

PRACA POGLĄDOWA

ROLA LIPOSOMALNEJ AMFOTERYCYNY B W LECZENIU INWAZYJNYCH CHOROÓB GRZYBICZYCH U CHORYCH NA NOWOTWORY HEMATOLOGICZNE

THE ROLE OF LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B IN THE TREATMENT OF INVASIVE FUNGAL DISEASE IN PATIENTS WITH HAEMATOLOGIC NEOPLASMS

✉ ANNA CZYŻ¹, PATRYCJA MENSAH-GLANOWSKA²¹ Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu² Klinika Hematologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Anna Czyż
Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
ul. L. Pasteura 4, 50-367 Wrocław
Tel.: 71 784 25 25
e-mail: aczyz@onet.eu

Wpłynęło: 14.12.2018
Zaakceptowano: 11.02.2019
Opublikowano on-line: 14.03.2019

Cytowanie: Czyż A, Mensah-Glanowska P. Rola liposomalnej amfoterycyny B w leczeniu inwazyjnych chorób grzybiczych u chorych na nowotwory hematologiczne. Zakażenia XXI wieku 2019;2(1):7-13
doi:10.31350/zakazenia/2019/1/Z2019001

Copyright by MAVIPURO Polska Sp. z o.o., Warszawa, 2019. Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie i w jakikolwiek sposób bez zgody wydawcy.

STRESZCZENIE:

Inwazyjna choroba grzybicza to częste, zagrażające życiu powikłanie zarówno transplantacji allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (alloHCT), jak i intensywnej chemioterapii stosowanej w leczeniu ostrych białaczek (AML) oraz zespołów mielodysplastycznych (MDS). Liposomalna amfoterycyna B, lek o szerokim spektrum aktywności grzybobójczej, znajduje zastosowanie zarówno w leczeniu empirycznym gorączki neutropenicznej, jak i w leczeniu celowanym inwazyjnej aspergilozy i kandydozy oraz rzadkich grzybic wywołanych przez inne grzyby pleśniowe, przede wszystkim *Mucorales* i *Fusarium*. Dla zilustrowania roli liposomalnej amfoterycyny B w leczeniu inwazyjnych chorób grzybiczych, przedstawiono dwa opisy przypadków chorych poddanych alloHCT, pierwszej chorej z inwazyjną aspergilozą płucną oraz drugiej – z kandydozą systemową. Omówienie postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w obu przypadkach, uzupełniono o aktualne rekomendacje dotyczące stosowania liposomalnej amfoterycyny B w leczeniu grzybic układowych.

SŁOWA KLUCZOWE: liposomalna amfoterycyna B, inwazyjna choroba grzybicza, inwazyjna aspergiloza, inwazyjna kandydoza

ABSTRACT:

Invasive fungal disease is a frequent, life-threatening complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHCT) and intensive chemotherapy for acute leukaemia (AML) or myelodysplastic syndrome (MDS). Liposomal amphotericin B, a drug with a broad spectrum of fungicidal activity, is applicable both in the empiric treatment of febrile neutropenia, as well as in the targeted treatment of invasive aspergillosis and candidiasis or rare fungal infections caused by other molds, primarily *Mucorales* and *Fusarium*. To illustrate the role of liposomal amphotericin B in the treatment of invasive fungal diseases, we present two case reports of patients subjected to alloHCT, the first one with invasive pulmonary aspergillosis, and the other with systemic candidiasis. Discussion of

diagnostic and therapeutic procedures in both cases was supplemented with current recommendations regarding the use of liposomal amphotericin B in the treatment of systemic fungal infections.

KEY WORDS: liposomal amphotericin B, invasive fungal disease, invasive aspergillosis, invasive candidiasis

WSTĘP

Inwazyjne choroby grzybicze (IChG), nazywane również grzybicami układowymi, przebiegają z zajęciem jednego lub więcej narządów. Mogą być wywołane przez grzyby drożdżopodobne (m.in. *Candida*, *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Blastoschizomyces*), grzyby pleśniowe (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Mucorales*, tj. *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor* lub *Absidia*) oraz przez tzw. grzyby dimorficzne (*Coccidioides*, *Histoplasma*, *Paracoccidioides*, *Blastomyces*) [1]. W ostatniej dekadzie narasta częstość zachorowań wywołanych przez grzyby pleśniowe, przede wszystkim z rodzaju *Aspergillus* spp., które stały się dominującym czynnikiem etiologicznym IChG w populacji chorych na nowotwory hematologiczne, odpowiedzialnym za około 60–70% inwazyjnych grzybic. Rośnie również częstość zakażeń wywołanych przez grzyby pleśniowe z gromady *Zygomycota* (z rzędu *Mucorales*) oraz rodzajów *Fusarium*, *Scedosporium* i *Acremonium*, uznawanych w przeszłości za niechorobotwórcze, a obecnie stanowiących niemal 10% IChG u chorych na nowotwory hematologiczne, zwłaszcza leczonych alloHCT [2, 3].

Do grupy najwyższego ryzyka IChG należą chorzy na ostrą białaczkę szpikową (acute myeloid leukemia – AML) i zespoły mielodysplastyczne (myelodysplastic syndromes – MDS) z przedłużoną, ciężką neutropenią indukowaną intensywną chemioterapią oraz chorzy leczeni za pomocą transplantacji allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – alloHCT) [4, 5]. Do uznanych czynników ryzyka IChG u chorych leczonych z powodu AML i MDS zalicza się starszy wiek, ciężką i długotrwałą neutropenię oraz monocytopenię, leczenie analogami puryn, obecność centralnego cewnika żylnego, zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, a także czynniki genetyczne, takie jak: polimorfizmy genów kodujących receptory cytokinowe i receptory „toll-like” [6, 7]. Podkreśla się również zwiększone ryzyko IChG związane z czynnikami występującymi już przed zachorowaniem na AML/MDS, takimi jak: przewlekła choroba obturacyjna płuc, ekspozycja zawodowa lub hobbyistyczna na patogeny grzybicze czy infekcja wirusem grypy H1N1 [8, 9]. W grupie pacjentów po alloHCT szczególnie narażeni na IChG są chorzy z opóźnioną regeneracją krwiotworzenia, tj. ze znacznie wydłużonym czasem trwania neutropenii, a także chorzy poddani transplantacji z powodu aktywnej AML, z przebytą wcześniej IChG oraz

leczeni z powodu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (graft-versus-host disease – GvHD). Włoska grupa GITMO (Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo) wykazała na podstawie wielośrodkowego, prospektywnego badania obserwacyjnego, że roczna skumulowana częstość IChG u tych chorych po alloHCT, u których rozwinęła się ostra, a następnie przewlekła GvHD, sięga 10% po transplantacji od zgodnego w antygenach HLA dawcy rodzinnego i 25% po przeszczepieniach od dawcy niespokrewnionego [10]. Natomiast u tych chorych po alloHCT od zgodnego w antygenach HLA dawcy rodzinnego z ostrą GvHD, którzy odpowiedzieli na leczenie kortykosteroidami, a także u chorych z przewlekłą GvHD, jeśli wcześniej nie wystąpiła u nich ostra GvHD, ryzyko IChG było znamienne niższe, a skumulowana roczna częstość jego występowania nie przekraczała 5% [11]. W populacji ogólnej chorych z upośledzoną odpornością ogólnie uznanymi klasycznymi czynnikami ryzyka grzybicy układowej są: ciężka neutropenia trwająca 10 dni lub dłużej, kortykosteroidoterapia (w dawce równoważnej 0,3 mg/kg masy ciała prednizonu dziennie lub wyższej, stosowanej przez trzy tygodnie lub dłużej), uszkodzenie błon śluzowych przewodu pokarmowego, przebyte wcześniej zakażenie grzybami pleśniowymi, a dla inwazyjnej kandydozy dodatkowo obecność centralnego cewnika żylnego. IChG u chorych z upośledzoną odpornością wiąże się z ryzykiem ponad 30-procentowej śmiertelności (tab. 1).

PRZEBIEG KLINICZNY INWAZYJNYCH CHORÓB GRZYBICZYCH U CHORYCH NA NOWOTWORY HEMATOLOGICZNE

Rozpoznanie IChG jest trudne, ponieważ objawy kliniczne zwykle są mało charakterystyczne, a przebieg często skąpoobjawowy, ograniczony jedynie do gorączki. Oprócz tego rozpoznanie może utrudniać bezgorączkowy przebieg IChG, występujący w około 10% przypadków grzybic układowych [1].

Zakażenia grzybami drożdżopodobnymi, które są składnikiem flory skóry, przewodu pokarmowego i dróg moczowo-płciowych, najczęściej mają charakter endogeny. W przebiegu kandydemii i rozsianej kandydozy z zajęciem wątroby, śledziony, wsierdza, opon mózgowo-rdzeniowych czy nerek najczęściej pojawia się gorączka [1]. Do zakażenia grzybami z rodzaju *Aspergillus* zazwyczaj dochodzi drogą

Tab. 1. Podział chorych z upośledzoną odpornością na grupy ryzyka według częstości występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych i śmiertelności w ich przebiegu [5].

| | |
|------------------|---|
| Ryzyko niskie | Przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych Chłoniak Hodgkina Nowotwory mieloproliferacyjne Szpiczak plazmocytowy Przewlekła choroba układu immunologicznego Toczeń układowy |
| Ryzyko pośrednie | Ostra białaczka limfoblastyczna Przewlekła białaczka limfocytowa Przewlekła obturacyjna choroba płuc AIDS (acquired immune deficiency syndrome) Zespoły mielodysplastyczne |
| Ryzyko wysokie | Ostra białaczka szpikowa Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych Transplantacje serca, płuc i wątroby |

wziewną. Inwazyjna aspergiloza płuc objawia się kaszlem u ponad 90% chorych, dusznością i hipokseją. Jej angioinwazyjny charakter prowadzi do zmian krwotocznych, zakrzepowych i martwiczych tkanki płucnej, co klinicznie objawia się bólami w klatce piersiowej i krwiopluciem, a w obrazowaniu metodą tomografii komputerowej daje charakterystyczny obraz dobrze ograniczonych guzkowych zagęszczeń, często z objawem „halo” odpowiadającym strefie obrzęku i wynaczynienia krwi wokół guzka, objawu powietrznego rąbka w kształcie półksiężyca, a w kolejnych etapach – zmian jamistych w tkance płucnej [6]. Inwazyjne zakażenia grzybami pleśniowymi mogą występować również w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), zatokach obocznych nosa lub skórze. Zakażenie grzybicze OUN może prowadzić do udaru mózgu, krwotoku wewnątrzczaszkowego, zapalenia opon mózgowych lub wytworzenia się ropni mózgu. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MR) lub tomografii komputerowej (TK) może ujawnić zmiany ogniskowe lub pogrubienie opon mózgowych. W zakażeniu zatok pojawia się ostry, zlokalizowany ból, czasami promieniujący w kierunku oka, w badaniu przedmiotowym charakterystyczne jest owrzodzenie błony śluzowej nosa pokryte czarnymi strupami, a badania obrazowe metodą TK lub MR mogą ujawnić, oprócz typowych cech zapalenia zatok, także rozszerzanie się zakażenia przez bariery kostne, często w kierunku oczodołów [6]. Dla zajęcia skóry charakterystyczne są martwicze guzki i owrzodzenia. Jednoczesna lokalizacja zmian w zatokach obocznych nosa, tkankach oczodołu oraz w skórze może nasuwać podejrzenie zakażenia innymi niż *Aspergillus* grzybami pleśniowymi. Zakażenie grzybami z gromady *Zygomycota* najczęściej przebiega pod postacią ciężkiego zapalenia płuc, zatok obocznych nosa, tkanek oczodołu, mózgu lub skóry. Natomiast w przebiegu fuzariozy często obserwuje się rozsiane zmiany skórne, zajęcie płuc i fungemię [1, 12].

DIAGNOSTYKA INWAZYJNYCH ZAKAŻEŃ I CHOROÓB GRZYBICZYCH

Rozpoznanie IChG ustala się na podstawie analizy czynników ryzyka grzybicy układowej, kryteriów klinicznych, tj. wyników badań obrazowych, oraz kryteriów mikologicznych [6]. W przypadku podejrzenia IChG należy wykonać badania obrazowe klatki piersiowej, zatok przynosowych, jamy brzusznej i OUN oraz rozważyć wykonanie badań endoskopowych w celu wykrycia najczęściej spotykanych zmian [6, 13].

Diagnostyka mikrobiologiczna zakażeń grzybiczych opiera się na klasycznych metodach mikrobiologicznych, metodach serologicznych oraz molekularnych. Do klasycznych metod mikrobiologicznych należą metody mikroskopowe z oceną cytologiczną lub histopatologiczną materiału pochodzącego z posiewów i hodowli. Diagnostyka serologiczna opiera się na seryjnych oznaczeniach w krwi (surowicy lub osoczu) swoistych przeciwciał lub rozpuszczalnych antygenów grzybiczych, przede wszystkim galaktomannanu (GM) oraz β -(1-3)-D-glukanu, metodą immunoenzymatyczną lub odczynem aglutynacji lateksowej [1, 14, 15]. U chorych na nowotwory hematologiczne i po alloHCT z przedłużoną neutropenią seryjne oznaczania GM w krwi (surowicy lub osoczu) cechuje wysoka czułość diagnostyczna i wysoka negatywna wartość predykcyjna [16]. Jednak wartość badania jest znacznie niższa u chorych, u których są stosowane w profilaktyce leki aktywne wobec grzybów pleśniowych [17], toteż eksperci nie rekomendują seryjnego oznaczania w tej grupie chorych antygeny *Aspergillus* [13]. Obecność GM bada się również w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) i płynie mózgowo-rdzeniowym przy podejrzeniu lokalizacji zmian grzybiczych odpowiednio w płucach lub ośrodkowym układzie nerwowym. Badania molekularne polegają na wykrywaniu materiału genetycznego grzybów metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (polymerase chain reaction – PCR). W przypadku podejrzenia inwazyjnej aspergilozy płucnej (IAP) zastosowane skojarzone oznaczanie w BAL antygeny *Aspergillus* (z punktem odcięcia >1) i metody PCR cechuje ponad 95% czułość diagnostyczna. W przypadku aspergilozy ośrodkowego układu nerwowego określanie materiału genetycznego grzyba metodą PCR w płynie mózgowo-rdzeniowym umożliwia uzyskanie 100% czułości i 93% specyficzności diagnostycznej [13].

Na podstawie identyfikacji czynników usposabiających do zakażenia grzybiczego, objawów klinicznych oraz wyników badań mikologicznych według powszechnie stosowanej klasyfikacji The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) uznaje się rozpoznanie IChG u chorych z upośledzoną odpornością za potwierdzone, prawdopodobne lub możliwe [6].

Leczenie IChG u chorych poddawanych intensywnej chemioterapii oraz alloHCT zwykle jest bardzo trudne

z powodu wielu objawów toksyczności prowadzonej terapii przeciwnowotworowej, a także z uwagi na możliwe liczne interakcje farmakologiczne między chemioterapeutykami, lekami immunosupresyjnymi i lekami stosowanymi w leczeniu wspomagającym. Przedstawione poniżej opisy rozpoznania i leczenia IChG u chorych na nowotwory hematologiczne mogą stanowić ilustrację tych trudności.

OPISY PRZYPADKÓW

INWAZYJNA ASPERGILOZA PŁUCNA – OPIS PRZYPADKU

U chorej w wieku 30 lat ustalono rozpoznanie MDS/MPN-U pośredniego ryzyka według R-IPSS (kariotyp prawidłowy 46XX, mieloblasty 5%, anemia <8 g/dl, małopłytkowość <50 000/μl, leukocytoza 20 000/μl) w lipcu 2013 roku. W sierpniu tego roku chora została poddana alloHCT od brata zgodnego w zakresie antygenów HLA; transplantacja była poprzedzona mieloblacyjnym kondycjonowaniem opartym na busulfanie i cyklofosfamidzie. W dobie +144 po transplantacji stwierdzono nawrót choroby (na podstawie obecności 10% komórek blastycznych w szpiku), wobec tego wstrzymano leczenie immunosupresyjne i rozpoczęto leczenie hypometylujące azacytydyną. Po sześciu cyklach leczenia uzyskano redukcję komórek blastycznych do 3% i przeprowadzono drugą transplantację od tego samego dawcy z kondycjonowaniem o zredukowanej toksyczności, opartym na treosulfanie i fludarabinie. Po przeszczepieniu w dobie +56 wystąpiły objawy ostrej choroby przeszczep przeciw biorcy z zajęciem dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Zastosowano typowe leczenie metylprednizolonem w dawce 2 mg/kg m.c., stwierdzono sterydooporność GvHD. W leczeniu drugiej linii zastosowano takrolimus z dobrym efektem terapeutycznym. W dalszym przebiegu obserwowano cechy ciężkiej przewlekłej choroby przeszczep przeciw biorcy z zajęciem płuc pod postacią zespołu związanego z zarostowym zapaleniem oskrzelików płucnych. Chora została poddana terapii flutykonazolem (wziewnie), azytromycyną i montelukastem doustnie (terapia FAM); w wyniku tego leczenia uzyskano stabilizację, następnie stopniową regresję typowych zmian, wykazaną w badaniu metodą tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT). W dobie +591 po drugiej allotransplantacji w kwietniu 2016 r. pacjentka ponownie została przyjęta z nasilonymi dolegliwościami bólowymi okolicy lędźwiowo-krzyżowej, z podejrzeniem wznowy pozaszpikowej. Badanie metodą tomografii komputerowej uwidocznilo guz kości miednicy po stronie lewej, z naciekaniami przylegających mięśni grzbietu, propagującego do kanału kręgowego, z wodonerczem wtórnym do ucisku moczowodu.

Zastosowano chemioterapię reindukującą opartą na daunorubicynie, Ara-C i 2-CDA (DAC), uzyskano znaczną redukcję nacieku, ustąpienie dolegliwości bólowych i regresję wodonercza. Następnie podano konsolidację opartą na wysokich dawkach Ara-C i mitoksantronie. Okres agranulocytozy, trwający 54 dni, był powikłany nawracającą gorączką o nieustalonej etiologii. Z uwagi na duże ryzyko infekcji grzybiczej w trakcie całego leczenia prowadzono profilaktykę przeciwgrzybiczą pozakonazolem doustnie, następnie worykonazolem dożylnie. W kolejnych badaniach radiologicznych klatki piersiowej obserwowano pojawienie się nacieku zapalnego w dolnym polu płuca lewego. Pomimo prowadzenia leczenia profilaktycznego skierowanego przeciwko grzybom pleśniowym oraz pomimo uzyskiwania ujemnych wyników seryjnych oznaczeń galaktomannanu w surowicy, z uwagi na lokalizację w pierwszym rzędzie brano pod uwagę etiologię grzybiczą nacieku i w związku z podejrzeniem rozwoju oporności zastosowano leczenie liposomalną amfoterycyną B w dawce 3 mg/kg. W badaniu HRCT potwierdzono obecność grzybnia w płacie dolnym płuca lewego. Zmodyfikowano również antybiotykoterapię, to jest ograniczono spektrum antybiotykowe do potwierdzonego patogenu *Stenotrophomonas maltophilia*. Dzięki zastosowanej terapii uzyskano stopniową poprawę stanu klinicznego pacjentki i zakwalifikowano chorą do zabiegu torakochirurgicznego w sierpniu 2016 roku. Leczenie liposomalną amfoterycyną kontynuowano w okresie okołozabiegowym i pozabiegowym. W badaniu histopatologicznym tkanki płucnej potwierdzono zakażenie kropidlakiem. Skojarzone leczenie farmakologiczne i chirurgiczne umożliwiło trwałe wyleczenie inwazyjnej aspergilozy płucnej.

Pacjentka zmarła siedem miesięcy później, w marcu 2017 r., z powodu progresji ciężkiej postaci przewlekłej GvHD (z objawami ze strony przewodu pokarmowego o typie zespołu upośledzonego wchłaniania z wtórną kacheksją), powikłanej odcewnikową infekcją septyczną.

OMÓWIENIE

Chora, u której po dwukrotnej alloHCT wystąpiła ostra i przewlekła postać GvHD, należała do grupy szczególnie wysokiego ryzyka wystąpienia IChG. Według wyników badania grupy GITMO ryzyko to sięgało 10% w czasie pierwszego roku po transplantacji. U chorej rozpoznano możliwą inwazyjną grzybicę płuc na podstawie czynników mających wpływ na rozwój IChG oraz spełnionych kryteriów klinicznych, przy ujemnych badaniach mikologicznych. U chorych, u których jest prowadzona profilaktyka lekami aktywnymi wobec pleśni, monitorowanie obecności GM w krwi nie zapewnia wystarczającej czułości diagnostycznej. IAP u omawianej chorej potwierdzono badaniem histopatologicznym tkanki płucnej po zabiegu operacyjnym. Zgodnie z wytycznymi ECIL-6 liposomalna amfoterycyna B jest

rekomendowana jako alternatywne leczenie I linii u chorych na nowotwory hematologiczne, jeśli inwazyjna aspergiloza rozwija się w trakcie leczenia vorikonazolem, a także jeśli vorikonazol nie jest wskazany lub nie jest tolerowany [18]. Leczenie chirurgiczne IAP jest opcjonalne, wskazane w stanach zagrożenia życia. U opisywanej chorej leczenie liposomalną amfoterycyną B, uzupełnione chirurgicznym usunięciem fragmentu dolnego płata lewego płuca z rozwiniętym grzybniakiem, doprowadziło do całkowitego wyleczenia aspergilozy. Niestety, przewlekła GvHD wymagała dalszego leczenia immunosupresyjnego, w którego przebiegu doszło do kolejnego śmiertelnego powikłania infekcyjnego o etiologii bakteryjnej.

KANDYDOZA SYSTEMOWA – OPIS PRZYPADKU

Chora, lat 58, u której w czerwcu 2013 roku rozpoznano ostrą białaczkę limfoblastyczną z obecnością chromosomu Philadelphia t(9;22) poddana została chemioterapii wg PALG ALL >55 r.ż imatynibem. W kwietniu 2014 roku z powodu nawrotu choroby, konwertowano leczenie imatynibem do dazatynibu i uzyskano drugą remisję. Leczenie powikłane było okresem pancytopenii, co było powodem okresowych przerw w leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI). Po konsultacji w ośrodku transplantacyjnym zidentyfikowano mutację BCR-Abl1 T315I i rozpoczęto poszukiwanie dawcy niespokrewnionego. Kiedy we wrześniu 2014 stwierdzono kolejny nawrót choroby, wdrożono leczenie reindukujące wg schematu hyper-CVAD w ramach fazy cytoredukcji, a następnie rozpoczęto kondycjonowanie wg schematu FluBu2 (fludarabina, busulfan). Pacjentka została przykazona do ośrodka transplantacyjnego w fazie agranulocytozy z cechami zakażenia cewnika centralnego, który wobec powyższego usunięto. Okres kondycjonowania powikłany bakteriami *E. faecium* i odcewnikową infekcją tkanek miękkich z zakrzepicą żylną. W profilaktyce ostrej choroby przeszczep przeciw biorcy (GVHD) od doby -2 stosowano cyklosporynę A i mykofenolan mofetylu oraz globulinę antytymocytną (ATG-G Thymoglobuline) w dawce 5,5 mg/kg m.c. w dniach -3, -2 oraz -1. Materiał przeszczepowy stanowiły krwiotwórcze komórki macierzyste pobrane z krwi obwodowej od w pełni zgodnego w układzie HLA dawcy niespokrewnionego. We wczesnym okresie po przeszczepieniu pacjentka kilkakrotnie gorączkowała, pobierano liczne posiewy krwi, monitorowano antygeny grzybów pleśniowych i drożdżopodobnych, uzyskując ujemne wyniki. W drugim tygodniu po transplantacji pojawił się i powoli narastał asymetryczny, bolesny obrzęk stawu kolanowego lewego. Pacjentkę konsultowano ortopedycznie, wykonano badanie ultrasonograficzne i punkcję aspiracyjną stawu kolanowego w celu oceny cytologicznej i mikrobiologicznej. W badaniu mikologicznym wyhodowano *Candida glabrata*,

wobec czego wdrożono leczenie kaspofunginą w dawce 70 mg w pierwszej dobie, a następnie 50 mg dziennie *i.v.*, uzyskując poprawę miejscową i ustąpienie gorączek. W badaniach dodatkowych znacznie podwyższone parametry stanu zapalnego uległy redukcji, lecz nie normalizacji (CRP 146 do 51 mg/l; fibrynogen 8,3 do 3,8 g/dl). Wobec podejrzenia krwiopochodnego zakażenia stawu kolanowego, mimo braku potwierdzenia fungemii, wykonano kontrolę okulistyczną dna oka oraz kontrolne badanie echokardiograficzne serca. W tym ostatnim uwidoczniło się w okolicy płata prawo-wieńcowego zastawki aortalnej obecność dodatkowych ech, wykazano również pogrubienie ciągłości aortalno mitralnej, co w łączności z obrazem klinicznym sugerowało rozpoznanie infekcyjnego zapalenia wsierdza (IZW) o etiologii grzybiczej. Dodatkowo wykonano rezonans magnetyczny mózgu, nie wykazując obecności nieprawidłowości. Wobec wysokiego ryzyka zatorowości wtórnej do IZW w lewym sercu leczenie uzupełniono o liposomalną amfoterycynę B w dawce 3 mg/kg m.c., uzyskując całkowite ustąpienie obrzęku stawu kolanowego i dolegliwości bólowych oraz stopniową normalizację laboratoryjnych parametrów stanu zapalnego. W kontrolnym badaniu echokardiograficznym przezprzełykowo w odstępie 2 tygodni od pierwszego badania obserwowano całkowitą regresję poprzednio obecnych nieprawidłowości. Po zakończeniu hospitalizacji w profilaktyce wtórnej stosowano długoterminowo vorikonazol do czasu zakończenia leczenia immunosupresyjnego. Aktualnie chora pozostaje wolna od nawrotu choroby i choroby przeszczep przeciw gospodarzowi.

OMÓWIENIE

Chora należała do grupy wysokiego ryzyka inwazyjnej choroby grzybiczej wywołanej grzybami drożdżopodobnymi z uwagi na infekcję cewnika żylnego w chwili rozpoczęcia ratunkowej procedury allotransplantacji. Co więcej, nawrotowy charakter choroby podstawowej i wielotygodniowy okres neutropenii z nieoptymalną odpowiedzią na leczenie dazatynibem, wtórną do oporności wynikającej z mutacji BCR-Abl1 T315I, istotnie dodatkowo zwiększały ryzyko inwazyjnego zakażenia o etiologii grzybiczej. Intensywna chemioterapii sekwencyjna zastosowana w ramach leczenia kondycjonującego przed przeszczepieniem skutkowałą wystąpieniem kolejnego okresu ciężkiej neutropenii, a także wiązała się z toksycznym uszkodzeniem błon śluzowych – miejsca bytowania grzybów z rodzaju *Candida*. Dodatkowy czynnik ryzyka stanowiło wdrożenie typowego intensywnego leczenia immunosupresyjnego stosowanego w procedurze allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego. Z uwagi na potwierdzone bakteryjne zakażenie centralnego cewnika żylnego, pacjentka została poddana leczeniu szerokospektralną antybiotykoterapią. Zgodnie z zaleceniami ECIL-6

w leczeniu empirycznym w przypadku podejrzenia systemowej infekcji spowodowanej przez grzyby z rodzaju *Candida* echinokandyny i liposomalna amfoterycyna B posiadają najwyższą rekomendację zarówno w populacji ogólnej (AI) jak i w populacji pacjentów hematologicznych (AII). Podobnie, w leczeniu celowanym, po identyfikacji *Candida glabrata* jako czynnika etiologicznego zakażenia, echinokandyny mają najwyższą rekomendację zarówno w populacji ogólnej (AI), jak i w populacji pacjentów hematologicznych (AII) [18].

Zgodnie z wytycznymi Infectious Disease Society of America (IDSA) dotyczącymi leczenia pacjentów z IZW o potwierdzonej etologii grzybiczej rekomendowane jest wdrożenie terapii, obejmującej zastosowanie amfoterycyny B w formie liposomalnej w monoterapii lub połączeniu z flucytozyną w dawce 25 mg/kg 4× dziennie lub echinokandyn w wysokich dawkach (kaspofungina 150 mg dziennie *i.v.*, mykafungina 150 mg dziennie lub anidulafungina w dawce 200 mg dziennie) oraz interwencja kardiochirurgiczna w pierwszym tygodniu leczenia [19]. W przypadku opisanej wyżej chorej, wobec wczesnego okresu po transplantacji od dawcy niespokrewnionego, interwencja chirurgiczna obarczona była szczególnie wysokim ryzykiem powikłań. Biorąc pod uwagę zdolność grzybów *Candida* do tworzenia biofilmu na powierzchni wsierdza zastawek zarówno natywnych jak i sztucznych, który istotnie utrudnia możliwość penetracji leku do miejsca zakażenia i tym samym pełną aktywność terapii, stosowanie leczenia przeciwgrzybiczego z użyciem dwóch leków o innym mechanizmie działania może być bardziej efektywne [20]. Połączenie liposomalnej amfoterycyny B z lekiem z grupy echinokandyn daje szansę na zwiększenie skuteczności leczenia bez nasilenie efektów toksycznych [21].

WNIOSKI

Liposomalna postać amfoterycyny B, podobnie jak inne postaci amfoterycyny, jest grzybobójczym lekiem o szerokim spektrum działania przeciwgrzybiczego. Dzięki liposomalnej formule profil toksyczności jest korzystny w porównaniu z innymi formami amfoterycyny B, co sprzyja lepszemu tolerancji leczenia.

W przeciwieństwie do innych klas leków przeciwgrzybiczych nie ma danych literaturowych na narastanie oporności na amfoterycynę B.

Według wytycznych ECIL liposomalna amfoterycyna B jest rekomendowana w terapii empirycznej gorączki neutropenicznej (AI), w leczeniu pierwszej linii kandydozy systemowej (AI), a także w leczeniu pierwszej linii (jako alternatywa do worikonazolu, rekomendacja BI) oraz drugiej linii inwazyjnej aspergilozy (BII) [4, 18].

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENNICTWO

1. Dzierżanowska D. Zakażenia szpitalne. α-medica press, Bielsko-Biała, 2008.
2. Kontogiannis DP, Marr KA, Park BJ i wsp. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010;50:1091–1100. doi:10.1086/651263.
3. Montagna MT, Lovero G, Coretti C i wsp. SIMIFF study: Italian fungal registry of mold infections in hematological and non-hematological patients. *Infection* 2014;42(1):141–151. doi:10.1007/s15010-013-0539-3.
4. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R i wsp. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3 — 2009 update. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:709–718. doi:10.1038/bmt.2010.175.
5. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G i wsp. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(Suppl 1):i5–i14. doi:10.1093/jac/dkq437.
6. De Pauw BD, Walsh TJ, Donnelly JP i wsp. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813–1821. doi:10.1086/588660.
7. Lupiañez CB, Canet LM, Carvalho A i wsp. Polymorphisms in host immunity-modulating genes and risk of invasive aspergillosis: Results from the AspBIOmics Consortium. *Infect Immun* 2016;84(3):643–657. doi:10.1128/IAI.01359-15.
8. Caira M, Candoni A, Verga L i wsp. Pre-chemotherapy risk factors for invasive fungal diseases: prospective analysis of 1,192 patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (SEIFEM 2010—a multicenter study). *Haematologica* 2015;100(2):284–292. doi:10.3324/haematol.2014.113399.
9. Herbrecht R, Bories P, Moulin JC i wsp. Risk stratification for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1272:23–30. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06829.x.
10. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A i wsp. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(6):872–880. doi:10.1016/j.bbmt.2014.03.004.
11. Girmenia C, Ferretti A, Barberi W. Epidemiology and risk factors for invasive fungal diseases in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol* 2014;21(6):459–465. doi:10.1097/MOH.0000000000000086.
12. Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F i wsp. *Fusarium* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004;38(9):1237–1242. doi:10.1086/383319.
13. Ullmann AJ, Aguado JM, Arian-Akdagli S i wsp. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical Microbiology and Infection* 2018;24(Suppl 1):e1–e38. doi:10.1016/j.cmi.2018.01.002.
14. Arendrup MC, Bille J, Dannaoui E i wsp. ECIL-3 classical diagnostic procedures for the diagnosis of invasive fungal diseases in patients with leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(8):1030–1045. doi:10.1038/bmt.2011.246.
15. Marchetti O, Lamoth F, Mikulska M i wsp. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(6):846–854. doi:10.1038/bmt.2011.178.
16. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001;97(6):1604–1610.

17. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A i wsp. Antifungal therapy decreases sensitivity of the *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2005;40(12):1762–2769. doi: 10.1086/429921.
18. Tissot F, Samir Agrawal S, Pagano L i wsp. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017;102(3):433–444. doi: 10.3324/haematol.2016.152900.
19. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR i wsp. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2015;62(4):1-50. doi: 10.1093/cid/civ933.
20. Chandra J, Mukherjee PK. Candida Biofilms: Development, Architecture, and Resistance. *Microbiol Spectr* 2015;3(4):10.1128/microbiol-spec.MB-0020-2015. doi: 10.1128/microbiol-spec.MB-0020-2015.
21. Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Rex JH. *In vitro* synergy of caspofungin and amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(1):245–247.