

Nietypowy obraz gruźlicy płuc u chorej z przewlekłą niewydolnością nerek, po transplantacji nerki

Unusual picture of pulmonary tuberculosis in a patient with chronic renal failure after renal transplant – A case report

Anna Gostkowska Malec¹, Renata Jankowska²

¹ Dolnośląskie Centrum Chorób Płuc we Wrocławiu, ul. Grabiszyńska 105, 53-439 Wrocław, PL,

² Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Wybrzeże L. Pasteura 1, 50-367 Wrocław, PL

Streszczenie

Wstęp: Pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, po transplantacji nerki cechuje zwiększone ryzyko zachorowania na gruźlicę. Obraz kliniczny i radiologiczny gruźlicy u chorych w immunosupresji jest niecharakterystyczny, niezrędko sugerujący inny proces chorobowy. Zwiększone ryzyko uogólnienia choroby oraz znaczny odsetek zgonów w tej grupie pacjentów skłania do przeprowadzenia wnikliwej diagnostyki zakażenia prątkiem gruźlicy.

Opis przypadku: Kobieta lat 52, z rozpoznaną przewlekłą niewydolnością nerek w przebiegu błoniastego, kłębuszkowego zapalenia nerek, po transplantacji nerki, została przyjęta do kliniki celem diagnostyki zmian w lewym płucu budzących podejrzenie procesu rozrostowego. Na podstawie przeprowadzonych badań wykluczono obecność procesu rozrostowego, a uzyskane dodatnie wyniki posiewów bakteriologicznych potwierdziły rozpoznanie gruźlicy.

Wnioski: Gruźlica u chorych po transplantacji nerki najczęściej występuje w pierwszym roku intensywnego leczenia immunosupresyjnego. Nietypowy obraz radiologiczny oraz niecharakterystyczne objawy kliniczne nie zwalniają z wnikliwej diagnostyki zakażenia prątkiem gruźlicy. Istotą w ograniczeniu infekcji *Mycobacterium tuberculosis* jest prawidłowo zebrany wywiad epidemiologiczny, aktywne poszukiwanie osób prątkujących oraz wykluczenie latentnego zakażenia prątkiem gruźlicy przed przeszczepieniem nerki.

Słowa kluczowe: gruźlica, przeszczepienie nerki, immunosupresja

Abstract

Background: Patients with chronic renal failure following renal transplant have an increased risk of developing tuberculosis. *Mycobacterium tuberculosis* infection most commonly occurs through droplet contact with people suffering from tuberculosis. Clinical and radiological tuberculosis in patients with immunosuppression is nonspecific and are often suggestive of another disease process. Increased risk of dissemination and high mortality rates in this group of patients makes a careful diagnosis of tuberculosis infection significantly important.

Case Report: A 52 year old female diagnosed with chronic renal failure secondary to membranous glomerulonephritis status post renal transplantation was admitted to the clinic because of suspected changes in the left lung suspicious for tumor. Due to chronic immunosuppression and self-reported exposure to someone suffering from tuberculosis, nonspecific radiological findings and clinical exam an infection with *Mycobacterium tuberculosis* was made. The presence of lung tumor was excluded and positive bacteriological cultures confirmed the diagnosis of tuberculosis.

Conclusions: Tuberculosis in patients after renal transplantation most often occurs in the first year of intensive immunosuppressive therapy. Each patient who presents with fever, weakness, weight loss, and malaise should have a chest X-ray taken. Unusual radiological and unspecific clinical signs do not eliminate a diagnosis of tuberculosis. To reduce the rate of infection with *Mycobacterium tuberculosis*. One must properly collect epidemiological evidence discover patients with tuberculosis and exclude latent tuberculosis infection prior to kidney transplantation.

Key words: tuberculosis, renal transplantation, immunosuppression

Otrzymano: 16-05-2014 → Zaakceptowano: 08-08-2014 → Opublikowano: 18-08-2014

✉ Anna Gostkowska Malec, ul. Inżynierska 58/37, 53-230 Wrocław, e-mail: gosto@wp.pl, tel. 660429052

Wstęp

Gruźlica, jako choroba zakaźna wywołana przez bakterię z grupy *Mycobacterium tuberculosis complex*, nadal stanowi duży problem epidemiologiczny na świecie. Do zakażenia najczęściej dochodzi drogą kropelkową, przez kontakt z osobą chorującą na gruźlicę. Obecnie na świecie około dwóch milionów osób jest zakażonych prątkiem gruźlicy, jednak tylko u 5–10% dochodzi do rozwoju pełnoobjawowej choroby [1]. W Polsce wskaźnik zachorowalności na gruźlicę nadal utrzymuje się na wysokim poziomie i stanowi 19,6 na 100 tys. osób. Stale obserwuje się wysoką zapadalność na gruźlicę wszystkich postaci [2].

Gruźlica najczęściej rozwija się u chorych z obniżoną odpornością, przyjmujących leki immunosupresyjne. Do grupy tej należą chorzy z przewlekłą, skrajną niewydolnością nerek, dializowani lub po transplantacji nerek, u których w porównaniu do ogólnej populacji ryzyko zachorowania na gruźlicę jest zwiększone od 6,9 do 52,5 razy [3]. Przebieg zakażenia prątkiem gruźlicy u chorych z supresją immunologiczną jest niecharakterystyczny, cechuje go wielopostaciowość obrazów klinicznych i radiologicznych. Diagnostyka gruźlicy u chorych z niewydolnością nerek nierzadko bywa trudna, co wymaga wnikliwej analizy każdego przypadku medycznego.

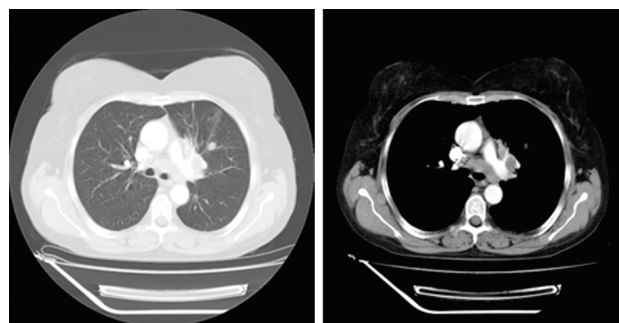
Opis przypadku

Kobieta lat 52, z rozpoznaną przewlekłą niewydolnością nerek w przebiegu błonistego, kłębuszkowego zapalenia nerek, po transplantacji nerki w listopadzie 2008 roku oraz siedmioletniej dializoterapii poprzedzającej przeszczep, będąca pod stałą opieką Poradni Transplantologii, została przyjęta do Kliniki Pulmonologii i Nowotworów płuc celem diagnostyki zmian w lewym płucu budzących podejrzenie procesu rozrostowego.

W wywiadzie, od stycznia 2009 roku, chora uskarżała się na utrzymującą się duszność wysiłkową, osłabienie, nocne poty oraz temperaturę ciała do 38° C. Z tego powodu, ambulatoryjnie była leczona antybiotykiem (Augmentin i Biseptol) bez istotnej poprawy. W marcu 2009 roku wykonano rtg klatki piersiowej, w którym uwidoczniło poszerzenie cienia lewej wnęki, co było przyczyną skierowania chorej do Kliniki Pulmonologii i Nowotworów Płuc.

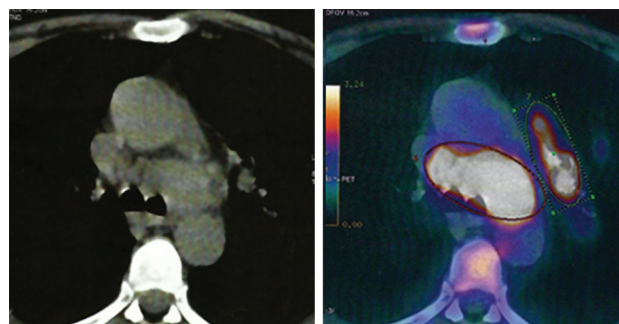
Chora nigdy nie była leczona z powodu gruźlicy, zaprzeczyła rozpoznaniu gruźlicy u członków rodziny i znajomych oraz zgłosiła jednorazowy kontakt z osobą chorującą na gruźlicę płuc w trakcie hospitalizacji po transplantacji nerki. Ponadto przez 30 lat przed przeszczepem nerki paliła papierosy, warunki mieszkaniowe ma dobre. W leczeniu immunosupresyjnym zapobiegającym odrzuceniu przeszczepu stosowała Takrolimus, Mykofenolan mofetylu i steroidy. Przy przyjęciu do Kliniki Pulmonologii i Nowotworów Płuc stan pacjentki był dobry. W badaniu fizykalnym nie stwierdzono odchyłań od normy. Obustronnie nad polami płucnymi osłuchowo słyszalny był szmer pęcherzykowy, węzły chłonne obwodowe były nie powiększone. Podczas pobytu w oddziale temperatura ciała pacjentki utrzymywała się na prawidłowym poziomie. Wyniki ba-

dań laboratoryjnych, gazometrycznych i czynnościowych wykonanych w szpitalu były w granicach normy. Z uwagi na podejrzenie procesu rozrostowego płuca lewego, w trakcie hospitalizacji przed planowaną diagnostyką inwazyjną, wykonano tomografię komputerową klatki piersiowej uwidaczniając we wnęcie lewej pierwszej miękotkankową strukturę wielkości 2,5 x 3 cm oraz pomiędzy tchawicą a oskrzelem głównym lewym drugą strukturę wielkości 3,5 x 2,3 cm. Ponadto w segmencie ½ płuca lewego stwierdzono obecność guzka wielkości 13 x 20 mm a w segmencie 3 guzka średnicy 10 mm. Poza tymi zmianami płuca i narządy śródpiersia przedstawiały się prawidłowo. Obraz tomograficzny, zgodnie z sugestią radiologiczną, należało różnicować pomiędzy powiększonymi węzłami chłonnymi a zmianami naciekowymi (rys. 1).



Rysunek 1: Tomografia komputerowa klatki piersiowej wykonana w marcu 2009 roku. Widoczne masy miękkotkankowe otaczające tętnicę płucną

W trakcie pobytu w oddziale u chorej wykonano bronchoskopię stwierdzając prawidłowy obraz drzewa oskrzelowego. Metodą EBUS (Endobronchial Ultrasound) wykonano przezoskrzelową biopsję cienkoigłową węzłów chłonnych śródpiersia. Pobrany materiał (popłuczyny oskrzelowe, materiał biopsyjny) wysłano na badania cytologiczne, mikrobiologiczne i histopatologiczne. W badanym materiale nie stwierdzono obecności komórek nowotworowych i bakterii. Badania bezpośrednie popłuczyn oskrzelowych, materiału z biopsji węzłów chłonnych oraz płwociny na obecność prątków były ujemne. Na tym etapie u chorej nie uzyskano rozpoznania.



Rysunek 2: Obraz PET masy guza w przekroju strzałkowym

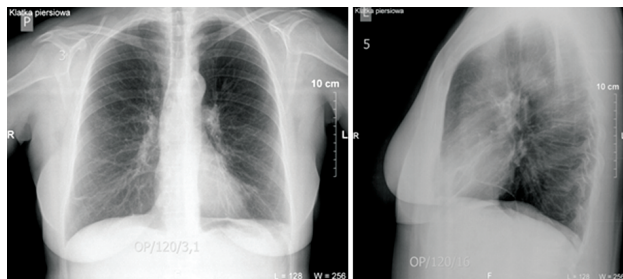
W toku dalszej diagnostyki, z uwagi na dobry stan ogólny oraz planowany zabieg torakochirurgiczny (torakotomię diagnostyczną) chorą skierowano na badanie PET (pozytonowa tomografia komputerowa). Wynik badania potwierdził obecność mas guzowatych sugerujących aktywną chorobę rozrostową pierwotnie zlokalizowaną w lewym płucu, z ogniska-

mi „meta” w węzłach chłonnych grup: 2,4,5,10 L. Wskaźnik SUV (standaryzowany wskaźnik wychwytu radioznacznika) potwierdził wzmożony metabolizm glukozy w węzłach chłonnych przytchawicznych górnych (SUVmax=2,3–2,7), okna aortalno-płucnego, przytchawicznych dolnych, wnękowych lewych (SUVmax = 6,9–10,0) z ogniskiem w 3 segmencie płuca lewego (SUV max=4,6) (rys. 2).

Badanie PET chora wykonała w kwietniu 2009 roku, 13 dni po przeprowadzonej diagnostyce w Klinice Pulmonologii i Nowotworów Płuc. W trakcie oczekiwania na wyniki badania PET, po 21 dniach czasu inkubacji popłuczyn oskrzelowych i po 27 dniach badania płwociny, otrzymano dodatnie wyniki posiewów bakteriologicznych metodą automatyczną w kierunku obecności prątków. Identyfikacja szczepu (*Mycobacterium tuberculosis complex*) pozwoliła ostatecznie na ustalenie rozpoznania toczącego się u chorej procesu swoistego.

Leczenie gruźlicy u chorej rozpoczęto niezwłocznie po uzyskaniu dodatnich wyników hodowli na obecności prątków kwasoopornych. Odstąpiono od dalszej diagnostyki torakochirurgicznej i po konsultacji okulistycznej do leczenia włączono cztery leki przeciwprątkowe (Izoniazyd 300 mg, Etambutol 1500 mg, Rifampicynę 600 mg, Pyrazynamid 1500 mg). W trakcie leczenia chora była pod stałą kontrolą Poradni Chorób Płuc.

W 7 miesiącu przyjmowania leków przeciwprątkowych, celem oceny zmian w płucach, chora ponownie została skierowana do Kliniki Pulmonologii i Nowotworów Płuc, gdzie stwierdzono w obrazie radiologicznym klatki piersiowej znaczną regresję zmian płuca lewego (rys. 3). Wykonane kontrolne badania bezpośrednie płwociny pod kątem obecności prątków były ujemne.

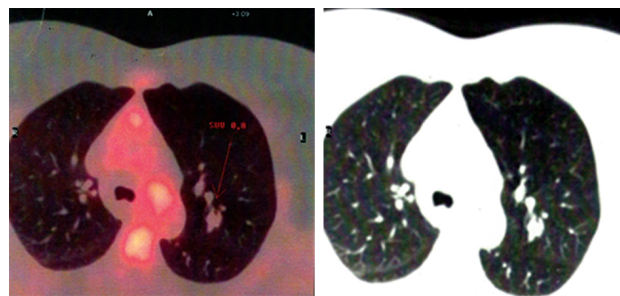


Rysunek 3: Rtg klatki piersiowej w 7 miesiącu leczenia przeciwprątkowego

W 10 miesiącu leczenia przeciwprątkowego, z uwagi na wstępne podejrzenie procesu rozrostowego płuca lewego, chora wykonała kontrolne badania PET, w którym uwidoczniono pełną regresję metaboliczną i strukturalną zmian miękkotkanekowych w lewym płucu i śródpiersiu z widocznym w okolicy ściany tętnicy płucnej obszarem wykazującym metabolizm glukozy nieznacznie powyżej tła (SUV 2,7). Wynik radiologiczny przedstawiał dynamikę zamian wskazujących na swoisty, nie-nowotworowy charakter (rys. 4).

Badania kontrolne płwociny, bezpośrednie oraz hodowle metodą konwencjonalną były ujemne. Z uwagi na przewlekłą immunosupresję oraz wzmożony metabolizm glukozy w węzle chłonnym śródpiersiom zdecydowano o kontynuowaniu leczenia przeciwprątkowego łącznie do 18 miesięcy. Tolerancja leczenia była dobra. Obraz radiologiczny klatki piersiowej wyko-

nany w ostatnim miesiącu leczenia przedstawiał w lewym górnym polu płucnym drobne zagęszczenia plamkowe oraz zwapnienia w lewej wnęcie.



Rysunek 4: Obraz radiologiczny PET w 10 miesiącu leczenia przeciwprątkowego. Widoczna znaczna regresja zmian płuca lewego i węzłów śródpiersyjnych (SUV 0,8)

Chora do października 2010 roku kontynuowała leczenie przeciwprątkowe, będąc pod stałą opieką Poradni Chorób Płuc.

Dyskusja

Chorzy z przewlekłą niewydolnością nerek, po transplantacji nerki, przyjmujący na stałe leki immunosupresyjne wykazują zwiększoną wrażliwość na infekcje bakteryjne, w tym zakażenie *Mycobacterium tuberculosis*. Według autorów dostępnej literatury częstość zachorowania na gruźlicę w tej grupie chorych jest o 6,9 do 52,5 razy większe w porównaniu do ogólnej populacji [3]. Ma to bezpośredni związek z przewlekłą immunosupresją wynikającą z choroby podstawowej oraz jej leczenia. Gruźlicę po przeszczepie nerek najczęściej rozpoznaje się w pierwszym roku od transplantacji [4]. Jest to okres, w którym pod wpływem wielolekowej terapii immunosupresyjnej dochodzi do nasilonej depresji układu odpornościowego [5]. U chorej w opisanym przypadku gruźlicę rozpoznano w 5 miesiącu po przeszczepie nerki, opierając się na dodatnich wynikach hodowli bakteriologicznych. Objawy kliniczne gruźlicy u chorych ze skrajną niewydolnością nerek są niecharakterystyczne, często zbliżone do objawów wynikających z nieprawidłowej funkcji nerek. Najczęściej zgłaszanymi objawami są gorączka, złe samopoczucie, osłabienie i utrata wagi ciała [6]. Najczęstszą postacią kliniczną choroby jest gruźlica płuc, a w obrazie radiologicznym zmiany o typie nacieków mięsziowych, zmian guzkowych, prosówki, wysięku w jamach opłucnowych czy obecności jam [7]. W opisanym przypadku zmiany stanowiły dwie masy miękkotkanekowe, guzowate sugerujące aktywną postać choroby nowotworowej z przerzutami do węzłów chłonnych śródpiersyjnych. W różnicowaniu z uwagi na dodatni wywiad w kierunku palenia papierosów oraz przewlekłą immunosupresję należało brać pod uwagę proces rozrostowy płuca lewego, natomiast z uwagi na kontakt z gruźlicą konieczna była diagnostyka w kierunku obecności procesu swoistego. Ważnym etapem u opisywanej chorej było poszerzenie diagnostyki o badanie PET oraz oczekiwanie na wyniki hodowli bakteriologicznych. Tak wnikliwie przeprowadzona diagnostyka oraz szczegółowa analiza przeprowadzonych badań pozwoliła oszczędzić chorej inwazyjnej diagnostyki torakochirurgicznej, a zastosowane przedłu-

ne leczenie przeciwprątkowe doprowadziło do uzyskania remisji zmian swoistych. Istotą w ograniczeniu szerzenia się zakażenia *Mycobacterium tuberculosis* wśród chorych z obniżoną odpornością jest aktywne poszukiwanie osób prątkujących, ich kontaktów oraz intensywne, nadzorowane, nierzadko przedłużone leczenie przeciwprątkowe.

Wnioski

1. Objawy zakażenia prątkiem gruźlicy u chorych z przewlekłą immunosupresją są niecharakterystyczne, często maskowane objawami wynikającymi z przebiegu choroby podstawowej.
2. Nietypowy obraz radiologiczny chorych w immunosupresji, sugerujący aktywną postać choroby nowotworowej nie zwalnia z przeprowadzenia wnikliwej diagnostyki w kierunku zakażenia *Mycobacterium tuberculosis*.
3. Każdy chory z przewlekłą niewydolnością nerek zgłaszający objawy tj. stany podgorączkowe, gorączka, nocne poty, osłabienie oraz utratę wagi ciała powinien mieć wykonane rtg klatki piersiowej celem wykluczenia infekcji dróg oddechowych.

Wkład autorów/authors' contribution: Anna Gostkowska Malec – główny autor; Renata Jankowska – współautor

Komentarz:

Gruźlica stanowi istotny problem u pacjentów z immunosupresją o różnej etiologii (po przeszczepach, w trakcie chemioterapii nowotworów, intensywnie leczonych immunosupresyjnie z powodu chorób autoimmunologicznych, zakażonych HIV). Jak podkreślają autorzy, jej przebieg w tej grupie chorych jest często niecharakterystyczny, dość często zdarzają się też postaci pozapłucne, stanowiące duże wyzwanie diagnostyczne. W omawianym przypadku istotne znaczenie miał kontakt z osobą prątkującą, jednak często klinicznie jawna gruźlica jest reaktywacją zakażenia utajonego, nabytego nawet wiele lat wcześniej. Szczególnie dotyczy to osób w wieku średnim i podeszłym, które miały znacznie większe narażenie epidemiologiczne w młodości ze względu na znaczne rozpowszechnienie gruźlicy. Etiologię gruźliczą u chorych w immunosupresji należy brać pod uwagę nie tylko w przypadkach nietypowych zmian w płucach i śródpiersiu, ale także w przewlekłych stanach gorączkowych, postępującym wyniszczeniu o nieustalonej przyczynie i przewlekłych ropniach w różnych lokalizacjach narządowych, takich jak węzły chłonne, kości, przewód pokarmowy, nerki czy ośrodkowy układ nerwowy.

dr n. med. Aleksandra Szymczak

Bibliografia

1. Kleinnijenhuis J., Oosting M., Joosten Leo A.B. et al. Innate Immune Recognition of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clinical and Developmental Immunology*, 2011, 2011. doi:10.1155/2011/405310.
2. IGIChP w Warszawie. Biuletyn informacyjny o sytuacji epidemiologicznej w Polsce w 2012 r. Dostępny w Internecie [online]: <http://www.test.org/doi/>, 2012. [dostęp: 2014-05-16].
3. Ulasli S.S., Ulubay G., Arslan N.G. et al. Characteristic and outcomes of end-stage renal disease patients with active tuberculosis followed in intensive care units. *Kidney disease and transplantation*, 20(2):254–9, 2009.
4. Torre-Cisneros J., Doblaz A., Aguado J.M. et al. Tuberculosis after Solid-Organ Transplant: Incidence, Risk Factors, and Clinical Characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) Cohort. *Clinical Infectious Diseases*, 48(12):1657–65, June 2009. doi: 10.1086/599035.
5. Chugh K.S., Jha V. Tuberculosis in organ transplant recipients. *Transplant Proc*, 35:2676–7, 2003.
6. El Kabbaj D., Bahadi A., Oualim Z. Prevalence of tuberculosis in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 21:164–7, Jan 2010.
7. Fang H.C., Lee P.T., Chen C.L. et al. Tuberculosis in patients with end stage renal disease. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 8(1):92–7(6), Jan 2004.