

Prikaz primera/Case report

PLJUČNICA, POVZROČENA S CANDIDO KRUSEI, KOT ZAPLET ZDRAVLJENJA TUBO-OVARIJSKEGA ABSCESA – PRIKAZ PRIMERA

CANDIDA KRUSEI PNEUMONIA AS A COMPLICATION OF A TUBOOVARIAN ABSCESS TREATMENT – CASE REPORT

Jasna Uranjek, Darja Kasnik

Oddelek za anesteziologijo in intenzivno medicino operativnih strok, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec

Prispelo 2006-06-06, sprejeto 2006-08-21; ZDRAV VESTN 2006; 75: 833-7

Ključne besede *Candida krusei; vorikonazol; pelvično vnetje; pljučnica; maternični vložek*

Izveleček

Izhodišča *Pogostost okužb, povzročenih s Candido glabrato in Candido krusei, ki sta bolj odporni na flukonazol kot Candida albicans, narašča pri hospitaliziranih bolnikih, še posebej med bolniki v intenzivnih enotah. Posebej nevarne so sistemske okužbe z vrstami Candidide. Pljučnica, povzročena z vrstami Candida, najpogosteje Candido albicans, redkeje z ostalimi, je resna okužba, posebej pri imunsko oslabilih bolnikih, in je pogosto smrtna. V prispevku opisujemo primer hude okužbe pljuč s Candido krusei, odporno na flukonazol, pri 42-letni, sicer zdravi bolnici, s počenim tubo-ovarijskim abscesom, posledično hudo sepsa in septičnim šokom. Primarni vzrok abscesa je bila ascendentna okužba rodil z E.colli in Staph. chromogenes, ki je nastala po dolgoletni (17 let) uporabi materničnega vložka (MV) brez rednih ginekoloških pregledov. Kljub operativnemu in intenzivnemu podpornemu zdravljenju prizadetih organov ter večirnemu empiričnemu antibiotičnemu zdravljenju, vključno s flukonazolom, se je stanje bolnice kritično slabšalo vse do specifikacije gliv in uvedbe specifičnega antimikotičnega zdravljenja za Candido krusei z vorikonazolom. Po uvedbi tega zdravila se je zdravljenje uspešno zaključilo.*

Zaključki *Povezava med starostjo bolnic, časom uporabe MV in zapletenostjo poteka pelvičnega vnetja (PV) se je pri naši bolnici kazala v septični prizadetosti vseh organov s prevladujočo prizadetostjo pljuč. Pljučnica, povzročena s Candido, je zelo redek pojav pri nenevotropičnih bolnikih. Še posebej redka je okužba z vrstami »ne-albicans«. Okužbo s Candido krusei pri naši bolnici povezujemo s splošno oslabelostjo in imunsko prizadetostjo ob hudo potekajočem pelvičnim vnetjem (PV) zaradi dolgotrajne uporabe MV. Opisana okužba s Candido krusei zahteva takojšnjo specifično antimikotično zdravljenje. To je bila prva tovrstna okužba v naši intenzivni enoti.*

Key words *candida krusei; voriconazol; pelvic inflammatory disease; pneumonia; intrauterine device*

Abstract

Background *Frequency of infections, caused by Candida glabrata and Candida krusei, which are more resistant to fluconazole, is increasing among hospitalised patients, especially among*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Jasna Uranjek, dr.med., specialist anesteziolog, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec, tel. 02 / 88 23 441

patients in intensive care units (ICU). Systemic *Candida* infections are particularly dangerous.

Pneumonia, caused by Candida species, most commonly albicans, rarely others, is a serious infection especially for immunocompromised patients. It's often fatal.

*We present a case report of a serious lung infection with fluconazole resistant *Candida krusei* in a 42-year-old previously healthy patient with perforated tuboovarian abscess (TOA), consecutive severe sepsis and septic shock. Patient used intrauterine device (IUD) for 17 years without any gynaecological controls. Ascending genital infection with *E.colli* and *Staph. chromogenes* led to TOA. In spite of empirical antibiotic treatment, surgical and intensive care supportive therapy of affected organs, patient's condition critically deteriorated until exact fungus specification was made and specific antifungal therapy for *Candida krusei* with voriconazol was started. After that patient's condition improved.*

Conclusions

*Connection between patient's age, IUD use duration and severity of the pelvic inflammatory disease (PID) was seen as multiorgan septic dysfunction with dominant lung failure. *Candida pneumonia* is rare with non-neutropenic patients. Especially with »non albicans« species. We believe *Candida krusei* infection in our patient is related to general weakness and immunocompromised condition because of prolonged and severe PID. *Candida krusei* infection needs immediate specific antifungal treatment. It was the first *Candida krusei* infection in our ICU.*

Uvod

Pogostost okužb, povzročenih s *Candido glabrato* in *Candido krusei*, ki sta bolj odporni na zdravljenje s flukonazolom kot *Candida albicans*, narašča pri hospitaliziranih bolnikih. Okužbe z glivičnimi vrstami *Candide* so še posebej pogoste pri bolnikih v intenzivnih enotah (1, 2).

Sistemske okužbe s *Candidami* se pogosteje razvijajo pri febrilnih nevtropeničnih bolnikih in so povezane z visoko obolevnostjo in smrtnostjo, zato je potrebno zgodnje prepoznavanje in zdravljenje. Sistemske okužbe vključujejo fungemijo, meningitis, okužbe dihal, okužbe prebavil, peritonitis, okužbe sečil in horioamnionitis (3).

Pljučnica, povzročena z vrstami *Candida*, je resna okužba, ki prizadene predvsem imunsko oslabele ali sicer oslABLJENE bolnike. Pogosto ima smrtni izid. Najpogosteje gre za okužbo s *Candido albicans*, medtem ko vrste »ne-albicans« redkeje povzročajo pljučnice in se pojavljajo skoraj izključno pri imunsko oslABLJENIH bolnikih (2).

V prispevku želimo prikazati primer sicer zdrave bolnice s počenim tubo-ovarijskim abscesom desno, posledično hudo sepso s septičnim šokom ob okužbi rodil z *E.colli* in *Staph. chromogenes* ter okužbi pljuč s *Candido krusei* po dolgoletni uporabi (17 let) materničnega vložka (MV) brez rednih ginekoloških kontrol.

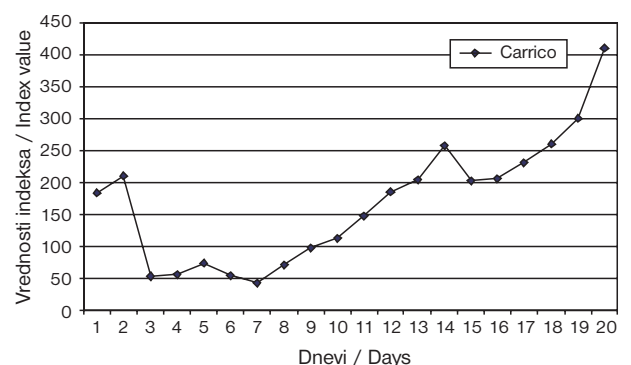
Opis primera

42-letna bolnica je bila sprejeta na kirurški oddelek zaradi akutnega abdomna. Šest dni je imela bolečine v trebuhu z bruhanjem, slabostjo in povišano telesno temperaturo – do 38°C. V tem času je dvakrat obiskala svojega osebnega zdravnika in dobila le analgetike. Bolnica je 17 let imela MV, na ginekološke preglede ni hodila, težave pa je zanikala.

Ob sprejemu v bolnišnico je bila bolezensko močno prizadeta, oslABLJENA, imela povišano telesno temperaturo

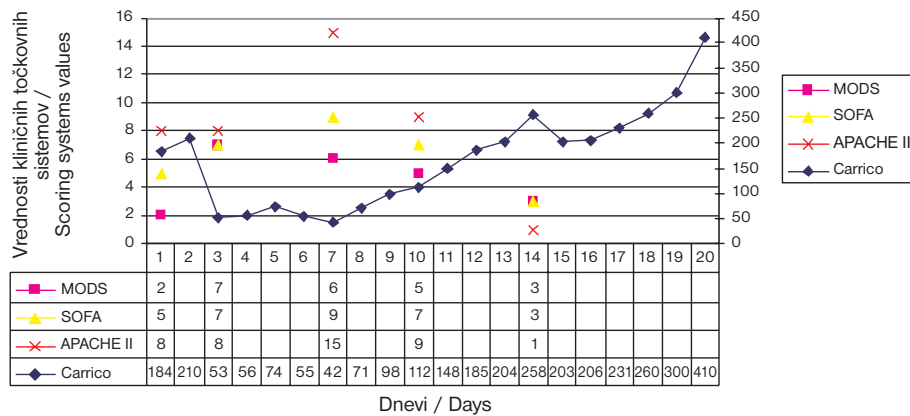
38,2°C, bila dehidrirana, hipotenzivna 80/60 mmHg, tahikardna do 130/minuto in imela hude bolečine v trebuhu. Prvi odvzeti laboratorijski izvidi so pokazali povišane parametre vnetja (L 13,9, CRP 377, PCT > 10), povišane vrednosti sečnine (8,4 mmol/l) in kreatinina (154 μmol/l), ostali laboratorijski izvidi so bili še v okviru normale. Ultrazvočna preiskava trebuha je pokazala obilo proste tekočine v trebuhu. Bolnica je bila urgentno operirana. Med operacijo se je izkazalo, da gre za počen tubo-ovarijski absces desno z difuznim zastaranim gnojnim peritonitisom. Narejena je bila desnostranska adnektomija, levostranska salpingektomija, apendektomija in toaleta trebušne votline. Med operacijo so bili odvzeti brisi trebušne votline in poslani na mikrobiološke preiskave.

Bolnica je bila pooperativno premeščena v intenzivno enoto (IE) zaradi nadaljnjega zdravljenja septičnega šoka. Pričeli smo z intenzivnim hemodinamskim nadzorom, intenzivnim tekočinskim zdravljenjem in empiričnim antibiotičnim zdravljenjem s klindamicinom, garamicinom, ampicilinom s klavulonsko kislino in azitromicinom (3 dni). Zaradi hude prizadetosti in večtrinega antibiotičnega zdravljenja smo empirično dodali še antimikotično zaščito s flukonazolom. Kljub izdatnemu tekočinskemu nadomeščanju je postajal obtok vedno bolj ne-



Sl. 1. Vrednosti oksigenacijskega indeksa po dnevih.

Figure 1. Oxygenation index values by days.



Sl. 2. Vrednosti kliničnih točkovnih sistemov za oceno prizadetosti bolnice po dnevih.

Figure 2. Clinical scoring system values by days.

stabilen, zato smo v terapijo uvedli še vazoaktivno podporo z noradrenalinom in inotropno podporo z dobu-taminom. Začeli smo z zgodnjim enteralnim hranjenjem. Pljučna funkcija bolnice se je po sprejemu v IE postopoma slabšala. Potreben je bil vedno višji odstotek dodanega kisika, razvijati se je začela klinična in rentgenološka slika pljučnice z respiratorno insuficienco. Bolnico je bilo potrebno 48 ur po sprejemu v IE intubirati in začeti z umetnim predihavanjem. Klinično in rentgenološko so se razvili znaki ARDS (ocena po Murrayu 2,25).

Po 48 urah antibiotičnega zdravljenja smo odstranili MV. Iz brisa cervikalnega kanala ob odstranitvi so osamili *E. coli*. Brisi, odvzeti med operacijo, so bili sterilni. Iz aspirata pljuč so že po 48 urah osamili glive rodu *Candida*. Prvi mikrobiološki izvid natančne specifikacije gliv in njihove občutljivosti na zdravljenje še ni imel.

Stanje bolnice se je v naslednjih dneh kljub antibiotičnemu, antimikotičnemu in simptomatskem zdravljenju septičnega šoka slabšalo. Ob septičnem šoku so se razvili znaki več organske disfunkcije s prevladujočo prizadetostjo pljuč. Ocena prizadetosti organov je v obliki kliničnih točkovnih sistemov prikazana v slikah 1 in 2.

Zaradi neodzivnosti na zdravljenje s flukonazolom in slabšanja pljučne funkcije smo naredili še specifikacijo gliv. Izkazalo se je, da gre za *Candida krusei*, občutljivo le na vorikonazol. Že po dveh odmerkih vorikonazola se je stanje bolnice pričelo boljšati.

Sedmi dan po prvi operaciji so se ponovno razvili znaki akutnega abdomna z ultrazvočno vidno tekočinsko kolekcijo verjetno vnetnega izvora in z okužbo laparotomijske rane. Časovno se je ujemalo z izboljševanjem pljučne funkcije. Bolnica je bila ponovno operirana. Med operacijo so našli absces na mestu odstranjenih desnih adneksov. Narejena je bila toaleta trebušne votline. Ponovili smo bris cervikalnega kanala. Tokrat so iz cervikalnega kanala osamili *Staph. chromogenes*, ostali brisi, odvzeti med drugo operacijo so ponovno ostali sterilni. Glede na rezultate mikrobioloških izvidov smo zamenjali antibiotično zdravljenje. Uvedeno je bilo zdravljenje z vankomicinom.

Nato se je stanje bolnice pričelo postopoma izboljševati. Bolnica je bila 15. dan po sprejemu v IE ekstubirana, 19. dan po sprejemu premeščena na kirurški oddelek in 33. dan odpuščena domov.

Razpravljanje

Pelvično vnetje (PV) pri ženskah prizadene zgornja rodila in povezane strukture. Nastane lahko zaradi okužb, prenešenih s krvjo, kot npr. tuberkuloza (TBC), ali se tja razširi iz intraabdominalnega vnetja. Najpogosteje nastane zaradi ascendentnega vnetja iz spodnjega dela ženskih spolovil (4–6).

Poporodna stanja, MV, ginekološke operacije, umetna prekinitev nosečnosti in uporaba tamponov so najpogostejši dejavniki, ki vplivajo na nastanek genitalnih

okužb (6). Tubo-ovarijski absces s septičnimi zapleti je ob moderni diagnostiki in dostopnosti ginekoloških storitev redek zaplet uporabe MV (7, 8). Okužba je običajno povezana z mikroorganizmi, ki so prisotni ob vstavitvi MV ali ob spolnih stikih (7). Zato so potrebne redne ginekološke kontrole in menjave MV po doktrinarnih priporočilih (9–11).

Po mnenju nekaterih avtorjev je dolgotrajna uporaba MV pomembna za razvoj PV, saj je čas uporabe povezan s starostjo. V analizah pa postane starost močnejši dejavnik kot leta uporabe (4). Starost nad 35 let pomeni, da bo PV lahko potekalo zapleteno (5). Avtorji dokazujejo povezavo med starostjo in zapletenostjo PV predvsem v tem, da daljša uporaba MV vpliva na bolj resno potekajočo bolezen (4, 5).

Ob operaciji podatkov o prebolevanju genitalne okužbe pri naši bolnici nismo imeli. Menimo, da je bila vzrok hudega infekcijskega zapleta pri naši bolnici dolgotrajna uporaba MV brez ginekoloških kontrol. Ascendentna vaginalna okužba je vodila k nastanku tubo-ovarijskega abscesa. Perforacija je bila vzrok za gnojni peritonitis.

Tudi v literaturi je to najpogosteje opisana pot okužbe (6).

E. coli in *Staph. chromogenes*, izolirana iz brisa cervikalnega kanala naše bolnice, sta pogostejša povzročitelja pozitivnih kultur odstranjenih MV (6, 8, 12).

V našem primeru so ju osamili ločeno, čeprav gre v večini primerov za polimikrobno okužbo že na začetku.

Povezava med starostjo, zapletenostjo poteka PV in časa uporabe MV se je pri naši bolnici kazala v septični prizadetosti vseh organov s prevladujočo prizadetostjo pljuč.

Pljučnica, povzročena z vrsto *Candida*, je zelo redka pri ne-nevtropeničnih bolnikih. Najpogosteje nastane ob hematogenem razsoju. Taka prizadetost pljuč običajno poteka v kombinaciji s prizadetostjo ostalih organov, redkeje pa kot primarna okužba pljuč. Diagnoza tovrstne pljučnice je histopatološka potrditev. Zaradi benigne kolonizacije dihalnih poti z vrsto *Candida* je kontaminacija izločkov dihalnih poti z orofaringealnim bakteriološkim materialom bolj pogosta

kot masivna kandidiaza. Če pa bolnik ne odgovarja na zdravljenje z antibiotiki in je *Candida* prevladujoči ali edini izolirani patogen iz bronhoalveolnega izpirka (BAL), je potrebno takojšnje zdravljenje (13, 14). *Candida* je del telesu lastne flore in jo najdemo v prebavilih polovice populacije. Kolonizacija, ki je predpogoj za razvoj kandidiaze, se razvije po spremembi endogene flore, kar potem omogoča prerast *Candide* na sluznicah in koži (15). Ponavljajoča se ali/in konstantna izpostavljenost dejavnikom tveganja omogoča nadaljnjo rast (15, 16).

Pri kritično bolnih je težko ločiti kolonizacijo od invazivne kandidiaze. Ob sprejemu v IE je le 5–15 % bolnikov koloniziranih s *Candido*. Ta delež s časom in izpostavljenostjo dejavnikom tveganja naraste na 50–80 % (17, 18). Le 5–30 % od teh bo imelo hudo sistemsko kandidiazo (19). Zato je klinično pomembnost kužnin, pozitivnih na *Candido*, težko vrednotiti. Razen pri kandidemiji je diagnoza invazivne kandidiaze težka. Večinoma je podobna nozokomialni okužbi (19, 20).

Naša bolnica je imela sprva klinične znake pljučnice in nato ARDS. Edini patogen, ki smo ga osamili, je bila *Candida krusei*. Stanje bolnice se je šele po zdravljenju z vorikonazolom pričelo popravljati.

Več študij v različnih centrih je pokazalo, da je izpostavljenost antimikotikom dejavnik tveganja za okužbe s *Candido glabrato* in *Candido krusei* (21). Predvsem gre za široko uporabo flukonazola kot profilaktičnega antimikotika za zdravljenje bolnikov z visokim tveganjem. Drugi avtorji dokazujejo, da flukonazol te verjetnosti ne zvišuje (1).

Ker je povečana prevalenca okužb s *Candido krusei* zmanjšala uporabo flukonazola v posameznih centrih, sama izpostavljenost flukonazolu ne more popolnoma pojasniti povečanega števila okužb s to vrsto. Prispevek specifičnih antibiotikov za tveganje za poznejšo okužbo s *Candido krusei* ali *Candido glabrato* ostaja neznan (1). Določeni antibiotiki bolj kot povzročanje odpornosti pospešijo nastanek odpornih organizmov preko spremembe bolnikove kolonizacijske flore (1, 22, 23).

Lin s sodelavci je dokazal, da je izpostavljenost piperacilinu s tazobaktamom in vankomicinom statistično pomembno povezana z nozokomialnimi okužbami s *Candido krusei* in *Candido glabrato*, medtem ko izpostavljenost flukonazolu ni pomemben dejavnik tveganja za razvoj okužb s *Candido*, ki niso vrste *albicans* (1).

Naša bolnica ni do prejema končnega mikrobiološkega izvida dobivala nobenega od predisponirajočih antibiotikov, prejemale pa je flukonazol.

Druge študije so pokazale, da se epidemiologija kandidemij razlikuje med geografskimi področji in tudi med bolnišnicami na istem področju, kar poudarja pomen raziskovanja lokalne epidemiologije (21, 24, 25).

V naši IE je bila to prva okužba s to vrsto *Candide*.

Vorikonazol je druga generacija trizolov z visoko strukturno podobnostjo s flukonazolom, vendar s širšim antimikotičnim delovanjem (14).

Pri naši bolnici se je ustreznost in učinkovitost zdravljenja pokazala že v nekaj urah.

Zaključek

MV je varna in učinkovita metoda kontracepcije pri ženskah. Potrebno je sledenje standardom in priporočilom glede vstavljanja, uporabe in sledenja žensk z MV.

Razvoj tako zgodnje in hudo potekajoče pljučnice s *Candido krusei* je redko opisan klinični pojav. Običajno gre za okužbe imunsko oslabeledih ali rakavih bolnikov. Še redkeje gre za primarno okužbo dihal pri sicer zdravih bolnikih. Svoj delež k taki okužbi pri naši bolnici so nedvomno prispevali splošna oslabeledost ob večdnevni bolezn doma, večtirno oboperativno antibiotično zdravljenje in izpostavljenost flukonazolu. Podatkov o oboperativni kolonizaciji sluznic ali kože z omenjeno vrsto *Candide* nismo imeli.

Dober izid hudega zapleta dolgotrajne uporabe MV brez redne ginekološke kontrole pripisujemo učinkovitemu kirurškemu, ginekološkemu in intenzivnemu zdravljenju septičnega stanja.

Literatura

1. Lin MY, Carmeli Y, Zumsteg J, Flores LE, Tolentino J, Sreeramou P et al. Prior antimicrobial therapy and risk for hospital acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia: a case control study. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4555–60.
2. Petrocheilou-Paschou V, Georgilis K, Kontoyannis D, Nanas J, Prifti H, Costopoulos H, et al. Pneumonia due to *Candida krusei*. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 806–9.
3. Mikamoto H, Ninomiya M, Tamaya T. Tuboovarian abscess caused by *Candida glabrata* in a febrile neutropenic patient. *J Infect Chemother* 2003; 9: 257–9.
4. Viberga I, Odland V, Berglund L. Older age is a risk factor for pelvic inflammatory disease in intrauterine device users. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 1202–7.
5. Halperin R, Lvinson O, Yaron M, Bukovsky I, Schneider D. Tuboovarian abscess in older woman: is a woman's age a risk factor for failed response to conservative treatment? *Gynecol Obstet Invest* 2003; 55: 211–5.
6. Felz MW, Apostol CJ. Fatal pneumococcal sepsis from tuboovarian abscess. *JAABFP* 2004; 17: 68–70.
7. King JA, Olsen TG, Lim R, Nycum LR. *Pseudomonas aeruginosa*-infected IUD associated with pelvic inflammatory disease. A case report. *J Reprod Med* 2002; 47: 1035–7.
8. Tsanadis G, Kalantaridou SN, Kaponis A, Paraskevaidis E, Zikopoulos K, Gesouli E, et al. Bacteriological cultures of removed intrauterine devices and pelvic inflammatory disease. *Contraception* 2002; 65: 339–42.
9. Reron A, Huras H, Was K. Severe infectious complications after an excessively long use of intrauterine device. *Ginekol Pol* 2003; 74: 371–6.
10. Seshadri S, Kirwan J, Neal T. Perimenopausal pneumococcal tubo-ovarian abscess – a case report and review. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004; 12: 27–30.
11. Steen R, Shapiro K. Intrauterine contraceptive devices and risk of pelvic inflammatory disease: standard of care in high STI prevalence settings. *Reprod Health Matters* 2004; 12: 136–433.
12. Harun R, Nayar S, Thum YL. Bacteriological study of extracted IUCDs. *Malays J Reprod Health* 1989; 7: 131–7.
13. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161–89.
14. Weigand MA, Lichtenstern C, Bottiger BW. Antifungal therapy in Surgical ICU patients. In: Vincent JL, ed. *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. March, 2006: Bruxelles, Belgium, 21–4.
15. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonisation and subsequent infection in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 220: 751–8.
16. Nucci M, Anaissei E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1959–67.

17. Du Pont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmots JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med* 2003; 31: 752-7.
 18. Sandoven P, Qvist H, Skovlund E, Giercksky KE. Significance of Candida recovered from intraoperative specimens in patients with intraabdominal perforations. *Crit Care Med* 2002; 30: 541-7.
 19. Eggimann P, Francioli P, Bille J. Fluconazole prophylaxis prevents intra abdominal candidiasis in high risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 1066-71.
 20. Eggimann P, Pittet D. Candida colonisation index in management of critically ill patients. In: Vincent JL, ed. Yearbook of intensive care and emergency medicine March, Bruxelles, Belgium, 2006: 21-4.
 21. Weinberger M, Leibovici L, Perez S, Samra Z, Ostfeld I, Levi I, et al. Characteristics of candidaemia with *Candida albicans* compared with non *albicans* *Candida* species and predictors of mortality. *J Hosp Infect* 2005; 61: 146-54.
 22. Carmelli Y, Eliopoulos GM, Samore MH. Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for vancomycin resistant *Enterococcus*. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 802-7.
 23. Weber SG, Gold HS, Hooper DC, Karchmer AW, Carmeli Y. Fluoroquinolones and the risk for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1415-229.
 24. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1829-35.
 25. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med*. 2004; 32: 2443-9.
-