

## Caso Clinico

# Peritonite da *Aspergillus Niger* in un paziente in dialisi peritoneale automatizzata: caso clinico

 V. Barbera<sup>1</sup>, L. Di Lullo<sup>1</sup>, P. Felici<sup>1</sup>, R. Mari<sup>1</sup>, T. Viglianti<sup>1</sup>, F. Logias<sup>2</sup>, A. Santoboni<sup>1</sup>
<sup>1</sup>UOC Nefrologia e Dialisi, PO Colferro (RM)

<sup>2</sup>UOC Nefrologia e Dialisi, PO S. Francesco, Nuoro

**ASPERGILLUS NIGER PERITONITIS IN APD, PATIENT: A CASE REPORT**

**ABSTRACT.** Fungal peritonitis represents an infectious life-threatening complication in chronic kidney disease patients on peritoneal dialysis (PD). It causes more than 25% mortality rates (1, 2) often leading to patients' drop out from PD, Tenckhoff catheter removal and hospitalization. Causative diagnosis is often delayed because of non-specific clinical signs and symptoms in respect of bacterial infections and slow mycotic spores growth in cultures. Catheter removal is quickly recommended after microbiological or cultural mycotic identification based on International Society for Peritoneal Dialysis Guidelines/Recommendation 2010 update (3). Furthermore, international guidelines provide only few specific hints about drug choice, dosage, combination and length of antimycotic therapy; we must treat our patients for weeks or months most often.

Our clinical report refers to a 70 years old woman, on APD (Automated Peritoneal Dialysis), who developed a fungal peritonitis by *Aspergillus niger*. Tenckhoff catheter was immediately removed and voriconazole intravenous treatment promptly started with consequent clinical improvement and complete recovery.

**KEY WORDS.** Fungal peritonitis, *Aspergillus niger*, Automated Peritoneal Dialysis



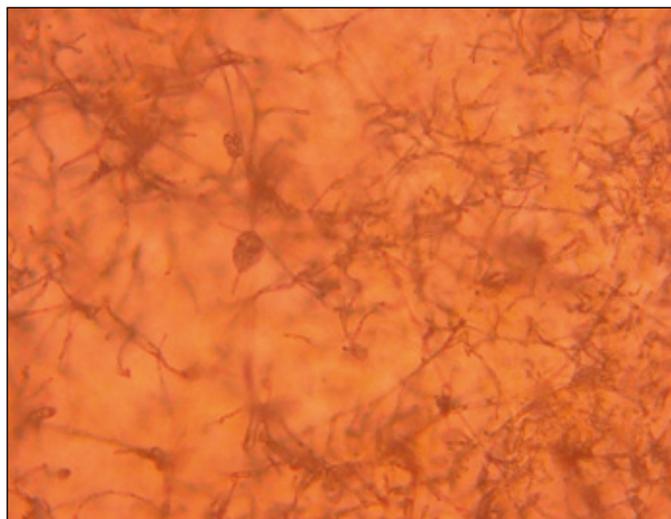
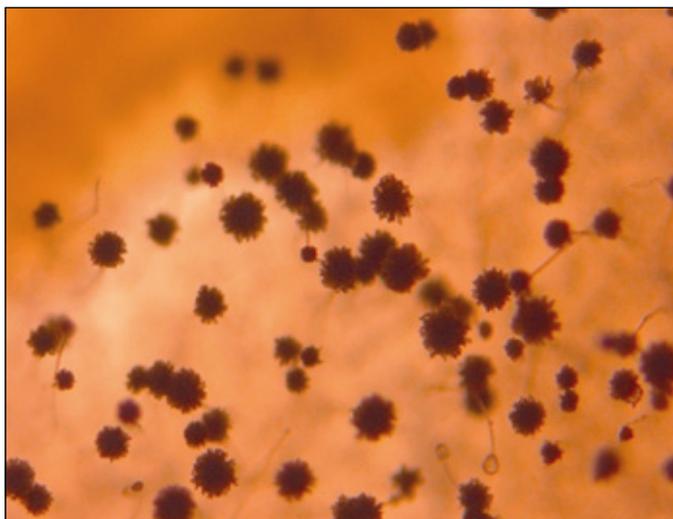
Vincenzo Barbera

## Caso clinico

Descriviamo il caso di una paziente caucasica, dell'età di 70 anni al momento dell'insorgenza degli eventi illustrati (agosto 2012), affetta da uremia cronica secondaria a pielonefrite calcolotica (nephrectomia sinistra all'età di 38 anni per idropnionefrosi) e avviata a trattamento sostitutivo della funzione renale con dialisi peritoneale automatizzata (APD), iniziata circa 46 mesi prima (ottobre 2008). Nella sua storia clinica si annovera – all'età di 49 anni (1991) – un intervento chirurgico di colecistectomia per via videolaparoscopica, conseguente a coledoliti; quindici anni più tardi, veniva sottoposta a tiroidectomia totale a causa di un voluminoso gozzo multinodulare, responsabile di gravi disturbi compressivi (preservate le ghiandole paratiroidi). Portatrice di:

1) malattia diverticolare del colon, per la profilassi della quale effettua cicli di 7 giorni/mese con rifamixina 200 mg x 3/die; 2) protesi dentaria mobile superiore ed infe-

riore con ricorrenti episodi di candidosi orale che richiedevano prolungate e frequenti terapie con nistatina *per os*. Nel giugno 2010 episodio di peritonite da *Staphylococcus warneri*, completamente risolto dalla terapia. Due altri episodi: il primo nel maggio dell'anno successivo (da *Staphylococcus epidermidis*) ed il secondo nel febbraio 2012 (da *Streptococcus faecalis*), anch'essi dominati dalla terapia antibiotica mirata, per via intraperitoneale. Nei primi giorni del mese di agosto 2012, la paziente giungeva alla nostra osservazione con diffusa dolenzia addominale, nausea, vomito e diarrea insorti nei due giorni precedenti; non vi era rialzo termico. L'obiettività addominale mostrava una lieve dolorabilità alla palpazione profonda in tutti i quadranti dell'addome con Blumberg negativo; la peristalsi era presente. Dall'esame fisico dell'exit-site e dalla palpazione del tunnel sottocutaneo non si evidenziavano segni di infezione in atto. L'effluente peritoneale era limpido con Cytur test® negativo e conta leucocitaria con evidenza di 1-2 globuli bianchi (GB)/μL. Campioni venivano, comunque, inviati in laboratorio per la colorazione di Gram (negativa) e per gli esami colturali per germi comuni e miceti (nega-



**Fig. 1 – Case report descritto: spore di *Aspergillus niger* (a sinistra) e ife (a destra) presenti nel dialisato concentrato. Ingrandimento: 40x (Osservazione Personale).**

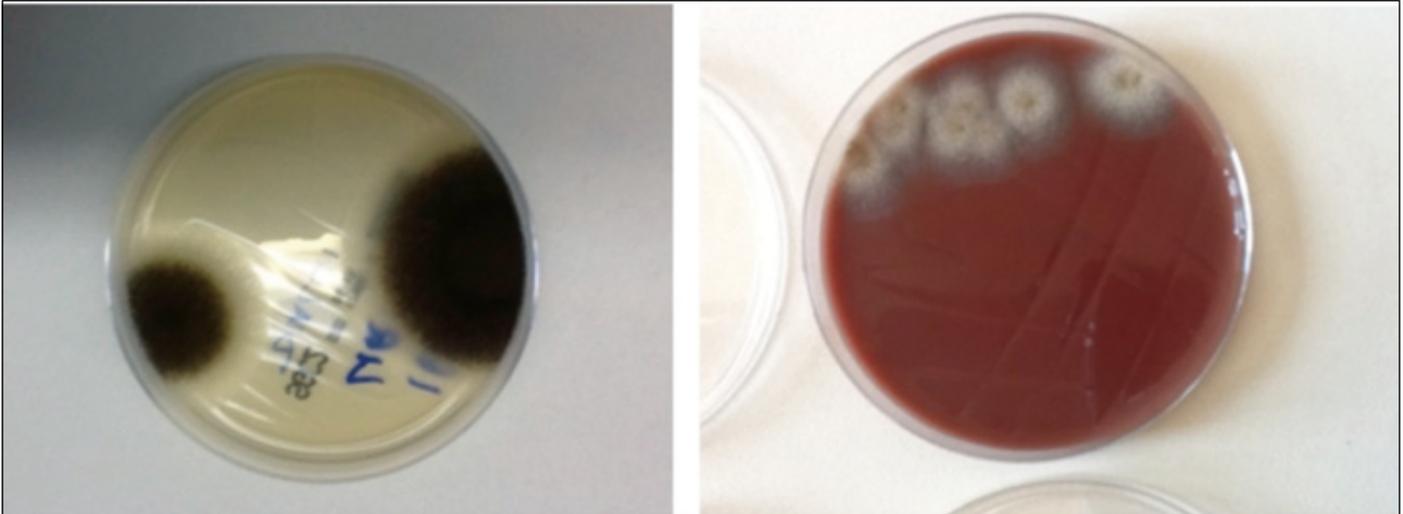
tivi a 48 e 72 ore). L'emocromo era praticamente sovrapponibile ai controlli effettuati in occasione della visita periodica (circa una settimana prima); lo stesso dicasi dei markers infiammatori (VES, PCR ad alta sensibilità – hsPCR). La radiografia convenzionale in bianco dell'addome e l'esame ultrasonografico erano privi di reperti significativi. Per tali ragioni, la paziente veniva re-inviata a domicilio con un successivo appuntamento nei 2 giorni successivi al fine di monitorare l'eventuale evolutività del quadro clinico. L'indomani, per il perdurare della sintomatologia e la comparsa di liquido di scarico torbido, la paziente giungeva nuovamente presso la nostra unità operativa. Si procedeva a un nuovo prelievo ematico e dell'effluente peritoneale il quale, questa volta, appariva opalescente con Cytur test intensamente positivo e Gram negatività. Erano presenti, alla conta leucocitaria, circa 100 GB/ $\mu$ L, di cui circa l'80% polimorfonucleati (PMN) segmentati. All'emocromo i GB erano 11 700  $\text{mm}^3$  (nel precedente 7500  $\text{mm}^3$ ) con VES 109 mm/1h e hsPCR 169 mg/dL (vn 0-12). La paziente venne pertanto ricoverata con diagnosi di peritonite e passata a metodica CAPD. Il trattamento iniziale consistette in scambi rapidi con soluzione 1.36% ed antibioticoterapia per via intraperitoneale con cefotaxime e gentamicina come da protocollo seguito presso il nostro Centro. I sintomi e i segni clinici nonché la torbidità dell'effluente peritoneale continuarono per i successivi 5-6 giorni. A questo punto l'esame colturale del primo campione di liquido peritoneale prelevato mise in evidenza la crescita di forme di *Aspergillus niger* (Fig. 1) che, all'antibiogramma, presentava la MIC più bassa per il voriconazolo. Il catetere di Tenckhoff venne prontamente rimosso

(entro le 24 ore successive) e la paziente trasferita a metodica extracorporea previo posizionamento sotto guida ecografica di catetere venoso centrale in vena giugulare interna destra. Contemporaneamente, sulla scorta dell'antibiogramma e delle indicazioni riportate nelle linee guida IDSA (3), abbiamo iniziato terapia endovenosa a base di voriconazolo (Vfend® fl 200 mg) secondo il seguente schema posologico: 1) dose di carico: 6 mg/kg peso corporeo ogni 12 ore per le prime 24 ore; 2) dose di mantenimento: 4 mg/kg peso corporeo ogni 12 ore per le successive 4 settimane. Già dopo 48 ore dall'inizio della terapia antifungina si ebbe un drammatico miglioramento della sintomatologia clinica, con scomparsa del dolore addominale, dell'anoressia, nausea e vomito e con progressivo e graduale ritorno verso la normalità dei leucociti periferici e dei reattanti della fase acuta. La funzione epatica è stata attentamente e strettamente monitorata nel corso della terapia con voriconazolo: non si sono avute alterazioni degli enzimi epatici né alcun altro tipo di effetto collaterale.

Attualmente la paziente è in trattamento emodialitico tri-settimanale presso il nostro Centro e gode di relativo benessere.

## Discussione

La peritonite rappresenta la principale complicanza infettiva nei soggetti sottoposti a trattamento dialitico peritoneale. Essa è, altresì, responsabile della maggioranza dei casi di 'drop out' dalla metodica e successivo switch verso l'emodialisi. Sebbene meno del 4% degli episodi



**Fig. 2 - Case report descritto: colonie di *Aspergillus niger* sviluppatesi dopo circa 7 giorni dalla semina dell'effluente peritoneale, dopo concentrazione, su agar patata-destrosio (a sinistra) e agar destrosio di Sabouraud (a destra) (Osservazione Personale).**

abbia esito infausto, la peritonite contribuisce per circa il 16% ai decessi dei pazienti in dialisi peritoneale (PD) (4). La peritonite fungina (FP) è una forma estremamente rara, responsabile dell'1-15% – secondo le varie casistiche (5-14) – di tutti gli episodi di peritonite in PD negli adulti. La mortalità risulta estremamente elevata: sono stati segnalati tassi fino al 60.5% dei casi (12-15) e si associa a un rischio significativo di 'drop out' dalla tecnica principalmente dovuta alla perdita irreversibile della funzionalità della sierosa peritoneale a causa di fenomeni aderenziali e di sclerosi che determinano il successivo, inevitabile, trasferimento all'emodialisi.

La *Candida* rappresenta la specie fungina più frequentemente coinvolta nella eziopatogenesi delle FP (70-90% negli adulti e 80-100% nella popolazione pediatrica). I funghi filamentosi, come l'*Aspergillus*, il *Penicillium* ed altri lieviti sono meno comuni e, complessivamente, rendono ragione di circa il 10% dei casi. In un recente studio retrospettivo, Chang et al (16) hanno preso in esame 94 episodi di FP, occorsi in 92 pazienti appartenenti a una popolazione di 1926 soggetti sottoposti a PD, in un intervallo di tempo compreso tra gennaio 1992 e dicembre 2008. La distribuzione dei patogeni responsabili di tali episodi è risultata: 1) *Candida*: 74.5% (70 FP); 2) specie *non Candida*: 19.1% (18 FP); 3) specie non classificabili: 6.4% (6 FP). Tra le specie *non Candida*, l'*Aspergillus* e il *Penicillium* erano quelli maggiormente rappresentati, rispettivamente per il 39% e il 17%. I dati dell'*Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry* (17) (1° ottobre 2003-31 dicembre 2008) hanno incluso 6639 pazienti in PD. Si sono avuti 6229 episodi di peritonite in 3136 soggetti. Relativamente all'analisi microbiologica –

disponibile per 6226 di essi – i funghi sono risultati così distribuiti: in 170 colture (3.1%) nei campioni da cui venne isolato un singolo agente causale (comprese le peritoniti sterili) ed in 99 (6.7%) di quelli da cui si sviluppò una flora polimicrobica.

Nel caso clinico in esame, la coltura del dialisato peritoneale permise lo sviluppo di una singola specie fungina, rappresentata da colonie di *Aspergillus niger* (Fig. 2).

L'*Aspergillus* appartiene alla classe degli Ascomiceti (dal greco σακκος, sacco, otre) e alla famiglia delle Trichomonaceae. Il nome di queste muffe è mutuato dal latino 'asperge, aspergillus', in quanto nel 1729 il sacerdote e professore di Botanica a Pisa, Pier Antonio Micheli – che catalogò per la prima volta questi microrganismi dopo averli attentamente osservati attraverso un sistema di lenti – documentò la loro peculiare forma ad aspersorio. I funghi appartenenti al genere *Aspergillus* sono muffe tossigene cosmopolite, a diffusione ubiquitaria, riscontrabili nel suolo, nei materiali organici e vegetali e negli animali. Le colonie di *Aspergillus niger* hanno margini irregolari e un aspetto biancastro, con una peculiare punteggiatura nera, che corrisponde alla testa aspergillare. I miceti sono ampiamente diffusi nell'ambiente e compongono la normale flora microbica e mucosa nell'uomo. Tuttavia, in talune condizioni tendono ad aggredire il commensale e a divenire patogeni. I più importanti fattori di rischio per la FP nei pazienti in PD sono rappresentati da prolungate terapie antibiotiche, da precedenti episodi peritonitici e dalle ospedalizzazioni (18). Gli antibiotici, modificando la flora batterica intestinale, creano le condizioni favorevoli la colonizzazione fungina del tratto enterico e di quello genito-urinario, con conse-

guente invasione della cavità peritoneale attraverso la barriera mucosa. L'infiammazione della sierosa peritoneale facilita la diffusività dei funghi: per tale ragione gli individui in PD con elevato tasso di peritoniti tendono ad essere maggiormente predisposti all'insorgenza di FP. Tra le numerose altre condizioni cliniche predisponenti l'invasità micotica ricordiamo: la presenza di cannule e/o cateteri venosi per la terapia infusioneale, i materiali protesici per impianti articolari e le protesi laringee, i graft vascolari, una eccessiva alimentazione liquida e/o semiliquida, la terapia steroidea, la chemioterapia e, più in generale, i farmaci immunoppressori. A tal proposito i pazienti sieropositivi per HIV sottoposti a PD presentano un tasso più elevato di peritoniti (3.9 v/s 1.5 episodi/paziente ambulatoriale/anno), soprattutto da *Pseudomonas* e funghi (19). Secondo Kimmel et al (20), invece, l'incidenza complessiva di episodi peritonitici non sembra essere maggiore nei pazienti sieropositivi, anche se la genesi da funghi è sicuramente più comune. Altri fattori predisponenti alle FP comprendono condizioni patologiche quali il mieloma multiplo, le malattie del tratto gastroenterico (21-26), l'utilizzo di sacche per PD con più elevate concentrazioni di glucosio, la presenza di corpi estranei. Nelle donne, la candidosi vaginale dovrebbe sempre essere considerata come possibile serbatoio di infezioni micotiche.

Il quadro clinico della FP è aspecifico e non differisce da quello di altre forme di peritonite. Per tale motivo il riconoscimento della eziologia fungina del processo infettivo può, talora, risultare difficoltosa. Un'accurata anamnesi del paziente, volta ad indagare l'assunzione prolungata di antibiotici o terapie steroidee, di eventuali indagini endoscopiche del tratto digerente e/o genitourinario e di affezioni ginecologiche può, in taluni casi, orientare la diagnosi. È stata segnalata la presenza di eosinofilia nel fluido peritoneale dei pazienti con FP da *Aspergillus niger* (27). La colorazione di Gram dell'effluente peritoneale può essere utile nella diagnosi precoce in circa il 30% dei casi di FP, sebbene la *Candida* rappresenti la sola specie capace di determinare una Gram positività. La crescita dei funghi in coltura è generalmente lenta, potendo variare da diversi giorni ad alcune settimane: di conseguenza la diagnosi è invariabilmente differita. L'isolamento colturale e la successiva identificazione dei miceti nei materiali biologici dipendono dalle corrette procedure di raccolta e di trasporto dei campioni. Tutti i materiali biologici devono essere raccolti in contenitori sterili, inviati al laboratorio e inoculati su terreni colturali appropriati entro breve tempo dall'arrivo. Qualora l'esame non possa essere eseguito nei tempi richiesti, il campione

deve essere conservato a 4 °C fino al momento dell'inoculo, ad eccezione dei campioni dermatologici (15-30 °C). I fluidi provenienti da cavità chiuse (liquido peritoneale, pleurico, sinoviale) debbono essere prelevati utilizzando provette eparinate sterili, al fine di evitare una eventuale coagulazione. Il materiale non purulento può essere concentrato mediante centrifugazione (2500 giri/minuto per 15 minuti) colturando il sedimento così ottenuto.

Importanti progressi nel riconoscimento precoce delle forme di aspergilloso invasiva (IMD) sono stati compiuti con l'introduzione – nella pratica clinica – delle tecniche di diagnosi sierologica e molecolare. Le prime si basano sulla ricerca immunoenzimatica (EIA) del galattomannano (GM) e del 1-3 β-D-glucono (BD), importanti costituenti strutturali della parete fungina. La positività sierica per il GM – eteropolisaccaride presente nella maggioranza delle muffe – rappresenta, attualmente, la metodica standard per la diagnosi di IMD. Il test – riproducibile ed affidabile – possiede una buona specificità e un'ottima sensibilità, particolarmente nelle forme causate da *Aspergillus spp non fumigatus* (28, 29). Il GM può risultare positivo 10±4 giorni prima rispetto alla positività delle colture. Il dosaggio del GM è stato utilizzato principalmente nei pazienti leucemici e in quelli trattati con trapianto di cellule staminali emopoietiche. La sua performance varia nei diversi studi: nella meta-analisi condotta da Pfeiffer et al (30) la determinazione del GM aveva una sensibilità del 71% e una specificità dell'89% con una significativa eterogeneità rispetto all'accuratezza diagnostica nei vari gruppi di pazienti. Il simultaneo impiego di chemioterapici antifungini attivi contro le muffe riduce la sensibilità della determinazione del GM. Tra le principali cause di falsa positività vi sono: la contemporanea somministrazione di piperacillina-tazobactam, di altri antibiotici β-lattamici e l'eventuale infusione di soluzioni contenenti gluconati. Può aversi una cross-reattività con altri lieviti (per esempio, *Histoplasma capsulatum*) aventi un glucomannano strutturalmente simile a quello aspergillare.

Anche il BD rappresenta uno dei principali costituenti della parete cellulare di molte muffe di interesse medico. Il test rivela un ampio spettro di specie fungine: per tale motivo, possono aversi un gran numero di falsi positivi che, unitamente al basso valore predittivo del test positivo, ne rappresenta la principale limitazione. L'affidabilità del test aumenta nelle micosi disseminate ed ancor più in associazione alla positività del GM. Rimangono, tuttavia, alcune riserve riguardo ai valori di 'cut-off' proposti (talora estremamente bassi). La disponibilità di tecniche molecolari si è rivelata di

grande utilità clinica per la diagnosi precoce di IMD, nonché per la conferma delle specie fungine coinvolte e per l'identificazione dei geni responsabili della resistenza agli antimicotici. La difficoltà di riconoscere in maniera sicura la colonizzazione dai casi di malattia conclamata, la mancanza di una standardizzazione del metodo e la potenziale contaminazione ad opera del DNA fungino rappresentano i principali limiti della metodica. La combinazione dei diversi metodi diagnostici, GM, BG e tecnologie molecolari contribuiscono, tuttavia, a una diagnosi precoce e a un trattamento più mirato.

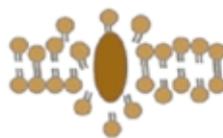
Vi è abbastanza consenso in letteratura sul fatto che il catetere peritoneale debba essere precocemente rimosso in corso di FP, in quanto i funghi hanno la tendenza a colonizzarlo con la produzione di un biofilm di superficie in cui essi si annidano rendendo, altresì, meno efficace la terapia antimicotica (18, 31, 32). Tuttavia, alcuni lavori condotti su popolazioni pediatriche – pur essendo concordi sulla rimozione – affermano che un breve differimento possa essere utile al fine di consentire ripetuti lavaggi della cavità peritoneale fin quando il dialisato torni nuovamente limpido (33-35). Le linee guida ISPD suggeriscono che: «... il catetere debba essere immediatamente rimosso dopo l'identificazione microscopica o colturale dei funghi» (4). Nello studio di Chang (16) il tasso di mortalità era significativamente minore in caso di rimozione del catetere di Tenckhoff entro 24 ore dalla diagnosi rispetto ad un

timing > 24 ore (12.8% vs 31.7%;  $p < 0.01$ ). Gli autori concludono, pertanto, che la rimozione immediata del catetere (entro 24 ore dalla diagnosi) è indispensabile nei pazienti in PD con FP.

Nessun lavoro, viceversa, è giunto a conclusioni definitive circa il corretto timing per un eventuale riposizionamento del catetere di Tenckhoff dopo un episodio di FP; tuttavia la maggioranza degli autori sembra essere concorde nell'individuarelo tra le 2 e le 8 settimane dopo la completa scomparsa dei segni e sintomi di peritonite (36).

Il primo chemioterapico antifungino – l'amfotericina B – (Tab. I) venne introdotto per l'uso clinico verso la fine degli anni '50 del Novecento e, per molto tempo, rimase l'unico agente disponibile. Successivamente, venne prodotta la flucitosina, utilizzata principalmente in alcuni casi di candidosi e criptococcosi. Tuttavia, essa determinava il rapido sviluppo di resistenze quando utilizzata in monoterapia (37) e possedeva un basso profilo di sicurezza (tossicità midollare ed epatica). Un significativo progresso nelle terapie antifungine si ebbe con l'introduzione del derivato imidazolico ketoconazolo, attivo contro una grande varietà di miceti, incluse molte specie di *Candida* e funghi dimorfi, sebbene l'*Aspergillus* ed altre forme filamentose rimanevano intrinsecamente resistenti. Malgrado queste limitazioni dello spettro di attività, il ketoconazolo ebbe il grande vantaggio di poter essere somministrato per

TABELLA I - MECCANISMO D'AZIONE E DOSAGGIO DEI PRINCIPALI FARMACI ANTIFUNGINI UTILIZZATI NELLA TERAPIA DELLE FP NEI PAZIENTI IN PD

CLASSE FARMACOLOGICA	FARMACI	MECCANISMO D'AZIONE E SEDE	SOMMINISTRAZIONE INTERMITTENTE (1 SOLO SCAMBIO CAPD)		SOMMINISTRAZIONE CONTINUA (PER 1000 ml/SCAMBIO CAPD)	
			Pz ANURICI	Pz NON ANURICI	Pz ANURICI	Pz NON ANURICI
Analoghi Pirimidinici/Inibitori dell'enzima Timidilato sintetasi	Flucitosina	Intracellulare 	2 gr LD; poi 1 gr qd po	NA	Come nella <del>50000,00</del> 50000,00	ND
Polieni (Chelanti dell'ergosterolo)	Amfotericina B	Membrana cellulare Inibitori Chelanti dell'ergosterolo 	NA	NA	MD: 1.5 mg	NA
Triazoli (Inibitori 14- $\alpha$ -dimetilasi)	Fluconazolo Itraconazolo		200 mg qd 100 mg/12 ore	ND 100 mg/12 ore	Come nella <del>50000,00</del> 50000,00	ND 100 mg/12 ore

LD = dose di carico; qd = una volta al giorno; po = orale; NA = non applicabile; ND = nessun dato; MD = dose di mantenimento

via orale (38, 39). Negli anni '90 del Novecento la FDA americana approvò l'uso clinico del fluconazolo per il trattamento delle meningiti da *Criptococcus* e per le infezioni sistemiche da *Candida*, comprese le peritoniti fungine. Il fluconazolo possiede uno spettro d'azione simile a quello del ketoconazolo ma è più attivo sulle muffe e le recidive sono meno frequenti (40). Il più recente itraconazolo estende la sua attività nei confronti dell'*Aspergillus* ma gli studi effettuati sembrano suggerire un'efficacia maggiore sulla candidosi mucosa e sulla criptococcosi. Inoltre, essendo scarsamente diffusibile nei fluidi corporei esso non sembra essere efficace nella terapia delle FP da *Aspergillus*. Il voriconazolo – agente triazolico di recente ingresso clinico – rappresenta un valido antifungino, da solo o in associazione con l'amfotericina B, nel trattamento delle FP. È disponibile in formulazione orale ed endovenosa ed il suo spettro d'azione si estende nei riguardi dei lieviti patogeni, funghi dimorfi e muffe opportunistiche. Nel 2002 la FDA ha approvato l'uso di voriconazolo per il trattamento delle forme invasive di aspergillosi, per le gravi infezioni causate dalle specie *Fusarium e Scedasporium* e nei pazienti intolleranti o resistenti agli altri antifungini (41). La terapia con voriconazolo può accompagnarsi ad importanti effetti collaterali tra i quali disturbi oculari, epatotossicità e rash cutaneo.

Il posaconazolo – disponibile nella sola formulazione orale – sembra promettere risultati incoraggianti nella terapia delle infezioni da cosiddetti 'funghi difficili', quali, ad esempio, quelle da Zigomiceti.

Casposfungina, micafungina e anidulafungina rappresentano recenti molecole appartenenti alla classe farmacologica delle echinocandine. In virtù della loro efficacia, dell'ampio spettro di attività contro le specie *Candida* e diversi lieviti nonché dell'elevato profilo di tollerabilità, questi farmaci potrebbero rappresentare una valida alternativa terapeutica nei pazienti con FP dovute ad aspergillosi o a specie *non Candida e non responders* o intolleranti ad altri agenti antimicotici. Purtroppo, anche per le echinocandine vi è scarsa disponibilità di dati in letteratura nel trattamento dei pazienti in PD.

In conclusione, attualmente non sono disponibili trial randomizzati che possano orientare il trattamento delle FP nei pazienti sottoposti a PD.

Le opzioni terapeutiche di cui disponiamo provengono da singoli *case report* o serie di casi segnalati in letteratura ovvero da esperienze personali. Sulla scorta delle scarse evidenze disponibili, i vari autori raccomandano i seguenti suggerimenti per il trattamento delle FP:

- 1) Il catetere peritoneale dovrebbe essere immediatamente rimosso una volta confermata la diagnosi di peritonite fungina.
- 2) Per le specie *Candida*, dopo la diagnosi, dovrebbe essere iniziata terapia con fluconazolo. In caso di resistenza al fluconazolo si dovrebbe aggiungere la flucitosina. Se si utilizza la flucitosina è necessario il monitoraggio dei suoi livelli sierici per evitarne la tossicità.
- 3) Per le specie *non Candida* dovrebbe essere utilizzata un'associazione di chemioterapici. Inizialmente, si potrebbe impiegare amfotericina B e flucitosina (o fluconazolo, se quest'ultima non è disponibile), almeno fino a quando non venga isolato il fungo e testata la sua sensibilità. Fluconazolo o voriconazolo possono sostituire l'amfotericina B sulla scorta della identificazione della specie e del valore della concentrazione minima inibente. Itraconazolo o voriconazolo – a seconda della disponibilità – costituiscono valide alternative all'amfotericina B quando vengano coltivate funghi filamentosi.

## Conclusioni

La peritonite fungina rappresenta una rara, e potenzialmente fatale, complicanza infettiva nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale. Le prolungate e frequenti terapie antibiotiche e steroidee nonché la ricorrenza di peritoniti batteriche rappresentano i più importanti fattori predisponenti all'insorgenza di FP. L'aspecificità della sintomatologia clinica ne rende difficoltoso il riconoscimento eziologico precoce. Una volta confermata la genesi fungina, il catetere peritoneale dovrebbe venire rimosso entro le 24 ore successive. I farmaci più ampiamente utilizzati nella terapie delle affezioni micotiche presentano solo scarse evidenze scientifiche nel trattamento delle FP. Il voriconazolo – antifungino di recente introduzione – sembra offrire interessanti prospettive che necessitano, tuttavia, di ulteriori conferme.

## Riassunto

La peritonite fungina rappresenta una grave complicanza infettiva che si manifesta nei pazienti con insufficienza renale cronica in trattamento con dialisi peritoneale. Presenta una mortalità superiore al 25% dei casi (1, 2) ed è responsabile di 'drop out' dalla metodica, rimozione del catetere di Tenckhoff ed ospedalizzazione. La diagnosi eziologica viene, spesso, posta tardivamente a causa della aspecificità dei sintomi e segni clinici della FP rispetto alle più frequenti forme

batteriche nonché della lenta crescita colturale delle specie fungine.

La rimozione del catetere è immediatamente indicata dopo la identificazione microscopica o colturale dei funghi (*International Society for Peritoneal Dialysis Guidelines/Recommendation: 2010 update*) (4). Per quanto riguarda, invece, la chemioterapia antimicotica, le linee guida internazionali non forniscono chiare indicazioni riguardo la scelta, le dosi e le varie associazioni terapeutiche né per ciò che si riferisce alla durata del trattamento, che talora è necessario proseguire per diverse settimane o mesi.

In questo report descriviamo il caso di una signora di 70 anni, in trattamento con APD, che sviluppò una FP da *Aspergillus niger*. La pronta rimozione del catetere peritoneale e la somministrazione di voriconazolo per via endovenosa portarono a un rapido miglioramento della sintomatologia clinica ed alla completa risoluzione di tale complicanza.

**Parole Chiave.** Peritonite fungina, *Aspergillus niger*, Dialisi Peritoneale Automatizzata

#### Indirizzo degli Autori:

Dr. Vincenzo Barbera  
UOC Nefrologia e Dialisi  
PO Colferro (ASL Roma G)  
Piazza Aldo Moro 1  
00034 Colferro (RM)  
barbera.vincenzo@aslromag.it

## Bibliografia

1. Prasad KN, Prasad N, Gupta A, Sharma RK, Verma AK, Ayyagary A. Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: a single centre Indian experience. *J Infect* 2004; 48: 96-101.
2. Wang AY, Yu AW, Li PK, Lam PK, Leung CB, Lai KN, et al. Factors predicting outcome of fungal peritonitis in peritoneal dialysis: analysis of a 9-years experience of fungal peritonitis in a single center. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1183-92.
3. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327-60.
4. Li PK, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figuereido AE, et al. Peritoneal Dialysis-related Infection Recommendation: 2010 update. *Perit Dial Int* 2010; 30: 393-423.
5. Matuszkiewicz-Rowinska J. Update on fungal peritonitis and its treatment. *Perit Dial Int* 2009; 29(Suppl 2): S161-5.
6. Lui SL, Chan TM, Lai KN, Lo WK. Tuberculous and fungal peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2007; 27(Suppl 2): S263-6.
7. Mujais S. Microbiology and outcomes of peritonitis in North America. *Kidney Int Suppl* 2006; (103): S55-62.
8. Lo WK, Chan TM, Lui SL, Li FK, Cheng IK. Fungal peritonitis-current status 1998. *Perit Dial Int* 1999; 19(Suppl 2): S286-90.
9. Bren A. Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 839-43.
10. Goldie SJ, Kiernan-Troidle L, Torres C, Gorban-Brennan N, Dunne D, Kliger AS, et al. Fungal peritonitis in a large chronic peritoneal dialysis population: a report of 55 episodes. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 86-91.
11. Das R, Vaux E, Barker L, Naik R. Fungal peritonitis complicating peritoneal dialysis : report of 18 cases and analysis of outcomes. *Adv Perit Dial* 2006; 22: 55-9.
12. Bibashi E, Memmos D, Kokolina E, Tsakiris D, Sofianou D, Papadimitriou M. Fungal peritonitis complicating peritoneal dialysis during an 11-year period: report of 46 cases. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 927-31.
13. Miles R, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG, Rosman JB, Wiggins KJ, et al. Predictors and outcomes of fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2009; 76: 622-8.
14. Prasad N, Gupta A. Fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005; 25: 207-22.
15. Ram R, Swarnalatha G, Neela P, Murty KV. Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis; a single-centre experience in India. *Nephron Clin Pract* 2008; 110: c207-12.
16. Chang IT, Kim HW, Park TJ, Dong HL, Lee HJ, Yoo TH, et al. Early catheter removal improves patient survival in peritoneal Dialysis patients with fungal peritonitis: results of ninety-four episodes of fungal peritonitis at a single center. *Perit Dial Int* 2011; 31(6): 60-6.
17. Ghali RJ, Bannister KM, Brown FG, Rosman JB, Wiggins KJ. Microbiology and outcomes of peritonitis in Australian Peritoneal Dialysis patients. *Perit Dial Int* 2011; 31(6): 651-62.
18. Eisenberg ES, Leviton I, Soeiro R. Fungal peritonitis in patients receiving peritoneal dialysis: Experience with 11 patients and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1980; 8: 309-21.
19. Tebben JA Rigsby MO, Selwyn PA, Brennan N, Kliger A, et al. Outcome of HIV infected patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1993; 44(1): 191-8.
20. Kimmel PL, Umana WO, Simmens SJ, Watson J, Bosch JP. Continuous ambulatory peritoneal dialysis and survival of HIV infected patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1993; 44: 373-8.
21. Cheng IKP, Fang GX, Chan TM, Chan PCK, Chan MK. Fungal peritonitis complicating peritoneal dialysis: report of 27

- cases and review of treatment. Q J Med 1989; 265: 407-16.
22. Johnson RJ, Ramsey PG, Gallagher N, Ahmad S. Fungal peritonitis in patients on peritoneal dialysis: incidence, clinical features and prognosis. Am J Nephrol 1985; 5(3): 169-75.
  23. Nankivell BJ, Pacey D, Gordon DL. Peritoneal eosinophilia associated with *Paecilomyces variotii* infection in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 1991; 18(5): 603-05.
  24. Oh SH, Conley SB, Rose G, Roseblum M, Kohl S, Pickering LK. Fungal infection in children undergoing peritoneal dialysis. Pediatr Infect Dis 1985; 4: 62-6.
  25. Huppert M, Macpherson D, Cazin J. Pathogenesis of *Candida albicans* infection following antibiotic therapy. The effect of antibiotic on the growth of *C. albicans*. J Bacteriol 1953; 65: 171-7.
  26. Suh H, Wadhwa NK, Cabrala T, Sorrento J. Endogenous peritonitis and related outcome in peritoneal dialysis patients. Adv Perit Dial 1996; 12: 192-5.
  27. Sridar R, Thornley-Brown D, Kant KD. Peritonitis due to *Aspergillus niger*: diagnostic importance of peritoneal eosinophilia. Perit Dial Int 1990; 10(1) 100-1.
  28. Hachem RY, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, Jiang Y, Reitzel R, Raad I. Utility of galactomannan enzyme immunoassay and (1,3) beta-D-glucan in diagnosis of invasive fungal infections: low sensitivity for *Aspergillus fumigatus* infection in hematologic malignancy patients. J Clin Microbiol 2009; 47:129-33.
  29. Thornton CR. Detection of invasive aspergillosis. Adv Appl Microbiol 2010; 70: 187-216.
  30. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2006; 42: 1471-27.
  31. Kerr CM, Perfect JR, Craven PC, Jorgensen JH, Drutz DJ, Shelburne JD, et al. Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Ann Int Med 1983; 99: 334-6.
  32. Marrie TJ, Noble MA, Costerton JW. Examination of the morphology of bacteria adhering to peritoneal dialysis catheter by scanning and transmission electron microscopy. J Clin Microbiol 1983; 18:1388-98.
  33. Warady BA, Bashir M, Donaldson LA. Fungal peritonitis in children receiving peritoneal dialysis: a report of the NAPRTCS. Kidney Int 2000; 58: 384-9.
  34. Raaljmakers R, Schröder C, Monnens L, Cornelissen E, Warris A. Fungal peritonitis in children on peritoneal dialysis. Pediatric Nephrol 2007; 22: 288-93.
  35. Piraino B, Bailie GR, Bernardini J, Boeschoten E, Gupta A, Holmes C, et al on behalf of the ISPD Ad Hoc Advisory Committee Peritoneal dialysis-related infection recommendations: 2005 update. Perit Dial Int 2005; 25:107-31.
  36. Wai-Kei Lo, Tak-Mao Chan, Sing-Leung Lui, Fu-Keung Li, Ignatius K-P. Cheng. Fungal peritonitis – Current status 1998. Perit Dial Int 1999; 19(Suppl. 2): S286-290.
  37. Fass RJ, Perkins RL. 5-Flucytosine in the treatment of cryptococcal and Candida mycoses. Ann Int Med 1971;74: 535-9.
  38. Heel RC, Brogden RN, Carmine A, Morley PA, Speight TM, Avery GS. Ketoconazole: a review of its therapeutic efficacy in superficial and systemic fungal infections. Drugs 1982; 23:1-36.
  39. Chapman JR, Warnock DW Ketoconazole and fungal CAPD peritonitis. Lancet 1983; 2(8348): 510-11.
  40. Galgiani JN. Fluconazole, a new antifungal agent. Ann Int Med 1990; 113:177-9.
  41. Herbrecht R. Voriconazole: therapeutic review of a new azole antifungal. Expert Rev Anti Infect Ther 2004; 2(4): 485-97.

## TEST DI VERIFICA - 1

**1) Secondo le linee guida ISPD (International Society for Peritoneal Dialysis) il tasso di peritoniti quale valore non dovrebbe superare?**

- a) 1 episodio/16 mesi
- b) 1 episodio/18 mesi
- c) 1 episodio/20 mesi
- d) 1 episodio/22 mesi

**2) Nello studio di Chang et al qual era la percentuale di peritoniti fungine attribuite alle specie non *Candida* ?**

- a) 74.5 %
- b) 33.4 %
- c) 19.1 %
- d) 6.4 %

**3) Quale delle seguenti rappresentano condizioni predisponenti allo sviluppo di peritoniti fungine nei pazienti in Dialisi Peritoneale ?**

- a) Terapie antibiotiche
- b) Farmaci steroidei
- c) Nessuna delle precedenti
- d) A + B

**4) Quali dei seguenti chemioterapici antifungini non appartiene alla classe farmacologica delle Echinocandine?**

- a) Ketofungina
- b) Caspofungina
- c) Anidulofungina
- d) Micafungina

Le risposte corrette alle domande sono pubblicate sul prossimo numero del *Giornale di Tecniche Nefrologiche & Dialitiche* Vol. 24, no.4 pag. 41.