

Przypadek gruźlicy płuc i otrzewnej u chorego po transplantacji nerki

Chorzy po przeszczepach nerek są narażeni na infekcje, w tym również na zakażenie gruźlicą. W pracy przedstawiono przypadek gruźlicy z zajęciem otrzewnej oraz płuc u 50 letniego chorego po transplantacji nerki. Po 2 latach od przeszczepienia u chorego wystąpiła gorączka oraz pogorszenia się czynności nerki przeszczepionej. Badanie tomograficzne komputerowe jamy brzusznej sugerowało proces zapalny otrzewnej. Wykonano laparotomię ustalając rozpoznanie gruźlicy otrzewnej. Kolejne obrazy radiologiczne klatki piersiowej i obecność prątków w płwocinie uzupełniły rozpoznanie gruźlicy płuc. Włączono leczenie przeciwprątkowe. Biorąc pod uwagę ciężki stan chorego, zmniejszono dawki leków immunosupresyjnych. Po miesiącu stwierdzono dalsze pogorszenie czynności nerki przeszczepionej. Obraz kliniczny wskazywał na ostre odrzucanie przeszczepionej nerki. Ze względu na przebieg kliniczny gruźlicy zrezygnowano z leczenia ostrego odrzucania nerki przeszczepionej i zakwalifikowano chorego do usunięcia graftu. Dalsze leczenie gruźlicy przebiegało bez powikłań w skojarzeniu z hemodializami. Przebieg kliniczny gruźlicy u chorych po przeszczepieniu nerki może być ciężki i obciążony jest ryzykiem utraty graftu i nawet zgonu, dlatego zawsze w różnicowaniu przyczyn gorączki, w celu szybkiego ustalenia prawidłowego rozpoznania należy uwzględnić gruźlicę.

(NEFROL. DIAL. POL. 2006, 10, 125-129)

Pulmonal and peritoneal manifestation of tuberculosis following allogenic kidney transplantation – a case report

Kidney transplant recipients are particularly prone to infections, including tuberculosis. This article presents the case of tuberculosis infection with involvement of peritoneum and lungs after allogenic kidney transplantation in a 50 year old male patient. Two years following transplantation, the patient complained of fever and abdominal pain, with accompanying deterioration of renal function. Abdominal CT scan was inconclusive although suggesting a peritoneal proliferative process. During laparotomy, diagnosis of peritoneal tuberculosis was established with subsequent reduction in immunosuppression and commencement of antimycobacterial treatment. One month later the patient experienced acute and severe graft rejection which led to the graft loss. Antituberculosis therapy was continued in connection with hemodialyses. Because tuberculosis infection entails significant mortality and can cause damage to the allograft, physicians should be acquainted with demonstration of tuberculosis in kidney recipients. (NEPHROL. DIAL. POL. 2006, 10, 125-129)

Wstęp

Chorzy po przeszczepieniach narządów częściej chorują na choroby infekcyjne. Podatność dotyczy również zakażenia gruźliczego [4,11]. W porównaniu do innych zakażeń oportunistycznych, takich jak *Pneumocystis carini* czy wirus cytomegalii, obecnie mniej uwagi zwraca się na możliwość wystąpienia zakażenia gruźliczego, a zwłaszcza jego pozapłucnej manifestacji. Wcześniejsze badania podkreślały rzadkość gruźlicy u tych pacjentów, jednakże w ostatnich latach udokumentowano zwiększoną częstotliwość gruźlicy biorców [12,15]. Przedstawiamy przypadek chorego po przeszczepieniu nerki, który zachorował na gruźlicę ze zmianami w płucach i otrzewnej.

Opis przypadku

28.03.2002 u chorego lat 50, z zawodu ślusarza chorującego na przewlekłą niewydolność nerek w przebiegu przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek (PKZN) rozpoznanego w 1994 (bez badania histopatologicznego) a od 1999 roku leczonemu nerkozastępczo hemodializami wykonano przeszczepienie nerki od zmarłego dawcy. Przed rozpoznaniem pkzn chory nie chorował ale wiedział o obecności drobnych zwapnień w płucach stwierdzonych podczas kilku okresowych badań radiologicznych płuc. Po przeszczepieniu nerki chory był leczony lekami immunosupresyjnymi według schematu składającego się z Prografu (takrolimus), FK 778 (malononitramid) oraz Encortonu (prednizon). W 21 dniu po przeszczepieniu

Grzegorz PRZYBYLSKI¹

Zbigniew WŁODARCZYK²

Jarosław CZERNIAK¹

Andrzej ADAMOWICZ²

¹Katedra i Klinika Chorób Płuc, Nowotworów i Gruźlicy Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu p.o. Kierownika Kliniki: Dr Grzegorz Przybylski

²Z Klinika Transplantologii i Chirurgii Ogólnej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu Kierownik Kliniki: Dr hab. Zbigniew Włodarczyk

Słowa kluczowe:

- transplantacja nerek
- zakażenie gruźlicze

Key words:

- kidney transplantation
- tuberculosis infection

Adres do korespondencji:

Dr Grzegorz Przybylski
Katedra i Klinika Chorób Płuc,
Nowotworów Gruźlicy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum w Bydgoszczy
85-326 Bydgoszcz, ul. Seminaryjna 1
Tel.: 052 3256781, Fax: 052 3256606
e-mail: przybylskig@lekarz.net

nerki został wypisany do domu ze stężeniem kreatyniny w surowicy 2,4 mg/dl (176,8 $\mu\text{mol/l}$).

W 42 dniu po transplantacji u chorego stwierdzono wzrost stężenia kreatyniny w surowicy do wartości 5,2 mg/dl (442 $\mu\text{mol/l}$). Na podstawie wykonanej biopsji stwierdzono ostre odrzucanie nerki przeszczepionej. Zastosowano leczenie pulsami Solumedrolu 4 x po 750 mg/dobę oraz dołączono po wcześniejszym odstawieniu FK778 jako drugiego leku, CellCept (mykofenolan mofetilu) w dawce 1500 mg/dobę. Uzyskano poprawę funkcji grafu i wypisano chorego do domu ze stężeniem kreatyniny w surowicy 2,4 mg/dl (176,8 $\mu\text{mol/l}$).

W 93 dniu po przeszczepieniu nerki leczenie immunosupresyjne składało się z Prografu w dawce 9 mg/dobę; CellCeptu 1500 mg/dobę i Encortonu 5 mg.

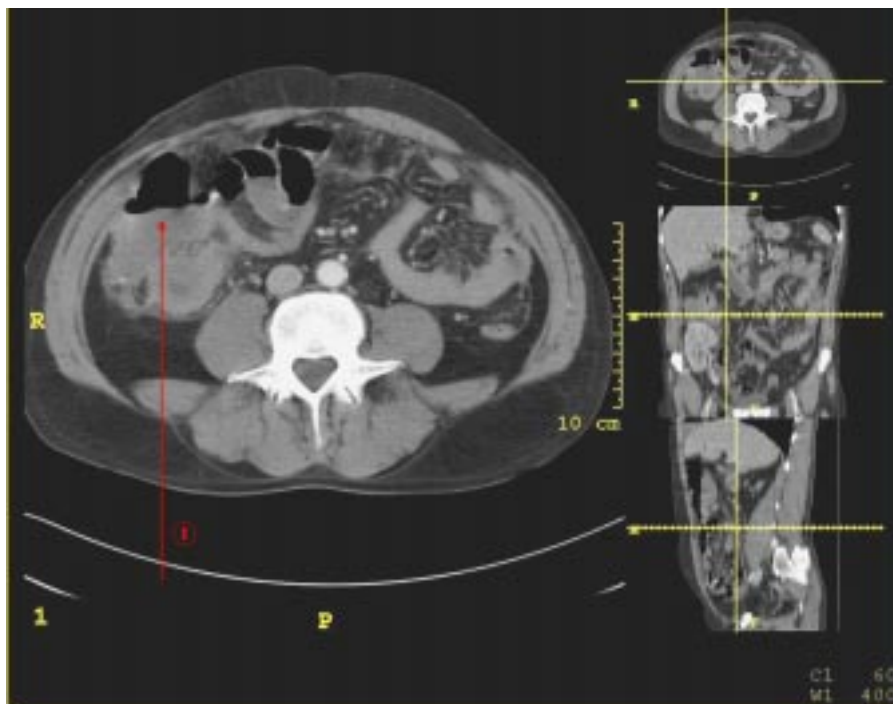
Podczas obserwacji chorego w Poradni Transplantologicznej przez okres jedenastu miesięcy dokonano dalszej redukcji dawek leków immunosupresyjnych: Prografu do 6 mg/dobę, CellCeptu 1000 mg/dobę. Stan ogólny chorego był bardzo dobry i obserwowano stabilną czynność nerki ze stężeniem kreatyniny w surowicy około 2,4 mg/dl (176,8 $\mu\text{mol/l}$).

W kwietniu 2003 roku chory został przyjęty do Kliniki Transplantologii i Chirurgii Ogólnej z powodu wzrostu stężenia kreatyniny do wartości 4,3 mg/dl (353,6 $\mu\text{mol/l}$) oraz gorączek do 40 °C. Stwierdzona gorączka była septyczna i okresowo zwalnająca.

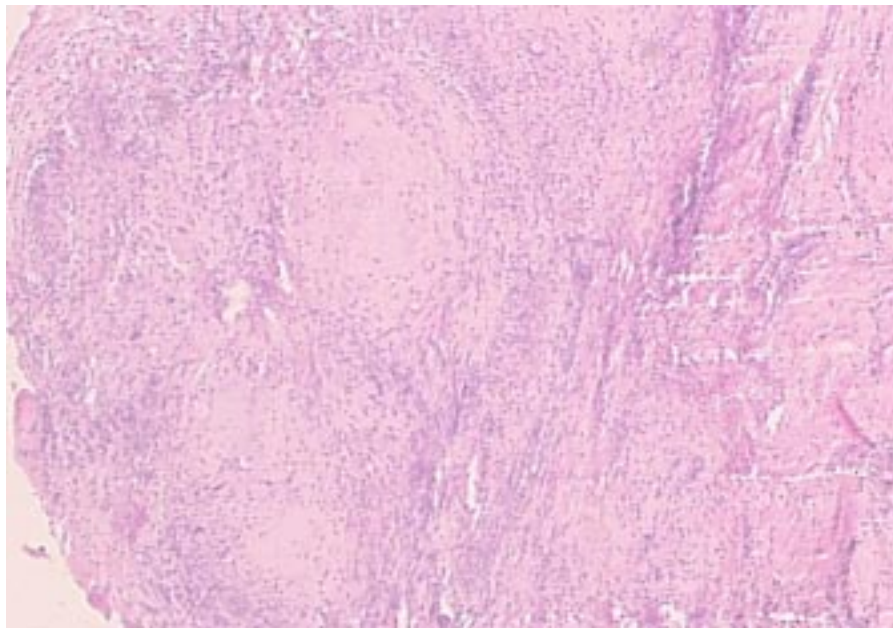
W wykonanej biopsji nerki przeszczepionej nie stwierdzono cech ostrego odrzucania. Opis obrazu radiologicznego płuc wykonany w dniu przyjęcia nie różnił się od opisów wykonanych w poprzednich okresach. Na podstawie wykonanych badań dodatkowych obrazowych (ECHO serca, RTG) i laboratoryjnych oraz mikrobiologicznych nie ustalono przyczyny stanu septycznego, dlatego chorego zakwalifikowano do wykonania badania tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej. W tym okresie stosowano leczenie przewidziane dla gorączki o nieustalonej przyczynie. Przywrócenie prawidłowej równowagi wodno-elektrolitowej pozwoliło na poprawę funkcji nerki przeszczepionej i obniżenie wartości stężenia kreatyniny w surowicy.

Badanie TK wykazało pogrubioną do 13 milimetrów ścianę jelita cienkiego w okolicy zastawki krętniczko-kątniczej. Pogrubienie otrzewnej w okolicy kątnicy i niewielka ilość powietrza w ścianie wyrostka robaczkowego sugerowały proces zapalny lub rozrostowy. Opisywana zmiana znajdowała się tuż nad nerką przeszczepioną. Obraz nerki przeszczepionej oraz wątroba, trzustka, śledziona, pęcherzyk żółciowy i nadnercza były prawidłowe. Nerki własne pacjenta małe, bez zakontrastowania.

Ze względu na niejasny obraz TK jamy brzusznej chory został zakwalifikowany do wykonania laparotomii zwiadowczej. Podczas zabiegu stwierdzono: otrzewna ścienna oraz trzewna znacznie pogrubiała oraz prosowaty rozsiew w obrębie jamy brzusznej, bardzo liczne gruzelki 3-4 milimetrów zlewające się ze sobą i obecność opalizującego lekko mętnego płynu o barwie żółtej-kremowej w objętości około 400 ml. W okolicy krętniczko-kątniczej dość twardy, o barwie żółto-kremowej i wymiarach 6 x 3 cm guz w krezce jelita krętego. Wyrostek robaczkowy zmieniony zapalnie i wciągnięty w wyżej wymieniony guz. Nerka przeszczepio-



Rycina 1
Obraz KT jamy brzusznej. Pogrubiała ściana jelita cienkiego w okolicy zastawki krętniczko-kątniczej (13 milimetrów).
CT image of abdominal cavity. The thickened wall of intestine in the region of ileocolic valvule (13 millimeters).



Rycina 2
Obraz histopatologiczny wycinków z sieci i wyrostka robaczkowego z obecnością ziarniny gruźliczej.
Image of histopathological preparations from peritoneum and appendix with presence of granulation.

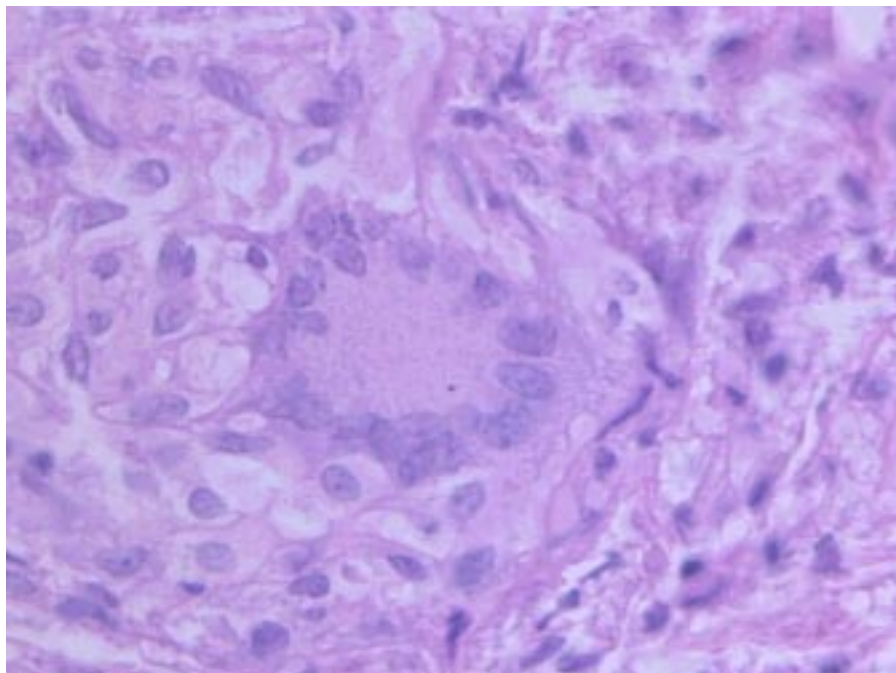
na gładką. Pobrano wycinki z sieci i gruzelki z otrzewnej ściennej.

W badaniu histopatologicznym wycinków z sieci i wyrostka robaczkowego stwierdzono ziarninę gruźliczą. Chory został przekazany do Kliniki Chorób Płuc celem dalszego leczenia gruźlicy.

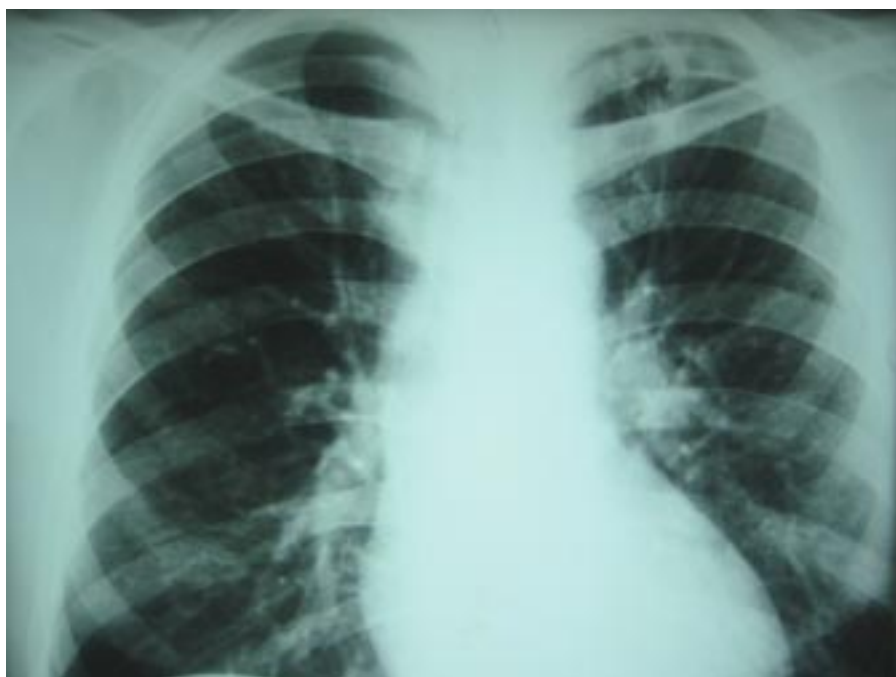
W chwili przyjęcia stan chorego określano jako średni, temp do 38°C. Nad polami płucnymi wysłuchiowano szmer oddechowy pęcherzykowy. Czynność serca miarowa 80/min. Brzuch miękki, nieznacznie bolesny, ciśnienie tętnicze 100/60. W kolejnym badaniu rentgenowskim klatki piersiowej

stwierdzono w polu górnym lewym zlewające się cienie plamiste i plamisto-pasmowate, poza tym bez zmian ogniskowych. Stężenie kreatyniny 2,7 mg/dl (238,92 $\mu\text{mol/l}$), mocznika 40 mg/dl (14,91 mmol/l). W bronchofiberoskopii stwierdzono, że krtań, tchawica, ostroga główna były bez zmian, a drzewo oskrzelowe obustronnie drożne.

Po otrzymaniu dodatnich wyników posiewów z płwociny i wysięku z jamy otrzewnej w maju 2003r rozpoczęto leczenie przeciwpłukowe w zestawie: Isoniazyd (INH) 250 mg/dobę, Etambutol (EMB) 1000 mg 2 x w tygodniu, Streptomycyna (SM) 0,5



Rycina 3
Obraz histopatologiczny wycinków z sieci i wyrostka robaczkowego z obecnością ziarniny gruźliczej.
Image of histopathological preparations from peritoneum and appendix with presence of granulation.



Rycina 4
RTG klatki piersiowej obraz w chwili rozpoznania gruźlicy.
X-ray image in the moment of establishing diagnosis of tuberculosis.

mg co 2-dzień, Rifampicyna (RMP) 600 mg/dobę, które następnie zmieniono z powodu wyników badań laboratoryjnych wskazujących na toksyczne oddziaływanie leków na wątrobę – wzrost transaminazy asparaginowej (AspAT) z 19 U/L do 349.9 U/L. Ze względu na ciężki stan ogólny chorego dokonano również zmniejszenia dawek leków immunosupresyjnych. Od końca maja 2003 stwierdzono narastanie stopnia niewydolności nerki przeszczepionej (stężenie kreatyniny 4,2 mg/dl (369,00 μmol/l); 5,4 mg/dl (478,73 μmol/l)). Na początku czerwca 2003 r. chorego przekazano ponownie do Kliniki Transplantologii, gdzie wobec aktywnej

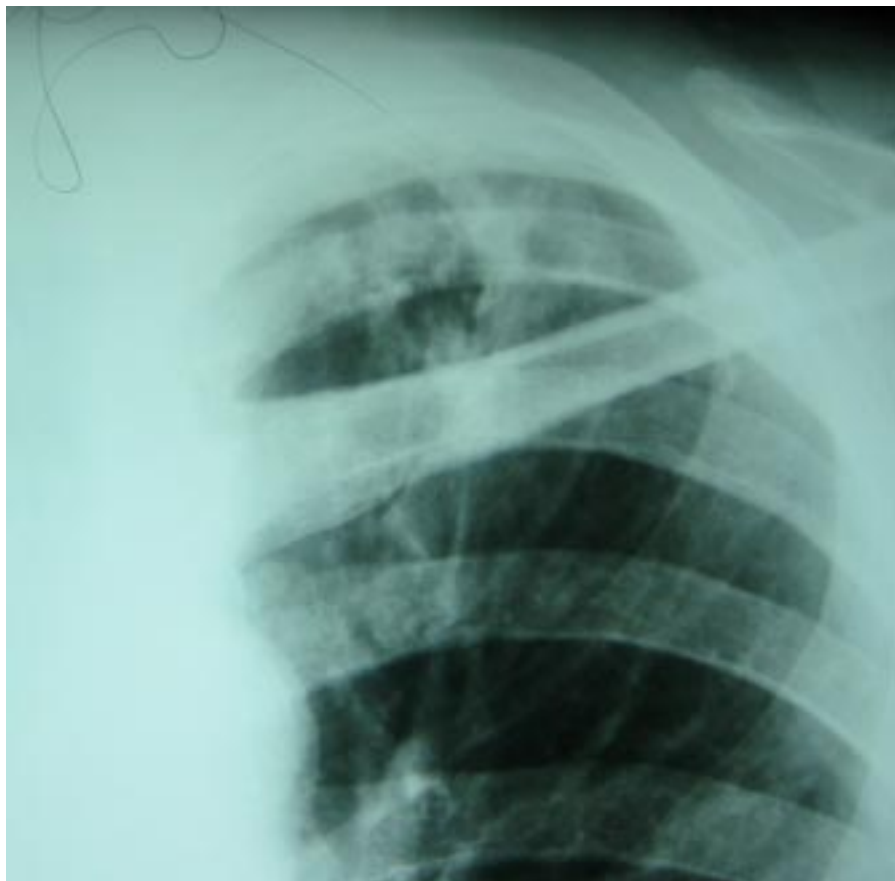
gruźlicy postaci brzusznej i płucnej oraz poważnego stanu ogólnego zrezygnowano z leczenia ostrego odrzucania pulsami sterydów i/lub przeciwciałami antylimfocytarnymi i chorego zakwalifikowano do usunięcia graftu. W badaniu histopatologicznym graftu potwierdzono cechy ostrego odrzucania. Po zabiegu kontynuowano leczenie przeciwprątkowe. W chwili wypisu stan pacjenta był zadawalający, tolerancja leków dobra, zabiegi hemodializ wykonywano 3 x w tygodniu po 4 godziny. Leki przeciwprątkowe chory otrzymywał do marca 2004. W kontrolnym obrazie radiologicznym klatki piersiowej potwierdzono znaczne cofnięcie się zmian w

polu górnym lewego płuca z pozostawieniem cieni o charakterze włóknistym.

Omówienie

Gruźlica jest poważnym zakażeniem oportunistycznym u chorych z przeszczepioną nerką. Częstość jej występowania waha się w zależności od czynników etnicznych i geograficznych od mniej niż 0,5% w USA, 0,5-5% w Europie, do nawet 15% w Indiach i krajach południowo-wschodniej Azji [6,7,11,12]. Prac dotyczących danych polskich jest niewiele. *Rowińska* i wsp. [16] podaje zbliżoną ilość chorych do danych europejskich. Wśród 1669 chorych z przeszczepionymi nerkami 33 zachorowało, co stanowiło 2%. Częstość gruźlicy wśród biorców przeszczepu jest 20-74 razy wyższa niż wśród ogólnej populacji [14,17]. Uważa się, że za tę zwiększoną częstość odpowiedzialne jest zmniejszenie odporności przeciwbakteryjnej spowodowane stałym przyjmowaniem leków immunosupresyjnych. *Afasever* i wsp. [1] na podstawie retrospektywnej obserwacji własnego materiału uważają, że leczenie immunosupresyjne mykofenolanem mofetilu i takrolimusem wiąże się ze zwiększonym zachorowaniem na gruźlicę w porównaniu do leczenia cyklosporyną i azatiopryną. Pierwsze objawy u naszego chorego pojawiły się po roku od przeszczepienia. Powszechnie uważa się, że najczęściej do zakażenia gruźlicą dochodzi do 5 lat po transplantacji [13]. *Jha* i wsp. podają jednak, że pierwsze objawy wskazujące na proces gruźliczy mogą pojawić się już w pierwszym roku, zaś *Lezaic* i wsp., analizując okres 10 lat stwierdzili wzrost procentowy występowania gruźlicy u biorców w przebiegu pierwszego roku od 2 do ponad 12% [5,9]. Podobne rezultaty przedstawiają lekarze amerykańscy [6].

Cechy kliniczne mogą być wieloznaczne, maskując rozpoznanie infekcji, a w dodatku u pacjentów po przeszczepieniu podanych immunosupresji pozapłucna postać jest częstsza niż postać płucna [17]. W roku obecnym ukazało się doniesienie o wystąpieniu nawet skórnej postaci gruźlicy [10]. W przypadku przedstawianego chorego dominującym miejscem procesu gruźliczego była otrzewna. Podobne umiejscowienie wskazuje *Kukura* i wsp. [7]. Postać rozszkana gruźlicy znacząco częściej występuje u chorych z przeszczepami (w 40%) w porównaniu do 0,6-1,4% w populacji ogólnej [14]. Zwykle ta postać objawia się gorączką nie wiadomego pochodzenia. W naszym przypadku głównym objawem była gorączka do 40 stopni, nie ustępująca po lekach przeciwgorączkowych, początkowo bez, a następnie z bólami brzucha, ogólnym osłabieniem wraz z narastającą niewydolnością nerki przeszczepionej oraz obrazem sugerującym guz wewnątrzotrzewnowy. Wyniki laparotomii potwierdziły proces gruźliczy otrzewnej. Na podstawie obrazu klinicznego, radiologicznego oraz posiewów bakteriologicznych potwierdzono również rozpoznanie gruźlicy naciekowej płuc. Leczenie gruźlicy u tych chorych właściwie nie różni się w porównaniu z leczeniem zasadniczym. Sugeruje się efektywny czas leczenia od conajmniej sześciu do dziewięciu miesięcy [2], jednakże wielu autorów zaleca przedłużenie tego okresu [3,14]. Nefrotoksyczność



Rycina 5
RTG klatki piersiowej. Obraz w chwili rozpoznania gruźlicy (powiększenie).
X-ray image in the moment of establishing diagnosis of tuberculosis (enlargement).



Rycina 6
Rtg klatki piersiowej – kontrolne zdjęcie po leczeniu gruźlicy.
X-ray image – control after the treatment of tuberculosis.

leków przeciwprątkowych, nasilona w przypadku nerki przeszczepionej, może być przyczyną przejściowego lub trwałego upośledzenia czynności graftu, a nawet jego utraty. Jednocześnie zagrażający życiu rozsiany proces gruźliczy może wymagać

zmniejszenia lub nawet zaprzestania leczenia immunosupresyjnego, co zazwyczaj prowadzi do ostrego odrzucania [2,8]. W przypadku naszego chorego, w obliczu bezpośredniego zagrożenia życia intensywnym zakażeniem swoistym podjęto decyzję o

zmniejszeniu immunosupresji, co pozwoliło na skuteczne opanowanie zakażenia gruźliczego, ale doprowadziło do utraty nerki przeszczepionej. Dalsze leczenie swoiste przebiegało już bez powikłań, w ścisłym skoordynowaniu z dializoterapią. Po 9-miesięcznym leczeniu przeciwgruźliczym nastąpiło całkowite cofnięcie zmian klinicznych oraz regresja zmian radiologicznych.

Chociaż chemioprophylaktyka jest ciągle dyskusyjną metodą zapobiegającą gruźlicy, to jednak wielu autorów uważa tę metodę za wskazaną w tej grupie chorych, szczególnie jeśli próba tuberkulinowa jest dodatnia [3,13].

Uważa się również, że zastosowanie INH może wiązać się z ryzykiem nefrotoksyczności [14]. U przedstawianego chorego nie zastosowano omawianej chemioprophylaktyki.

Gruźlica jest poważnym powikłaniem u biorców nerek. Rokowanie w gruźlicy u chorych po przeszczepieniu nerki jest poważne i obciążone wysoką śmiertelnością szczególnie w przypadku opóźnionego rozpoznania i leczenia. Dlatego w stanach gorączkowych o nieustalonej etiologii u osób leczonych przewlekłe lekami immunosupresyjnymi należy w różnicowaniu przyczyn gorączki uwzględnić nietypową i pozapłucną gruźlicę. Rozpoznanie ogniska zapalnego u osoby leczonej lekami immunosupresyjnymi jest nieraz trudne.

Autorzy wyrażają pogląd, że po stwierdzeniu gorączki o nieznannej etiologii u chorych leczonych lekami immunosupresyjnymi występują wskazania do szybszego wykonania badania TK jamy brzusznej pomimo braku objawów ze strony przewodu pokarmowego. Takie postępowanie pozwala wcześniej wykryć utajone ognisko i wyjaśnić przyczynę gorączki, co pozwala na szybkie rozpoznanie i leczenie brzusznej postaci gruźlicy.

Piśmiennictwo

1. **Atasever A., Bacakoglu F., Toz H. et al.:** Tuberculosis in renal transplant recipients on various immunosuppressive regimens. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005, 20, 797.
2. **Hall C.M, Wilcox P.A, Swanepoel C.R. et al.:** Mycobacterium Infection in Renal. *Transplant. Recipients.* *Chest* 1994, 106, 435.
3. **Higgins RM, Cahn A.P.Porter et al.:** Mycobacterium Infections after renal transplantation. *Q. J. Med.* 1991, 78, 145.
4. **Hussam A., Faraj S., Al Alousi et al.:** Renal Allograft Tuberculosis: A Case Report. *Ann. Saudi Medicine* 2002, 22, 346.
5. **Jha V, Sakhuja V, Gupta D. et al.:** Successful management of pulmonary tuberculosis in renal allograft recipients in a single center. *Kidney International* 1999, 56, 1944.
6. **Klote MM, Agodoa LY, Abbott K.:** Mycobacterium tuberculosis infection incidence in hospitalized renal transplant patients in the United States, 1998-2000. *Am. J. Transplant.* 2004, 4, 1523.
7. **Kukura S, Viklicky O, Rudis J, et al.:** An unusual manifestation of tuberculosis in a female patient after kidney transplantation. *Case report. Vnitr. Lek.* 2003, 49, 73.
8. **Kunimoto D, Warman A, Beckon A et al.:** Severe Hepatotoxicity Associated with Rifampin-Pyrazinamide Preventative Therapy Requiring Transplantation in an Individual at Low Risk for Hepatotoxicity. *Clin. Infect. Dis.* 2003, 36, 158.
9. **Lezaic V., Radivojevic V., Radosavljevic R. et al.:** Does tuberculosis after kidney transplantation follow the trend of tuberculosis in general population? Re-

nal Failure 2001, 23, 97.

10. **Mori N., Yokoyama S., Tsutahara K. et al.:** A case report of skin tuberculosis after living renal transplantation. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2006, 97, 60.
11. **Munoz P., Rodriguez C., Bouza E.:** Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin. Infect. Dis* 2005, 40, 581.
12. **Park Y.S., Choi J.Y., Cho C.H. et al.:** Clinical outcomes of tuberculosis in renal transplant recipients. *Yonsei Med. J.* 2004, 45, 865.
13. **Queipo J.A, Broseta E., Santos M, et al.:** Mycobacterial infection in a series of 1261 renal transplant recipients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2003, 9, 518.
14. **Quinbi W.J., Al-Sibai M.B., Taher S. et al.:** Mycobacterial infection after renal transplantation. Report of 14 cases and review of the literature. *QJM* 1990, 77, 1039.
15. **Rifkind D., Marchioro T.L., Waddell W.R. et al.:** Infectious diseases associated with renal transplantation. *JAMA* 1964, 17, 397.
16. **Rowińska D., Durlik M., Gradowska L. i wsp.:** Gruźlica chorych po przeszczepieniu nerki. *Pneum. Alergo. Pol* 1994, 62, 272
17. **Singh N., Paterson D.L.:** Mycobacterium tuberculosis infection in solid organ transplant recipients: impact and implication for management. *Clin. Infect. Dis* 1998, 27, 1266.