozar + G-C-F-F/faktor krvetvorby/). Reindukční chemoterapií FLAG byla dosažena remise onemocnění. Vzhledem k protrahovaným febriliím v období neutropenie bylo přistoupeno k empirickému podávání amfotericinu B pro podezření na mykotickou infekci. Febrilie neustoupily a objevil se kašel - proto bylo provedeno HRCT-plic s nálezem splyvajících infiltrátů oboustranně. Byla nasazena terapie pro suspektní pneumocytární pneumonii. Koncem XI/02 u pacienta dochází ke zvětšení pravé poloviny skrota. Při sonografickém vyšetření zjištěna infiltrace v dolní části skrota vpravo (difdg.: nelze odlišit původ zánětlivý nebo podíl infiltrace při základní onemocnění). Pacient byl vyšetřen urologem - uzavřeno jako akutní epididymitida vpravo a nasazena standardní terapie (ciprofloxacin per os, lokální terapie), po které došlo ke zlepšení laboratorních parametrů a lokálního nálezu. Pro přetrvávající febrilie pokračováno v pátrání i po jiných zdrojích infekce: XII/02 sonografické vyšetření břicha ukázalo nález mnohočetných ložisek ve slezině. Pro silné podezření na mykotickou infekci byla provedena diagnostická splenektomie s histologickým potvrzením aspergillové infekce (nalezena vlákna Aspergilly v ložiscích). Zahájena parenterální antimykotická terapie kaspofunginem s následným perorálním podáváním vorikonazolu. Avšak v průběhu této léčby, v polovině ledna r. 2003 se u pacienta objevila recidiva potíží v oblasti skrota vpravo. Bylo provedeno



Obr. Histologický preparát - granulomatózní zánět nadvarlete a přilehlé tkáně způsobený plísni typu aspergillus.

fyzikální vyšetření a kontrolní sonografické vyšetření skrota, které vyslovilo podezření na infiltraci pravého varlete, a proto byla provedena pravostranná orchiektomie s resekcí části postižené kůže. Histologické vyšetření prokázalo granulomatózní zánět nadvarlete a přilehlé tkáně způsobený plísní typu aspergillus (obr.). Po orchiektomii v celkové anestezii byl normální pooperační průběh, drén extrahován 1. operační den, rána zhojena per primam intentionem. Následně, koncem ledna 2003, CT-břicha prokazuje několik ložisek v játrech, drobná ložiska v obou ledvinách suspektních z mykotických abscesů, a proto následně přidán k antimykotické terapii vorikonazolem do kombinace kaspofungin. 17.02.03 zahájena II. konsolidační chemoterapie (2 + 5 Mitoxantron a Cytarabin) a dosažena kompletní remise. Dne 15. 04. 03 provedena alogenní nepřibuzenecká transplantace kostní dřeně. V/03 dle kontrolního CT-vyšetření dochází při antimykotické terapii k regresi infekčních fokusů v plicích, játrech a ledvinách. Pacient propuštěn domů s doporučením pokračovat v léčbě vorikonazolem.

DISKUSE

Nemocní se zhoubnými onemocněními mají často značně sníženou obranyschopnost. V 60. a 70. letech 20. století se v léčbě zhoubných nádorů začala používat kombinovaná a intenzivnější protinádorová chemoterapie, která sama o sobě může vést k závažným infekčním komplikacím [8]. Mykotické infekce u onkologicky nemocných představují závažný problém a vyžadují finančně náročnou terapii. Je potřeba na ně vždy myslet, zvláště u případů, kdy není jednoznačná a rychlá odezva na antibiotickou terapii. O závažnosti mykotických infekcí vypovídají data v tab. 1 a 2. Data jsou založena na rozsáhlé pitevní studii u 4 096 onkologických pacientů [2].

Závažnost mykotických infekcí spočívá i v tom, že může být postižen jakýkoliv orgán. Houbami rodu *Aspergillus* jsou nejčastěji postiženy plice, dále slezina, mozek, srdce, ledviny, žaludek.

Houby rodu *Aspergillus* se nacházejí spíše v zevním prostředí. Aspergillovou infekci je možno např. nalézt v květináčích s rostlinami, v plesnivém senu a slámě, v plesnivých květináčích, ve výkalech holubů, v koření, kontaminovaném klimatizačním zařízení nemocnic, ve vlhkých zdech, v oblečení, potravinách, ve vodě. Nákaza je většinou způsobena sporami aspergillus, které se nacházejí ve vzduchu. Účinnou filtrací vzduchu lze tyto nákazy omezit, například HEPA-filtry [7]. Patogenní kvasinky rodu *Candida* a vláknité houby rodu *Aspergillus* jsou často velmi závažnou komplikací u imunoalterovaných nemocných, u nichž negativně ovlivňují morbiditu a mortalitu. Vyšší výskyt invazivních mykóz lze pozorovat zejména v souvislosti s transplantacemi, ať již kostní dřeně nebo orgánů, v souvislosti s léčbou zhoubných onemocnění, HIV a dalších [4]. Young et al analyzovali postmortálně ve své studii 98 pacientů s aspergilózou, primárně u většiny těchto pacientů převažovala diagnóza leukemie či lymfomu. Postižení plic Aspergillami zjistili u 94 % případů, gastrointestinálního systému u 23 %, mozku u 21 %, ledvin u 13 %, rovněž jater 13 % [14]. Další autoři u pacientů s AIDS zaznamenali 1krát postižení nadledviny a rovněž u 1 pacienta postižení varlat, 2krát popsali renální aspergilom (pseudotumor) [6,11]. Aspergillová infekce prostaty byla popsána u 4 pacientů, kteří trpěli příznaky obstrukce dolních močových cest. Predisponujícími faktory byly diabetes, dlouhodobé podávání antibiotik, podávání steroidů, dlouhodobě zavedený permanentní katétr a karcinom tlustého střeva. Diagnóza byla stanovena na podkladě identifikace aspergillové houby v prostatické tkáni [3].

Mykotické infekce, včetně aspergillové, nemají nějaké specifické příznaky. Častým projevem jsou teploty či symptomy

Mykóza	četnost v %
kandidóza	58
aspergilóza	30
kryptokokóza	2
jiná	3
neidentifikovaná	11

Tab. 1. Zastoupení jednotlivých mykotických infekcí.

postižený orgán	kandidóza (%)	aspergilóza (%)	kryptokokóza (%)
plic	42	78	55
játra	18	4	11
slezina	18	17	11
ledviny	24	11	22
jícen	34	4	11
žaludek	23	5	0
střevo	18	4	0
srdce	15	10	0
močový měchýř	4	0	0
mozek	6	15	22
meningy	1	6	33

Tab. 2. Zastoupení postižení jednotlivých orgánů u jednotlivých mykóz.

z postiženého orgánu [8]. Při mykóze sliznic pozorujeme charakteristický makroskopický nález bělavých hmot. Bolesti při polykání ukazují na postižení jícnu. Vícečetná červenavá ložiska na kůži jsou známkami hematogenní diseminace. Avšak hemokultury mají malou senzitivitu. Diagnostika mykotických infekcí je často velmi obtížná a je velmi důležité na tuto infekci vůbec myslet. Mykotické postižení různých orgánů diagnostikujeme všemi dostupnými, v moderní době zobrazovacími a instrumentálními metodami (RTG, sonografie, CT, endoskopie). Velmi důležitá je kultivační verifikace pomocí odběrů biologických materiálů, např. bronchoskopie s bronchoalveolární laváží při podezření na postižení plic, a při potvrzení mykotické infekce určujeme citlivost na antimykotika. Možná je cytologická či histologická diagnóza. Jsou přínosné i sérologické metody [13]. Pro přesnou a rychlou detekci aspergillové infekce se doporučuje provedení PCR testu [12].

V terapii aspergillové infekce se používají antimykotika, jako polykenové antimykotikum se systémovým účinkem (amfotericin B), širokospektrá triazolová antimykotika (vorikonazol, itraconazol, ketokonazol, ravukonazol), posakonazol a inhibitory syntézy glukanu (např. kaspofungin, V-echinokandin, FK463). Amfotericin B je často podáván empiricky při přetrvávajících horečkách u nemocných s neutropenií, které pokračují i přes podávání širokospektrých antibiotik. Postupujeme tak, protože mykotická infekce v počátečních stadiích je lépe ovlivnitelná než mykotická infekce rozvinutá. Empirické nasazení amfotericinu B se zvažuje po 3–7 dnech neúspěšné antibiotické léčby [5]. Vorikonazol je určen převážně pacientům s poruchami imunity a s progredujícími, potenciálně život ohrožujícími infekcemi. Kaspofungin je indikován pacientům s aspergillovou infekcí, rezistentní na léčbu amfoterecinem B či vorikonazolem, anebo v kombinaci s amfoterecinem B a vorikonazolem při prokázané invazivní aspergilóze.

Profylaxe houbových infekcí je velmi obtížná. Je indikovaná u ohrožených nemocných, zvláště tam, kde očekáváme děletrvající hlubokou neutropenii nebo podávání vysokých dávek kortikoidů (např. pacienti během léčby akutních leukemií, po transplantaci krvetvorných buněk a při úvodní léčbě akutní reakce štepů proti hostiteli) [11]. Před aspergily může spolehlivě ochránit filtrace vzduchu speciálními HEPA-filtry (jsou vyrobeny ze speciálních skelných mikrovláken a odlučují mikročástice a aerosoly o velikosti 0,3 mm.) a důležité je i odstranění možných zdrojů aspergilů z okolí nemocného (květiny, květináče, některé čerstvé potraviny, dále olejnaté pochutiny, jako jsou arašidy, oříšky kešu, ale i sušené plody – datle, fíky, hrozinky apod).

U našeho pacienta šlo o diseminovanou aspergilózu s postižením sleziny, jater, ledvin, plic a nakonec nadvarlete. Splenektomie byla provedena z diagnostických důvodů s histologickým potvrzením postižení aspergillovou infekcí. Kombinovaná antimykotická terapie byla úspěšná při postižení jater, plic a ledvin. Tato léčba nebyla efektivní v případě postižení nadvarlete, a proto byla zvolena chirurgická léčba. Srovnatelnou kazuistiku jsme v dostupné literatuře nenašli.

ZÁVĚR

Invazivní aspergilóza je nejzávažnějším projevem aspergillové infekce, která se vyskytuje u pacientů se závažnou poruchou imunity. Postihuje převážně plic, může být ale postižen jakýkoliv orgán. Většinou se provádí dlouhodobá systémová terapie kombinací antimykotiky. V případě neúspěšnosti medikamentózní antimykotické léčby je nutná léčba chirurgická.

Tato práce byla podpořena z Výzkumného záměru Ministerstva zdravotnictví České republiky č. MZ 065 269 705 01

LITERATURA

1. Abbas F, Kamal MK, Talati J. Prostatic aspergillosis. J Urol 1995; 153: 748-750.
2. Bodey G et al. In: Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11: 99-109.
3. Cross AS. Nosocomial aspergillosis: An increasing problem. J Nosocom Infect 1987; 4: 6-9.
4. Gallis HA, Berman RA, Cate TR et al. Fungal infection following renal transplantation. Arch Intern Med 1975; 135: 1163-1172.
5. Haber J. Systémové mykózy a jejich léčba. Praha: Galén 1995: 320.
6. Halpern M, Szabo S, Hochberg E et al. Renal aspergilloma: An unusual cause of infection in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 1992; 92: 437-440.
7. Mayer J, Vorlíček J. Lze zabránit vzniku mykotických infekcí u onkologických pacientů? Vnitř Lék 1994; 40: 783-787.
8. Mayer J, Starý J et al. Leukémie 2002: 22-30, 143-161.
9. Novotvary v České republice. Praha: ÚZIS ČR: 1959-1996.
10. Parkin DM et al. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. Int J Canc 1999; 80: 827-847.
11. Piketty C, George F, Weiss L et al. Renal aspergilloma in AIDS. Am J Med 1993; 94: 557-558.
12. Reddy LV, Kumar A, Kurup VP. Specific amplification of Aspergilla fumigatus DNA by polymerase chain reaction. Mol Cell Probes 1993; 7: 121-126.
13. Miroslav V et al. Lékařská mikrobiologie speciální 2003: 227-228.
14. Young RC, Bennett JE, Vogel CL et al. Aspergillosis. The spectrum of disease in 98 patients. Medicine 1970; 49: 147-173.

Poznámka: HEPA-filtry jsou vyrobeny ze speciálních skelných mikrovláken a odlučují mikročástice a aerosoly o velikosti 0,3 mm.

MUDr. Azat Khamzin
Urologická klinika FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno