

---

# Ūmi diseminuota aspergiliozė: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

---

**G. Pakulaitė\***  
**V. Regelskytė\***  
**R. Masaitienė\*\***  
**E. Sakalauskaitė-Juodeikienė\***  
**V. Klezys\*\***

\*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika

\*\*Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos centras

**Santrauka.** Invazinė aspergiliozė yra viena sunkiausių oportunistinių kvėpavimo takų ir diseminuotų infekcijų pacientams, kuriems taikomas imunosupresinis gydymas. Literatūroje dažniausiai nagrinėjami pavieniai šios ligos atvejai, susiduriama su diagnostiniais sunkumais diferencijuojant *Aspergillus* genties grybelio kolonizaciją ir ligą. Šiame straipsnyje pristatome pacientę, kuriai diagnozavome ūminę diseminuotą aspergiliozę galvos ir nugaros smegenyse, plaučiuose, kliniškai pasireiškusių apatine parapareze, dubens organų disfunkcija, simptominiiais epilepsijos traukuliais, pristatome atliktus tyrimus, ligos eigą ir gydymą.

**Raktažodžiai:** aspergiliozė, centrinės nervų sistemos infekcija.

Neurologijos seminarai 2015; 19(64): 134–141

---

## ĮVADAS

Centrinės nervų sistemos (CNS) grybelinės infekcijos sudaro 5 % visų CNS infekcijų [1]. Invazinė aspergiliozė yra viena sunkiausių oportunistinių kvėpavimo takų infekcijų pacientams, kuriems taikomas imunosupresinis gydymas [2]. Maždaug 2,1 mln. (iš 733 mln.) Europos regiono gyventojų serga alergine aspergilioze (pvz., sergant alergine astma, pasireiškia tipiški bronchinės astmos simptomai, tačiau priepuolius provokuoja *Aspergillus* grybelis), 0,24 mln. – lėtine aspergilioze (pvz., susirgus alergine bronchopulmonine aspergilioze, kliniškai pasireiškia eozinofilinei pneumonijai būdingi simptomai (silpnumas, nuovargis, kosulys, čiaudulys, karščiavimas), liga epizodiškai paūmėja rudenį ir žiemą). Kasmet invazine aspergilioze Europos regione suserga 63 250 žmonių [3]. Invazinė aspergiliozė labiau paplitusi besivystančiose šalyse dėl šilto ir drėgno klimato bei blogesnės socioekonominės padėties [4]. Literatūroje, nagrinėjant klinikinius atvejus, susiduriama su sunkumais diferencijuojant kolonizaciją grybeliu ir ligą. Nors aukšniu ligos diagnostiniu standartu išlieka biopsija, kartais, diagnozuojant aspergiliozę, tenka remtis autopsijos duomenimis [5].

---

## Adresas:

Raminta Masaitienė  
VUL SK Neurologijos centras  
Santariškių g. 2, 08661 Vilnius  
Tel. (8 5) 236 5220, el. paštas raminta.masaitiene@santa.lt

---

## KLINIKINIS ATVEJIS

Į Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų priėmimo skyrių 2014 m. lapkričio mėn. kreipėsi 46 m. moteris, skųsdamasi prieš tris dienas atsiradusiu ir palaipsniui progresuojančiu kojų nusilpimu, kojų nejautra, bendru silpnumu, subfebriliu karščiavimu.

Pacientei prieš metus diagnozuota aktyvi mikronodulinė kepenų cirozė su komplikacijomis: stemplės venų varikoze, portine gastropatija, ascitu, portosisteminiais šuntais. Pacientė taip pat sirgo pirmine arterine hipertenzija, hipertenzine kardiopatija, jai buvo nustatyta dislipidemija, metabolinis sindromas. Dėl aktyvios kepenų cirozės prieš 2 mėn. paskirtas gydymas prednizolonu (40 mg/d., vėliau sumažinta iki 30 mg/d.), pacientė taip pat gydyta betaadrenoblokatoriais, diuretikais, hepatoprotektoriais, vidurius laisvinamais vaistais, ursodeoksicholio rūgštimi, baltymais praturtinta dieta ir baltymų papildais.

Atvykus ligonei, apžiūros metu stebėta odos, junginių gelta, padidėjusi pilvo apimtis (ascitas), minkštos edemos blauzdose. Pacientė buvo orientuota, vangoka. Tiriant galvinius nervus, stebėtas smulkus abipusis horizontalus nistagmas. Rankų jėga buvo 5 balų, dešinės kojos jėga – 3 b., kairės kojos – apie 2 b. Sausgysliniai refleksai buvo gyvesni kairėje kūno pusėje, Achilo refleksų nebuvo išgauta. Piršto-nosies mėginį ligonė atliko su dismetrija kairėje, kulno-kelio mėginio dėl kojų parezių negalėjo atlikti. Pacientė nurodė hipesteziją abiejose kojose nuo kirkšnių, tarpvietės nejautrą neigė. Aiškių pataloginių refleksų tiriant nestebėta, meninginiai simptomai buvo neigiami. Pacientė dėl kojų silpnumo negalėjo paeiti. Skundėsi šlapinimosi sutrikimais, įvedus šlapimo pūslės kateterį, išbėgo gausus šlapimo kiekis.

Priėmimo skyriuje atlikus krūtinės ląstos rentgenogramą (1A pav.), o vėliau ir krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją (1B pav.), stebėti daugybiniai plaučių abscesai. Galvos smegenų kompiuterinės tomografijos (KT) vaizduose stebėti židininiai pakitimai kaktinių skilčių požievėje, dešinėje momeninėje ir kairėje pakaušinėje skiltyse, židiniai buvo 14–17 mm diametro, nekaupiantys kontrastinės medžiagos. Pacientė tolesniam ištyrimui ir gydymui paguldyta į Nervų ligų skyrių.

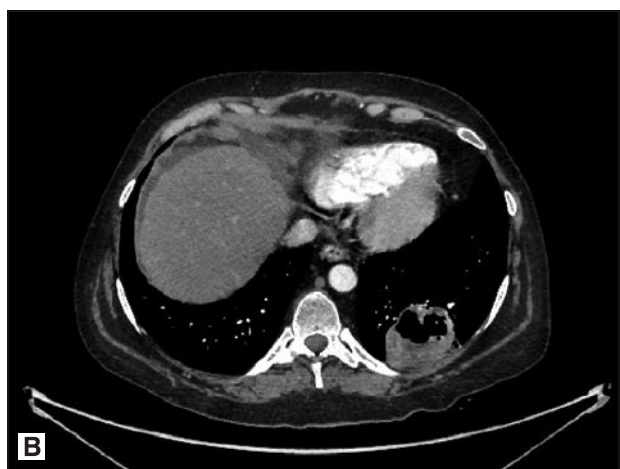
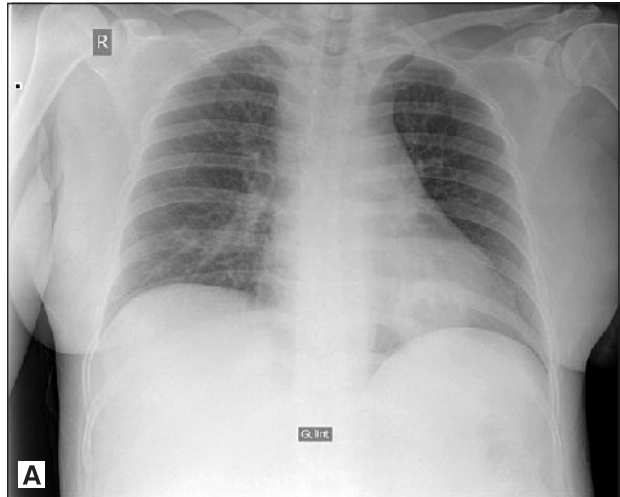
Nervų ligų skyriuje atliktuose laboratoriniuose kraujo tyrimuose stebėti padidėję uždegiminiai rodikliai (leukocitų –  $11,0 \times 10^9/l$ , neutrofilų – 80,3 %, CRP – 98 mg/l, procalcitoninas – 0,22 g/l). Dėl kepenų funkcijos nepakankamumo buvo padidėję kepenų funkciniai rodikliai, pakitę kraujo krešėjimo rodikliai (INR 1,6), hipalbuminemija. Žmogaus imunodeficitu viruso antikūnų nerasta. Atlikta lumbalinė punkcija: gautas likvoras buvo bespalvis, skaidrus, be patologinių pakitimų (citozė – 1/mkl, baltymas – 0,35 g/l, gliukozė – 3,5 mmol/l). Likvoro ir kraujo pasėliuose bakterijų ar grybelių neišaugo.

Antrą hospitalizacijos dieną atlikti galvos ir nugaros smegenų magnetinio branduolinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimai, stebėti daugybiniai 7–20 mm diametro židiniai galvos smegenyse, 8 mm diametro židinis nugaros smegenų Th10–12 ir *conus medullaris* srityje (2, 3A pav.). Galvos smegenų MRT židiniai žiedu kaupė kontrastinę medžiagą, periferijoje buvo su aiškia difuzijos restrikcija, keliuose židiniuose stebėtos nedidelės centrinės kraujosruvos. Židinis nugaros smegenyse žiedu kaupė kontrastinę medžiagą, nugaros smegenų kanalo stenozės požymių nebuvo nustatyta.

Įtariant sepsį su septine embolija į smegenis ir plaučius, pradėtas empirinis antibakterinis ir priešgrybelinis gydymas sol. Imipenemi + Cilastatinu 2 g/parai, sol. Vancomycinu 2 g/parai, sol. Fluconazoliu 200 mg/parai intraveniškai.

Pacientės neurologinė būklė blogėjo: progresavo apatinė paraparezė – po dviejų dienų sumažėjo kairės kojos jėga – iki 1 balo, dešinės – iki 2 balų, kojose nebuvo išgauti sausgysliniai refleksai, pasireiškė laidinio tipo jutimo sutrikimas nuo L1 segmento abipus, dubens organų funkcijos sutrikimas: visiška šlapimo ir išmatų retencija. Trečią hospitalizacijos dieną stebėti židininiai motoriniai traukuliai (trūkčiojo dešinė veido pusė ir dešinė ranka), išplintantys į generalizuotus toninius-kloninius traukulius, tokie patys priepuoliai pasikartojo ir šeštą dieną. Būdravimo elektroencefalogramoje (EEG) registruoti grubūs bendriniai bioelektrinio aktyvumo pakitimai su pastoviu lokaliu patologiiniu delta aktyvumu kairėje pakaušinėje, momeninėje ir smilkininėje srityje, dešinėje smilkininėje srityje ir gausiu epilepsiforminiu aktyvumu pakaušinėje ir smilkininėje srityje kairėje. Išryškėjo euforijos epizodai, ligonė tapo nekritiška savo būklei. Kojų jėga toliau silpnėjo – kairės kojos jėga dinamikoje sumažėjo iki 0 balų, dešinės kojos jėga – 1 balo.

Atlikta bronchoskopija ir bronchoalveolinis lavažas (BAL), nustatytas *Aspergillus* antigenas (galaktomananas) kraujyje ir BAL skystyje, bronchų sekreto aspirato pasėlyje išaugo *Enterococcus faecium* ir *Aspergillus fumigatus*.

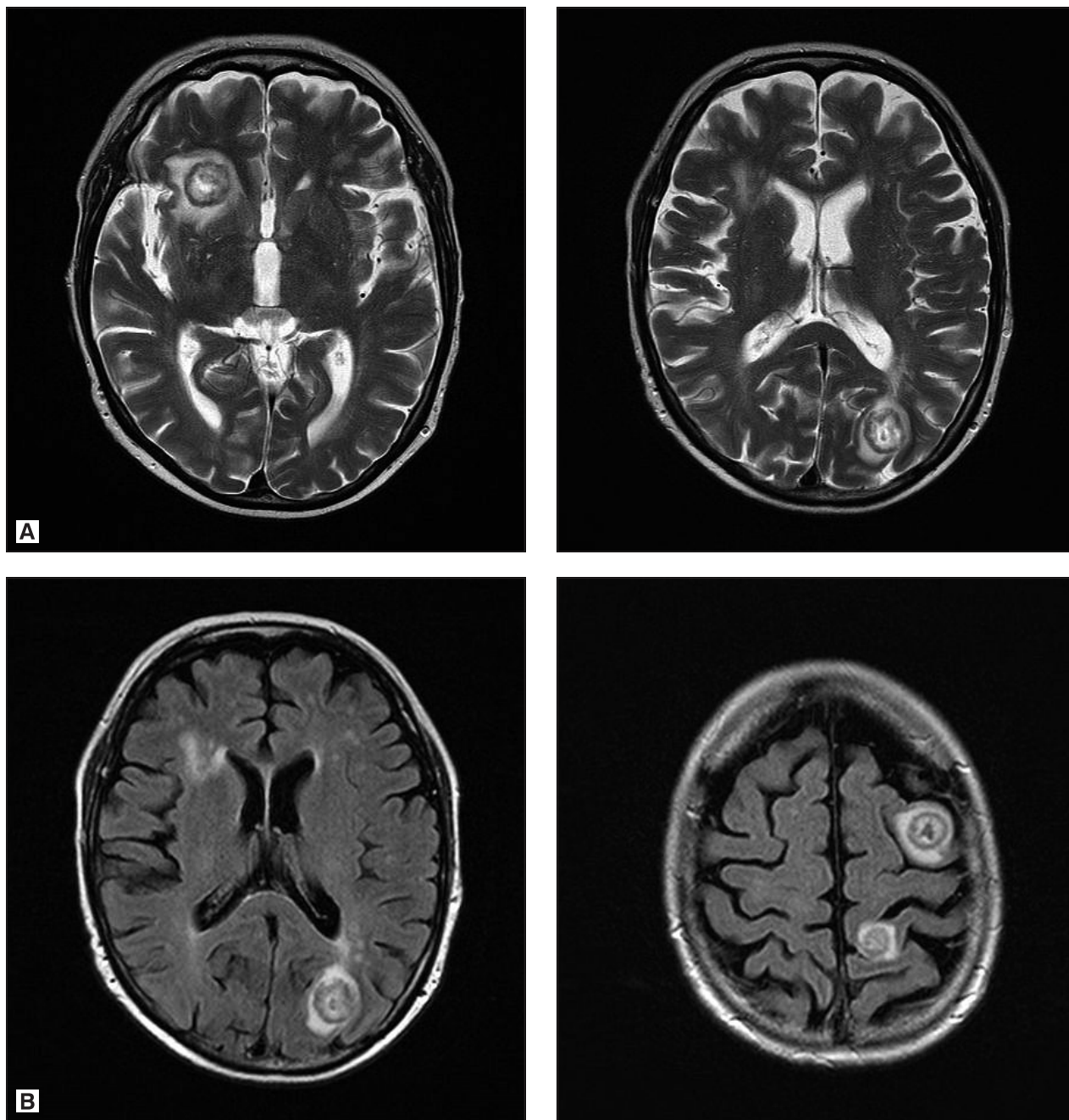


1 pav. A. Krūtinės ląstos rentgenogramoje stebimas kairio plaučio apatinėje skiltyje darinys su griuvimo ertme, oro-skysčio paviršiumi, abiejuose plaučiuose daugybiniai apvalūs nedidelio intensyvumo židiniai, kai kurie – su centriniais prašviesėjimais.

B. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija: kairio plaučio apatinės skilties nugarinėje dalyje matomas apie  $53 \times 38$  mm ertminis darinys nelygiomis sienelėmis, netolygiai kaupiančiomis kontrastą.

Įvertinus nusiskundimus, ligos anamnezę, apžiūros, atliktų tyrimų duomenis, aštuntą hospitalizacijos dieną nustatyta klinikinė diagnozė: ūmi diseminuota aspergiliozė; daugybiniai abscesai į galvos ir nugaros smegenis, plaučius; torakolumbalinė mielopatija: apatinė paraparezė, dubens organų disfunkcija (retencijos tipo), simptominiai epilepsiniai traukuliai; aktyvi mikronodulinė kepenų cirozė Child C klasė; portinė hipertenzija: stemplės venų varikozė, portinė gastropatija, ascitas, portosisteminiai šuntai.

Pradėtas gydymas vorikonazoliu intraveniškai po 400 mg/parai, vėliau skirtos vorikonazolio tabletės 400 mg/parai. Po antro epilepsijos traukulių priepuolio pradėtas gydymas karbamazepinu, priepuoliams nesikartojant, vaistas vėliau nutrauktas dėl progresuojančio kepenų funkcijos nepakankamumo. Sušauktas konsiliumas, dalyvaujant neurochirurgams, dėl absceso nugaros smegenyse operacinio gydymo galimybių, nutarta tęsti konservatyvų gydymą (abscesas dar buvo galutinai nesusiformavęs).



2 pav. Galvos smegenų MRT, T2 (A), T2 dark fluid (B): stebimi dauginiai heterogeninės struktūros, su kapsule ir išreikšta perifokalinė edema židiniai.

Dvidešimtą hospitalizacijos dieną atlikta kontrolinė stuburo juosmeninės dalies MRT: Th10–12 ir *conus medullaris* srityje abscesas buvo inkapsuliuotas, su ryškia perifokaline edema (3B pav.). Dvidešimt trečią hospitalizacijos dieną atlikta galvos smegenų MRT: abipusiai židiniai galvos smegenyse dinamikoje padidėjo, atsirado naujas židinytis kairėje kaktinėje skiltyje, padidėjo perifokalinė edema, atsirado nedidelė vidurio linijos struktūrų dislokacija į kairę pusę, be obstrukcinės hidrocefalijos požymių. Po 1,5 mėn. atliktoje krūtinės ląstos rentgenogramoje pataloginių pokyčių nebuvo stebėta. Sušauktas konsiliumas, dalyvaujant klinikiniam farmakologui, neurochirurgams – nutarta, kad operacinis gydymas dėl sunkių lydinčių ligų (kepenų funkcijos nepa-

kankamumas, sutrikusi kraujo krešėjimo funkcija, INR 1,6) gali būti pavojingas, be to, teigiamas operacinio gydymo efektas yra abejotinas. Nutarta tęsti konservatyvų gydymą, didinti vorikonazolio dozę iki 600 mg/parai.

Po 1,5 mėn. nuo hospitalizacijos pradžios pacientė buvo stabilios būklės, tolesniam gydymui ir slaugai perkelta į slaugos ir palaikomojo gydymo įstaigą. Rekomenduota tęsti vorikonazolį 600 mg/parai ir simptominių gydymą hepatoprotektoriais, diuretikais, vidurius laisvinamais vaistais, baltymais praturtinta dieta, baltymų papildais, tęsti antitrombozinį gydymą, pragulų profilaktiką.

Po 2 sav. taikyto gydymo slaugos ir palaikomojo gydymo įstaigoje ligonė mirė.



3 pav. A. Nugaros smegenų MRT, T2: Th10–12 lygyje stebima padidėjusios apimtės, hiperintensinio signalo nugaros smegenys, *conus medullaris*.

B. Nugaros smegenų MRT dinamikoje, T2: Th10–12 ir *conus medullaris* srityje 7 × 7 × 33 mm abscesas inkapsuluotas, su ryškia perifokaline edema.

## LITERATŪROS APŽVALGA

### Etiologija, rizikos veiksniai

*Aspergillus* genties grybelis sutinkamas dirvoje, ant augalų, organinėse atliekose, žmogaus organizme kaip oportunistas randamas kvėpavimo takuose, išorinės ausies kanale [4–6]. Dažniausiai aptinkamas *Aspergillus fumigatus* rūšies grybelis, retesnės rūšys: *Aspergillus flavus*, *Aspergil-*

*lus niger*, *Aspergillus terreus*. Normalios imuninės funkcijos asmenims šie grybeliai nesukelia sutrikimų arba sukelia lokalią infekciją. Invazinės ligos formos būdingos esant susilpnėjusiam imunitetui [2]. Invazinė aspergiliozė dažniausiai pažeidžia kvėpavimo organus, galimas hematogeninis išplitimas į centrinę nervų sistemą (4–25 % atvejų), taip pat į akis, kepenis, inkstus, žarnyną ir odą [8]. Susirgus invazine centrines nervų sistemos (CNS) aspergilioze, pirminis židinydas dažniausiai randamas plaučiuose, tačiau tik pusei invazine CNS aspergilioze sergančių pacientų yra patvirtinama grybelinė plaučių infekcija [6]. Tiesiogiai į galvos smegenis aspergiliozė gali išplisti iš prienosinių ančių, išorinės klausosmosios landos [9].

Invazinės aspergiliozės rizikos faktoriais įvardijami šie veiksniai: leukemija, neutropenija, būklė po transplantacijos, imunosupresantų vartojimas. Prednizolono (20 mg ir didesnės) ar ekvivalentiškos kito steroido dozės vartojimas yra vienas iš kriterijų diagnozuojant invazinę aspergiliozę [10]. Daugėja duomenų, kad vienas iš išplitusios *Aspergillus* infekcijos rizikos veiksnių yra sunki kepenų liga [11]. Sergant kepenų ciroze, sutrinka fagocitozė, todėl invazinės aspergiliozės rizika didėja dėl sutrikusios imuninės apsaugos [12, 13]. Invazinė aspergiliozė, sergant ūmiu kepenų nepakankamumu ar sunkia kepenų ciroze, gali tapti mirtina liga, todėl, gydant sunkiomis kepenų ligomis sergančius pacientus, derėtų nepamiršti invazinių grybelinių infekcijų rizikos [14].

### Patogeneze ir klinika

Grybelis į CNS patenka hematogeniniu keliu ar tiesiogiai perauga į smegenis iš gretimų struktūrų (prienosinių ančių, išorinės klausosmosios landos) [9]. *Aspergillus* grybeliai gamina fermentą elastazę, kuris ardo vidinį arterijų sienelės sluoksnį. Tai sukelia židininę mikrohemoragijas, vystosi nekrotizuojantis vaskulitas. Dėl susilpnėjusių kraujagyslių sienelių formuojasi mikotinės aneurizmos, aneurizmomoms plyšus įvyksta subarachnoidinė hemoragija. Grybelinės masės taip pat gali sukelti arterijų okliuziją. Išeminiam galvos smegenų infarktams būdinga hemoraginė transformacija dėl susilpnėjusių kraujagyslių sienelių, smegenų audinio destrukcijos [6]. Susilpnėjus imunitetui, CNS aspergiliozė sukelia smegenų abscesus, epidurinius abscesus, vaskulitą, išemines komplikacijas. Esant sveikam makroorganizmo imuninei sistemai, dažniau vystosi granulomos, smegenų dangalų pažeidimas [4].

Invazinės CNS aspergiliozės simptomai yra nespecifiniai: išryškėja židininė neurologinė simptomatika, priklausanti nuo CNS pažeidimo vietos; gali pasireikšti bendrasmegeginė simptomatika (meningito, padidėjusio intrakranijinio spaudimo požymių) – taigi, pacientams gali pasireikšti galvos skausmas, pykinimas, vėmimas, generalizuoti traukuliai, dvejinimasis akyse, uoslės sutrikimai, sąmonės sutrikimas, retai – klausos pažeidimas [4, 9]. Invazine CNS aspergilioze sergantys ligoniai nekarščiuoja arba temperatūra būna subfebrili [4]. Ligos simptomai progresuoja lėtai, mėnesiais. Ūmine židinine neurologinė simptomatika gali pasireikšti intrakranijinės kraujosruvos dėl mi-

1 lentelė. Laboratorinių aspergiliozės tyrimų palyginimas

Tyrimas	Tiriamoji medžiaga	Privalumai	Trūkumai
Tiesioginė mikroskopija	kvėpavimo takų sekretas	maža kaina	nejautrus, reikalauja daug išteklių
Kultūra	kvėpavimo takų sekretas, audinys	maža kaina, galima tolimesnė analizė	nejautrus
Histologija	audinys	patvirtina diagnozę	invazinis tyrimas, reikalinga audinio biopsija
Galaktomanano nustatymas	serumas, BAL skystis	jautrus, lengva paimti tiriamąją medžiagą	trūksta specifiškumo pacientams, vartojantiems priešgrybelinius preparatus
-D-gliukano nustatymas	serumas	jautrus, lengva paimti tiriamąją medžiagą	trūksta specifiškumo
PGR	įvairi	jautrus, galima tirti bet kokią tiriamąją medžiagą	didelė kaina, reikalauja daug išteklių

Pagal Barton RC. *Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis: from diagnosis to prediction of outcome. Scientifica 2013; 2013: 459405.*

kotinių aneurizmų plyšimo, kraujagyslių sienelių nekrozės. Esant prienosinių ančių pažeidimui, gali būti stebimas egzoftalmas, oftalmoplegija, regos sutrikimas, junginės paburkimas [15].

## Diagnostika

Diagnozuojant invazinę aspergiliozę, įvertinami paciento nusiskundimai, anamnezė, rizikos veiksniai, klinikiniai ir radiologiniai radiniai ir specifinių laboratorinių tyrimų duomenys, taip pat atliekama tiesioginė mikroskopija, biopsija, gali būti pasitelkiami „aukštųjų technologijų“ metodai, pvz., polimerazės grandininės reakcijos (PGR) tyrimas [9].

### 1. Radiologiniai radiniai

Hematogeniškai į CNS išplitęs *Aspergillus* pirmiausia sukelia radiologiškai sunkiai matomą cerebritą aplink kraujagysles. Vėliau formuojasi abscesai, kuriems būdingas nehomogeniškas turinys. Ankstyvai pacientų, kuriems taikomas imunosupresinis gydymas, CNS aspergiliozės diagnostikai yra tinkamiausias difuzijos (DWI) MRT režimas. DWI režimo vaizduose dėl didelio grybelinio absceso turinio klampumo stebima sumažėjusi difuzija, tai – vienas iš pirmųjų grybelinės infekcijos radiologinių požymių. Dėl silpnosio uždegiminio atsako grybelinio absceso ribos mažiau ryškios nei bakterinio. DWI režimu tokio židinio centras hipointensinis, pakraštys – hiperintensinis. MRT T2 režimu stebimas hiperintensinis pažeidimas su hipointensiniu pakraščiu. Pažeidimus supa vazogeninė edema, būdingas kontrastinės medžiagos kaupimas [6]. Žiedinis kontrastinės medžiagos kaupimas leidžia įtarti granulomos, absceso formavimąsi ir šeimininko imuninės sistemos gebėjimą kovoti su infekcija ją apribojant [6, 16].

Diseminuota CNS aspergiliozė gali sukelti septinius infarktus CNS pilkosios ir baltosios medžiagos riboje, perforuojančių arterijų zonoje. Tiesioginiam aspergiliozės peraugimui iš prienosinių ančių į CNS būdingi pažeidimai apatinėje kaktinės skilties srityje. Kiek rečiau grybelis išplinta į smegenų skystį, sukeldamas smegenų dangalų,

kraujagyslinio rezginio pažeidimus. Vaizdinimo tyrimais šie pažeidimai sunkiai nustatomi, juos įtarti leidžia skilvelių asimetrija, hidrocefalija. [6]

### 2. Laboratoriniai tyrimai

Uždegimo biocheminiai žymenys (C-reaktyvus baltymas (CRB), prokalcitoninas) yra nespecifiniai, nors padeda vertinti invazinės aspergiliozės gydymo efektyvumą [9].

Tiesioginė mikroskopija ir histologinis tyrimas yra patys subjektyviausi ir daugiausia patirties reikalaujantys invazinės aspergiliozės nustatymo metodai (1 lentelė) [9]. Tiesioginės mikroskopijos metu matomi besišakojantys grybo hifai, tačiau šis tyrimas nėra specifiškas. Biopsija ir *Aspergillus* radimas histologiniuose preparatuose išlieka auksiniu diagnostikos standartu ir yra įvardijamas tarp patvirtintos aspergiliozės diagnostikos kriterijų [17].

Vis dažniau taikomi greitesni neinvaziniai aspergiliozės diagnostikos metodai, tokie kaip *Aspergillus* DNR paieška naudojant PGR bei *Aspergillus* antigenų (galaktomanano, -D-gliukano) tyrimas serume ir bronchoalveolinio lavažo skystyje [9]. Galaktomananas – angliavandenis, turintis manozės karkasą, kartu su chitinu sudarantis grybo sienelę. Galaktomananas atsipalaiduoja iš sienelės tik vykstant jos irimui *in vivo*, kai trūksta maistinių medžiagų, deguonies, kai grybelio augimą apriboja šeimininko imuninis atsakas ir nekrozinis audinys [9]. Galaktomananas dažniausiai tiriamas serume ir BAL skystyje, retai aptinkamas likvoro sergant CNS aspergilioze [9, 18]. Galaktomanano tyrimo BAL skystyje jautrumas – 87–90 %, specifiškumas – 89–94 % [19].

Grybelio kultūros auginimas išlieka dažniausiu laboratorinės diagnostikos tyrimu. Išauginus grybelio kultūrą, galima tolimesnė analizė, atsparumo priešgrybeliniams vaistams tyrimai, naujų grybelio rūšių identifikavimas. Taigi, pasėlis, nepaisant mažo jautrumo, yra reikšmingas invazinės aspergiliozės diagnostikos metodas [9]. Laboratorinių aspergiliozės diagnostikos tyrimų apžvalga pateikta 1 lentelėje.

Invazinės aspergiliozės diagnozė šiuo metu nustatoma pagal Europos vėžio bei invazinių grybelinių infekcijų ty-

## 2 lentelė. Invazinės aspergiliozės klinikinis-diagnostinis algoritmas, kai ligoniui nenustatoma neutropenija

Įrodyta invazinė aspergiliozė (remiantis EORTC/MSG kriterijais)

Tikėtina invazinė aspergiliozė (reikalingi visi 4 kriterijai):

1. Teigiama kultūra – *Aspergillus* išauginimas iš apatinių kvėpavimo takų sekreto.
2. Būdingi simptomai ir požymiai (1 iš nurodytų):
  - a) karščiavimas bent 3 dienas, nepaisant taikomos antibakterinės terapijos,
  - b) atsinaujinantis karščiavimas po normalios temperatūros periodo, kuris tęsiasi bent 48 val. taikant antibakterinę terapiją ir nesant kitų priežasčių,
  - c) pleuritinis krūtinės skausmas,
  - d) pleuros trynimosi garsas,
  - e) dusulys,
  - f) atsikosėjimas krauju,
  - g) progresuojantis kvėpavimo nepakankamumas, nepaisant antibakterinės terapijos ir taikomos (mechaninės) ventiliacijos.
3. Pakitimai krūtinės ląstos rentgenogramoje ar krūtinės ląstos KT
4. 4a arba 4b:
  - 4a. Paciento rizikos veiksniai (bent vienas iš jų):
    - i. Neutropenija,
    - ii. kraujo ar onkologinė liga, gydoma citotoksinais vaistais,
    - iii. gydymas steroidais (20 mg/d prednizolono arba ekvivalentinė kito gliukokortikoido dozė),
    - iv. įgimtas ar įgytas imunodeficitas,
    - v. lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), dekompenzuota kepenų cirozė.
  - 4b. *Aspergillus* teigiama kultūra iš BAL skysčio (nesant bakterijų augimo) ir mikroskopu citologiniame tepinėlyje matomi besišakojantys grybelio hifai.

*Aspergillus* kolonizacija kvėpavimo takuose nustatoma, kai trūksta > 1 tikėtinos invazinės aspergiliozės diagnostinio kriterijaus.

Pagal Blot SI, Taccone FS, Van den Abele AM, Bulpa P, Meersseman W, Brusselsaers N, et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(1): 56–64.

rimų ir gydymo organizacijos jungtinės grupės bei Nacionalinio alerginių ir infekcinių ligų instituto grybelinių infekcijų tyrimų grupės (*European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group, EORTC/MSG*) kriterijus. Invazinė aspergiliozė yra skirstoma į patvirtintą, tikėtina ir galimą [17]. Įrodyta, kad šie diagnostikos kriterijai naudingi nustatant ligą gilioji ligonio imunosupresijos atvejais. Pastebėta, kad šių kriterijų specifiskumas daug mažesnis, esant normaliam ligonio neutrofilų skaičiui. Klinikinis aspergiliozės diagnostikos algoritmas buvo pritaikytas praktikoje 2012 m., remiantis šiuo algoritmu patikimai atskiriama kolonizacija nuo tikėtinos invazinės aspergiliozės (2 lentelė) [20].

### Gydymas

Nėra visuotinai pripažinto CNS aspergiliozės gydymo metodo. Teigiami rezultatai gaunami gydant azolų grupės priešgrybeliniais vaistais ir liposominėmis amfotericino B formomis [21]. Šiuo metu pirmo pasirinkimo vaistas CNS aspergiliozei gydyti yra vorikonazolis [7]. Vorikonazolis patenka į smegenų skystį ir abscesus [22]. Rekomenduojama įsotinamoji vorikonazolio dozė – 6 mg/kg × 2 intraveniškai vieną dieną, palaikomoji – 4 mg/kg intraveniškai arba 200 mg × 2 peroraliai per parą. Gydymas vorikonazoliu tęsiamas iki 6 mėn. Teigiamas klinikinis atsakas, gy-

dant vorikonazoliu, stebimas daugiau nei 30 % pacientų [7].

Vorikonazolio kepenyse vykstančiame metabolizme dalyvaujantys fermentai pasižymi genetiniu polimorfizmu, todėl skirtingų ligonių kraujo plazmoje susidarancios vaisto koncentracijos gali skirtis iki 4 kartų [22]. Stabili vaisto koncentracija pasiekama per 5–6 dienas, skiriant įsotinamąją dozę – per vieną dieną [23]. Siekiant išvengti vaisto perdozavimo, reikia stebėti vorikonazolio terapinę vaisto koncentraciją. Taip pat pastebėta, kad atsakas į gydymą, stebint vaisto koncentraciją, yra beveik 20 % geresnis, nei gydant standartinėmis vaisto dozėmis [24]. Vienas dažniausių nepageidaujamų reakcijų, pasitaikančių maždaug trečdaliui pacientų per pirmą gydymo savaitę, yra grįžtamas regos sutrikimas (fotopsijos, spalvinio matymo sutrikimai, neryškus matymas). Gydant vorikonazoliu, kepenų fermentus rekomenduojama tirti kas 2–4 savaites [23].

Invazinei aspergiliozei gydyti rekomenduojami ir kiti alternatyvūs priešgrybeliniai vaistai: liposominis amfotericinas B, kaspofunginas, mikafunginas, pozakonazolis, itakonazolis [25]. Nuomonės apie kombinuotą terapiją yra kontraversiškos, tačiau yra pranešimų apie kartu vartojamų vorikonazolio ir kaspofungino efektyvumą [22].

Įrodyta, kad gydymo rezultatai geresni taikant sisteminių priešgrybelinių gydymą kartu su chirurginiais metodais [7]: absceso rezekcija, drenavimu, intraskilvelinių šuntų suformavimu ir kt. [1]. Intervencijos taikomos didesniems

nei 2,5 cm skersmens abscesams, taip pat abscesams, sukeliantiems ryškų masės efektą, jei abscesai dinamikoje didėja taikant medikamentinį gydymą. Operacinių priemonių nesiimama, jei abscesas neinkapsuliuotas (cerebrito stadijoje, dažniausiai truncančioje iki 9 dienų) [26]. Tiek prieš intervencijas, tiek po jų tęsiamas priešgrybelinis gydymas [1].

### Prognozė

Sergant CNS aspergilioze, mirštamumas siekia 80–90 % [6]. Literatūros duomenimis, mirštamumas neviršija 30 %, jeigu kartu taikomas chirurginis gydymas [27]. Gydant tik vaistais, mirštamumas yra didesnis kaip 60 % [27].

### KLINIKINIO ATVEJO APTARIMAS

Mūsų gydytos ligonės rizikos veiksniai (gliukokortikoidų vartojimas ir sunki kepenų liga – mikronodulinė kepenų cirozė) buvo palankūs veiksniai invazinei aspergiliozei išsivystyti. Literatūros duomenimis, prednizolono (20 mg ir didesnės) dozės vartojimas yra vienas iš kriterijų diagnozuojant invazinę aspergiliozę [10, 11] (mūsų gydyta pacientė 2 mėnesius prieš klinikinį aspergiliozės pasireiškimą vartojo 40 mg, vėliau 30 mg prednizolono per dieną).

Pagrindiniai simptomai, dėl kurių pacientė kreipėsi į gydymo įstaigą, ir objektyvaus ištyrimo metu stebėta židininė neurologinė simptomatika (kojų paraparezė, laidinio tipo jutimų sutrikimas nuo L1, dubens organų disfunkcija), manome, pasireiškė dėl *Aspergillus* absceso nugaros smegenyse *Th10-12-conus medullaris* srityje. Ligonės vangumas, vėliau euforija, židininės pradžios su generalizacija traukulių priepuoliai, kairysis hemisindromas (aukštesni sausgysliniai refleksai kairėse galūnėse), dismetrija kairėje atliekant koordinacinius mėginius, pasireiškė dėl *Aspergillus* daugybinių abscesų galvos smegenyse.

Pirminis infekcijos židiny, kaip ir būdinga 50 % CNS aspergilioze sergančių pacientų [6], buvo plaučiuose (rentgenogramose ir krūtinės ląstos KT stebėti daugybiniai abscesai).

Kadangi vaizdiniuose tyrimuose stebėti pakitimai buvo būdingi abscesams, empiriškai pradėtas gydymas plataus veikimo spektro antibiotikais ir priešgrybeliniu preparatu.

Invazinės aspergiliozės diagnozę patvirtino ligonės kraujyje ir BAL skystyje nustatytas *Aspergillus* antigenas ir iš bronchų aspirato pasėlio išaugęs *Aspergillus fumigatus* rūšies grybelis. Šie metodai yra pakankamai jautrūs ir specifiški invazinei aspergiliozei diagnozuoti. Naudojant literatūros apžvalgoje aptariamą diagnostinį algoritmą (2 lentelė), biopsija nėra būtina norint atskirti kolonizaciją ir ligą. Šis klinikinis atvejis atitinka visus tikėtinos invazinės aspergiliozės kriterijus, nurodytus minėtame algoritme. Gydymas vorikonazoliu (pirmo pasirinkimo vaistu CNS aspergiliozei gydyti) buvo pradėtas iškart, nustatčius *Aspergillus* antigeną.

Chirurginio diseminuotos aspergiliozės gydymo indikacijos išlieka diskutuotinos. Žinoma, kad vorikonazolis iki 70 % ligonių nėra efektyvus [7]. Literatūros duomenimis, esant chirurginio gydymo galimybei, mirštamumas neviršija 30 %, o gydant tik vaistais, mirštamumas siekia 60 % ir daugiau [27]. Mūsų pacientei chirurginis gydymas nebuvo taikytas, nes dėl kepenų nepakankamumo nustatyta sutrikusi kraujo krešėjimo funkcija (INR 1,6). Taip pat, neurochirurgų nuomone, nugaros smegenų židinio, lėmusio kojų paraparezę ir dubens organų disfunkcijos kliniką, operacinio gydymo teigiamas efektas labai abejotinas, galvos smegenų abscesai daugybiniai, kai kurie jų – funkciškai reikšmingose smegenų srityse, todėl chirurginė intervencija buvusi netikslinga.

### Literatūra

1. Kasper EM, Bartek JJ, Johnson S, Burkhard KS, Pavlakis M, Wong M. Post-transplant aspergillosis and the role of combined neurosurgical and antifungal therapies under belatacept immunosuppression. *Surg Neurol Int* 2011; 2: 75.
2. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis D, Kieren A, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46: 327–60.
3. Kleinkauf N, Verweij PE, Arendrup MC, Donnelly PJ, Cuenca-Estrella M, Fraaije B, et al. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment on the impact of environmental usage of triazoles on the development and spread of resistance to medical triazoles in *Aspergillus* species. *European Centre for Disease Prevention and Control* 2013; 1: 1–6.
4. Shamim MS, Enam SA, Ali R, Anwar S. Craniocerebral Aspergillosis: A review of advances in diagnosis and management. *Journal of the Pakistan Medical Association* 2010; 60(7): 573–9.
5. Paramythiotou E, Frantzeskaki F, Flevari A, Armaganidis A, Dimopoulos D. Invasive fungal infections in the ICU: how to approach, how to treat. *Molecules* 2014; 19: 1085–119.
6. Starkey J, Moritani T, Kirby P. MRI of CNS fungal infections: review of aspergillosis to histoplasmosis and everything in between. *Clin Neuroradiol* 2014; 24(3): 217–30.
7. Blyth CC, Gilroy NM, Guy SD, Chambers ST, Cheong EY, Gottlieb T, et al. Consensus guidelines for the treatment of invasive mould infections in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation. *Intern Med J* 2014; 44(12b): 1333–49.
8. Marr KA, Kauffman CA, Thorner AR. Epidemiology and clinical manifestations of invasive aspergillosis. *UpToDate* 2014; [cited 2015-01-13].
9. Barton RC. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis: from diagnosis to prediction of outcome. *Scientifica* 2013; 2013: 459405.
10. Vandewoude KH, Blot I, Depuydt P, Benoit D, Temmerman W, Colardyn F, et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care* 2006; 10(1): R31.
11. Falcone M, Massetti AP, Russo A, Vullo V, Venditti M. Invasive aspergillosis in patients with liver disease. *Med Mycol* 2011; 49(4): 406–13.
12. Lipke AB, Mihai AA. Non-decompensated cirrhosis as a risk factor for invasive aspergillosis: a case report and review of

- the immune dysfunction of cirrhosis. *Am J Med Sci* 2007; 334(4): 314–6.
13. Prodanovic H, Cracco C, Massard J, Barrault C, Thabut D, Duguet A, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with decompensated cirrhosis: case series. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 2.
  14. Jeurissen S, Vogelaers D, Sermijn E, Van Dycke K, Geerts A, Van Vlierberghe H, et al. Invasive aspergillosis in patients with cirrhosis, a case report and review of the last 10 years. *Acta Clin Belg* 2013; 68(5): 368–75.
  15. Nadkarni T, Goel A. Aspergilloma of the brain: an overview. *Journal of Postgraduate Medicine* 2005; 51: S37–41.
  16. Singh S, Chowdhury V, Dixit R. CNS aspergillosis. *Ind J Radiol Imag* 2006; 16(4): 749–52.
  17. Pauw BD, Walsh TJ, Donnelly PJ, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46(12): 1813–21.
  18. Fisher CE, Stevens AM, Leisenring W, Pergam SA, Boeckh M, Hohl TM. Independent contribution of bronchoalveolar lavage and serum galactomannan in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Transpl Infect Dis* 2014; 16(3): 505–10.
  19. Zou M, Tang L, Zhao S. Systematic review and meta-analysis of detecting galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing invasive aspergillosis. *PLoS One* 2012; 7: 43347.
  20. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, Meersseman W, Brusselaers N, et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(1): 56–64.
  21. Schwartz S, Reisman A, Troke PF. The efficacy of voriconazole in the treatment of 192 fungal central nervous system infections: a retrospective analysis. *Infection* 2011; 39(3): 201–10.
  22. McCarthy M, Rosengart A, Schuetz AN, Kontoyiannis DP, Walsh TJ. Mold infections of the central nervous system. *N Engl J Med* 2014; 371: 150–60.
  23. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003; 36(5): 630–7.
  24. Beom PW, Nak-Hyun K, Kye-Hyung K, Hwan LS, Won-Seok N, Yoon SH. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of Voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012; 55(8): 1080–7.
  25. Réminiac F, Sonnevile R, Massias L, Chochillon C, Wolff M. Very-high-dose Caspofungin combined with Voriconazole to treat central nervous system aspergillosis: substantial penetration of Caspofungin into cerebrospinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(6): 3568–9.
  26. Çavuşoglu H, Kaya RA, Türkmenoglu ON, Çolak I, Aydın Y. Brain abscess: analysis of results in a series of 51 patients with a combined surgical and medical approach during an 11-year period. *Neurosurgical Focus* 2008; 24(6): 9.
  27. Kourkoumpetis TK, Desalermos A, Muhammed M, Mylonakis E. Central nervous system aspergillosis: a series of 14 cases from a general hospital and review of 123 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91(6): 328–36.

**G. Pakulaitė, V. Regelskytė, R. Masaitienė,  
E. Sakalauskaitė-Juodeikienė, V. Klezys**

#### **ACUTE DISSEMINATED ASPERGILLOSIS: A CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE**

##### **Summary**

Invasive aspergillosis is one of the most severe disseminated opportunistic respiratory tract infection for patients under immunosuppression. Individual cases of this disease are presented in the literature, however diagnostic difficulties differentiating colonization and disease are not solved yet. We present a patient with acute aspergillosis with dissemination in brain, spinal cord and lungs, clinically evident paraparesis, pelvic organ dysfunction and seizures.

**Keywords:** aspergillosis, central nervous system infection.

Gauta:  
2015 02 23

Priimta spaudai:  
2015 03 23