

Tomáš Řezáč

ARK 1.LF UK a FTN Praha

Pavína Lysková

OPMM Praha - ZÚ Ústí n.L.



1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA
Univerzita Karlova



PLICNÍ MUKORMYKÓZA JAKO KOMPLIKACE COVID-19 PNEUMONIE

TH, muž, 35 let

anamnéza

DM 1.typu na intenzifikovaném inzulínovém režimu od r. 2005

- opakovaně dekompenzace s ketoacidózou, i bezvědomím

- recidivující hypoglykémie

hypertenze

obezita, dyslipidémie

FA: Amprilan 2,5 1-0-0, Atoris 40 0-0-1, Inzulin pumpou+ 4x d.

nynější onemocnění

Plicní klinika FTN JIP 17.2.2021

kašel, zvracení, průjmy, **ketoacidóza** (pH 7,09, Na 125, Gly 15)

PCR průkaz SARS-CoV-2, RTG S+P vstupně bez pneumonie

úvodní terapie – tekutiny, úprava vnitřního prostř., ATB (CTX, FLU)

recidiva ketoacidózy

Interní klinika FTN JIP 18.2

porucha oxygenace, RTG S+P s oboustrannými infiltráty

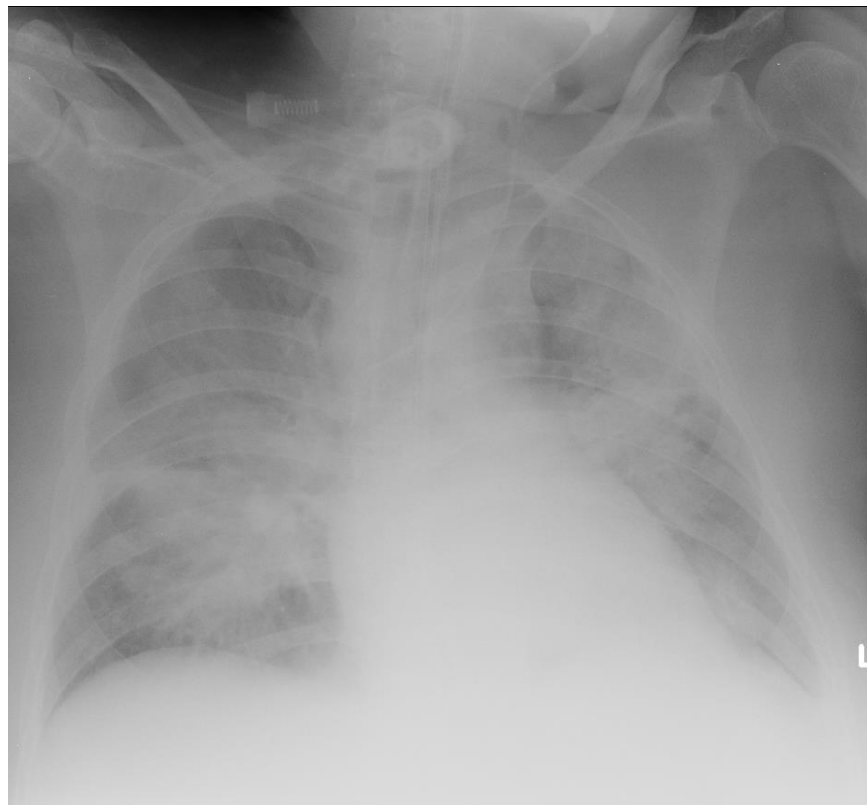
pneumonie COVID-19

ARK FTN 20.2.2021

hypoxemické selhání plic –
agresivní UPV, pronace
korekce vnitřního prostředí
MODS – oběh (vazopresory)
ledviny (CRRT)

léčba COVID-19

remdesivir 5 dní
rekonvalescentní plazma
kortikosteroidy 7+7 dní
(methylprednisolon 120 – 80 mg/d)



imunologický profil

22.2.

deficit humorální imunity (IgM 0,63, IgG 3,3 g/l)

podány IVIG 3x 10 g

snížená i buněčná imunita

(abs. CD4 46 c/μl, abs. CD8 15 c/μl, abs. CD19 41 c/μl, abs. NK 2 c/μl, abs. HLA-DR 10 c/μl)

ATB empiricky (PPT) + při deficitu imunity (KOT + FLU)

infekční komplikace

herpetická infekce HSV-1 (herpes labialis)

prokázána PCR 25.2. – terapie aciclovir

klostridiová kolitida - 1.3. pozit. Cl. toxin

terapie – vankocin do GIT, Metronidazol, fidaxomicin (Dificlir)

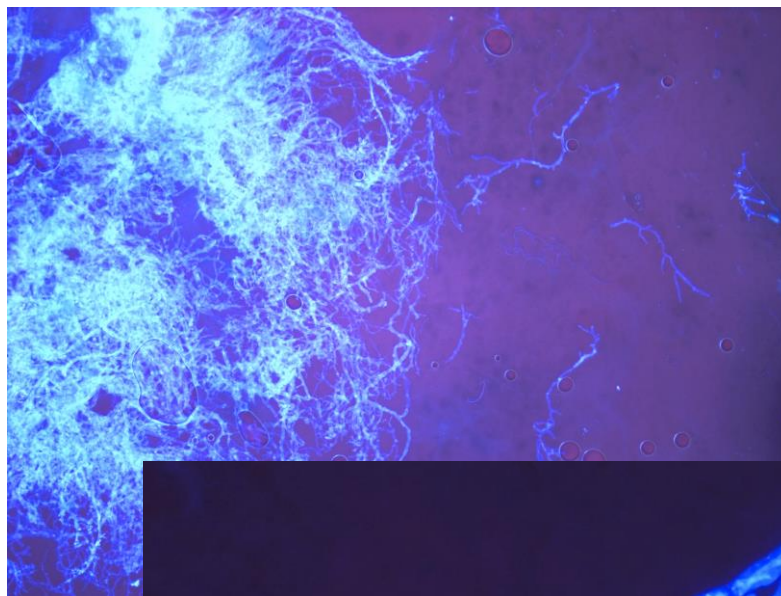
mukormykóza

24.2. sputum RT-PCR fungiplex negativní (lab. Tilia)

2.3 sputum průkaz mukormycet mykologicky (lab. OPMM ZÚ)

mukormykóza

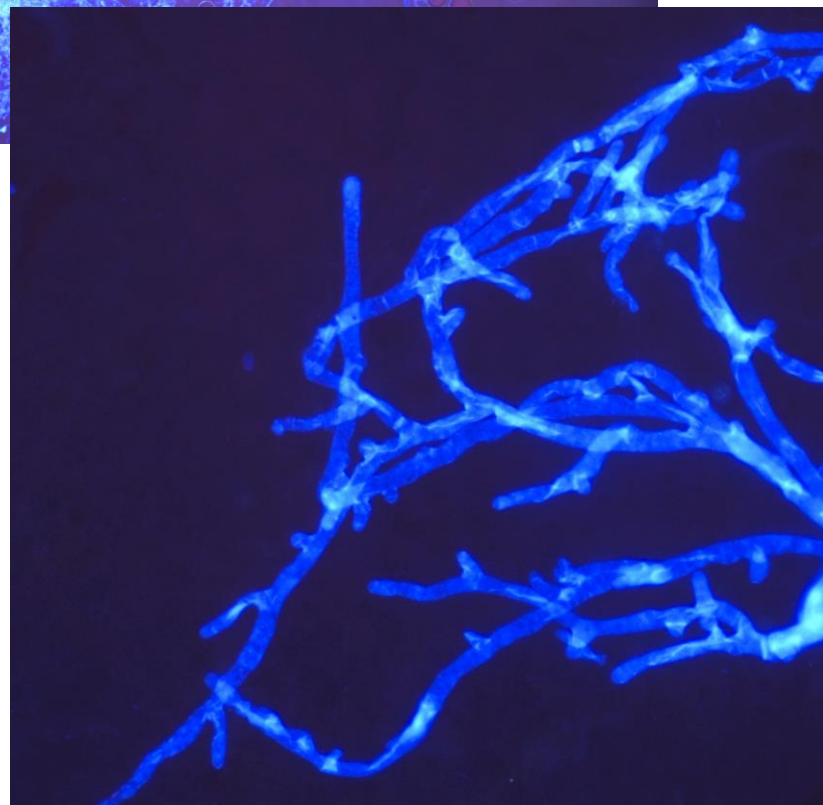
sputum fluorescenční mikroskopie – široká, málo septovaná vlákna (suspektní mukormycety) hojně, kvasinky zcela ojediněle



terapie antimykotiky

isavukonazol (Cresemba) 200 mg cps 3xd první dva dny, pak **200 mg/d**)

(1-3)- β -D-glukan (panfungální antigen) pozitivní (324,6 pg/ml, hranice >80)



Rhizopus microsporus

19.3. **PCR** Fungiplex sputum **Mucoraceae negativní** (lab. Tilia)
NGS pandetekce hub kvantitativní (*Next Generation Sequencing*)
a 18S rDNA ampliconů ve sputu – **Rhizopus microsporus**
pozitivní (5×10^1 /ml) – kvantitativně málo
22.3. a 29.3. **mykologie sputum** – **mikroskopicky** deformované
mukormycety (poškozené) až **zbytky poškozených vláken**
kultivace mykologicky **negativní**
isavuconazol stop po 27 dnech 31.3.

4.3. tracheostomie, zlepšení, protrahované odvykání od UPV
přeléčení bakteriální superinfekce (*Pseudomonas*, *Burghorderia*)
reparace renálních funkcí, CRRT – IHD do 31.3.

17.3. CT plic – infiltráty, konsolidace, GGO, bez ložisek susp.
mukormykomů

krváčení do dýchacích cest

4.4. - retracheostomie, farmakol. KPR pro hypox. hyposystolii, UPV **bronchoskopie** (BSK) s odsátím krve z odstupu **pravého horního bronchu**, kde náleží **granulace**, povrchově nekrotické (opak.)

histologie – nespecifická granulační tkáň a nekrotické masy s cizorodým materiálem, **nejsou známky mykotické infekce** (PAS negativní, impregnace solemi stříbra dle Grocota – vláknité positivity, které nemají charakter plísňových vláken)

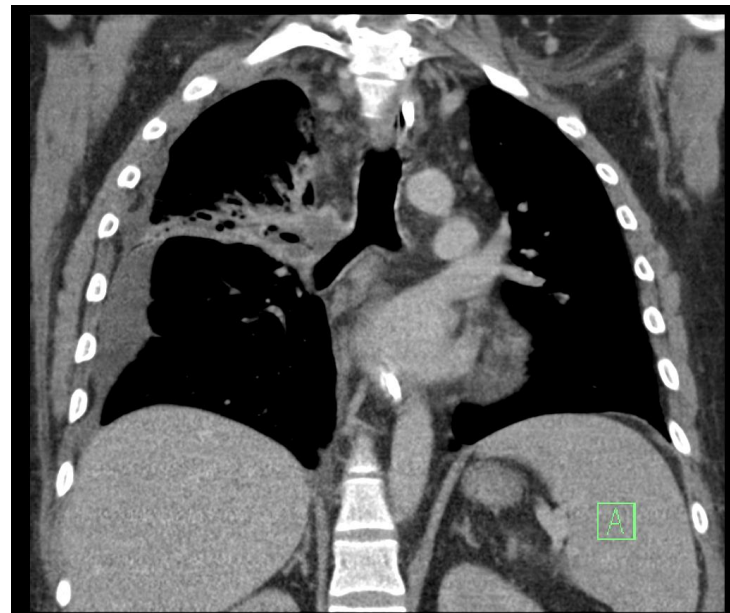
mykologie – **mikroskopicky recidiva mukormycetové infekce**
fluorescenční mikroskopie granulace – mukormycety masivně, BAL hojně

navrácení terapie antimykotiky - isavuconazol

invazivní plicní mukormykóza

CT plic 12.4: útvar s rozpadem anebo dutina v návaznosti na bronchiální strom s patol. obsahem, nevzdušné bronchy horního P laloku

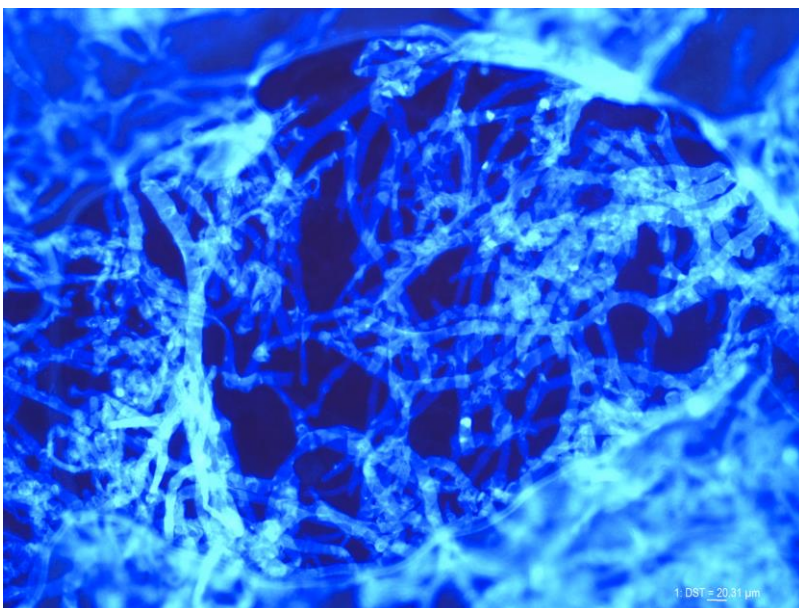
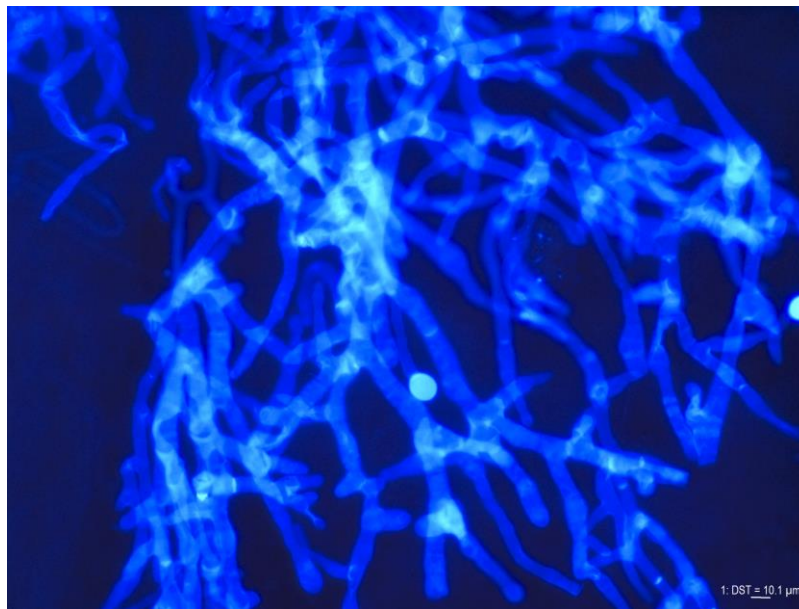
rigidní BSK 13.4. - invazivní bronchiální mykóza, další odběry vzorků



materiál z BSK

mykologie (OPMM) - fluorescenční mikroskopie – široká, málo septovaná lákna (mukormycety) masivně kultivace C. glabrata zcela oj. (1-3)- β -D-glukan (panfungální antigen) již nadále negat. galaktomanan (aspergilový antigen) trvale negativní

celkově opět stabilizován
dekanylována TSK
přeložen k dalšímu řešení na
JIP Plicní kliniky FTN 14.4.



výkony

Plicní klinika FTN JIP 14.4. - recidiva krvácení, intubace

vaskulární intervence 16.4. (IKEM) – angiografie: mírně hypertrofická a. bronchialis se susp. místem krvácení, tato **větev embolizována**

BSK kontrola bez krvácení, již nekomplikovaná oxygenace dle kontrolního imunol. profilu ještě IVIG a 3 dávky Imunoru

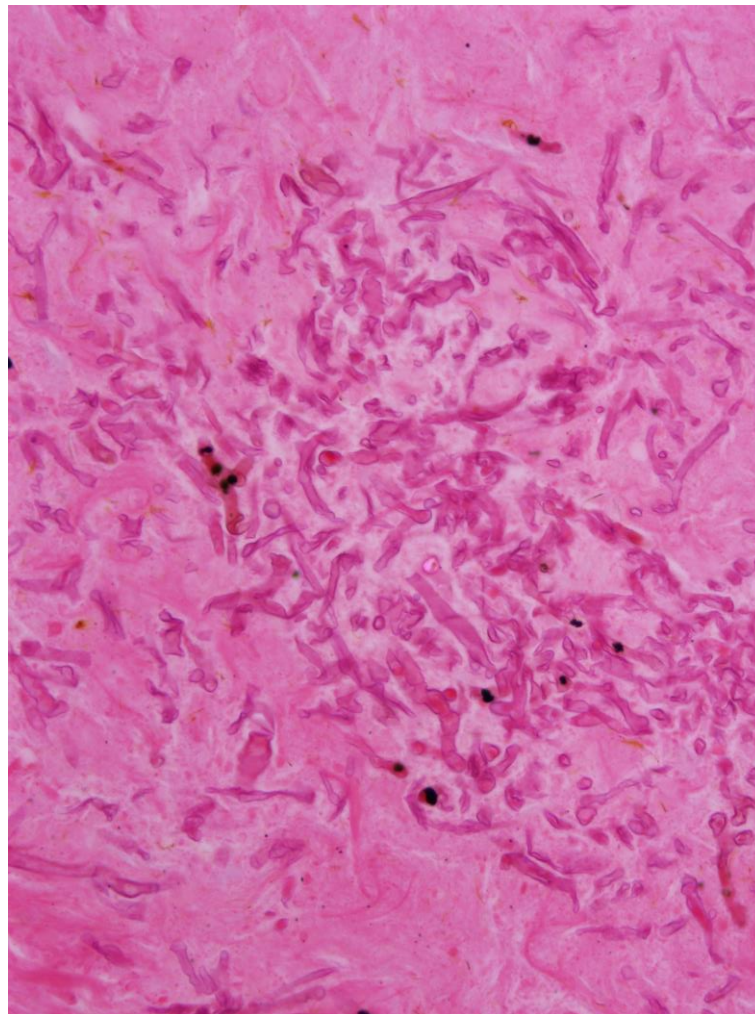
19.4. CT plic se zlepšením nálezu na parenchymu, P horní lalok nadále atelektatický

rozhodnuto o chirurgickém řešení k zabránění progresu invazivní mykózy a recidivě krvácení

operace 21.4.: pravostranná horní lobektomie, drenáž

biopsie

biopsie z resekátu: abscedující až nekrotizující pneumonie se záchytem mykotických elementů morfologicky konzistentních s diagnózou mukormykózy (kumulace vláken)



pooperační péče

KDCHT FTN JIRP 21.4.

pooperačně sepse, respir. infekcí (klebsiella, pseudomonas)
s cílenou ATB terapií (CTZ/AVI) zlepšení, rozvinutí pravé plíce
odvyknut od UPV

Plicní klinika FTN JIP 26.4.

oxygenoterapie, exdrenáž, dekanylace TSK 3.5.

BSK nález klidné resekční linie s granulacemi v hlavním a spojném p.bronchu

antimykotická terapie isavuconazol indikována dlouhodobě
kardiopulm. stabilní ke korekci glykemií a realimentaci na JIP
Interní kliniky FTN

sepsy

JIP Interní kliniky FTN 6.5.

febrilie, vzestup zánětlivých parametrů

kultivační nálezy v hemokulturách (CONS) a moči (enterokok, pseudomonas)

eskalace ATB terapie (MER + VAN), isavuconazol pokračuje

ARK FTN 10.5. septický šok

hyperlaktatémie, MOF – oběh, plíce, ledviny (CRRT)

UPV, BSK s toaletou DC a náběrem materiálu

mykologie z BALu – fluorescenční mikroskopie kvasinky zcela oj., kultivace mykol. **negativní** (výsl. později)

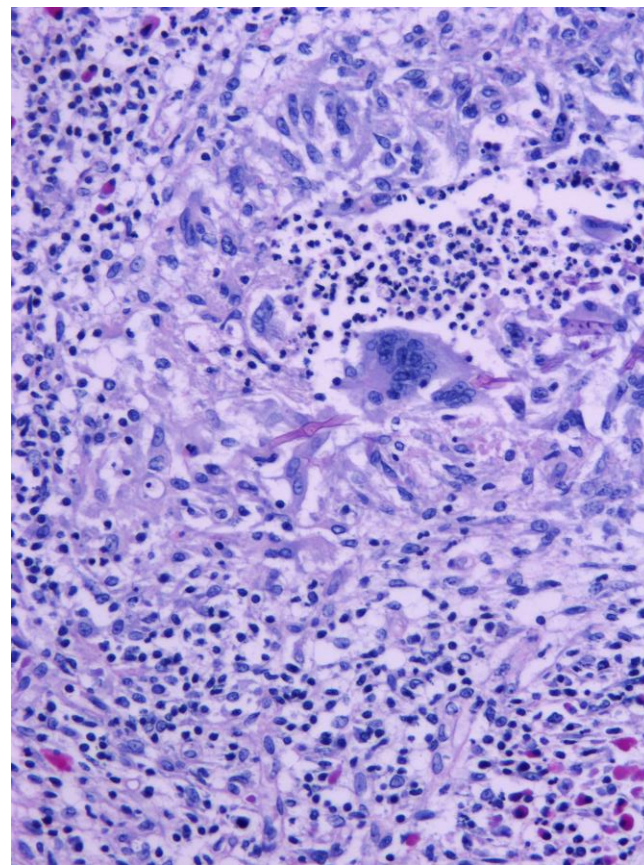
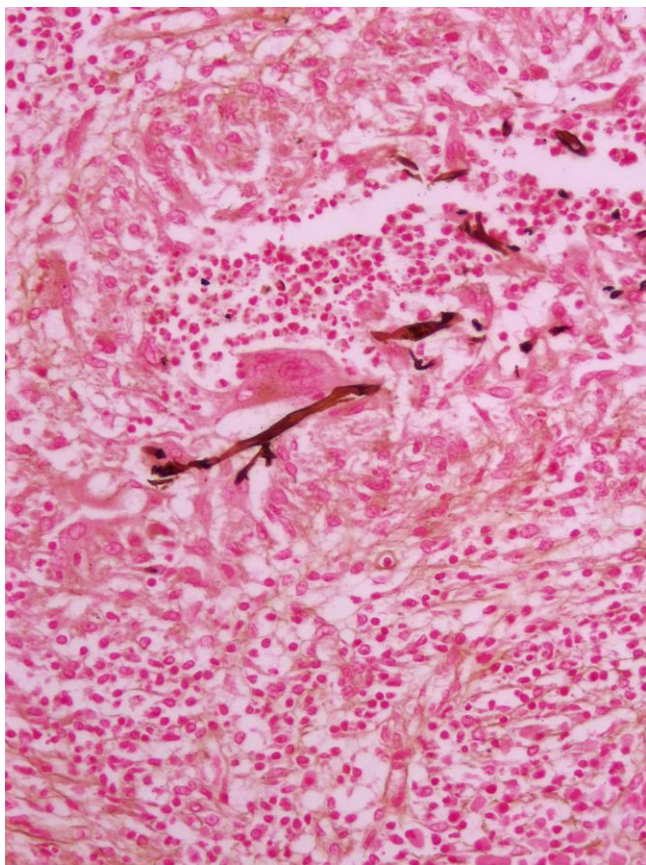
PCR pandetekce hub z krve – negativní

TTE s celkově dobrou kinetikou a funkcí LK i PK, chlopně bez vegetací
refrakterní šok, rozvrat vnitřního prostředí

exitus letalis 11.5. (85. den)

generalizace mykózy s bakt. superinfekcí ?

nekropsie pravé plíce s nálezem charakteristickým pro mukormykózu

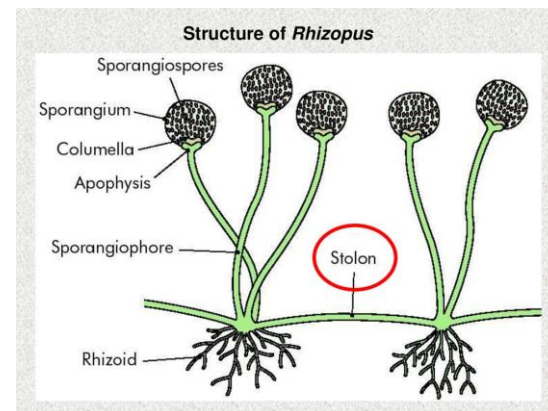


MUKORMYKÓZA

třída **Mukormycety** (dříve Zygomycety) obsahuje **rozmanité vláknité houby, které mohou způsobit život ohrožující onemocnění u lidí**

narůstající případy morbidity a mortality u **imunokompromitovaných pacientů** poprvé popsány v r. 1885 Plataufem jako Mycosis Mucorina

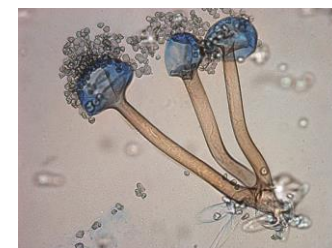
rody **Rhizopus, Mucor a Lichtheimia** především (80%) méně často Cunninghamella, Apophysomyces, Rhizomucor a Saksanaea **v kultuře** jsou charakterizovány širokými neseptovanými, nebo málo septovanými hyfy a přítomností sporangií se sporangiofory **ve tkáni** formují **široké, hyalinní, neseptované nebo řídce septované hyfy, s širokým úhlem větvení (cca 90°)**



epidemiologie

v přírodě se Mucorales vyskytují v půdě a tlejícím organickém mat.
k infekcí u lidí dochází **při inhalaci spor z okolí, případně kůží** při
poškození kožního krytu

incidence 1,7 na milion obyvatel (USA), 2x více muži
vysoká mortalita 50-100% dle formy



postižení především imunokompromitovaní pacienti:

diabetes (hlavně s ketoacidózou), hematologické malignity,
transplantace orgánů či kostní dřeně

spolupodílející faktory jsou dlouhodobá neutropenie, terapie
kortikosteroidy, reakce štěpu proti hostiteli

plicní makrofágy a neutrofily nejsou schopny adekvátní fagocytózy

vyznačují se **významnou angioinvazí** a následnou **trombózou**
s ischemickou nekrózou tkáně

klinické formy

plicní

infiltráty, konsolidace, nodulární či kavitální léze parenchymu, až infarkty plicní tkáně

intraparenchymové krvácení či hemoptýza, prorůstání do hrudní stěny či mediastina, predilekčně horní laloky

nespecifické symptomy teploty, kašle, bolesti na hrudní stěně, dušnost, hemoptýza

endobronchiálně nálezy zarudlé sliznice, stenóz až obstrukce, květákovité hmoty, granulace nebo ulcerace sliznice

rhino-orbitalo-cerebrální (vedlejší nosní dutiny) nejčastěji

kožní u traumat, popálenin

gastrointestinální zřídka

diseminovaná

diagnostika

klinické vyšetření – predisponující faktory, nespecifické příznaky
zobrazovací metody - nespecifické nálezy, CT a MR, HR-CT plic

kultivace - identifikace a určení vyvolavatele, citlivost
(epidemiologie, selhávání terapie)

fluorescenční mikroskopie – velký význam (sputum, BAT,
aspiráty)

histopatologie – diagnostika je na ní obvykle postavena, vzorky
specifická barvení, Grocottovo stříbření, periodic acid Schiff (PAS), H-E nikoliv
zobrazení širokých neseptovaných či zřídka septovaných hyf s větvením
v širokém úhlu, hyfy invadují do cév

PCR diagnostika

serologický marker není bohužel rutinně dostupný ((1-3)- β -D-glukan a
galaktomanan negativní)

nadějně se jeví **panfungální sérový disacharid** (nerozlišuje však mukormycety
od jiných hub), v budoucnu by mohlo být přínosné při kombinaci s jinými markery
(Cornu et al., 2019; Cornely et al., 2019)

terapie

rychlé zahájení

korekce predisponujících faktorů

chirurgický debridement infikovaných

tkání

antimykotika

Amphotericin B je lékem volby (polyen),

lipidová emulze, adekvátní hladiny

Posaconazol je účinný vůči většině

Mucorales někdy v úvodu společně s


amphotericinem

Isavuconazol schváleno EMA 2015

studie (nerandomizované) studie prokazují

účinnost

echinokandiny neúčinné, někdy kombinace AmB



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/524256/2015
EMEA/H/C/002734

Souhrn zprávy EPAR určený pro veřejnost

Cresemba
isavuconazolium

Tento dokument je souhrnem Evropské veřejné zprávy o hodnocení (European Public Assessment Report, EPAR) pro přípravek Cresemba. Objasňuje, jakým způsobem agentura vyhodnotila tento přípravek, aby mohla doporučit vydání rozhodnutí o registraci přípravku v EU a podmínky jeho používání. Účelem tohoto dokumentu není poskytnout praktické rady o tom, jak přípravek Cresemba používat.

Pokud jde o praktické informace o používání přípravku Cresemba, pacienti by si měli přečíst příbalovou informaci nebo se obrátit na svého lékaře či lékárníka.

Co je Cresemba a k čemu se používá?

Cresemba je antimykotikum používané u dospělých k léčbě některé ze dvou život ohrožujících plísňových infekcí: invazivní aspergilózy a mukormykózy. V případě mukormykózy se přípravek Cresemba používá, pokud není vhodný amfotericin B.

Jelikož počet pacientů s uvedenými onemocněními je nízký, tato onemocnění se považují za zřídka se vyskytující a přípravek Cresemba byl dne 4. června 2014 (pro mukormykózu) a dne 4. července 2014 (pro aspergilózu) označen jako „léčivý přípravek pro vzácná onemocnění“.


Přípravek Cresemba obsahuje léčivou látku isavuconazol.

Jak se přípravek Cresemba používá?

Přípravek Cresemba je dostupný ve formě prášku k přípravě infuzního roztoku (kapání do žíly) a ve formě tablet k perorálnímu podání.

Dávkování je stejné v případě infuzí i kapslí: 6 dávek po 200 mg každých 8 hodin po dobu 48 hodin a poté udržovací dávka 200 mg jednou denně. Délka léčby závisí na reakci pacienta na léčbu.

30 Churchill Place • Canary Wharf • London E14 5EU • United Kingdom
Telephone +44 (0)20 3660 6000 Facsimile +44 (0)20 3660 5555
Send a question via our website www.ema.europa.eu/contact

An agency of the European Union 

© European Medicines Agency, 2015. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

The Emergence of COVID-19 Associated Mucormycosis: Analysis of Cases From 18 Countries

33 Pages • Posted: 12 May 2021

[Martin Hoenigl](#)

Medical University of Graz - Department of Infectious Diseases; University of California, San Diego (UCSD) - Division of Infectious Diseases and Global Public Health

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19)–associated mucormycosis (CAM) has recently been increasingly reported, particularly among patients with uncontrolled diabetes. Patients with diabetes and hyperglycemia often display an inflammatory state that may be potentiated by the activation of antiviral immunity to SARS-CoV-2, and thus may favor secondary infections. We analyze 80 published and unpublished cases of CAM, with a predominance (42/80) of cases from India. Uncontrolled diabetes mellitus as well as systemic corticosteroid treatment represented major comorbid predisposing factors and rhino-orbital cerebral mucormycosis was the most frequent presentation of disease. Mortality was high at 49%, driven particularly by those with pulmonary or disseminated mucormycosis and those with cerebral involvement. Furthermore, a significant proportion of surviving patients suffered life-changing morbidities (loss of vision in 46% of survivors). Our review indicates that CAM may be a relevant complication of severe COVID-19, particularly in those with uncontrolled diabetes.

‘Černá houba‘ v Indii postihla tisíce lidí s covidem. Smrtelné plísně zasahují i pacienty v Evropě

Zprávy o tisících Indech, které kromě covidu postihla i nemoc označovaná jako „černá plíseň“, v minulých týdnech přitáhly značnou mediální pozornost. Vzácná choroba si v Indii vyžádala stovky obětí, dalším se pak podařilo zachránit život mimo jiné i chirurgickým odstraněním oka, díky kterému se infekce nerozšířila do mozku. Případy nebezpečných plísnových infekcí se však objevily také u covidových pacientů v dalších zemích včetně evropských.



Covid není pro Indii dost. Země nově bojuje i se smrtelnou plísní

25.5.2021



Martin Kratochvíl

editor, redaktor

Napište mi



Na covid zemřelo v Indii již přes 300 tisíc lidí, jedná se o třetí nevyšší počet úmrtí na tuto nákazu na celém světě. Vedou USA, následované Brazílií. Nyní místní lékaři ale musejí řešit další problém. Až příliš často covidové pacienty, nebo čerstvé pocovidové rekonvalescenty, postihuje smrtelně nebezpečná plíseň. Experti se obávají, že by náhlý vzestup této nemoci mohl ještě více zkomplikovat boj s pandemií v zemi.



VOLBY

COVID-19

DOMÁCI

SVĚT

REGIONY

EKONOMIKA

KULTURA

MÉDIA

Indické nemocnice léčící pacienty s covidem napadá smrtící černá plíseň. Vláda vyhlásila epidemii

21. 5. 2021

Indie nařídila přísnější dohled nad vzácnou houbovou chorobou, která pacienty s covidem-19. Federální vláda požádala všechny státy, aby epidemii takzvané „černé plísně“.

diagnostika plicních mykotických infekcí

EORTC/MSG kritéria pro imunokompromitované pacienty, pacienty s COVID (chřipka a COVID jako rizikový faktor pro vznik aspergilózy u imunokompetentních pac. na ICU)

1. Kvasikové invazivní infekce plic

vzácné

k potvrzení nutný histologický průkaz
glukan

2. Invazivní infekce plic vyvolané vláknitými houbami

- nejčastější aspergilóza (IPA=invasive pulmonary aspergilosis)
- další méně časté/vzácné infekce (mukormykóza, fuzarióza atd.)

IPA diagnostika

histologie

fluorescenční mikroskopie (plicní tkáň, BAT, aspiráty..)

kultivace (umožňuje stanovení citlivosti; odhalení rezistence)

galaktomanan GM (GM v BAT – vysoká výtěžnost, GM v krvi – často negativní v počátečních fázích infekce)

glukan BG (z krve – vyšší senzitivita tzn. dříve pozitivní než GM; nevýhodou falešné positivity)

PCR (vhodné interpretovat v kontextu dalších vyšetření)

