

Scedosporium apiospermum fertőzés kezelése vesetranszplantált betegen

Treatment of cutaneous Scedosporium apiospermum infection in a renal transplant patient

NÉMETH CSONGOR DR.¹, HORVÁTH ZSUZSANNA DR.¹, SZLÁVICZ ESZTER DR.¹,
GYÖMÖREI CSABA DR.^{1,2}, KALMÁR NAGY KÁROLY DR.³, BUZÁS JUDIT DR.⁴,
GYULAI ROLLAND DR.¹, LENGYEL ZSUZSANNA DR.¹

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai
Klinika¹, Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Pathológiai Intézet², Pécsi Tudományegyetem,
Klinikai Központ, Sebészeti Klinika³, Kanizsai Dorottya Kórház-Bőrgyógyászati
Szakrendelő, Nagykanizsa⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

Az immunszupprimált betegek bőrfertőzéseinek háttérében egyre gyakrabban diagnosztizálnak kevésbé ismert gombafajokat. A szerzők egy 58 éves, diabeteses, multisisztémás neurológiai betegségben szenvedő, diabeteses nephropathia miatt allogén vesetranszplantációban részesült beteg esetét mutatják be. A kórelőzményből kiemelendő, hogy a beteg ambulanciánkon való jelentkezésekor már 3 hónapja észlelte lábszárra lokalizált multiplex nodusait, melyekből nyomásra genny ürült. Más intézményben több alkalommal részesült antibiotikus és antifungális kezelésben, hatástalanul. A bőrtünetek háttérében az immunszupprimált betegekben egyre gyakrabban előforduló élesztőgomba, Scedosporium apiospermum fertőzés igazolódott, melyet voriconazollal kezeltünk sikerrel. Esetünket a szervtranszplantáltak esetében előforduló fertőzések diagnosztikus és terápiás nehézségei miatt tartjuk érdekesnek.

Kulcsszavak:

Scedosporium apiospermum – vesetranszplantáció – immunszuppresszió – mycetoma

SUMMARY

There is an increasing incidence of opportunistic fungal skin infections among patients with immunosuppression. The authors present a case of a 58-year-old man with a history of diabetes, multisystemic neurologic disease and allogenic renal transplantation, who developed multiple small nodules on his left calf, excreting massive amount of pus upon pressing. After several ineffective antibacterial and antifungal treatment the repeated microbiotic culture revealed Scedosporium apiospermum infection, which was successfully treated by voriconazol. We present this case to highlight the diagnostic and therapeutic difficulties of fungal infections in patients with immunosuppression.

Key words:

Scedosporium apiospermum – immunosuppression – renal transplantation – mycetoma

A Scedosporium apiospermum egy ubikviter, szaprofita penészgomba. Klinikai relevanciáját opportunista kórokozóként növekvő előfordulása adja. Elsősorban immunszupprimált, szervtranszplantált és krónikus tüdőbetegségben, cystas fibrosisban szenvedőknél fordul elő, ezenkívül diabetes mellitus, elhúzódó steroidterápia, neutropénia hajlamosít a fertőzésre. A bőr fertőzése általában traumás inokulációval történik, de szekunder módon, hematogén szóródás után is felléphet. A klinikai kép vál-

tozatos: szubkután csomó, abszcesszus, ulceráció vagy pusztula képében is jelentkezhet a fertőzés. Kezelésére vonatkozóan nincsenek általános irányelvek, a terápia módját és hosszát a gombatenyésztés és a rezisztencia vizsgálatok eredménye, valamint a beteg terápiára adott válasza határozza meg. Az alábbi esetismertetés Magyarországon a harmadik közölt Scedosporium apiospermum okozta bőrfertőzés, és az első, amelynél voriconazol terápia volt az elsődlegesen választott hatékony szer (1, 2).

Levelező szerző: Németh Csongor dr.

e-mail cím: nemeth.csongor@pte.hu

Esetismertetés

Az 58 éves férfibeteg anamnézisében ismeretlen eredetű, alsó végtagi paraparesist okozó, multiszisztémás neurológiai betegség, hypertonia, diabetes mellitus, valamint diabeteses nephropathia szerepel. A betegnél romló vesefunkció miatt 2012-ben haemodialysis indult. 2016 júniusában a beteg a PTE-KK Sebészeti Klinikáján akut cadaver vese allotranszplantációban részesült. Immunszuppresszív terápiként 2x125 mg ciclosporin (Sandimmun®), 2x1500mg mikofenolát mofetil (CellCept®), 1x12mg metilprednizolon (Medrol®) indult. Hazabocsátást követően, 2016 augusztusában bal lábszára térdtől lefelé megduzzadt, kivörösödött, 10 mm-es papulák jelentek meg a lábszáron. 2016 szeptemberében más intézetben pyoderma irányidiagnózissal kezelték. Cilastatin/imipenem, vancomycin, clindamycin, trimethoprim/sulfametoxazole terápiában részesült. A kezelés mellett bőrtünetei a bal lábszár teljes felszínére, körkörösön progrediáltak. A sebváladékból *Enterococcus faecalis* tenyésztett ki, mely miatt sultamicillin került bevezetésre, helyileg antiszeptikus terápiát alkalmaztak, azonban javulást nem észleltek. A beteg 2016 novemberében jelentkezett először ambulanciánkon. A bal alsó végtagon krónikus lymphoedema látszott, bőrszínű, 5-10 mm-es papulákkal, melyekből nyomásra genny ürült (1.a b ábra). Inguinalisan nyirokcsomó nem volt tapintható. Az ekkor végzett mikrobiológi-

ai vizsgálat során baktérium és gomba nem tenyésztett ki, a festett kenet negatív volt. Tuberculosis irányában végzett Quantiferon-teszt negatív eredményt adott. Más intézetben végzett lábszár röntgen az osteomyelitist kizárta. Laboratóriumi eredményeit végigtekintve a transzplantáció időpontjától CRP értéke mindvégig 0,2-10,9 mg/l között változott, fehérvérsejtszáma 2,51-9,04 G/l között volt, ezek a betegség későbbi szakaszaiban sem voltak emelkedettek. Betegünk ismételt rákérdésre sem emlékezett traumára, bőrsérülésre. A betegnél per os levofloxacin terápiát indítottunk. 2016 decemberében a kontroll vizsgálaton jelentős javulás volt látható. A bal lábszáron papillomatosis látszott, nyomásra a váladék inkább szerózus jellegű volt. Ekkor értesültünk, hogy egy korábban, más intézetben végzett leoltásából itraconazol érzékeny *Trichophyton rubrum* tenyésztett ki. 1x100mg itraconazol (Omicral®) adása indult, vesefunkcióhoz és immunszuppresszív kezeléshez igazítva. A betegnél ekkor szövettani mintavételt végeztünk. A hisztológiai vizsgálat során a bőrrészlet kimetszésének centrumában egy destruált folliculus volt azonosítható, amely alatt nekrotikus szövettörmelékben nagyszámú neutrophil granulocytá, valamint többmagvú, részben idegentest-, részben Langhans-típusú óriássejt volt látható. Perjódsvav-Schiff (PAS) festéssel a nekrotikus területben gombafonalak voltak kimutathatók, a szövettani diagnózis folliculitis mycotica granulomatosa, mycetoma volt (2. ábra).

A 2017 januári kontroll vizsgálaton a nodusok megkisebbedé-

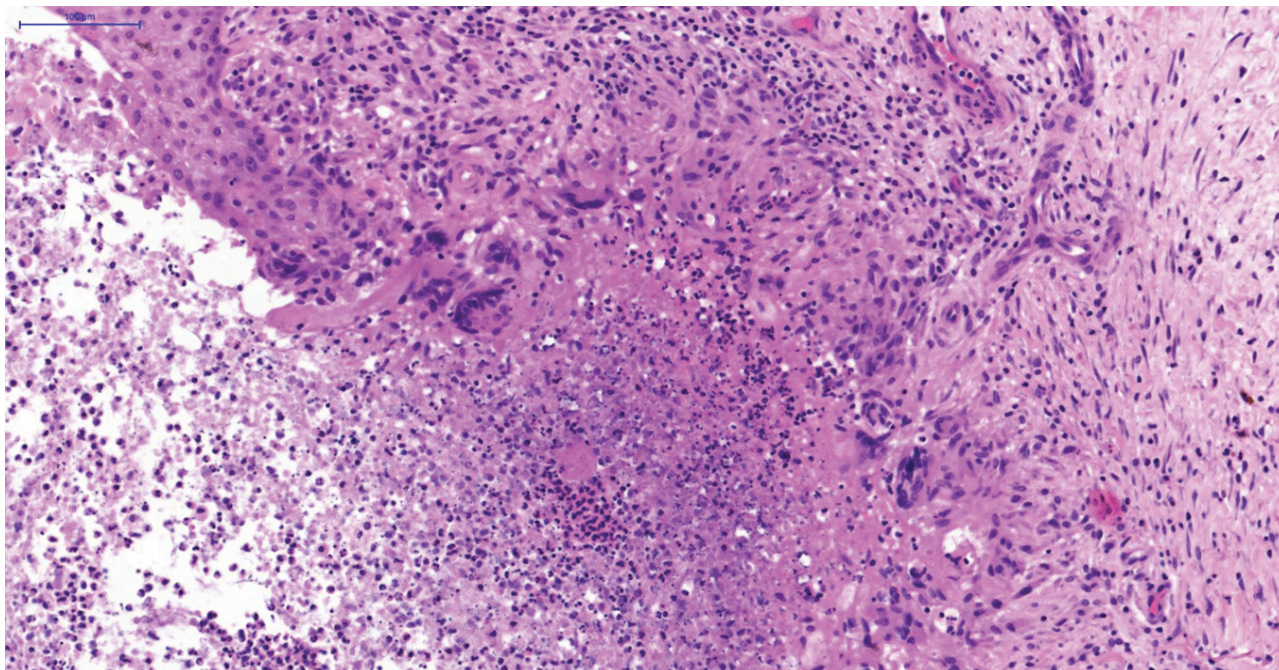


1.a ábra



1.b ábra

A beteg bal lábszára klinikánkon történt első ambuláns megjelenésekor (2016.11.14.). Körkörösön papulák, csomók confluáló jelleggel. Nyomásra nagy mennyiségű genny ürül.



2. ábra

Folliculitis mycotica granulomatosa, mycetoma szövettani képe, (HE, 200x nagyítás).

sét észleltük, azonban a váladékozás továbbra is fennállt, az itraconazol kezelés hatékonyságát nem megfelelőnek ítéltük. Ismételt mikrobiológiai mintavétel történt, melyből *Scedosporium apiospermum* tenyésztett ki, amely amphotericin B-re (0,50 µg/ml), és voriconazolra (0,032 µg/ml) mutatott érzékenységet. A törzset identifikálás megerősítése és antifungális érzékenységi vizsgálat céljából az Országos Epidemiológiai Központ Mikológia Osztályára továbbítottuk, ahol megerősítették a tenyésztési és mikrobiológiai leletet. Voriconazol (Vfend®) terápiát indítottunk napi 1x200 mg dózisban. A kezelést másfél hónapig kapta. Márciusi kontrollon még enyhe szerózus váladékozás volt tapasztalható. 2017 augusztusában a bal lábszár alsó harmadában körkörös hegesedés és lymphoedema volt látható, váladékozás, gyulladásra utaló eltérés nem volt (3. ábra).

Megbeszélés

A *Scedosporium apiospermum* főleg szennyezett talajban és állóvizekben előforduló, ubikviter penészgomba, a scedosporiák nemzetségéhez tartozik. Korábban a *Pseudallescheria boydii* aszexuális formájának tartották, azonban a DNS vizsgálatok során kiderült, hogy két különböző fajról van szó. 2005-ben végzett molekuláris vizsgálatok alapján ezek a gombafajták újabb besorolásba kerültek, jelenleg öt különböző fajtát különböztetünk meg; *P. boydii*, *S. apiospermum*, *S. aurantiacum*, *P. minutispora* és *S. dehoogii* (3). A korábban idetartozó *S. prolificans* más besorolásba került, *Lomentospora prolificans* az új neve. Ezek közül leggyakrabban a *S. apiospermumot* lehet izolálni humán infekciók esetén (4,5).

Klinikai relevanciáját az immunszupprimált betegek körében növekvő előfordulása adja. *S. apiospermum*

fertőzésre hajlamosít immunszuppresszív szerek szedése szervtranszplantáltaknál, leggyakrabban vese- és tüdőtranszplantáltak körében írják le ezen kórokozó fertőzését (6). Ezenkívül krónikus tüdőbetegség, diabetes mellitus, steroidterápia, neutropénia, HIV fertőzés szokott még leggyakrabban a fertőzés háttérében állni. Meg kell említeni még a cystas fibrosos betegek csoportját, akiknél a második leggyakrabban izolált gomba az *Aspergillus fumigatus* után, prevalenciája 0,7-9% (7). A *S. apiospermum* fertőzötteknek másik érdekes csoportjába tartoznak azon szervtranszplantáltak, akik vízbefulladt donorok szerveit kapták meg. Ha természetes vizekben történik a baleset, akkor az aspiráció következtében szisztémás fertőzés alakulhat ki, így távoli szervekben is fellelhető a kórokozó. Egy koreai, és egy amerikai tanulmány is 1 % körülirek találta a vízbefulladt cadaver donorok arányát. Így a transzplantációt követő szisztémás vagy lokális gombás fertőzés esetén érdemes *S. apiospermumra* is gondolni (8,9). Esetünknel nem volt ismert a donor vese eredete.

Immunkompetenseknél legtöbbször traumás inokulációval történik a fertőzés, talajjal szennyezett eszközökkel, tüskével, szilánkkal való sérülést követően. Vízbefulladás túlélését követően leggyakrabban a központi idegrendszer érintett (10).

Általánosságban három különböző megjelenési forma különíthető el: 1. lokalizált fertőzés, 2. valamilyen testüreg infekciója és 3. szisztémás, invazív fertőzés. A leggyakoribb forma a disszeminált infekció (46%), ezt követi a tüdő (43%), a bőr (31%) és a központi idegrendszer (29%) fertőzése. Sinusitis, osteomyelitis, peritonitis, májabscessus, endocarditis és endophthalmitis is előfordulhat (11).

A *S. apiospermum* morfológiai képét hyalin és elágazódó hyphák jellemzik. Az ivartalan szaporodása co-



3.a ábra



3.b ábra

A beteg bal lábszára kezelést követő kontroll vizsgálaton (2017.08.21.). Bőrtünetek jelentős regressziója észlelhető, váladékozás megszűnt.

nidiumképzéssel történik, a barna conidiumok tojás vagy bunkó alakúak, méretük $6-14\ \mu\text{m} \times 5-6\ \mu\text{m}$ között változik. Morfológiájára pehely- vagy pamutszerű kolóniák jellemzőek Sabouraud-glükóz és véres agaron, melyek felszíne kezdetben fehérszínű, majd az érésel szürkéssé és barnává válnak, a tenyésztésre használt csésze alja szürkés-fe fekete lesz (5).

Hagyományos szövettani képen nem lehet a *S. apiosmerumot* más szeptált hyalin penészgombától elkülöníteni, ezért a pontos diagnózis alapja a tenyésztés, szükség esetén PCR szekvenálás. Legfontosabb elkülöníteni az Aspergillus fajoktól, mert a terápia különbözik a két penészgomba fertőzés esetén. A *Scedosporium* fajták rendszerint amphotericin-B rezisztenciát mutatnak és több más hagyományos antifungális szerrel szemben is ellenállóak. Elsődlegesen ajánlott szer a voriconazol, amely szükség esetén kiegészíthető terbinafin/micafunginnal vagy granulocita-macrophag colonia stimuláló faktorról (12). Posaconazol másodvonalban használható antifungális szer. Ezen kívül szoliter, vagy kisszámú lézió esetén sebészi feltárás is ajánlott, ez a mi betegünknel a léziók kiterjedése folytán nem volt kivitelezhető. Leírtak már sikeres negatív nyomású sebterápiát antifungális szerrel kombinálva. Voriconazol terápiánál fel kell hívni a figyelmet a

nem-melanoma tumorok gyakoribb előfordulására. Már 3 hónapos terápiánál nő a nem-melanoma bőrtumorok száma, ezért a rendszeres bőrgyógyászati kontroll fontos (13). A terápia hosszára vonatkozóan nincsenek ajánlások, általában a klinikai válasz határozza meg. Ismert az irodalomban intralézionálisan alkalmazott voriconazol terápia is, amely, tekintettel az alkalmazási formára, számos előnnyel bír: csökken a gyógyszerkölcsonhatások száma, kevesebb mellékhatással jár, költséghatékony (14).

Magyarországon az első *S. apiosmerum* okozta bőrfelfertéssel járó infekciót *Török László és munkatársai* közölték 1995-ben (1). Ennél az esetnél egy 63 éves myeloblastos-monocytás leukaemiában szenvedő férfibeteg bal lábszárán jelentkeztek szuppuráló cutan nodulusok. A kórokozó azonosítását követően a beteg 2 hétig napi $2 \times 100\text{mg}$, majd ezt követően 10 hétig napi $1 \times 100\text{mg}$ itraconazol terápiában részesült, és postinflammatorikus hyperpigmentációt leszámítva teljesen meggyógyult.

A második esetet 2017-ben *Tóth Eszter és munkatársai* közölték (2). Itt a 70 éves férfi beteg focalis segmentális glomerulosclerosis miatt részesült kezdetben steroid lökésterápiában, majd a dóziscsökkentést követően elhúzódozó steroidterápiában. A beteg 3 hónappal később jobb alsóvégtagi halvány erythaemával és multiplex kis papu-

lakkal jelentkezett, *S. apiospermum* állt itt is a fertőzés hátterében. Kezdetben fluconazol, majd ezt követően 2 naponta 1x250mg terbinafin terápiában részesült, többszöri tályog drainaige és lokális antiszeptikus kezelés mellett.

Összefoglalásként szeretnénk felhívni a figyelmet a transzplantált betegek körében előforduló ritkább gombás fertőzésekre. A gyors és pontos diagnózis felállításához esetenként a hisztopatológia és a mikrobiológiai tenyésztés együttese szükséges. A széles spektrumú antifungális szerek korai bevezetése csökkenti a gyógyulási időt és a szövődmények számát. Az irodalmi adatok elsősorban voriconazol adását részesítik előnyben, szükség esetén más gyógyszeres és lokális terápiával kiegészítve. A terápia kiválasztásánál mindig figyelembe kell venni, hogy mi áll az immunszuppresszió hátterében, valamint a beteg vese-, máj-, és csontvelő-funkciója módosíthatja a dozírozást.

IRODALOM

1. Török L., Simon G., Csornai A. és mtsai.: Scedosporium apiospermum infection imitating lymphocutaneous sporotrichosis in a patient with myeloblastic-monocytic leukaemia. *Br J Dermatol.* (1995) *133* (5), 805-9.
2. Tóth E.J., Nagy G.R., Homa M. és mtsai.: Recurrent Scedosporium apiospermum mycetoma successfully treated by surgical excision and terbinafine treatment: a case report and review of the literature. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* (2017) *14*,16 (1), 31.
3. Gilgado F., Cano J., Gené J. és mtsai.: Molecular phylogeny of the Pseudallescheria boydii species complex: proposal of two new species. *J Clin Microbiol.* (2005) *43* (10), 4930-42.
4. Heath C.H., Slavin M.A., Sorrell T.C. és mtsai.: Population-based surveillance for scedosporiasis in Australia: epidemiology, diseases manifestations and emergence of Scedosporium auranticum infection. *Clin Microbiol Infect* (2009) *15*, 689–693
5. Giraud S., Bouchara J.P.: Scedosporium apiospermum Complex: Diagnosis and Species Identification. *Current Fungal Infection Reports* September (2014) *8* (3), 211–219
6. Strunk T., Blume J.H., Szeimies R.M.: Scedosporium-apospermum-Infektion bei einem nierentransplantierten Patienten. *Hautarzt* (2015) *66*, 195–198
7. Katelari M.N.A., Kapi A., Stathi A. és mtsai.: Scedosporium apiospermum complex in cystic fibrosis; should we treat? *Mycoses.* (2017) *60* (9), 594-599.
8. Leek R., Aldag E., Nadeem I. és mtsai.: Scedosporiosis in a Combined Kidney and Liver Transplant Recipient: A Case Report of Possible Transmission from a Near-Drowning Donor Case Rep *Transplant.* (2016) 1-7.
9. Kim S.-H., Ha Y. E., Youn J.-C. és mtsai.: Fatal scedosporiosis in multiple solid organ allografts transmitted from a nearly-drowned donor. *American Journal of Transplantation.* (2015) *15*(3), 833–840.
10. Min-gi Lee és mtsai.: Scedosporium apiospermum: An Emerging Fatal Cause of Fungal Abscess and Ventriculitis after Near-drowning Asian *J Neurosurg.* (2018) *13* (3), 792–796.
11. Husain S., Muñoz P., Forrest G. és mtsai.: Infections due to Scedosporium apiospermum and Scedosporium prolificans in transplant recipients: Clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. *Clin Infect Dis* (2005) *40*, 89-99.
12. Goldman C., Akiyama M.J., Torres J. és mtsai.: Scedosporium apiospermum infections and the role of combination antifungal therapy and GM-CSF: A case report and review of the literature. *Med Mycol Case Rep.* (2016) *11*, 40-43.
13. Zwald F.O., Spratt M., Lemos B.D. és mtsai.: Duration of voriconazole exposure: an independent risk factor for skin cancer after lung transplantation. *Dermatol. Surg.* (2012) *38*, 1369–1374
14. Azofra M.M., Somovilla J.L., Porras M.C. és mtsai.: Use of intralesional voriconazole for the treatment of cutaneous Scedosporium apiospermum infection. *Clin Infect Dis.* (2010) *15*, 255-7.

Érkezett: 2020. 03. 23.

Közlésre elfogadva: 2020. 03. 26.