

Orálne ulcerácie a stomatitída vyvolané mykofenolát mofetilom u 4-ročného chlapca po transplantácii obličky – kazuistika

Nikola Halačová¹, Miroslava Brndiarová¹, Jakub Zieg², Júlia Kvaššayová¹, Alena Szökeová^{1,3}, Miloš Jeseňák¹

¹Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica v Martine

²Pediatrická klinika 2. lekárskej fakulty UK a Fakultní nemocnice v Motole

³Ambulancia klinickej farmakológie, Univerzitná nemocnica v Martine

Transplantácia obličiek je v súčasnosti považovaná za optimálny a efektívny liečebný postup u detských pacientov v konečnom štádiu obličkového zlyhania. Počas celej doby funkcie transplantovanej obličky je potrebné užívať imunosupresívnu liečbu, aby sa predišlo rejekcii štepu. Aftózna stomatitída s bolestivými ulceráciami je častou komplikáciou u príjemcov transplantovanej obličky. Ich príčinou, hoci zriedkavou, je nežiaduci efekt mykofenolát mofetilu, ktorý je súčasťou najobvyklejšej trojkombinácie imunosupresív v potransplantačnom období. V predkladanom článku autori uvádzajú kazuistický prípad výskytu viacerých bolestivých orálnych ulcerácií spôsobených mykofenolát mofetilom u 4-ročného chlapca po príbuzenskej transplantácii obličky. Po vysadení liečby došlo k promptnej úprave lokálneho nálezu.

Kľúčová slova: orálne ulcerácie, aftózna stomatitída, mykofenolát mofetil, transplantácia obličiek.

Oral ulceration and stomatitis induced by mycophenolate mofetil in a 4-year-old boy after kidney transplantation – a case report

Kidney transplantation is currently considered the optimal and effective treatment for pediatric patients with end-stage kidney disease. Immunosuppressive treatment is essential throughout the entire functioning period of the transplanted kidney to prevent graft rejection. Aphthous stomatitis with painful ulcerations is a common complication among kidney transplant recipients. A rare cause of this condition is the adverse effect of mycophenolate mofetil, which is part of the most common stable triple combination of immunosuppressive drugs. This article presents a case of multiple painful oral ulcerations induced by mycophenolate mofetil in a 4-year-old boy following a related donor kidney transplant. The lesions resolved promptly after discontinuing the medication.

Key words: oral ulcerations, aphthous stomatitis, mycophenolate mofetil, kidney transplantation.

Úvod

Sliznica dutiny ústnej je značne odolná voči rôznym faktorom (mechanickým, vírusovým, bakteriálnym infekciám), ktoré ju môžu poškodiť, avšak pri znížení účinnosti jej obranných mechanizmov dochádza k jej poškodeniu a následnému zápalu. Diferenciálna diagnostika slizničného poškodenia je v detskom veku pomerne široká a náročná (1). Primárna lézia je macerovaná slinami, preto nie je vždy možné určiť jej pôvodný

vzhľad, čo by samotnú diagnostiku uľahčilo. Najčastejšou príčinou slizničného poškodenia sú vo všeobecnosti vírusové infekcie spôsobené herpes vírusom typ 1 a 2 (HSV 1, 2) (1).

Príjemcovia transplantovaného orgánu majú zvýšené riziko infekcie z dôvodu potrebnej imunosupresívnej liečby. Udáva sa, že orálne ulcerácie sú prítomné u viac ako 60 % príjemcov transplantovanej obličky (1). Ich častou príčinou v tejto skupine pacientov sú predov-

šetkým plesňové infekcie (1), HSV 1, 2 (1, 2) a cytomegalovírus (CMV) (2). Ďalšou príčinou môžu byť ale aj samotné imunosupresíva (3, 4, 5). Najobávanejšou komplikáciou vzniknutých zápalov dutiny ústnej je odmietanie perorálneho príjmu pre významnú bolesť, čo vedie k dehydratácii organizmu. Tá môže byť nebezpečná predovšetkým u pediatrických pacientov s transplantovanou obličkou nižšieho veku, u ktorých je zabezpečenie dostatočnej hydratácie kľúčové.

V súčasnosti sa vo väčšine transplantčných centier u pediatrických pacientov po transplantácii obličky používa v profylaxii rejekcie najobvyklejšia trojkombinácia imunosupresív, ktorá zahŕňa kortikoid, kalcineurínový inhibítor (preferenčne takrolimus) a inhibítor syntézy purínov (mykofenolát mofetil) (6, 7). Mykofenolát mofetil (MMF) nahradil v minulosti používaný inhibítor syntézy purínov azatioprin, pretože v porovnaní s ním signifikantne lepšie zabraňuje akútnej rejekcii a predlžuje prežívanie štep (8). MMF je 2-morfolinoetylester kyseliny mykofenolovej. Kyselina mykofenolová je účinný, selektívny, nekompetitívny a reverzibilný inhibítor inozín-monofosfát-dehydrogenázy, ktorý inhibuje cestu syntézy guanozínových nukleotidov bez inkorporácie do DNA. Keďže proliferácia T- a B-lymfocytov závisí zásadne od syntézy purínov, má kyselina mykofenolová silnejší cytostatický účinok na lymfocyty. Blokuje proliferáciu lymfocytov, formovanie cytotoxických lymfocytov a tvorbu primárnych i sekundárnych protilátok. Z najčastejších nežiaducich účinkov sú uvádzané gastrointestinálne komplikácie (nauzea, hnačka), hematologické komplikácie (leukopénia, anémia) a vznik oportúnnych infekcií (9, 7). **Incidencia stomatitídy a ulcerácií v súvislosti s MMF sa opisuje v liekovom formulári ako častá** ($\geq 1/100$ až $< 1/10$). Ale v porovnaní s inými imunosupresívami, pri ktorých bolo preukázané vyššie riziko tvorby zápalových orálnych ulcerácií (inhibítory mTOR), MMF spôsobuje tieto komplikácie zriedkavejšie (5, 9, 10). Inhibítory mTOR sa v pediatrii používajú zriedkavo z dôvodu ich častejších nežiaducich účinkov a absencie dôkazov o ich prínose v porovnaní s kalcineurínovými inhibítormi (11).

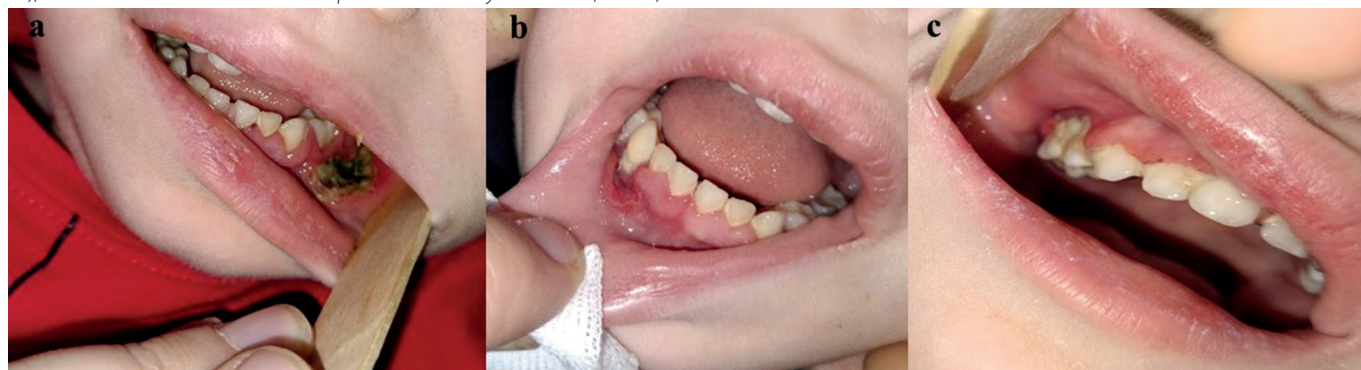
Opis kauzistického prípadu

Chlapec sa narodil z prvej sledovanej gravidity. Od 28. týždňa tehotenstva bol pozorovaný oligo a neskôr anhydramnion. Pôrod bol realizovaný sekciou v 36. týždni gravidity a pôrodná hmotnosť bola nízka (1 600 g, norma 2 200 – 2 900 g). Na ultrasonografickom vyšetrení obličiek bola opísaná komplexná vývojová chyba CAKUT (Congenital Anomalies

of the Kidney and Urinary Tract) – multicystická dysplázia ľavej obličky, cystická dysplázia pravej obličky s dilatáciou dutého systému 2. stupňa. Od narodenia dominovali v laboratórnych parametroch prejavy chronického renálneho zlyhávania s postupnou progresiou. V priebehu ďalších 3 rokov bol pacient zaradený do chronického dialyzačného programu (peritoneálna dialýza) a po splnení všetkých podmienok bol vo veku 3,5 roka úspešne transplantovaný na zahraničnom pracovisku (Pediatrická klinika 2. lekárskej fakulty UK a Fakultní nemocnice v Motole). Darcom obličky bol otec pacienta. Primárny nástup funkcie štep bol promptný a ďalšie obdobie po transplantácii bolo bez komplikácií. Imunosupresívna liečba pozostávala z kortikoidov, kalcineurínového inhibítora (takrolimus) a MMF.

Štyri mesiace od transplantácie boli rodičmi referované 2 aftózne lézie v dutine ústnej. Pacient bol nepokojný, menej pil a mal zníženú chuť do jedla (bolestivé prehĺtanie). V tomto období bola koncentrácia takrolimu 6,5 µg/l, MMF sa podával v dávke 430 mg/m² (povrch tela 0,58 m²) dvakrát denne, spolu s prednizónom 5 mg denne. Na afty bola aplikovaná lokálna liečba (bylinný prípravok na báze klinčekov, ochranný gél, antiseptikum s analgetickým účinkom), ale bez jednoznačného efektu. Pre zhoršovanie nálezu (progredujúca tvorba ulcerácií) a tvorbu nových aftózných ložísk bol realizovaný ster z ulcerácie a do liečby boli pridávané antibiotiká (cefalosporín 2. generácie) a antimykotiká (flukonazol) v perorálnej forme. Kultivačné vyšetrenie z ulcerácie nepotvrdilo prítomnosť patogénnej mikroflóry. Vyšetrenie na prítomnosť vírusov z krvi (PCR diagnostika – CMV, EBV, HSV 1, 2, BKV) bolo negatívne. Sérologické vyšetrenie na prítomnosť protilátok v krvi (CMV, EBV, HSV 1, 2) v triede IgM a IgG bolo negatívne. U pacienta bola pozorovaná aj monoizotopová hypogamaglobulinémia (IgG 2,98 g/l; referenčná hodnota 5,4 – 18,2 g/l, IgA 0,303 g/l; referenčná hodnota 0,210 – 2,910 g/l). Aj napriek liečbe (antibiotiká, antimykotiká, lokálna liečba – ochranný gél, antiseptikum s analgetickým účinkom) nedochádzalo k zlepšeniu stavu. Mesiac od začiatku problémov boli v dutine ústnej prítomné 3 hlboké ulcerácie (Obr. 1) a stomatitída. V ranných hodinách boli intermitentne referované febrílie do 38,5°C s dobrou reakciou na antipyretiká. V laboratórnych parametroch bol zaznamenaný vzostup zápalovej aktivity (C-reaktívny proteín 55 mg/l; referenčná hodnota 0 – 5 mg/l), v krvnom obraze neboli zaznamenané patologické hodnoty, dusíkaté látky boli v norme. Pretrvávalo nechutenstvo, nižší príjem tekutín a nepokoj. Po dôklad-

Obr. 1. a: hlboká ulcerácia so stomatitídou v dolnom zubeľadí vľavo aj s nekrózou; b: ulcerácia v dolnom zubeľadí vpravo s obnaženým krčkom (zub 83); c: ulcerácia v hornom zubeľadí vpravo s obnaženým krčkom (zub 54)



Obr. 2. a: zvyšková ulcerácia v hornom zboradí vpravo 7 dní po vysadení liečby MMF, mierne obnaženie krčka (zub 54); b: orálna ulcerácia v dolnom zboradí vpravo 7 dní po vysadení liečby MMF, zmiernenie lokálneho edému a začervenania, obnaženie krčka (zub 83)



nom zvážení všetkých klinických a laboratórnych nálezov a realizácií širokej diferenciálno-diagnostickej rozvahy bol stav hodnotený ako možný vývoj ulceróznej stomatitídy pri liečbe MMF. Po konzultácii s transplantacným centrom bola liečba MMF ukončená a do liečby bol indikovaný azatioprin. V priebehu prvých 3 dní bolo pozorované zmierenie bolestivosti ulcerácií, do 7 dní došlo k výraznému zlepšeniu lokálneho nálezu (zacelenie ulcerácií, zmiernenie lokálneho edému a začervenania) (Obr. 2) a do 14 dní došlo k ich úplnému vyhojeniu.

Diskusia

Vo všeobecnosti sa orálne ulcerácie klinicky prejavujú ako výrazne bolestivé lézie rôznych veľkostí a tvarov, od plytkých až po hlboké ulcerácie, s edémom a zápalovým lemom v okolí (10). Hoci môžu výrazne ovplyvniť kvalitu života a pri ich nesprávnej liečbe prispievať k chronickým problémom s výživou, často sú samotnými pacientmi, ale aj zdravotníkmi pracovníkmi ignorované (12). Najčastejšou príčinou u príjemcov transplantovaných orgánov je infekcia spôsobená HSV 1, 2, CMV a plesňami. Sérologické vyšetrenie preukáže prítomnosť protilátok v triede IgM. Pri PCR diagnostike sú prítomné kópie CMV (1, 2). U nášho pacienta sme vylúčili ako príčinu orálnych ulcerácií HSV 1, 2 (IgM HSV 1, 2 v sére boli negatívne), CMV (PCR kópie CMV v krvi boli negatívne) a plesňovú infekciu (ster z ulcerácie bol negatívny). Aplikovaná imunosupresívna liečba a rozvoj sekundárnej imunodeficiencie navyše zvyšuje riziko vzniku týchto infekcií (8).

V odbornej literatúre bolo zatiaľ publikovaných niekoľko kazuistík týkajúcich sa vzniku orálnych ulcerácií spôsobených MMF u dospelých príjemcov transplantovaných orgánov (4, 9, 12, 13, 14). U detí sú takéto publikácie sporadické (15). Lokálny nález v dutine ústnej je totožný ako pri orálnych ulceráciách vyvolaných infekciou, a preto je ich odlišenie takmer nemožné (4, 15).

Zatiaľ neboli identifikované presné mechanizmy, ktorými MMF indukuje orálne ulcerácie u pacientov po transplantácii. Z možných patomechanizmov ich vzniku sa udáva infekcia spôsobená oportúnnymi kmeňmi baktérií, vírusov a húb pri súčasnej kombinovanej imunosupre-

sívnej liečbe s rozvojom ťažkej imunodeficiencie. MMF inhibuje proliferáciu T- a B-lymfocytov, čím môže spôsobiť získanú alebo sekundárnu hypogamaglobulinémiu a tým zvyšovať riziko infekcie (16). U nášho pacienta bola prítomná monoizotopová hypogamaglobulinémia pred a aj prvé mesiace po transplantácii obličky. Koncentrácia IgG sa pohybovala okolo 2,98 g/l. K jej vzniku pred samotnou transplantáciou prispievala aj dialyzačná liečba (peritoneálna dialýza môže spôsobovať straty Ig) a malnutícia. Po transplantácii mohla byť ďalej potencionovaná aj podávaním MMF. Substitučné podávanie imunoglobulínov bolo zvažované v období pred transplantáciou, ale aj z dôvodu potrebného očkovania živými vakcínami nebolo indikované. Substitúcia v období vzniku ulcerácií bola zvažovaná, ale indikovaná nakoniec nebola. Po vysadení MMF sa postupne koncentrácia IgG v sére upravila (IgG 9,2 g/l). Druhý patomechanizmus predpokladá súvis s antiproliferatívnymi a cytotoxickými vlastnosťami kyseliny mykofenolovej na sliznicu dutiny ústnej (11, 17). Práve tento patomechanizmus by mohol byť príčinou, keďže po vysadení MMF dochádza k rýchlemu a úplnému vymiznutiu lézií v priebehu dvoch týždňov (4, 9, 12, 13). Maximálne vymiznutie ulcerácií bolo pozorované do šiestich týždňov (12, 18). Naše klinické zistenia sú podobné. Po vynechaní MMF došlo v priebehu 14 dní k úplnému vymiznutiu lézií.

Vplyv dávky MMF na vznik ulcerácií bol tiež v literatúre diskutovaný (4, 9, 12, 13). Odporúčaná dávka MMF je pre pediatrických pacientov vo veku od 2 do 12 rokov po transplantácii obličky 600 mg/m² podávaná perorálne dvakrát denne. Maximálna denná dávka je 2 g, pričom dávka 1 g dvakrát denne sa môže predpísať iba pacientom s povrchom tela väčším ako 1,5 m² (7, 19). U nášho pacienta bola dávka MMF 250 mg dvakrát denne (430 mg/m², povrch tela 0,58 m²).

Dávka MMF je fixná. Expozícia MMF sa líši medzi jednotlivými pacientmi, ako pri väčšine imunosupresív. Farmakokinetika je komplexná a ovplyvnená viacerými faktormi, ku ktorým patrí funkcia obličiek a pečene, plazmatická koncentrácia albumínu a súčasné užívanie ostatných imunosupresív. Hoci sa v súčasnosti liečba väčšiny imunosupresív riadi podľa ich cieľových koncentrácií v krvi, meranie

koncentrácií kyseliny mykofenolovej v krvi nie je štandardným vyšetrením. Technika merania MMF je zložitá a riadi sa pomocou plochy vymedzenej pod krivkou koncentrácie v čase (AUC – Area Under the Curve). Vyššia expozícia je spojená s rizikom nežiaducich účinkov a nižšia expozícia je naopak spojená s rizikom akútnej rejeckie (19). U nášho pacienta sa koncentrácie MMF v čase nemerali, pretože na Slovensku nebola v tomto období táto metodika dostupná a transport vzoriek do transplantáčného centra (Praha – Motol) bol logisticky a prakticky komplikovaný. Vyšetrená bola len aktuálna koncentrácia kyseliny mykofenolovej v plazme, ktorá bola v referenčnom pásme (3,6 mg/l, referenčná hodnota 1,5 – 5 mg/l).

V porovnaní s dospelými pacientmi sa u detí vyskytujú niektoré nežiaduce reakcie (hnačka, sepsa, leukopénia, anémia a infekcia) s vyššou frekvenciou (18). Spomenuté nežiaduce účinky sa vyskytli častejšie najmä u detí vo veku do 6 rokov (8).

Pri stanovení diagnózy orálnych ulcerácií spôsobených MMF sú v odbornej literatúre uvádzané viaceré opatrenia, ako zníženie dávky MMF (3), vysadenie liečby MMF s výmenou za azatioprin (4, 9, 10, 11), prípadne použitie mykofenolátu sodného, ktorý má odlišnú farmakokinetiku s lepšou absorpciou v neutrálnom pH v tenkom čreve (18). Rozhodnutie, ktoré opatrenie je pre pacienta vhodné, je prísne individuálne a závisí od viacerých faktorov (anamnéza, stav štepu, rozhodnutie transplantáčného centra) (20).

LITERATÚRA

1. Ito K, Okuno T, Sawada A, et al. Recurrent aphthous stomatitis caused by cytomegalovirus, herpes simplex virus, and candida species in a kidney transplant recipient: a case report. *Transplant Proc.* 2019;51:993-997.
2. Lima RB, Santos PS, Malafronte P, Muller H, Caiaffa-Filho HH, Sens YA. Oral manifestation of cytomegalovirus associated with herpes simplex virus in renal transplant recipient. *Transplant Proc.* 2008;40(5):1378-1381.
3. Almeslet A. Mycophenolate Mofetil-Induced Aphthous Stomatitis After Kidney Transplant: A Clinical Case Report. *Cureus.* 2023;15(12): e50811.
4. Asare K, Gatzke CB. Mycophenolate-induced oral ulcers: Case report and literature review. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(7):523-528.
5. de Oliveira MA, Martins E, Martins F, et al. Clinical presentation and management of mTOR inhibitor-associated stomatitis. *Oral Oncol.* 2011;47(10):998-1003.
6. Jungtraithmayr TC, Wiesmayr S, Staskewitz A, et al. Five-year outcome in pediatric patients with mycophenolate mofetil-based renal transplantation. *Transplantation.* 2007;83(7):900-905.
7. Tönshoff B. Immunosuppressive therapy post-transplantation in children: what the clinician needs to know. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(2):139-154.
8. Tönshoff B, David-Neto E, Ettenger R, et al. Pediatric aspects of therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in renal transplantation. *Transplantation Reviews* 2011;25(2):78-89.
9. Gaied H, Bacha MM, Mesbahi T, et al. Mycophenolate Mofetil-induced Oral Ulcerations in a Kidney Transplant Recipient. *Curr Drug Saf.* 2020;15(1):73-76.
10. Tenório JR, Tuma M, Martins F, et al. Diagnosis and management of oral ulcerations associated with mycophenolate mofetil in kidney transplantation. *Spec Care Dentist.* 2020;40:605-610.

Záver

Výskyt orálnych ulcerácií je diagnostickou výzvou u príjemcov transplantovaných orgánov. Môžu výrazne ovplyvniť kvalitu života a pri ich nesprávnej liečbe môžu prispievať k chronickým problémom s výživou. Určenie príčiny je nevyhnutné pre okamžitý a účinný spôsob ich liečby. V diferenciálnej diagnostike treba vylúčiť nielen infekčné a nádorové ochorenia, ale aj nežiaduci účinok imunosupresív, hoci ich vplyv je zdanlivo zriedkavejší.

Táto kazuistika dokumentuje prípad výskytu stomatitídy a orálnych ulcerácií spôsobenej MMF u pacienta po transplantácii obličky. Mykofenolát mofetil je síce jednoznačnou, ale pomerne vzácnou príčinou orálnych ulcerácií. Hoci má vo všeobecnosti vysokú znášanlivosť, tieto nežiaduce účinky môžu do značnej miery ovplyvniť kvalitu života pacienta a tým aj samotný prínos liečiva.

Hlavné body pre klinickú prax:

- poukázanie na súvislosť medzi podávaním MMF a výskytom stomatitídy a ulcerácií v dutine ústnej u detí v klinickej praxi lekára a farmaceuta,
- lokálny nález stomatitídy a ulcerácií vyvolaný MMF je totožný ako pri orálnych ulceráciách vyvolaných infekciou, a preto je ich odlišenie takmer nemožné, čo si vyžaduje dôslednú diferenciálnu diagnostiku,
- edukácia pacienta a jeho rodičov v správnej interpretácii ťažkostí ošetrojúcemu personálu (lekár, farmaceut, zdravotná sestra).

11. Seeman T. Immunosuppressive Management of Pediatric Kidney Transplant Recipients. *Curr Pharm Des.* 2020;26:3451-3459.
12. Apostolou T, Tsagalis G, Koutroubas G, et al. Mycophenolate mofetil and oral ulcerations. *Transplantation.* 2004;77:1911-1912.
13. Plana-Pla A, Solé LC, Garcia AB, Valdemoros RL. Mycophenolate mofetil-induced mouth ulcers in a kidney transplant patient: Case report and literature review. *Nefrologia (Engl Ed).* 2019;39(1):80-83.
14. Naranjo J, Poniachik J, Cisco D, et al. Oral ulcers produced by mycophenolate mofetil in two liver transplant patients. *Transplant Proc.* 2007;39(3):612-614.
15. Mahdavi M, Hejri GM. Oral Ulcerations Induced by Mycophenolate Mofetil Following Cardiac Transplant. *Exp Clin Transplant.* 2016;14(5):584-585.
16. Barbat F, Marrani E, Volpi B, et al. Mycophenolate mofetil-induced hypogammaglobulinemia and infectious disease susceptibility in pediatric patients with chronic rheumatic disorders: a monocentric retrospective study. *Eur J Pediatr.* 2022;181(9):3439-3448.
17. Garrigue V, Canet S, Dereure O, et al. Oral ulcerations in a renal transplant recipient: a mycophenolate mofetil-induced complication? *Transplantation.* 2001;72:968-969.
18. Weng RR, Foster CE 3rd, Hsieh LL, Patel PR. Oral ulcers associated with mycophenolate mofetil use in a renal transplant recipient. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68(7):585-588.
19. Tett SE, Saint-Marcoux F, Staatz CE, et al. Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure. *Transplant Rev (Orlando).* 2011;25(2):47-57.
20. Kiberd BA, Lawen J, Fraser AD, et al. Early adequate mycophenolic acid exposure is associated with less rejection in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:1079-1083.
21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-155.