WIADOMOŚCI PARAZYTOLOGICZNE
T. 48 (4) 2002: 419–424

PREWALENCJA WIELOOGNISKOWYCH ZARAŻEŃ GRZYBAMI U CHORYCH Z PRZESZCZEPAMI NEREK PODDAWANYCH STAŁEJ IMMUNOSUPRESJI

ILONA KURNATOWSKA[1], WITOLD CHRZANOWSKI[1], FELIKS KACPRZYK[1], SYLWIA ZAMOJSKA[1] I ALICJA KURNATOWSKA[2]

[1] Klinika Nefrologii z Oddziałem Dializ Instytutu Medycyny Wewnętrznej, Uniwersytet Medyczny, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź; [2] Katedra Biologii i Parazytologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny, al. Kościuszki 85, 90-436 Łódź, E-mail: katbiol@poczta.onet.pl

ABSTRACT. Prevalence of multifocal fungal infections in patients undergoing permanent immunosuppresion after renal transplantation. The aim of the study was to estimate the prevalence of fungi in monofocal and multifocal infections in renal transplant recipients. 32 renal transplant recipients were examined for presence of fungi in genital organs, oral cavity and rectum. Fungal strains were recovered in 66 out of 96 samples (68.2% off all renal transplant recipients) in oral cavity (65.6%), rectum (37.5%) and genital organs (25.0%). Monofocal mycosis was found only in 21.9% of the patients. Multifocal infections occurred in 68.2% and contained ontocenoses of oral cavity and rectum (34.4%) the most frequently. Trifocal infection (genital organs – oral cavity – rectum) occurred in 12.5% of all examined renal transplant recipients. The following fungi were found: *Candida albicans* (31 strains), *C. glabrata* (5), *C. guilliermondii* (2), *C. krusei* (2), *Saccharomyces cerevisiae* (1).

Key words: fungal infections, renal transplant recipients

WSTĘP

Przeszczep nerki jest najskuteczniejszą metodą leczenia schyłkowej niewydolności nerek. Aby zahamować odpowiedź immunologiczną na alloprzeszczep i zapobiec jego odrzuceniu stosuje się leczenie immunosupresyjne. W fazie indukcji, bezpośrednio po przeszczepie, kiedy odpowiedź immunologiczna jest najsilniejsza podaje się wysokie dawki leków immunosupresyjnych, zaś po upływie 1–3 miesięcy rozpoczyna się faza podtrzymująca leczenie, która trwa przez cały czas funkcjonowania przeszczepu. Najszerzej stosowane są następujące grupy leków:

- hamujące transktypcję genów odpowiedzialnych za produkcję cytokin;
- inhibitory podziałów komórkowych.

Standardowo u pacjentów z przeszczepem nerki podaje się cyklosporynę A w dawce utrzymującej stężenie leku we krwi w granicach 150–200 mg/L,

Praca realizowana w ramach działalności statutowej Nr 503-127
The paper has been financed from statutory fund No 503-127

azathiprynę 1 mg/kg masy ciała oraz prednisolon 7,5–12,5 mg/d. Leki oraz ich dawki modyfikuje się w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, do których najczęściej należą supresja szpiku oraz hepatotoksyczność. Wśród powikłań leczenia immunosupresyjnego ważne miejsce zajmują zarażenia grzybami.

Celem pracy było określenie prewalencji grzybów wśród chorych po przeszczepach nerek oraz analiza wieloogniskowości tych inwazji.

MATERIAŁ I METODY

Badaniom poddano 32 pacjentów z przeszczepami nerek, wśród których było 19 kobiet (wiek: 26–59 lat) oraz 13 mężczyzn (wiek: 30–59 lat) pozostających pod stałą opieką Kliniki Nefrologii Instytutu Medycyny Wewnętrznej w Łodzi od chwili przeszczepu nerki (tj. 5–106 miesięcy). Standardowa immunosupresja stosowana była u 29 chorych (cyklosporyna A, azathipryna oraz prednisolon), 3 chorych otrzymywało ze względu na supresję szpiku tylko cyklosporynę A i prednisolon. Z dodatkowych czynników podwyższonego ryzyka zarażenia grzybami u dwóch chorych stwierdzano cukrzycę typu 2. oraz u jednego chorego raka jelita grubego, po radykalnym zabiegu chirurgicznym. W chwili badania u 29 pacjentów stężenia kreatyniny w surowicy krwi utrzymywały się w granicach normy, u 3 osób stwierdzano niewydolność nerek (kreatynina 4–5 mg%).

Materiały do badań mikologicznych były pobierane podczas rutynowej kontroli w Poradni Przyklinicznej, żaden chory nie był w tym czasie leczony antybiotykiem, ani też nie miał objawów infekcji uogólnionej. Badaniem mikologicznym objęto wszystkich omawianych chorych. Materiał pobierano na płynne podłoże Sabourauda jałowym wacikiem, u kobiet z tylnego sklepienia pochwy, u mężczyzn spod napletka oraz z odbytu osób obu płci. Odrębnie posiewano treść jamy ustnej, w postaci popłuczyn tą samą pożywką.

Posiewy inkubowano przez 24 godziny w temperaturze 37°C, a następnie pozostawiano w temperaturze pokojowej. Po 24 i 48 h wykonywano z osadu i błonki wytworzonej na powierzchni pożywki preparaty mikroskopowe (pow. 400 lub 600 ×). Po stwierdzeniu w nich elementów grzybów hodowlę przesiewano kilkakrotnie na agar Sabourauda, dla wyizolowania aksenicznych (bezbakteryjnych) szczepów z pojedynczych kolonii. Oceniając ponad 40 cech morfologicznych i biochemicznych szczepów oznaczono ich gatunki (Kurnatowska 1995).

W pracy zastosowano podział zarażeń grzybami według klasyfikacji Kurnatowskiej (1986) uwzględniający:

(1) zarażenia jednoogniskowe, obejmujące tylko jeden narząd: pochwę (napletek), jamę ustną lub inne części przewodu pokarmowego;

(2) zarażenia wieloogniskowe obejmujące 2 lub więcej narządów, przebiegające w dwóch postaciach: a – bez fungemii, gdy grzyb zajmuje powierzchnię

błon śluzowych różnych narządów lub skórę, lecz nie przekracza ich „bariery"; b – z fungemią, gdy zarodniki grzybów krążą we krwi lub chłonce, przemieszczając się do narządów wewnętrznych i ośrodkowego układu nerwowego.

WYNIKI

Wśród 32 chorych z przeszczepami nerek u 22 (68,7%) wykryto grzyby w ontocenozach jamy ustnej (65,6%), odbytu (37,5%) i narządów płciowych (25,0%). Dokładniejsze dane zestawiono w Tabeli 1. Zwraca uwagę częstsze u kobiet niż u mężczyzn zasiedlanie przez grzyby narządów płciowych. Ogółem najwięcej szczepów wyizolowano z jamy ustnej.

Tabela 1. Prewalencja grzybów w badanych ontocenozach narządowych pacjentów po przeszczepach nerek

Płeć	Liczba badanych pacjentów	Liczba pacjentów zarażonych grzybami (%)	Dodatnie posiewy z		
			narządów płciowych (%)	jamy ustnej (%)	odbytu (%)
Kobiety	19	13 (68,4)	6 (31,5)	12 (63,2)	6 (31,5)
Mężczyźni	13	9 (69,2)	2 (15,4)	9 (69,2)	6 (46,2)
Razem	32	22 (68,7)	8 (25,0)	21 (65,6)	12 (37,5)

Jednoogniskowe zarażenia wykryto tylko u 7 osób (31,8%): u 6 – w jamie ustnej, u 1 – w narządach płciowych. Wieloogniskowe inwazje (68,2%) najczęściej obejmowały jednocześnie ontocenozy jamy ustnej i odbytu (36,4%); z takich przypadków wyodrębniono 16 (39,0%) szczepów. Trójogniskowe zarażenia (jama ustna – odbyt – narządy płciowe) wykryto u 12,5% wszystkich przebadanych pacjentów. Zestawienie wykrytych ognisk zarażeń podano w Tabeli 2.

Tabela 2. Zestawienie wykrytych ognisk zarażeń grzybami oraz liczby wyizolowanych aksenicznych szczepów

Wykryte ogniska zarażeń grzybami	Liczba osób	Liczba szczepów
Jama ustna (wyłącznie)	6	6
Narządy płciowe (wyłącznie)	1	1
Jama ustna – odbyt	8	16
Jama ustna – narządy płciowe	3	6
Narządy płciowe – odbyt	0	0
Jama – ustna odbyt – narządy płciowe	4	12
Razem	22	41

Spośród 96 próbek materiałów pobranych do oceny mikologicznej wyizolowano 41 aksenicznych szczepów grzybów. Porównano więc liczby przypadków zakażeń jedno-, dwu- i trójogniskowych; dane te zamieszczono w Tabeli 3.

Tabela 3. Porównanie częstości rozpoznanych zarażeń grzybami jednoogniskowych, dwuogniskowych i trójogniskowych

Zarażenia	Liczba osób	Liczba szczepów
Jednoogniskowe	7	7
Dwuogniskowe	11	22
Trójogniskowe	4	12
Nie stwierdzono	10	0
Razem	32	41

U niektórych chorych występowały objawy miejscowej grzybicy, jednocześnie nie stwierdzono symptomów nasuwających podejrzenie uogólnienia inwazji. Rozpoznano więc wieloogniskowe zarażenia nie przekraczające bariery błon śluzowych.

We wstępnej analizie obejmującej charakterystykę szczepów występujących w trzech ontocenozach pacjentów po przeszczepach nerek stwierdzono 5 gatunków grzybów. Wśród 41 wyizolowanych szczepów tylko jeden należał do rodzaju *Saccharomyces*, był to gatunek *S. cerevisiae* Hansen, 1883, wyodrębniony z ontocenozy odbytu. 40 dalszych aksenicznych szczepów wyhodowano z materiałów pobranych z jamy ustnej, odbytu oraz narządów płciowych. Dominującym gatunkiem była *Candida albicans*, gatunek ten występował u 19 chorych spośród 22 zarażonych, co stanowiło 86,4%. U dwóch chorych stwierdzono występowanie *Candida glabrata*, zaś u jednego *Candida guilliermondii* i *Candida krusei* (Tabela 4).

Tabela 4. Gatunki grzybów w szczepach wyodrębnionych z ontocenoz jamy ustnej (A), odbytu (B), narządów płciowych (C)

Gatunek	Liczba szczepów grupa A	B	C
Candida albicans (Robin,1853) Berkhout 1923	18	7	6
Candida glabrata (Anderson, 1917) Meyer et Yarrow, 1978	2	2	1
Candida guilliermondii Langeron et Guerra, 1938	1	0	1
Candida krusei (Castellani, 1910) Berkhout, 1923	0	2	0
Saccharomyces cerevisiae Hansen, 1883	0	1	0

DYSKUSJA

Leczenie immunosupresyjne, któremu poddawany jest biorca nerki przeszczepionej może być przyczyną niebezpiecznych powikłań. U tych pacjentów

obserwowane są częste zakażenia wirusowe lub bakteryjne, jak również zarażenia grzybami; zwiększa to śmiertelność wśród tych chorych (Petel i Paya 1997, Baratyńska 2002).

W toku naszej pracy wykazaliśmy u pacjentów po przeszczepach nerek wysoką (68,7%) prewalencję grzybów, najczęściej grzyby występowały w ontocenozie jamy ustnej (65,6%). Podobnie wysoką prewalencję grzybów (82,6%) stwierdzili Chugh i wsp. (1994) w materiale pobranym ze zmian skóry, u pacjentów po przeszczepach nerek. Autorzy ci nie oceniali jednak obecności grzybów w ontocenozach narządowych.

Warto zwrócić uwagę, że wśród wszystkich naszych chorych grzyby zasiedlały w wysokim odsetku ontocenozę odbytu (37,5%). Natomiast niższą prewalencję grzybów (14%) obserwowali Graham i wsp. (1995), także u chorych po przeszczepach nerki, w posiewach treści żołądkowej pobranej podczas gastrofiberoskopii, wykonywanych z powodu dolegliwości dyspeptycznych lub podejrzenia krwawienia.

Najrzadziej zasiedlana przez grzyby u zbadanych chorych (25%), była ontocenoza narządów płciowych. Podobnie u pacjentów po przeszczepie nerki stosunkowo niską prewalencję grzybów w układzie moczowym (21%) wykazali Volynchic i wsp. (1998).

W badaniach własnych, oceniając również wieloogniskowość inwazji, stwierdzono aż u 4/5 zarażonych obecność grzybów w więcej niż jednej ontocenozie. U żadnego z naszych chorych w chwili pobierania materiału nie było podejrzenia uogólnionego zarażenia, nie wykonywano więc posiewów krwi. Trzeba przypomnieć, że byli oni co najmniej 5 miesięcy od chwili przeszczepu nerki. Częstość opisywanych grzybic z fungemią u pacjentów z przeszczepami nerek, waha się według różnych autorów od 3,5% (Nampoory i wsp. 1996) do 6,1% (Chugh i wsp. 1994). Jednocześnie podkreśla się, że w około 80% występują uogólnione grzybice w pierwszych 2 miesiącach po transplantacji, co wiąże się jednak z bardzo wysoką śmiertelnością w tej grupie chorych, wynoszącą 30–100% (Paya 1993, Altiparmak i wsp. 2002).

Na podstawie wstępnej analizy, obejmującej charakterystykę szczepów zasiedlających badane przez nas ontocenozy, stwierdzono 5 gatunków grzybów, wśród których dominowała *Candida albicans*. Obserwacje nasze zgodne są z doniesieniami innych autorów, opisujących inwazje grzybami wśród chorych po transplantacjach narządowych. Najczęściej izolowanym przez nich gatunkiem była również *Candida albicans* (Hadley i Karchmer 1995, Warnock 1995), a w dalszej kolejności, nie wykryty u żadnego z naszych chorych *Aspergillus* sp.

Nasza stała obserwacja i kontrola wielu parametrów stanu chorych z wieloogniskowymi zarażeniami oraz wdrażanie u nich leczenia przeciwgrzybiczego może zapobiec wystąpieniu cięższych powikłań pod postacią uogólnionej fungemii.

LITERATURA

Altiparmark M.R., Apaydin S., Trablus S., Serdengecti K., Ataman R., Ozturk R., Erek E. 2002. Systemic fungal infections after renal transplantation. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 34: 284–288.

Baratyńska M. 2002. Przeszczepianie nerek. W: *Interna.* (Red. W. Januszewicz, F. Kokot) PZWL, Warszawa, 697–703.

Chugh K.S., Sharma S.C., Singh V., Sakhuja V., Jha V., Gupta K.L. 1994. Spectrum of dermatorogical lesions in renal allograft recipients in a tropical environment. *Dermatology* 188: 108–112.

Gracham S.M., Flowers J.L., Schweitzer E., Bartlett S.T., Imbembo A.L. 1995. Opportunistic upper gasrointestinal infection in transplant recipiens. *Surgical Endoscopy* 9: 146–150.

Hadley S., Karchmer A.W. 1995. Fungal infections in solid organ transplant recipients. *Infectious Disease Clinics of North America* 9: 1045–1074.

Kurnatowska A. 1986. Grzybice narządów płciowych i układu moczowego. W: *Grzybice i sposoby ich zwalczania.* (Red. Z. Kowszyk-Gindifer, W. Sobiszewski), PZWL, Warszawa, 207–219.

Kurnatowska A. 1995. Wybrane zagadnienia mikologii medycznej. Promedi, Łódź.

Nampoory M.R., Khan Z.U., Johny K.V., Constandi J.N., Gupta R.K., AL-Muzairi I., Samhan M., Mozavi M., Chugh T.D. 1996. Invasive fungal infections in renal transplant recipients. *The Journal of Infection* 33: 95–101.

Paya C.V. 1993. Fungal infections in solid – organ transplantation. Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America 16: 677–688.

Petel R., Paya C.V. 1997. Infections in solid – organ transplant recipients. *Clinical Microbiology Reviews* 10: 86–124.

Volynchic E.P., Belorusov O.S., Bol'shakov L.V, Gorianov V.A., Sorokina V.I. 1998. Pyogenic infections complications in recipients with allogenic kidneys: clinical and bacteriological aspects. *Vestnik Rossijskoi Academii Meditsinskikh Nauk* 6: 56–58.

Warnock D.W. 1995. Fungal complications of transplantation: diagnosis, treatment and prevention. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 36: 73–90.