

**Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"**  
**Zagreb**

# **Kliničko-patološki sastanak**

Prikaz bolesnika

**Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju**  
**VI/CENTAR**

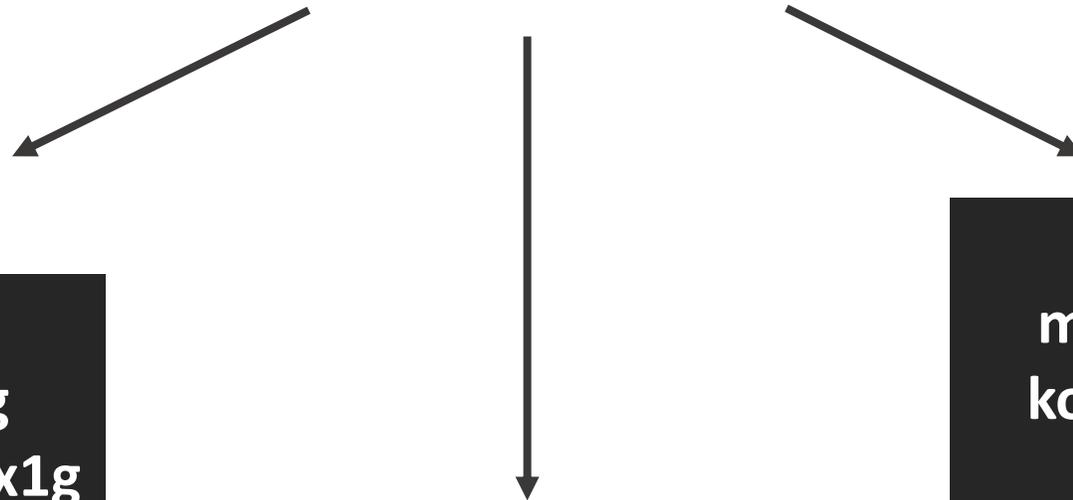
doc. dr. sc. Marko Kutleša, dr. med.  
doc. dr. sc. Marija Santini, dr. med.  
dr. sc. Vladimir Krajinović, dr. med.  
Viktor Kotarski, dr.med.  
Dario Sabadi, dr.med.  
Antonija Jakovčević, dr. med. (patolog)

# M, 65 god., Zg, primljen u Zavod 22.5.2019.

## Dosadašnje bolesti:

- 2004. splenektomija zbog traume
- 2013. dilatativna idiopatska neishemijska kardiomiopatija, FA, EF 20%
- 2015. obrađen za transplantaciju srca
- 2./2018. transplantacijska lista
- 2./2019. hitna nacionalna transplantacijska lista zbog kliničkog i funkcionalnog pogoršanja
- 16.2.2019. – 11.3.2019. hospitalizacija zbog transplantacije srca KB Dubrava
- 11.3. – 18.3.2019. – kardiologija KBC SM
- 22.3. – 25.3.2019. KBC SM – undulacija atrijske tahiaritmije s tahiaritmijom ventrikula (elektrokardiovezija u sinus ritam), ECHO bez znakova odbacivanja presadka, EF 65%

# Kronična terapija:



**Ciklosporin 2x150mg  
Prednizolon 20mg+0+10mg  
Mikofenolat mofetil (MMF) 2x1g**

**furosemid 20mg tbl.  
perindopril/amlodipin 5/5mg  
bisoprolol 2.5mg  
apiksaban 2x2.5 mg**

**pantoprazol 40mg  
folna kiselina 1x5 mg**

**aciklovir 4x400mg  
mikonazol 5x oralni gel  
kotrimoksazol 2x960mg  
(utorkom)**



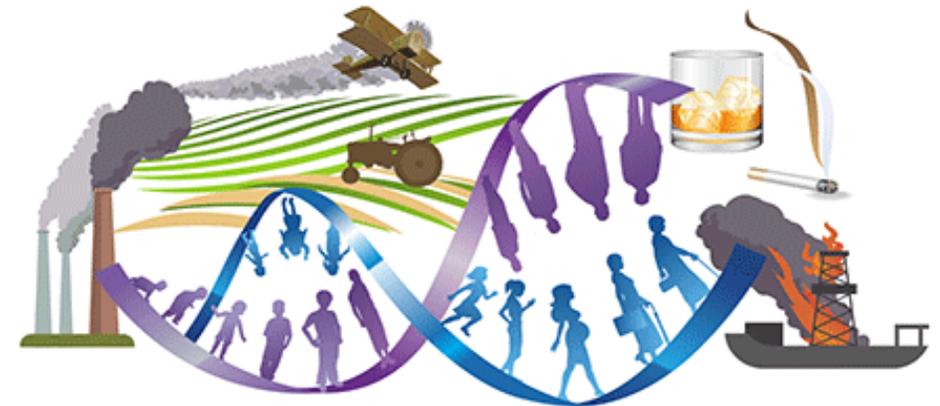
# M, 65 god., Zg, primljen u Zavod 22.5.2019.

**Epidemiološka anamneza:** umirovljenik, živi u Zagrebu s obitelji, nedugo hospitaliziran

**Funkcije i navike:** apetit uredan, stabilan na tjelesnoj masi, mokrenje i stolica uredni

**Cijepljenja:** nepoznato iz priloženog otpusnog pisma

**Alergije na lijekove:** do sada nije manifestirao



# M, 65 god., Zg, primljen u Zavod 22.5.2019.

## Sadašnja bolest:

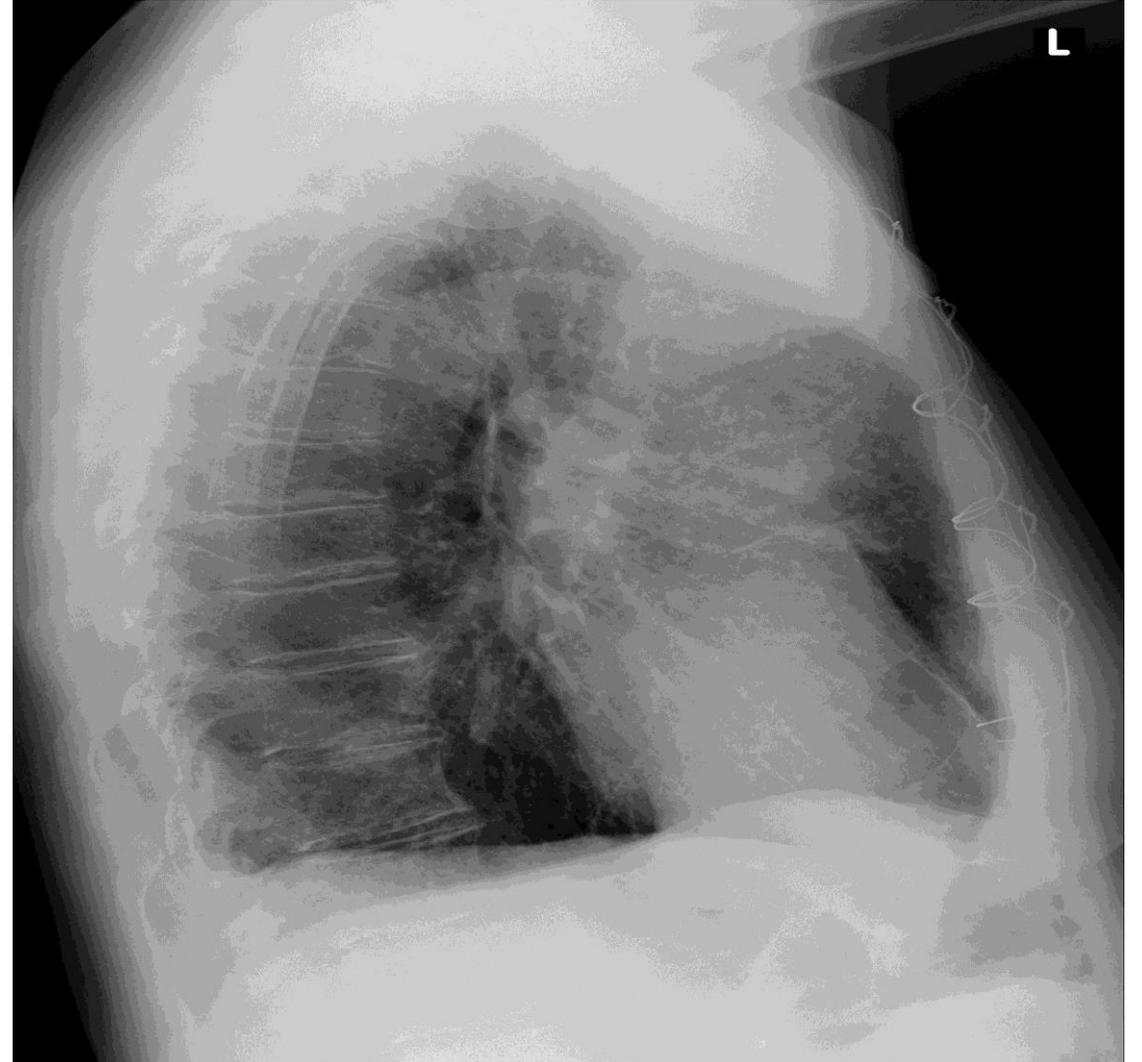
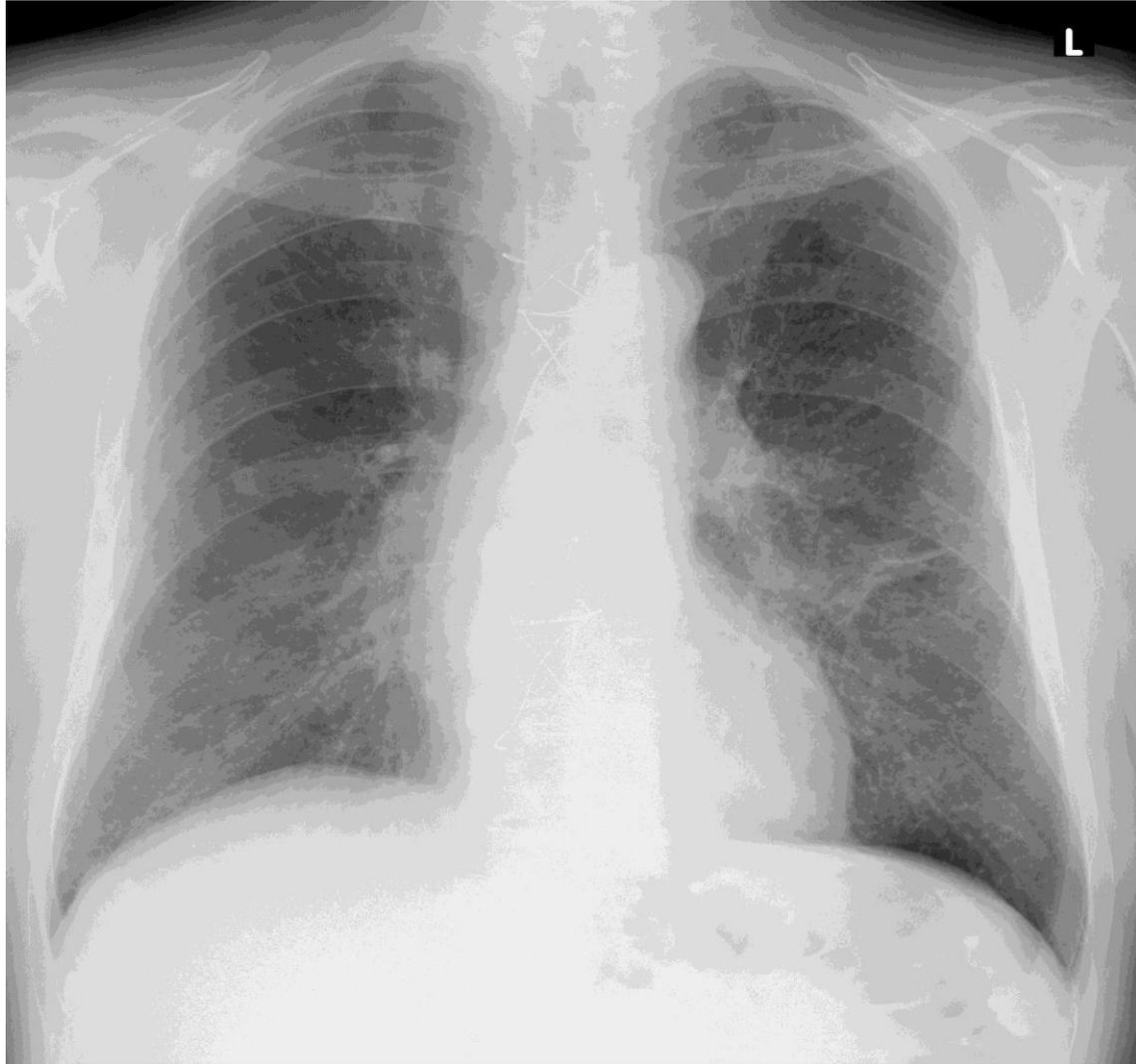
- 1.4.2019. Suhi, podražajni kašalj, povremeni bolovi u prsištu, otežano disanje, učestalo mokrenje uz dizuriju
- 4.4.2019. subfebrilitet do 37.8°C uz zimice, bez tresavica
- 5.4.2019. hospitalizacija KBC SM, Zavod za kardiologiju

## Terapija:

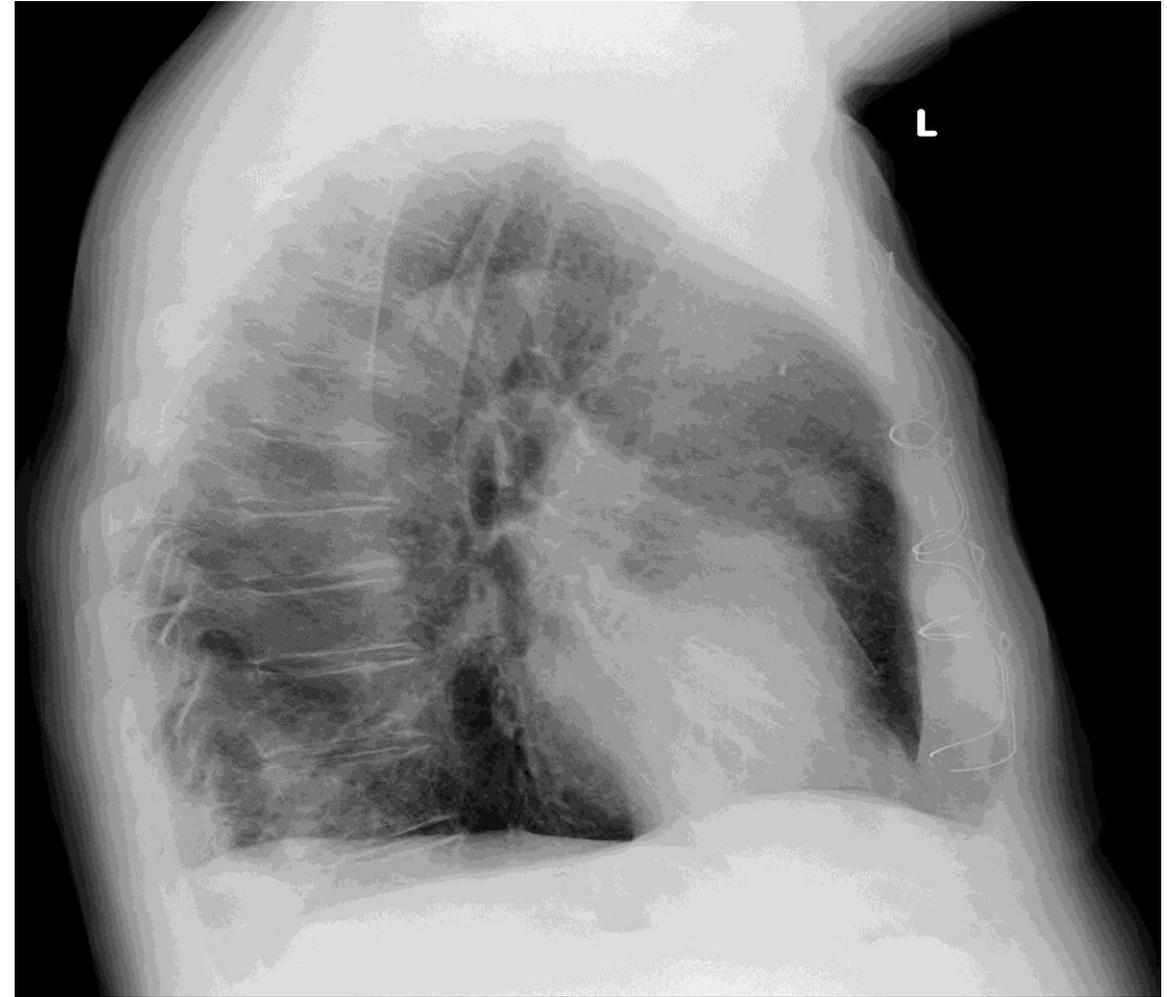
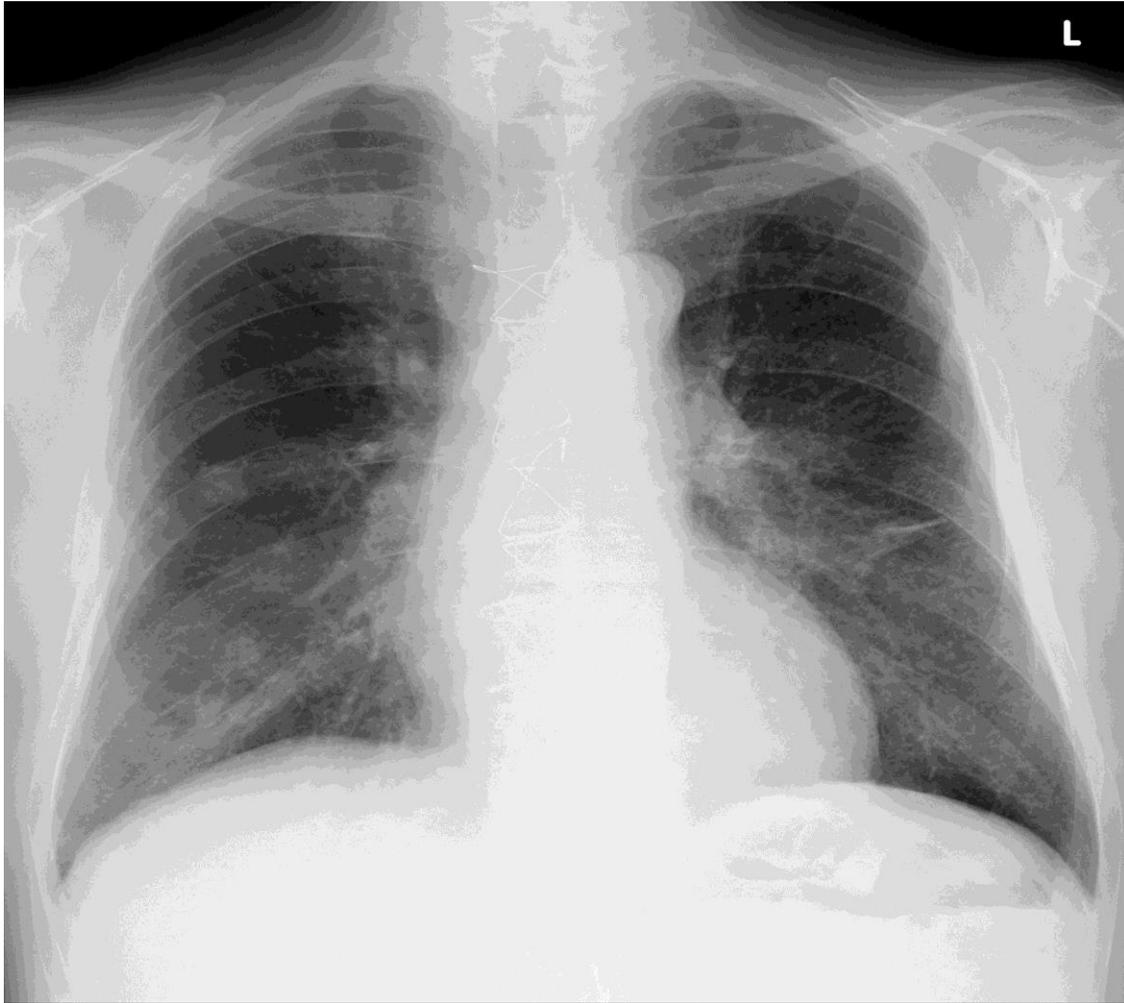
Ceftriakson 1x2 g i.v.  
piperacilin/tazobaktam i.v.  
ganciklovir od 12.4.2019. 2x500mg i.v.

- Nalazi kod prijema:
- **CRP 20.4, PCT 0.120**, L 5.0, **Neutro 88.2%**, Ly 2.7%, Mono 8.7%, Bazo 0.2%
- **E 4.2**, Hb 146, Hct 0.431, **Trc 114**
- PV 0.73, **PV INR 1.2, D dimeri 1.96, fibrinogen 6.2**
- **ureja 12.5, kreatinin 118**, K 4.6, Na 135, **AST 60, ALT 68, GGT 70, LDH 362**, uk. bil. 20
- **Urin:** prot 2+, nitriti 1+, E2+. **U sedimentu: mnogo L**, mnogo bakterija, po koji hijalini i grub.g.cilindar
- **Urinokultura: Enterobacter spp. ESBL** (piperacilin/tazobaktam, imipenem, meropenem S)
- 3 seta HK sterilni
- **RTG srca i pluća:** *homogeno zasjenjenje lijevo u gornjem lingularnom segmentu te u prednjem segmentu desnog gornjeg režnja oko 14mm uz dvije homogene sjene posterobazalno desno vel.oko 9mm-otvorene etiologije.*
- **Serum PCR CMV pozitivan-** 1.5 mil. Kopija/ml i **EBV pozitivan** -28 000 kopija/ml

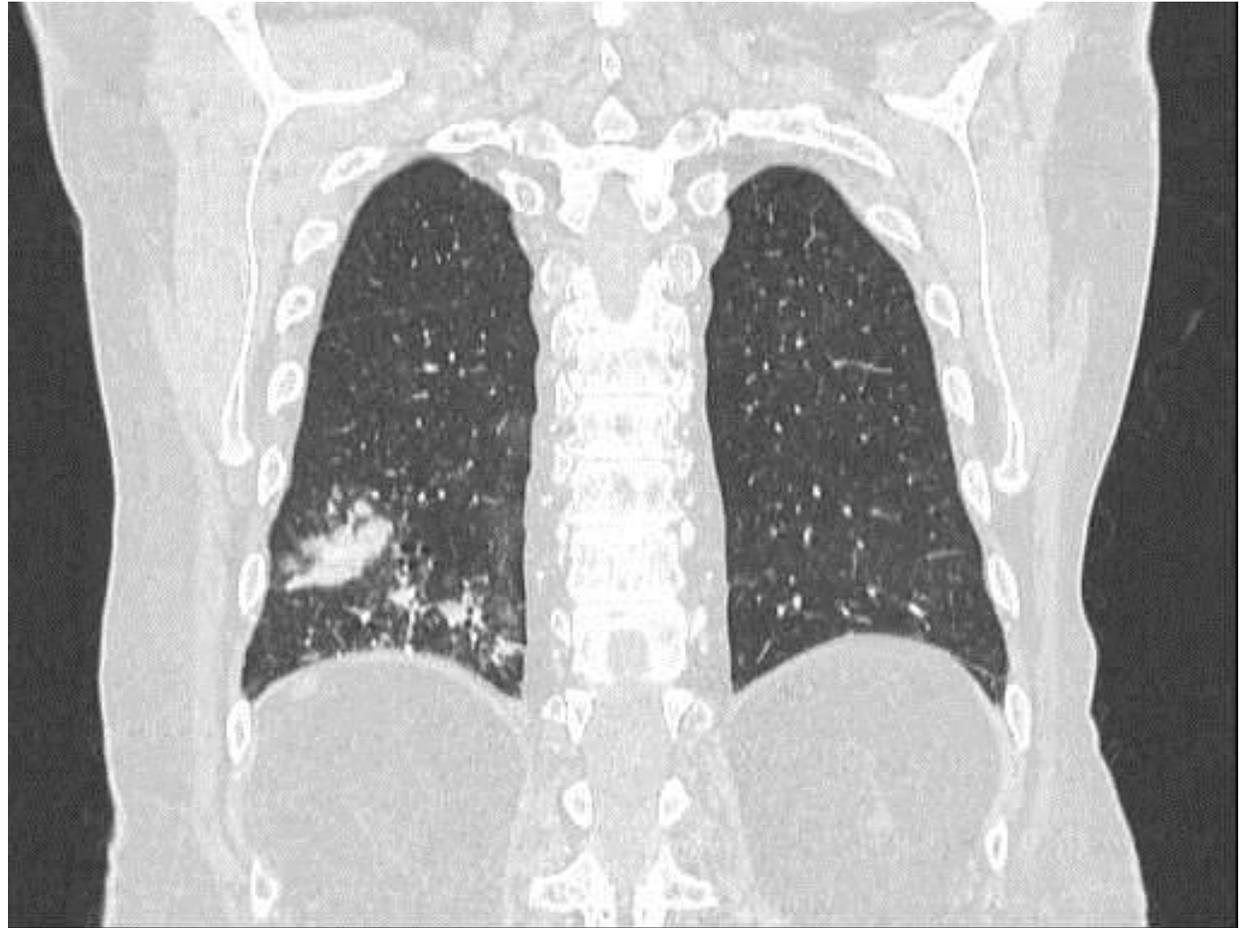
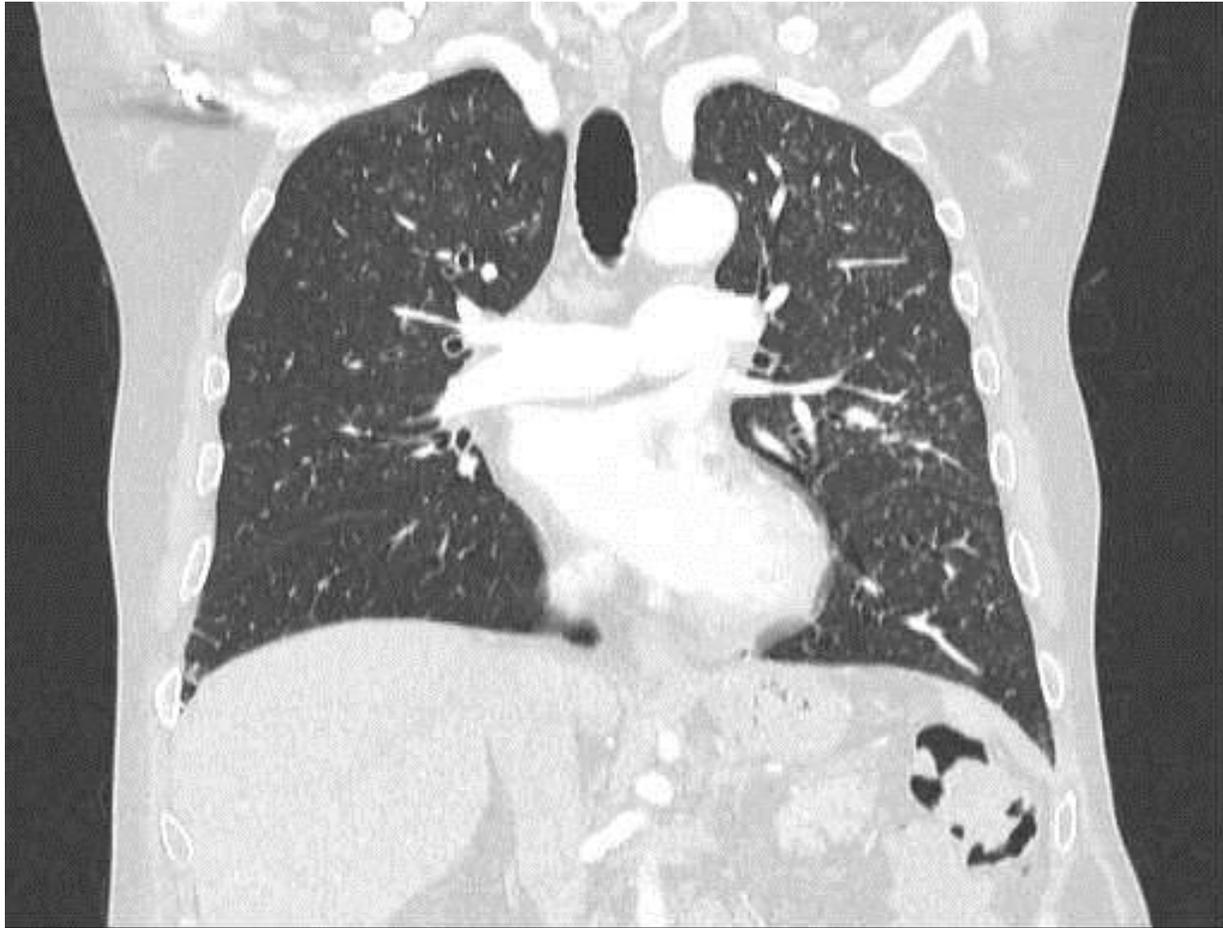
5.4.2019.  
KBC "Sestre milosrdnice", Zagreb



15.4.2019.  
KBC "Sestre milosrdnice", Zagreb



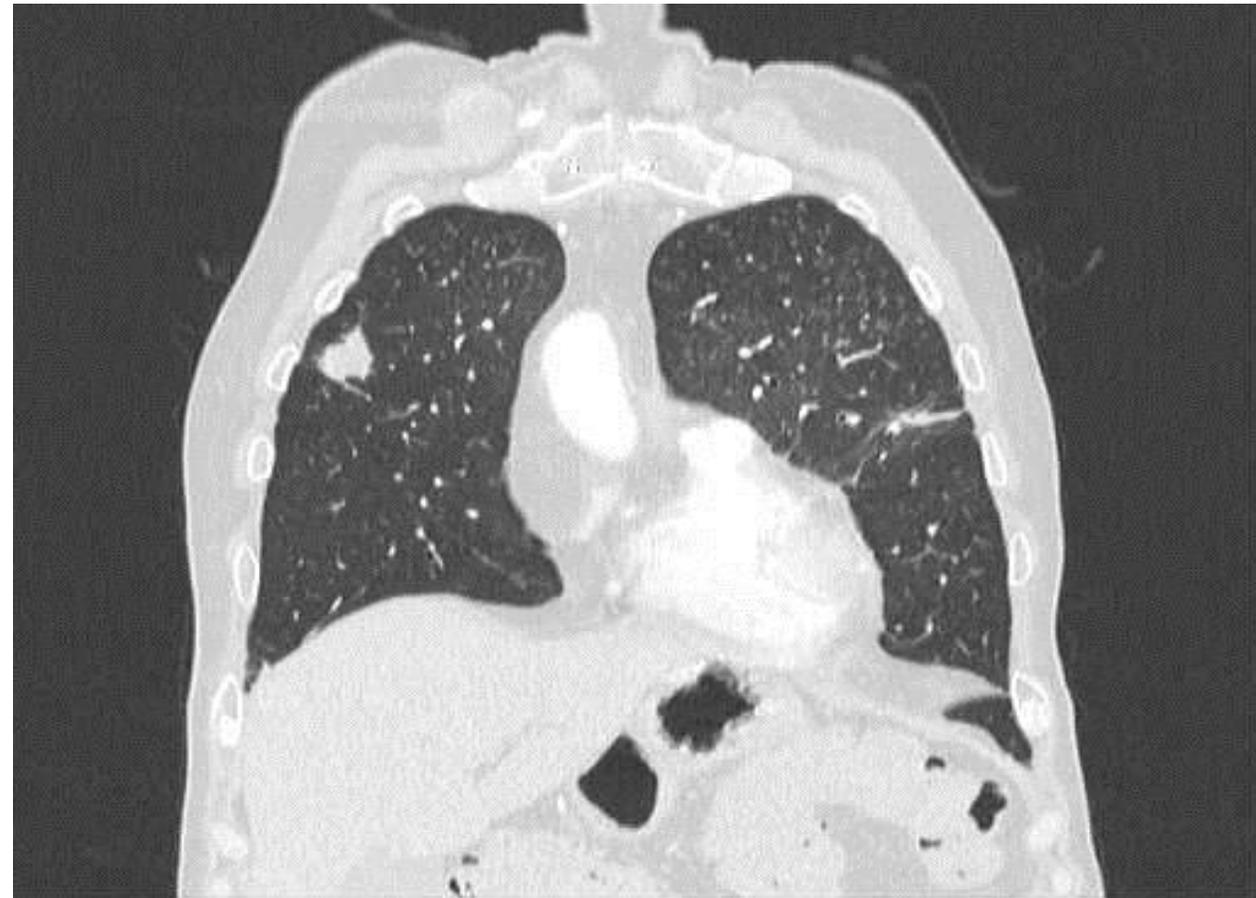
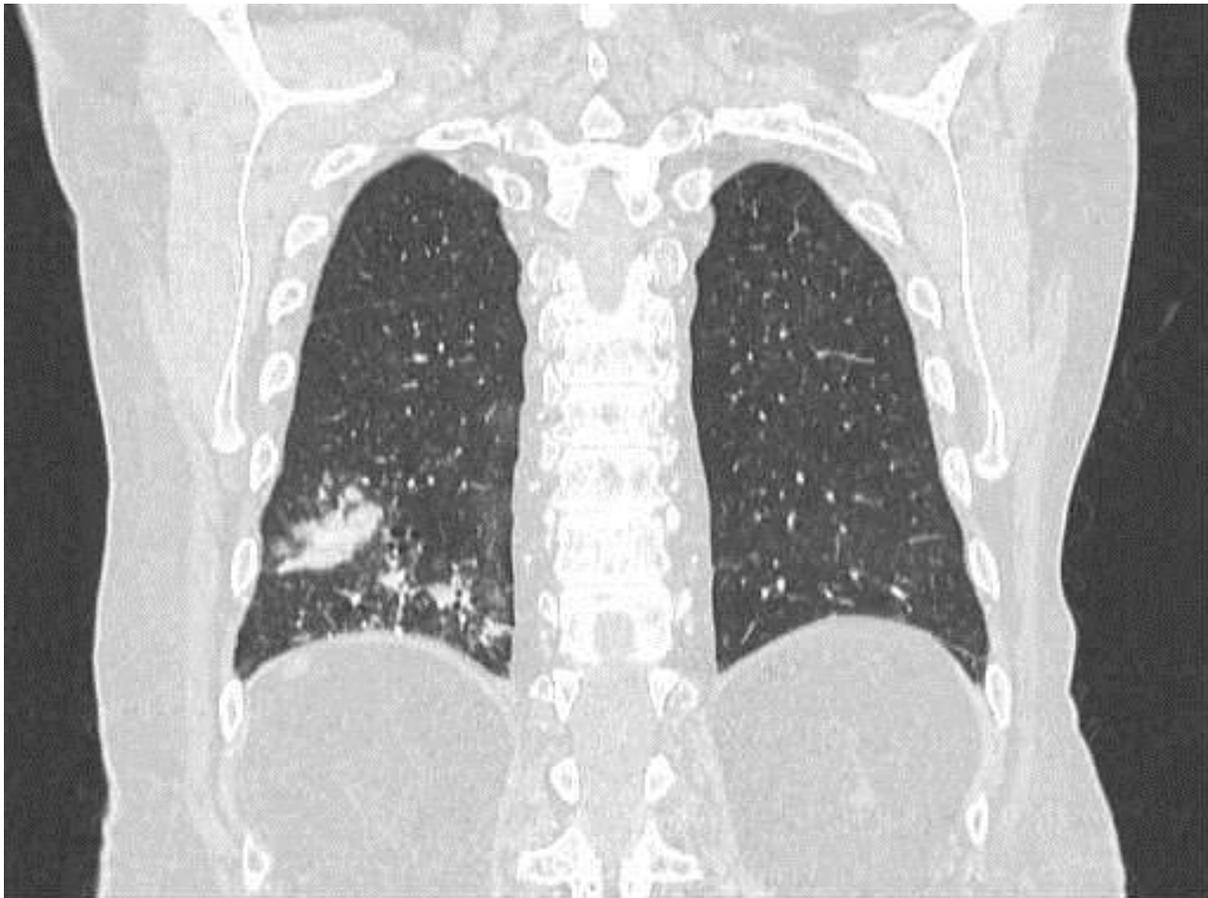
# CT toraksa, plućni prozor, 16.04.2019. KBC "Sestre milosrdnice", Zagreb



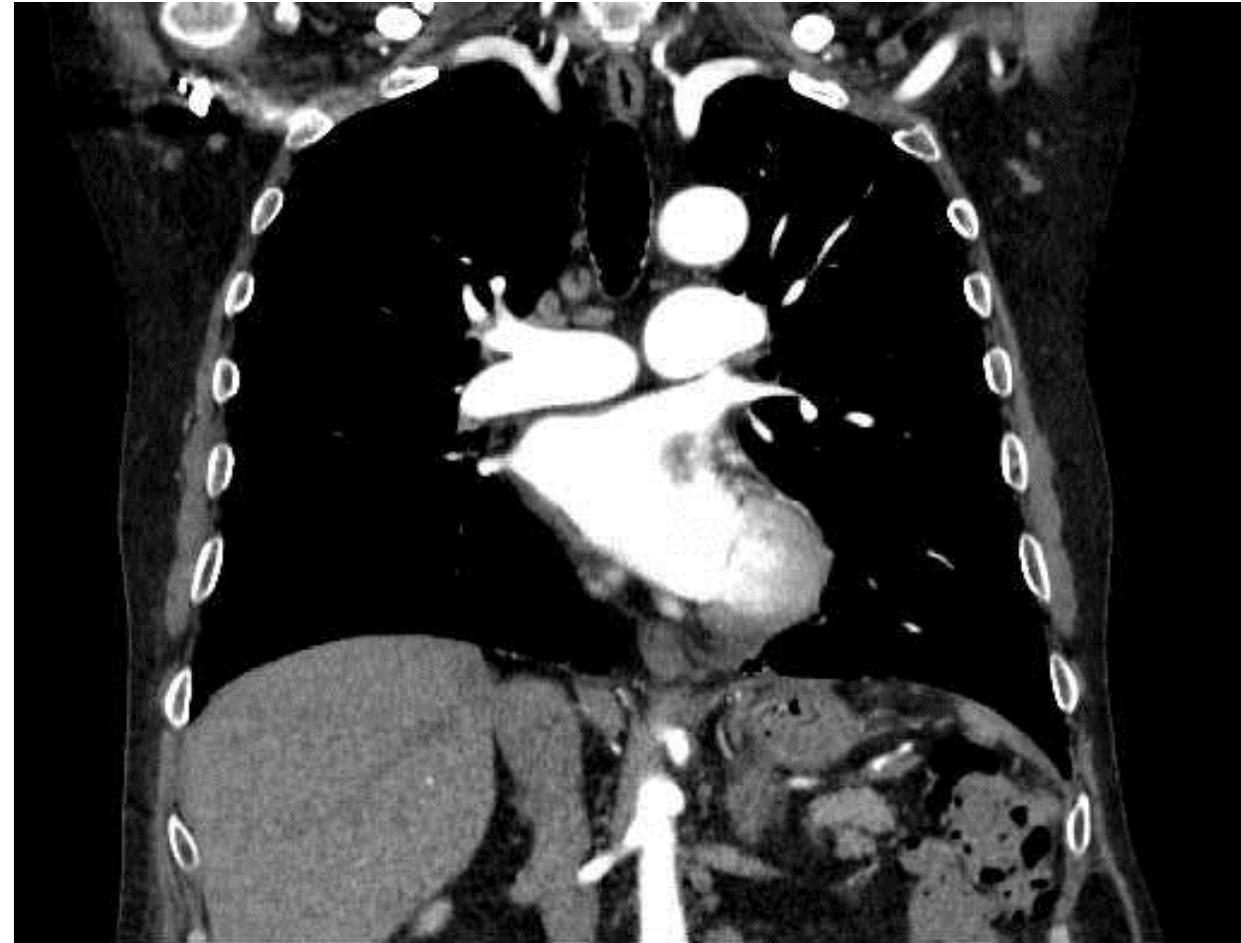
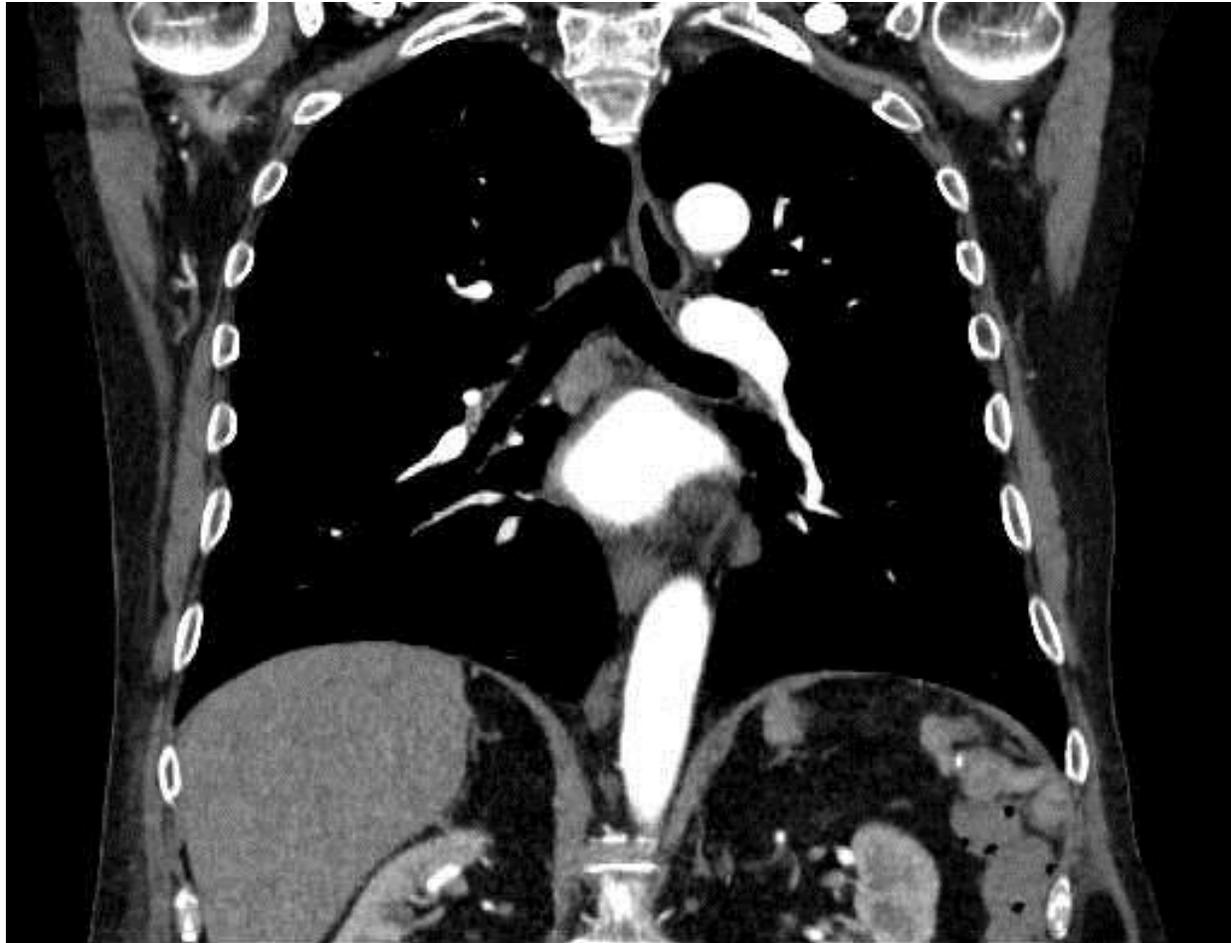
CT toraksa, plućni prozor, 16.04.2019.  
KBC "Sestre milosrdnice", Zagreb



CT toraksa, plućni prozor, 16.04.2019.  
KBC "Sestre milosrdnice", Zagreb

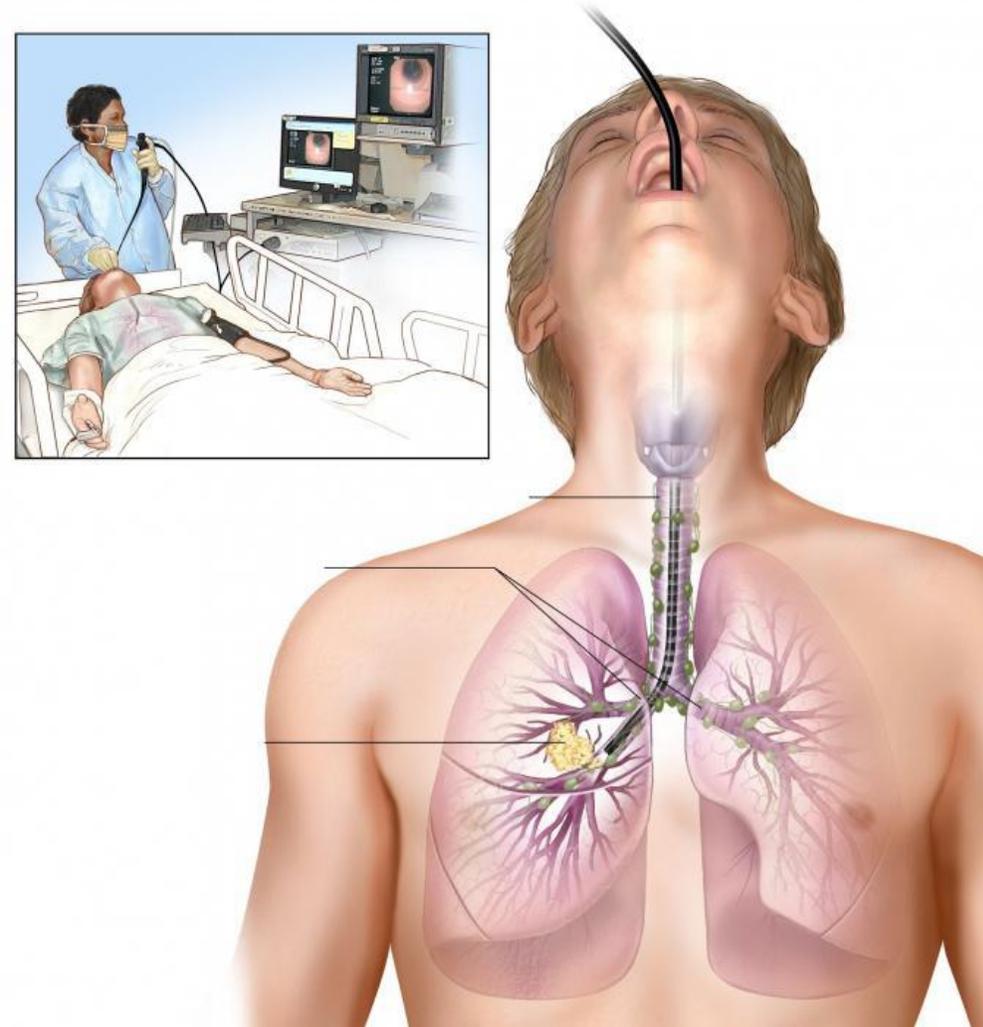


CT toraksa, mediastinalni prozor, 16.04.2019.  
KBC "Sestre milosrdnice", Zagreb



# Fiberbronhoskopija 19.4.2019.

hiperemična sluznica bez intraluminalnih infiltrata;  
nakupine bjeličastog sekreta.



**BAL citološki:** bez malignih stanica, nešto fagocita, histiocita, granulocita i obilno amorfnog detritusa.

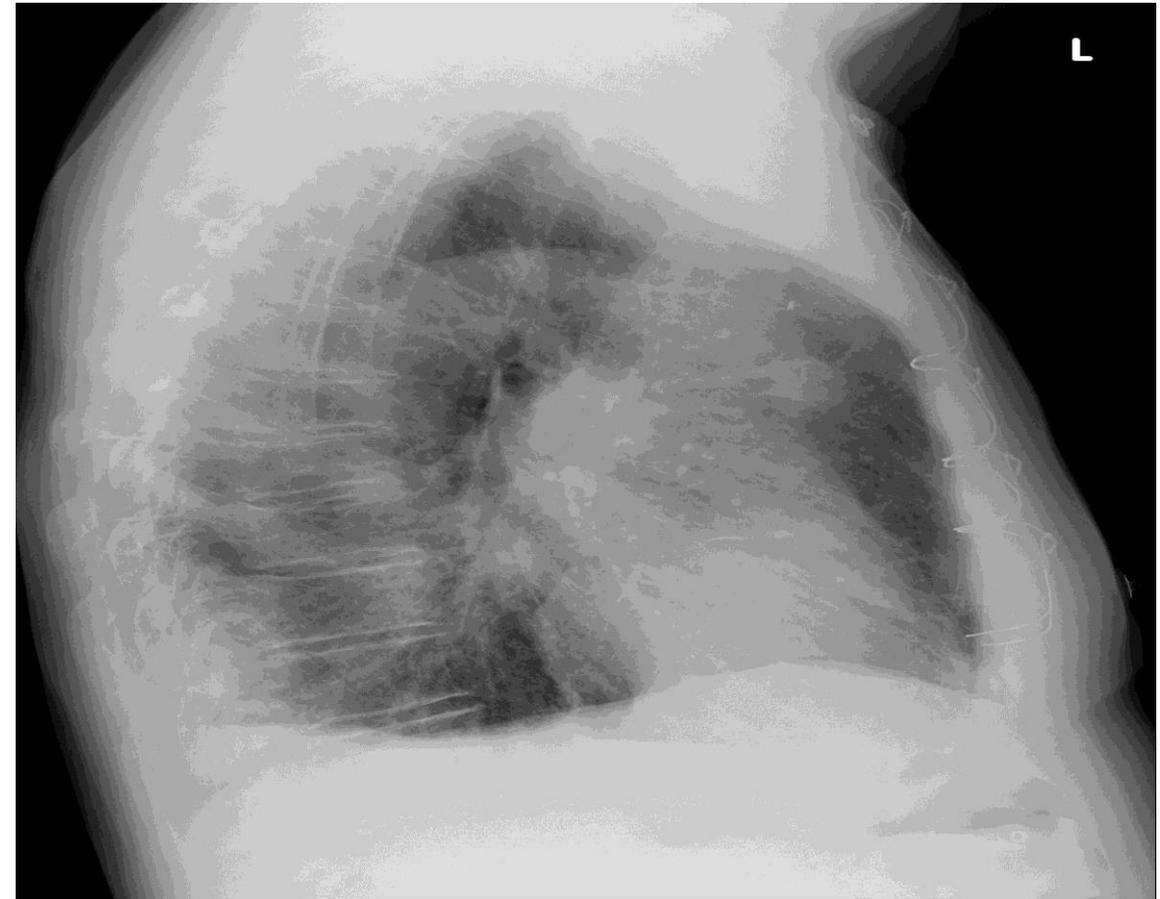
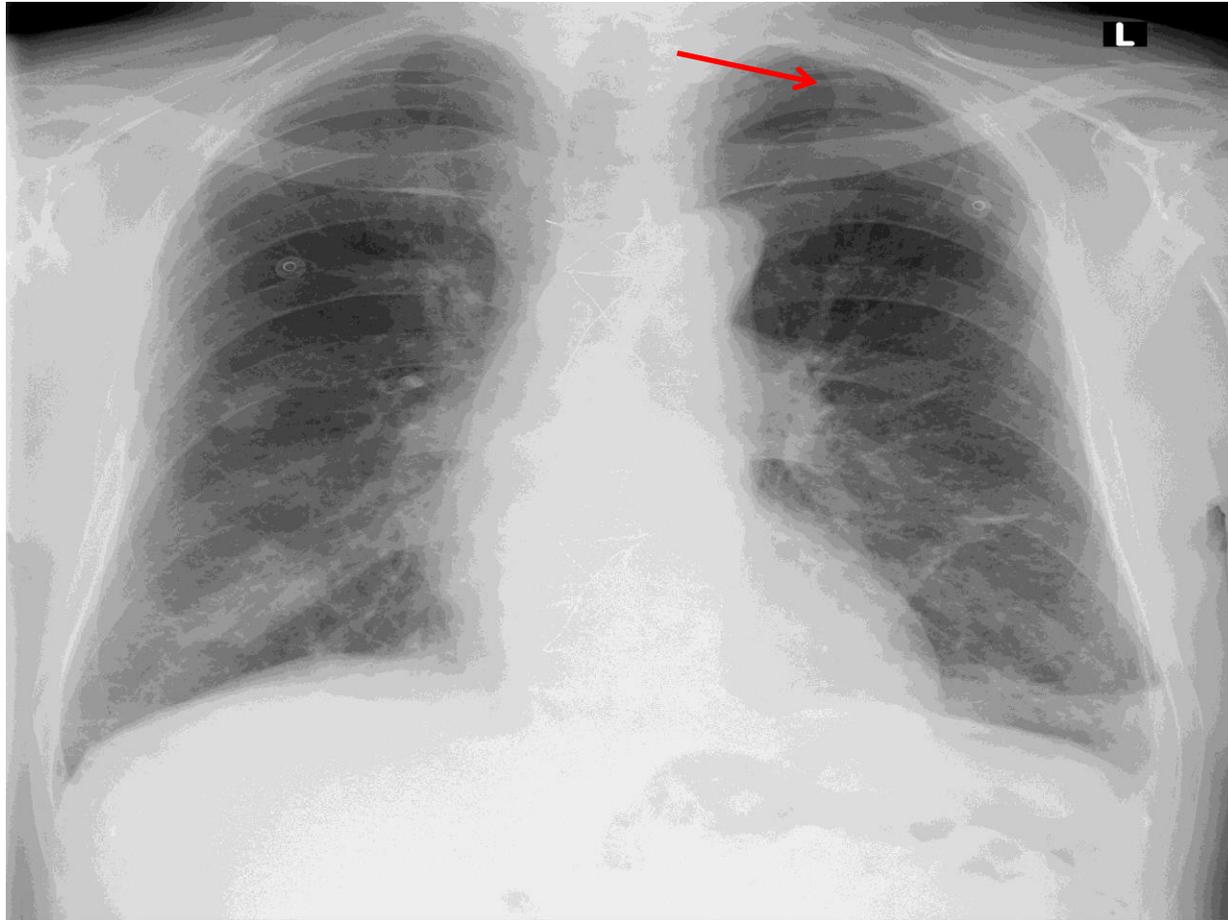
**Iskašljaj mikrobiološki:** *Aspergillus spp.*  
**BAL mikrobiološki:** *Aspergillus spp.*  
**BAL na *M. Tbc.* negativan.**

**Th : vorikonazol (od 23.4)**

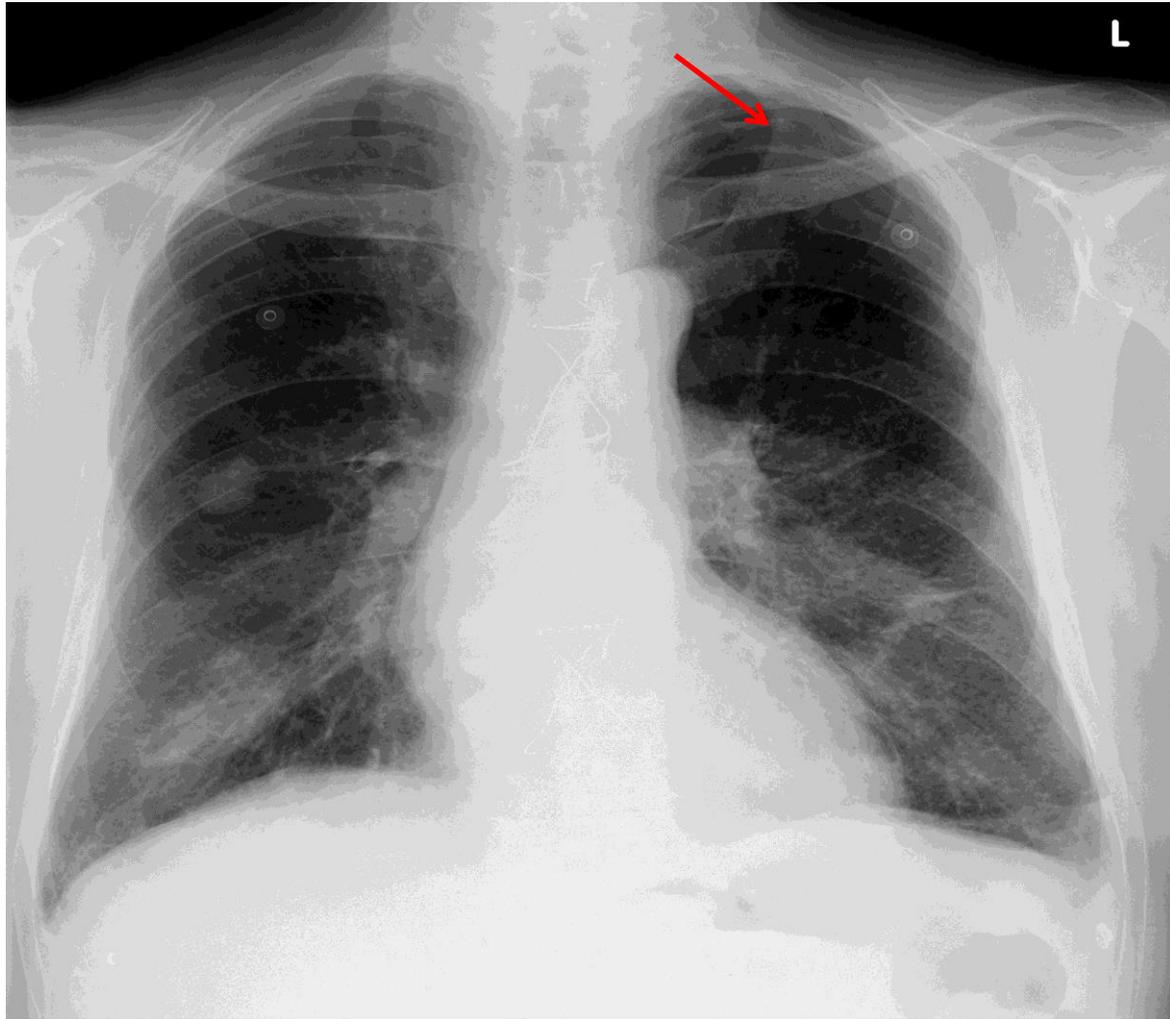
I dan 2x400mg i.v.

od II dana 2x200mg i.v.

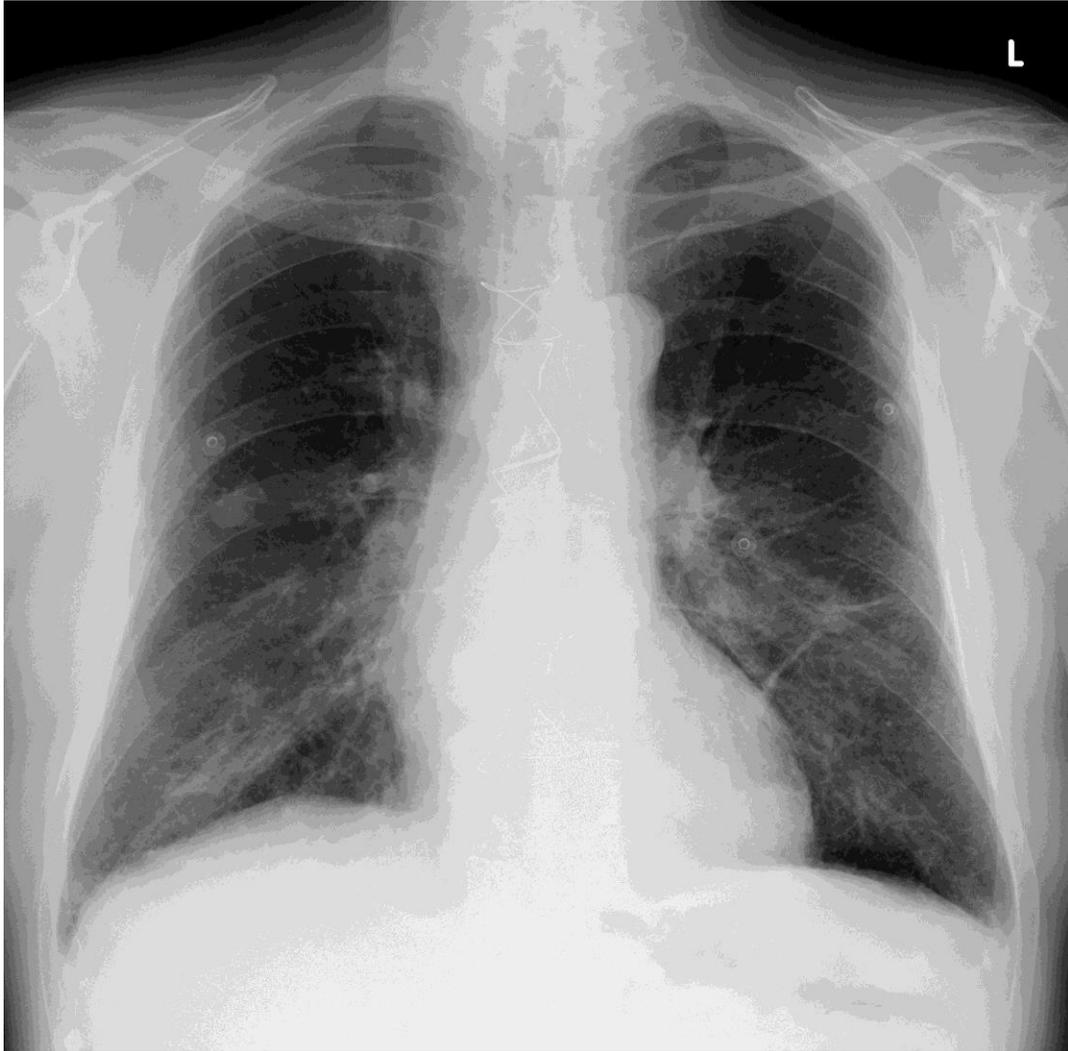
23.4.2019.  
KBC "Sestre milosrdnice", Zagreb



24.4.2019.  
KBC "Sestre milosrdnice", Zagreb



29.4.2019.  
KBC "Sestre milosrdnice", Zagreb



# M, 65 god., Zg, primljen u Zavod 22.5.2019.

- **TT ECHO srca 12.4.2019.:** EF LV oko 60%. Desni ventrikul izgleda lagano dilatiran. Nema indirektnih pokazatelja plućne hipertenzije. Razdvajanje perikarda oko 9mm uz DV uz nešto naslaga.
- **TT ECHO srca 21.5.2019.:** EF LV oko 55%. Desni ventrikul lagano dilatiran. Indirektni pokazatelj blage plućne hipertenzije. I dalje prisutna manja količina perikardijalnog izljeva oko stražnje strane LV te oko DA i DV debljine 8-10 mm, bez smetnji utoka.

**UZV štitnjače 6.5.2019.:**

**DR- izoehogena zona s hipoehogenim rubom 7x5x6 mm u srednjem dijelu sprijeda;**

**LR- inhomogeni odjek s hipoehogenim zonama 8x7x8 mm u srednjem dijelu sprijeda i 13x6x11 mm u donjem dijelu sprijeda;**

**Citološka analiza punktata štitnjače:**

Punktat DR-subakutni tireoiditis

Punktat LR-nodularna struma

**TIREOTOKSIKOZA**

**fT3 13.8** (3,95 – 6,8 pmol/L)

**fT4 64.35** (12 – 22 pmol/L)

**TSH 0.004** (0,27 – 4,20 mU/L)

## **Subakutni (de Quervain) tireoiditis**

**Th:**

**tiamazol (Athyrazol) 2x10mg p.o.**

**ibuprofen 3x400mg p.o.**

**metilprednizolon 40mg i.v.**

**Febrilan uz bol u vratu.**



M, 65 god., Zg, primljen u Zavod 22.5.2019.

11.5.2019. bolesnik postaje ponovno febrilan uz leukopeniju (L 2.8), porast CRP-a (280) te nizak prokalcitonin.

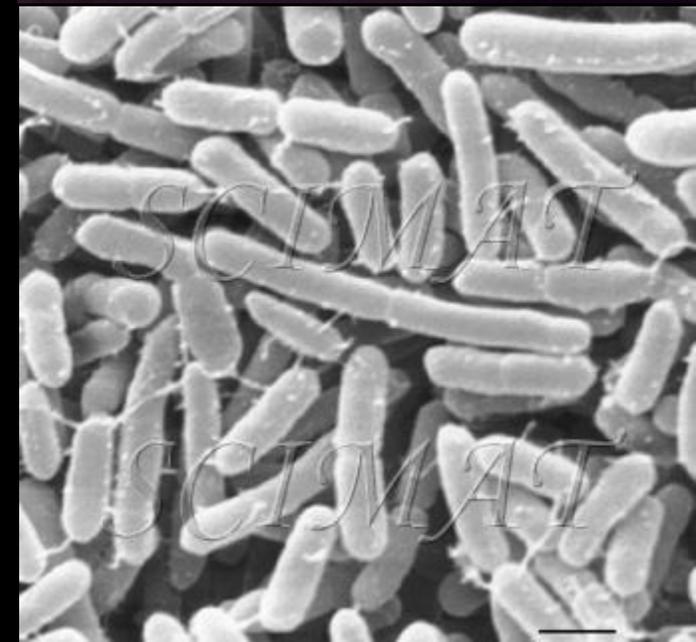
2 seta HK sterilne.

Mikrobiološka obrada stolice bakteriološki i *C. difficile* negativne.

Urinokultura: *Enterobacter spp ESBL*

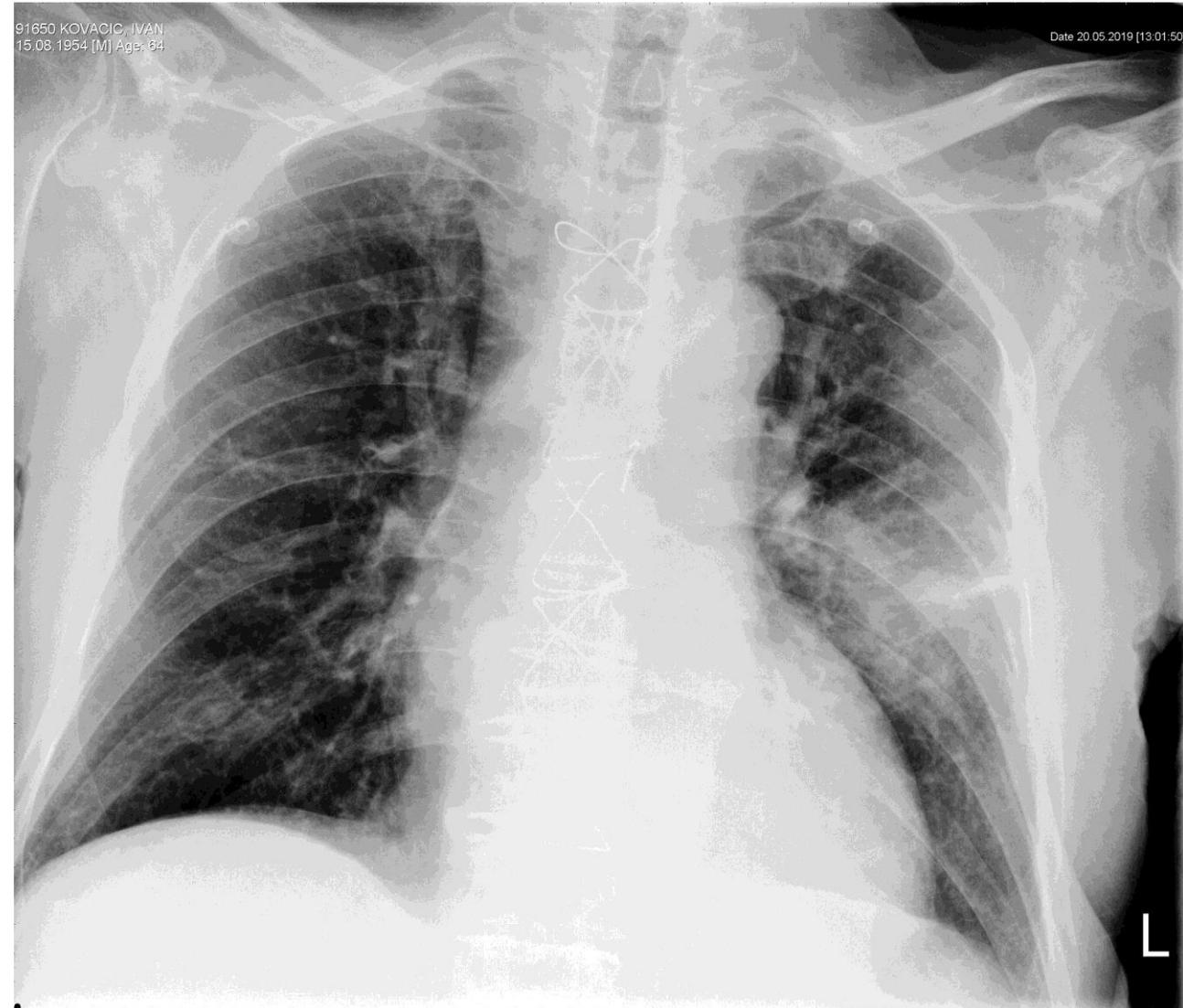
(piperacilin/tazobaktam, imipenem, meropenem S)

**Th: meropenem i.v.**

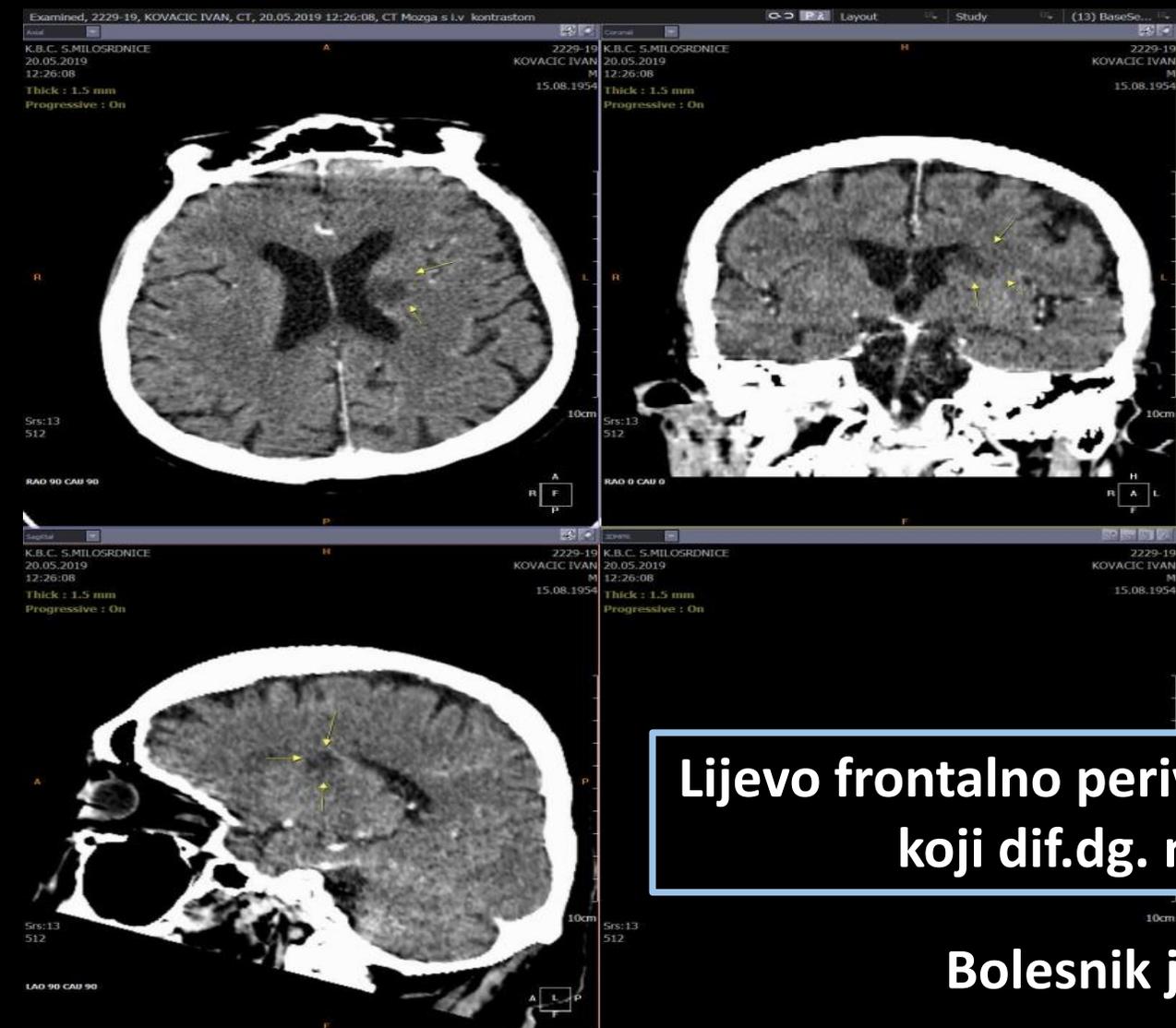


20.5.2019.

- *pogoršalo se stanje bolesnika i učinjen je **kontrolni RTG pluća**: inhomogeno zasjenjenje srednjeg plućnog polja kao i uz lateralnu torakalnu stijenku lijevo;*
- ***dif.dg.upalni infiltrat**, uz progresiju ranije opisivanog zasjenjenja u lijevom plućnom krilu, u srednjem plućnom polju, s vidljivom horizontalnom trakastom sjenom koja odgovara smetnji ventilacije;*



# CT mozga, 20.05.2019. KBC "Sestre milosrdnice", Zagreb



Lijevo frontalno periventrikularno neoštro ograničeni hipodenzitet koji dif.dg. može odgovarati subakutnoj ishemiji.

Bolesnik je febrilan , somnolentan i smeten.

# Liječenje sadašnje bolesti

ganciklovir 2x500mg i.v. (41.dan)  
vorikonazol 2x250mg i.v.(30. dan)  
meropenem 3x1 gr iv. (11. dan)  
mikonazol gel u usnu šupljinu  
kotrimoksazol 2x960 mg p.o.  
(utorkom)

amlodipin 1x5mg  
bisoprolol 2x1.25 p.o.  
eplerenon 12.5 mg p.o.  
dalteparinnatrij 2x2.500 i.j. s.c.  
pantoprazol 1x40 mg p.o.  
tiamazol (Athyrazol) 2x10mg p.o.  
Folacin 1x 5 mg p.o.

ciklosporin 2x50mg p.o.  
mikofenolat mofetil (MMF) 2x500mg p.o.  
metilprednizolon 1x20mg i.v.



M, 65 god., Zg, primljen u Zavod 22.5.2019.

### **DALJNJE KLINIČKO POGORŠANJE**

- parcijalna respiratorna insuficijencija;
- pad u CKS ( L 2.3, E 2.7, Hb 99, Htc 0.274, Trc 58) ;



**22.05.2019.**  
**u 48. danu hospitalizacije**



# STATUS KOD PRIMITKA u JIL

**TT (uho) 36.3 °C, RR 167/101 mmHg, cp 98/min, RF 24/min, SpO2 95% uz 4 L/O2, GCS 15**

Bistre svijesti, orijentiran, kontaktibilan, **blaže dispnoičan**, anikteričan, blago dehidriran, **opće stanje se doima teže poremećeno**.

Koža: postoperacijski ožiljak po sternotomiji na prsnom košu u medijanoj liniji, nekoliko postoperativnih ožiljaka na trbuhu, urednog izgleda, bez okolnog crvenila niti sekrecije, postavljen CVK u D subklaviju, nekoliko manjih ehimoza klavikularno desno, koža i okrajine su tople. Jezik i usnice suhe. Ždrijelo uredno. Limfni čv sitni. Oči, nos i uši su izvana b.o. **Konjunktive blaže hiperemične**. **Auskultacijski lijevo hropčiči i krepitacije**. Srčana akcija je pravilna, tonovi jasni, šum ne čujem. Trbuh je mekan, bezbolan, bez organomegalije, peristaltika je čujna. Udovi su simetrični, **na potkoljenicama i stopalima vidljivi edemi**. Neurološki bez ispada i lateralizacije.

# DIJAGNOSTIČKA OBRADA PRI PRIJEMU U JIL 22.5.2019.

**CRP 359.2, PCT 0.206, laktat 1.03, E 3.14, Hgb 104, Htc 0.309, Trc 50, L 3.6, Neutro 74%, Neseq 12%, Limfo 2%, Mono 6%, Metam. 4%, Mijelo 2%, ANC 3.5x10<sup>9</sup>/l**

**PV 0.43, INR 1.52, D-dimeri 2.59, fibrinogen 6.2**

**ureja 28.7, kreatinin 148, Na 148, K 5.4, Cl 111, uk. bilirubin 58 (konjugirani 37, nekonjugirani 21), AST 73, ALT 40, GGT 176, ALP 156, LDH 679, CK 235**

**TP 44, album. 15, α1 11.5%, α2 18.6%, β 15.9%, γ20%**

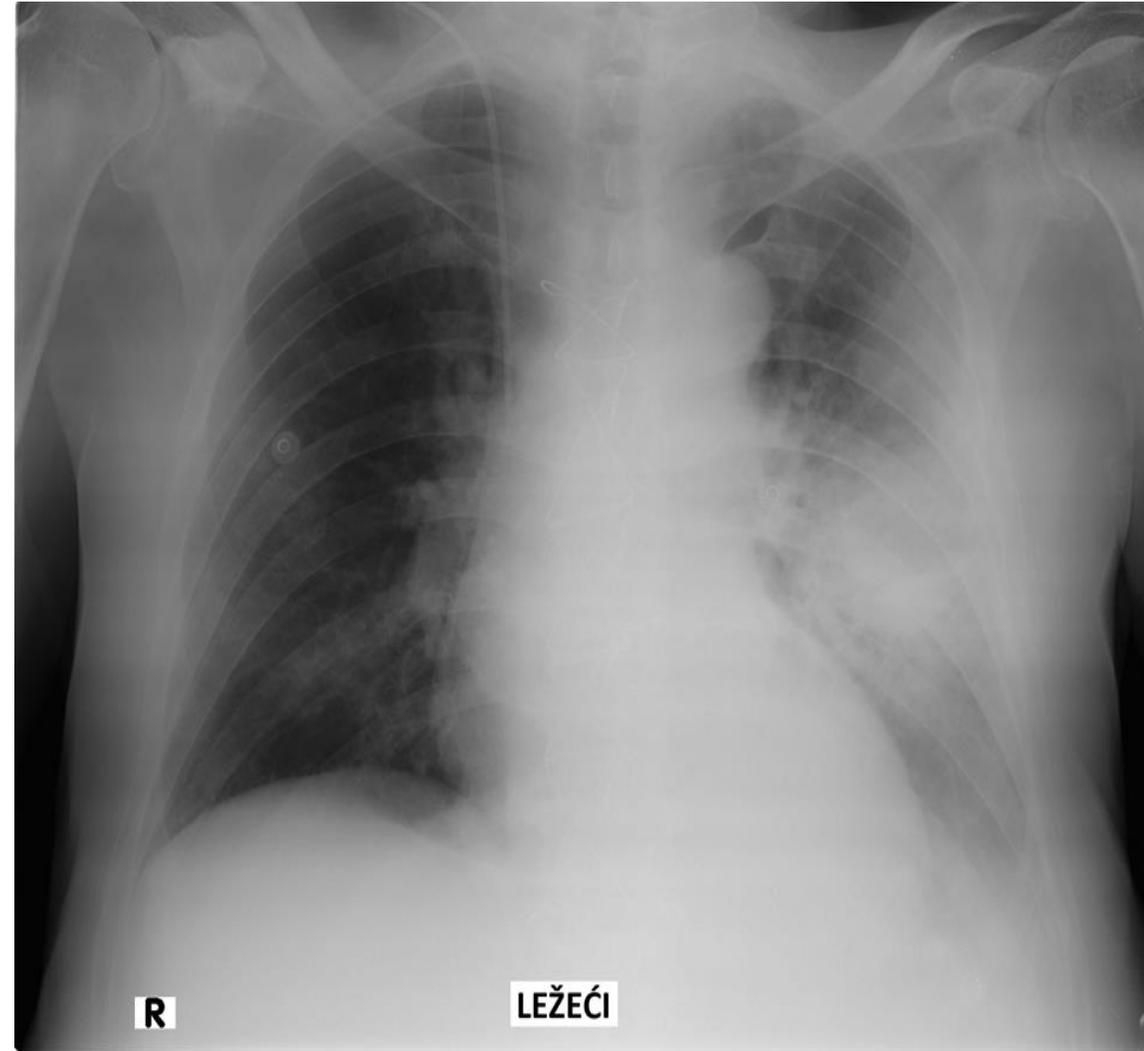
**Urin: LE1+, E4+, prot 2+, urobil 2+. U sedimentu: L 5-7, E 20-30, bakt. nešto**

**Urinokultura: sterilna.**

**Hemokulture: sterilne.**

**HIV Ag/At: negativno.**

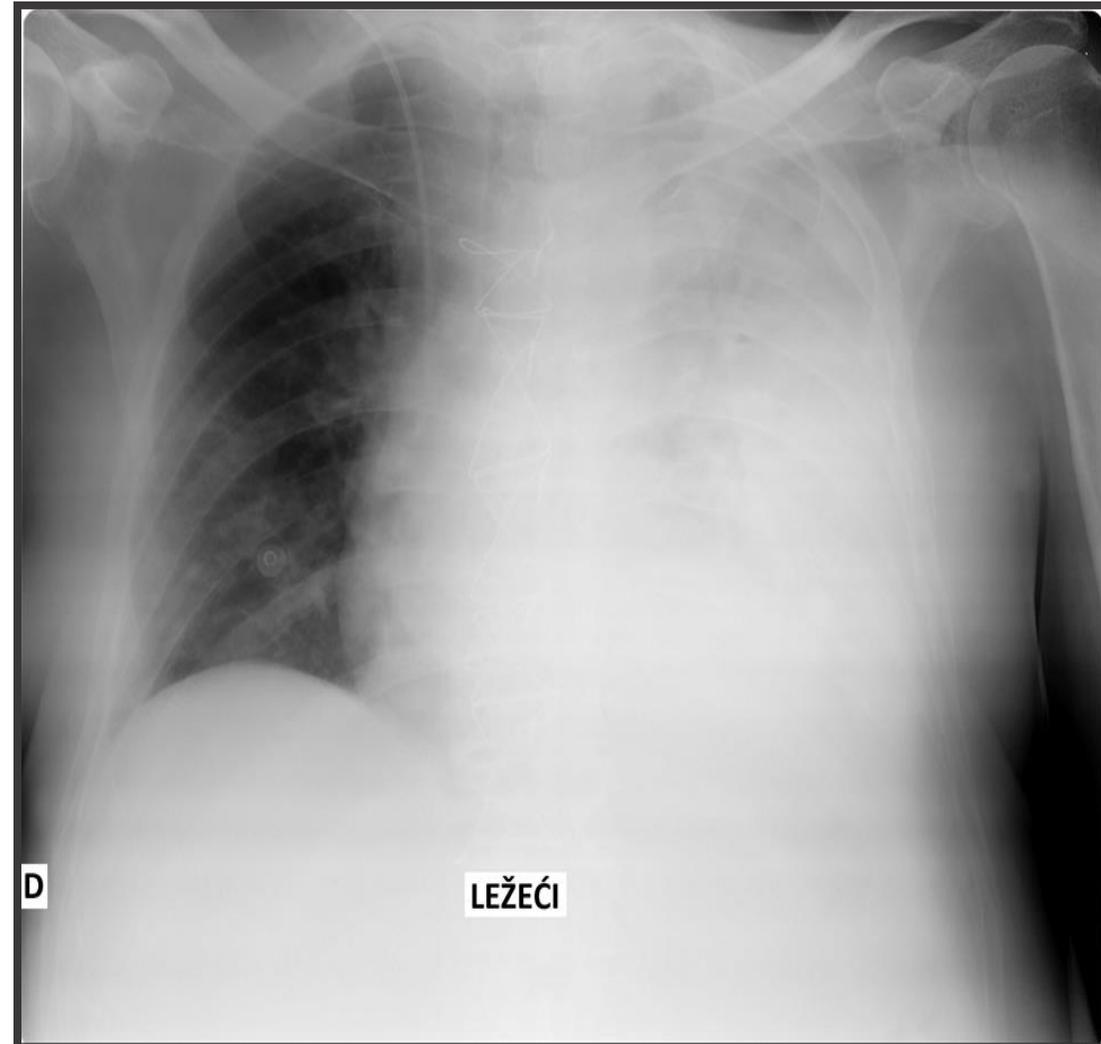
**Legionella Ag u urinu: pozitivan.**



**Th: ganciklovir 2x500mg i.v., vorikonazol 2x250mg i.v., meropenem 3x1g i.v., azitromicin 1x500mg i.v., enoxaparin sodium 40mg s.c.**

# Pogoršanje 24.5.2019.

- Hipoksemijska respiratorna insuficijencija
- Renalno zatajenje
- Intubacija, MV
- CVVHDF
- filgrastim s.c.
- pool trombocita i.v.
- koncentrat svježe smrznute plazme i.v.
- 20% humani albumini i.v.
- FA s brzim odgovorom ventrikula do 200/min – elektrokardioverzija dva puta
- Kardijalni arest → PEA
- Reanimacija
- Smrtni ishod 25.5.2019. u 7h 10 min.



Laboratorij: CRP 377.2, L 0.1, E 2.33, Hgb 77, Htc 0.230, Trc 21, ureja 25.2, kreatinin 162, K 6.0, Na 141, Cl 104

**DIJAGNOZE:**

**Lijevostrana pneumonija (Legionella Ag +) J15.9**

**Lijevostrani pleuralni izljev J90.0**

**Pancitopenija D77**

**CMV infekcija B25.8**

**Akutna respiratorna insuficijencija J96.0**

**Menahička ventilacija (od 24.5. do 25.5.) Z99.1**

**Akutna bubrežna insuficijencija N17**

**CVVHDF (od 24.5) Z49.1**

**Stanje nakon transplantacije srca zbog dilatativne kardiomiopatije I42.8**

**Plućna aspergiloza B44.0**

**Stanje nakon EBV infekcije B34.8**

**Stanje nakon posttraumatske splenektomije a.a.X Z90.8**

**Subakutni tireoiditis (De Quervain) E07.9**

**Hipotireoza E05.1**

**Dislipidemija E78.5**

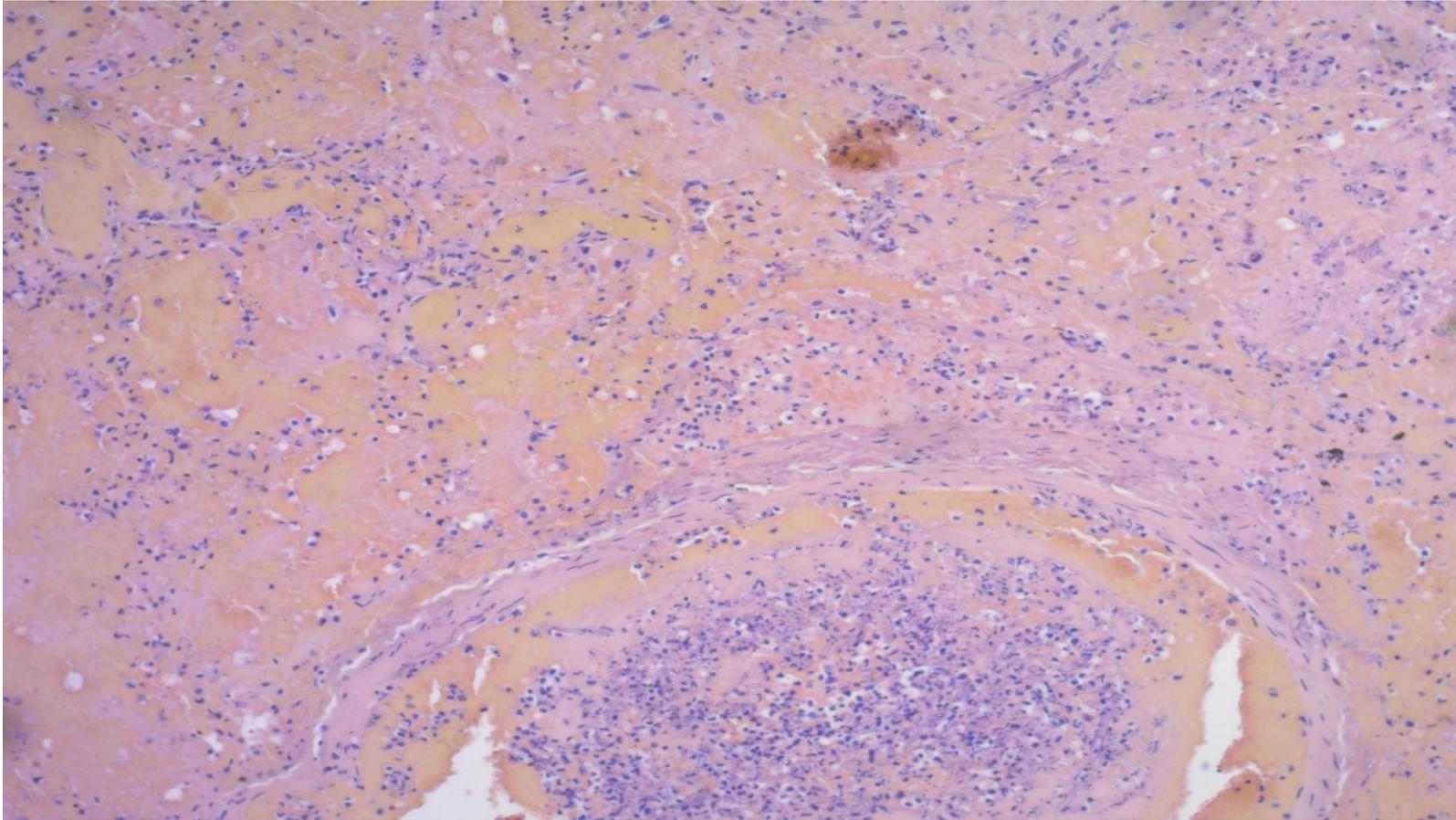
**Kronični gastritis K22.7**

**Kardiogeni šok R57.0**

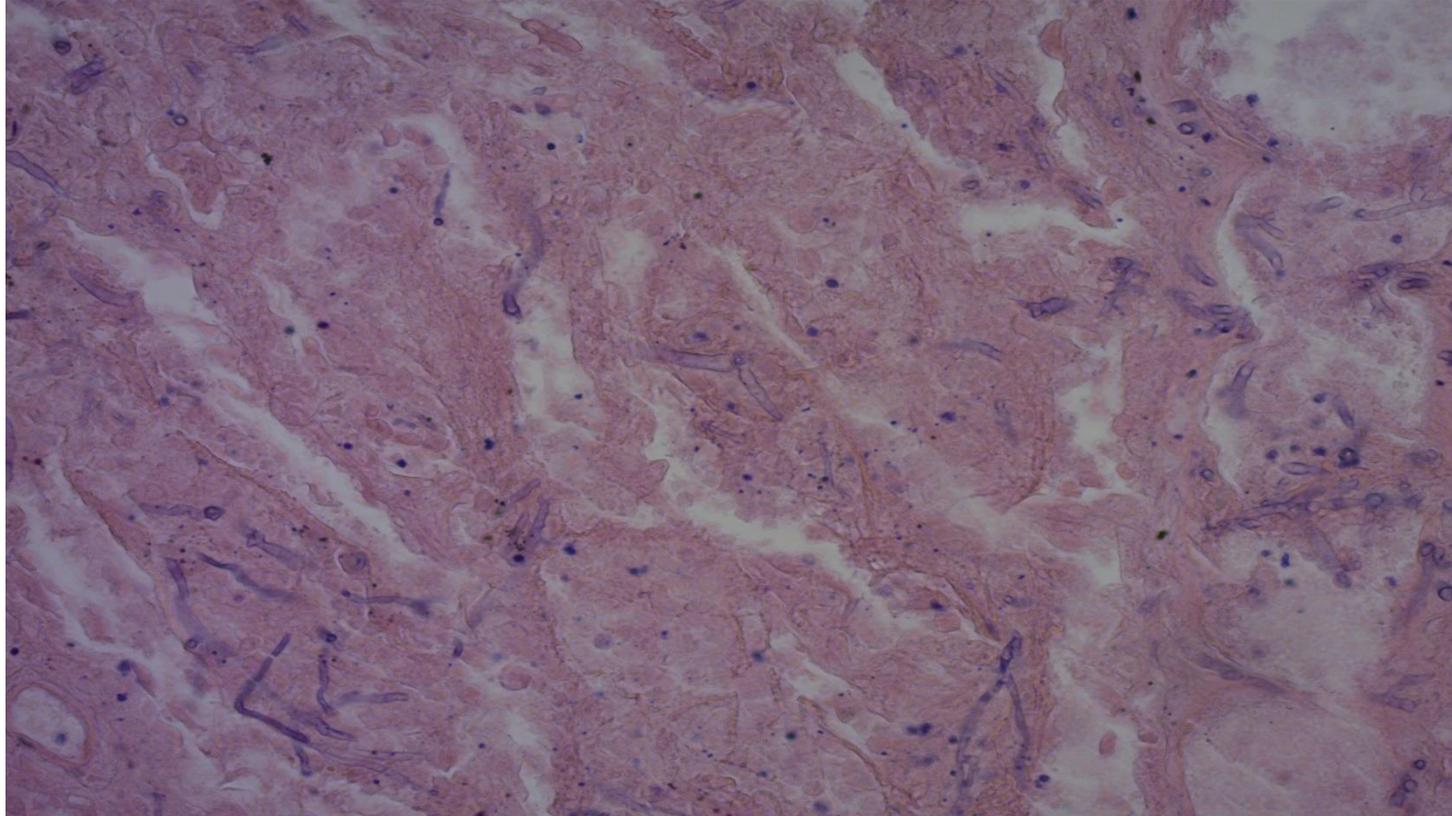
**Exitus letalis 25.5.2019. u 7:10h**



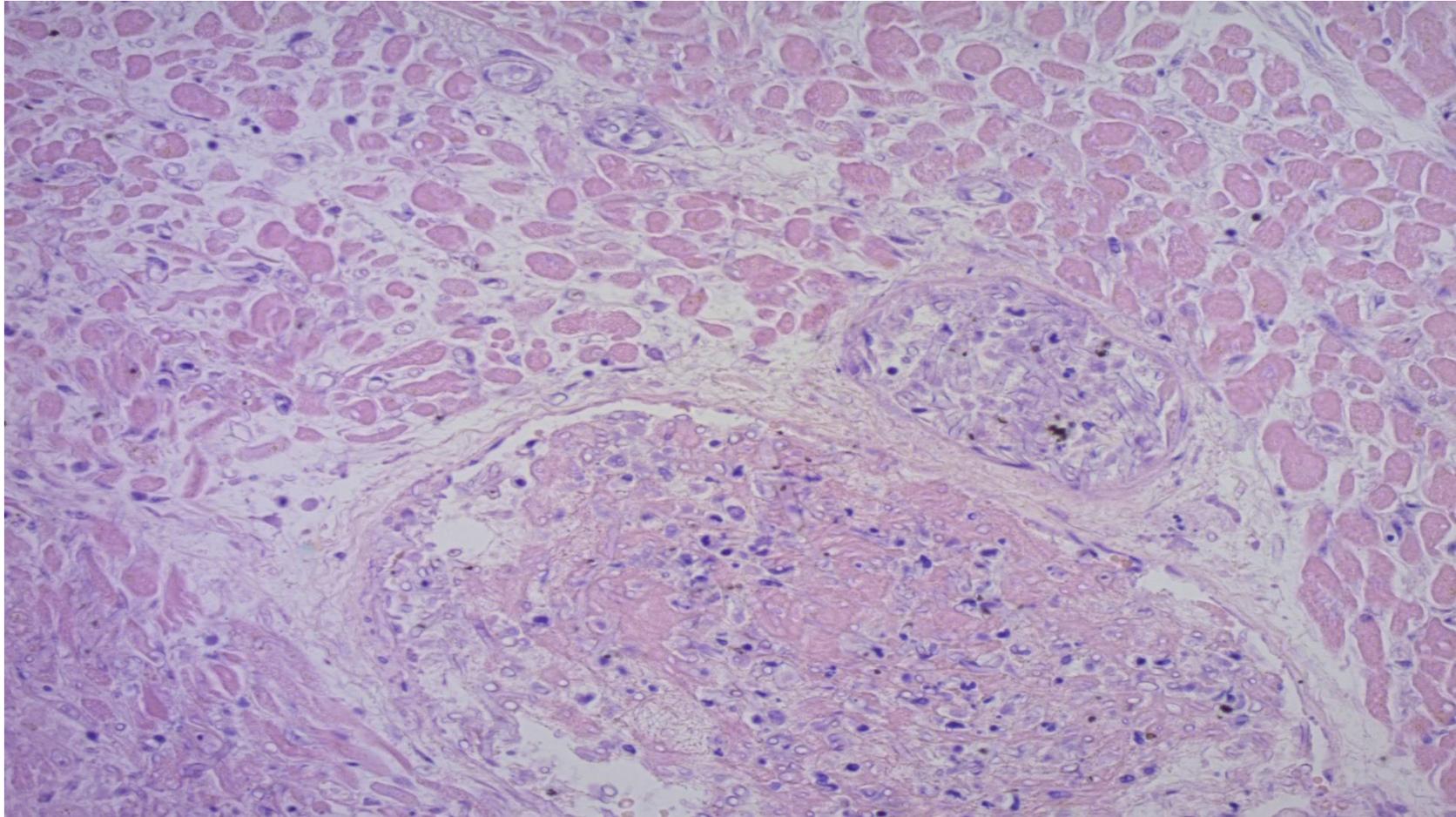
**PATOLOG:**



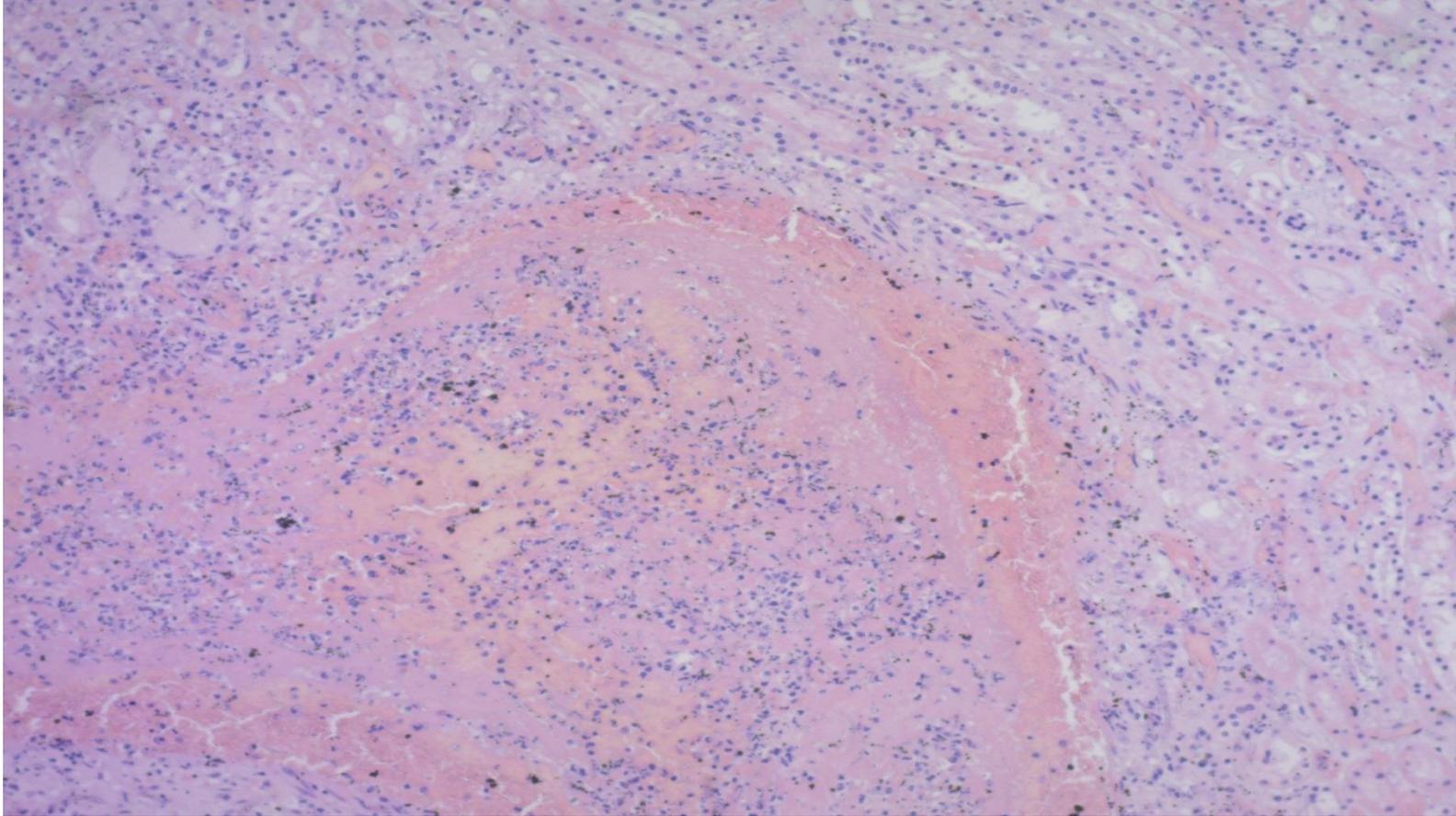
Histološki prikaz lijevog plućnog krila s trombom u manjem ogranku plućne arterije te posljedičnim masivnim infaktom plućnog parenhima (bojanje HE, povećanje mikroskopa 200x)



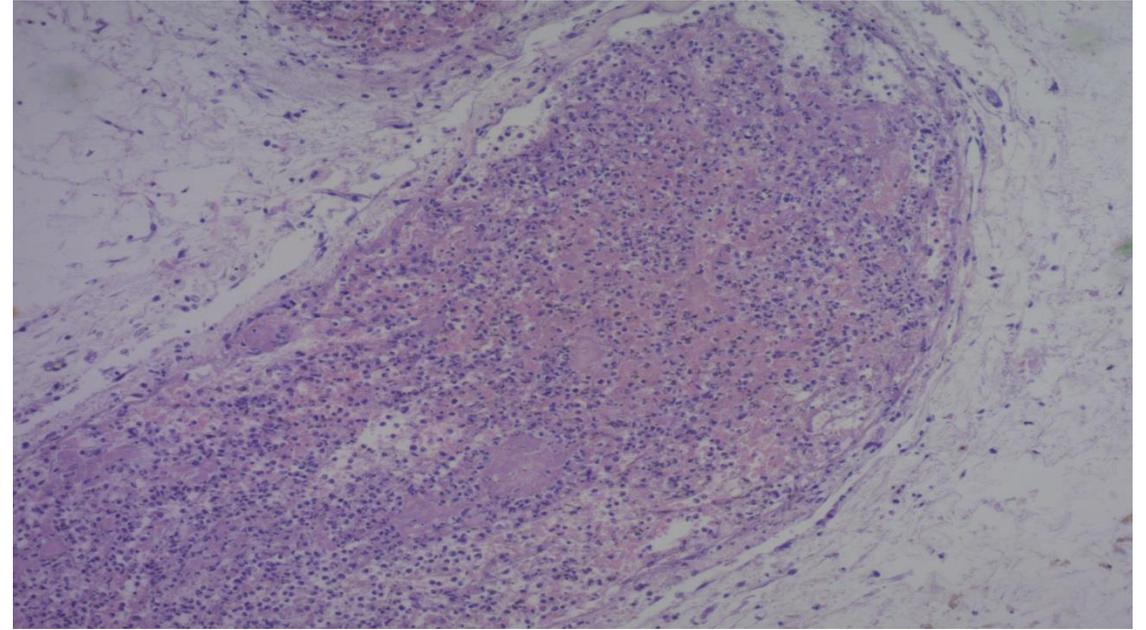
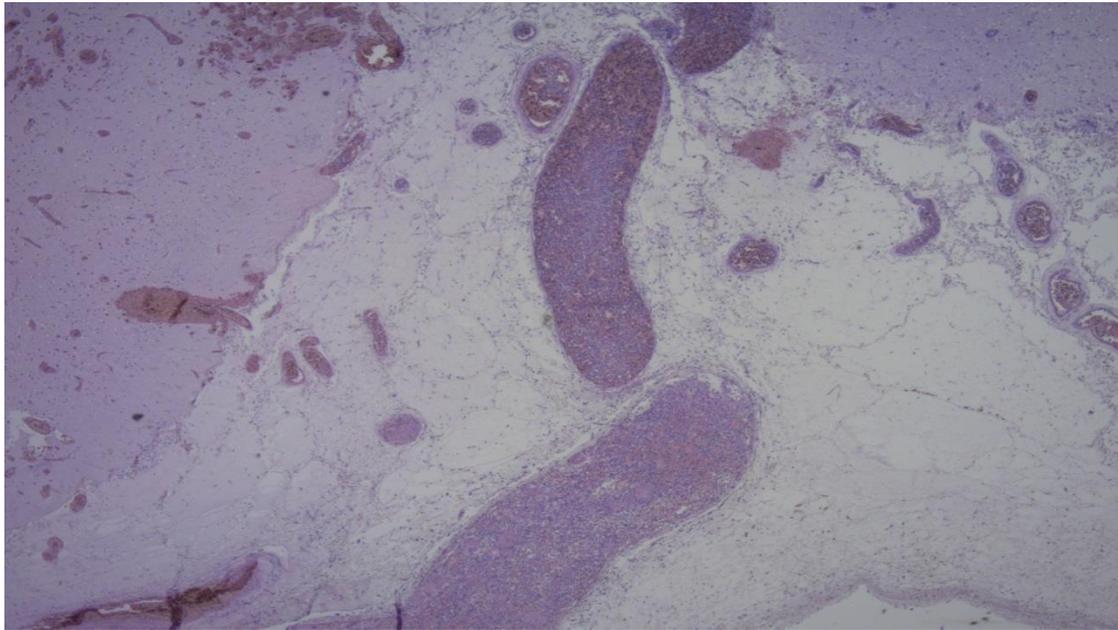
Unutar nekrotičnih alveola homogeni eozinofilni sadržaj i krvarenje te nakupine hifa i spora gljivica koje svojim morfološkim izgledom podsijecaju na *Aspergillus* (bojanje HE, povećanje mikroskopa 400x).



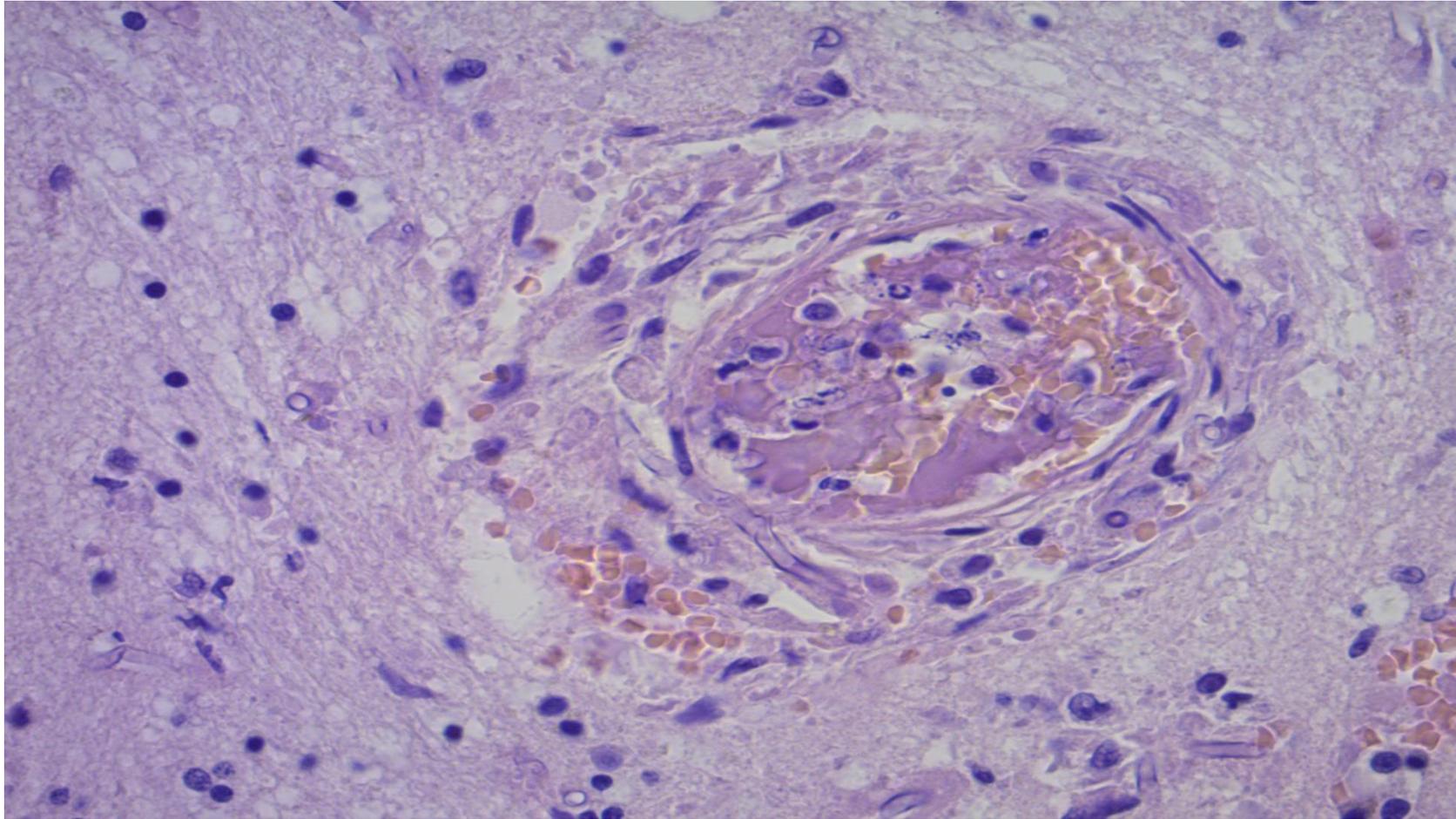
Histološki prikaz tkiva srčanog mišića gdje se unutar krve žile vidi septički tromb građen od fibrina, upalnih stanica te hifa i spora gljivica. Upalni infiltrat se širi u okolno mišićno tkivo (bojanje HE, povećanje mikroskopa 200x)



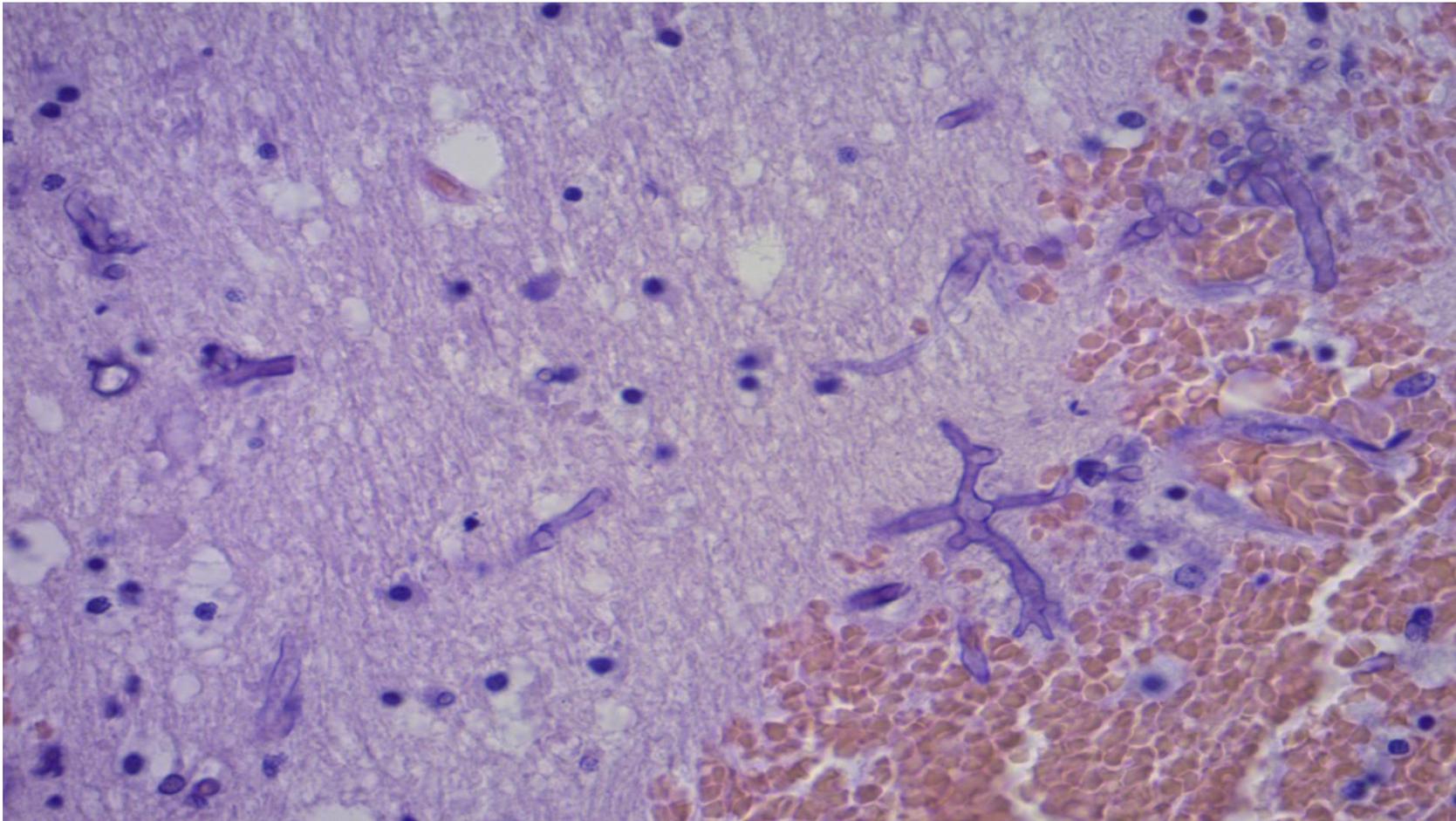
Histološki tkivo bubrega s vidljivim proksimalnim tubulima te krvnom žilom sa septičkim trombom (bojanje HE, povečanje mikroskopa 200x).



Histološki prikaz mekih mozgovnih ovojnica koje su edematozne s dilatiranim krvnim žilama ispunjenim fibrinskim trombima (bojanje HE, desna slika povećanje 400x, lijeva slika 200x).



Histološki prikaz tkiva mozga s manjom arteriolom s vidljivim septičkim trombom građenim od fibrina, upalnih stanica te mikroorganizama (HE, povećanje mikroskopa 400x)



Histološki prikaz tkiva mozga prožetog žarištima krarenja te vidljivim rasapom hifa i spora gljivica u moždani parenhim (HE, povećanje mikroskopa 400x)

# Patološko-anatomske dijagnoze:

(SEPSIS).

Thromboembolia ramorum arteriae pulmonalis sinistri et infarctus massivus pulmone sinistri.

Infiltratio mycotica pulmone sinistri, cordis, renum, cerebri, leptomeningealis et thyreoideae.

Hydrothorax lateris sinistri (1000 ml).

Atherosclerosis universalis gradus medii.

Hypertrophia ventriculi sinistri cordis.

Cyanosis universalis gravis.

Oedema pulmone dextri.

Oedema cerebri

Encephalomalacia acuta haemorrhagica regionis ganglium basaliu lateris sinistri et cortico-subcorticalis regio parietalis hemispheri dextri cerebri

Struma glandulae thyreoideae.

Hyperplasia glandularis et fibromuscularis prostatae.

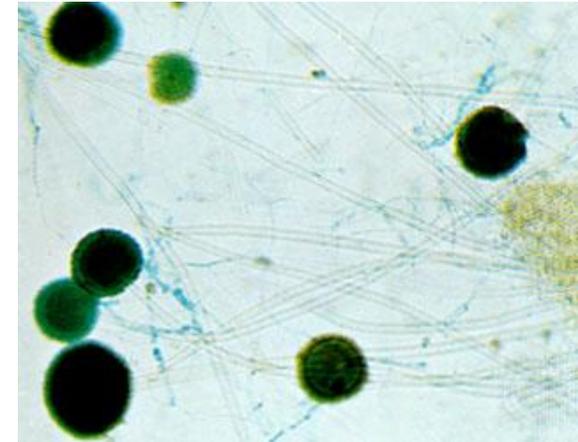
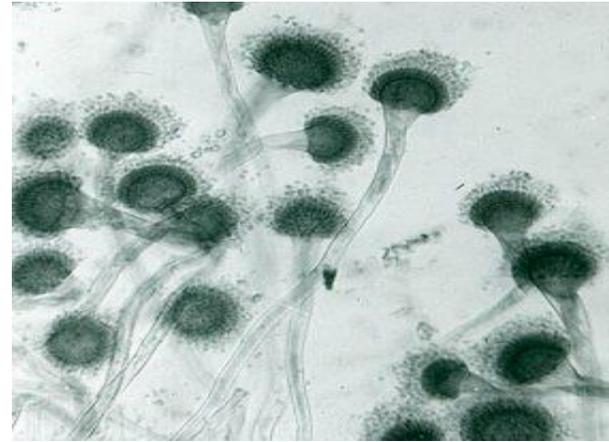
Lien accesorius.

Status post transplantationem cordis propter cardiomyopathiam dilatativam ante mensis III.

Status post splenectomiam propter traumam ante anni X.

# INVAZIVNA ASPERGILOZA

- Aspergillus je ubikvitarna plijesan
- može kolonizirati sluznice čovjeka
- najčešći uzročnici u ljudi jesu ***A. Fumigatus*, *A. Flavus*, *A. Niger*, *A. Terreus*, *A. Nidulans***
- **čimbenici invazivnosti** jesu veličina spore, adherentnost, stvaranje proteaza, sekundarni toksični metaboliti



## Prvenstveno bolest imunokompromitiranih bolesnika.

- **Čimbenici rizika:** akutne leukemije u fazi neutropenije (5-25%), alogena transplatacija koštane srži i matičnih stanica (5-30%), transplatacija pluća (17-26%), AIDS, dugotrajno liječenje steroidima, kronična granulomatозна bolest;

- Čovjek se zarazi inhalacijom spora
- Kod invazivnih bolesti: iz dišnih putova – afekcija pluća – diseminacija
- Hematogena diseminacija – invazija krvnih žila – nekrotizirajuća upala – hemoragije
- Kronična invazivna aspergiloza – granulomatозна upala.

# INVAZIVNA PLUĆNA ASPERGILOZA



## AKUTNA

Nakon presadbe organa

- akutni oblik počinje postupno- kašalj, subfebrilnost, dispneja, pleuralna bol;
- RTG pluća u početku može biti uredan
- CT pluća- nodozne promjene s kavitacijama, hipodenzitet oko konsolidacije **tzv. Halo-efekt**
- promjene su smještene periferno na plućima;
- progrediranje bolesti- hipoksemija- respiratorna insuf.- hemoptiza;

## KRONIČNA

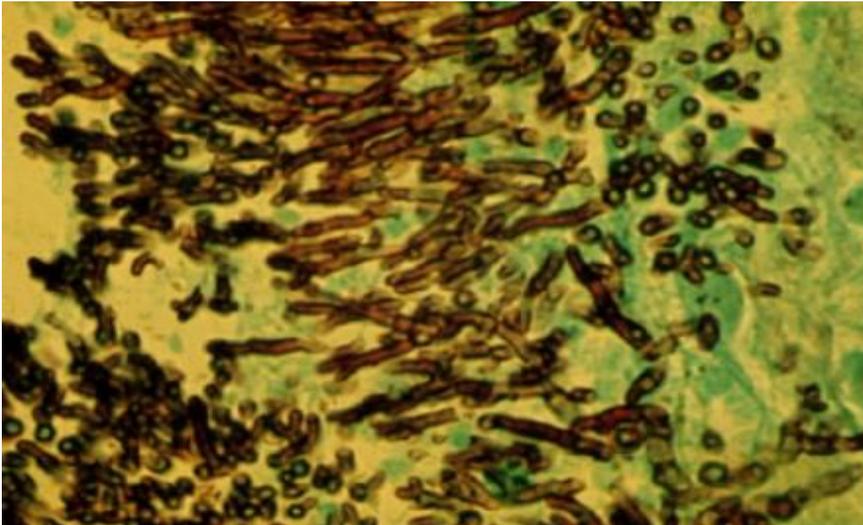
Bolesnik s AIDS-om

# ASPERGILOZA SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA

- posljedica je diseminacije;
- najčešće u bolesnika s alogeno transplatiranom koštanom srži;
- promjene svijesti, konvulzije- u jače imunosuprimiranih – nekoliko dana prije smrti;
- u blaže imunosuprimiranih- subakutni tijek- glavobolja- žarišni neurološki ispadi; MS rijetko pozitivan;
- CT /NMR- apscesi s moždanim edemom;
- Dg: biopsija mozga;

# DIJAGNOZA

- Izravna mikroskopija
- Mikrobiološko kultiviranje uzoraka
- Histopatologija
- Galaktomananski test
- Beta-D-glukan test
- PCR?



Histološki/plućno tkivo: *A. fumigatus*

# LIJEČENJE

## ANTIFUNGALNA TH + KIRUŠKA TH

Teški invazivni oblici: AZOL + Ehinokandin

### 1. AZOLI:

- **VORIKONAZOL** : 6 mg / kg i.v. svakih 12 sati prvog dana, potom 4 mg / kg i.v. svakih 12 sati.
- **IZAVUKONAZOL**: 3X200mg i.v, 48h, potom 1x200mg i.v.

### 2. EHINOKANDINI:

- **Caspofungin** 70mg/dan i.v. 1 dana, potom 50mg/dan

### 3. POLIENI:

- **Liposomalni amfotericin B (AmBisome)** - 3 do 5 mg / kg i.v. dnevno
- **Amfotericin B lipidni kompleks (Abelcet)** - 5 mg / kg i.v. dnevno.

Trajanje th: minimalno 6-12 tjedana.

Unatoč liječenju terapijski je neuspjeh visok.