

پریتونیت قارچی در بیماران دیالیز صفاقی مزمن

دکتر علیرضا سلیمانی^۱

اپیدمیولوژی

عفونتهای قارچی در بیماران نسبت به جامعه شیوع زیادی، در حدود ۱۰٪ دارد. ۷۹٪ از این عفونت‌ها به علت کاندیدا به ویژه کاندیدا آلبیکنس است و سایر موارد را ۶٪ به علت Cryptococcus و ۴٪ به علت Posadasii immitis Coccidioides شامل می‌گردد (۱). عمدتاً علت پریتونیت قارچی در بیماران دیالیز صفاقی به علت نوع روش انجام دیالیز است (۲).

علت‌های دیگر به علت نوع کاتترهای به کار رفته، انجام بعضی از روش‌های تهاجمی برای تشخیص و درمان، درمان با deferoxamine و ایمونوساپرسیوها و سایر بیماریهای همراه مثل دیابت و بیماریهای اتوایمیون می‌باشد.

عوارض و مرگ و میر در بیماران مبتلا به عفونت قارچی بیشتر از عفونتهای میکروبی می‌باشد. این عوارض شامل Sclerosing peritonitis، انسداد روده به علت چسبندگی‌ها و تنگی‌ها، تهاجم به دیواره روده‌ها و تشکیل آبسه‌های شکمی می‌باشد (۳).

گسترش خارج شکمی نادر است و مرگ و میر عمدتاً به دلیل عامل زمینه ای است. بطور کلی شایع ترین عارضه دیالیز صفاقی، پریتونیت است که معمولاً به دلیل گونه‌های متفاوت استافیلوکوک‌ها است. عفونت قارچی تنها ۱۳-۲٪ از این عفونت‌ها را شامل می‌شود. در صورتی که عامل پریتونیت هر دو علت میکروبی و قارچی باشد، تداعی کننده یک عاقبت بد و مقاومت به درمان خواهد بود (۴).

اتیولوژی

مهمترین عامل، اختلال در روش‌های استریل نگه داشتن سیستم به ویژه در محل

۱- فوق تخصص نفرولوژی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

اتصال کاتتر به کیسه‌های مایع دیالیز است. سایر موارد شامل عفونت در محل ورود کاتتر، سوراخ شدگی روده‌ها، فیستول‌های peritoneovaginal و عبور قارچ از جدار روده‌ها به حفره صفاقی، استفاده اخیر از آنتی بیوتیک‌ها و حملات پریتونیت باکتریال می‌باشد (۲-۵-۶). مصرف اخیر آنتی بیوتیک‌ها باعث تغییر فلور میکروبی پوست، مخاط و روده‌ها به سمت گونه‌های متفاوت مخمرها شده و باعث آلودگی در هنگام دستکاری کاتتر می‌شود. سایر عوامل خطر عبارت است از استفاده از دیالیز صفاقی حاد و عفونت HIV می‌باشد. به نظر می‌رسد استفاده از آنتی بیوتیک‌ها به علت شدت ناخوشی در این بیماران عامل اصلی باشد.

از عوامل خطر دیگر می‌توان به عفونت‌های قارچی خارج حفره شکم، عمل جراحی شکم و تماس‌های محیطی مثل تماس با خاک، استفاده از دوش حمام برای گرم کردن مایع دیالیز و تماس با مدفوع پرندگان نام برد (۸-۷).

علائم و نشانه‌ها

علائم شبیه به عفونت‌های باکتریال می‌باشد. این علائم شامل کدورت مایع دیالیز (۹۰٪) و درد شکم ۷۵٪ می‌باشد. خصوصیات درد شکم اکثرا به شکل پخش در تمامی شکم همراه با تهوع، استفراغ، اسهال و تب با درجه پائین می‌باشد.

یافته‌های آزمایشگاهی و تشخیص

نمونه از مایع دیالیز باید تازه و در طول زمان دیالیز بوده ولی حتما قبل از انجام لاواژ پریتون گرفته شود. این عوامل می‌تواند روی تعداد سلولها و کشت اثر بگذارد. در بیماران مبتلا به پریتونیت قارچی سلولها عمدتا از سلولهای چند هسته ای تشکیل شده است و غالبا تعداد آنها بیش از ۲۰۰ عدد در هر میکرولیتر می‌باشد. باید توجه داشت اتوزینوفیلی گذرا در چند هفته اول پس از شروع دیالیز صفاقی دیده می‌شود ولی اتوزینوفیلی صفاق از یافته‌های عفونت قارچی می‌باشد (۹).

رنگ آمیزی Gram مایع صفاق ممکن است حاوی مخمر (yeast) یا کاندیدا باشد. به هر حال سایر رنگ آمیزها مثل Calcofluor white برای پیدا کردن قارچها حساس تر می‌باشد. بنابراین تشخیص پریتونیت قارچی بر پایه کشت مایع صفاقی می‌باشد. برای کشت قابل

قبول حداقل ده سی سی مایع می‌بایست ارسال شود. اگرچه گونه‌های کاندیدا در محیط کشت سریع رشد می‌کنند ولی سایر قارچ‌ها، هفته‌ها زمان نیاز دارند تا خود را در محیط کشت نشان دهند. بنابراین در مواردی که کشت منفی باشد شک بالینی قوی می‌تواند برای تشخیص و درمان سودمند باشد.

درمان

دو هدف در درمان مد نظر می‌باشد، عفونت باید ریشه کن شده در حالی که خود صفاق هم برای ادامه دیالیز حفظ شود. قبل از درمان عفونت قارچی باید حفره صفاق تا شفاف شدن مایع دیالیز شستشو شود. این کار هم از ایجاد باندهای چسبنده جلوگیری می‌کند و هم از تعداد عامل قارچی ایجاد کننده عفونت کم می‌کند ولی باید توجه داشت برای شروع درمان ضد قارچی نیاز به آشکار شدن مخمر و یا سایر قارچ‌ها در رنگ آمیزی مناسب داریم. در مواردی که کشت مثبت می‌شود براساس پاسخ بیمار و حساسیت دارویی درمان را ادامه خواهیم داد.

خروج کاتتر در پریتونیت قارچی مورد اختلاف نظر می‌باشد. تا سال ۲۰۰۰ فکر می‌کردند که درمان عفونت قارچی بر پایه درمان ضد قارچی و در صورت عدم بهبودی خروج کاتتر می‌باشد (۱۰). بعدها در سال ۲۰۰۵، International Society of Peritoneal dialysis توصیه به خروج کاتتر فوراً پس از مثبت شدن میکروسکوپی یا کشت کرد (۱۱). دلایل مطرح شده عبارت است از باقی ماندن کاتتر می‌تواند به عنوان هسته ای برای عود عفونت به شمار آید اگر چه مطالعات زیاد نشان داد علی رغم استریل شدن مایع صفاق، کاتتر حاوی مقادیر زیادی قارچ پس از خروج کاتتر بوده است (۱۲-۱۳). بنابراین استریل شدن مایع صفاق به هیچ وجه نشان دهنده ریشه کن شدن عفونت قارچی نمی‌باشد. از طرف دیگر نشان داده شده است که باقی گذاشتن کاتتر عموماً باعث افزایش مرگ و میر بیماران می‌گردد (۱۸). در مطالعه ای دیگر در طی عفونت کاندیدایی نشان داد که درمان ضد کاندیدایی فقط می‌تواند در ۱۰٪ موارد باعث بهبودی گردد و در ۸۶٪ از این بیماران سرانجام مجبور به خروج کاتتر شدند. بنابراین درمان ضد قارچی و خروج کاتتر و شروع همودیالیز هرچه زودتر توصیه می‌گردد (۱۱-۱۴-۱۶).

در بیماران با دیالیز صفاقی حاد جهت درمان نارسایی حاد کلیوی (در دو هفته اول) هم اگر چه درمان ضد قارچی در درصدی باعث بهبودی شده است ولی به هر حال برای درمان قطعی همیشه نیاز به خروج کاتتر می‌باشد. استفاده از آمفوتریسین داخل صفاقی منحصرأ به عنوان یک درمان فرعی محسوب می‌شود و به دلایل زیر مطلوب نمی‌باشد:

- ۱- درمان قطعی عفونت نمی‌باشد.
- ۲- تزریق داخل شکمی با درد فراوان همراه است.
- ۳- باعث افزایش تشکیل باندهای چسبنده و کاهش سطح حفره صفاق خواهد شد.

درمان‌های مطلوب شامل موارد زیر است:

- ۱- در صورتی که مایع صفاق بطور واضحی کدورت داشته باشد Peritoneal lavage تا هنگام برگشت مایع به حالت شفاف باید ادامه یابد.
- ۲- هرچه سریع تر درمان ضد قارچی سیستمیک و خروج کاتتر می‌بایست انجام شود.
- ۳- درمان ضد قارچی هنگامی که رنگ آمیزی Gram یا Calcofluor برای Yeast و سایر قارچ‌ها مثبت می‌شود، باید شروع شود.
- ۴- درمان انتخابی ضد قارچی براساس نوع عامل قارچی و وضعیت سیستم ایمنی بیمار متفاوت خواهد بود.
- ۵- درمان Empiric زمانی که اسمیر و کشت مثبت نباشد، Fluconazole به میزان ۲۰۰ میلی گرم روزانه خواهد بود.
- ۶- برای بیماران که شدیداً ضعف سیستم ایمنی دارند و قبلاً سایر azole ها را دریافت کرده اند، آمفوتریسین B وریدی به میزان ۰/۶ mg/kg در روز پیشنهاد می‌گردد.
- ۷- در کشت مخمر حساس به فلوکونازول روزانه ۲۰۰ mg پیشنهاد می‌گردد (۱۷-۱۵-۱۴).
- ۸- در صورتی که کشت مخمر یا قارچ مقاوم باazoleها داشته باشیم و بیمار شدیداً ضعف سیستم ایمنی داشته باشد برای مخمر (yeast) آمفوتریسین B وریدی به میزان ۰/۴-۰/۶ mg/kg/daily و برای قارچ (mould) ۰/۶-۱ mg/kg/daily برای ۴ هفته پیشنهاد می‌گردد.

- ۹- در مورد مصرف فرمول Lipid آمفوتریسین B تجربیات کمی وجود دارد (۱۹-۱۸) ولی به هر حال وقتی بیماران از نوع معمولی آن نمی توانند استفاده کنند این نوع فرمول در نظر گرفته می شود.
- ۱۰- عفونت با کپک های dematiaceous با درمان خوراکی Itraconazole ۲۰۰ میلی گرم دو بار در روز یا Voriconazole ۲۰۰ میلی گرم خوراکی دو بار در روز درمان می شود. اگرچه پاسخ هایی هم با آمفوتریسین B وریدی دیده شده است. (۲۰-۲۱).
- ۱۱- بیماران در هنگام درمان ضد قارچی روی همودیالیز نگهدارنده قرار می گیرند. معمولا زمان بین خروج کاتتر اول و احداث کاتتر بعدی صفاقی حداقل ۶-۴ هفته می باشد.
- ۱۲- در بیمارانی که به دلیل افت فشار همودیالیز را تحمل نمی کنند (CRRT) Continuous Renal Replacement Therapy بهترین پیشنهاد می باشد.
- در بیمارانی که هیچ انتخاب دیگری برای دیالیزشان وجود ندارد می تواند براساس دستورالعمل ISPD 2000 تا بهبودی علائم بالینی، خروج کاتتر را به تعویق انداخت (۱۰).
- در صورتی که تا انتهای هفته اول بهبودی در علائم بالینی بروز نکرد می توان کاتتر را خارج کرد. در صورت خارج شدن کاتتر درمان برای ۱۰-۷ روز دیگر ادامه پیدا می کند. در صورتی که کاتتر خارج نشود درمان برای ۶-۴ هفته ادامه پیدا می کند. با این رویکرد فقط ۱۰٪ از کاتترها حفظ خواهند شد.

مرگ و میر

براساس مطالعات فراگیر طول عمر در عفونت های قارچی کاهش یافته و مرگ و میری در حدود ۱۵-۴۵٪ خواهیم داشت (۱۴-۲۲-۲۳).

پیشگیری

بیماران دیالیز صفاقی پرخطر روی درمان پروفیلاکسی با Nystatin یا Fluconazole قرار می گیرند. اینان کسانی هستند که یکی از موارد زیر را داشته باشند:

درمان طولانی مدت با آنتی بیوتیکها، بیماران مبتلا به عفونت HIV، عفونت قبلی پریتونیت قارچی (۲۴). ولی درمان پروفیلاکسی معمول برای بیماران دیالیز صفاقی توصیه نمی شود. میزان پروفیلاکسی با Nystatin خوراکی ۵۰۰۰۰۰ واحد سه بار در روز یا

۱۰۰۰۰۰ واحد فرم واژینال آن دو بار در روز است. درمان پروفیلاکسی با Fluconazole این دغدغه فکری را در ذهن ایجاد می‌کند که ممکن است این دارو باعث ایجاد اشکال مقاوم به فلوکونازول گردد.

References:

1. Abbott, KC, Hypolite, I, Tveit, DJ, et al. Hospitalizations for fungal infections after initiation of chronic dialysis in the United States. *Nephron* 2001; 89:426.
2. Prasad, N, Gupta, A. Fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005; 25:207.
3. Uchida, M, Sakemi, T, Nagano, Y, et al. Rectal stenosis associated with fungal peritonitis: A complication of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1989; 53:288.
4. Szeto, CC, Chow, KM, Wong, TY. Et al. Conservative management of polymicrobial peritonitis complication peritoneal dialysis – a series of 140 consecutive cases. *Am J Med* 2002; 113:728.
5. Cheng, IKP, Fang, G, Chan, T, et al. Fungal peritonitis complicating peritoneal dialysis: Report of 27 cases and review of treatment. *Q J Med* 1989; 71: 407.
6. Bren, A. Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Eur J Clin Microbio Infect Dis* 1998; 17:839.
7. Greaves, I, Kane, K Richards, NT, et al. Pigeons and peritonitis? *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7:967.
8. Yuen, KY, Seto, WH, Ching, TY, et al. An outbreak of *Candida tropicalis* peritonitis in patients on intermittent peritoneal dialysis. *J Hosp infect* 1992; 22:65.
9. Nankivell, BJ, Pacey, D, Gordon, DL. Peritoneal eosinophilia associated with *paecilomyces variotii* infection in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1991; 18:603.
10. Keane, WF, Bailie, GR, Bernardini, J, et al. ISPD guidelines / recommendations. Peritoneal dialysis – related infections recommendations:2005 update. *Perit Dial Int* 2005; 25:107.
11. Piraino, B, Bailie, GR, Bernardini, J, et al. ISPD guidelines / recommendations. Peritoneal dialysis- related infections recommendations; 2005 update. *Perit Dial Int* 2005; 25:107.
12. Kerr, CM, Perfect, JR, Craven, PC, et al. Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 1983; 99:334.
13. Kojic EM, Darouiche RO. *Candida* infections of medical devices. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17:255.
14. Wang, AY, YU, AW, Li, PK, et al. Factors prediction outcome of fungal peritonitis in peritoneal dialysis: analysis of a 9 – year experience of fungal peritonitis in a single center. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:1183.
15. Chan, TM, Chan, CY, Cheng, SW, et al. Treatment of fungal peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis with oral fluconazole: a series of 21 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:539.

16. Pappas, PG, Rex, JH, Sobel, JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38:161.
17. Vas, S, Orepuolos, DG. Infections in patients undergoing peritoneal dialysis. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15:743.
18. Serna, JH, Wanger, A, Dosekun, AK. Successful treatment of mucormycosis peritonitis with liposomal amphotericin B in a patient on long – term peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:E14.
19. Nannini, EC, Paphitou, NI, Ostrosky – Zeichner, L. Peritonitis due to *Aspergillus* and *zygomycetes* in patients undergoing peritoneal dialysis: report of 2 cases and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 46:49.
20. Greig, J, Harkness, M, Taylor, P, et al. Peritonitis due to the dermatiaceous mold *Exophiala dermatitidis* complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:713.
21. Lau, SK, Woo, PC, Chiu, SK, et al. Early diagnosis of *Exophiala* CAPD peritonitis by 18S ribosomal RNA gene sequencing and its clinical significance. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 46:95.
22. Tzamaloukas, AH, Fox L. Infections in patients of peritoneal Dialysis, Chapter 41, in principles and practice of Dialysis, Hencrich, WL (Ed). Lippincott Wilkins, New York, 2004.
23. Amici, G, Grandesso, S, Mottola, A, et al. Fungal peritonitis in peritoneal dialysis: critical review of six cases. *Adv Perit Dial* 1994; 10:169.
24. Zaruba, K, Peter, J, Jungbluth, H. Successful prophylaxis for fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: Six years' experience. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 43.