

Infekce jaterní cisty u pacienta s autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin (ADPKD)

MUDr. Michal Holánek¹, MUDr. Tomáš Pokrivčák², doc. MUDr. Kamil Ševela, CSc.¹,
MUDr. Darja Krusová, Ph.D.¹, MUDr. Jan Svojanovský, Ph.D.¹, prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.¹

¹II. interní klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

²Klinika komplexní onkologické péče, MOU Brno

Infekce jaterních cyst u pacientů s autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin je poměrně vzácnou, nicméně velmi závažnou komplikací tohoto onemocnění. V kazuistice je popsán případ pacienta s ADPKD, u kterého došlo v terénu chronické renální insuficience transplantovaného štěpu k rozvoji sepse. Během došetřování byla nalezena infikovaná jaterní cista. V rámci kombinované terapie byla nasazena cílená antibiotická terapie (ATB) a provedena drenáž cysty s odezněním klinických a laboratorních známek zánětu.

Klíčová slova: jaterní cisty, autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin, infekční komplikace, antibiotická terapie, drenáž.

Infection of hepatae cysts in patient with autosomal dominant polycystic kidney disease

Infection of hepatal cysts in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease is quite rare but severe complication. This case report describes a case of patient with ADPKD, history of kidney transplantation with chronic renal insufficiency of the graft, who developed sepsis. Subsequently, infected liver cyst was found. The cyst was treated with combination of antibiotic therapy and drainage followed by decrease of inflammatory markers and clinical recovery of the patient.

Key words: liver cysts, Autosomal dominant polycystic kidney disease, infectious complications, antibiotic therapy, drainage.

Interní Med. 2014; 16(3): 116–118

Úvod

Autosomálně dominantní polycystická choroba ledvin je jedno z nejčastějších dědičných onemocnění s potenciálem ohrožovat pacienta na životě, přičemž výskyt tohoto onemocnění je vyšší než výskyt srpkovité anémie, cystické fibrózy, muskulární dystrofie, hemofilie, Downova syndromu a Huntingtonovy chorey dohromady. Vyjádřeno čísly připadá jeden jedinec s ADPKD na 400–1000 živě narozených dětí (1). ADPKD je onemocnění charakterizované přítomností cyst v ledvinách s jejich postupnou progresí, zánikem renálního parenchymu a následnou deteriorací renálních funkcí vedoucí k renálnímu selhání, které nalezneme až u 50 % pacientů v páté dekádě života. Jaterní cisty patří mezi nejčastější extrarenální manifestace ADPKD a jejich prevalence u pacientů s tímto onemocněním se pohybuje mezi 75–90 % (2, 3). Počet a velikost jaterních cyst narůstá s věkem, deteriorací renálních funkcí a též pod vlivem estrogenu. V souvislosti s posledně jmenovaným je ženské pohlaví počítáno mezi rizikové faktory pro vznik a vývoj jaterních cyst u pacientů s ADPKD (4, 5). Mezi nejčastější akutní komplikace cyst patří krvácení a jejich infekce, přičemž výskyt infekcí cyst jaterních v porovnání s infekcemi cyst renálních je poměrně raritní (6). Přes nižší výskyt

infekčních komplikací u jaterních cyst zůstává faktem, že jejich průběh je v porovnání s infekcemi cyst renálních nezářka více komplikovaný, vyžaduje delší hospitalizaci, delší dobu podávání antibiotické terapie a že jsou zatíženy vyšší morbiditou i mortalitou (7). Typickou prezentací infikovaných jaterních cyst je pravostranná abdominální bolestivost a horečka (8). Častým jevem u pacientů s infikovanými jaterními cystami je bakteriémie s pozitivitou hemokultury až u 63 % pacientů, přičemž nejčastějšími původci jsou gramnegativní bakterie (9). Naprosto zásadní je proto rychlá diagnóza a agresivní terapie.

Popis případu

61letý pacient s ADPKD byl přijat po intraarteriální lýze trombu v trifurkaci pravé arterie poplitea na II. interní kliniku Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně (FN USA). Důvodem přijetí bylo provedení hemodialýzy za účelem odstranění kontrastní látky podané během výkonu a též podávání antikoagulační terapie v návaznosti na provedenou trombolýzu vzhledem k nutnosti monitorace při chronické renální insuficienci. Z osobní anamnézy byla přítomna hypertenze, diabetes mellitus 2. typu, ischemická choroba dolních končetin a permanentní fibrilace síní. Pacient podstoupil v roce 1999 pravo-

stranou nefrektomii a následně v témže roce pak transplantaci kadaverózní ledviny, v době přijetí s chronicky sníženou funkcí štěpu odpovídající CKD 4T. Chronická farmakoterapie obsahovala cyklosporin, mykofenolát mofetil, kličková diuretika, metoprolol ke kontrole hypertenzní choroby a srdeční frekvence při fibrilaci síní doplněný amiodaronem a konečně intenzifikovaný inzulinový režim. Nově byl do medikace přidán nejdříve nefrakcionovaný heparin (UFH) a poté nízkomolekulární heparin (LMWH). V dlouhodobém horizontu bylo plánováno zavedení pouze duální antiagregace vzhledem k anamnéze enterorhagie při předchozí warfarinizaci. Průběh hospitalizace byl komplikován zhoršením funkce transplantované ledviny (kreatinin 423 $\mu\text{mol/l}$, glomerulární filtrace dle MDRD 0,21 ml/s/1,73m^2). Pátý den hospitalizace došlo k rozvoji febrilií (do 39 °C) se zimnicemi při přetrvávající hemodynamické stabilitě pacienta (Tk 140/80 mmHg, TF 70–90/min. irreg. při fibrilaci síní). Subjektivně pacient udával pouze lehké nachlazení a rýmu, v objektivním nálezu byla přítomna chronicky zvětšená, nebolestivá levá polycystická ledvina, ledvinový štěp v levé jámě kyčelní, a dále chronicky zvětšená nebolestivá polycystická játra (v medioklavikulární čáře +12 cm). Laboratorně přítomen

vzestup hladiny CRP (295,3 mg/l), výrazný vzestup prokalcitoninu (41,86 µg/l), v krevním obraze je nezvýšený počet leukocytů ($4,0 \times 10^9/l$), mírná normocytární anémie (Ery $4,05 \times 10^{12}/l$, Hb 118 g/l, HtK 0,363), koagulace zcela v normě až na aktivitu antiXa (0,45 IU/ml) ovlivněnou podáváním LMWH. Zahájili jsme tedy pátrání po možném fokusu infekce, provedené středy bez pozoruhodností, stejně tak kultivační nález moči, odeslány hemokultury. Ze zobrazovacích metod proveden rentgen hrudníku bez průkazu infiltrace, doplněn ještě ultrazvuk dutiny břišní. V ultrazvukovém obraze patrná levá polycystická ledvina, přičemž některé z cyst měly zahuštěný obsah, velmi pravděpodobně následkem prokrvácení, dále zobrazena polycystická játra s největší cystou v oblasti levého laloku, vyklenující se ventrokaudálně s průměrem až 13 cm, tato se zahuštěným obsahem, až sporně solidního vzhledu. Diferenciálně diagnosticky vysloveno podezření na prokrvácenou cystu či zánětlivě komplikovanou cystu a tedy potencionální zdroj recentních infekčních komplikací. Vzhledem k stále nejasnému zdroji infekce zahájena širokospektrá empirická ATB terapie meropenemem, redukována imunosupresivní medikace a zavedena intravenózní hyperhydratace pro již následující den se rozvíjející hypotenzi (Tk 100/60, TF 80–100/min). Pro tendenci k retenci tekutin nutno forsírování diurézy kličkovými diuretiky, a to nejprve v bolusech, posléze pak kontinuálně podávanými.

Následoval záchyt mikrobiologického agens v hemokulturách, a to nejprve dvakrát *Klebsiella*

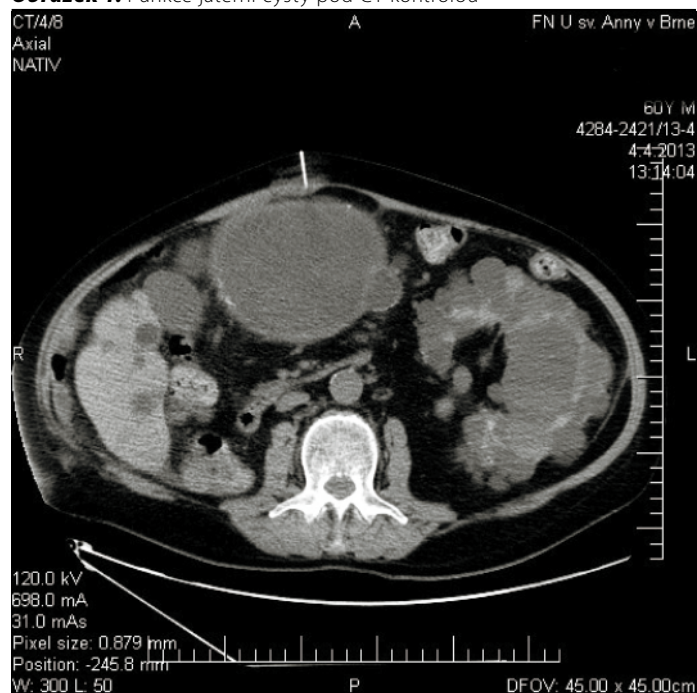
pneumoniae citlivá k zavedené antibiotické terapii, a poté dvakrát *Staphylococcus epidermidis*, pro jehož záchyt doporučeno antibiotickým střediskem doplnění vankomycinu k doposud empiricky podávanému meropenemu. Karbapenem v této fázi ponechán i přes horší průnik do jaterních cyst vzhledem k jeho širokému antimikrobiálnímu spektru a stále nejistému zdroji sepse.

Vzhledem ke klinickému zhoršení pacienta se schváceností, exhauscí, přetrvávajícím febrilním stavům a setrvalé elevaci zánětlivých ukazatelů (prokalcitonin 33,7 µg/l, CRP 295,3 mg/l) a vzhledem k pacientem nově udávané palpační bolestivosti v oblasti levého jaterního laloku bylo rozhodnuto o provedení punkce suspektní jaterní cysty pod ultrasonografickou kontrolou (UZ) s aspirací obsahu k ověření zdroje probíhající sepse. Punkce provedena úspěšně, bez komplikací a vzhledem k stále nejisté povaze ložiska doplněna antibiotická clona amikacinem. Pro pacientem nově udávanou dušnost a kašel zhotoven nový RTG plic, tento však bez nálezu infiltrátu či městnání v malém oběhu, vyloučeny neinfekční příčiny, echokardiografické vyšetření bez poruchy kinetiky či známek přetížení pravostanných srdečních oddílů. Následně rozšířen mikrobiologický screening o pátrání po přítomnosti možných oportunních infekcí, doplněna výpočetní tomografie plic s vysokou rozlišovací schopností (HRCT). Toto vše bez jakéhokoli mikrobiologického záchytu či známek intersticiální plicní infekce dle HRCT. Kašel a dušnost tedy přiřčen tlaku jaterního parenchymu na bránici při nárůstu velikosti infikované cysty jaterní.

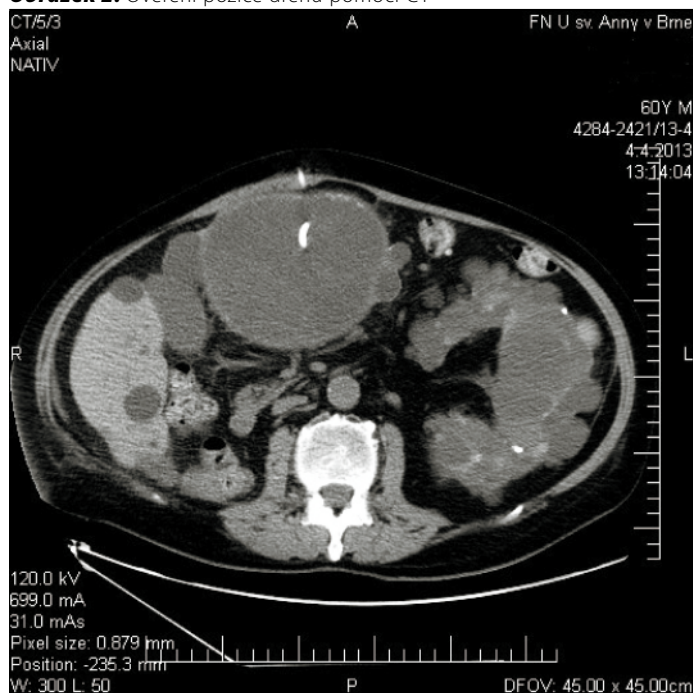
Očekávaný posun přišel se záchytem *Klebsiella pneumoniae* již dříve zachycené v hemokulturách, tentokrát však v aspirátu z jaterní cysty. Následovala změna ATB terapie dle citlivosti zachyceného agens, a to z kombinace meropenem + vankomycin na kombinaci ciprofloxacin + vankomycin vzhledem k lipofilítě ciprofloxacinu, a tedy jeho optimálnímu průniku do jaterních cyst. Odezvou na změnu antibiotické terapie byl promptní pokles zánětlivých markerů, ústup febrilií a zlepšení klinického stavu pacienta.

S klinickou i laboratorní stabilizací pacienta zvažována optimální možnost definitivního řešení infikované jaterní cysty. Po konzultaci břišních chirurgů původně navrhovaná fenestrace jaterní cysty ustoupila možnosti drenáže, a to s ohledem na lokalizaci cysty a menší invazivitu výkonu. Provedena punkce jaterní cysty v její spodní části pod CT kontrolou se zavedením drénu 10F trokarovou technikou s následným odtokem zahnědlé, řídké tekutiny pod tlakem (viz obrázky 1 a 2). Zavedení drenáže následováno ústupem kašle a dušnosti, potvrzující náš předpoklad o jejich etiologii. Následně provedeno celkem pět proplachů cysty 10 mg gentamycinu. Drén extrahován po šesti dnech v návaznosti na pokles odpadů z drénu spolu s poklesem zánětlivých ukazatelů do prehospitalizačních hodnot. Antibiotická terapie vankomycinem byla ukončena po čtrnácti dnech a záchyt *Staphylococcus epidermidis* v hemokultuře zhodnocen jako pravděpodobná kanylová sepe, přičemž současnou infekci jaterní cysty oběma mikrobiologickými agens (*Klebsiella pneumoniae*

Obrázek 1. Punkce jaterní cysty pod CT kontrolou



Obrázek 2. Ověření pozice drénu pomocí CT



i *Staphylococcus epidermidis*) nelze jednoznačně vyloučit. Antibiotickou terapii ciprofloxacinem jsme ukončili po třech týdnech vzhledem k jasnému záchytu z hemokultury i aspirátu jaterní cisty a pacient následně propuštěn k rekonvalescenci v domácím prostředí. V současné době je pacient již více než rok bez recidivy infekce jaterní cisty, a to při absenci jakékoli profylaktické antibiotické terapie.

Diskuze

Infekční komplikace u pacientů s autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin jsou druhou nejčastější příčinou mortality (10), nezanedbatelnou část těchto infekčních komplikací pak tvoří infekce renálních a hepatálních cyst. Stanovení diagnózy infekce jaterních cyst je s jistotou možné pouze aspirací obsahu cisty, což ale není vždy proveditelné. Ve všech ostatních případech je diagnóza založena na nálezech klinických, biochemických a nálezech poskytnutých zobrazovacími metodami (6).

Metodou volby stran zobrazovacích metod k detekci infikovaných cyst u pacientů s ADPKD je ultrasonografie (UZ), výpočetní tomografie (CT), magnetická rezonance (MRI) či pozitronová emisní tomografie (PET). Největší svízel při pátrání po infikovaných cystách je nedostatečná senzitivita prvních tří metod, reprezentovaná dle některých studií senzitivitou 6 %, 18 %, 40 % (6), a v případě CT pak ještě relativní kontrastní diágnóza u mnoha pacientů k podání kontrastní látky (11). V porovnání s těmito se zdá být výbornou a vysoce senzitivní metodou PET (12, 13), dosahující podle některých prací až senzitivity 100 %, přičemž hlavní limitací mohou být obtíže odlišit prokrvácení renální či hepatální cisty s následnou nutností doplnit vyšetření nativním CT. Nutno dodat, že infikované jaterní cisty svým rozměrem překračují rozměry infikovaných cyst renálních, což je příčinou jejich snadnější identifikace zobrazovacími metodami.

Mikrobiologickou analýzou tekutiny infikovaných cyst bylo určeno, že nejčastější původce infekce jak renálních, tak hepatálních cyst jsou střevní bakterie a to zejména *Escherichia coli* (7, 8), nicméně byly zachyceny i patogeny nevyskytující se typicky ve střevě, což podporuje vedle předpokládaného ascendentního způsobu infikování cyst i možnost hematogenního rozsevu infekce, s cystami jako optimální živnou půdou pro vznik infekce (6).

Při následném výběru antibiotické terapie je pak třeba zohlednit vedle citlivosti předpo-

kládaných či zachycených mikroorganismů též průnik antibiotika do cysty. Hydrofilní antibiotika jako peniciliny a cefalosporiny, s výjimkou některých cefalosporinů 3. generace, vykazují špatný průnik do infikovaných cyst. Oproti tomu lipofilní antibiotika jako fluorochinolony, tetracykly či trimetoprim-sulfametoxazol vykazují mnohem lepší penetraci do infikovaných cyst, a jsou proto obecně doporučovány jako léky volby (14, 15, 16, 17). Většina těchto antibiotik však vykazuje limitovaný efekt proti grampozitivním bakteriím, které se u těchto pacientů vyskytují, ač s výrazně nižší frekvencí, jako původci infekcí cyst. V těchto případech je doporučován L-izomer ofloxacinu levofloxacin (18) pro dobrý průnik do infikovaných cyst v kombinaci s dobrým grampozitivním antimikrobiálním efektem.

V případě, že antibiotická terapie je nedostatečná či selhává, je třeba ji doplnit o chirurgické řešení infikované jaterní cisty, a to buďto drenáž cysty, či její fenestraci (19, 20), přičemž fenestrace jaterních cyst je technicky možná u jaterních cyst větší velikosti a povrchově uložených.

Závěr

Infekce jaterních cyst u pacientů s autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin jsou infekcemi poměrně vzácnými s menší frekvencí výskytu v porovnání s infekcemi cyst renálních. Nicméně se jedná o infekce nesmírně závažné, vznikající u pacientů značně polymorbidních s nezhledkem přítomnými kardiovaskulárními komplikacemi. Renální insuficience, stejně jako dlouhodobě indikovaná imunosupresivní terapie pak výrazně snižují schopnost imunitního systému adekvátně reagovat na infekci. Průběh infekcí hepatálních cyst je v porovnání s infekcemi cyst renálních zatížen více komplikacemi, vyšší mortalitou, nutností delší doby hospitalizace, delší dobou antibiotické terapie, během které je nutno zohlednit i průnik antibiotika do cysty. Intervenční výkon (drenáž, fenestrace) je v případě infikovaných jaterních cyst často nevyhnutelnou součástí terapie.

Literatura

1. York Pei, Terry Watnick. Diagnosis and Screening of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010 March; 17(2): 140–152.
2. Que F, Nagorney DM, Gross JB, et al. Liver resection and cyst fenestration in the treatment of severe polycystic liver disease. *Gastroenterology*. 1995; 108: 487–494.
3. D'Agata ID, Jonas MM, Perez-Atayde AR, et al. Combined cystic disease of the liver and kidney. *Semin Liver Dis*. 1994; 14: 215–228.

4. Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM et al. Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 1990; 38: 1177–1180.
5. Sulikowski T, Kaminski M, Rozanski J, et al. Laparoscopic removal of renal cysts in patients with ADPKD as an alternative method of treatment and patient preparation for kidney transplantation: preliminary results. *Transplant Proc*. 2006; 38: 23–27.
6. Marion Sallée, Cédric Rafat, Jean-Ralph Zahar, et al. Cyst Infections in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 July; 4(7): 1183–1189.
7. Tatsuya Suwabe, Ubara Y, Higa Y, et al. Infected hepatic and renal cysts: Differential impact on outcome in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2009; 112: c157–c163.
8. Telenti A, Torres VE, Gross JB, et al. Hepatic cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Mayo Clin Proc*. 1990; 65: 933–942.
9. Grunfeld JP, Albouze G, Jungers P, et al. Liver changes and complications in adult polycystic kidney disease. *Adv Nephrol Necker Hosp*. 1985; 14: 1–20.
10. Fick GM, Johnson AM, Hammond WS, et al. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 1995; 5: 2048–2056.
11. Piccoli GB, Vincenzo Arena, Valentina Consiglio, et al. Positron emission tomography in the diagnostic pathway for intracystic infection in ADPKD and „cystic” kidneys, a case series. *BMC Nephrol*. 2011; 12: 48.
12. Migali G, Annet L, Lonneux M, et al. Renal cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 404–405.
13. Bleeker-Rovers CP, de Sévaux RG, van Hamersvelt HW, et al. Diagnosis of renal and hepatic cyst infections by 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41: E18–E21.
14. Muthers RS, Bennett WM. Cyst fluid antibiotic concentrations in polycystic kidney disease: differences between proximal and distal cyst. *Kidney Int*. 1981; 20: 519–522.
15. Schwab S, Hinthorn D, Diederich D et al. PH-dependent accumulation of clindamycin in a polycystic kidney. *Am J Kidney Dis*. 1983; 3: 63–66.
16. Elzinga LW, Golper TA, Rashad AL, et al. Ciprofloxacin activity in cyst fluid from polycystic kidneys. *Antimicrob Agents Chemother*. 1988; 32: 844–847.
17. Elzinga LW, Golper TA, Rashad AL. Trimethoprim – sulfamethoxazole in cyst fluid from autosomal dominant polycystic kidneys. *Kidney Int*. 1987; 32: 884–888.
18. Hiyama L, Tang A, Miller LG, et al. Levofloxacin penetration into a renal cyst in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2006; 47: E9–E13.
19. Torres VE. Polycystic liver disease. In: *Polycystic Kidney Disease*, edited by Watson ML, Torres VE. Oxford, Oxford University Press, 1996; pp 500–529.
20. Pirson Y, Pirson Y, Chauveau D, Grünfeld JP. Autosomal-dominant polycystic kidney disease. In: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, edited by Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG, Oxford, Oxford University Press, 1998; pp 2393–2415.

Článek přijat redakcí: 9. 2. 2014
Článek přijat k publikaci: 14. 4. 2014

MUDr. Michal Holánek

II. interní klinika, FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
erian@email.cz

