

Invazivní kandidóza jako život ohrožující komplikace u dítěte s akutní lymfoblastickou leukemií

MUDr. Gabriela Matznerová¹, MUDr. Mgr. Tomáš Kuhn, MBAce^{1,2}, MUDr. Bohumír Blažek¹,
MUDr. Tomáš Zaoral, Ph.D.^{1,2}, Mgr. Radim Dobiáš, Ph.D.^{3,4}, doc. MUDr. Michal Hladík, Ph.D.^{1,2}

¹Klinika dětského lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

²Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

³Oddělení bakteriologie a mykologie, Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě

⁴Katedra biomedicínských oborů, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Akutní lymfoblastická leukemie (ALL) je nejčastějším maligním nádorovým onemocněním v dětském věku. Léčba ALL je založena na kombinované chemoterapii. Trvalého vyléčení lze v dnešní době dosáhnout až u 90 % pacientů. Onemocnění často doprovází řada komplikací. Mezi nejčastější komplikace patří bakteriální a mykotické infekce způsobené běžnými i oportunními patogeny. Mykotické infekce tvoří až 40 % všech infekčních komplikací. Presentujeme případ dvouletého děvčátka asijského původu s projevy invazivní kandidózy diagnostikované během indukční fáze léčby ALL komplikovaného život ohrožujícím multiorgánovým selháním.

Klíčová slova: akutní lymfoblastická leukemie, děti, léčba, infekční komplikace, invazivní mykotické infekce.

Invasive candidiasis as a life-threatening complication in a child with acute lymphoblastic leukemia

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) represents 25 % of childhood tumors and it's the most frequent cancer in children. ALL treatment is based on combined chemotherapy. Long-lasting treatment is now achieved in up to 90 % of patients. The disease is accompanied by a number of complications. The most prevalent complications include bacterial and fungal infections caused by common and opportunistic pathogens. Fungal infections make up 40 % of all infectious complications. We present the case of a 2-year-old girl of Asian origin with manifestations of invasive candidiasis diagnosed during the induction phase of treatment of ALL complicated by life-threatening multiorgan failure.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, children, treatment, infectious complications, invasive fungal infections.

Úvod

Akutní lymfoblastická leukemie (ALL) tvoří jednu čtvrtinu zhoubných dětských nádorů a je tak nejčastějším maligním nádorovým onemocněním v dětském věku. Incidence ALL je 4–5 nových případů/100 000 dětí za rok. Nejčastěji onemocní tímto typem leukemie děti ve věku 2–6 let. Častěji bývají postiženi chlapci (M:Ž – poměr 1,2:1). Jedná se o onemocnění ze skupiny maligních lymfoproliferací,

vznikající opakovaným poškozením genetické výbavy lymfoidního prekursoru, které vede k zástavě diferenciaci a apoptózy při pokračující proliferaci. Změna některé z buněk na nádorovou je obvykle důsledkem chromozomálních poruch nebo mutací v její genetické informaci. Příčina mutace není přesně známa, většinou jde o kombinaci genetické predispozice a vnějších faktorů. Zpravidla je však příčina neznámá. Onemocnění vzniká

v kostní dřeni a kvůli jejímu velmi dobrému cévnímu zásobení se šíří do periferních tkání a orgánů. 85 % ALL v dětském věku vychází z prekursorů B-lymfocytů (B-ALL) (1).

Počáteční příznaky leukemie mohou napodobovat řadu jiných onemocnění. Pokud se jich ale objeví více najednou, déle přetrvávají nebo se vracejí, měly by vzbudit podezření.

Nejčastější příznaky, se kterými děti přichází, jsou celková slabost a bledost jako



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Gabriela Matznerová, gabriela.matznerova@fno.cz
Klinika dětského lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1 790/5, 708 52 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Pediatr. praxi 2021; 22(5): 342–345
Článek přijat redakcí: 19. 7. 2021
Článek přijat k publikaci: 10. 8. 2021

projevy anémie, probíhající febrilní infekční onemocnění často špatně reagující na antibiomatickou terapii jako projev neutropenie a krvácivé projevy (hematomy, sufuze, petechie) v důsledku trombocytopenie. Dalším příznakem jsou stěhovavé bolesti kostí, typicky dolních končetin, ramenního kloubu a páteře. Asi v polovině případů je přítomna lymfadenopatie v nejrůznějších lokalizacích. Zpravidla bývá přítomna hepatomegalie nebo splenomegalie. Krátký souhrn naleznete v tabulce 1 (2).

Základem diagnostiky je vyšetření krevního obrazu, ve kterém zpravidla bývá normocytární anémie, neutropenie a trombocytopenie. Celkový počet bílých krvinek může být zvýšený, snížený nebo i v normálních mezích. V některých případech bývá již v diferenciálním rozpočtu bílých krvinek v periferní krvi zachycena přítomnost maligních blastů. Základní diagnostickou metodou je punkce kostní dřeně. V kostní dřeni nacházíme uniformní populaci lymfoblastů, která představuje často až 80–90 % jaderných buněk (2).

Léčba ALL u dětí je založena na kombinované chemoterapii a trvalého vyléčení bývá dosaženo až u 90 % pacientů (2). Chemoterapie, sestávající z intenzivní a udržovací fáze léčby, trvá celkem dva roky. Výjimečně, v případě postižení CNS, se v léčbě ALL využívá radioterapie. Transplantace krvetvorných buněk je vyhrazena pro vzácné případy, jako je refrakterní a relabující ALL (10).

Onemocnění bývá doprovázeno řadou komplikací, které mohou být způsobeny jak nemocí samotnou, tak náročnou léčbou. Mnoha komplikacemi si prošla i naše pacientka.

Kazuistika

Dvouleté děvčátko asijského původu bylo přijato na začátku května 2019 ihned po příletu do ČR pro rozvoj četných hematomů. Vstupní vyšetření ještě v nemocnici v Hanoji odhalilo trombocytopenii $13 \times 10^9/l$ a stav dívky vyžadoval podání 1 transfúzní jednotky (TU) trombokoncentrátu před odletem. Ve vstupním krevním obraze jsme našli těžkou trombocytopenii ($5 \times 10^9/l$), anémii (Hb 84 g/l) a 28 % blastických elementů při celkovém počtu leukocytů $12 \times 10^9/l$. Biochemické vyšetření prokázalo vyšší hladinu kyseliny

Tab. 1. Nejčastější příznaky akutní lymfoblastické leukemie u dětí (1)

Nejčastější příznaky ALL u dětí	Frekvence jejich výskytu při diagnóze
Infekce	40–60 %
Hepatomegalie	40–60 %
Splenomegalie	30–50 %
Bolesti kostí	30–50 %
Anémie	40–60 %
Trombocytopenie	70–80 %
Lymfadenopatie	30–50 %

močové ($306 \mu\text{mol/l}$) a laktátdehydrogenázy ($9,8 \mu\text{kat/l}$). Po punkci kostní dřeně jsme stanovili diagnózu akutní lymfoblastické leukemie a zahájili indukční fázi léčby dle protokolu AIEOP BFM ALL 2017. Při lumbální punkci v době diagnózy nebyla v mozkomíšním moku biochemická ani cytologická odchylka. Iničiální hyperhydratace v rámci prevence tumor-lysis syndromu proběhla bez komplikací. V prvním týdnu léčby byl zaveden centrální žilní katetr (CŽK). Třetí den hospitalizace dívka přišla do kontaktu s varicelou. Do 72 hodin od kontaktu jsme aplikovali imunoglobulin Varitect s následným třítydenním podáváním Herpesinu i. v.

Po předchozí aplikaci trombokoncentrátu a profylaktické dávce antibiotik extrahoval stomatolog desátý den léčby 11 kariézních zubů. Po zákroku přetrvávalo silné krvácení z rány s nutností orotracheální intubace a další péče na Oddělení pediatrické resuscitační a intenzivní péče (OPRIP). Krvácení bylo zastaveno tamponádou alveolárního lůžka, podáním hemostyptik a trombokoncentrátu. Po stabilizaci stavu a překladu na standardní oddělení postupně docházelo k elevaci CRP, febriliím, rozvoji těžké stomatitidy a cheilitidy s následnou intolerancí per os příjmu. Vzhledem k těžké neutropenii jsme nasadili dvojkombinaci antibiotik piperacilin/tazobactam s amikacinem a dále empirickou antimykotickou léčbu mikafunginem. Závažná ulcerující stomatitida vyžadovala analgetizaci a parenterální výživu all-in-one vaky (AIO vaky). Aplikace chemoterapie nadále probíhala dle protokolu pro indukční léčbu ALL.

Devatenáctý den hospitalizace došlo u dívky ke vzniku sepse. Kultivace CŽK potvrdila pozitivní nález kvasinek (posléze určeno agens *Candida krusei*). K mikafunginu jsme proto dle citlivosti přisadili amfotericin B. Následující den se dívčin stav výrazně zhoršil. Pro známky tyfilitidy a zhoršení oxygenace by-

la přeložena na OPRIP. Chemoterapii jsme proto 22. den v indukční fázi přerušili. Postupně progredovala tachydyspnoe se zvyšujícími se nároky na O_2 , RTG plic odhalil obraz ARDS (acute respiratory distress syndrome, syndrom akutní dechové tísně). Stav progredoval do respiračního selhání s nutností intubace a agresivní umělé plicní ventilace (UPV), která byla po 10 hodinách konvertována na vysokofrekvenční umělou plicní ventilaci (HFOV – high frequency oscillatory ventilation) k zajištění adekvátní oxygenace. Pro rozvoj syndromu systémové zánětové odpovědi (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) a syndromu multiorgánové dysfunkce (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) s oběhovým selháním při septickém šoku dívka vyžadovala vazopresorickou a inotropní terapii. Rozvoj oligurie a pozitivní tekutinové bilance při počínajícím akutním ledvinovým selháním (acute kidney injury, AKI) v rámci MODS vyžadoval zahájení kontinuální eliminace CVVHD (kontinuální veno-venózní hemodialýza), pro oběhové selhání s vzestupem cytokinů byla zařazena do CVVHD highfluxová kapilára a hemoabsorbční kapsle (Cytosorb) v celkové délce 72 hodin. K extubaci jsme přistoupili po 14denní umělé plicní ventilaci (UPV). Později se však znovu objevila tachydyspnoe, tachykardie, desaturace na kyslíkové terapii a prohlubování dušnosti. Pro podezření na edém plic jsme proto přistoupili opět k intubaci. Při intubaci došlo k bradykardii, desaturaci, byla nutná krátce nepřímá srdeční masáž s podáním adrenalinu. Rozvinul se edém plic s nutností opětovné agresivní ventilace a následně HFOV. Pro nemožnost extubace při tachyfyaxii a silně vyjádřeném syndromu z odnětí opiátů byla provedena tracheostomie (TCHST).

Stabilizovaný stav pacientky po extubaci nám později umožnil doplnit zobrazovací vyšetření ke zjištění rozsahu mykotického postižení vnitřních orgánů. HRCT (high resoluti-

on CT) vyšetření plic potvrdilo mnohočetné tenkostěnné cysty oboustranně (obrázek 2). Jelikož následně provedená bronchoskopie s bronchoalveolární laváží (BAL) nepotvrdila mykotickou příčinu, svědčily známky poškození plic nejspíše pro barotrauma po HFOV.

Ultrazvukové vyšetření břicha prokázalo difúzně rozestátá drobná anechogenní ložiska v parenchymu sleziny (obrázek 1). Na mírně zvětšených játrech jsme našli podobný obraz jako na slezině odpovídající pravděpodobně mykotické infiltraci. Pro ni svědčila velmi pomalu klesající koncentrace (1-3)- β -D-glukanu v séru pacientky. Nález byl potvrzen provedením magnetické rezonance (MR) břicha.

Po 1,5měsíční UPV jsme dívku postupně převedli na spontánní ventilaci a následně zrušili tracheostomii. Po celkovém zlepšení stavu a ukončení parenterální nutrice jsme znovu zahájili chemoterapii.

V této fázi rekonvalescence dominovaly středně zvýšené hodnoty zánětlivých parametrů a intermitentní febrilie. Těmito příznaky se projevuje Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS), tedy stav odpovídající obnově funkcí leukocytů a imunitního systému. Ke zvládnutí těchto projevů byla nutná dlouhodobá kortikoidní terapie (methylprednisolon i.v., posléze prednison p.o.) souběžně s pokračující antimykotickou léčbou (4).

Klinický stav se upravoval jen pozvolna, v řádu týdnů až několika měsíců. Zmírňovaly se intermitentní febrilní špičky, CRP v séru postupně klesalo, stejně jako hladina zpočátku vysokého (1-3)- β -D-glukanu (pokles z maxima 900 na 350 pg/ml), pravidelně monitorovaný galaktomanan v séru byl opakovaně negativní.

Následně došlo k ukončení indukční fáze léčby. Punkce kostní dřeně potvrdila remisi onemocnění. Po splnění kritérií následovala konsolidační a udržovací fáze léčby, která již probíhala bez závažných komplikací.

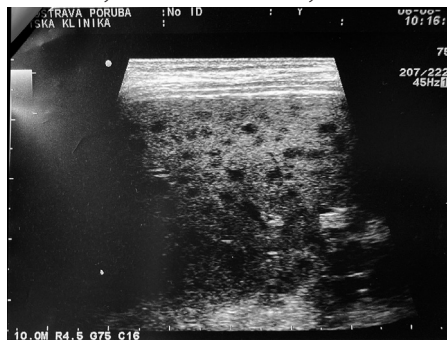
Během hospitalizace jsme zavedli několik cévních vstupů – ČŽK, PICC (periferně implantovaná centrální kanyla) a arteriální katétr, které byly opakovaně odstraňovány pro kolonizaci a rozvoje katérových sepsí.

Kandidová sepe (etiologicky *Candida krusei*) léčená postupně řadou antimykotik

Tab. 2. Základní diagnostika při podezření na diseminovanou mykotickou infekci (3)

Základní diagnostika při podezření na diseminovanou mykotickou infekci
CRP, procalcitonin
Hemokultura, galaktomanan, (1-3)- β -D-glukan
Ultrazvuk/MRI jater a sleziny
CT plic – při podezření na plicní mykózu (negativní RTG snímek plic nevylučuje mykózu)
Bronchoalveolární laváž (BAL) – při nálezů na CT plic, vzorek BAL odeslat na mikroskopii, kultivace, PCR
Oční vyšetření – k vyloučení endoftalmitidy
Sledovat koncentrace galaktomananu, (1-3)- β -D-glukanu v séru do normalizace 1–2x týdně v průběhu antimykotické léčby

Obr. 1. Mykotická infiltrace sleziny



(micafungin, amfotericin B, anidulafungin, vorikonazol, posakonazol, kaspofungin) se komplikovala bakteriální sepsí (etiologicky *Staphylococcus epidermidis*, *S. hominis*) a vyžádala si léčbu řadou širokospektrých antibiotik (piperacilin/tazobactam, amikacin, meropenem, vankomycin, sulbaktam, cefuroxim, teikoplanin).

Intenzivní rehabilitační péče postupně umožnila samostatnou chůzi. Bez zvýšených teplot a s negativními zánětlivými parametry jsme pacientku začátkem října 2019 po pěti-měsíční léčbě propustili domů.

S ohledem na přetrvávající známky chronické invazivní kandidózy pokračovala po propuštění každodenní ambulantní i.v. aplikace anidulafunginu. Na ultrazvukovém vyšetření sleziny a jater jsou patrné hyperechogenní ohraničené struktury, které odpovídají chronickým jizvám parenchymu po mykotické infekci. Po odeznění pozitivit zánětlivých projevů a vymizení (1-3)- β -D-glukanu v krvi byla antimykotická terapie po deseti měsících od zahájení léčby ukončena.

Diskuze

ALL je nejčastějším maligním nádorovým onemocněním v dětském věku. Trvalého vyléčení lze v dnešní době dosáhnout až u 90 % pacientů (2).

ALL vyvolává střední až těžký stupeň imunosuprese. Pacienti jsou více náchylní

Obr. 2. Mnohočetné tenkostěnné cysty plic bilaterálně na HRCT plic



zejména k bakteriálním a mykotickým infekcím. Mykotické infekce způsobené plísněmi a kvasinkami tvoří až 40 % všech infekčních komplikací (3, 4). Z mykotických infekcí jsou nejčastější aspergilové a kandidové infekce (původci *Candida albicans* a *non-albicans*). Druhy *non-albicans* nyní tvoří asi 40–60 % případů invazivní kandidózy a hematogenně šířené kandidové infekce (kandidemie) (4, 5, 6).

Důsledkem kandidemie při invazivní kandidóze je diseminace kvasinkových buněk krevním řečištěm a poškození vnitřních orgánů. Invazivní kandidóza je spojena s mortalitou u 40–50 % dospělých pacientů, zatímco u dětí je mortalita 20 % (5, 6, 7).

Rizikovými faktory pro vznik invazivní kandidózy jsou imunokompromitovaný pacient, neutropenie, přítomnost centrálního žilního katétru, dlouhodobé užívání širokospektrých antibiotik a rozsáhlé poškození sliznice gastrointestinálního traktu. Infekční kmen je obvykle součástí kolonizující flóry hostitele. Průnik sliznicí gastrointestinálního traktu je pravděpodobně nejběžnějším mechanismem vstupu do krevního oběhu. Klinické studie prokázaly, že kolonizace katétrů druhy rodu *Candida* je nezávislým prediktorem kandidemie (5, 8).

Klinické projevy kandidemie mohou být k nerozeznání od těžké bakteriální infekce. Diseminovaná kandidemie může vést k viscerálním mikroabscesům v různých orgánech, jako

jsou játra, slezina, ledviny, plíce, mozek a srdce, což někdy vede k multiorgánovému selhání. Hepatosplenické postižení je nejčastější (5). U naší pacientky s největší pravděpodobností tato mykotická infekce vyústila v postižení sleziny.

Základní diagnostiku při podezření na mykotickou infekci uvádíme v tabulce 2.

Při podezření na invazivní mykotickou infekci (invasive fungal infection, IFI) by měly být u pacienta odstraněny všechny invazivní vstupy a zahájena empirická antimykotická terapie. Zahajujeme ji zpravidla u pacientů ve febrilní neutropenii po 96 hodinách při širokospektré léčbě antibiotiky a nejasném původci infekce, při recidivě teplot a přetrvávající elevaci CRP (3). Několik studií ukázalo, že včasné zahájení antimykotické léčby zvyšuje šanci na přežití. Dle českých i zahraničních doporučení se za nejvhodnější lék v této indikaci považuje podávání amfotericinu B event. echinokandinů. Po průkazu patogenu se pak nasadí cílená antimykotická terapie (3, 9).

Antifungální látky dostupné pro léčbu kandidových infekcí u pediatrických pacientů jsou amfotericin B, echinokandiny a azoly (flukonazol, vorikonazol, posakonazol). Amfotericin B je fungicidní a je dobře účinný na všechny kandidy, nicméně vůči aspergiovým infekcím má pouze statický efekt. Je

schválen pro empirickou antifungální léčbu febrilní neutropenie. Echinokandiny (kaspo-fungin, mikafungin, anidulafungin) jsou fungicidní látky, a zvláště působí proti kandidám a také aspergilům. Jsou zároveň schválenými léky pro empirickou léčbu febrilní neutropenie. Azolová antimykotika mají v případě invazivní kandidózy na oportunního patogena pouze statický účinek. Flukonazol je dobře účinný na druhy *C. albicans*, zatímco jeho účinnost u druhů *non-albicans* (*C. krusei*, *C. glabrata*) je omezená díky přirozeným nebo získaným rezistencím na toto antimykotikum. Vorikonazol a posakonazol jsou účinné na oba druhy kvasinek (3, 5, 9).

Délka léčby se řídí mírou invazivity infekce, klinickou a laboratorní odpovědí (negativita tří hemokultur po dobu 14 dnů) a celkovým zlepšením klinického stavu a stavu imunity (odeznění neutropenie). Léčba invazivní infekce s postižením orgánů obvykle trvá několik měsíců do vymizení lézí, někdy může vyžadovat i chirurgický zákrok (3).

Dle českých i zahraničních doporučení a studií lze incidenci IFI u dětí ve vysokém riziku preventivně ovlivnit pomocí profylaktické antimykotické léčby. Dle současného doporučení se v rámci profylaktické léčby používá jako základní lék flukonazol (3, 9).

Antimykotická léčba může být komplikována dysregulací imunitní odpovědi, rozvojem tzv. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS). Klinicky se tento stav projevuje jako recidiva infekce (vysoké teploty, vzestup CRP, zvýraznění ložisek na zobrazovacích vyšetřeních), objevující se několik dnů po obnově funkcí imunitního systému. Léčba spočívá v podávání imunosupresivní léčby (např. methylprednisolon i.v., posléze prednison p.o.) řádově po dobu několika týdnů s postupným snižováním dávky (4).

Závěr

IFI u dětských hematologických pacientů jsou navzdory pokrokům v prevenci, diagnostice a léčbě nadále příčinou morbidit i mortality. K mykotickým infekcím jsou nejvíce náchylní pacienti v průběhu intenzivní chemoterapie. Incidenci IFI u dětí lze preventivně ovlivnit pomocí profylaktické antimykotické léčby. Dle současného doporučení se používá v profylaxi jako základní lék flukonazol. Při podezření na IFI by měly být u pacienta odstraněny všechny invazivní vstupy a zahájena empirická antimykotická terapie. Za nejvhodnější lék se v této indikaci považuje amfotericin B případně echinokandiny (3, 8).

LITERATURA

1. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, et al. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015; 2752 s.
2. Starý J. Akutní leukemie u dětí. Onkologie 2010; 4(2): 120–124.
3. Sedláček P, Chrenková V, Keslová P, et al. Doporučení pro cílenou antimykotickou terapii invazivní mykotické infekce v dětské hemato-onkologii. Onkologie 2015; 9(3): 129–134.
4. Dellièvre S, Guery R, et al. Understanding Pathogenesis and Care Challenges of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Fungal Infections. Journal of Fungi. 2018; 4(4): 139 s.
5. Verma SP, Dubashi B, et al. A case of pediatric acute lymphoblastic leukemia with invasive candidiasis: short review. Indian journal of hematology & blood transfusion: an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion. 2014; 1: 101–104.
6. Mantadakis E, Tragiannidis A. Invasive Fungal Infections in the Pediatric Intensive Care Unit. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2019; 9.
7. Ostrosky-Zeichner L, Al-Obaidi M. Invasive Fungal Infections in the Intensive Care Unit. Dis Clin North Am. 2017; 7: 475–487.
8. Fortún J, Gioia F. Invasive candidiasis in the neutropenic patient. Rev Esp Quimioter. 2017; 9: 22–25.
9. Pappas GP, Kauffman AC, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. [Online] 2016. <https://academic.oup.com/cid/article/62/4/e1/2462830>.
10. Říha P. Transplantace kmenových buněk krvetvorby v terapii akutní lymfoblastické leukémie v dětském věku. Československá pediatrie 2015; 70(2): 114–123.