

Infekcje grzybicze skóry i tkanki podskórnej u chorych po transplantacji narządów

Superficial and deep cutaneous fungal infections in solid organ transplant recipients

Berenika Olszewska¹, Beata Imko-Walczyk^{2,3}, Roman Nowicki¹, Alicja Dębska-Ślizień⁴, Aleksandra Wilkowska¹, Bolesław Rutkowski⁴

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o. w Gdańsku

³Wyższa Szkoła Pielęgnacji Zdrowia, Urody i Edukacji w Poznaniu

⁴Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Przeł Dermatol 2016, 103, 259–272

DOI: 10.5114/dr.2016.61773

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

transplantacja, grzybice, leki przeciwgrzybicze, leczenie immunosupresyjne.

KEY WORDS:

transplantation, mycoses, antifungal agents, immunosuppression.

Wraz ze wzrostem liczby przeprowadzanych transplantacji zwiększa się liczba osób z obniżoną odpornością. Leczenie immunosupresyjne predysponuje do rozwoju infekcji grzybiczych, które są przyczyną nie tylko niepowodzeń transplantacyjnych, lecz także zgonów wśród biorców przeszczepów. Nietypowy obraz kliniczny wywołany immunosupresją utrudnia diagnostykę grzybic. Leczenie infekcji grzybiczych u pacjentów po przeszczepieniu jest problematyczne ze względu na oporność grzybów na powszechnie stosowane leki, interakcje lekowe oraz konieczność kontynuowania immunosupresji w celu uniknięcia odrzucenia przeszczepionego narządu. Niniejsza praca stanowi przegląd piśmiennictwa dotyczącego zakażeń grzybiczych powierzchownych i głębokich w obrębie skóry oraz metod diagnostycznych i leczniczych u osób po przeszczepieniach narządów. Niektóre grzybicze zmiany skórne mogą być manifestacją uogólnionej infekcji grzybiczej. Szybka identyfikacja patogenu i zastosowanie odpowiedniego leczenia ma istotne znaczenie dla życia chorych.

ABSTRACT

Due to the fact that the number of solid organ transplant recipients is increasing, the population of immunosuppressed individuals is growing. Immunosuppression predisposes organ transplant recipients to the development of fungal infections that cause not only graft failure but also mortality. Immunosuppression makes diagnosis difficult due to atypical signs and symptoms of mycoses. Treatment of infections may be complicated because of fungal resistance to commonly used drugs, drug interactions and the requirement to continue immunosuppression to avoid graft rejection. This article provides a review of superficial and invasive fungal infections within the skin, including diagnostic and therapeutic methods. Quick identification of the pathogen and appropriate treatment are essential to the life of patients.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Berenika Olszewska
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7
80-952 Gdańsk
tel.: +48 664 169 111
e-mail: berenika.olszewska@o2.pl

WPROWADZENIE

Ostatnio na świecie systematycznie wzrasta liczba przeprowadzanych transplantacji. Taką tendencję obserwuje się również w Polsce. Zgodnie z raportem Poltransplant z 2014 roku w 2008 roku liczba biorców narządów wynosiła 1126, a w 2013 roku już 1610. Wraz ze wzrostem liczby transplantacji zwiększa się liczba osób z obniżoną odpornością, co jest wynikiem przewlekłego stosowania leków immunosupresyjnych. Leki stosowane po transplantacjach zwiększają prawdopodobieństwo przeżycia pacjenta oraz zapobiegają odrzuceniu przeszczepionego narządu, ale są obciążone licznymi działaniami niepożądanymi, wśród których należy zwrócić szczególną uwagę na zwiększoną podatność na zakażenia i rozwój nowotworów [1–8].

Zakażenia należą do najczęstszych powikłań u osób po przeszczepieniach narządów unaczynionych. Zgodnie z danymi raportu ANZDATA z lat 2005–2009 powikłania infekcyjne są jedną z głównych przyczyn niepowodzeń transplantacyjnych oraz trzecią najczęstszą przyczyną zgonów wśród biorców przeszczepów. W wyniku stosowanej immunosupresji nie tylko infekcje oportunistyczne, lecz także te wywołane przez powszechnie występujące patogeny charakteryzują się częstszym uogólnieniem choroby, przechodzeniem w stan przewlekły, częstszymi nawrotami, agresywnym przebiegiem, atypowym obrazem klinicznym oraz opornością na powszechnie stosowane terapie [9, 10]. Jedną z najczęstszych form infekcji są zakażenia grzybicze.

Większość opublikowanych badań przeprowadzanych u biorców przeszczepów dotyczy układowych i inwazyjnych infekcji grzybiczych. Znacznie mniej wiadomości można znaleźć na temat powierzchownych grzybic skóry. Dane dostępne w piśmiennictwie wskazują, że odsetek zakażeń grzybiczych skóry u pacjentów po przeszczepieniu narządów mieści się w granicach od 5% do 75% w zależności od badania [1, 4–8, 11, 12].

Ryzyko rozwoju infekcji grzybiczej u biorcy narządu zależy od ekspozycji na patogeny. Źródłem ich może być środowisko szpitalne, domowe, przeszczepiony narząd i flora endogenna [10], jednak to podatność chorego po transplantacji odgrywa kluczową rolę w rozwoju zakażenia. Składa się na nią suma czynników, takich jak rodzaj, dawki i czas stosowania immunosupresji, choroby współistniejące, zaburzenia hematologiczne, metaboliczne, zakażenie wirusami oraz rodzaj przeszczepionego narządu [10, 11, 13, 14].

Wpływ na rodzaj infekcji grzybiczej ma również czas, jaki upłynął od transplantacji. Można wyróżnić trzy zasadnicze okresy, które charakteryzują się swoistymi cechami klinicznymi [5, 11, 15]. Grzybice

w okresie wczesnym, do 1 miesiąca po transplantacji, wywoływane najczęściej przez grzyby z rodzaju *Candida* i *Aspergillus* [5, 11], są zwykle efektem infekcji szpitalnej, reaktywacji przetrwałej infekcji u biorcy lub nabytej wraz z przeszczepionym narządem. Drugi okres, tzw. średni, trwający od 1 do 6 miesięcy po transplantacji, wiąże się z największym ryzykiem rozwoju infekcji oportunistycznych wywołanych przez grzyby dimorficzne z rodzaju *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Sporothrix*, jak również *Candida* i *Aspergillus* [5, 11]. W trzecim okresie, tzw. późnym, jeśli tolerancja przeszczepionego organu jest dobra, następuje redukcja dawek stosowanych leków immunosupresyjnych, co zmniejsza ryzyko rozwoju grzybic oportunistycznych. W tym okresie najczęściej diagnozuje się aspergilozy, histoplazmozy i zakażenia dermatofitami [5]. U biorców przeszczepów również częstość powierzchownych infekcji grzybiczych zwiększa się z czasem. Tendencję wzrostową obserwuje się po 6 miesiącach od przeszczepienia [1, 16].

W pracy zwraca się też uwagę na zakażenia grzybicze, które mimo że nie są tak częste jak zakażenia wirusowe, stanowią znamienne i stale wzrastającą część wszystkich infekcji u pacjentów po przeszczepieniach narządów. Tym samym stają się coraz większym problemem diagnostycznym i terapeutycznym w tej grupie pacjentów.

ETIOPATOGENEZA

Rozwój zakażeń grzybiczych u pacjentów po zabiegach transplantacji narządów zależy od stanu układu odpornościowego oraz przeciwgrzybiczych mechanizmów obronnych organizmu [4]. Pierwotną przyczyną zakażeń u biorców przeszczepów jest upośledzenie odpowiedzi immunologicznej związane ze stosowaniem leków immunosupresyjnych, które mają zapewnić prawidłowe funkcjonowanie przeszczepu. Oprócz ingerencji w układ odpornościowy organizmu leki immunosupresyjne charakteryzują się działaniami niepożądanymi, takimi jak nefrotoksyczność, działanie diabetogenne i skłonność do rozwoju nadciśnienia. Wśród leków immunosupresyjnych największe znaczenie mają obecnie inhibitory kalcyneuryny, glikokortykosteroidy i leki z grupy antymetabolitów, które stosowane są w różnych kombinacjach [10]. Długotrwałe leczenie immunosupresyjne osłabia odporność komórkową organizmu, zmniejsza liczbę komórek Langerhansa oraz przyczynia się do ścięnięcia i zaburzenia funkcjonowania warstwy rogowej skóry, co ułatwia rozwój infekcji [6, 8, 17]. Glikokortykosteroidy upośledzają zdolności fagocytarne neutrofilów i monocytów oraz obniżają aktywność cytotoksycznych limfocytów T [4, 10]. Działanie inhibitorów kalcyneuryny, do których zalicza się cyklosporynę A

(CsA) i takrolimus (Tac), polega na hamowaniu zarówno humoralnej, jak i komórkowej odpowiedzi immunologicznej przez hamowanie uwalniania IL-2 z limfocytów T pomocniczych i hamowanie różnicowania limfocytów T w komórki cytotoksyczne [4]. Azatiopryna (AZA) i mykofenolan mofetylu (MMF), będące inhibitorami biosyntezy puryn, wpływają na syntezę RNA i DNA, hamują wstępną fazę proliferacji limfocytów B i T oraz syntezę przeciwciał, co powoduje redukcję liczby krążących granulocytów i monocytów [18].

Rozwój zakażenia grzybiczego zależy nie tylko od stanu immunologicznego organizmu, lecz także od patogenności grzybów oraz ich aktywności enzymatycznej [4]. Zaobserwowano, że szczepy *Candida* wyizolowane od osób po przeszczepach narządów mają większą aktywność i liczbę hydrolitycznych enzymów w stosunku do populacji immunokompetentnej, co zwiększa ich zakaźność [19, 20]. Zwiększone poziomy enzymów hydrolitycznych ułatwiają degradację kolagenu, fibronektyny i lamininy, co ułatwia przenikanie patogenu w głąb tkanek [21]. Z kolei wyższe poziomy proteaz aspartylowych ułatwiają kontakt grzybów z naskórkiem [1].

EPIDEMIOLOGIA

U chorych po przeszczepieniu narządów rozpoznawanymi rodzajami grzybic są dermatofitozy, kandydozy oraz infekcje powodowane pleśniami i grzybami dimorficznymi [5] (ryc. 1). Każda z tych grzybic może dotyczyć jedynie skóry (ang. *primary cutaneous*) lub szerzyć się układowo (ang. *invasive systemic infections*). W przebiegu grzybicy układowej mogą wystąpić zmiany skórne jako objaw uogólnienia procesu infekcyjnego (ang. *secondary skin involvement*). Grzybice pierwotnie skórne dzieli się na powierzchowne, ograniczone do warstwy rogowej naskórka, włosów i paznokci, oraz głębokie, do których zalicza się grzybice podskórne [9, 13, 14].

Najczęściej obserwowanymi infekcjami grzybiczymi u chorych po przeszczepieniu narządów są: łupież pstry (12-35% chorych), drożdżycza błony śluzowej jamy ustnej (5-25%), grzybica paznokci (6-13%) i grzybica międzypalcowa stóp (5-14%) [1].

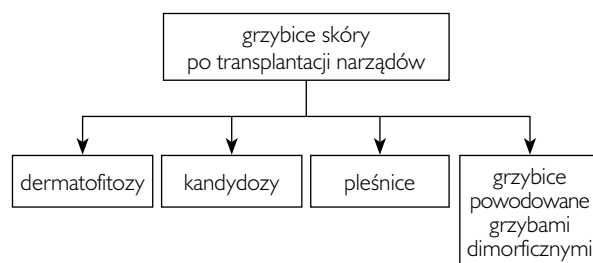
DERMATOFITOZY

Zakażenia dermatofitami dotyczą nawet 40% chorych po przeszczepieniu narządów [8]. Mogą one przybierać trzy formy: powszechnie występującej grzybicy powierzchownej, grzybicy zajmującej głębokie warstwy skóry i rzadką postać, tak zwaną *nodular granulomatous perifolliculitis* (ang. *Majocchi's granuloma*) [5] (ryc. 2).

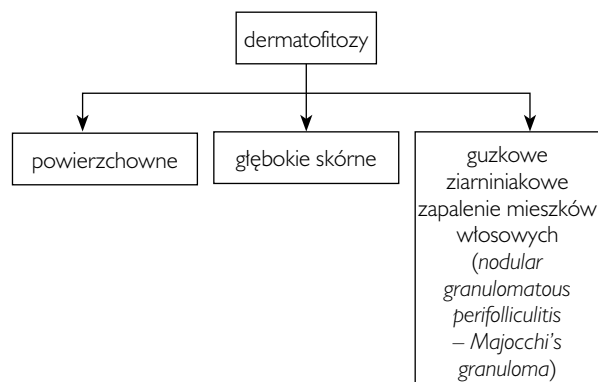
U chorych po przeszczepieniach narządowych często obserwuje się uogólnione zmiany skórne w przebiegu zakażenia dermatofitami, natomiast rozsiew układowy jest wyjątkowo rzadki [1]. Opiswane są pojedyncze przypadki dermatofitozy szerzącej się na narządy wewnętrzne właśnie w przypadku chorych po transplantacjach. Dochodzi wtedy do rozsiewu procesu infekcyjnego na węzły chłonne, kości, śledzionę, mózg i wątrobę [5].

U osób stosujących leki immunosupresyjne infekcje skórne dermatofitami mogą przebiegać atypowo [22]. Chorzy często nie odczuwają świądu i bólu, a zajęcie skóry może być bardzo rozległe [5]. Stwierdzono, że przyczyną rozległości infekcji grzybiczej jest nie tylko obniżona odporność, lecz także rodzaj wywołującego ją patogenu. Zaobserwowano, że zajęcie rozległej powierzchni oraz symetria występowania zmian jest charakterystyczna dla *Trichophyton rubrum*, natomiast *Trichophyton mentagrophytes* i *Epidermophyton floccosum* zwykle powodują ograniczone zmiany jednostronne [8]. Ponadto u chorych po transplantacji częściej niż w populacji zdrowej wykrywa się jednocześnie kilka patogenów w obrębie jednego ogniska chorobowego [23].

Najczęściej izolowanym patogenem odpowiedzialnym za wywoływanie dermatofitoz u osób po transplantacji nerek jest *Trichophyton rubrum* [6, 8, 12], chociaż niektóre badania wskazują na *Trichophyton mentagrophytes* [4, 17].



Rycina 1. Podział grzybic skóry u osób po przeszczepieniu narządów
Figure 1. Types of cutaneous fungal infections in transplant recipients



Rycina 2. Trzy postaci infekcji dermatofitami
Figure 2. Three forms of dermatophyte infections

Dermatofitozy powierzchowne

Dermatofity odpowiadają za powstawanie grzybicy powierzchownej przestrzeni międzypalcowych, paznokci, skóry gładkiej oraz tzw. zespołu dwóch stóp i jednej ręki. Spośród dermatofitoz powierzchownych najczęściej rozpoznawaną u osób po przeszczepieniu narządów jest onychomikoza (grzybica płytek paznokciowych), która występuje u 6–32% biorców [4]. Głównym patogenem jest *T. rubrum*, jednak zakażenie może być wywołane również przez inne rodzaje dermatofitów. Najczęstszym typem onychomikozy jest dystalno-boczna podpaznokciowa onychomikoza [6, 24] (ryc. 3).

Grzybica stóp w ogólnej populacji jest jedną z częstszych dermatofitoz, a jej postać międzypalcowa jest najczęstsza u osób po przeszczepach narządów (5–21%) [4, 6, 8]. W tych przypadkach czynnikiem etiologicznym mogą być: *T. mentagrophytes* (w 46% przypadków), *T. rubrum* (27%) oraz znacznie rzadziej *Candida albicans* (15%) i *Epidermophyton floccosum* (12%) [4].

U 3% biorców zauważono występowanie rzadkiego zespołu dwóch stóp i jednej ręki, czyli nie do końca poznanej pierwotnej grzybicy stóp, która poprzez mechaniczne przeniesienie dodatkowo obejmuje obszar tylko jednej dłoni [1].

Grzybica skóry gładkiej występuje u około 3% osób po przeszczepieniu, w tym przypadku gatunki *T. mentagrophytes* oraz *C. albicans* często stwierdza się wspólnie [4]. Infekcja skóry zwykle objawia się powierzchownymi, złuszcżającymi, ostro odgraniczonymi ogniskami rumieniowymi, jednak u osób z defektem odpowiedzi immunologicznej obraz kliniczny może być atypowy, co powoduje nawet grzybicę głębokich warstw skóry (ryc. 4).

Dermatofitozy głębokie

Zajęcie skóry właściwej i tkanki podskórnej zwykle objawia się grudkami lub podskórnymi wrzo-

dzającymi guzkami na kończynach [25]. Zmiany te prawie zawsze obserwuje się w okolicy występowania przewlekłej, powierzchownej dermatofitozy [12, 25]. Charakterystyczny jest obraz histopatologiczny, w którym oprócz histiocytów, limfocytów i neutrofilów często obecne są w skórze właściwej reakcje ziarniniakowe [26]. Elementy strzępków mogą być nieobecne w warstwie rogowej, natomiast te, które występują w skórze właściwej, są krótsze i grubsze niż w infekcjach powierzchniowych [25].

Guzkowe ziarniniakowe zapalenie mieszków włosowych (ang. *nodular granulomatous perifolliculitis*), zwane ziarniniakiem Majocchi'ego (ang. *Majocchi's granuloma*), jest przykładem atypowej infekcji dermatofitami, głównie *T. rubrum*, obejmującej głębsze warstwy skóry właściwej i tkanki podskórnej, występującej zarówno u osób immunokompetentnych, jak i stosujących leki immunosupresyjne [5, 12]. Typowym obrazem jest występowanie zmian przypominających głębokie zapalenie mieszków włosowych, twardych fiołkowych grudek i guzków współistniejących z grzybicą powierzchowną stóp lub paznokci [12, 27]. Zmiany lokalizują się w większości w obrębie kończyn dolnych ze względu na większą liczbę urazów w tej okolicy oraz większe prawdopodobieństwo rozsiewu grzybicy ze stóp lub paznokci na skórę podudzi [12, 27].

KANDYDOZY

Spośród powierzchownych skórnych infekcji grzybiczych kandydoza dotyczy 40% osób po przeszczepieniach narządowych [1]. Z tej grupy aż 20% chorych ma objawy dotyczące błony śluzowej jamy ustnej [1]. Kandydoza pochwy, wyprzenia drożdżakowe fałdów, kandydoza paznokci występują dużo rzadziej. Osoby po przeszczepieniach narządów są predysponowane do rozwoju rozsianych grzybic powodowanych przez grzyby drożdżopodobne. Podobnie jak u pacjentów immunokompetentnych, najczęstszym patogenem jest *C. albicans* (> 90%), chociaż



Rycina 3. Dystalno-boczna podpaznokciowa onychomikoza
Figure 3. Distal-lateral subungual onychomycosis



Rycina 4. Infekcja dermatofitami skóry gładkiej
Figure 4. Cutaneous dermatophyte infection

u osób po przeszczepieniach stwierdzono większy odsetek szczepów *non-C. albicans* – m.in. *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, które mogą być czynnikiem patogenetycznym [4, 6, 20].

Najczęstszą kandydozą błon śluzowych jest kandydoza jamy ustnej. Jedną piątą pacjentów z tą infekcją skarży się na takie objawy, jak piekący ból, zmieniony smak i problemy z polykaniem płynów oraz pokarmów stałych [5]. Wykazano, że aż 60% pacjentów nie ma objawów mimo kolonizacji błon śluzowych jamy ustnej [19]. Wyróżnia się kilka postaci klinicznych kandydozy błon śluzowych. U 80% pacjentów występuje przewlekła postać zanikowa, cechująca się atroficznym rumieniem bez nawarstwień [1, 5]. Zapalenie kącików ust dotyka również aż 80% chorych [1, 5]. W obrazie klinicznym obserwuje się zmiany rumieniowe z białą łuską w kącikach ust. Ostra postać pseudobłoniasta występująca w 20% przypadków charakteryzuje się białymi, wysiękowymi blaszkami na błonach śluzowych języka, jęczyzka, podniebienia i policzków [1, 5]. Najrzadziej występującą postacią jest przewlekła hiperplastyczna kandydoza objawiająca się dyskretną leukoplakią.

Malassezia

Są to grzyby lipofilne, drożdżopodobne, wywołujące łupież pstry oraz zapalenie mieszków włosowych. Obecnie znanych jest ponad 10 gatunków grzybów z rodzaju *Malassezia*. Łupież pstry jest najczęściej występującą grzybicą u osób po przeszczepieniach narządowych, obserwowaną nawet u 35% populacji [1, 6]. Typowe zmiany obejmują rozległe obszary skóry w postaci lekko łuszczących się, drobnych, rozszianych, brunatno-różowych plam (ryc. 5). Czasami zmiany mają charakter atypowy, wtedy przybierają obraz wykwitów trądzikopodobnych [5, 22]. Charakterystyczne odbarwienie zmian po promieniowaniu słonecznym, związane z produkcją kwasu azelainowego przez grzyby, jest również obserwowane u pacjentów po przeszczepach.

Ten sam patogen u osób z obniżoną odpornością wywołuje zapalenie mieszków włosowych, objawiające się swędzeniem, wysiewem krostek i grudek. Zmiany przypominają trądzik pospolity i lokalizują się zwykle na klatce piersiowej, twarzy, plecach i barkach [5, 22].

Ze względu na lipofilny charakter grzyba posiewy wykonywane na podłożu Sabouraud mogą być nie-diagnostyczne. Do rozpoznania gatunku *Malassezia* wymagane jest specjalne podłoże, takie jak Dixon, Leeming-Notman, zawierające kwasy tłuszczowe [5].

Manifestacje skórne rozszianych kandydoz

Pacjenci po przeszczepieniu organów, zwłaszcza trzustki, mają bardzo duże ryzyko rozwoju rozszianej

kandydozy [16, 28]. Rozsiane kandydozy w 10–13% przypadków manifestują się zmianami skórnymi w postaci asymptomatycznych krostek na rumieniowym podłożu lub większych guzków z centralną martwicą [29]. Ryzyko kandydozy u osób po transplantacji wykazuje dużą zmienność. Z powodu stosowania leków azolowych w profilaktyce przeciwgrzybiczej u osób po przeszczepieniu narządów wzrasta częstość występowania kandydoz *non-albicans*, w przypadku których rokowanie jest gorsze niż w grzybicach, gdzie czynnikiem etiologicznym jest *C. albicans* [5]. Śmiertelność w inwazyjnych kandydozach różni się w zależności od gatunku drożdżaków, jak również od rodzaju transplantowanego organu. W badaniu wykazano, że w przypadku kandydozy wywołanej przez patogeny *non-albicans* obserwuje się wyższą śmiertelność (58,3%) niż w przypadku grzybicy wywołanej przez *C. albicans* (22,7%) [30]. Zmiany skórne bywają pomocne w ustaleniu rozpoznania, ponieważ posiewy krwi są dodatnie tylko w 25–50% przypadków rozszianej kandydozy [5]. Objawy skórne są wyjątkowo często obserwowane w rozszianych infekcjach *C. tropicalis* [5].

Kryptokokoza

Cryptococcus neoformans jest grzybem drożdżopodobnym. Kryptokokoza jest częstą grzybicą u biorców przeszczepów, a zakażenie zwykle objawia się po około 6 miesiącach od transplantacji [5, 22]. Częściej jest wynikiem reaktywacji utajonej infekcji niż zakażenia pierwotnego [5]. Blisko 3% osób po przeszczepieniu narządów może nabyć zakażenie *C. neoformans* [31]. Śmiertelność jest wysoka i wynosi 42% [31]. Kryptokokoza w miejscu pierwotnej inokulacji jest rzadkością, natomiast zmiany skórne u pacjentów z rozszianą kryptokokozą stwierdza się u około 10–20% [32]. Choroba szerzy się poprzez układ krwionośny, co prowadzi do powstania różnorodnych zmian, takich jak rumieniowe grudki, krostki,



Rycina 5. Łupież pstry
Figure 5. Pityriasis versicolor

guzki, zapalenie tkanki podskórnej i owrzodzenia jamy ustnej. Najbardziej charakterystyczne są guzki z pępkowatym zagłębieniem w części centralnej, przypominające mięczaka zakaźnego (ryc. 6).

PLEŚNIE I INNE GRZYBY

Pleśnie wywołują grzybice podskórne oraz mogą być patogenem powodującym rozsiew układu (ryc. 7). Ich częstość nie jest duża, występują u 1% osób po przeszczepieniach narządów [33]. U osób immunokompetentnych infekcje te są rzadkością, natomiast u biorców przeszczepów zachorowalność wynosi 1,2/1000 osób/rok [33]. Do zakażenia docho-



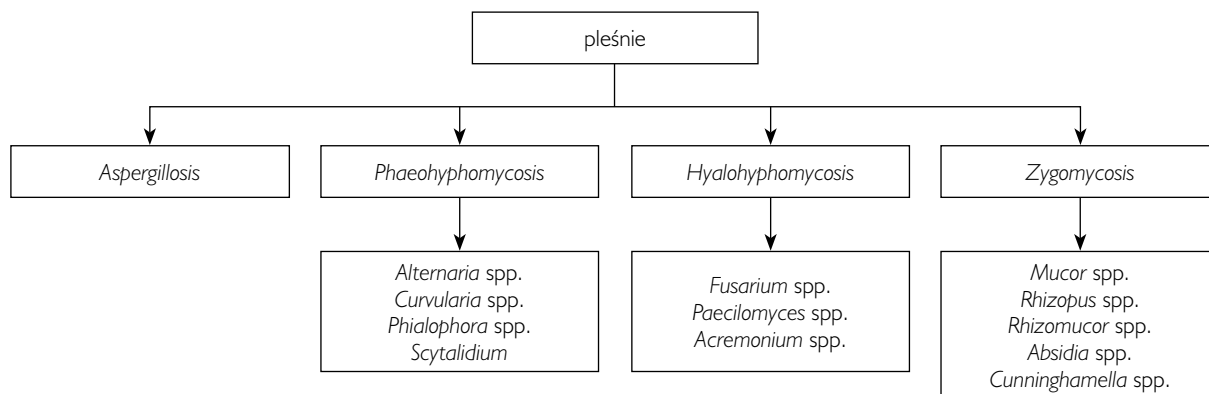
Rycina 6. Skórna manifestacja kryptokokozy uogólnionej u pacjentki po transplantacji nerki

Figure 6. Skin manifestations of disseminated cryptococcosis after renal transplantation

dzi najczęściej w wyniku zranień, np. podczas prac w ogrodzie, a zmiany skórne lokalizują się głównie na kończynach [34]. Jednoznaczne rozpoznanie pleśni jako czynnika etiologicznego zmian na podstawie badania mikologicznego bywa często problematyczne ze względu na powszechność występowania, a tym samym kontaminację badanych próbek przez te grzyby.

Aspergiloza

Aspergiloza jest wywoływana przez grzyby oportunistyczne, zwykle *Aspergillus fumigatus* i *Aspergillus flavus*, bytujące powszechnie w przyrodzie. Może występować pierwotnie w skórze jako wynik inokulacji miejscowej lub wtórnie z powodu rozprzestrzeniania się poprzez naczynia krwionośne lub chłonne głęboko umiejscowionej grzybicy [5]. Aspergiloza u osób po przeszczepieniu narządów częściej przybiera formę pierwotnej skórnej aspergilozy niż choroby rozsianej, chociaż biorcy płuc i wątroby są w większym stopniu narażeni na rozwój tej drugiej formy infekcji [28]. Rokowanie jest dużo gorsze u pacjentów z zajęciem skóry wtórnie do rozsianej choroby grzybiczej [5]. W pierwotnej aspergilozie skórnej wrota zakażenia stanowią miejsca przerwania bariery skórnej, takie jak miejsca wkłuć dożylnych, miejsca pod opatrunkami oraz blizny chirurgiczne [5]. Zmiany w zależności od stanu układu odpornościowego mają postać wrzodziejących guzków, którym towarzyszą objawy ogólne, takie jak ból i gorączka, lub grudki, blaszek czy obszarów stwardnienia pokrytych rumieniem. W przypadku zajęcia skóry w przebiegu inwazyjnej aspergilozy obraz zmian jest zróżnicowany. Obserwuje się rumieniowe grudki i krostki z martwicą, guzki, pęcherze krwotoczne oraz ropnie podskórne [22, 35]. Charakterystyczne jest występowanie zmian skórnych w końcowych obszarach krążenia, takich jak kończyny, głowa i szyja, natomiast zazwyczaj oszczędzają one tułów [35].



Rycina 7. Gatunki pleśni powodujące grzybice skórne

Figure 7. Mold species causing cutaneous fungal infections

Phaeohyphomycosis

Do najważniejszych rodzajów pigmentowanych pleśni należą *Alternaria*, *Curvularia*, *Phialophora* i *Scytalidium*. U osób immunokompetentnych może dojść poprzez lokalną inokulację do pierwotnej choroby skóry, natomiast rozsiew zmian, który występuje rzadko i tylko u osób z obniżoną odpornością, ma zdecydowanie gorsze rokowanie i cechuje się 80-procentową śmiertelnością [36, 37]. Obserwuje się wzrost częstości *phaeohyphomycosis* u osób po przeszczepach narządów. Zakażenia pojawiają się zwykle w okresie wczesnym lub pośrednim po transplantacji. Zmiany w postaci ciemnych, twardych guzków lub grudek, które z czasem mają tendencję do tworzenia owrzodzeń, zajmują zazwyczaj kończyny [5, 38] (ryc. 8). Jeżeli choroba jest ograniczona do warstw powierzchni skóry, jej obraz się zmienia – powstają rumieniowe, łuszczące się plamy lub owrzodzenia [39].

Zygomikoza

Patogenami wywołującymi zygomikozę są grzyby z gatunków *Rhizomucor*, *Rhizopus*, *Cunninghamella*, *Absidia*, *Mucor*. Zygomikoza zwykle zajmuje skórę i ma charakter ograniczony. Może się jednak rozszerzać na głębsze warstwy, tworząc głębokie ropnie i guzki śródskórne. W przypadku choroby rozsianej u osób po przeszczepieniach najczęściej zajmuje ośrodkowy układ nerwowy, płuca, skórę i nerki [5]. Pacjenci po transplantacjach narządów są w większym stopniu narażeni na rozwój inwazyjnej zygomikozy, chociaż wciąż pozostaje ona rzadką chorobą. Postać ograniczona do skóry rozwija się w miejscach uszkodzenia, takich jak blizna chirurgiczna czy miejsca po cewnikach. Choroba skóry może się rozpocząć blaszkopodobnymi lub krostkowymi zmianami, które rozwijają się w owrzodzenia z martwiczymi krawędziami [5, 22]. Zygomikoza, podobnie jak aspergiloza, może powodować poprzez naczynia krwionośne martwicę tkanek, zatory naczyniowe oraz rozsiew ogólnoustrojowy [5]. Postać rozsiana zygomikozy występuje częściej niż aspergilozy i charakteryzuje się znacznie gorszym rokowaniem [36]. W przypadku piorunującego przebiegu prowadzi do zgonu w 100% przypadków [36].

Hialohyfofomikoza

Z grupy hialinowych grzybów pleśniowych najlepiej poznane są rodzaje *Fusarium*, *Acremonium* oraz *Paecilomyces*, a znaczenie tych rodzajów grzybów dla chorobowości wzrasta w ostatnich latach. Grzyby z rodzaju *Fusarium* wywołują zarówno infekcje powierzchniowe, takie jak grzybica paznokci czy miejscowe infekcje skórne, jak i zakażenia rozsiane, które występują prawie wyłącznie u osób z obniżoną odpornością [40]. Grzyby te mają większą predyspozy-



Rycina 8. Obraz kliniczny skórnej infekcji *Alternaria* na podudziu (dzięki uprzejmości dr. Joao Costa, Oddział Dermatologii, Lizbona)

Figure 8. Clinical presentation of cutaneous *Alternaria* infection on leg (thanks to the kindness of Dr. Joao Costa, Department of Dermatology, Lisbon)

cję do wywoływania grzybic rozsianych niż grzyby z rodzaju *Aspergillus*, a przebieg tych grzybic wiąże się z gorszym rokowaniem [36]. Wrotami zakażenia są układ oddechowy, pokarmowy oraz skóra w miejscach urazów [40]. Opisywane przypadki infekcji *Fusarium* dotyczyły płuc, oczu, paznokci oraz w ponad połowie przypadków skóry [5, 41].

Równie często obserwuje się zajęcie skóry w przebiegu grzybicy rozsianej. Infekcje miejscowe objawiają się krostkami z martwicą, guzkami, zapaleniem tkanki podskórnej, podskórnymi ropniami, powierzchniowymi lub głębokimi owrzodzeniami. Obraz rozsianej infekcji to mnogie, bolesne, zapalne krostki, grudki, które mogą mieć w centrum martwicę przypominającą niesztowicę zgorzelinową [40]. Zmiany mogą się pojawiać w każdej lokalizacji, przeważają okolice kończyn. Grzyby z rodzaju *Fusarium* mogą prowadzić do powstania zmian krwotocznych i martwiczych skóry spowodowanych zatorami w naczyniach skórnych przez elementy strzępeków [5]. W przeciwieństwie do grzybic wywołanych przez grzyby z rodzaju *Aspergillus*, grzyby z rodzaju *Fusarium* mogą powodować jednoczesne występowanie zmian różniących się pod względem morfologii [40, 42]. W tym samym czasie obecne są grudki, guzki i zmiany martwicze. Diagnostyka opiera się na badaniu mikologicznym i histopatologicznym. Biopsja ze zmian skórnych w większości przypadków może ułatwić rozpoznanie rozsianej infekcji, co jest ważne z powodu szybkiego rozsiewu oraz częstej oporności patogenu na leki przeciwgrzybicze [40, 43].

GRZYBY DIMORFICZNE

Klinicznie istotnymi grzybami u pacjentów z obniżoną odpornością są grzyby z rodzaju *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Blastomyces*, *Sporothrix* oraz *Penicillium marneffei*. W zależności od warunków środowiska

grzyby te mogą występować w postaci drożdży lub pleśni (postać grzybni). Patogeny te są endemiczne w pewnych regionach geograficznych [5, 11]. U pacjentów po przeszczepieniach mogą się rozwinąć infekcje w wyniku nabycia zakażenia, reaktywacji wcześniejszego zakażenia lub zakażenia nabytego z przeszczepionym narządem [5]. U osób, które nie żyją w strefie endemicznej, ze względu na coraz częstsze podróże do krajów tropikalnych mogą wystąpić wyżej wymienione grzybice.

Histoplazmoza

Histoplazmozę stwierdza się lokalnie na terenie Ameryki Południowej, Australii, Azji i Afryki. Może mieć formę miejscową lub rozsianą, która ma ostry lub przewlekły przebieg. Histoplazmoza w miejscu inokulacji nie jest rzadkością. W rozsianej histoplazmozie w wyniku szerzenia się zmian poprzez układ krwionośny zmiany skórne występują u 10–20% chorych [5]. Często chorobie rozsianej towarzyszą objawy ogólne w postaci gorączki i złego samopoczucia. Objawy skórne są zmienne – występują guzki, grudki, blaszki, wrzody, krostki, ropnie i owrzodzenia, rzadziej obserwuje się erytrodermię, zapalenie tkanki podskórnej, *petechiae*, a nawet martwicze zapalenie naczyń [44]. W ostrej fazie zakażenia może występować rumień guzowaty lub wielopostaciowy, natomiast w chorobie przewlekłej rozsianej pojawiają się owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, gardła i górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Kokcydioidomikoza

Coccidioides immitis jest wysoce zakaźnym patogenem endemicznym dla południowo-zachodniej Ameryki. Chociaż u wielu osób stosujących leki immunosupresyjne występuje rozsiana kokcydioidomikoza w przebiegu reaktywacji wcześniejszej infekcji, to większość przypadków jest wynikiem nowo nabytego zakażenia w obszarach endemicznych [5]. Podobnie do innych chorób wywoływanych przez grzyby dimorficzne, infekcja może mieć przebieg miejscowy lub rozsiany.

Zmiany w przebiegu rozsiewu pojawiają się najczęściej na skórze, w układzie szkieletowym i w ośrodkowym układzie nerwowym [5]. W postaci skórnej zwykle występują grudki, guzki, które mogą przypominać mięczaka zakaźnego oraz zmiany brodawkowe, owrzodzenia lub głębokie ropnie z przetokami [44, 45]. Reakcje skórne w ostrej postaci infekcji obejmują rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy, zmiany pęcherzykowe i pokrzywkowe [45].

Blastomikoza

Blastomikoza jest coraz częściej rozpoznawanym zakażeniem u osób stosujących immunosupresję

i w tej grupie chorych charakteryzuje się ciężkim przebiegiem, zajęciem wielu narządów oraz dużą śmiertelnością [5]. Skóra niezwykle rzadko jest pierwotnym miejscem rozwoju blastomikozy, istnieją jednak doniesienia dotyczące zajmowania przez patogen zakażonych ran. Ostra blastomikoza tylko w 5% przypadków manifestuje się objawami skórnymi, natomiast w chorobie przewlekłej aż 38–80% pacjentów ma zmiany skórne [42]. W rozsianej blastomikozie najczęściej procesem chorobowym objęte są płuca, ale może również dojść do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego, kości oraz stercza u mężczyzn [46]. Jednak to skóra i tkanka podskórna są najczęstszymi miejscami rozsiewu pozapłucnej blastomikozy [5]. Charakterystyczną zmianą jest brodawkowaty guzek zlokalizowany na twarzy lub kończynach. Obserwuje się wolno powiększające się, drobne grudki o aktywnych brzegach, z widocznym gojeniem się w części centralnej, rzadziej obecne są podskórne guzki.

Sporotrychoza

Sporothrix schenckii to dosyć powszechny patogen, który występuje głównie w klimacie tropikalnym i subtropikalnym. Sporotrychoza jest zwykle wynikiem wszczęcia patogenu w miejscu urazu albo rzadziej inhalacji spor grzybów [5, 41]. Zmiany skórne, które rozwijają się po bezpośrednim wszczęciu, mają postać krostek i guzków o gładkiej lub brodawkowej powierzchni. Dodatkowo mogą pojawiać się wykwitły wzdłuż przebiegu naczyń chłonnych w postaci sinoczerwonych, pękających guzków, tworzących owrzodzenia pokryte strupem [41]. Choroba może szerzyć się poprzez układ krwionośny, obejmując skórę całego ciała [5]. Sporotrychoza może mieć też przebieg układowy, zmiany mogą zajmować nie tylko płuca i skórę, lecz także kości, stawy, mięśnie i każdy inny narząd [47]. Obie rozsiane postaci sporotrychozy – skórna i pozaskórna – są coraz częściej obserwowane u pacjentów po przeszczepach narządów.

Penicilliosis

Penicillium marneffei jest dimorficznym grzybem, endemicznym dla południowo-wschodniej Azji. U osób po przeszczepach może się rozwinąć rozsiana choroba charakteryzująca się zajęciem płuc, wątroby i skóry [5]. Cechuje się redukcją masy ciała, gorączką, złym samopoczuciem i limfadenopatią. Zajęcie skóry jest częstym objawem *penicilliosis*. Choroba objawia się małymi krostkami z pępkowym zagłębieniem, przypominającymi mięczaka zakaźnego [41]. Zmiany lokalizują się najczęściej na twarzy oraz na skórze głowy, tułowia i kończyn górnych [48]. Mimo agresywnego leczenia przeciwgrzybiczego śmiertelność w tej grupie chorych sięga 20%.

DIAGNOSTYKA GRZYBIC

W stanie immunosupresji szeroka grupa grzybów może być potencjalną przyczyną zakażeń, a rozpoznanie czynnika etiologicznego zwykle sprawia dużo trudności. Obraz inwazyjnych zakażeń grzybiczych jest często niecharakterystyczny i wymaga badań w celu ustalenia etiologii. W diagnostyce zakażeń grzybiczych wykonuje się badania mikroskopowe, mikrobiologiczne, serologiczne, jak również badania genetyczne. Lokalizacja grzybic powierzchniowych i głębokich warunkuje sposób pobierania i rodzaj materiału do diagnostyki mikrobiologicznej. Nie bez znaczenia jest sposób pobierania próbki, który wpływa na wiarygodność wyniku. Podczas pobierania należy ograniczać możliwość przypadkowej kontaminacji materiału, chociażby poprzez rutynowe odkażanie powierzchni skóry [49, 50]. Badanie mikologiczne, na które składa się bezpośrednio oglądanie preparatu oraz hodowla, jest podstawowym badaniem diagnostycznym. Standardową metodą identyfikacji grzybów jest wykonanie z pobranego materiału preparatów bezpośrednich oraz barwionych, a następnie ocena obrazu mikroskopowego, ponieważ poszczególne gatunki grzybów mają charakterystyczne cechy morfologiczne. Hodowla pobranego materiału jest zazwyczaj niezbędna do dokładnej identyfikacji grzybów. Prowadzi się ją na specjalnych podłożach przez kilka dni do kilku tygodni. Identyfikacji dokonuje się na podstawie obrazu makroskopowego, mikroskopowego oraz oceny cech biochemicznych przy użyciu specyficznych odczynników. Rozpoznanie czynnika etiologicznego grzybic często bywa problematyczne, kontaminacja badanych próbek może powodować wyniki fałszywie dodatnie. Jednak w ponad połowie przypadków nie udaje się uzyskać hodowli grzybów [51, 52]. Inną metodą umożliwiającą stwierdzenie zakażenia grzybiczego jest badanie histopatologiczne wycinka skórniego. Odgrywa on ważną rolę w diagnostyce grzybic inwazyjnych. U osób po przeszczepach stosujących leki immunosupresyjne obserwuje się zakażenia wywołane jednocześnie przez kilka patogenów, dlatego w celu identyfikacji należy pobierać materiał ze wszystkich zmian różniących się obrazem klinicznym [49]. W diagnostyce grzybic stosowane są również metody serologiczne, polegające na oznaczaniu miana swoistych przeciwciał, antygenów i elementów składowych grzybów. U osób z obniżoną odpornością badania wykrywające obecność przeciwciał mogą dawać wyniki fałszywie ujemne [5, 52]. W tej grupie chorych preferowane są badania wykrywające antygeny. Coraz częściej w diagnostyce grzybic stosuje się metody molekularne oparte na analizie DNA i RNA, spośród których najszersze zastosowanie znalazło PCR [49]. Są to badania o wysokiej czu-

łości i swoistości, jednocześnie charakteryzujące się krótkim czasem wykonania. Metody te nie są jednak wolne od błędów, gdyż z powodu kolonizacji skóry i błon śluzowych mogą dawać fałszywie dodatnie wyniki [49].

W przypadkach rozsianych zakażeń grzybiczych ważne jest wykonanie posiewów krwi, moczu i płynu mózgowo-rdzeniowego. Powyższe metody uzupełnia się badaniami obrazowymi, z których najczulsza jest tomografia komputerowa [53, 54]. Nawet najbardziej czułe i swoiste badania mogą dawać nieprawidłowe wyniki, dlatego należy zawsze konfrontować je z obrazem klinicznym. Ze względu na rosnącą oporność patogenów na dostępne leki przeciwgrzybicze wymagane jest wykonanie mikogramu.

LECZENIE GRZYBIC

Główne kryteria, którymi powinni kierować się lekarze przy wyborze leczenia przeciwgrzybiczego, to rodzaj czynnika etiologicznego, rozległość i lokalizacja zmian grzybiczych, jak również toksyczność stosowanych preparatów oraz interakcje z innymi lekami.

W leczeniu miejscowym głównie dermatofitoz i zakażeń drożdżakowych największe znaczenie mają takie leki, jak imidazole, alliloaminy, cyklopiroksolamina oraz amorolfina. Przebieg grzybic u pacjentów z immunosupresją jest bardziej inwazyjny niż u osób immunokompetentnych, dlatego stosowane leki miejscowe są często niewystarczające, a leczenie preparatami ogólnymi staje się koniecznością.

Inwazyjne zakażenia grzybicze u osób po transplantacji narządów w ponad połowie przypadków są wywołane przez grzyby z rodziny *Candida*, *Aspergillus* i *Cryptococcus*, spośród których *Candida* jest najczęstszym patogenem. W leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych najistotniejszą rolę odgrywają cztery następujące grupy ogólnych leków przeciwgrzybiczych: polieny, azole, echinokandyny oraz analogi nukleozydów [49]. Nie bez znaczenia są również leki z grupy alliloamin. Leczenie inwazyjnych zakażeń grzybiczych przekracza ramy niniejszego opracowania, dlatego zostanie pominięte.

Dermatofitozy

Dermatofitozy powierzchowne powinny być początkowo leczone miejscowo. Mogą one jednak wymagać terapii systemowej, podobnie jak głębokie grzybice skórne [1]. W przypadku grzybic przewlekłych lub obejmujących rozległe obszary skóry stosowana jest terapia skojarzona preparatami miejscowymi i ogólnymi, niekiedy wsparta leczeniem chirurgicznym [11, 12]. W przypadku dermatofitoz zaleca się terapię miejscową lekami imidazolowymi,

alliloaminami, cyklopiroksolaminą oraz amorolfi-
ną, natomiast w leczeniu ogólnym stosuje się azole,
takie jak flukonazol i itrakonazol, oraz alliloaminy,

tj. terbinafinę. Terbinafina jest szczególnie rekomen-
dowana ze względu na najmniejszą liczbę powikłań
u chorych po przeszczepieniu narządów [4] (tab. 1).

Tabela 1. Miejscowe i systemowe leki stosowane w leczeniu grzybic

Table 1. Topical and systemic antifungal agents used in therapy of mycoses

Leki stosowane miejscowo w dermatofitozach, drożdżycach i pleśnicach		Wyjątki
<p>polieni: natamycyna, nystatyna azole: <i>imidazole:</i> mikonazol, bifonazol, ketokonazol, klotrimazol, ekonazol, izokonazol, chlormidazol, flutrimazol alliloaminy: terbinafina, naftyfina morfoliny: amorolfina po pochodne pirydynonu: cyklopiroksolamina</p>		<p>polieni – nieskuteczne w dermatofitozach</p>
Rodzaj grzybicy	Leczenie ogólne	Uwagi
dermatofitozy	<p>azole: <i>imidazole:</i> ketokonazol, <i>triazole:</i> flukonazol, itrakonazol alliloaminy: terbinafina</p>	
kandydozy	<p>azole: <i>imidazole:</i> ketokonazol <i>triazole:</i> flukonazol, itrakonazol, worikonazol, posakonazol alliloaminy: terbinafina echinokandyny: kaspofungina, mykafungina flucytozyna polieni: amfoterycyna B, nystatyna</p>	<p>– ketokonazol wskazany do stosowania <i>p.o.</i>, gdy nie można stosować flukonazolu, itrakonazolu lub terbinafiny – <i>C. glabrata</i>, <i>C. krusei</i> odporne na flukonazol, w przypadku itrakonazolu oporność zależna od dawki – terbinafina, słabe działanie przeciwdrożdżakowe, działa w <i>C. albicans</i></p>
łupież pstry (<i>Malassezia</i>)	<p>azole: <i>imidazole:</i> ketokonazol <i>triazole:</i> flukonazol, itrakonazol</p>	<p>alliloaminy – terbinafina stosowana <i>p.o.</i> jest nieskuteczna w łupieżu pстрыm</p>
kryptokokoza	<p>azole: <i>imidazole:</i> ketokonazol <i>triazole:</i> flukonazol, itrakonazol, worikonazol, posakonazol flucytozyna polieni: amfoterycyna B</p>	
Grzyby pleśniowe i dimorficzne		
aspergiloza	<p>azole: <i>triazole:</i> itrakonazol, worikonazol, posakonazol echinokandyny: kaspofungina, mykafungina flucytozyna polieni: amfoterycyna B</p>	<p>flucytozyna stosowana jedynie w skojarzeniu z amfoterycyną B</p>
<i>Phaeohiphomyces</i> : <i>Alternaria</i> , <i>Curvularia</i> , <i>Phialophora</i> , <i>Scytalidium</i>	<p>azole: <i>imidazole:</i> ketokonazol <i>triazole:</i> flukonazol, itrakonazol, worikonazol, posakonazol</p>	<p>terapia skojarzona: amfoterycyna B z flucytozyną stosowana w chromomikozie</p>
zygomikoza: <i>Rhizomucor</i> , <i>Rhizopus</i> , <i>Cunninghamella</i> , <i>Absidia</i> , <i>Mucor</i>	<p>flucytozyna polieni: amfoterycyna B</p>	<p>skuteczne jedynie: azole – posakonazol, polieni – amfoterycyna B</p>
hialohyfofikozja: <i>Fusarium</i> , <i>Acremonium</i> , <i>Paecilomyces</i>		<p>nieskuteczne: itrakonazol, flukonazol, flucytozyna</p>
histoplazmoza		<p>nieskuteczne: flucytozyna</p>
kokcydioidomikoza		<p>nieskuteczne: flucytozyna</p>
blastomikoza		<p>nieskuteczne: flucytozyna</p>
sporotrychoza		<p>nieskuteczne: ketokonazol, flucytozyna, często stosuje się roztwór jodku potasu</p>
<i>Penicilliosis</i>		<p>nieskuteczne: flukonazol, flucytozyna</p>

Kandydozy

Leczeniem pierwszego rzutu są preparaty miejscowe, które są zazwyczaj skuteczne. W przypadku oporności na leki miejscowe zaleca się leczenie ogólne [5]. Ze względu na nawrotowy charakter zmian często wymagane jest leczenie podtrzymujące stosowane 1–2 razy w tygodniu [1]. W terapii kandydoz stosuje się głównie cztery grupy leków: polieny, echinokandyny, azole i pochodne pirymidyny. W przypadku kandydoz przed rozpoczęciem leczenia warto potwierdzić rozpoznanie badaniem mikologicznym wraz z określeniem gatunku grzyba oraz jego lekowrażliwości [55, 56]. Znając gatunek, można określić wrażliwość *Candida* na leki na podstawie przyjętych wzorców. Należy jednak wziąć pod uwagę, że poszczególne szczepy mogą być odporne na wskazane leki przeciwgrzybicze (*C. krusei* jest odporna na flukonazol) [56]. Należy ponadto pamiętać o zjawisku narastającej oporności nabytej. Pojawiają się szczepy *Candida* odporne na pochodne azolowe, amfoterycynę B i flucytozynę. Izoluje się też szczepy wielolekooporne, które mają oporność na minimum dwa leki z różnych grup terapeutycznych [56] (tab. 1).

Pleśnie i inne grzyby

Zalecanym postępowaniem w zakażeniach grzybami pleśniowymi jest oczyszczenie chirurgiczne zmian, jak również zmniejszenie dawek leków immunosupresyjnych w celu zwiększenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego ogólnego leczenia przeciwgrzybiczego. W terapii np. aspergilozy preferowane jest stosowanie amfoterycyny B lub leków azolowych dożylnie [1, 22]. Ze względu na rzadkość niektórych chorób, takich jak *phaeohyphomycosis*, jednoznaczne wytyczne nie zostały opracowane. W przypadku pleśni i grzybów dimorficznych stosuje się azole, echinokandyny, amfoterycynę B i flucytozynę (tab. 1).

Jednymi z najczęściej stosowanych leków w grupie chorych po transplantacjach narządowych są azole, do których zalicza się: ketokonazol, flukonazol, itraconazol oraz nowe pochodne – worikonazol i posakonazol. Mechanizm działania tej grupy leków polega na blokowaniu enzymów koniecznych do syntezy ergosterolu, niezbędnego składnika błony komórkowej grzybów. Wszystkie leki azolowe są metabolizowane przez izoenzymy wątrobowego cytochromu P450, co powoduje interakcje z lekami metabolizowanymi w wątrobie. W tej grupie znajdują się leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna A, takrolimus, sirolimus i ewerolimus, dlatego w czasie stosowania leków z grupy azoli konieczne jest monitorowanie u chorych stężeń leków immunosupresyjnych. Wspólną cechą leków azolowych, oprócz worikonazolu, jest powolne rozpoczęcie dzia-

łania, co powoduje, że nie nadają się one do leczenia ostrych, zagrażających życiu zakażeń grzybiczych.

Ketokonazol jest przedstawicielem imidazoli o szerokim spektrum działania. Jako jedyny może być stosowany doustnie i miejscowo. Ketokonazol wiąże się z CYP-450, hamuje procesy enzymatyczne w nadnerczach, jądrach, jajnikach, nerkach i wątrobie.

Do triazoli zalicza się flukonazol, itraconazol, worikonazol i posakonazol. Zakres działania flukonazolu obejmuje dermatofity i drożdżaki z rodzaju *Candida*, w tym *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *Cryptococcus* i *Coccidioides* [5, 57, 58]. Naturalnie odporna na flukonazol jest *C. krusei*, natomiast *C. glabrata* wykazuje wrażliwość zależną od dawki [5]. Flukonazol nie działa również na grzyby pleśniowe z rodzaju *Aspergillus*, *Fusarium* i *Zygomycete* [58]. Jeżeli chodzi o grzyby inwazyjne, to stosuje się go w kandydozach układowych oraz kryptokokozowym zapaleniu opon mózgowych. Flukonazol bardzo dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, dobrze przenika do tkanek, a także płynu mózgowo-rdzeniowego, jest dostępny w formie doustnej i pozajelitowej. Lek jest metabolizowany w wątrobie i wydalany przez nerki, w związku z tym należy kontrolować parametry nerkowe oraz wątrobowe [59].

Itraconazol jest skuteczny w stosunku do drożdżaków z rodziny *Candida*, *Malassezia*, *Cryptococcus neoformans*, dermatofitów, grzybów pleśniowych z rodzaju *Aspergillus* oraz *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum* [58, 59]. Podobnie jak flukonazol wykazuje lukę terapeutyczną. Wchłanianie itraconazolu z przewodu pokarmowego w porównaniu z flukonazolem jest słabsze i nieprzewidywalne. Toksyczność itraconazolu również jest większa [49].

Worikonazol ma najszersze spektrum działania przeciwgrzybiczego spośród leków azolowych. Jest skuteczny wobec grzybów z rodzaju *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Scedosporium* oraz *Aspergillus terreus* odpornego na amfoterycynę B [54, 60]. Jest on jednak nieskuteczny w leczeniu zygomikozy. Worikonazol jest dostępny w postaci doustnej i dożylnej, podobnie jak flukonazol dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego i penetruje do tkanek. Nie jest on jednak wydalany z moczem, co czyni go nieskutecznym w zakażeniach układu moczowego. Stosowany jest w inwazyjnych aspergilozach, grzybicach wywołanych przez grzyby z rodzaju *Fusarium* lub *Scedosporium* oraz odpornych na flukonazol zakażeniach *Candida* [49].

Posakonazol ma szeroki zakres działania, również w stosunku do drożdżaków i pleśni odpornych na amfoterycynę B i echinokandynę. Jest skuteczny w leczeniu kandydoz, aspergilozy, kokcydiodomikozy, fuzariozy i zygomikozy [49]. Lek jest dostępny tylko w formie doustnej. Rzadko powoduje działania

niepożądane, wchodzi jednak w interakcje z lekami metabolizowanymi w wątrobie.

Najstarszą grupą leków przeciwgrzybiczych, wprowadzonych w latach 60. ubiegłego wieku, są polieni, do których należy amfoterycyna B oraz nystatyna i natamycyna. Ich omówienie zostanie tutaj pominięte ze względu na działanie jedynie miejscowe. Mechanizm działania amfoterycyny B polega na wiązaniu się z ergosterolem ściany komórkowej grzyba, co powoduje zwiększenie jej przepuszczalności i lizę komórki grzyba. Zakres działania przeciwgrzybiczego jest najszerszy spośród wszystkich dostępnych leków, obejmuje większość gatunków *Candida*, oprócz *C. lusitaniae* i *C. guilliermondii*, *Cryptococcus*, oraz grzyby pleśniowe: *Aspergillus*, grzyby dimorficzne: *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Sporothrix* i grzyby wywołujące zygomikozę [58, 61]. Pleśnie, takie jak *Fusarium*, *Aspergillus terreus*, są odporne na amfoterycynę B. Przenikanie leku do płynu mózgowo-rdzeniowego jest słabe. Amfoterycyna B wywołuje wiele działań niepożądanych, spośród których najważniejsza jest nefrotoksyczność, hepatotoksyczność oraz objawy towarzyszące podczas podania dożylnego leku, takie jak gorączka, dreszcze, reakcje neurotoksyczne i alergiczne. Ze względu na toksyczność ograniczającą możliwość stosowania tego leku wprowadzono postaci lipidowe amfoterycyny B: liposomalną, zawiesinę koloidową i kompleks lipidowy [5, 49]. Charakteryzują się one mniejszą nefrotoksycznością, co umożliwia stosowanie większych dawek, przy podobnej hepatotoksyczności oraz takim samym spektrum działania przeciwgrzybiczego jak postać klasyczna. Najmniej działań niepożądanych występuje po postaci liposomalnej [58].

Jedynym przedstawicielem analogów nukleozydów jest flucytozyna, która hamuje syntezę kwasu nukleinowego grzybów. Ma dość wąski zakres działania, obejmujący grzyby z rodzaju *Candida* i *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* oraz grzyby wywołujące chromomikozę. Najczęściej stosowana jest w terapii skojarzonej z amfoterycyną B lub flukonazolem, z którymi wykazuje działanie synergistyczne [61]. Lek dobrze wchłania się po podaniu doustnym, przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego, jednak powoduje istotne działania niepożądane w postaci mielosupresji i hepatotoksyczności.

Echinokandyny – kaspofungina, anidulafungina i mykafungina – to nowa grupa leków hamujących syntezę glikanu będącego składnikiem ściany komórkowej grzybów, co prowadzi do lizy komórki. Zakres działania tych leków obejmuje drożdżaki z rodzaju *Candida* oraz pleśnie *Aspergillus* [57, 58]. Podawane są wyłącznie dożylnie ze względu na brak wchłaniania z przewodu pokarmowego. Ponadto źle penetrują do tkanek i płynu mózgowo-rdzeniowego. Podobnie jak w przypadku amfoterycyny B, echino-

kandyny nie powodują interakcji z lekami metabolizowanymi przez cytochrom P450, dlatego mogą być bezpiecznie stosowane u chorych po przeszczepieniach narządów wymagających stosowania leków immunosupresyjnych [58, 62].

Alliloaminy to grupa leków hamujących epoksydazę skwalenową, a tym samym blokujących syntezę ergosterolu. Głównym jej przedstawicielem jest terbinafina, która może być stosowana miejscowo i ogólnie. Spośród leków stosowanych ogólnie to właśnie terbinafina charakteryzuje się największą skutecznością w zakażeniach dermatofitami [58, 59]. W wyniku niewielkiego powinowactwa do cytochromu P450 terbinafina charakteryzuje się mniejszym ryzykiem interakcji z inhibitorami kalcyneuryny w porównaniu z pochodnymi imidazolu. Terbinafina dobrze przenika do skóry i osiąga duże stężenie w warstwie rogowej [59]. Jest ona szczególnie skuteczna w grzybicach paznokci oraz w powierzchownych i głębokich skórnych grzybicach wywołanych dermatofitami wymagającymi leczenia ogólnego. U pacjentów z głębokimi skórными grzybicami stosowanie leków miejscowych w monoterapii jest często nieskuteczne, głównie ze względu na brak możliwości penetracji głębszych warstw skóry, gdzie toczy się proces chorobowy [12]. W tych przypadkach preparaty ogólne, takie jak itraconazol, flukonazol czy właśnie terbinafina, są stosowane z dobrym efektem.

Gryzeofulwina, pierwszy doustny lek przeciwgrzybiczy, blokuje syntezę DNA grzybów, ale jest skuteczna wyłącznie przeciw dermatofitom i ma wiele działań niepożądanych, m.in. hepatotoksyczność, leukopenię, granulocytopenię oraz interakcje z lekami. Obecnie gryzeofulwina nie jest dostępna w Polsce.

PODSUMOWANIE

Częstość występowania zakażeń grzybiczych u osób po przeszczepieniach narządów stale wzrasta. Zwiększa się również częstość infekcji wywołanych przez patogeny odporne na leki przeciwgrzybicze oraz grzyby do niedawna uznawane za rzadkie i mało szkodliwe. Jednym z najczęstszych zakażeń grzybiczych są dermatofitozy, występujące u 40% biorców przeszczepów, w których głównymi czynnikami patogenetycznymi są *T. rubrum* i *T. mentagrophytes*. Najczęstszą lokalizacją infekcji są paznokcie stóp, szczególnie częsta jest dalsza i boczna podpaznokciowa grzybica paznokci oraz grzybica zlokalizowana w przestrzeniach międzypalcowych. Zajęcie skóry gładkiej u osób po przeszczepieniu narządów również nie należy do rzadkości. Drożdżycę są również często obserwowane u osób po przeszczepieniach narządów jak dermatofitozy. Najczęstszym zakażeniem grzybiczym jest łupież pstry wywołany

przez *Malassezia furfur*, występujący nawet u 35% osób po przeszczepieniu narządów. Kandydozy obejmują wiele lokalizacji, spośród których najczęstsza jest jama ustna. Kandydozę jamy ustnej stwierdza się u 25% biorców. W ponad 90% kandydoz patogenem jest *C. albicans*, obserwuje się jednak coraz częstsze występowanie innych gatunków, takich jak *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* czy *C. tropicalis*. Zakażenia grzybami pleśniowymi są najrzadsze – występują u około 1% biorców. Nie należy ich jednak lekceważyć, ponieważ stwierdza się wzrost zakażeń tymi grzybami u osób z obniżoną odpornością. Obserwuje się infekcje *Aspergillus* spp., a także *Alternaria* spp., *Fusarium* spp. i *Rhizopus* spp. Należy podkreślić, że grzybicze zmiany skórne mogą być manifestacją uogólnionej grzybiczy. Dla powodzenia terapii istotne znaczenie ma przeprowadzenie diagnostyki opartej na badaniu mikologicznym, serologicznym i w przypadkach wątpliwych na badaniach metodami molekularnymi (PC). W doborze terapii należy zwrócić szczególną uwagę na naturalne oporności patogenów, interakcje z lekami immunosupresyjnymi oraz luki terapeutyczne stosowanych chemioterapeutyków. Ze względu na znaczną zachorowalność i śmiertelność powodowaną zakażeniami grzybiczymi u osób po transplantacjach szybka identyfikacja patogenu oraz wdrożenie skutecznego leczenia ma podstawowe znaczenie.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Reich A., Szepietowski J.: Zakażenia grzybicze skóry, błon i przydatków. [w:] Problemy dermatologiczne chorych po przeszczepieniu narządów. B. Imko-Walczuk, A. Dębska-Ślizień, J. Szepietowski, B. Rutkowski (red.), Cornetis, Wrocław, 2014, 311-318.
2. Imko-Walczuk B.: Ocena zagrożenia chorobami nowotworowymi i możliwości ich zapobiegania u chorych po przeszczepach nerki. Praca doktorska, Gdański Uniwersytet Medyczny 2009.
3. Kryś A., Imko-Walczuk B., Lizakowski S., Dębska-Ślizień A., Rutkowski B., Biernat W.: Rak łojowy u chorych poddanych przewlekłej immunosupresji. *Przegl Dermatol* 2014, 101, 60-64.
4. Imko-Walczuk B., Prędoła A., Okuniewska A., Jaskiewicz J., Zegarska B., Placek W. i inni: Superficial fungal infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2014, 46, 2738-2742.
5. Venkatesan P., Perfect J.R., Myers S.A.: Evaluation and management of fungal infections in immunocompromised patients. *Dermatol Ther* 2005, 18, 44-57.
6. Güleç A.T., Demirbilek M., Seçkin D., Can F., Saray Y., Sarifakioglu E. i inni: Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49, 187-192.
7. Tessari G., Naldi L., Piaserico S., Boschiero L., Nacchia F., Forni A. i inni: Incidence and clinical predictors of primary opportunistic deep cutaneous mycoses in solid organ transplant recipients: a multicenter cohort study. *Clin Transplant* 2010, 24, 328-333.
8. Sentamil Selvi G., Kamalam A., Ajithados K., Janaki C., Thambiah A.S.: Clinical and mycological features of dermatophytosis in renal transplant recipients. *Mycoses* 1999, 42, 75-78.
9. Fishman J.A.: Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007, 357, 2601-2614.
10. Sułowicz J., Wojas-Pelc A., Ignacak E., Betkowska-Prokop A., Kuźniewski M., Sułowicz W.: Porównanie częstości występowania infekcyjnych zmian skórnych u chorych leczonych dializami oraz przeszczepieniem nerki. *Przegl Lek* 2013, 70, 41-47.
11. Fishman J.A.: Overview: fungal infections in the transplant patient. *Transpl Infect Dis* 2002, 4, 3-11.
12. Romero F.A., Deziel P.J., Razonable R.R.: Majocchi's granuloma in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2011, 13, 424-432.
13. Singh N.: Fungal infection in the recipients of solid organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2003, 17, 113-134.
14. Patterson J.E.: Epidemiology of fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 1999, 1, 229-236.
15. Hogewoning A.A., Goettsch W., van Loveren H., de Fijter J.W., Vermeer B.J., Bouwes Bavnick J.N.: Skin infections in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2001, 15, 32-38.
16. Virgili A., Zampino M.R., Mantovani L.: Fungal skin infections in organ transplant recipients. *Am J Clin Dermatol* 2002, 3, 19-35.
17. Shuttleworth D., Philpot C.M., Salaman J.R.: Cutaneous fungal infection following renal transplantation: a case control study. *Br J Dermatol* 1987, 117, 585-590.
18. Franklin T.J., Cook J.M.: The inhibition of nucleic acid synthesis by mycophenolic acid. *Biochem J* 1969, 113, 515-524.
19. Anees M.M., Reich A., Hirschberg L., Watorek E., El-Shinnawi U.M., Ibrahim T.M. i inni: Enhanced enzymatic activity of *Candida* species responsible for oral candidiasis in renal transplant recipient. *Mycoses* 2011, 54, 337-344.
20. Anees M.M., Reich A., Hirschberg L., Watorek E., El-Shinnawi U.M., Ibrahim T.M. i inni: Comparison of enzymatic activity between *Candida albicans* and *Candida krusei*. *Mikol Lek* 2010, 17, 7-10.
21. Pärnänen P., Kari K., Virtanen I., Sorsa T., Meurman J.H.: Human laminin-332 degradation by *Candida* proteinases. *J Oral Pathol Med* 2008, 37, 329-335.
22. Ponticelli C., Bencini P.L.: Nonneoplastic mucocutaneous lesions in organ transplant recipients. *Transpl Int* 2011, 24, 1041-1050.
23. Węglowska J., Szepietowski J., Walów B., Szepietowski T.: Grzybica paznokci u biorców przeszczepów nerek. Część II. Aspekty mikologiczne. *Mikol Lek* 2003, 10, 307-311.
24. Węglowska J., Szepietowski J., Walów B., Szepietowski T.: Grzybica paznokci u biorców przeszczepów nerek. Część I. Aspekty kliniczne. *Mikol Lek* 2003, 10, 299-305.
25. Tsang P., Hopkins T., Jimenez-Lucho V.: Deep dermatophytosis caused by *Trichophyton rubrum* in a patient with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1996, 34, 1090-1091.
26. Nir-Paz R., Elinav H., Pierard G.E., Walker D., Maly A., Shapiro M. i inni: Deep infection by *Trichophyton rubrum* in an immunocompromised patient. *J Clin Microbiol* 2003, 41, 5298-5301.
27. Sequeira M., Burdick A.E., Elgart G.W., Berman B.: New-onset Majocchi's granuloma in two kidney transplant recipients under tacrolimus treatment. *J Am Acad Dermatol* 1998, 38, 486-488.
28. Singh N.: Antifungal prophylaxis in organ transplant recipients: seeking clarity amidst controversy. *Clin Infect Dis* 2000, 31, 545-553.

29. **Radentz W.H.:** Opportunistic fungal infections in immunocompromised hosts. *J Am Acad Dermatol* 1989, 20, 989-1003.
30. **Husain S., Tollemar J., Dominguez E.A., Baumgarten K., Humar A., Paterson D.L. i inni:** Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: prospective, multicenter, case-controlled study. *Transplantation* 2003, 75, 2023-2029.
31. **Husain S., Wagener M.M., Singh N.:** Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis* 2001, 7, 375-381.
32. **Dimino-Emme L., Gurevitch A.W.:** Cutaneous manifestations of disseminated cryptococcosis. *J Am Acad Dermatol* 1995, 32, 844-850.
33. **Walsh T.J.:** Primary cutaneous aspergillosis – an emerging infection among immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1998, 27, 453-457.
34. **Ogawa M.M., Galante N.Z., Godoy P., Fischman-Gompertz O., Martelli F., Colombo A.L. i inni:** Treatment of subcutaneous phaeohyphomycosis and prospective follow-up of 17 kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2009, 61, 977-985.
35. **Galimberti R., Kowalczyk A., Hidalgo Parra I., Gonzalez Ramos M., Flores V.:** Cutaneous aspergillosis: a report of six cases. *Br J Dermatol* 1998, 139, 522-526.
36. **Jiménez C., Lumbreras C., Aguado J.M., Loinaz C., Peseiro G., Andrés A. i inni:** Successful treatment of mucor infection after liver or pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 2002, 73, 476-480.
37. **Yehia M., Thomas M., Pilmore H., Van Der Merwe W., Dittmer I.:** Subcutaneous black fungus (phaeohyphomycosis) infection in renal transplant recipients: three cases. *Transplantation* 2004, 77, 140-142.
38. **Tambasco D., D'Ettorre M., Bracaglia R., Massi G., Posteraro B., Torelli R. i inni:** A suspected squamous cell carcinoma in a renal transplant recipient revealing a rare cutaneous phaeohyphomycosis by *Alternaria infectoria*. *J Cutan Med Surg* 2012, 16, 131-134.
39. **Baykal C., Kazancıoğlu R., Büyükbabani N., Celik A.V., Yeğenoğlu Y., Kayacan S.M. i inni:** Simultaneous cutaneous and ungual alternariosis in a renal transplant recipient. *Br J Dermatol* 2000, 143, 910-911.
40. **Mohanty N.K., Sahu S.:** *Fusarium solani* infection in a kidney transplant recipient. *Indian J Nephrol* 2014, 24, 312-314.
41. **Kubak B.M., Huprikar S.S., AST Infectious Diseases Community of Practice:** Emerging and rare fungal infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009, 9, 208-226.
42. **Body B.:** Cutaneous manifestations of systemic mycoses. *Dermatol Clin* 1996, 14, 125-135.
43. **Nucci M., Anaissie E.:** Cutaneous infection by *Fusarium* species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 2002, 35, 909-920.
44. **Cohen P.R., Bank D.E., Silvers D.N., Grossman M.E.:** Cutaneous lesions of disseminated histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Am Acad Dermatol* 1990, 23, 422-428.
45. **Pappagianis D.:** Coccidioidomycosis. *Semin Dermatol* 1993, 12, 301-309.
46. **Pappas P.:** Blastomycosis in the immunocompromised patient. *Semin Respir Infect* 1997, 12, 243-251.
47. **Gullberg R.M., Quintanilla A., Levin M.L., Williams J., Phair J.P.:** Sporotrichosis: recurrent cutaneous articular, and central nervous system infection in a renal transplant recipient. *Rev Infect Dis* 1987, 9, 369-375.
48. **Ungpakom R.:** Cutaneous manifestations of *Pneicillium marneffe* infection. *Curr Opin Infect Dis* 2000, 13, 129-134.
49. **Biliński P., Seferyńska I., Warzocha K.:** Diagnostyka i leczenie układowych zakażeń grzybiczych w onkohematologii. *Onkol Prak Klin* 2008, 4, 15-24.
50. **Stevens D.A.:** Diagnosis of fungal infections: current status. *J Antimicrob Chemother* 2002, 49, 11-19.
51. **Marr K.A.:** New approaches to invasive fungal infections. *Curr Opin Hematol* 2003, 10, 445-450.
52. **Dzierżanowska D., Dąbkowska M., Garczewska B.:** Diagnostyka zakażeń grzybiczych. [w:] *Grzybnice narządowe*. Dzierżanowska D. (red.). Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2003, 13-20.
53. **Pacho R.A., Zdunek P., Michalak M., Kazbieruk M., Palczewski P., Grabowska L. i inni:** Znaczenie badań obrazowych w rozpoznawaniu zakażeń grzybiczych u chorych z niewydolnym układem odpornościowym. *Zakażenia* 2005, 5, 12-18.
54. **Perfect J.R., Marr K.A., Walsh T.J., Greenberg R.N., Dupont B., de la Torre-Cisneros J.:** Voriconazole treatment for less-common, emerging or refractory fungal infection. *Clin Infect Dis* 2003, 36, 1122-1131.
55. **Rex J.H., Walsh T.J., Sobel J.D., Filler S.G., Pappas P.G., Dismukes W.E. i inni:** Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662-678.
56. **Paczkowska I., Wójtowicz A., Malm A.:** Wybrane aspekty farmakoterapii kandydoz. *Ter Lek* 2010, 66, 539-543.
57. **Dzierżanowska D., Dąbkowska M., Garczewska B.:** Patomechanizm i obraz kliniczny zakażeń grzybiczych. [w:] *Grzybnice narządowe*. Dzierżanowska D. (red.). Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2003, 7-12.
58. **Dzierżanowska D.:** Leki przeciwgrzybicze stosowane w leczeniu grzybic układowych. [w:] *Zakażenia grzybicze – wybrane zagadnienia*. Dzierżanowska D. (red.). Alfa-medica Press, Bielsko-Biała 2006, 92-125.
59. **Nowicki R.:** *Dermatofitozy praktycznie: zakażenia grzybicze skóry i paznokci podstawy diagnostyki i terapii*. Valeant Polska, Warszawa, 2013.
60. **Jeu L., Piacenti F.J., Lyakhovetskiy A.G., Fung H.B.:** Voriconazole versus amphotericin B for primary treatment of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002, 347, 408-415.
61. **Rizzato G.:** Zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie – rola liposomalnej postaci amfoterycyny B w erze nowych leków przeciwgrzybiczych. *Sarcoidosis Vasc Lung Dis* 2004, 21, 3-20.
62. **Maertens J.:** Caspofungin: an advanced treatment approach for suspected or confirmed invasive aspergillosis. *Int J Antimicrob* 2006, 27, 457-467.

Otrzymano: 19 II 2016 r.

Zaakceptowano: 26 VI 2016 r.