

Multirezistentná oportúnna talaromykóza u pacientky s karcinómom ovária

Multiresistent opportunistic talaromycosis in a patient with ovarian cancer

Fedorková L.^{1,2}, Vojtech I.³, Heľpianska L¹, Ondruš D.¹

¹I. onkologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava, Slovenská republika

²Interná klinika VŠZaSP sv. Alžbety a OÚSA, Bratislava, Slovenská republika

³Infektologická konziliárna ambulancia OÚSA, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Talaromykóza (penicilinóza) je multirezistentná oportúnna mykotická infekcia, ktorá môže prebiehať inaparentne a v niektorých prípadoch imitovať disemináciu nádorového ochorenia. **Prípad:** Zaznamenali sme prípad 33-ročnej pacientky s mucinóznym adenokarcinómom ľavého ovária, iniciálne FIGO IIC, po hysterektómii, bilaterálnej adnexektómii, omentektómii a po exstirpácii port-site metastázy. Po prvoliniovej chemoterapii, šesť cyklov paklitaxelu + karboplatiny, boli v náleze z vyšetrovanej pozitronovou emisnou tomografiou / výpočtovou tomografiou (PET/CT) popisované metabolicky aktívne infiltráty v oboch pľúcnych hrotoch, bez predpokladaného súvisu zo základným ochorením, a početné hypermetabolické ložiská v slezine, incipientné metastázy. Pacientka nemala klinické ťažkosti ani zvýšené zápalové parametre, iniciálne zvýšené onkomarkery CA125 a CA72-4 po liečbe poklesli. Cytologicky v bronchoalveolárnej laváži bol prítomný zápalový infiltrát s prímiesou vláknitých húb – najskôr pľúcna aspergilóza, sérologicky manán aj galaktomanán boli negatívne. Vzhľadom na plánovanú splenektómiu bola empiricky začatá liečba vorikonazolom. Neskôr dodaný výsledok z kultivácie na vláknité huby z bronchoalveolárnej laváže odhalil veľmi ojedinele prítomné *Penicillium sp.* rezistentné na všetky testované antimykotiká okrem amfotericínu B. Pacientka absolvovala liečbu lipozomálnym amfotericínom B v dvoch kúrach, celkovo 28 dní, imunomodulačnú liečbu pre sekundárnu celulárnu imunodeficienciu a preočkovanie proti opúzdreným patogénom. Splenektómia bola vykonaná 6 mesiacov od ukončenia chemoterapie. Histologickým vyšetrením materiálu zo splenektómie sa zistil chronický granulomatózny zápal bez mykotických hýf, bez známkov malignity. Po splenektómii bola pacientka preliečená pre intraabdominálny absces v oblasti ľavého hypogastria chirurgickou incíziou a drenážou a antibiotickou liečbou klindamycínom. **Záver:** Pacientka je 12 mesiacov po splenektómii v observácii onkológa, gynecológa aj imunológa, pravidelne má PET/CT vyšetrenia a stanovenie onkomarkerov. Infekcia *Penicillium sp.* môže byť inaparentná aj pri jej vzdialenom rozseve. Môže sa prejavovať v difúznej, granulomatóznej a zmiešanej forme. Jej liečba môže byť obmedzená na amfotericín B vzhľadom na jej rezistenciu na antimykotiká, pre lepšie farmakokinetické vlastnosti sa odporúča podávať lipozomálnu formu. V prípade diseminácie, napriek inaparentnej forme, odporúčame podávanie viac ako 14 dní. Pri výskyte oportúnnej infekcie je vhodná imunomodulačná liečba.

Kľúčové slová

talaromykóza – oportúnna infekcia – amfotericín B

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Lucia Fedorková

I. onkologická klinika

LF UK a OÚSA

Heydukova 2157/10

812 50 Bratislava,

Slovenská republika

e-mail: lucia.nocarova@ousa.sk

Obdržané/Submitted: 11. 2. 2020

Prijaté/Accepted: 13. 2. 2020

doi: 10.48095/ccko2020464

Summary

Background: Talaromycosis (penicillinosis) is multiresistant opportunistic mycosis. The infection can be inapparent and it can simulate malignant tumor dissemination in some patients. **Case:** We present a case of 33-years-old patient with mucinous adenocarcinoma of left ovary, initially FIGO IIC. The patient had had hysterectomy, bilateral adnexectomy, omentectomy and port-site metastasis extirpation. Six cycles of 1st chemotherapy paclitaxel and carboplatin had been administered to patient following the surgery. Positron emission tomography / computed tomography (PET/CT) scan after the treatment, had shown metabolic activity infiltrating both lung apices, supposedly with no disease correlation, and hypermetabolic foci in spleen, suspicious of being metastases. Patient showed no clinical symptoms, nor markers of inflammation elevation. Initially elevated serum tumor markers CA125 and CA72-4 had decreased after the treatment. Bronchoalveolar lavage cytology described presence of inflammatory infiltration with fungiforming hyphae – most probably an aspergillosis. Mannan and galactomannan serology was negative. In regard to splenectomy plans, treatment with voriconazol was initiated empirically. Result of fungi cultivation out of bronchoalveolar lavage was finalized later, showing sporadic presence of *Penicillium sp.* with resistance to antimycotic treatment except for amphotericin B. Liposomal amphotericin B treatment was administered in two cures, 28 days in total. Immunomodulatory treatment of secondary cellular immunodeficiency and vaccination against encapsulated bacteria was given to the patient. Splenectomy was performed 6 months after the end of chemotherapy treatment. Histopathology showed chronic granulomatous inflammation without mycotic hyphae, with no evidence of tumor cells. After the splenectomy, patient was treated by surgical incision and drainage and by klindamycin for intraabdominal abscess in left hypogastric area. **Conclusion:** Patient is under follow up by oncologist, immunologist and gynecologist 12 months after the splenectomy, she is surveilled by PET/CT and serum tumor markers. Talaromycosis can be clinically inapparent in spite of its dissemination. It can be present in diffuse, granulomatous and mixed form. Therapeutic agent is sometimes limited to amphotericin B due to its resistance. Liposomal form of amphotericin B is recommended regarding its pharmacokinetic properties. In case of dissemination, administration period of more than 14 days is recommended, even in inapparent form. Immunomodulatory treatment is recommended due to opportunistic infection.

Key words

talaromycosis – opportunistic infection – amphotericin B

Východiská

Talaromykóza (penicilinóza) je multirezistentná oportúnna mykotická infekcia. Spôsobuje ju *Penicillium marneffe*, inak nazývané *Talaromyces marneffe*. Popísané prípady sú prevažne u pacientov s HIV infekciou, ale aj u pacientov s inými príčinami imunodeficiencie, predovšetkým v spojení s pobytom v Juhovýchodnej Ázii [1].

Histopatologický obraz môže mať formu difúznú, granulomatóznú a zmiešanú [2]. Infekcia môže prebiehať bez výrazných klinických a laboratórnych príznakov. V niektorých prípadoch môže imitovať disemináciu nádorového ochorenia na zobrazovacích vyšetreniach, čo je obzvlášť náročné odlíšiť u pacienta, ktorý má nádorové ochorenie alebo ho prekonal a je v observácii.

Klinicky sa infekcia prejavuje podľa orgánového postihnutia a zvyčajne prejavy prichádzajú až po hematogénnom rozseve. Orgánovo nešpecifické prejavy sú febrilita, únava a chudnutie. Najčastejšie býva postihnutý retikuloendotelálny systém, čo sa môže prejavovať generalizovanou lymfadenopatiou, hepatomegáliou a splenomegáliou [1]. Pľúcne postihnutie sa zvyčajne prejavuje kašľom, dyspnoe, bolesťami na hrudníku alebo môže prebiehať pod obrazom atypickej pneumónie. Na zobrazovacích vy-

šetreniach môžeme vidieť infiltráty rôzneho typu, ojedinele aj kavity [3]. Ďalšie prejavy sú gastrointestinálne vo forme hnačiek a abdominálnych bolestí, kožné a slizničné lézie [4,5]. Výnimočne sa objavili aj infekcie postihujúce CNS, artritídy a osteomyelitídy [6,7].

Na odlišenie mykotickej infekcie od nádorovej diseminácie je vhodný kultivačný záchyt patogéna a prípadne histologizácia. Pomôckou na odhad aktivity nádorového ochorenia je sledovanie onkomarkerov. Zápalové markery nemusia byť pri mykotickej infekcii zvýšené, laboratórne prejavy bývajú nešpecifické.

Liekmí voľby bývajú vorikonazol a itraconazol, v niektorých prípadoch je však *Penicillium* citlivé iba na amfotericín B, čo nie je optimálne vzhľadom na jeho potenciálne závažné nežiaduce účinky. Lepšie je tolerovaná jeho lipozomálna forma, ktorá má aj lepšie farmakokinetické vlastnosti, a to najmä vyššiu tkanivovú koncentráciu, predovšetkým v pľúchach, pečeni a slezine [8].

Opis prípadu

Zaznamenali sme prípad 33-ročnej pacientky s diagnózou mucinózneho adenokarcinómu ľavého ovária, iniciálne v štádiu FIGO IIC.

Pacientka absolvovala laparoskopickú ľavostrannú adnexektómiu pre ruptúru

cysty, z ktorej bol následným histopatologickým vyšetrením diagnostikovaný vyššie uvedený karcinóm. Pre CT nález cystickej expanzie adnex vpravo a nešpecifický nález v mieste po laparoskopii a perikolicky vľavo pacientka absolvovala hysterektómiu, pravostrannú adnexektómiu, omentektómiu a exstirpáciu port-site metastázy po laparoskopii.

Následne bola pacientke podávaná prvolíniová chemoterapia – šesť cyklov paklitaxelu a karboplatiny. Po ukončení pooperačnej liečby bolo realizované vyšetrenie pozitronovou emisnou tomografiou / výpočtovou tomografiou (PET/CT), na ktorom boli popísané metabolicky aktívne infiltráty v oboch pľúcnych hrotoch, s hypermetabolizáciou fluorodeoxyglukózy v zmnožených ne-zväčšených hilových lymfatických uzlinách, bez predpokladaného súvisu zo základným ochorením, a tiež početné hypermetabolické ložiská v slezine, suspektne z metastatického procesu. Rádiológ odporúčal pneumologické vyšetrenie a histologizáciu ložísk v slezine.

Pacientka nemala žiadne klinické ťažkosti ani zvýšené zápalové parametre, iniciálne zvýšené onkomarkery CA125 a CA72-4 po liečbe poklesli (CA125 do normy, CA72-4 nad hranicu normy). Absolvovala pneumologické vyšetrenie s bronchoalveolárnou lavá-

žou (BAL), kde bol cytologicky prítomný zápalový infiltrát s prímiesou vláknitých húb. Sérológie na manán aj galaktomanán boli negatívne v BAL aj v sére. Vzhľadom na plánovanú splenektómiu bola empiricky začatá liečba vorikonazolom. Neskôr dodaný výsledok z kultivácie na vláknité huby odhalil veľmi ojedinele prítomné *Penicillium sp.* rezistentné na všetky testované antimykotiká okrem amfotericínu B. Vzhľadom na oportúnny charakter infekcie, predpokladanú orgánovú disemináciu a rezistenciu na antimykotickú liečbu bolo vyslovené podozrenie na infekciu *Penicillium (Talaromyces) marneffei*. Bola doplnená magnetická rezonancia mozgu, kde nebol patologický nález. Pacientka v krajinách Juhovýchodnej Ázie nebola, sérológia HIV bola negatívna.

Pacientka absolvovala liečbu lipozomálnym amfotericínom B, iniciálne 14 dní, po ktorých bol nález na CT v regresii, no pretrvával, rovnako ako aj nález *Penicillium sp.* v BAL. Pre rezistenciu na antimykotiká bola zopakovaná liečba amfotericínom B. Celkovo pacientka dostávala amfotericín B 28 dní, s dobrou toleranciou, s intermitentnou cefaleou. Počas liečby bol podávaný paracetamol a hydrokortizón ako profylaxia hypersenzitívnej a pyretickej reakcie a substitúcia kálie.

Pre sekundárnu celulárnu imunodeficienciu pacientka absolvovala imunomodulačnú liečbu. Pred splenektómiou bolo realizované očkovanie proti opúzdreným patogénom. Splenektómia bola vykonaná 6 mesiacov po ukončení podávania chemoterapie, odobraté boli aj excízie z ligamentum gastrocolicum, z mezenteria a z malého omenta.

Histopatologické vyšetrenie vo vzorkách z dutiny brušnej odhalilo komplex regresívno-reparatívnych zmien tukového spojiva s jazvovitou fibrózou a aktívnym leukocytárnym infiltrátom, bez jednoznačného nálezu mykotických hýfov a bez známok malignity. Makro-

skopicky opísané ložiská v slezine zodpovedali chronickému granulomatóznemu zápalu s tvorbou epitelioidných aj obrovskobunkových non-nekrotizujúcich granulómov s nápadnou fibrózou, bez zachytených eventuelných mikroorganizmov. V hile sleziny bola zachytená menšia lymfatická uzlina so sarcoid-like reakciou, v okolitom parenchýme sleziny bol primeraný obraz bielej pulpy, v červenej pulpe známky nápadnej kongescie sínusov a fokálne zachytené makrofágy, bez jednoznačných známok malignity. Podľa hodnotiaceho patológa, etiológiu zápalu nemožno spoľahlivo stanoviť, potrebné je zvážiť autoimúnne ochorenia, granulomatózne zápaly pri infekciách (najmä mykózy), podobným obrazom sa môžu prezentovať aj regresívne zmeny po chemoterapii.

Po splenektómii bola pacientka preliečená pre intraabdominálny absces v oblasti ľavého hypogastria incíziou, drenážou a klindamycínom. Pacientka je 12 mesiacov po splenektómii v observácii onkológa, gynekológa aj imunológa, pravidelne má PET/CT vyšetrenia, doteraz bez známok metabolickej aktivity ochorenia. Sledované onkomarkery pretrvávajú negatívne, s výnimkou pretrvávajúcej miernej pozitivity CA72-4.

Záver

Nami uvedená infekcia vláknitou hubou z rodu *Penicillium* je raritným, ale typicky sa prejavujúcim prípadom oportúnnej infekcie druhom *Penicillium marneffei*. Zvyčajne býva popisovaná u HIV-pozitívnych pacientov v Juhovýchodnej Ázii, no v posledných rokoch pribúda publikovaných prípadov infekcie u imunosuprimovaných pacientov, predovšetkým pri poruchách bunkovej imunity. Známe sú prípady tejto infekcie u pacientov na dlhodobej imunosupresívnej liečbe pre autoimunitné ochorenia, po orgánových transplantáciách a s hematologickými malignitami pri podávaní anti-CD20 monoklonálnych pro-

tilátok [9,10]. Raritne opísané sú prípady pacientov so solídnymi nádormi, zvyčajne sa dávajú do súvisu s liečbou tyrozín-kinázovými inhibítormi [9,11]. Lieči sa vorikonazolom alebo itrakonazolom, v prípade rezistencie na iné antimykotiká odporúčame podávať lipozomálnu formu amfotericínu B. V prípade diseminácie, napriek inaparentnej forme, odporúčame podávanie viac ako 14 dní. Pri výskyte oportúnnej infekcie je vhodná imunomodulačná liečba.

Literatúra

- Supparatpinyo K, Khamwan C, Baosoung V et al. Disseminated *Penicillium marneffei* infection in southeast Asia. *Lancet* 1994; 344(8915): 110–113. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91287-4.
- Yousukh A, Jutavijittum P, Pisetpongsa P et al. Clinicopathologic study of hepatic *Penicillium marneffei* in Northern Thailand. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128(2): 191–194. doi: 10.1043/1543-2165(2004)128<191:CSOHPM>2.0.CO;2.
- Cheng NC, Wong WW, Fung CP et al. Unusual pulmonary manifestations of disseminated *Penicillium marneffei* infection in three AIDS patients. *Med Mycol* 1998; 36(6): 429–432.
- Tong AC, Wong M, Smith NJ. *Penicillium marneffei* infection presenting as oral ulcerations in a patient infected with human immunodeficiency virus. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59(8): 953–956. doi: 10.1053/joms.2001.25881.
- Leung R, Sung JY, Chow J et al. Unusual cause of fever and diarrhea in a patient with AIDS. *Penicillium marneffei* infection. *Dig Dis Sci* 1996; 41(6): 1212–1215. doi: 10.1007/bf02088239.
- Le T, Huu Chi N, Kim Cuc NT et al. AIDS-associated *Penicillium marneffei* infection of the central nervous system. *Clin Infect Dis* 2010; 51(12): 1458–1462. doi: 10.1086/657400.
- Louthrenoo W, Thamprasert K, Sirisanthana T. Osteoarticular penicilliosis *marneffei*. A report of eight cases and review of the literature. *Br J Rheumatol* 1994; 33(12): 1145–1150. doi: 10.1093/rheumatology/33.12.1145.
- Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmi BJ. Lipid formulations of amphotericin B: Clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis*, 1998; 27(3): 603–618. doi: 10.1086/514704.
- Chan JF, Lau SK, Yuen KY et al. *Talaromyces (Penicillium) marneffei* infection in non-HIV-infected patients. *Emerg Microbes Infect* 2016; 5: e19. doi: 10.1038/em.2016.18.
- Kawila R, Chaiwarith R, Supparatpinyo K. Clinical and laboratory characteristics of penicilliosis *marneffei* among patients with and without HIV infection in Northern Thailand: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 464. doi: 10.1186/1471-2334-13-464.
- Zhang J, Huang X, Zhang X et al. Coinfection of disseminated *Talaromyces marneffei* and *Mycobacteria kansasii* in a patient with papillary thyroid cancer: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(52): e9072. doi: 10.1097/MD.0000000000009072.