

Systemová invazívna mukormykóza ako príčina včasného úmrtia dieťaťa s akútnou myeloblastovou leukémiou

MUDr. Alexandra Kolenová, PhD.¹, MUDr. Branislav Chrenka¹, MUDr. Martin Fula²,
MUDr. Adriána Podhorská², MUDr. Peter Martanovič³, MUDr. Lucia Kolenová³, MUDr. Dana Petržalková¹,
MUDr. Peter Švec, PhD.¹, MUDr. Daniela Sejnová, PhD.¹, doc. MUDr. Emília Kaiserová, CSc.¹

¹Klinika detskej hematológie a onkológie, DFNSP a LF UK, Bratislava

²Detská klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny, DFNSP a LF UK, Bratislava

³Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou, pracovisko patologickkej anatómie Bratislava

Ciel: Cieľom nášho článku je demonštrovať na kazuistike pacienta s akútnou myeloidnou leukémiou, ako môže zriedkavá forma invazívnej mykotickej infekcie, invazívna mukormykóza, významne skomplikovať liečbu hematologického pacienta.

Prípado (kazuistika): Opisujeme kazuistiku 3-ročného pacienta s diagnózou akútnej monocytovej leukémie, s prestavbou mll génu t(9,11). Po podaní indukčnej chemoterapie sa u pacienta rozvinula febrilná neutropénia, ktorá nereagovala na liečbu štandardnými postupmi. Stav pacienta, napriek intenzívnej antiinfekčnej a podpornej liečbe, rapídne progredoval až vyústil do multiorgánového zlyhania a pacient exitoval na 26. deň od začiatku liečby. Všetky mikrobiologické a sérologické diagnostické pokusy boli bez relevantného záchytu a až post mortem sa podarilo identifikovať pôvodcu takto agresívneho ochorenia – diseminovanú mukormykózu (*Lichtheimia corymbifera*).
Záver: Invazívne mukormykózy patria medzi zriedkavé závažné príčiny morbidita a mortality pacientov s hematologickými malignitami. Tieto infekcie si vyžadujú multidisciplinárnu integrovanú starostlivosť, často vysoko individualizované a postupné komplexné rozhodovanie počas diagnostického a liečebného procesu. Diseminovaná forma mukormykózy u pacienta s leukémiou sa však často aj napriek obrovskej snahe celého tímu nemusí podať diagnostikovať a ani zvládnuť. Mortalita v prípade diseminovanej formy je až 90 %.

Kľúčové slová: akútna myeloblastová leukémia, mukormykóza, *Lichtheimia corymbifera*.

Systemic invasive mucormycosis as a cause of early death of a child with acute myelogenous leukemia

Purpose: The objective is to present a case report of a patient with acute myeloid leukemia and to demonstrate how can a rare form of invasive fungal infection, invasive mucormycosis, significantly complicate the treatment of patient with hematologic malignancy.

Case: We describe a 3-year-old patient with acute monocytic leukemia with MLL translocation t(9,11). After the induction chemotherapy was completed, a febrile neutropenia developed and did not respond to standard supportive treatment. Despite an intensive anti-infectious and supportive treatment the patient's condition rapidly progressed to multiorgan failure and resulted into death within 26 days since diagnosis. Comprehensive diagnostic microbiological and serological tests failed to identify the etiological agent. The cause of such an aggressive course was identified only post mortem as disseminated mucormycosis, *Lichtheimia corymbifera*.

Conclusion: Mucormycosis is an emerging cause of infectious morbidity and mortality among patients with hematological malignancies. These infections require multidisciplinary integrated care, often highly individualized and progressive complex decisions during diagnostic and therapeutic process. Despite huge efforts of the caring team, disseminated form of mucormycosis in patients with leukemia, the result is not always successful. Mortality of disseminated form of mucormycosis is about 90%.

Key words: acute myeloid leukemia, mucormycosis, *Lichtheimia corymbifera*.

Úvod

Akútna myeloblastová leukémia (AML) predstavuje 18 % všetkých detských leukémií s incidenciou 7,7 na milión detí vo veku 0 – 14 rokov (1). Hoci sa prognóza detskej AML v ostatných desaťročiach zlepšila, so zvýšením pravdepodobnosti dlhodobého prežitia z 10 % na 50 – 65 %, je stále príčinou úmrtia u viac ako tretiny detí s leukémiou (1, 2). K závažným príčinám morbidita a mortality patria invazívne mykotické infekcie (IFI) (3).

V ostatnom období dochádza celosvetovo k nárastu v diagnostike IFI u rizikových skupín imunokompromitovaných pediatrických pacientov

(predčasne narodení novorodenci, deti a adolescenti s hematologickými malignitami, pacienti, ktorí podstúpia transplantáciu kostnej drene) (4).

Riziko rozvoja IFI u imunokompromitovaných pacientov závisí od závažnosti poruchy funkcie krvotvorby a stupňa imunosupresie. Pre pacientov s hematologickými malignitami je kľúčový faktor rozvoja IFI hĺbka neutropénia (absolútny počet neutrofilov menej ako 100) a dĺžka trvania neutropénie (viac ako 14 dní). Chemoterapiou navodená neutropénia je spojená s lymfopéniou a dysreguláciou imunitného systému. Lymfopénia pri hematologických malignitách spojená s poškodením bunkami

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(2): 122–125

sprostredkovanej imunitnej odpovede zvyšuje riziko vzniku mykotických infekcií (5). Medzi ďalšie rizikové faktory rozvoja IFI patria dlhodobé podávané vysoké dávky kortikosteroidov, reaktívacia oportunistických herpesových vírusov (najmä CMV), závažná choroba štetu proti hostiteľovi, nekontrolovaná hyperglykémia u pacientov s diabetom mellitus alebo overload železa (po opakovaných transfúziách) (6).

Prevažnú väčšinu invazívnych mykóz (> 90 %) u hematologických pacientov spôsobujú aspergily a kandidy (7). Čoraz častejšie sa však môžeme stretnúť s infekciami spôsobenými takzvanými vzácnymi mykotickými patogénmi, ako

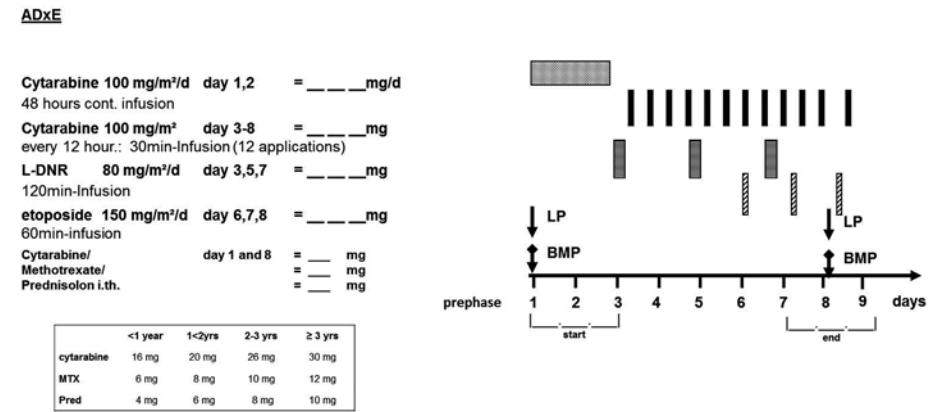
sú zygomycéty (*Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.*), *Fusarium spp.* alebo *Scedosporium spp.* Infekcie týmito vzácnymi patogénmi sú exogénne, najčastejšie spôsobené inhaláciou, menej často ingesciou alebo kontamináciou rán a kožných poranení (predovšetkým pri fusarióze). V niektorých centrách sa pozoruje zvýšenie ich výskytu, ale nie je jednoznačné, či je to spôsobené lepšou diagnostikou, kolonizáciou nemocničného prostredia a pacientov alebo selekčným tlakom niektorých antimykotík (8). Jednou z agresívnych foriem zriedkavých IFI je invazívna mukormykóza. Jej nárast sa okrem iného pozoruje aj v súvislosti s antimykotickou liečbou aspergilových infekcií vorikonazolom a echinokandínmi, ktorú dostávajú pacienti s vysokorizikovou leukémiou a pacienti po transplantácii kostnej drene (9).

Výskyt mukormykózy je 5- až 10-krát nižší v porovnaní s ostatnými IFI (napríklad aspergilózou), a preto hematologické centrá potrebujú nazbierať prahovo kritické množstvo skúseností, aby dokázali rozpoznať včasné klinické príznaky a myslieť na možnosť invazívnej mukormykózy (6, 10). Cieľom nášho článku je na kazuistike pacienta s AML demonštrovať, ako môže zriedkavá forma IFI, invazívna mukormykóza, významne skomplikovať liečbu hematologického pacienta.

Kazuistika

3-ročný chlapec bol vyšetrený v spádovej nemocnici pre dva dni trvajúce febrilitu s alteráciou stavu. Dieťa bolo schvátené, malátno, apatické, malo nechutenstvo, bolo výrazne bledé. V krvnom obraze zachytili anémiu ťažkého stupňa (HGB 55 g/l), trombocytopeniu stredného stupňa ($114.10^9/l$) a leukopéniu s agranulocytózou (Leu $3.10^9/l$). Stav bol hodnotený ako febrilná neutropénia a dieťa bolo preložené na Klinikum detskej hematológie a onkológie. Pri vyšetrení klinického stavu bolo subfebrilné (37,8 °C), s tachykardiou (150/minútu), spotené, nepokojné a nespôlpracujúce, so suchšími sliznicami, zdurenými gingívami. Bez nálezu periférnej lymfadenopatie a organomegálie. V periférnej krvi bola takmer absolútna granulocytopenia (0,05 %), monocytopenia (0,06 %) a dominantná prevaha lymfocytov (93 %). V rámci diferenciálnej diagnostiky sa urobila punkcia kostnej drene so závermi: **1. cytomorfologické hodnotenie:** 34,5 % blastov myeloidného charakteru (POX 4 % pozit, NE 81 % pozit), bez nálezu Auerových paličiek – sponujeme akútnu myeloidnú leukémiu – AML – M5 (FAB **2. Imunofenotypizáciou** sa zistilo 5 % patologických buniek s expresiou znakov CD13, CD33, CD15, CD64, CD4, HLA-DR, čiastočnou pozitivitou CD211b, CD117; tento imunofenotyp zod-

Obrázok 1. Schéma indukčnej chemoterapie podľa AML BFM Registry 2012



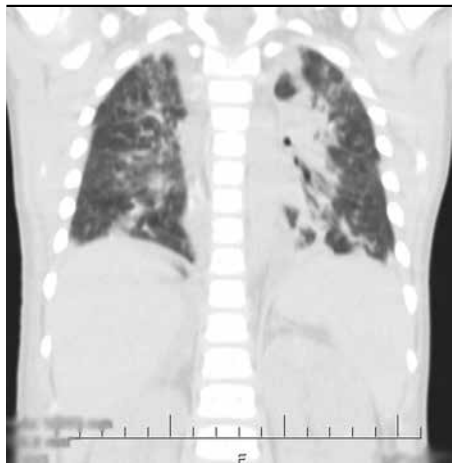
povedal aberantným blastom monocytovj línie.

3. Metódou molekulovej cytogenetiky FISH sa potvrdila prítomnosť patologického klonu charakterizovaného **trizómiou chromozómu 8** v 50 % jadier, v hraničnom 6 % podiele interfázových jadier sa našla **prestavba génu MLL** so ziskami 3' konca MLL génu. **4. Metódou PCR** molekulovo-genetickej analýzy DNA/RNA sa zistila prítomnosť transkriptu **mll/af9**. Diagnóza bola uzatvorená ako AML FAB M5, t(9;11) s negatívnym nálezom v likvore.

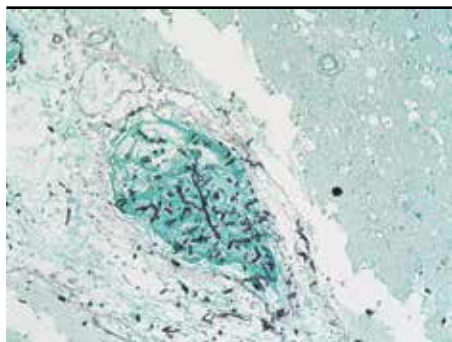
Liečba: Pacient dostal po úvodnom komplexnom prešetrení **indukčnú chemoterapiu podľa medzinárodného protokolu AML-BFM 2012** (obrázok 1). **Podporná liečba** sa podávala podľa štandardných postupov pre imunokompromitovaných pacientov s akútnou myeloblastovou leukémiou a spočívala v antiemetickej, antibiotickej a antimykotickej profylaxii (amphomoronal – perorálne podávaný amphotericín B). Pre febrilnú neutropéniu v úvode hospitalizácie bol pacient liečený ceftazidímom a amikacínom. Vzhľadom na úvodnú ťažkú anémiu dostal transfúziu erytrocytov. Na 4. deň bol v hemokultúre zachytený metilín rezistentný *Staphylococcus hominis* a do liečby sa pridal vankomycín. Od 4. dňa bol počet leukocytov nižší ako $1.10^9/l$, absolútny počet neutrofilov bol $0,01.10^9/l$. Od 8. dňa po ukončení chemoterapie sa pre hlbokú neutropéniu začala podávať systémová antimykotická profylaxia (mikafungín). Celkový stav bol komplikovaný aj symptomatológiou z GIT – sklonom k obštipácii a vracaním, ktoré nastúpilo na 9. deň. Po úvodnom období febrilit bol pacient 7 dní afebrilný, od 11. dňa znovu nastúpili horúčky (39 °C), došlo k zvýšeniu CRP na 29,8 mg/l, opakovane odoberané hemokultúry pri výstupoch teploty boli negatívne. Nedarilo sa nám identifikovať pôvodcu febrilit (všetky skriningové výtery, manan, galaktomanan, PCR na invazívne mykotické agens a hemokultúry boli negatívne), preto sme pristúpili k zmene antibiotickej liečby na meropenem a gentamycín. U pacienta sa v klinickom obraze objavila hemateméza, vzostup CRP

pokračoval. Pri hlbokom dreňovom útlme sme opakovane podávali krvné deriváty a gamaglobulíny. Vzhľadom na intenzívne vracanie sme zintenzívnili antiemetickú liečbu, zaviedli sme NGS (nasogastrickú sondu) a prešli na plnú parenterálnu výživu. Napriek revidovanej ATB liečbe pokračovala stúpajúca tendencia zápalových parametrov (febrilná neutropénia, neodpovedajúca na štandardnú liečbu, bez záchytu etiologického agens), čo nás na 16. deň viedlo k ďalšej revízii antibiotickej liečby: zvýšila sa dávka meropenemu a namiesto gentamycínu sa pridal kolimycín a ciprofloxacín. Pre opakované riedke stolice v malom množstve a progredujúci meteorizmus sa na 15. deň urobila sonografia brucha so známkami subileózneho stavu, následne s progresiou do *status ileosus*. Na 17. deň sa prvýkrát objavil progredujúci opuch pravej hornej končatiny (PHK) a na RTG hrudníka sa objavila pravostanná pneumónia (CRP 240,3 mg/l, PCT (prokalcitonín) 1,27 µg/l). K antiinfekčnej liečbe sa pridal aciklovir a vorikonazol (v snahe pokryť suspektnú vírusovú, respektíve mykotickú infekciu, stále bez záchytu etiologického agens u pacienta v hlbokom dreňovom útlme a febrilitami). Napriek masívnej podpornej liečbe začal byť pacient hemodynamicky a ventilačne nestabilný a na 19. deň hospitalizácie sme ho preložili na intenzívnu liečbu na Klinikum detskej anestéziológie a intenzívnej medicíny (DKAIM). Na DKAIM stav progredoval. Na CT pľúc bol popísaný obraz centrálnych pneumónií (obrázok 2), echokardiograficky sa zistil trombus na konci CVK a incipientné srdcové zlyhávanie s kardiomegáliou. Na 22. deň ukázala brušná sonografia hepatosplenomegáliu so suspektnou septickou embolizáciou pečene a sleziny, ascites a fluidotorax. Pre rozvoj kompartmentového syndrómu bola na 23. deň indikovaná operačná revízia brušnej dutiny s manuálnou evakuáciou črevného obsahu a laparostómiou. Stav sa prechodne zlepšil, pacienti sme začali podávať granulocytové koncentráty a rastové faktory granulopoézy. Na 25. deň (CRP 407,9 mg/l, PCT 180,74 µg/l, (graf,

Obrázok 2. CT snímka pľúc: Obojstranne parahlózne centrálné prítomné zatienenia až s dystelektatickými okrskami, obdobný nález je vpravo v segmentoch S4 a S8, kde sa zobrazuje nehomogénne, pomerne sýte zatienenie s dystelektatickými okrskami. Obojstranne prítomné pleurálne výpotky, s denzitami okolo 12HU, vpravo nález mierne výraznejší.

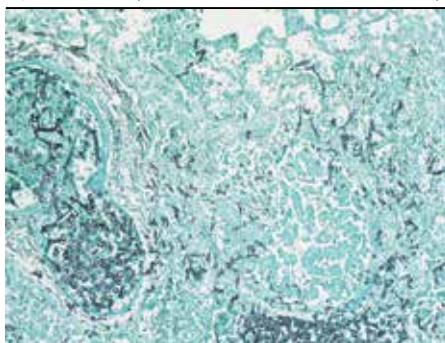


Obrázok 3. Mykotická infekcia post mortem: mozog – zachytená oblasť mäkkých blán s intravaskulárnou plesňovou infiltráciou a okolia, zväčšenie 100-krát

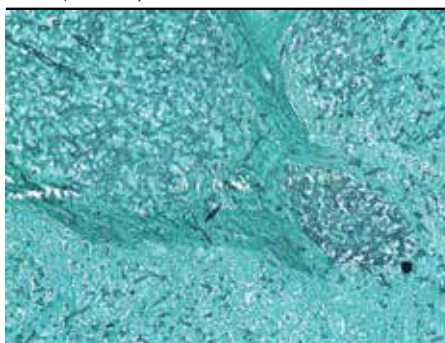


dynamika zápalových parametrov a leukocytov) sa rozvinula hemodynamická instabilita. Podávanie katecholamínov malo minimálny efekt, progredovala DIC (diseminovaná intravaskulárna koagulopatia) a na 26. deň dieťa zomrelo. Post mortem boli ako patologicko-anatomické príčiny smrti zistené rozsiahle čerstvé a staršie encefalomalácie pravého parietálneho, temporálneho, okcipitálneho a ľavého okcipitálneho laloka mozgu s jeho ťažkým

Obrázok 4. Mykotická infekcia post mortem: pľúca – zachytená cieva s intravaskulárnou infiltráciou plesne a okolitého parenchýmu; zväčšenie 100-krát (vpravo od cievy vidieť bronchus s infiltráciou stený)



Obrázok 5. Mykotická infekcia post mortem: slezina – s podobným nálezom plesňovej infiltrácie parenchýmu; zväčšenie 100-krát



edémom. V ostatnom náleze bola popísaná mykotická infekcia (obrázok 3), rozsiahle krvácania do pľúcneho parenchýmu, embólia do vetiev pravej pulmonálnej artérie pre stredný a dolný lalok pľúc (obrázok 4), rozsiahle ložiskové nekrózy pečene, čerstvé infarkty sleziny (obrázok 5) a obličiek s krvácaním do drene nadobličiek a kardiomegália. Pre post mortem podozrenie na invazívnu mykotickú infekciu boli nekroptické vzorky pacienta zaslané laboratóriu centra molekulárnej biológie a génovej terapie internej hematologickej a onkologickej kliniky Fakultnej nemocnice Brno. Metódou HRM (high resolution melting) PCR sa vo všetkých vyšetrovaných tkanivách našla *Lichtheimia corymbifera* (historicky *Absidia corymbifera*). Výsledok bol následne overený aj metódou real-time PCR špecifickou pre tento druh, pričom vo vzorkách tkanív

bola vysoká fungálna nálož patogéna – uvádzame počty kópií na reakciu: pľúca – 5 583 kópií/reakciu, črevo – 81 779 kópií/reakciu, srdce – 424 852 kópií/reakciu, slezina – 1 280 578 kópií/reakciu.

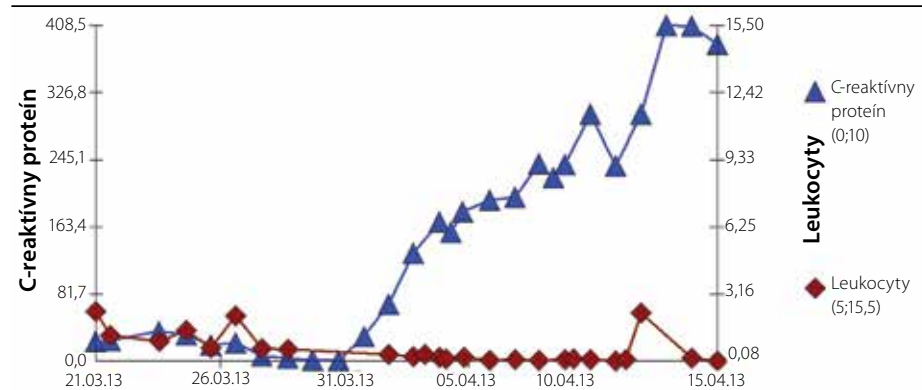
Diskusia

Prognóza detských pacientov s leukémiou sa v ostatných desaťročiach významne zlepšila. Výsledky liečby veľkých medzinárodných klinických štúdií sú veľmi povzbudivé a v čase diagnózy dávajú nádej mnohým deťom s leukémiou a ich rodinám. Napriek tomu sa na celom svete detskí hematológovia stretávajú s tým, že liečba nie je vždy úspešná. Liečba zlyháva, ak je leukémia refraktérna na chemoterapiu a aj na transplantáciu kostnej drene, alebo ak sa stav pacienta závažne skomplikuje v remisii ochorenia. Medzi najčastejšie komplikácie patria život ohrozujúce bakteriálne, vírusové alebo mykotické infekcie v čase neutropénie. Jednou zo zákerných zriedkavých foriem invazívnych mykotických infekcií je mukormykóza, ktorej agresívny priebeh demonštrujeme na našej kazuistike.

Názov mukormykózy sa používa pre infekcie spôsobené zástupcami radu *Mucorales*. Medzi najčastejšie izolované etiologické agens z radu *Mucorales*, ktoré spôsobujú infekcie u imunokompromitovaných pacientov, patria: *Rhizopus microsporus*, *Rhizopus oryzae*, *Rhizomucor pusillus*, *Mucor spp*, *Lichtheimia* (historicky *Absidia*) *corymbifera* a *Cunninghamella bertholletiae* (5).

Epidemiologické údaje v literatúre poukazujú na zvýšenú incidenciu mukormykóz v ostatných dvoch dekádach. Skutočná incidencia nie je zatiaľ známa a incidencia zistená len na základe retrospektívnych štúdií je zrejme podhodnotená (6). Roden et al. opísali zvýšený výskyt v rokoch 1980 – 1990. Dvadsaťdva percent prípadov sa zistilo u pacientov s hematologickými malignitami alebo po transplantácii kostnej drene (11). V americkej štúdií z roku 2005 bolo zistených 3,5 prípadu na 100 000 hospitalizácií (12). Zaoutis et al. uvádzajú výskyt 28 prípadov mukormykózy pri hematologických malignitách a 9 po transplantácii kostnej drene v súbore 157 pediatrických pacientov (14% a 4%) (13). Českí autori zaznamenali v období od 2005 – 2010 incidenciu 1,75 % mukormykóz v súbore 399 pacientov. Podiel týchto infekcií v rámci všetkých mykotických infekcií predstavoval 20,6 % (14). V období od 2004 do 2008 bolo podrobne opísaných 12 prípadov mukormykózy z 9 centier v Rakúsku a Nemecku (15). V slovenskej skupine detských pacientov s AML sme u nášho pacienta po prvýkrát identifikovali ako príčinu úmrtia invazívnu mukormykózu, *Lichtheimia corymbifera* ako etiologický agens.

Graf. Dynamika zápalových parametrov a leukocytov v priebehu ochorenia (CRP a leukocyty)



Klinické prejavy ochorenia, podobne ako u nášho pacienta, sú v úvode väčšinou nešpecifické. Ide najmä o horúčku, ktorá pretrváva aj napriek adekvátnej liečbe. Ďalej bývajú prítomné klinické a laboratórne príznaky postihnutia orgánov a ich okolia (16). Medzi najčastejšie klinické formy pri hematologických malignitách patria: pľúcna, sínusová, sínusoorbitálna, rinocerebrálna, menej častá je kožná a gastrointestinálna. Pri všetkých formách môže dôjsť k diseminácii ochorenia (5). U nášho pacienta bola post mortem diagnostikovaná systémová forma.

Medzi kľúčové kroky v **manažmente mukormykóz** patria (5, 6, 11):

1. Včasná diagnostika – stanovenie diagnózy väčšinou vychádza z komplexného súboru klinických, rádiologických, histologických a mikrobiologických vyšetrení ako aj zo skúsenosti pracovníka s výskytom zriedkavých IFI. Včasná diagnostika je podstatne ovplyvnená faktom, že mukormykózy patria medzi veľmi zriedkavé infekcie a možnosti ich detekcie sú obmedzené. Zatiaľ nie je k dispozícii jednoduchý, spoľahlivý a komerčne dostupný laboratórny test na zistenie cirkulujúceho antigénu (podobný galaktománu pri *Aspergillovej* infekcii). Na stanovenie diagnózy je nevyhnutné vyšetrenie biologického materiálu z postihnutých orgánov. Pre mikroskopický a kultivačný dôkaz mukormycét je dôležité, aby bolo vyšetrené dostatočné množstvo reprezentatívneho tkaniva. To však môže byť pre pacienta s hematologickým onkologickým ochorením, v úvodnej fáze diferenciálne diagnostického procesu považované za príliš invazívne a rizikové (závažná trombocytopenia). Zásadnú úlohu pri vyslovení podozrenia na mykózu zohráva **CT vyšetrenie**, eventuálne magnetická rezonancia a PCR dôkaz mykotickej DNA (6, 11, 14).

2. Lipidová forma amfotericínu alebo konvenčný amfotericín B. Všeobecne sa uvádza, že je účinné a kľúčové nasadiť antimykotickú liečbu do 6 dní od vzniku mykózy. Po prekročení tohto časového limitu významne stúpa úmrtnosť (17). V našom prípade sme antimykotickú profylaxiu zaistili podávaním echinokandinami a pri pretrvávaní teplôt sme pristúpili k terapeutickým dávkam echinokandinami v kombinácii s vorikonazolom. Podobne ako u nášho pacienta, v prípade neidentifikovaných IFI vzniká riziko falošného pocitu účinného zaistenia pacienta empirickou liečbou. Stále však platí, že veľká časť mukormykóz sa dokáže až pri patologicko-anatomickom vyšetrení. V prvej línii liečby sa podáva **lipidová forma amfotericínu alebo konvenčný amfotericín B 5 – 7,5 mg/kg**. Optimálna dávka a dĺžka liečby nie sú špecifikované. Medzi

ďalšie novšie účinné antimykotiká patrí triazol posakonazol, ktorý sa v monoterapii neodporúča. Môže byť účinný v druhej línii liečby alebo v kombinácii (6, 11, 18).

3. Radikálne chirurgické riešenie postihnutého tkaniva sa pokladá za zásadné pri izolovaných formách mukormykózy. Ak je to možné, je potrebné odstrániť postihnuté tkanivo až do zdravej časti. Pri diseminovanej forme ochorenia je indikácia veľmi individuálna z prípadu na prípad (17).

4. Zlepšenie imunitného stavu pacienta: úprava hyperglykémie pri DM, ukončenie kortikoidnej liečby, transfúzie granulocytov u neutropenických pacientov. Nášmu pacientovi sme podávali rastové faktory granulopoézy a opakovane dostal transfúzie granulocytov v snahe zlepšiť imunitnú odpoveď organizmu na neidentifikovanú infekciu. Medzi ďalšie adjuvantné liečebné postupy patria liečba hyperbarickým kyslíkom, liečba deferasiroxom alebo cytokínmi (5, 11).

Hoci sa už urobili dôležité pokroky v oblasti invazívnych mukormykóz, stále ostáva veľa otvorených otázok a nejasností v ich epidemiológii, diagnostike a liečbe. Dôležitá je dostupnosť vhodného diagnostického testu, ktorý umožní správne identifikovať a včas liečiť pacientov s mukormykózou. Uvedená kazuistika poukazuje aj na dôležitosť a potrebu pitvy, ktorá môže objasniť príčinu nejasného klinického stavu a zároveň prinešť zlepšenie epidemiologických vedomostí.

Záver

Na rozdiel od invazívnej aspergilózy sa prognóza a výsledky pacientov s hematologickou malignitou, u ktorých sa rozvinie invazívna mukormykóza, v poslednej dekáde významne nezlepšili. Hematologickí pacienti s touto oportunistickou infekciou si vyžadujú multidisciplinárnu integrovanú starostlivosť a často vysoko individualizované a postupné komplexné rozhodovanie počas diagnostického a liečebného procesu (6). V auguste 2013 boli publikované odporúčania 3. európskej konferencie pre infekcie pri leukémiách (ECIL), ktoré sú založené na dosiaľ dostupných evidence based údajoch a poskytujú najaktuálnejšie odporúčania na diagnostiku a liečbu mukormykózy pre pacientov s leukémiou, o ktoré sa môžu hematológovia v súčasnosti oprieť (11).

Podakovanie

Mgr. Dite Paloušovej z Centra molekulárnej biológie a génovej terapie, Fakultnej nemocnice Brno, za pomoc pri identifikácii etiologického agensu mukormycéty *Lichtheimia corymbifera*.

Literatúra

1. Puumala SE, Ross JA, Aplenc R, et al. Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(5):728–733.
2. Rubnitz JE, Razzouk IB, Ribeiro RC. Acute myeloid leukemia. In: Pui CH, et al. *Childhood leukemias*. Cambridge University Press 2006:499–539.
3. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol*. 2004;22(21):4384–4393.
4. Lehrnbecher T and Groll, AH. Invasive fungal infections in the pediatric population. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(3):275–278.
5. Walsh TJ, Gamaletsou MN. Treatment of fungal disease in the settings of neutropenia. In *Hematology 2013 American Society of Hematology Education Book*, 2013:423–427.
6. Kontoyannis DP, Russell E, Lewis. How I treat mucormycosis. *Blood*. 2011;118:1216–1224.
7. Dragoň L. Diagnostika a liečba invazívnych mykóz u hematologických pacientov. *Onkológia (Bratisl.)*. 2008;3(5):320–323.
8. Tošková M, Winterová J, Kocmanová I, et al. Invazívne mykotické infekcie u hematologických pacientov – epidemiológia, rizikové faktory, klinické príznaky a diagnostika. *Onkológia (Bratisl.)*. 2012;6(6):298–303.
9. Trifilio S, Singhal S, Williams S, et al. Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(5):451–456.
10. Kontoyannis DP, Wessel VC, Bodey GP, et al. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. *Clin Infect Dis*. 2000; 30(6):851–856.
11. Skiada A, Lanternier F, Groll AH, et al. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). *Haematologica*. 2013;98(4):492–504.
12. Prasad PA, Vaughan AM and Zaoutis TE. Trends in zygomycosis in children. *Mycoses*. 2012;55(4):352–356.
13. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan, WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):634–653.
14. Chrenková V, Hubáček P, Weinbergerová B, et al. Invasive mucormycosis in pediatric hematology patients—single-center experience from 2005-2010. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*. 2012;18(4):102–108.
15. Däbritz J, Attarbaschi A, Tintelnot K, et al. Mucormycosis in paediatric patients: demographics, risk factors and outcome of 12 contemporary cases. *Mycoses*. 2011; 54(6):e785–e788.
16. Walsh TJ, Gamaletsou MN, McGinnis MR, et al. Early clinical and laboratory diagnosis of invasive pulmonary, extrapulmonary, and disseminated mucormycosis (zygomycosis). *Clin Infect Dis*. 2012;54(1):55–60.
17. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):503–509.
18. Sedláček P, Pindurová E, Chrenková V. Liečba diseminované zygomykózy u kojenca s akútnej lymfoblastickou leukémií lipidovým komplexom amfotericínu B. *Farmakoterapie*. 2011;7(3):233–380.

MUDr. Alexandra Kolenová, PhD.

Klinika detskej hematológie a onkológie
DFNsP a LF UK
Limbová 1, 833 40 Bratislava
sasa.kolenova@gmail.com