

Razjede ustne sluznice pri bolniku s presajeno ledvico

Seminar KIBVS

23.4.2024

Predstavitev primera (moški, cca 60 let)

Dosedanje bolezni:

- Tx ledvice zaradi IgA GN pred 4 meseci
- imunosupresivna th mikofenolat mofetil (MyM) in takrolimus
- profilaktični odmerki valganciklovirja in TMP/SMX

Sedanja bolezen:

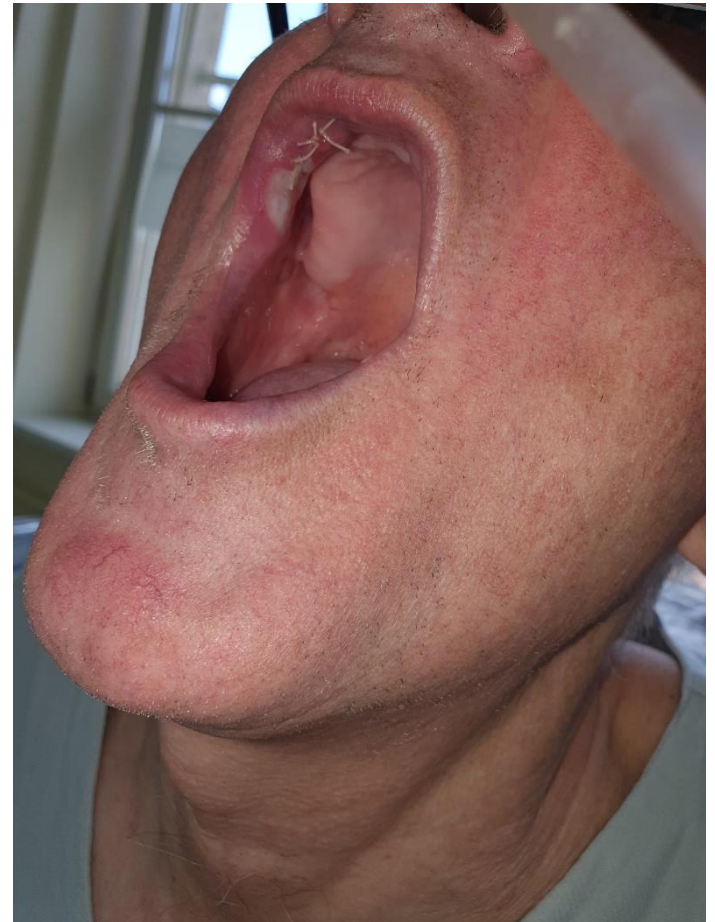
- 2t pred sprejemom amoksicilin s klavulansko kislino zaradi vnetega ateroma v področju D lopatice po ekstirpaciji
- po ugrizu med jedjo 2t prej se je pojavila razjeda ustne sluznice zgornje ustnice
- sprva majhna rana napredovala v močno bolečo in veliko razjedo, bolečine v vratu in popolno disfagijo

Status:

- ulcerotična sprememba na sluznici zgornje ustnice s premerom 15 mm in privzdignjenimi, pordelimi robovi
- bolečinsko omejena gibljivost vratu in tipno povečane ter boleče bezgavke na vratu

ORL pregled:

- razjeda vnetnega videza na zgornji ustnici
- delno hemoragične, sivkaste erozije na območju žrela in supraglotisa, sicer brez tipične herpetične razporeditve lezij
- odvzet biopt razjede ustne sluznice za mikrobiološke in histološke preiskave



Lab.izvidi:

- CRP 90 mg/L
- ↓Tr 125 10⁹/L
- limfopenija 0,75 10⁹/L
- poslabšanje ledvične funkcije (sečnina 14,8 mmol/L, kreatinin 183 μmol/L, oGF 34 mL/min)

Th ukrepi:

- ganciklovir
- piperacilin/tazobaktam
- NGS
- Hidracija
- Znižanje odmerka MyM

Histološke preiskave

Biopsija ustnice:

- Vzorec ustne sluznice, ki je delno pokrit z večskladnim ploščatim epitelom, v večjem delu pa je vidna obsežna ulceracija, pokrita s fibrinoidno nekrozo, v globini je obsežna proliferacija granulacijskega tkiva z intenzivnim mešanoceličnim vnetnim infiltratom.
- Vzroka za nastanek ulceracij na podlagi morfološke slike ni možno opredeliti.
- Z imunohistokemičnimi preiskavami v vzorcu ne dokažemo virusov CMV, EBV in HSV.
- S specifičnimi barvanji (Grocott in PAS) v vzorcu ne dokažemo glivičnih hif ali spor.
- Z barvanjem po Gramu se na površini ulceracije prikažejo posamezni drobni skupki Gram pozitivnih in Gram negativnih bakterij (?patogenih/?normalna flora ustne votline)

IMI

- Biopt na glive:
 - *Candida albicans* 1+, *Rhodotorula mucilaginosa* 3+ in *Naganishia diffluens* (*Cryptococcus diffluens*) 3+; skupna občutljivost na amfotericin B
- biomarkerji za glivno okužbo neg
- neg mikrobiološke preiskave na PB in herpesviruse (vključno s CMV viremijo) → atb ex, ponovno prehod na profilaktične odmerke valganciklovirja

Uvedba liposomalnega amfotericina B.

EGDS

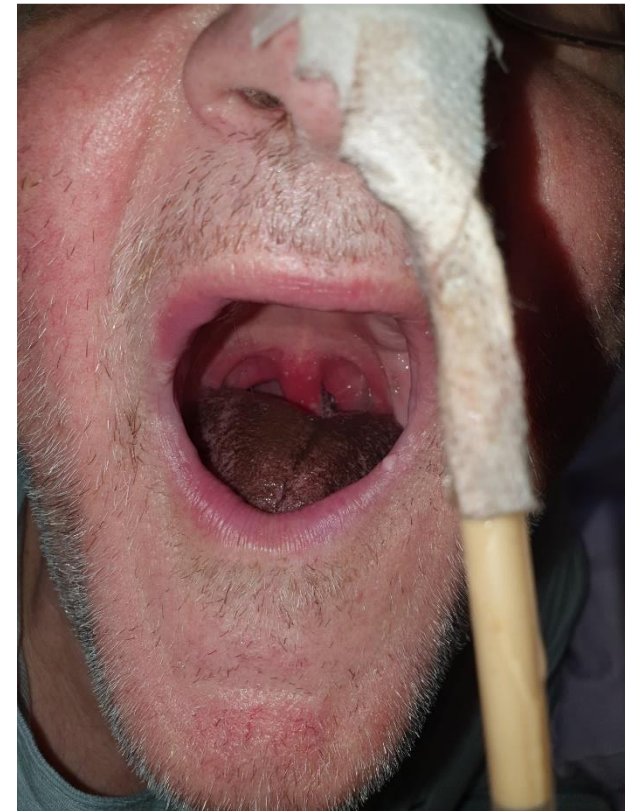
- izključi morebitni ezofagitis
- 2 vzdolžni eroziji zaradi pritiska NGS in številne akutne erozije želodčne sluznice (histološko: reaktivni gastritis, diagnostika v smeri glivne ali virusne etiologije neg)

8. dan H sum na **zagon bolnišnične bakterijske okužbe:**

- visoko febrilen, porast CRP
- po odvzemu vzorcev za mikrobiološke preiskave uvedena meropenem in vankomicin
- po posvetu z nefrologi ukinjen mikofenolat mofetil, uveden hidrokortizon
- kljub obširni mikrobiološki diagnostiki etiologija bakterijske okužbe nepojasnjena
- atb th po 10-ih dneh zaradi nevtropenije ex, vnetni kazalci sicer upadli

14. dan H na jeziku na novo **rjavo-črne obloge**

- histološke preiskave biopta jezika: enostavna hiperplazija epitela brez drugih sprememb in brez elementov glivne okužbe ali lasaste levkoplakije
- histološke preiskave biopta sprememb v hipofarinksu: ulcerozno in nekrozantno vnetje z atipično limfoidno proliferacijo brez prisotnosti gliv, ovržena ev. T limfocitna in B celična posttransplantacijska limfoproliferativna bolezen (PTLD)



Kontrolni ORL pregledi:

- 9. dan H brez dinamike
- 17. dan bistveno manj belkastih oblog in zacelitev erozij
- 45. dan normalizacija kliničnega stanja tako v področju ustne sluznice kot v laringofarinksu

Nadaljnji potek hospitalizacije:

- 27.dan NGS ex
- vrednosti vnetnih kazalcev nizke
- po 39-ih dneh th z amfotericinom B /45.dan H prehod na p.o. vorikonazol
- ledvična biopsija zaradi poslabšanja prehodno izboljšane ledvične funkcije Tx ledvice kljub sanaciji okužbe in ponovni uvedbi imunosupresivnega zdravljenja
- histologija:
 - NI zavrnitvene reakcije,
 - žariščna tubulna okvara, najverjetneje kot posledica nefrotoksičnosti zdravil in dehidracije

- terapija z vorikonazolom ex po celokupno 3m od uvedbe protiglivičnega zdravljenja
- ob ambulantnih kontrolnih pregledih klinično stanje brez posebnosti, brez recidiva ali razvoja novih razjed

Tx ledvice

- do sept.2020 38 Tx ledvic, v l.2019 celokupno toliko ⁽¹⁾

Leto	Ledvica	Srce	Jetra	Pljuča*	Trebušna slinavka	SKUPAJ
2005	28	5	13	2		48
2006	48	8**	8	2		66
2007	30	11	10	1		52
2008	52	6	22	4		84
2009	43	18	18	2	2	83
2010	61	19	23	3	1	107
2011	46	14	20	7	1	88
2012	62	29***	27	2		120
2013	60	30	21	8	4	123
2014	55	33	31	3		122
2015	64	24	24	7	5	124
2016	44	31	27	10	5	117
2017	46	24	23	8		101
2018	54	23	27	7	3	114
2019	38	22	24	11	1	96
2020	46	24	25	16	2	113
2021	51	17	21	15		104
2022	51	29	18	10	1	109
SKUPAJ	1.363	413	450	126	26	2.378

Etiologija razjed ustne sluznice

1. V osnovi vzroki številni:

- poškodbe, okužbe (HSV, VZV, Coxsackievirus, HIV, sifilis, gonoreja), bulozne, avtoimunske, hematološke, sistemske vezivnotkivne in nekatere maligne bolezni ⁽²⁾

2. Pri prejemnikih ledvic tudi redkejši vzroki:

- oportunistične glivne okužbe, CMV okužba, EBV/posttransplantacijska limfoproliferativna bolezen, razjede zaradi zdravil
- večinoma kot ne/posredna posledica imunosupresivne terapije ⁽³⁾

Glivne okužbe

- oralna kandidoza eden od najpogostejših vzrokov za razjede ustne sluznice
- različne študije poročajo prevalenco med 7,7% in 46,7% pri prejemnikih ledvice ⁽⁴⁾
- pri imunokompromitiranih tudi redkejši glivni povzročitelji iz rodov *Cryptococcus*, *Malassezia*, *Trichosporon*, *Rhodotorula*, *idr.* ⁽⁵⁾
- večina glivnih okužb se pojavi znotraj 6 m po Tx zaradi intenzivne imunosupresivne th ⁽⁶⁾

CMV

- 45% do 85% prejemnikov ledvic, predvsem v prvih 3 m po Tx
- praviloma posledica reaktivacije latentne okužbe pri imunokompromitiranem bolniku
- prizadet lahko celotni prebavni trakt, vendar razjede v ustih redka manifestacija bolezni ⁽⁷⁾

EBV

- >70 % PTLD je povezanih z EBV
- po morfoloških kriterijih se delijo na zgodnje lezije, polimorfno, monomorfno PTLD in PTLD, podobno klasičnemu HL ⁽⁸⁾
- najpogosteje se EBV-pozitivne muko-kutane razjede pojavijo na ustni sluznici (najvišja koncentracija B ly v Waldeyerjevem obroču) ⁽⁹⁾

4. López-Pintor RM, Hernández G, de Arriba L, et al. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*; 2013.

5. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, et al. *Clin Microbiol Infect.* 2014.

6. Khan A, El-Charabaty E, El-Sayegh S. *J Clin Med Res.* 2015.

7. Lopez-Pintor RM, et al. *Transplant Proc*; 2009.

8. Hart M, Thakral B, Yohe S, et al. *Am J Surg Pathol*; 2014.

9. Onafowokan , Rodgers W, Gruber E. *BJOMS*; 2018.

Imunosupresivna th

- npr. takrolimus, sirolimus in mikofenolat mofetil
- idiosinkratične reakcije se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem (nekaj dni do treh let ⁽¹⁰⁾) in po prenehanju jemanja th hitro izzvenijo (cca 1 teden)
- razjede ustne sluznice relativno pogost zaplet (25%) pri prejemnikih ledvic na th s sirolimusom in MyM ⁽¹¹⁾

10. Weng RR, Foster CE 3rd, Hsieh LL, et al. *Am J Health Syst Pharm*; 2011

11. Ponticelli C, Passerini P. *European Society for Organ Transplantation*; 2005.

Diagnostika I.

- Prepoznavna in potrditev okužbe otežena:
 - širok spekter povzročiteljev
 - zaradi imunosupresije simptomi in znaki okužbe navadno neznačilni, laboratorijski kazalci vnetja v zgodnjem poteku lahko normalni ⁽⁴⁾
- Razjeda, povzročena s CMV:
 - lahko kaže na sistemsko bolezen → zgodnja diagnoza ključna za prognozo bolezni ⁽⁴⁾
 - dokaz prisotnosti CMV v prizadetem tkivu
 - histopatološki pregled biopta razjede (značilni znotrajjedrni vključki, imunohistokemija)
 - PCR ⁽¹²⁾
- Razjeda, povzročena z EBV
 - opredelitev EBV statusa prejemnika
 - virusno breme (PCR)
 - histopatološki pregled biopta razjede, določitev PCR ⁽⁹⁾

4. Lopez-Pintor RM, et al. *Transplant Proc*; 2009.

12. Drozd B, Andriescu E, Suárez A, et al. *Dermatol Online J*; 2019.

9. Onafowokan , Rodgers W, Gruber E. *BJOMS*; 2018.

Diagnostika II.

- V primeru glivne razjede zgodnja diagnoza pomembno izboljša prognozo
 - lahko izvor sistemskih okužb, smrtnost zaradi invazivnih glivnih okužb (IGO) pri prejemnikih čvrstih organov 25% - 80% ⁽⁶⁾
 - težko razlikovati med okužbo in kolonizacijo
 - kombinacija patohistološkega pregleda biopta razjede in kultivacija = **optimalen pristop** ⁽¹³⁾

- diagnoza razjede zaradi imunosupresivne terapije je izključitvena
 - okužbe, hemato-onkol.b., avtoimune b., bulozne spremembe ⁽¹⁴⁾

6. Khan A, El-Charabaty E, El-Sayegh S. *J Clin Med Res.* 2015.

13. Heimdahl A, Nord CE. *Acta Odontol Scand*; 1990.

14. Salik J, Tang R, Nord K, et al. *JAAD case reports*; 2015.

Rhodotorula mucilaginosa

- zemlja, slane/sladke vode, sadni sokovi, mleko, na zobnih krtačkah, zavesah za tuš
- del normalne človeške flore (koža, sputum, GIT)
- bazidiomicetna kvasovka
- rožnate do koralno rdeče kolonije
- 1. opisan primer oportunistične okužbe l.1985
- najpogostejša dejavnika tveganja CVK in hemato-onkol.b.
- drugi dej.tveganja: AIDS, obsežne opekline, PD, ciroza, po intraabd.op., IVDU, kritično bolni
- predvsem fungemije (79%), redkeje IE, limfadenitis, peritonitis, meningitis, okužbe oči in kože
- kljub nizki virulentnosti organizma smrtnost ob okužbi 15%
- biofilm
- diagnoza okužbe temelji na kultivaciji in identifikaciji z masno spektrometrijo
- navzkrižna reaktivnost s *Candida glabrata*/*Candida krusei* (neustrezna th z ehinokandini!)
- podatki o občutljivosti na antimikotike nepopolni, trenutna th izbora amfotericin B, A: flukonazol in vorikonazol ⁽⁵⁾

Naganishia diffluens

- tudi *Cryptococcus diffluens*, *N. albida* in *C. albida*
- ubikvitarna saprofitna kvasovka iz rodu *Cryptococcus*, ki redko povzroča okužbe pri imunokompromitiranih bolnikih
- klinična slika zaradi maloštevilnih primerov ni dobro definirana
- možen meningitis, fungemija, pnevmonitis, kožna okužba
- poleg bolnikov po Tx čvrstih organov so za okužbo dovzetni tudi ostali imunsko oslabljeni bolniki (AIDS, b. na imunosupresivni terapiji)
- dg temelji na kultivaciji ali barvanju kužnine z indijskim črnilom in identifikaciji z masno spektrometrijo ali biokemičnimi metodami
- občutljiva na amfotericin B
- kot drugi kriptokoki intrinzično odporna na ehinokandine ⁽⁵⁾

MyM

- Pogosti neželeni učinki: GIT, mielosupresivni učinki, okužbe
- Z mikofenolno kislino povezane ustne razjede so redek neželeni učinek (1. opisana l.2001) ⁽⁵⁾
- Mehanizem nastanka:
 - oportunistične okužbe zaradi prekomerne imunosupresije,
 - direktna toksičnost mikofenolne kisline ali
 - kombinacija obojega
- Nastanek morda odvisen od odmerka ⁽¹⁶⁾

15. Garrigue V, Canet S, Dereure O, et al. *Transplantation*; 2001.

16. Asare K, Gatzke CB. *Am J Health Syst Pharm*; 2020.

Table 1. Summary Data From Published Case Reports of Mycophenolic Acid–Induced Oral Ulcer

Authors (Year Published)	Patient Type	Type of Transplant	Posttransplant Time to Ulcer Onset	Daily MPA Dose	Concomitant Immunosuppressants	Time to Ulcer Resolution After MMF Discontinuation
Garrigue et al (2001) ⁵	Adult	Renal	6 mo	2 g	Cyclosporine + prednisone	3 wk
Apostolou et al (2004) ⁷	Adult	Renal	3 y	2 g	Tacrolimus + prednisone	6 wk
Naranjo et al (2007) ⁸	Adult (<i>n</i> = 2)	Liver	5 d	2 g	Cyclosporine + methylprednisolone	5 d
		Liver	7 d	NR	Cyclosporine + methylprednisolone	7 d
Weng et al (2011) ¹⁰	Adult	Renal	5 mo	2 g	Cyclosporine + prednisone	Significant improvement after 1 wk and complete healing after 6 wk
Ahn et al (2011) ⁹	Adult	Renal	7 d	1 g	Tacrolimus + prednisolone	Size of lesions considerably reduced in 30 d; time to complete healing not reported
Phillipone et al (2014) ¹²	Adult	Renal	5 mo	2 g	Tacrolimus	Healing in 4 wk
Salik et al (2015) ⁶	Adult (<i>n</i> = 3)	Renal	8 mo	2 g	Tacrolimus	Healing after 9 d
		Liver	5 mo	2 g	Tacrolimus + prednisone	Healing after 4 d
		Lung	10 mo	1 g	Cyclosporine + prednisone	Healing after 7 d
Mahdavi and Hejri (2016) ¹³	Infant	Cardiac	3 mo	NR	Tacrolimus + prednisolone	Ulcers healed shortly after
Plan-Pla et al (2019) ¹¹	Adult	Renal	9 mo	2 g	Tacrolimus + methylprednisolone	Ulcer decreased considerably in size in 4 d, with complete healing in 9 d

Abbreviations: MMF, mycophenolate mofetil; MPA, mycophenolic acid; NR, not reported.

Terapija razjed

Odvisna od vzroka oz. povzročitelja.

- CMV: val/ganciklovir ⁽¹²⁾
- PTLD:
 - kljub povezanosti z EBV protivirusna zdravila niso učinkovita
 - prvi in najpomembnejši ukrep ↓ imunosupr. Th.
 - možna zamenjava imunosupresivov
 - pri hujših primerih R-CHOP ⁽⁸⁾
- Glivna okužba:
 - kar nekaj redkejših glivnih povzročiteljev je intrinzično odpornih na ehinokandine
 - amfotericin B terapija izbire v primeru invazivne glivne okužbe ali suma nanjo pri imunokompromitiranih bolnikih, deeskalacija glede na občutljivost izolata ⁽⁵⁾
- razjede zaradi zdravil: prekinitev/sprememba th ⁽¹⁶⁾

12. Drozd B, Andriescu E, Suárez A, et al. *Dermatol Online J*; 2019.

8. Hart M, Thakral B, Yohe S, et al. *Am J Surg Pathol*; 2014.

5. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, et al. *Clin Microbiol Infect*. 2014.

16. Asare K, Gatzke CB. *Am J Health Syst Pharm*; 2020.

Povzetek

- pomisliti na redkejše vzroke za nastanek pri Tx ledvic vs. splošna populacija
- lahko posledica medikamentozne oz. imunosupresivne th (redko, a možno!)