

## ARTYKUŁY PRZEGLĄDOWE

### NIEKTÓRE ASPEKTY GRZYBIC WIELOOGNISKOWYCH I UOGÓLNIONYCH<sup>1</sup>

PIOTR KURNATOWSKI

Katedra Biologii i Genetyki Medycznej, Zakład Biologii i Parazytologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny, Pl. Gen. J. Hallera 1; 90-647 Łódź; Tel. (42) 63 93 370; Fax: (42) 63 93 371; E-mail: pkurnatowski@yahoo.com

**ABSTRACT.** **Some aspects of multifocal and disseminated mycosis.** Some aspects of multifocal and disseminated mycosis are discussed. Special attention is devoted to factors, which play a significant role in the development of fungal infections. Host criteria and microbiological as well as a clinical criteria are discussed. A special attention is given to nosocomial invasions and post-transplantation mycosis.

**Key words:** disseminated, multifocal, mycosis.

Narządy mające ciągły kontakt ze środowiskiem zewnętrznym są zajmowane przez grzyby w różny sposób, w kolejnych okresach ontogenezy; narządy wewnętrzne zasiedlane są w toku transmisji wewnątrzsobniczej. Grzyby, zwłaszcza rodzaju *Candida*, mogą przez wszystkie okresy życia człowieka wchodzić w skład ontocenoz narządowych, lecz w żadnym przypadku nie można ich uznać za tzw. składniki fizjologiczne.

Grzyby dostają się do ustroju żywiciela różnymi drogami: inhalacyjną, pokarmową, płciową, przez uszkodzoną błonę śluzową i skórę, w trakcie zabiegów – bezpośrednio do krwi.

W przypadku istnienia czynników podwyższonego lub wysokiego ryzyka rozwoju grzybicy rozwija się ona, mogąc nawet stanowić zagrożenie życia. Czynnikaми tymi są przede wszystkim niedobory odporności pierwotne i wtórne, uzależnienia, leczenie chirurgiczne, immunosupresja.

Grzybice można podzielić na: jednoogniskowe i wieloogniskowe: bez fungemii i z fungemią (Kurnatowska 1982/83).

Przed laty poszukując przyczyn grzybic nawrotowych narządów płciowych u kobiet wykazano, że jedną z nich są zarażenia wieloogniskowe (Kurnatowska 1971).

<sup>1</sup> Praca finansowana z działalności statutowej UM w Łodzi: 503-113-1

Konsultując chorych z różnych klinik stwierdza się często inwazje wieloogniskowe grzybami, które, zasiedlając różne narządy, zajmują błony śluzowe, i/lub skórę, nie przekraczając ich „bariery”. Z badań prowadzonych w łódzkim ośrodku wynika, że zarażenia takie u dzieci przewlekle chorych są od 2 do ponad 4 razy częstsze niż u zdrowych. Najwyższe odsetki zarażeń wieloogniskowych dotyczą dzieci z zespołem upośledzonego wchłaniania lub z cukrzycą, zaś u dorosłych pięciokrotnie częściej niż u zdrowych w przypadkach cukrzycy, białaczki, chłoniaka, ziarnicy złośliwej lub szpiczaka (Kurnatowska i wsp. 1980). Porównując cechy szczepów wyodrębnionych z różnych miejsc ustroju pacjenta z inwazją wieloogniskową stwierdziliśmy, że wskaźnik ich identyczności ma wartości, świadczące o wysokiej zbieżności tych cech (Kurnatowska i wsp. 1992). Trzeba podkreślić, że znaczna gęstość populacji grzyba w jednym ognisku, lub wiele ognisk, a także wykrycie *C. tropicalis* w ustroju pacjenta istotnie zwiększają ryzyko uogólnienia grzybicy (Bodey 1993).

Niektórzy autorzy sugerują, że łatwo dochodzi do inwazji drogą krwi grzybów bytujących w przewodzie pokarmowym, gdyż, jak stwierdzono w badaniach autopsyjnych, często występują zmiany błony śluzowej (obrzęk, martwica, ubytek), przez które zarażenie może szerzyć się do sąsiednich narządów.

Warto zwrócić uwagę na dane statystyczne prac wykonanych w 8 krajach, podczas badania 4096 materiałów z autopsji pacjentów z białaczkami, chłoniakami i innymi nowotworami. Rozpoznano wielonarządowe – płuca, wątroba, śledziona, nerki, przełyk, ośrodkowy układ nerwowy – kandydozy (58%), aspergilozy (30%), kryptokokozy (2%); w niektórych przypadkach (11%) inne grzybice, których nie udało się zidentyfikować. Wieloogniskowe krwiopochodne inwazje aż u 88% tych pacjentów uznano za bezpośrednią przyczynę zgonu; tylko u 20% chorych grzybicę rozpoznano za życia i włączono leki przeciwgrzybicze (Rex 1995).

Podobne wyniki uzyskano w USA analizując przypadki uogólnionych grzybic u dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfatyczną, szpikową, mięsakiem Ewinga i innymi nowotworami. Badaniem mikologicznym wykonanym 10-60 dni przed zgonem stwierdzono obecność *Candida* w różnych materiałach biologicznych, a podczas autopsji zmiany wywołane przez grzyby w różnych narządach (Hughes's 1982).

W Stanach Zjednoczonych grzybice narządowe znajdują się na 7. miejscu wśród chorób infekcyjnych odpowiedzialnych za śmierć pacjentów. W ostatnich latach liczba wywołanych przez grzyby zapaleń płuc wzrosła o 50%, zapaleń dróg moczowych o 100%, infekcji chirurgicznych o 200%, zaś krwiopochodnych, aż o 400%. W fungemii ryzyko śmierci wzrasta 2-krotnie w porównaniu z przypadkami bakteriemii; większość inwazji grzybów rozpoznawana jest dopiero podczas autopsji. Należy podkreślić, iż w ostatnich latach wzrosła prawie 2,5 – krotnie liczba przypadków fungemii wywoływanej przez gatunki inne niż *Candida albicans* (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*), zwłaszcza u chorych ze zmianami rozrostowymi układu krwiotwórczego; gatunki te są odporne na określone leki (ga-

tunkowa oporność pierwotna oraz wytwarzana w toku leczenia – oporność nabyta) (Banerjee i Emori 1991).

Na uwagę zasługuje fakt, że w ostatnich latach zanotowano podwojenie liczby zarażeń grzybami u hospitalizowanych (ponad 30 dni) pacjentów. Grzyby zajmują obecnie na świecie 4. miejsce, a w Polsce – 5., wśród czynników etiologicznych zakażeń i zarażeń szpitalnych.

Występowanie grzybic u tych pacjentów związane jest z kilkoma czynnikami, m.in. epidemiologicznym narażeniem i immunosupresją.

Rozpatrując aspekt epidemiologiczny należy uwzględnić nie tylko możliwość zarażenia na oddziale zabiegowym, ale przede wszystkim podczas zmiany miejsca pobytu chorego na terenie szpitala (korytarze, windy, przewożenie na badania diagnostyczne, itp.). Wskaźnik zarażeń grzybami różni się między poszczególnymi oddziałami i wynosi, np. na położnictwie 0,2; na ginekologii – 1,3; na chirurgii – 5,8; na onkologii – 15,2; na oddziale intensywnej terapii – 16,1 na 1000 leczonych. Stwierdzono, że 3-5 krotna zmiana antybiotyków przeciwbakteryjnych stwarza ryzyko powikłania choroby podstawowej grzybicą, zwłaszcza gdy pobyt pacjenta w szpitalu przedłuża się powyżej 30 dni. W ok. 78% przypadków wszystkich zarażeń szpitalnych czynnikiem etiologicznym były grzyby z rodzaju *Candida*, a najczęściej – *C. albicans*. W zarażeniach szpitalnych ważnym rezerwuarem grzybów z rodzaju *Candida* są ręce pracowników (5-47%, średnio 29%); w 85% przypadków są to szczepy innych gatunków niż *C. albicans* (Kurnatowska 1995, Krajewska-Kula i wsp. 2000).

W grupie wysokiego ryzyka rozwoju uogólnionej grzybicy znajdują się przede wszystkim osoby, które otrzymują szerokowidmowe antybiotyki przeciwbakteryjne (powyżej 2), mają zakładane cewniki, przebywają na oddziałach intensywnej terapii, poddane są zabiegom chirurgicznym, zwłaszcza w obrębie jamy brzusznej. Odrębną ważną grupę stanowią osoby po autologicznym przeszczepie szpiku, z ostrą dziecięcą białaczką limfoblastyczną, z ostrą białaczką szpikową, z neutropenią ( $0,1-0,5 \times 10^9/l < 3$  tyg. lub  $> 0,5 \times 10^9/l > 5$  tyg.), limfocytami ( $< 0,5 \times 10^9/l$  lub  $< 0,5 \times 10^9/l - 0,1 \times 10^9/l$  przez okres 3-5 tyg.), poddane kortykosteroidoterapii ( $> 1$  mg/kg i neutrofile  $< 1 \times 10^9/l > 1$  tyg. lub  $> 2$  mg/kg  $> 2$  tyg.) (Richardson i wsp. 2001)

U 25% pacjentów z białaczką i po przeszczepach szpiku występują zarażenia grzybami, u większości rozpoznawane pośmiertnie w badaniach autopsyjnych.

Stan immunosupresji pacjenta zależy od dawki, czasu i czasowej kolejności stosowanych leków immunosupresyjnych, obecności lub braku leukopenii, obecności lub braku czynników upośledzających integralność tkanek lub barier śluzówkowo-skórnych (dewitalizacja tkanek, dreny, katetery), podwyższonego poziomu mocznika i/lub cukru we krwi, obecności infekcji wirusowych (HIV, cytomegalovirus, Epstein-Barra). Stwierdzono zależność pomiędzy całkowitą dawką steroidów a rozwojem aspergilozy u pacjentów po przeszczepach nerek, a także pomiędzy długością trwania neutropenii a rozwojem grzybicy u pacjentów poddanych przeszczep-

pom szpiku kostnego; jeżeli neutropenia była krótsza niż 3 tygodnie częstość infekcji grzybiczych wynosiła 21%, gdy trwała ona 6 i więcej tygodni – sięgała 57% (Bodey 1993).

Rozpoznanie kandydemii wzrosło dramatycznie w ostatnich latach: o 487% w dużych, o 219% w małych szpitalach uniwersyteckich i o 370% w dużych, nie uniwersyteckich szpitalach. Śmiertelność w takich przypadkach wynosi ok. 30%, podczas gdy w bakteriemii – tylko 17%. Warto pamiętać, że w ok. 1/3 przypadków (28-37%) fungemii towarzyszy grzybicze zapalenie błony naczyniowej oka (endophthalmitis), co może znacznie ułatwić rozpoznanie uogólnionej inwazji (Banerjee i Emori 1991).

Grupę wysokiego ryzyka stanowią chorzy poddawani przeszczepom różnych narządów. Zakażenia grzybami są przyczyną powikłań po transplantacji nerki u 3,5-27,8% (w Polsce u 10,5-30,0%), przeszczepu wątroby u 2,8-50,0%, transplantacji serca u 8,0-45,0% (w Polsce 67,0%), przeszczepu szpiku u 2,6-92,0%, przeszczepu płuc u 10,0-81,0%, zaś transplantacji trzustki u 9,2-26,0% pacjentów; śmiertelność u tych chorych dochodzi do 100% (zbyt późne rozpoznanie grzybiczy uogólnionej), co stanowi zwłaszcza w pierwszych miesiącach po zabiegu ogromny problem (Hadley i Karchmer 1995, Warnock 1995).

Po transplantacji można wyróżnić 3 okresy, w których najczęściej ujawniają się zakażenia lub zarażenia: pierwszy miesiąc, do 6 miesięcy i powyżej 6 miesięcy.

W *pierwszym okresie* może dojść do zarażenia rany, zwłaszcza przy dużej gęstości populacji grzyba i naruszenia podczas zabiegu dużej liczby ognisk inwazji. Odrębnie mogą to być zarażenia związane z zarażeniami alloprzeszczepu. Trzeba brać pod uwagę także zarażenia środowiskowe, np. gdy w powietrzu występuje duża liczba zarodników grzybów, np. kropidlakowatych, lub gdy przed zabiegiem występowało ognisko grzybów w drogach oddechowych; wówczas rozwija się aspergiloza, zwłaszcza u pacjentów z rozstrzeniami oskrzeli lub ze zwłókniałymi torbielami płuc. Grupą o zwiększonym ryzyku rozwoju aspergilozy są także pacjenci, którzy przed zabiegiem przebywali na oddziałach intensywnej opieki i byli wcześniej intubowani.

W *drugim okresie*, kiedy stan immunosupresji pogłębia się, inwazje grzybów mogą występować bez dodatkowych czynników narażenia epidemiologicznego. Pacjenci w tym okresie są szczególnie podatni na inwazyjną aspergilozę lub inną grzybicę układową; u około 10% pacjentów dochodzi do zarażenia *Pneumocystis carinii*, być może też *P. jiroveci*.

W *trzecim okresie* u około 5-10% pacjentów występuje przewlekłe zakażenie wirusami (HBV, CMV lub HIV), co prowadzi do zaburzeń czynności niektórych narządów; u 5-15% chorych stwierdza się objawy odrzucenia alloprzeszczepów, co wymaga zastosowania większych dawek leków immunosupresyjnych i sprzyja rozwojowi grzybic wywoływanych nie tylko przez *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus* spp. i *Candida* spp., ale także przez *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma* spp., dermatofity oraz inne grzyby rzadko opisywane u ludzi (*Cladosporium trichoides*,

*Sporothrix schencki*, *Trichosporon beigelli*, *Scopulariopsis acremonium*).

Zgodnie z sugestiami Richardsona i Kokkiego (2001) rozpoznaje się inwazyjną grzybicę wywołaną przez: pleśnie – jeżeli występują strzępki w badaniu histo/cytochemicznym z ewidentnymi cechami uszkodzenia tkanek; dodatnie posiewy z miejsc sterylnych i klinicznie lub radiologicznie nieprawidłowych; drożdże jeżeli stwierdza się komórki pączkujące, strzępki lub pseudostrzępki; dodatnie posiewy z miejsc sterylnych i klinicznie lub radiologicznie patologicznych; badanie mikroskopowe lub + antygen *Cryptococcus* w płynie mózgowo-rdzeniowym. Dla funge-mii wywołanej przez pleśnie charakterystyczne są dodatnie posiewy krwi, wyłącza-jąc *Aspergillus* spp. i *Penicillium* spp. inne niż *P. marneffe*, w połączeniu z obja-wami podmiotowymi i przedmiotowymi zgodnymi z wykrytym gatunkiem; zaś dla drożdży dodatnie posiewy krwi *Candida* w połączeniu z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi zgodnymi z wykrytym gatunkiem.

Prawdopodobną inwazyjną grzybicę możemy rozpoznać gdy stwierdza się co najmniej 1 kryterium z grupy żywiciela, 1 kryterium z grupy mikrobiologicznej oraz 1 większe lub 2 mniejsze kryteria kliniczne; zaś możliwą inwazyjną grzybicę, gdy istnieje co najmniej 1 kryterium z grupy żywiciela, 1 kryterium z grupy mikro-biologicznej/1 większe lub 2 mniejsze kryteria kliniczne.

Do kryteriów z grupy żywiciela zalicza się neutropenia: neutrofile  $< 500/\text{mm}^3$  przez 10 dni; utrzymująca się podwyższona  $> 96$  h ciepłota ciała, pomimo leczenia przeciwbakteryjnego; objawy wskazujące na odrzucenie przeszczepu; przedłużone  $> 3$  tyg. stosowanie kortykosteroidów.

Kryteriami mikrobiologicznymi są: dodatnie posiewy pleśni lub *C. neoformans* z płwociny, popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL); dodatnie posiewy lub cytologia/preparat bezpośredni aspiratu zatok; dodatnie posiewy lub cytologia/preparat bezpośredni płwociny, BAL; dodatni antygen *Aspergillus* w BAL, płynie mózgowo-rdzeniowym lub  $> 2$  próbek krwi, dodatni antygen kryptokokowy we krwi; dodatnia cytologia/preparat bezpośredni z elementami grzyba innymi niż *Cryptococcus* w sterylnych płynach ciała; dwa dodatnie posiewy moczu przy braku cewnika; dodatni posiew krwi – *Candida*; zmiany patologiczne płuc i ujemne po-siewy bakteryjne.

Kryteria kliniczne:

▲ ośrodkowy układ nerwowy – duże: objawy radiologiczne zmian w ośn (zapa-lenie opon zatoko-, uszno-, pochodne; ropień lub zawał); małe: brak patogenów w posiewie płynu mózgowo-rdzeniowego i w preparacie bezpośrednim; objawy ogniskowe np. porażenia nerwów czaszkowych; zmiany psychiczne; nieprawidło-wości w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego.

▲ dolne drogi oddechowe – duże: jedna z nowych zmian w tomografii kompu-terowej: otoczką, półksiężycowaty objaw powietrzny lub jama z zagęszczeniem; małe: kaszel, bóle w klatce piersiowej, duszność; tarcie opłucnej; każda inna ze zmian nie spełniająca kryterium dużego.

▲ zapalenie zatok – duże: zmiany radiologiczne sugerujące inwazyjną infekcję zatok: zniszczenie ścian, przechodzenie na struktury sąsiadujące, niszczenie podstawy czaszki; małe: objawy ze strony górnych dróg oddechowych: wydzielina z nosa, kichanie; owrzodzenie błony śluzowej jamy nosa, strupy, krwawienia; obrzęk worków oczu; bolesność szczęki; czarne, martwicze uszkodzenia lub perforacja podniebienia (Richardson i Kokki 2001).

Sugerować rozpoznanie grzybicy układowej mogą:

(1) niecharakterystyczne objawy kliniczne, z lub bez towarzyszącego wzrostu temperatury, nieznajdujące uzasadnienia w badaniach bakteriologicznych i wirusologicznych, a przemawiające jednak za etiologią zakaźną;

(2) septyczna gorączka, która utrzymuje się powyżej 96 godzin, mimo stosowania terapii przeciwbakteryjnej lub gorączka związana z wyosobnionym mikroorganizmem nie będącym patogenem, np. *S. epidermidis*;

(3) zapalenie płuc z objawami klinicznymi i radiologicznymi nietypowymi dla etiologii zakażenia bakteryjnego;

(4) zmiany radiologiczne w płucach sugerujące zakażenia prątkiem gruźlicy, bez potwierdzenia jego obecności w badaniach bakteriologicznych;

(5) nawracające infekcje układu moczowego niepoddające się przeciwbakteryjnej antybiotykoterapii;

(6) zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych o nietypowym przebiegu, zwłaszcza w połączeniu ze zmianami w płucach; objawy zajmowania ośrodkowego układu nerwowego, a więc z nagłą utratą przytomności, krótkotrwałymi zaburzeniami świadomości, zaburzeniami widzenia, bólami głowy, sztywnością karku i innymi objawami zapalenia opon mózgowych i mózgu, a także rozwijającą się niedomogą oddechowo-krażeniową, ze wzrostem do 39-40 stopni ciepłoty ciała;

(7) wystąpienie objawów *erythema nodosum*, a następnie nacieku w płucach przy negatywnej próbie tuberkulinowej i braku prątków w plwocinie;

(8) powiększenie wątroby i/lub śledziony z obniżoną echogenicznością w badaniu usg oraz z obecnością okrągłych powiększających się ognisk; obecność ziarniaków, mikroropni oraz ognisk martwiczych w materiale biopsyjnym sugeruje grzybicę;

(9) duża gęstość populacji grzybów w jamie ustnej, gardle, krtani stanowi duże ryzyko rozwoju grzybicy uogólnionej (Piątkowska-Jakubas i Skotnicki 1995).

Dokładniejsze opisy rozpoznanych grzybic narządowych przekraczają ramy tego opracowania.

#### LITERATURA

- Banerjee S.N., Emori T.G. 1991. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. *The American Journal of Medicine*, 91(suppl.38): 38-86.
- Bodey G.P. (Ed.) 1993. *Candidiasis. Pathogenesis, diagnosis and treatment*. Raven press, New York.

- Hadley S., Karchmer A.W. 1995. Fungal infections in solid-organ transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 16: 677-688.
- Hughe's W.T. 1982. Systemic candidiasis a study of 109 fatal cases. *Pediatric Infectious Disease* 1: 11-18.
- Krajewska-Kuřak E., Lewko J., Rolke H., Łukaszuk C., Karczewski J., Niczyporuk W., Zachowicz A. 2000. Grzybicze zakażenia szpitalne – narastający problem. *Mikologia Lekarska* 7: 159-164.
- Kurnatowska A. 1971. Problem of multifocal infection by *Candida*, *Geotrichum*, *Rhodotorula* and *Torulopsis* in women. *Comptes-Rendus Ier. Multicolloque European de Parasitologie. Rennes*: 517-518.
- Kurnatowska A. 1982/83. Zagadnienia grzybic wieloogniskowych. *Annales Academiae Medicae Lodziensis* 23/24: 23-41.
- Kurnatowska A. 1995. Wybrane zagadnienia mikologii medycznej. Promedi, Łódź.
- Kurnatowska A., Mazurowa A., Jodłowska R., Merc-Gołębiowska Z. 1980. Wieloogniskowe inwazje grzybami u chorych z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego i innymi chorobami narządów wewnętrznych. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 63: 375-382.
- Kurnatowska A., Kurnatowski P., Raczyńska-Witońska G. 1992. Analiza wskaźników identyczności gatunków grzybów wyodrębnionych z wieloogniskowych inwazji górnych dróg oddechowych oraz ucha i innych narządów. *Otolaryngologia Polska* 46: 636-40.
- Piątkowska-Jakubas B., Skotnicki A.N. 1995. Zakażenia grzybicze u chorych z granulocytopenią – problem diagnostyczny i terapeutyczny. *Medycyna po dyplomie* (wydanie specjalne): 7-12.
- Rex J.H., Meunier F. (Eds.) 1995. Serious *Candida* infections: risk factors, treatment and prevention. Pfizer International Pharmaceuticals, Brussels.
- Richardson M.D., Kokki M. 2001. Therapeutic guidelines in systemic fungal infections. *Current Medical Literature*, London.
- Warnock D.W. 1995. Fungal complication of transplantation: diagnosis, treatment and prevention. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 36(supl.B): 73-90.

Zaakceptowano do druku 13 maja 2004