

ANGIOINVAZIVNÍ PLICNÍ ASPERGILÓZA PŘI KORTIKOTERAPII

ANGIOINVASIVE PULMONARY ASPERGILLOSIS DEVELOPED IN THE COURSE OF CORTICOTHERAPY

kazuistika

Lukáš Hrdina¹
Eva Čecháková¹
Filip Čtvrtlík¹
Stanislav Buřval¹
Barbora Remeníková¹

¹Radiologická klinika LF UP a FN,
Olomouc

Přijato: 15. 8. 2012.

Korespondenční adresa:

MUDr. Lukáš Hrdina
Radiologická klinika FN
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: lukas.hrdina@post.cz

SOUHRN

Hrdina L, Čecháková E, Čtvrtlík F, Buřval S, Remeníková B. Angioinvasivní plicní aspergilóza při kortikoterapii

Plicní aspergilóza patří mezi zánětlivá onemocnění způsobená houbami rodu *Aspergillus*. V závislosti na stavu imunitního systému a plicního parenchymu nemocného existují invazivní, semi-invazivní a neinvazivní formy onemocnění. V diagnostice tohoto onemocnění hrají hlavní úlohu prostý rentgenový snímek hrudníku a HRCT plic. Prezentujeme kazuistiku pacienta s nově diagnostikovaným high-grade gliomem mozku, u kterého se v důsledku antiedematózní terapie kortikoidy rozvinula invazivní plicní aspergilóza včetně mimoplicní diseminace.

Klíčová slova: aspergilóza, HRCT plic, kortikoterapie, prostý snímek hrudníku.

SUMMARY

Hrdina L, Čecháková E, Čtvrtlík F, Buřval S, Remeníková B. Angioinvasive pulmonary aspergillosis developed in the course of corticotherapy

Pulmonary aspergillosis belongs to inflammatory diseases caused by *Aspergillus* spp. Invasive, semi-invasive and non-invasive forms of the disease exist depending on the level of immunity and possible impairment of pulmonary parenchyma. Chest X ray and lung HRCT play the key role in the diagnostics of this disease. We present a patient with newly discovered high grade glioma of the brain, who had contracted invasive pulmonary aspergillosis due to antiedematous corticotherapy.

Key words: aspergillosis, lung HRCT, corticotherapy, chest X-ray.

ÚVOD

Plicní aspergilóza patří mezi zánětlivé postižení plicního parenchymu mykotického původu, které je způsobeno všudypřítomnou vláknitou houbou rodu *Aspergillus*, nejčastěji jde o *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* a *Aspergillus niger* (1). Charakter postižení plicního parenchymu závisí na stavu imunitního systému hostitele a možném základním onemocnění plicního parenchymu.

U pacientů s imunodeficitem se vyskytuje invazivní plicní aspergilóza, která je nejzávažnější a nejčastější formou onemocnění. Její incidence i incidence ostatních invazivních mykóz v posledních dekádách vzrůstá v důsledku široké-

ho užití chemoterapie a imunosupresivní léčby (2). Může jít o angioinvasivní nebo vzácnější bronchoinvasivní typ postižení. Alergická bronchopulmonální aspergilóza se vyskytuje u imunokompetentních pacientů, jedná se o hypersenzitivní reakci na přítomnost aspergilového antigenu v dýchacích cestách, postihuje nejčastěji pacienty s astmatem nebo cystickou fibrózou (2). Řadí se mezi neinvazivní formy onemocnění a projevuje se tvorbou centrálních bronchiektázií.

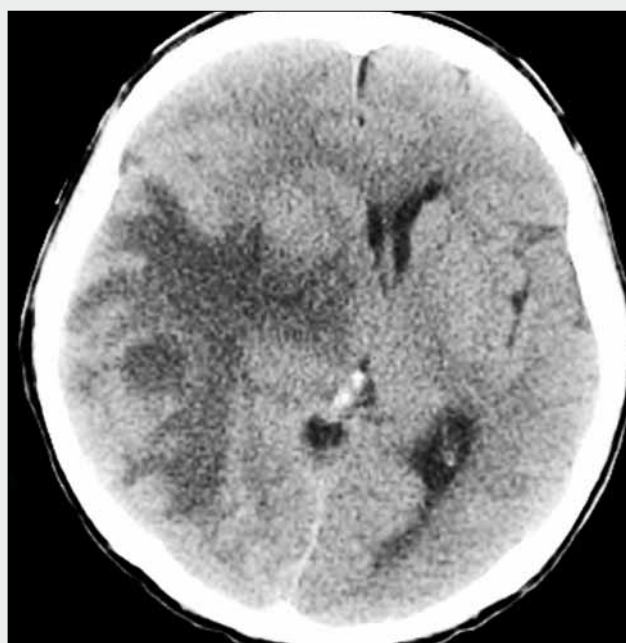
Další neinvazivní formou onemocnění je aspergilom. Toto onemocnění postihuje pacienty s preformovanou dutinou v plicním parenchymu, která je osídlena patogeny. Jde o ku-



▲ Obr. 1

Obr. 1. Prostý snímek hrudníku, vstupní vyšetření – věku přiměřený nálezn

Fig. 1. Chest X-ray, first examination – finding adequate to the age



▲ Obr. 2

Obr. 2. CT mozku, vstupní vyšetření, nativně – kulovitá tumorózní formace vpravo temporálně s vazogenním perifokálním edémem v bílé hmotě fronto-temporo-parietálně, přesun středočárových struktur doleva, útlak pravé postranní komory

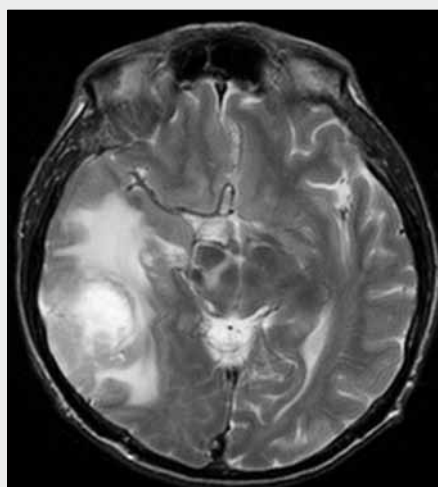
Fig. 2. Brain CT, first examination, without contrast – spherical mass in right temporal lobe with perifocal vasogenous oedema in the white matter, midline shift, compression of the right lateral ventricle

lovitou strukturu v dutině tvořenou mykotickým myceliem, záánětlivými buňkami, fibrinem a tkáňovou drtí (1).

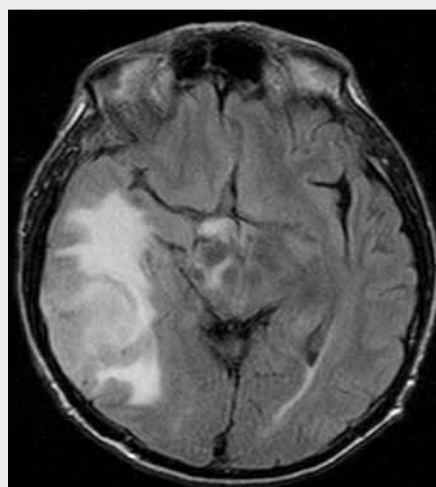
Jako semi-invazivní forma onemocnění se pak označuje chronická nekrotizující aspergilóza postihující pacienty s chronickým plicním onemocněním nebo mírným imuno-

deficitem, typickým nálezem u této formy jsou rozsáhlé konsolidace a fibrotizace s predilekcí v horních lalocích plic.

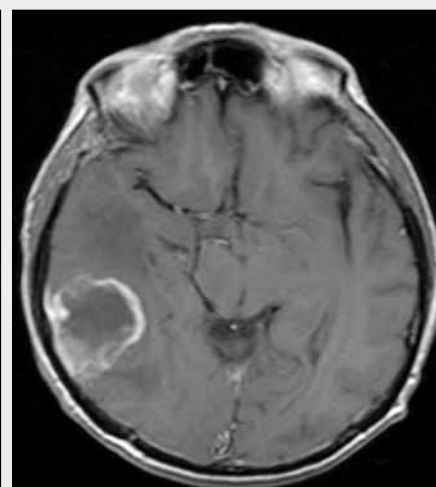
Prezentujeme kauzistiku pacienta léčeného vysokými dávkami kortikoidů, u kterého se vyvinula invazivní forma aspergilózy, která měla pro tohoto pacienta fatální následky.



▲ Obr. 3A



▲ Obr. 3B



▲ Obr. 3C

Obr. 3. MR mozku, vstupní vyšetření (A – T2; B – FLAIR; C – T1 postkontrastně) – kulovitá tumorózní formace vpravo temporálně hypersignální v T2 a FLAIR, po aplikaci k.i. patrný sytící se nepravidelný lem této tumorózní formace, dle MR obrazu se nejspíše jedná o high-grade gliom

Fig. 3. Brain MRI, first examination (A – T2; B – FLAIR; C – contrast enhanced T1) – spherical mass in right temporal lobe hyperintense on T2 and FLAIR. Irregular enhancement of the rim on postcontrast images suggests high-grade glioma

KAZUISTIKA

Šedesátisedmiletý muž přichází počátkem roku 2009 na Oddělení urgentního příjmu Fakultní nemocnice v Olomouci pro poruchy chůze trvající asi 3 dny. Pacient dále pociťuje mírné difuzní bolesti hlavy, měl i mírně zvýšenou teplotu. Jeho příbuzní u něho pozorují zhoršení řeči. Pacient se dosud s ničím dlouhodobě neléčil, je nekuřák, alkohol pije příležitostně.

Při objektivním vyšetření bylo zjištěno zpomalené psychomotorické tempo, dysartrie, pokles levého koutku, pacient je omezeně mobilní pro slabost levostranných končetin, při chůzi napadá na levou stranu. Po interní stránce je kardiopulmonálně kompenzovaný, eupnoický, bez cyanózy.

Při laboratorních vyšetřeních nebyly prokázány abnormality, množství bílých krvinek i procentuální zastoupení jednotlivých typů buněk bílé řady bylo v normě.

Vstupně byl proveden prostý rentgenový snímek hrudníku (obr. 1) s věku přiměřeným nálezem a nativní CT vyšetření mozku (obr. 2). Při CT vyšetření byla prokázána tumorózní expanze vpravo temporálně. Druhý den byla provedena magnetická rezonance mozku s gadoliniovou kontrastní látkou (obr. 3), při které byla potvrzena tumorózní expanze vpravo temporálně charakteru high-grade gliomu. Exstirpace tumoru byla naplánována za 5 týdnů a pacient byl mezitím přijat na neurologickou kliniku k antiedematózní terapii Dexamethasonem v dávce 8 mg 3krát denně.

Během hospitalizace na neurologické klinice se u pacienta objevuje respirační infekť charakterizovaný produktivním kašlem s expektorací hnisavého, někdy i narůžovělého sputa, pacient je bez teplot, bez dušnosti či bolestí na hrudi. Objektivně je zjištěno oslabené dýchání vlevo bazálně s jemnými chrůpky a třecím šelestem. Ke změnám dochází i v diferenciálním krevním obrazu, kde nacházíme pokles lymfocytů na 5 % a naopak vzestup neutrofilů na 90 %. Byl proveden kontrolní prostý snímek hrudníku (obr. 4) v odstupu 4 týdnů od vstupního snímku, který prokázal víceložiskové oboustranné postižení plicního parenchymu a vzhledem ke kortikoterapii bylo vysloveno podezření na mykotické postižení.

Vedle těchto respiračních obtíží dochází také k progresi neurologických příznaků, a proto bylo provedeno kontrolní MR mozku s kontrastní látkou (obr. 5), které prokázalo stacionární velikost expanze vpravo temporálně. Nově však bylo nalezeno 5 okrsků zvýšené intenzity signálu ve FLAIR zobrazení, s restrikcí difuze v difuzně vážených obrazech. Největší okrsky byly patrné vlevo frontálně v subkortikální bílé hmotě a v pravé mozečkové hemisféře.

Od chirurgického řešení tumorózní expanze mozku bylo pro celkové zhoršení stavu dočasně upuštěno a byla indikována stereotaktická biopsie z největších ložisek v mozku. Biopsie prokázala anaplastický astrocytom grade III. v místě původního ložiska vpravo temporálně a v nově objevených ložiscích byla prokázána nekrotická tkáň disperzně prostoupená mykotickými mikroorganismy typu *Aspergillus*.

Po stereotaktické biopsii dochází k dalšímu zhoršení stavu pacienta s dušností a poklesem saturace na 87 %, na prostém snímku hrudníku byl prokázán tenzní pneumotorax s přesunem srdečního stínu doprava a bylo doplněno HRCT plic 6 týdnů po přijetí (obr. 6) s obrazem typickým pro invazivní mykózu. Stav pacienta se poté nadále zhoršuje, dochází k rozvratu vnitřního prostření a následně k úmrtí pacienta 8 týdnů po zahájení kortikoterapie.



▲ Obr. 4

Obr. 4. Prostý snímek hrudníku, kontrolní (odstup od vstupního snímku 4 týdny) – kulovité neostře ohraničené ložiskové stíny vlevo bazálně a v horním plicním poli, vpravo ve středním plicním poli dva prstenčité stíny s centrálním rozpadem, obraz má charakter mykotického postižení

Fig. 4. Chest X-ray, follow-up examination (4 weeks after the first examination) – spherical focal shadows in the apex and basis of the left lung, ring like shadows with central necrosis in middle lung field of the right lung. X-ray image suggests mycotic infection

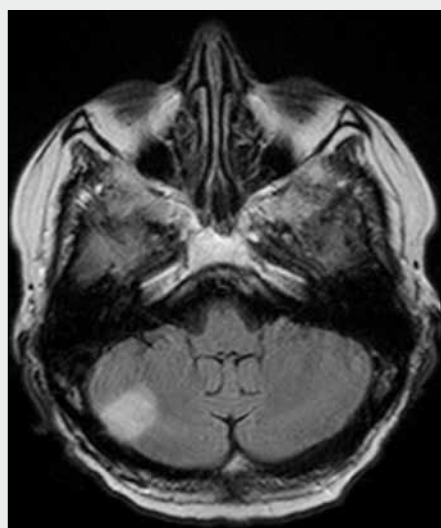
DISKUSE

Léčba vysokými dávkami kortikoidů je velmi významným rizikovým faktorem pro vznik invazivní aspergilózy. Kortikoidy mají silný imunomodulační vliv na řadu komponent imunitního systému, a to jak vliv imunosupresivní a protizánětlivý, tak i imunostimulační (3).

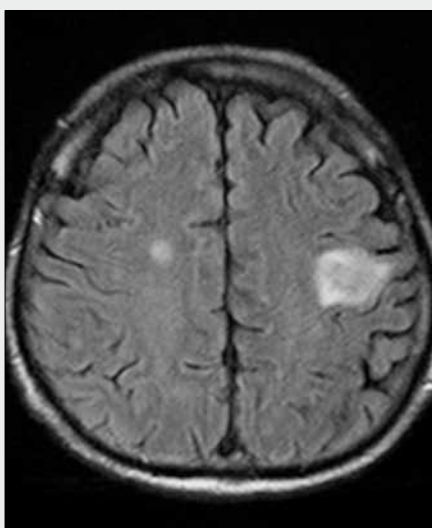
Pro vznik invazivní mykotické infekce má největší význam ovlivnění funkce makrofágů, přičemž nízké dávky kortikoidů aktivitu makrofágů zvyšují, vysoké dávky kortikoidů ji naopak tlumí (3), a tím umožňují infekčním agens uplatnit se v patogenezi onemocnění.

V diagnostice invazivní plicní aspergilózy hrají významnou úlohu zobrazovací metody, zejména prostý snímek hrudníku a HRCT plic. V iniciační fázi může být prostý snímek hrudníku s normálním nálezem, později nacházíme vícečetné uzly s centrálními rozpady nebo okrsky kondenzací v plicním parenchymu. Typickým příznakem je air crescent sign, jedná se o srpek plynu uvnitř plicního uzlu nebo konsolidace, který odpovídá probíhající kavitaci.

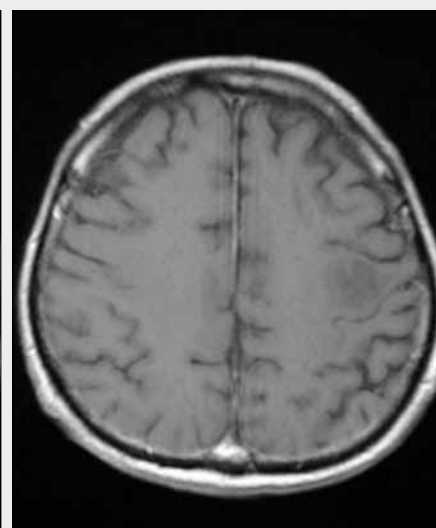
Při HRCT nacházíme peribronchiální konsolidace a centrilobulární uzly v plicním parenchymu s centrálním rozpadem a air crescent sign, vznikají kavity s nepravidelnou šířkou stěny. V okolí uzlů často nacházíme jemné okrsky opacit mléčného skla, které odpovídají mírnému prokrvácení a edému intersticia v okolí uzlů, tento příznak se označuje jako halo-sign a je časnou nikoli však zcela specifickou známkou invazivní aspergilózy (4). U bronchoinvazivní aspergilózy na-



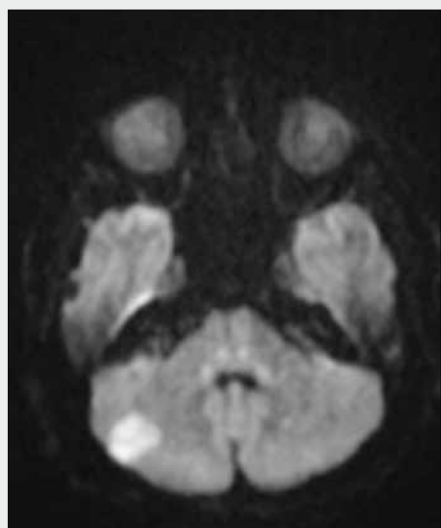
▲ Obr. 5A



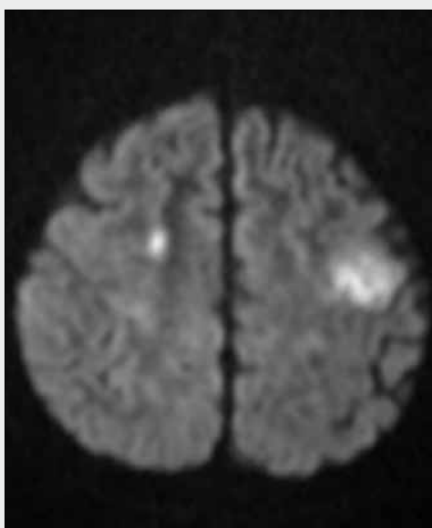
▲ Obr. 5B



▲ Obr. 5C

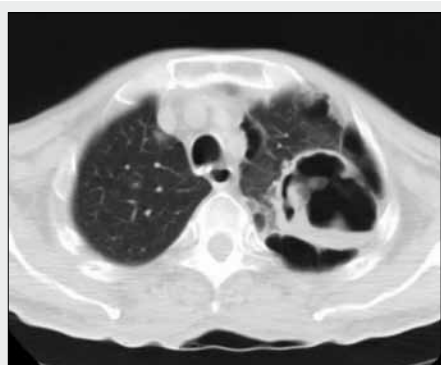


▲ Obr. 5D



▲ Obr. 5E

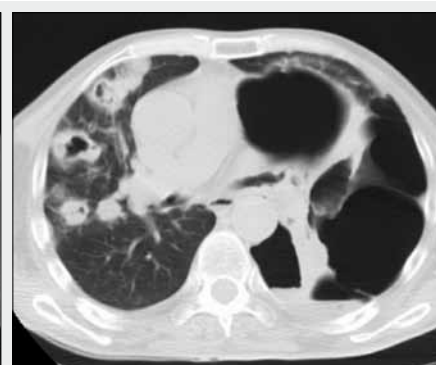
Obr. 5. MR mozku, kontrolní vyšetření (A, B – FLAIR; C – T1 postkontrastně; D, E – DWI, odstup od vstupního MR vyšetření 4 týdny) – oproti vstupnímu vyšetření je nově patrné několik ve FLAIR hypersignálních ložisek – v pravé mozečkové hemisféře, oboustranně frontálně, s restrikcí difuze v difuzně vážených obrazech, po aplikaci kontrastní látky se nesytí, stacionární obraz high-grade gliomu vpravo temporálně Fig. 5. Brain MRI, follow-up examination (A, B – FLAIR; C – contrast enhanced T1; D, E – DWI, 4 weeks after first examination) – compared to the first examination, several hyperintense foci are newly seen in right cerebellar hemisphere, in both frontal lobes. They are without contrast enhancement. Restriction of diffusion is seen on DWI. Unchanged image of high-grade glioma in right temporal lobe.



▲ Obr. 6A



▲ Obr. 6B



▲ Obr. 6C

Obr. 6. HRCT plic – v obou plicních křídlech jsou patrné vícečetné kavity různé velikosti, s nepravidelnou šířkou stěny a vnitřními septy, v okolí kavít jsou patrné jemné opacity mléčného skla odpovídající halo-sign, vlevo je patrný pneumotorax s přesunem srdce a mediastina doprava Obr. 6. Lung HRCT – multiple cavities of various sizes, with irregular walls and internal septa are seen in both lungs, ground-glass opacities surround the cavities – halo-sign. Pneumothorax on the left side is present with moderate shift of the heart and mediastinum to the right.

chážíme centrilobulární uzlíky charakteru tree in bud a ulcerace v průdušnici a hlavních bronších.

Plicní postižení je nejčastější formou invazivní aspergilózy, šíření mimo plíce se popisuje ve 25–50 % případů, nejčastěji do gastrointestinálního traktu, mozku, jater, ledvin a srdce (5).

Typickým projevem mozkové aspergilózy u imunokompromitovaných pacientů jsou vícečetné mozkové infarkty v atypických lokalizacích, které jsou způsobené uzavěrem malých tepen v důsledku angioinvaze infekčního agens. Pokud postižený přežije, může se z malatického ložiska sekundárně vyvinout aspergilový absces (6).

ZÁVĚR

Vysokodávková kortikoterapie má výrazný imunosupresivní účinek, a proto je významným rizikovým faktorem pro vznik invazivních mykóz a dalších infekcí způsobených oportunními patogeny. Na tuto komplikaci kortikoterapie je nutno myslet vždy při zhoršení stavu pacienta. Včasnou diagnostikou (HRCT plic) a adekvátní léčbou je možné předejít pokročilým disseminovaným formám onemocnění, které mohou mít pro pacienta fatální následky.

LITERATURA

1. **Soubani AO, Chandrasekar PH.** The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002; 121: 1988–1999.
2. **Zmeili OS, Soubani AO.** Pulmonary aspergillosis: a clinical update. *Q J Med* 2007; 100: 317–334.
3. **Zen M, Canova M, Campana C, et al.** The kaleidoscope of glucocorticoid effects on immune system. *Autoimmunity Reviews* 2011; 10(6): 305–310.
4. **Naidich DP, et al.** Computed tomography and magnetic resonance of the thorax, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven 1999; 298–299.
5. **Fraser RS, et al.** Synopsis of disease of the chest, 2nd edition. Philadelphia: W. B. Saunders company 1994; 344–351.
6. **Mírka H, Kastner J, Ohlidalová K, et al.** Aspergilóza mozku u nemocných s hematologickými malignitami. *Ces Radiol* 2007; 61(3): 295–299.