

GRZYBICZE POWIKŁANIA ZAKAŻEŃ UKŁADU ZASTAWKOWEGO U DZIECI Z WODOGŁOWIEM WRODZONYM

JOANNA KUPŚ, TERESA WOŹNIAKOWSKA-GĘSICKA, WOJCIECH GRZEGORCZYK
I BOGDANA BOROWSKA-RYBUS

III Klinika Pediatrii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

ABSTRACT. Mycotic complications of shunt infection in children with primary hydrocephalus. Recently, the incidence of fungal infections in children, including children with shunt-dependent hydrocephalus, has increased. The analysis comprised 8 children treated in the III Clinic of Pediatrics of ICZMP during the period of 12 months (12% of all infectious complications of the shunt system).

The clinical picture of fungal infection included symptoms of shunt dysfunction: febrile conditions, vomiting, distress and loss of appetite. The most common pathogens isolated from the cerebro-spinal fluid were fungi from the *Candida* species. Mean value of pleocytosis in the cerebro-spinal fluid was 812 cell/ μ l, and mean protein concentration was 311 mg/dl. Treatment consisted of monotherapy with Diflucan, monotherapy with Ancotil or combined treatment with Ancotil and Amphotericine B. The drugs were administered intravenously and intraventricularly after removal of the shunt and application of external drainage. Sterility of cerebro-spinal fluid was obtained in the shortest time with the use of Ancotil. Prophylactic application of antifungal drugs decreases the frequency of infections in children with shunt-dependent hydrocephalus.

Key words: mycotic complications, primary hydrocephalus, shunt infection,

WSTĘP

Spośród 50000–250000 opisanych gatunków grzybów mniej niż 200 wywołuje choroby u ludzi. Zarodniki i części wegetatywne grzybní dostają się do ustroju różnymi drogami: pokarmową, inhalacyjną, tj. wziewną (powietrzno-kropelkową, powietrzno-pyłkową), płciową oraz przez uszkodzoną błonę śluzową, rogówkę lub skórę, zaś w szczególnych okolicznościach – bezpośrednio do krwi i narządów wewnętrznych w czasie zabiegów hemodializy, dializy otrzewnowej lub operacji chirurgicznych (Richardson i wsp. 1995, Zaremba 1997, Krajewska-Kułak i wsp. 2000, Batura-Gabryel 2001).

Grzybice w zależności od początkowego miejsca zakażenia można podzielić na 3 podstawowe grupy. Podział ten wyróżnia grzybice powierzchowne, czyli ograniczone do zewnętrznej warstwy skóry, paznokci, włosów i błon śluzowych, grzybice podskórne, obejmujące skórę właściwą, tkanki podskórne i kości oraz grzybice układowe, które mogą dotyczyć wielu narządów,

najczęściej jednak ograniczone są do płuc, chociaż ostatnio zwiększa się liczba przypadków o innym umiejscowieniu, np. układ nerwowy, moczowo-płciowy, układ krążenia, kostny, pokarmowy i narządy zmysłów.

Zakażenia grzybicze mogą mieć postać inwazji jednoogniskowych lub wieloogniskowych, przy czym te ostatnie mogą przebiegać bez fungemii, kiedy grzyb nie przekracza bariery błon śluzowych i skóry (90% przypadków) lub z fungemią, kiedy zarodniki grzybów stwierdza się we krwi (10% przypadków) (Batura-Gabryel 2001).

Znaczna większość grzybic narządowych i układowych dotyczy osób z upośledzoną odpornością, zarówno wrodzoną jak i nabytą. Ponadto infekcjom grzybiczym sprzyja długi okres pobytu w szpitalu, zabiegi chirurgiczne, odżywianie parenteralne, drenaż naczyń, zwłaszcza centralnych. Obok wymienionych czynników ryzyka na inwazję grzybiczą mają również wpływ cechy patogenności grzyba, wśród których główną rolę wydaje się mieć przyleganie do nabłonków i produkcja enzymów proteolitycznych (Januszkiewicz 1993, Batura-Gabryel 2001, Borst i wsp. 2001).

W latach 1975–1990 zaobserwowano wzrost liczby grzybiczych zakażeń szpitalnych. Według danych amerykańskich odsetkowy udział infekcji grzybiczych w ogólnej liczbie zakażeń szpitalnych wzrósł z 6% w 1980 roku do 10,4% w 1990 roku, w tym z 5,4% do 9% wzrosła liczba fungemii (Krajewska-Kułał i wsp. 2000).

Na podstawie badań przeprowadzonych w jednym ze szpitali w Gdańsku wykazano, że zakażenia grzybicze występują również często na oddziałach pediatrycznych. Stwierdzono, że grzyby z rodzaju *Candida* są czynnikiem etiologicznym posocznic u około 7,4% hospitalizowanych dzieci. Do czynników sprzyjających rozwojowi infekcji grzybiczych u hospitalizowanych dzieci należą hiperalimentacja, antybiotykoterapia, cewnikowanie dużych naczyń żylnych, intubacja i cewnikowanie pęcherza moczowego. Szczególnie podatne na zakażenia grzybicze są dzieci z niską masą urodzeniową, a częstość fungemii ocenia się u nich na około 1,6–4,5%. Częstym i najcięższym powikłaniem fungemii u noworodków jest zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (27–59%) (Kulczycki 1998, Krajewska-Kułał i wsp. 2000).

Zmiany grzybicze OUN mogą występować pod postacią zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia mózgu, mikroropni, ziarniniaków, rozsia-nych ognisk martwicy, zmian zakrzepowych i zajęcia wyściółki komór. Kliniczny przebieg drożdżakowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych jest mało charakterystyczny, skąpoobjawowy, przebiegający z okresami nawrotów i zaostrzeń co stwarza duże trudności diagnostyczne, terapeutyczne i prognostyczne. W większości przypadków rozpoznanie ustala się w wyniku badania sekcyjnego, rzadko przyżyciowo. Bardzo często pierwszym objawem inwazji grzybiczej OUN jest wodogłowie.

Szczególną grupę ryzyka stanowią pacjenci z zastawką komorowo-otrzewnową implantowaną z powodu wodogłowie wewnętrznego. Czynnikiem pre-

dysponującymi do tego powikłania są dodatkowe infekcje bakteryjne, ponowny zabieg neurochirurgiczny i powikłania ze strony przewodu pokarmowego (perforacja jelit) (Chiou i wsp. 1994; Sanchez-Portocarrero i wsp. 1994a, b; Montero i wsp. 2000; Murphy i wsp. 2000).

Rozpoznanie grzybicy ośrodkowego układu nerwowego ustala się na podstawie zmian w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz na stwierdzeniu obecności komórek grzybów w preparatach bezpośrednich i w hodowli z płynu mózgowo-rdzeniowego. Uważa się, że wykrycie grzybów w hodowli krwi i moczu powinno nasuwać podejrzenie zajęcia OUN, nawet przy negatywnych posiewach płynu mózgowo-rdzeniowego (Bako i wsp. 1995, Pawlik i Macura 1998).

W ostatnich latach nastąpił znaczny postęp w rozwoju metod serologicznych stosowanych w diagnostyce grzybic. Diagnostyka serologiczna obejmuje wykrywanie przeciwciał antygrzybiczych i określenie ich ilości poprzez podanie miana, wykrywanie antygenów grzybowych oraz kompleksów antygen-przeciwciała. Badania serologiczne, wykrywające przeciwciała antygrzybicze, mają istotne znaczenie w diagnozowaniu chorych z prawidłowo funkcjonującym układem immunologicznym. U pacjentów z zaburzeniami odporności powinny być wykonywane badania serologiczne, pozwalające na wykrycie w płynach ustrojowych antygenów i metabolitów grzybowych (Budak 1998).

Odkrycie w 1983 roku przez K. Mullisa reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) okazało się przełomowe dla wielu dziedzin biologii i medycyny, w tym również w diagnostyce grzybic. Metody wykorzystujące PCR dają odpowiedź na poziomie genomu, a zatem są najbardziej swoiste. Ponadto wymagają minimalnych, często nawet nanogramowych ilości materiału. Ich kolejną zaletą jest szybkie uzyskanie wyniku (kilka godzin) umożliwiające natychmiastowe wdrożenie właściwego leczenia. Zastosowanie metody PCR zwiększa liczbę dodatnich posiewów krwi z 21% do 34% (Macura 1998, Reiss i wsp. 1998, Borst i wsp. 2001).

Leczenie zakażeń grzybiczych powinno cechować się dużą skutecznością kliniczną potwierdzoną ujemnymi wynikami badań mikologicznych i niskim odsetkiem nawrotów oraz krótkim czasem leczenia przy braku objawów ubocznych i interakcji z innymi powszechnie stosowanymi lekami (Maleszka i Baran 2000).

Celem pracy była ocena częstości występowania, przebiegu klinicznego i wyników leczenia zakażeń grzybiczych ośrodkowego układu nerwowego u dzieci z wodogłowie wewnętrznym zaopatrzonym zastawką komorowo-otrzewnową.

MATERIAŁ I METODY

Analiza dotyczy 8 dzieci z wodogłowie wewnętrznym (5 dziewczynek i 3 chłopców) w wieku od 1 miesiąca do 4 lat i 6 miesięcy (średni wiek 12,5

miesiąca), u których wyizolowano grzyby w hodowli płynu mózgowo-rdzeniowego *in vitro*.

U wszystkich analizowanych dzieci pobierano płyn mózgowo-rdzeniowy w ilości 3–5 ml drogą nakłucia zastawki komorowo-otrzewnowej lub jej upustu z dokomorowego drenażu zewnętrznego. Próbkę płynu mózgowo-rdzeniowego odwirowano, a z uzyskanego osadu wykonywano posiew mikologiczny na klasycznych podłożach.

U wszystkich dzieci analizowano czynniki ryzyka grzybiczego zakażenia ośrodkowego układu nerwowego, czas od momentu wystąpienia klinicznych objawów zakażenia do ustalenia rozpoznania oraz objawy podmiotowe i przedmiotowe grzybiczej infekcji. Ponadto oceniano cytozę, zawartość białka i glukozy w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz zachowanie się wskaźników zapalnych (leukocytoza i białko C-reaktywne) na początku choroby i po zakończeniu leczenia przeciwgrzybiczego.

Analizie poddano również skuteczność terapii przeciwgrzybiczej, oceniając czas od momentu włączenia leczenia przeciwgrzybiczego do uzyskania wyjałowienia płynu mózgowo-rdzeniowego oraz objawy uboczne stosowanych leków antymikotycznych.

WYNIKI

W okresie 12 miesięcy (tj. od 01.01.1996. do 31.12.1996.) w III Klinice Pediatrii hospitalizowano 8 dzieci z wodogłowiem wewnętrznym powikłanym grzybiczym zakażeniem układu zastawkowego. Dzieci te stanowiły 1,3% ogółu pacjentów leczonych w naszej Klinice w analizowanym okresie czasu, natomiast częstość występowania grzybiczego zakażenia ośrodkowego układu nerwowego u dzieci z wodogłowiem wewnętrznym wynosiła około 12%.

Analizowane dzieci w okresie noworodkowym lub wczesnoniemowlęcym miały wszczepioną zastawkę komorowo-otrzewnową z powodu wrodzonego wodogłowia wewnętrznego.

Analizując ewentualne czynniki ryzyka wystąpienia grzybiczej infekcji układu zastawkowego ustalono: u 3 dzieci wcześniactwo i związany z nim długotrwały pobyt w oddziale IOM, u 2 dzieci towarzyszącą przepuklinę oponowo-rdzeniową odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa, u jednego dziecka brzuszne powikłania w postaci zapalenia otrzewnej, u jednego wielokrotne wymiany zastawki komorowo-otrzewnowej z powodu jej dysfunkcji i również u jednego dziecka długotrwałą infekcję bakteryjną ośrodkowego układu nerwowego.

Bezpośrednie powody przyjęcia do Kliniki analizowanych dzieci to: u czworga objawy dysfunkcji zastawki komorowo-otrzewnowej (wymioty, uwypuklenie ciemienia przedniego, powiększenie obwody głowy), stany podgorączkowe u 1 dziecka, objawy infekcji w przebiegu drenu dootrzewnowego również u 1 dziecka, zaś 2 dzieci zostało przeniesionych ze szpitali rejonowych:

jedno z oddziału chirurgicznego, gdzie leczone było z powodu zapalenia otrzewnej, drugie z oddziału pediatrycznego, gdzie przebywało z powodu bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.

Czas ustalenia rozpoznania od momentu wystąpienia pierwszych objawów grzybiczej infekcji układu zastawkowego wynosił od 2 tygodni do 5,5 miesiąca (średnio około 5 tygodni).

Przebieg kliniczny grzybiczego zakażenia układu zastawkowego w analizowanej grupie dzieci był raczej łagodny, u 7 dzieci w obrazie chorobowym dominowały stany podgorączkowe, niepokój, gorsze łaknienie i wymioty. Jedno dziecko było w stanie wybitnie ciężkim, głęboko nieprzytomne z cztero-kończynowym spastycznym niedowładem.

Badanie mikologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego wykazało u 4 dzieci grzyby *Candida albicans*, u 3 *Candida parapsilosis*, a u 1 dziecka *Candida* sp. Pleocytoza w płynie mózgowo-rdzeniowym wahała się od 27 do 3350 komórek/ μ l (średnio 812 komórek/ μ l), a stężenie białka od 15 do 1150 mg/dl (średnio 331 mg/dl). Poziom glukozy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 6 pacjentów mieścił się w granicach normy, zaś u 2 był obniżony i wynosił odpowiednio 2 i 13 mg/dl. U 6 dzieci w rozmazie płynu mózgowo-rdzeniowego przeważały komórki limfocytoidalne (od 38% do 86%), u 2 pacjentów stwierdzono przewagę komórek monocytoidalnych i wielojądrzastych. Analiza niektórych wykładników stanu zapalnego wykazała podwyższone wartości białka C-reaktywnego u 2 pacjentów (odpowiednio wynosiły 0,9 mg/dl i 1,2 mg/dl), zaś u czterech podwyższoną leukocytozę w granicach od $13,19 \times 10^3/\mu$ l do $16,30 \times 10^3/\mu$ l.

U wszystkich dzieci po ustaleniu rozpoznania grzybiczego zakażenia układu zastawkowego włączono leczenie przeciwgrzybicze zgodne z mikogramem. U 7 dzieci usunięto zastawkę komorowo-otrzewnową i implantowano zewnętrzny drenaż dokomorowy. U jednego dziecka zastawkę komorowo-otrzewnową, ze względu na brak zgody rodziców, usunięto dopiero po 3 tygodniach stosowania leczenia przeciwgrzybiczego.

U większości dzieci z grzybiczym zakażeniem układu zastawkowego w leczeniu stosowano monoterapię flukonazolem (Diflucan), podawanym w dawce 6 mg/kg c.c $1 \times$ /dobę w godzinnym wlewie dożylnym i jednocześnie dokomorowo w ilości 2 mg. Tylko u 2 pacjentów (*Candida* spp. i *Candida albicans*) w wyniku monoterapii flukonazolem uzyskano wyjałowienie płynu mózgowo-rdzeniowego, normalizację pleocytozy oraz stężenia białka, co umożliwiło wszczepienie zastawki komorowo-otrzewnowej odpowiednio po 6 i 4 tygodniach leczenia. U 4 dzieci, u których nie było efektu terapeutycznego zastosowano inne leki przeciwgrzybicze. I tak u 3 z nich (w 2 przypadkach zakażenie *Candida parapsilosis*, a w 1 przypadku *Candida albicans*) do leczenia włączono 5-fluorocytozynę (Ancotil) w dawce 200 mg/kg c.c./dobę podawaną we wlewach dożylnych co 6 godzin i jednocześnie dokomorowo w dawce 10–15 mg $1 \times$ /dobę. Ustąpienie objawów grzybiczej inwazji ośrodkowego

układu nerwowego, skutkujące implantacją zastawki komorowo-otrzewnowej, nastąpiło odpowiednio w 3, 12 i 5 tygodniu stosowania Ancotilu. U 1 dziecka, opornego na leczenie flukonazolem zastosowano terapię skojarzoną amfoterycyną B (Fungizone), podawaną w powolnym wlewie dożylnym $1 \times / \text{dobę}$ w dawce 1 mg/kg c.c. i 5-fluorocytocyną stosowaną dożylnie i dokomorowo. Leczenie skojarzone kontynuowano przez okres 4 tygodni aż do ustąpienia zakażenia grzybiczego.

U pozostałych 2 z 8 analizowanych pacjentów nie stosowano flukonazolu. U jednego dziecka od momentu rozpoznania infekcji grzybiczej (*Candida parapsilosis*) w leczeniu zastosowano 5-fluorocytocynę we wlewach dożylnych i dokomorowo, w dawkach jak wyżej, zaś u drugiego dziecka (*Candida albicans*) terapię skojarzoną amfoterycyną B dożylnie i flukonazolem dożylnie i dokomorowo. Czas, w jakim uzyskano wyjałowienie płynu mózgowo-rdzeniowego, wynosił odpowiednio 3 i 8 tygodni.

U żadnego dziecka nie obserwowano objawów ubocznych stosowanego leczenia przeciwgrzybiczego.

DYSKUSJA

Zakażenie układu zastawkowego u pacjentów z wodogłowiem wewnętrznym stanowi poważny problem kliniczny. Najczęściej obserwuje się zakażenia bakteryjne, ale często występują również infekcje grzybicze. Wg Chiou i wsp. (1994) grzyby są odpowiedzialne za około 17% zakażeń ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów z implantowaną zastawką komorowo-otrzewnową. W badaniach własnych grzybicze zakażenie układu zastawkowego rozpoznano u około 12% dzieci z wodogłowiem wewnętrznym.

Grzybicze infekcje układu nerwowego nie są częste. Zwykle mają one charakter zakażeń wtórnych, pierwotne infekcje układowe są dużą rzadkością. Czynnikiem ułatwiającym przeniknięcie chorobotwórczego drobnoustroju przez barierę krew – mózg są zaburzenia funkcji immunologicznych żywiciela. Szereg przyczyn prowadzących do rozwoju zmian grzybiczych w ośrodkowym układzie nerwowym ma charakter jatrogenny. Wymienić tu należy: długotrwałą antybiotykoterapię zmieniającą równowagę ekologiczną między bakteriami a grzybami w układzie pokarmowym i oddechowym żywiciela, immunosupresję stosowaną w leczeniu chorób proliferacyjnych i u osób po przeszczepach narządów, radio- oraz kortykoterapię. Grzybice mogą być również przenoszone przez aparaturę używaną do intubacji, respiracji, cewniki donaczyniowe i dopęcherzowe (Shapiro i wsp. 1989, Kulczycki 1998). U dzieci z wodogłowiem wewnętrznym dodatkowym czynnikiem ryzyka może być ciężka choroba podstawowa, kolejne zabiegi neurochirurgiczne, powikłania ze strony przewodu pokarmowego (perforacja jelit, niedrożność zrostowa) oraz współistniejąca kandydoza błon śluzowych.

W analizowanej grupie dzieci czynnikami usposabiającymi było wcześniactwo oraz współistniejące wady rozwojowe wymagające zabiegów chirurgicznych i długotrwałego pobytu w szpitalu.

Powszechnie uważa się, że zabieg neurochirurgiczny sprzyja rozwojowi grzybiczego zakażenia na drodze krwiopochodnego rozsiewu lub zanieczyszczenia (Shapiro i wsp. 1989). Przebieg zakażenia może być różny, najczęściej rozwija się podostre zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, chociaż opisywane są przypadki przewlekłych infekcji z tworzeniem mikropni i ropni mózgu oraz ziarniniaków w układzie komorowym. Objawy kliniczne grzybiczej infekcji układu zastawkowego na ogół są skąpe i niejednoznaczne, a występujące okresy nawrotów i zaostrzeń, stwarzają duże trudności diagnostyczne, terapeutyczne i prognostyczne (Chiou i wsp. 1994, Bako i wsp. 1995).

Podobnie w naszych badaniach obserwowano skąpoobjawowy przebieg infekcji grzybiczej, co tłumaczy trudności z ustaleniem rozpoznania, zwłaszcza u dzieci hospitalizowanych wcześniej w innych ośrodkach. W obrazie klinicznym dominowały stany podgorączkowe, brak łaknienia, wymioty i niepokój; tylko u jednego dziecka przebieg choroby był wybitnie ciężki, z długotrwałą utratą przytomności, objawami zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i czterokończynowym niedowładem.

W ciągu ostatnich lat obserwuje się wzrost zakażeń grzybiczych u dzieci, w tym również u dzieci z wodogłowieciem zastawkozależnym. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym grzybic jest *Candida albicans*, rzadziej z płynu mózgowo-rdzeniowego izoluje się *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* lub *Candida* sp. Sprzyja temu kolonizacja drożdżaków, głównie jamy ustno-gardłowej i przewodu pokarmowego, która jest zjawiskiem częstym i dotyczy 10–15% populacji ludzkiej.

W badaniach własnych z płynu mózgowo-rdzeniowego izolowano wyłącznie grzyby z rodzaju *Candida*, przy czym u połowy dzieci były to *Candida albicans*.

Izolacja *Candida* z płynu mózgowo-rdzeniowego jest dość trudna. Ujemny wynik posiewu płynu mózgowo-rdzeniowego nie zawsze jest pewny, stąd w ustaleniu rozpoznania wskazane jest stosowanie dokładniejszych metod, np. poszukiwanie antygenów *Candida* w płynie mózgowo-rdzeniowym metodami immunoenzymatycznymi lub radioimmunologicznymi. Pewną wartość diagnostyczną mają również odczyny serologiczne wykrywające swoiste przeciwciała przeciwko *Candida* w płynie mózgowo-rdzeniowym. W przypadku zakażeń grzybami z rodzaju *Candida* wykrycie swoistych przeciwciał w mianie 1:160 i wyższym jest diagnostycznie znamienne i świadczy o rozwoju głębokiej kandydozy. Czułym testem wykrywającym swoiste przeciwciała dla antygenów polisacharydowych ściany komórkowej *Candida* jest hemaglutynacja bierna, która pozwala stwierdzić obecność zarówno przeciwciał klasy IgM, charakterystycznych dla wczesnego okresu zakażenia, jak i przeciwciał klasy IgG (Budak 1998a,b; Knoke i wsp. 2000).

Obserwowany w ostatnich latach wyraźny wzrost częstości zakażeń grzybiczych przyczynia się do poszukiwania coraz skuteczniejszych leków. Podstawowymi przyczynami utrudniającymi uzyskanie skutecznego leku przeciwgrzybiczego są: znaczne zróżnicowanie morfologiczne grzybów, czyli ich polimorfizm, budowa oraz skład błony i ściany komórkowej grzyba utrudniające wnikanie leków do wnętrza komórki grzyba, znaczna aktywność enzymatyczna grzybów, z czym wiąże się duża możliwość adaptacyjna do warunków środowiskowych ich bytowania, również w zmienionych pod wpływem stosowanego leczenia grzybów.

Mechanizm działania większości preparatów przeciwgrzybiczych jest ściśle związany z ich oddziaływaniem na ścianę komórkową grzyba, ale istnieją również leki wywierające wpływ na syntezę jego kwasów nukleinowych i łączące się z różnymi organellami komórkowymi (Richardson i Warnock 1995, Maleszka i Baran 2000).

W leczeniu grzybic ośrodkowego układu nerwowego zaleca się skojarzone leczenie amfoterycyną B z 5-fluorocytozyną, a w przypadku noworodków z grup ryzyka dołączenie trzeciego leku przeciwgrzybiczego, flukonazolu. Dotychczas brak jest jednoznacznych schematów postępowania u dzieci z zakażeniem układu zastawkowego. Większość autorów zaleca usunięcie zastawki komorowo-otrzewnowej i założenie zewnętrznego drenażu dokomorowego (Chiu i wsp. 1994, Murphy i wsp. 2000). Obserwacje własne wskazują, że taki sposób postępowania przyspiesza uzyskanie efektu terapeutycznego i winien być zalecany jako metoda z wyboru. Początkowa monoterapia flukonazolem podawanym dożylnie i dokomorowo spowodowała wyjałowienie płynu mózgowo-rdzeniowego jedynie u dwojga dzieci. Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie flukonazolu jako jedynego leku przeciwgrzybiczego w terapii zakażeń układu zastawkowego jest mało skuteczne. Lepsze efekty uzyskano stosując leczenie skojarzone amfoterycyną B i 5-fluorocytozyną lub monoterapię 5-fluorocytozyną.

Powszechnie stosowane leki przeciwgrzybicze mogą wywoływać liczne objawy uboczne ze strony przewodu pokarmowego w postaci nudności, wymiotów, biegunek, a także bóle i zawroty głowy oraz zaburzenia sercowo-naczyniowe, takie jak migotanie komór oraz zapalenie zakrzepowe żył w miejscu wstrzyknięć. Ponadto pacjenci leczeni amfoterycyną B narażeni są również na uszkodzenie nerek i supresyjne działanie leku na szpik kostny (Richardson i Warnock 1995, Maleszka i Baran 2000).

Nasze obserwacje wskazują na dobrą tolerancję dożylnych leków przeciwgrzybiczych; u żadnego z leczonych dzieci nie obserwowaliśmy objawów ubocznych stosowanej terapii.

U wszystkich pacjentów uzyskaliśmy wyjałowienie płynu mózgowo-rdzeniowego, co umożliwiło ponowne wszczęcie zastawki komorowo-otrzewnowej.

WNIOSKI

1. Częstość zakażeń grzybiczych układu zastawkowego u dzieci z wodogłowiem zastawkozależnym wynosi około 12%.
2. Najczęstszą przyczyną infekcji są grzyby z rodzaju *Candida*.
3. Przebieg grzybiczych zakażeń odzastawkowych jest raczej łagodny, a objawy mało charakterystyczne.
4. Najlepsze efekty terapeutyczne uzyskano stosując monoterapię Ancotilem lub terapię skojarzoną (Ancotil + Fungizone).
5. W celu zmniejszenia częstości powikłań grzybiczych wskazane jest osłonowe stosowanie leków antymikotycznych u dzieci z wodogłowiem zastawkozależnym przewlekłe leczonych antybiotykami z różnych powodów lub poddawanych zabiegom neurochirurgicznym.

LITERATURA

- Bako W., Ułasiński M., Kozak J., Landowska D. 1995. Grzybicze zakażenia ośrodkowego układu nerwowego wywołane przez *Candida albicans*. *Przegląd Pediatryczny* 25: 157–161.
- Batura-Gabryel H. 2001. Wybrane czynniki warunkujące występowanie grzybów rodzaju *Candida* u chorych z przewlekłymi chorobami układu oddechowego bez neutropenii. *Rozprawa habilitacyjna*. Poznań.
- Borst A., Leverstein-Van Hall M.A., Verhoef J., Fluit A.C. 2001. Detection of *Candida* sp. in blood cultures using nucleic acid sequence-based amplification (NASBA). *Diagnostic Microbiology Infections Diseases* 39: 155–160.
- Budak A. 1998a. Badanie ilościowe grzybów w materiałach klinicznych. W: *Zarys mikologii lekarskiej*. (Red. E. Baran), Volumed, Wrocław.
- Budak A. 1998b. Diagnostyka serologiczna grzybic. W: *Zarys mikologii lekarskiej*. (Red. E. Baran), Volumed, Wrocław.
- Chiou C.C., Wong T.T., Lin H.H., Hwang B., Tang R.B., Wu K.G., Lee B. 1994. Fungal infection of ventriculoperitoneal shunts in children. *Clinical Infectious Diseases* 19: 1049–1053.
- Januskiewicz J. 1993. Wybrane choroby zakaźne i pasożytnicze. W: *Vademecum diagnostyki i terapii*. (Red. R. Brzozowski), PZWL, Warszawa.
- Knoke M., Bernhardt H., Schulz K., Schroder G., Zimmermann K. 2000. Funguria and *Candida*-specific immunoglobulins in patients with systemic candidosis. *Mycoses* 43: 145–149.
- Krajewska-Kulak E., Lewko J., Rolka H., Łukaszuk C., Karczewski J., Niczyporuk W., Zachowicz A. 2000. Grzybicze zakażenia szpitalne – narastający problem. *Mikologia Lekarska* 7: 159–163.
- Kulczycki J. 1998. Grzybicze ośrodkowego układu nerwowego. W: *Zarys mikologii lekarskiej* (Red. E. Baran), Volumed, Wrocław.
- Macura A.B. 1998. Diagnostyka molekularna grzybic. W: *Zarys mikologii lekarskiej* (Red. E. Baran), Volumed, Wrocław.
- Maleszka R., Baran E. 2000. Lecznictwo mikologiczne w końcu dwudziestego wieku. *Mikologia Lekarska* 7: 47–55.
- Montero A., Romero J., Vargas J.A., Requeiro C.A., Sanchez-Aloz G., De Prados F., De la Torre A., Aragon G. 2000. *Candida* infection of cerebrospinal fluid devices: report of two cases and review of the literature. *Acta Neurochirurgica* 142: 67–74.
- Murphy K., Bradley J., James H.E. 2000. The treatment of *Candida albicans* shunt infections. *Child's Nervous System* 16: 4–7.
- Pawlik B., Macura A.B. 1998. Diagnostyka laboratoryjna w mikologii. W: *Zarys mikologii lekarskiej* (Red. E. Baran), Volumed, Wrocław.

- Reiss E., Tanaka K., Bruker G., Chazalet V., Coleman D., Debeauvais Hanazawa R., Latge J.P., Lortholary J., Makimura K., Morrison C.J., Murayama S.Y., Naoe S., Paris S., Sarfati J., Shibuya K., Sullivan D., Uchida K., Yamaguchi H. 1998. Molecular diagnosis and epidemiology of fungal infections. *Medical Mycology* 36 (Suppl 1): 249-257.
- Shapiro S., Javed T., Mealey J. Jr. 1989. *Candida albicans* shunt infection. *Pediatric Neuroscience* 15: 125-130.
- Richardson M.D., Warnock D.W. 1995. Grzybnice. Rozpoznawanie i leczenie. Springer, PWN, Warszawa.
- Sanchez-Portocarrero J., Martin-Rabadan P., Saldana C.J. 1994a. *Candida* cerebrospinal fluid shunt infection. *Diagnostic Microbiology Infections Diseases* 20: 33-40.
- Sanchez-Portocarrero J., Martin-Rabadan P., Saldana C.J., Perez-Cecilia E. 1994b. *Candida* cerebrospinal fluid shunt infection. Report of two new cases and review of the literature. *Diagnostic Microbiology Infections Diseases* 20: 33-40.
- Zaremba L. 1997. Zakażenia szpitalne. W: *Mikrobiologia lekarska* (Red. L. Zaremba), PZWL, Warszawa.