

# Zakażenia grzybicze w laryngologii – problemy związane z diagnostyką i leczeniem

## *Fungal infection in laryngology – problem of diagnosis and treatment*

Hanna Tomczak

Centralne Laboratorium Mikrobiologiczne, Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### *Streszczenie*

*W ostatnich latach wzrasta liczba zakażeń grzybiczych, również wśród pacjentów laryngologicznych. Wiąże się to z nadmiernym stosowaniem antybiotyków oraz ze wzrostem liczby osób z zaburzoną odpornością. W laryngologii ogromny wpływ ma bogata kolonizacja jamy ustnej grzybami *Candida spp.* W niniejszej pracy omówiono problemy związane z diagnostyką oraz trudności w leczeniu grzybic.*

*Słowa kluczowe: laryngologia, grzybice, diagnostyka, leczenie.*

### *Abstract*

*In recent years the number of fungal infections has still been growing in laryngological patients. It depends on the excessive application of antibiotics and increasing number of people with disturbed immunity. Rich colonisation of *Candida spp.* of the oral cavity has a huge influence in laryngology. The present work discusses problems related to diagnostics and difficulties in treatment of fungal infections.*

*Key words: laryngology, fungal infection, diagnostics, treatment.*

*(Postępy w chirurgii głowy i szyi 2008; 2: 51-57)*

## **Wstęp**

Ostatnio bardzo ważnym zagadnieniem stały się zakażenia o etiologii grzybiczej. Problemem jest prawidłowa diagnostyka, a w konsekwencji także leczenie z zastosowaniem odpowiednich leków przeciwgrzybiczych [1].

Skóra i błony śluzowe to naturalna ochrona przed wtargnięciem „obcych” drobnoustrojów, działają jednak prawidłowo tylko wtedy, gdy są nienaruszone. Przerwanie ich ciągłości w wyniku zabiegu operacyjnego czy badania inwazyjnego ułatwia rozwój zakażenia [2]. Kolejnym, bardzo istotnym zagadnieniem jest wciąż

stosowanie antybiotyków w nadmiernej liczbie oraz w niewłaściwych dawkach, przez co dochodzi do zachwiania równowagi we florze fizjologicznej, w wyniku czego giną bakterie, a jednocześnie namnażają się grzyby [3].

Zakażenia grzybicze są najczęściej infekcjami oportunistycznymi, rozwijającymi się w organizmach z obniżoną odpornością, na co mają wpływ takie czynniki, jak stres okołoperacyjny czy stosowanie antybiotyków. Należy nadmienić, że w tzw. krajach rozwiniętych wciąż wzrasta liczba osób w podeszłym wieku, u których na skutek starzenia się organizmu i obniżenia skuteczności mechanizmów obronnych dochodzi



do bardzo bogatej kolonizacji grzybami w obrębie błony śluzowej nosa i gardła. Kolejny poważny problem stanowią chorzy, którym dzięki postępowi wiedzy i technik medycznych stworzono możliwości przedłużania życia. W grupie tej zwiększa się liczba osób z bardzo poważnymi zaburzeniami odporności, które są najczęściej atakowane przez infekcje o podłożu grzybiczym [3, 4].

Generalnie należy stwierdzić, że do zakażenia grzybiczego zawsze dochodzi w przypadku zaburzenia równowagi między środowiskiem a układem odpornościowym [2].

## Zakażenia grzybicze w laryngologii

W ostatnich latach zwiększa się liczba zakażeń w laryngologii. Ogromny wpływ na rozwój grzybic w tej grupie chorych ma kolonizacja jamy ustnej, gardła oraz jamy nosa *Candida* spp., które wchodzi w skład stałej flory człowieka [4]. Wskutek antybiotykoterapii, często wielokrotnej, w wyniku przewlekłych stanów zapalnych górnych dróg oddechowych dochodzi do bardzo poważnej kolonizacji *Candida* spp. w tym obszarze. U ludzi zdrowych zakażenie grzybicze nie jest tak groźne, ale u osób z obniżoną odpornością może stanowić bardzo poważny problem terapeutyczny [5]. Z tego powodu w czasie takich infekcji obserwuje się objawy od mało nasilonych do nawet bardzo ciężkich [2].

U pacjentów oddziałów laryngologicznych, a wcześniej osób leczonych w poradniach, największy problem stanowią zakażenia wywołane przez grzyby należące do rodzaju *Candida*. Są to zakażenia endogenne, czyli spowodowane własną florą chorego. W przeciwieństwie do nich rzadziej spotyka się zakażenia egzogenne florą bytującą w środowisku człowieka, np. *Aspergillus* spp. [6, 7]. Bardzo rzadko pojawiają się zakażenia innymi grzybami – np. *Mucor* spp., *Rhizopus* spp., *Absidia* spp. – wywołującymi zygomikozę (mukormikozę). Należy zwrócić również uwagę, że dawniej głównym czynnikiem zakażeń w laryngologii były grzyby *Candida albicans*. Dziś na skutek nadużywania w różnych dziedzinach medycyny flukonazolu dochodzi do zakażeń innymi, wygenerowanymi gatunkami, tzw. *Candida non-albicans* [8].

Pacjenci laryngologiczni to chorzy z infekcjami głównie o etiologii bakteryjnej. Po nieprawidłowym zastosowaniu antybiotyków dochodzi do zmian w obrębie naturalnej flory. Oprócz bakterii patogennych wybite zostają również „prawidłowe” bakterie, a w niszach pobakteryjnych namnażają się grzyby. Antybiotyki stanowią więc bardzo poważny czynnik wpływający na rozwój grzybic [9]. Zanim u pacjentów z nawracającymi problemami związanymi z infekcjami gardła, ucha i zatok zastosuje się leczenie szpitalne, są

oni często „przelecczeni” tylko empirycznie antybiotykami przez lekarzy w przychodniach. Należy zwrócić uwagę, że problem zaczyna się najczęściej już w wieku niemowlęcym i we wczesnym dzieciństwie, gdy lekarz pediatra zleca antybiotyki przy infekcji wirusowej. Taka sytuacja powtarza się często wielokrotnie i w ten sposób zaczyna się „przygoda” z grzybami w chorobach laryngologicznych. W przypadku infekcji wirusowej antybiotyki nie pomagają, a dodatkowo i tak już stwierdzany spadek odporności zostaje jedynie pogłębiony po zastosowaniu leków przeciwbakteryjnych. Dochodzi wtedy do zaburzenia równowagi między patogenem a bakteriami stanowiącymi naturalną florę fizjologiczną, tzn. zostaje zniszczona bariera ochronna organizmu i pojawiają się grzyby. Dziecko, mając stany zapalne w obrębie jamy ustnej, w gardle, trafia ponownie na konsultację lekarską. Zamiast zastosować działający miejscowo lek przeciwgrzybiczy do pędzlowania bądź w tabletkach do ssania, rodzice otrzymują dla dziecka kolejną receptę na antybiotyk. W tej sytuacji dochodzi do bardzo poważnej kolonizacji grzybami *Candida* spp. Należy podkreślić, że każde zakażenie grzybami poprzedzone jest kolonizacją [10].

Lekarze w poradniach dziecięcych czy też laryngologicznych wciąż zbyt rzadko pobierają wymazy z gardła, nosa czy ucha. Często materiał ten jest pobierany w sposób nieprawidłowy. Wymazy z gardła nie są wykonywane na czczo, lecz najczęściej, gdy pacjent już coś pił, jadł i mył zęby (chory nie jest wcześniej poinformowany o zasadach pobierania materiału, a w poradniach pacjenci przyjmowani są także w godzinach popołudniowych). W takich sytuacjach prawie zawsze otrzymuje się fałszywie ujemne wyniki.

Chorzy z zakażeniami górnych dróg oddechowych leczeni są zwykle empirycznie, najczęściej antybiotykami o szerokim zakresie działania, bardzo często wielokrotnie. Antybiotyki te nierzadko nie eradykują czynnika etiologicznego, ale pogłębiają infekcję. Konsekwencją takiego przebiegu terapii jest rozwój zakażenia grzybiczego. Obecnie wg najnowszych wytycznych antybiotyki powinno stosować się szybko, krótko (5–7 dni) i w odpowiednich dawkach. To wszystko składa się na racjonalną antybiotykoterapię, która zapewnia skuteczność kliniczną i zabezpiecza przed wygenerowaniem grzybów [11]. Zawsze w przypadku podejrzenia grzybicy należy pobierać wymazy w kierunku badań mikrobiologicznych. Tylko takie postępowanie daje możliwość skutecznego leczenia po zastosowaniu konkretnego leku przeciwgrzybiczego.

Odrębny problem terapeutyczny stanowią zakażenia grzybicze jamy nosowej i zatok przynosowych. W ostatnich latach obserwuje się wzrost zachorowań na tego typu infekcje [3]. Wynika to z faktu, że jama nosowa także u zdrowych osób jest skolonizowana grzybami *Candida* spp. [3]. Wyjątek stanowią osoby starsze, u których grzyby rzadziej zasiedlają błonę



śluzową nosa [4]. U zdrowych ludzi zarodniki grzybów, które dostały się do dróg oddechowych, są usuwane przez mechanizmy odporności, u chorych ze zmniejszoną odpornością mechanizmy te zawodzą i może dojść do rozwoju infekcji [7]. Przy inhalacji zarodników grzybów pleśniowych do zatok czy układu oddechowego może dojść do inwazji bezpośredniej lub rozsiewu drogą krwionośną do mózgu [12].

Zakażenia grzybicze w obrębie twarzoczaszki dotyczą zwykle zatok, grzybice o innej lokalizacji anatomicznej występują rzadziej. Najczęściej występującą postacią jest inwazyjne zapalenie zatok z ziarninową reakcją błony śluzowej oraz tkanek miękkich. Wśród grzybów pleśniowych decydującą rolę odgrywa *Aspergillus* spp. U chorych ze zmniejszoną odpornością w przypadku zakażenia powyższym patogenem może rozwinąć się inwazyjna postać zapalenia, która może prowadzić do destrukcji tkanek [13]. Zakażenia te często są mylnie diagnozowane jako zmiany nowotworowe i dopiero biopsja otwarta oraz badanie histologiczne pozwalają ustalić właściwe rozpoznanie.

W przypadku niedoborów odporności wyróżnia się postać ostrą zapalenia zatok, która może doprowadzić nawet do zgonu. Postać przewlekła, z lepszym rokowaniem, występuje u pacjentów bez poważnych niedoborów odporności. Zakażenia inwazyjne wymagają zastosowania leczenia operacyjnego wraz z farmakologicznym. Postać nieinwazyjna bez naciekania błony śluzowej musi być leczona operacyjnie, jednak bez wspomagającej farmakoterapii.

Jeszcze inną postacią jest alergiczne grzybicze zapalenie jamy nosowej i zatok (ang. *allergic fungal rhinosinusitis* – AFS), które należy do grupy zakażeń grzybiczych nieinwazyjnych. Sugeruje się możliwość istnienia związku między alergiczną aspergillozą zatok przynosowych a alergiczną aspergillozą oskrzelowo-płucną. Istnieje 5 kryteriów rozpoznania AFS (wg Benta i Kuhna), tj. obecność polipów nosa, występowanie śluzowej wydzieliny z nosa o cechach charakterystycznych dla reakcji alergicznych, zmiany w tomografii komputerowej, obecność grzybów w preparatach histopatologicznych bądź mikologicznych oraz rozpoznana atopia. Wciąż nie ma zgodności co do patogenezы choroby [3, 14].

Odrębny problem stanowią grzybice ucha. Mogą one dotyczyć zarówno ucha zewnętrznego, jak i środkowego. Grzybice przewodu słuchowego zewnętrznego są najczęściej wywołane przez *Aspergillus* spp., *Candida* spp., rzadko przez *Mucor* spp. Grzybice rzadziej występują w uchu środkowym, najczęściej są konsekwencją przejścia zakażenia przez ubytek w błonie bębenkowej lub grzyby rozwijają się w jamach pooperacyjnych [2]. Grupą szczególnie predysponowaną do tego typu infekcji są chorzy na cukrzycę, w trakcie przewlekłej steroidoterapii, a także pływacy.

Mukormikoza (zygomikoza) może być wywołana grzybami należącymi do rodzaju *Mucor*, *Rhizopus*,

*Absidia*, *Rhizomucor*, *Cunninghamella*. Zygomikozy to grzybice, które występują zwykle u chorych ze zmniejszoną odpornością, leczonych z powodu nowotworu w czasie neutropenii, mogą także występować u osób bez niedoborów immunologicznych. U pacjentów onkohematogennych może pojawić się powikłanie zapalenia zatok przynosowych jako postać nosowo-mózgowa lub zatokowo-mózgowa [5]. Powikłania procesów zapalnych o etiologii grzybiczej w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) rozwijają się najczęściej przez ciągłość [15]. Należy mieć także na uwadze, że każde wyhodowanie grzybów odpowiedzialnych za mukormikozę powinno nasuwać podejrzenie, że pacjent może mieć osłabiony układ odpornościowy. Być może właśnie mukormikoza jest pierwszym objawem poważnej choroby związanej ze spadkiem odporności?

Kolejną predysponowaną grupą są chorzy z nowotworami głowy i szyi. W czasie radioterapii w miejscu napromieniania mogą wystąpić objawy uboczne. Ostry odczyn popromienny może ulegać wtórnym nadkażeniom bakteryjnym i grzybiczym [16].

## Diagnostyka i leczenie grzybic

Diagnostyka oraz leczenie grzybic są wyjątkowo trudne ze względu na nakładające się objawy chorobowe i ograniczony wybór leków przeciwgrzybiczych. Tylko szybkie rozpoznanie pozwala na zastosowanie odpowiedniego leczenia i tym samym zwiększa jego skuteczność [5].

W ostatnich latach prawdopodobnie wzrasta znajomość problemu grzybic, a badania wykonuje się czulszymi metodami [2, 3]. Podstawowa diagnostyka mikologiczna oparta jest na badaniach mikroskopowych, hodowli, identyfikacji (głównie w systemach automatycznych) oraz ocenie wrażliwości na leki przeciwgrzybicze, diagnostyce serologicznej oraz badaniach genetycznych [15].

Należy przyjąć, że nawet kilkakrotne ujemne wyniki badań nie wykluczają grzybicy, zwłaszcza w przypadku grzybów pleśniowych [13]. Wciąż zbyt mało wykonuje się badań mikrobiologicznych. Prawidłowo funkcjonujące laboratorium mikrobiologiczne powinno równolegle z badaniami bakteriologicznymi prowadzić badania mikologiczne. W rutynowej diagnostyce można wykryć grzyby drożdżowe, do których należy najczęściej występujący *Candida* spp. W przypadku grzybów pleśniowych hodowle prowadzi się na niestandardowych podłożach, znacznie dłużej, dlatego dla laboratorium bardzo istotne jest wpisanie na skierowaniu, że lekarz podejrzewa grzybicę.

Materiał do badań pobiera się wciąż zbyt rzadko lub nieprawidłowo, a przecież podstawą diagnostyki mikologicznej jest prawidłowe i w odpowiednim czasie pobranie materiału do badań. Bardzo ważna jest



kolejność – najpierw pobiera się materiał do badań, potem szybko włącza się leczenie empiryczne, następnie po otrzymaniu wyników (nawet tylko wstępnych) stosuje się już celowany lek przeciwgrzybiczy. Zbyt późno lub nieprawidłowo pobrany materiał do badań może dać wyniki fałszywie ujemne, a tym samym spowoduje trudności w leczeniu. Błąd przedlaboratoryjny (na który laboratorium nie ma wpływu) może być przyczyną uzyskania wyników zarówno fałszywie dodatnich, jak i fałszywie ujemnych.

W każdym ośrodku powinny być opracowane specjalne procedury pobierania materiału do badań. Materiał powinien być poddany ocenie jeszcze przed włączeniem leków przeciwgrzybiczych. W przypadku gdy chory jest już w trakcie terapii empirycznej, należy materiał pobrać bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki leku, kiedy jego stężenie jest potencjalnie najmniejsze. Nie dotyczy to tylko leków podawanych ogólnie, ale także miejscowo, np. tabletek do ssania przy pobieraniu wymazu z gardła lub maści, kremów, przymoczków przy pobieraniu materiału ze zmian miejscowych.

Należy pamiętać o tym, aby wymazówkę zawsze zwilżyć jałową solą fizjologiczną i włożyć ją do podłoża transportowego, natomiast w przypadku podejrzenia grzybów pleśniowych materiał pobiera się na zwykłą wymazówkę, gdyż potencjalne strzępki mogą zostać w podłożu i nie będą wykryte. Warto wykonać bezpośrednio z materiału preparat mikroskopowy, co znacznie przyspiesza wstępną diagnostykę. Aby wykonać taki preparat, materiał kliniczny musi być pobrany na dwie wymazówki – jedna na preparat, natomiast druga do założenia hodowli. Gdy laboratorium otrzyma tylko jedną wymazówkę, istnieje jedynie możliwość wykonania posiewu, a preparatu nie ma już z czego wykonać. Warto pamiętać, że ten zwykły preparat mikroskopowy w diagnostyce grzybic jest bardzo ważny [2].

Właściwe pobranie materiału ma bardzo duże znaczenie. Wymaz z gardła pobiera się na czczo, bez wcześniejszego mycia zębów, ze zmian chorobowo zmienionych (np. nalotów), bez stosowania żadnych leków, np. tabletek do ssania, zawsze na zwilżoną wymazówkę. W przypadku wymazów z nosa materiał po pobraniu należy dokładnie opisać, czy jest to przedsiónek czy wydzielina z jamy nosowej właściwej lub ujścia zatoki szczękowej w przewodzie nosowym środkowym. W każdym przypadku pobiera się materiał na zwilżoną wymazówkę. Z kolei wymaz z ucha należy pobrać obowiązkowo przez jałowy wziernik! Inaczej wyhoduje się tylko florę skóry okolic ucha, a nie rzeczywisty czynnik etiologiczny. Gdy grzybica dotyczy skóry, np. okolicy szyi, to materiał najlepiej pobrać do jałowego, zakręcanego pojemniczka. W przypadku treści ropnej materiał pobiera się – w zależności od ilości uzyskanej treści – na wymazówkę lub do jałowej strzykawki. W przypadku zakażenia w okolicy trache-

ostomy materiał należy pobrać ze zmian ropnych, nigdy z wnętrza rurki, gdyż nie leczy się rurki, tylko chorego [2]. Istotne jest również to, aby materiał pobierać z głębszych miejsc, gdyż powierzchnia skóry może być skolonizowana grzybami *Candida* spp.

Odrębne zagadnienie stanowi materiał pobierany w czasie zabiegu operacyjnego. Tkankę zmienioną chorobowo należy pobrać do jałowego, zakręcanego pojemniczka i dodać odrobinę jałowej soli fizjologicznej.

Może zdarzyć się, że konieczne będzie pobranie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) czy krwi od chorych w ciężkim stanie ogólnym. Zgodnie z wewnątrzszpitalnymi procedurami pobiera się materiał do specjalnych butelek. Należy jednak podkreślić, że grzyby pleśniowe bardzo trudno hoduje się z krwi i PMR.

Podczas pobierania śluzu w kierunku grzybów, im więcej pobierze się materiału do badań, tym lepiej – daje to większą szansę na wykrycie grzybów. Należy pamiętać bowiem, że grzyby kolonizują również śluz [3].

Bardzo ważne, oprócz prawidłowego pobierania materiału do badań, jest jego przechowywanie i transport. Im szybciej materiał dostarczy się do laboratorium, tym większa szansa na wyhodowanie grzybów. Materiał musi być przechowywany i transportowany do laboratorium w odpowiednim podłożu, temperaturze i czasie. Grzyby drożdżopodobne, przede wszystkim *Candida* spp., wyrastają na podłożu Sabourauda zwykle po 48 godz. W każdym laboratorium mikrobiologicznym wykonuje się rutynowo badania w kierunku grzybów drożdżopodobnych. Należy pamiętać, że mikrobiolog w laboratorium nie widzi chorego, nic o nim nie wie, nie zna historii jego choroby, dlatego lekarz na skierowaniu na badanie powinien poinformować o podstawowych danych klinicznych, jak również o swoich podejrzeniach, także w przypadku grzybicy. W takim przypadku hodowlę pozostawia się na 2 kolejne tygodnie inkubacji i obserwuje. Wiąże się to z tym, że grzyby pleśniowe wymagają hodowli dłuższej niż *Candida* spp. i temperatury pokojowej.

Należy pamiętać o tym, że obecnie wszystkie wyhodowane grzyby trzeba zakwalifikować do konkretnego gatunku (na podstawie cech biochemicznych, wyglądu kolonii). Nie można na wyniku podać tylko np. *Candida* spp. Obecnie znane są charakterystyczne dla danego gatunku mechanizmy oporności naturalnej. Mając początkowo tylko informację dotyczącą przynależności gatunkowej, wstępnie wiadomo, jaki lek należy włączyć, a jaki bezwzględnie nie [6, 17]. W przypadku *Candida glabrata* czy *C. krusei* nie stosuje się flukonazolu, obecnie te szczepy mogą być odporne także na vorikonazol. *Candida lusitaniae* jest odporny na amfoterycynę B. Informacje o gatunku grzyba mogą także czasem sugerować źródło infekcji i tak np. *C. parapsilosis* hoduje się od chorych z założonymi cewnikami naczyniowymi bądź z innymi tworzywami sztucznymi (implanty). Wynika to z faktu, że



*C. parapsilosis* ma zdolność wytwarzania śluzu, co ułatwia przyleganie do tworzyw sztucznych. Ostatnio wyraźnie wzrasta liczba infekcji wywołanych przez *C. non-albicans*. Kiedyś głównym czynnikiem zakażeń były grzyby z rodzaju *C. albicans*. Sytuację taką należy wiązać z nadużywaniem flukonazolu, który niszczy najczęściej jeszcze na niego wrażliwe *C. albicans*, a generuje *C. glabrata* czy *C. krusei* na niego odporne [6].

Odrębną grupę stanowią chorzy zakażeni wirusem HIV, u których można hodować *Cryptococcus neoformans* z PMR. W tym przypadku widoczne są charakterystyczne otoczki w preparacie mikroskopowym w kropli tuszu chińskiego. Należy pamiętać, że tacy chorzy mogą też trafić na oddziały laryngologiczne.

Zawsze należy także ocenić wzór wrażliwości na leki przeciwwgrzybicze, gdyż wciąż pojawiają się nowe mechanizmy oporności (tzw. oporność nabyta). Obecnie najdoskonalszą metodą oceny oporności jest metoda z zastosowaniem E-testu, czyli możliwość oznaczenia rzeczywistego MIC (minimalnego stężenia hamującego, ang. *minimal inhibitory concentration*). Oceniając MIC, można śledzić narastanie oporności, nawet podczas leczenia danego pacjenta.

W niektórych sytuacjach z powodu trudności przy pobieraniu materiału klinicznego do badań w kierunku grzybów można przeprowadzić badania serologiczne. Ich zaletą jest szybkie uzyskanie wyniku. Nie jest jednak możliwe postawienie diagnozy we wczesnym etapie zakażenia. Badania serologiczne zaleca się stosować równolegle z prowadzoną hodowlą, a nie zastępować. Do badań serologicznych można pobrać krew, PMR oraz wszelkie płyny ustrojowe. Można oceniać obecność antygenów lub przeciwciał. Ważne, by badanie serologiczne wykonywać wielokrotnie, w odstępach czasu. Podczas badania przeciwciał można śledzić dynamikę procesu chorobowego lub podczas oceny antygenów sprawdzić, czy nadal jest wykrywalny.

Należy pamiętać, że u każdego człowieka występuje pewne stałe stężenie przeciwciał antygrzybiczych dla niektórych grzybów powszechnie występujących w środowisku. Badania serologiczne oceniające stężenie przeciwciał mają znaczenie tylko w przypadku pacjentów z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym, a wykrywanie antygenów ma wartość bez względu na stan odporności badanego.

Z kolei w przypadku podejrzenia aspergillozy zalecanym badaniem okazuje się immunoenzymatyczny test ELISA z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych dla galaktomannanu (GM), który jest składnikiem ściany komórkowej grzybów z rodzaju *Aspergillus* [18]. Niekiedy konieczne jest odwołanie się do metod genetycznych. Nie wszystkie ośrodki mają jednak możliwość wykonania takich badań.

## Interpretacja wyników badań

Odrębne zagadnienie stanowi interpretacja wyników badań mikologicznych, która nierzadko jest bardzo trudna. Wyniki fałszywie dodatnie można uzyskać np. przy wykonywaniu wymazu z gardła bez zastosowania szpatułki u chorego z protezami stomatologicznymi (biofilm *Candida* spp.). Wynik fałszywie ujemny, np. gdy materiał do badań pobiera się suchą, a nie zwilżoną wymazówką lub wymaz pobiera się po umyciu zębów. Należy pamiętać o tym, że wynik badań mikologicznych ma wartość diagnostyczną tylko w połączeniu z obrazem klinicznym. Zakażenie grzybicze może też być rozpoznane bez dodatnich wyników badań mikrobiologicznych. Taka sytuacja może wystąpić np. przy aspergillozie czy mukormikozie. W przypadku podejrzenia tych grzybic leki należy włączyć nawet bez potwierdzenia w badaniach mikologicznych [13]. Z kolei stwierdzenie grzybów w danym materiale klinicznym nie zawsze musi świadczyć o zakażeniu grzybiczym. Często stwierdza się, że fałszywie ujemne wyniki uzyskuje się w związku z wciąż niedoskonałymi metodami diagnostycznymi [3]. Wpływa na to nie tylko niedoskonałość diagnostyki, ale fakt zbyt rzadkiego i nadal nieprawidłowego pobierania materiału do badań mikrobiologicznych, o czym wspomniano w tej pracy wielokrotnie. Często, gdy chory wykazuje kliniczne cechy infekcji, lekarze skupiają się tylko na infekcji bakteryjnej, zapominając o grzybicach. Infekcje grzybicze mogą przecież współistnieć z infekcjami bakteryjnymi lub występować samodzielnie [6]. Infekcje grzybicze należy mieć na uwadze zawsze, gdy chory nadal gorączkuje, mimo stosowania antybiotyków o szerokim zakresie działania.

Leki przeciwwgrzybicze należy stosować wg uzyskanych informacji o gatunku i zgodnie z mikogramem. Wrażliwość grzybów *in vitro* nie zawsze daje 100-procentowe powodzenie w terapii, a oporność na leki *in vitro* z kolei przewiduje z góry niepowodzenie terapeutyczne [17].

W laryngologii, podobnie jak w innych dziedzinach medycyny, przy ocenie i stwierdzeniu grzybic konieczne są dodatkowe badania i konsultacje ze specjalistami. Nie wystarcza tylko wykonanie badania mikrobiologicznego. Ostateczna diagnoza powinna być postawiona na podstawie zdjęcia rentgenograficznego (RTG), tomografii komputerowej (TK), rezonansu magnetycznego, opinii radiologa, onkologa, hematologa, histopatologa, okulisty, dermatologa i mikrobiologa.

W preparacie przesłanym do badania histopatologicznego widoczne są czasem strzępki grzybów pleśniowych, tych grzybów nie hoduje się w laboratorium mikrobiologicznym. Grzybica może być także mylona z nowotworami [14].

Kolejnym ważnym parametrem jest wygląd skóry czy paznokci, który również może sugerować grzybicę.



Należy zwrócić uwagę, że w ostatnich latach w związku z rozwojem badań tomograficznych wzrosła wykrywalność grzybic, a także uzyskano pomoc w kontroli przebiegu leczenia grzybic układowych. Objawy radiologiczne często mają symptomatologię w TK, natomiast nie można mówić o specyficznych objawach radiologicznych. Bardzo istotne jest więc zestawienie obrazu klinicznego. Tomografia komputerowa umożliwi rozpoznanie poszczególnych form grzybiczych, zakażeń w obrębie twarzoczaszki, ale w przypadku zakażenia piorunującego o etiologii najczęściej *Aspergillus fumigatus* podstawą rozpoznania jest rezonans magnetyczny [19].

W przypadku niektórych grzybic należy rozważyć konieczność interwencji chirurgicznej, ponieważ podanie tylko leków przeciwgrzybiczych może być niewystarczające [13]. Poza tym w czasie zabiegu można pobrać materiał do badania histopatologicznego, które może stanowić uzupełnienie metody badawczej. Należy podkreślić jednak, że jedyną i 100-procentową metodą potwierdzającą grzybicę i konkretny gatunek jest uzyskanie dodatkowej hodowli. W badaniu histopatologicznym widoczne są tylko strzępki grzybów, ale trudno ocenić, jaki to gatunek [18].

W przypadku podejrzenia grzybicy czy już potwierdzenia jej w dodatnich wynikach badań mikologicznych zawsze należy rozpatrzyć, czy mamy do czynienia jeszcze z kolonizacją czy już z zakażeniem. Problem ten trzeba rozwiązać jeszcze przed włączeniem leków przeciwgrzybiczych.

Grzybice są zakażeniami oportunistycznymi grzybami powszechnie występującymi w środowisku człowieka, stanowiącymi stałą bądź przejściową florę człowieka. Infekcja jest poprzedzona kolonizacją, zwłaszcza w przypadku grzybów *Candida* spp. [2–4, 7, 9]. Dawniej *Candida* spp. uznawano za zanieczyszczenie naturalną florą, a teraz jest to bardzo poważny patogen [6]. Fakt ten należy wiązać z nasileniem kolonizacji po zastosowaniu antybiotyków [6]. Mimo profilaktycznego włączenia leków przeciwgrzybiczych, grzybica może wystąpić, ale w obrębie innego gatunku. Podając np. flukonazol, można wygenerować *C. glabrata* [6].

Poruszając tematykę grzybic, należy wspomnieć o biofilmie. Zjawisko to wiąże się z właściwością przylegania do komórek gospodarza (zjawisko adherencji) i/lub przylegania do powierzchni z tworzywa sztucznego (zjawisko adhezji). Ma to znaczenie w przypadku pacjentów z implantami i różnego rodzaju cewnikami z tworzywa sztucznego. Dochodzi do przestrzennego gromadzenia komórek grzybów w biofilmie. Komórki grzybów w biofilmie nie są usuwane przez mechanizmy fizjologiczne i nie są niszczone przez leki przeciwgrzybicze. Najlepszą penetrację do biofilmu grzybicze wykazują polieni i echinokandyny [6].

Istnieją 3 kategorie rozpoznania zakażenia grzybiczego – potwierdzone, prawdopodobne lub możliwe [5].

Zakażenie potwierdzone (ang. *proven*) to takie, w którym należy uzyskać dodatnie wyniki badań na występowanie grzybów w tkankach. Zakażenie prawdopodobne (ang. *probably*) stwierdza się wtedy, gdy u pacjenta pojawia się jeden z czynników ryzyka oraz gdy pojawiają się objawy kliniczne i hoduje się grzyby w co najmniej jednym materiale. Zakażenia możliwe (ang. *possible*) to takie, kiedy pacjent należy do grupy ryzyka bez objawów zakażenia, ale występuje pozytywna hodowla z jednego lub dwóch miejsc. Grzybice pewne leczy się zgodnie z mikogramem, w przypadku prawdopodobnych i możliwych podaje się lek I rzutu, zgodny z rekomendacjami przy podejrzeniu konkretnej grupy grzybów. W przypadku kandydozy stosuje się flukonazol, aspergillozy – vorikonazol, przy podejrzeniu *C. non-albicans* – echinokandynę, a przy mukormikozach lekiem z wyboru jest amfoterycyna B. Dlatego można powiedzieć, że leki przeciwgrzybicze stosuje się w profilaktyce, leczeniu empirycznym czy też celowanym. Czym należy się więc kierować przy wyborze leku przeciwgrzybiczego? Zakażenia grzybicze charakteryzują się często ciężkim i piorunującym przebiegiem, dlatego bardzo istotny jest czas włączenia leku. Lek należy podawać szybko. Trzeba zastosować preparat dobrze penetrujący do miejsca infekcji. Należy także wybrać drogę podania i znać właściwości wchłaniania leku z przewodu pokarmowego (tylko azole wchłaniają się z przewodu pokarmowego). Kolejne ważne problemy stanowią dawka i częstotliwość podania preparatu przeciwgrzybiczego. Ważne jest również umiejętne odstawienie preparatu, ponieważ wiadomo, że leczenie grzybic jest zwykle długie i w związku z tym bardzo kosztowne. Najlepiej prowadzić monitorowanie mikrobiologiczne w czasie terapii, aby ocenić skuteczność leków. Należy pamiętać również, że leki przeciwgrzybicze mają działania uboczne. Z kolei zbyt długie podawanie, ale w zbyt niskich dawkach (subterapeutycznych) doprowadza do wytworzenia mechanizmu oporności [6, 13, 20]. Należy także rozpatrzyć problem interakcji z innymi lekami przyjmowanymi przez chorego [6].

Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznej bardzo ważną rolę odgrywa znajomość zasad farmakokinetyki i farmakodynamiki oraz toksyczności leku [17].

## Podsumowanie

Wykrycie każdej grzybicy musi mobilizować lekarzy do zastanowienia się nad stanem odporności konkretnego chorego. Najczęściej mamy do czynienia z poważną chorobą związaną ze zmniejszeniem odporności, a grzybica jest jej pierwszym objawem. Problem zawsze należałoby rozpatrywać multidyscyplinarnie, a optymalny model to dobra współpraca z mikrobiologiem szpitalnym przy rozważaniu przebiegu leczenia



i monitorowaniu aktywności procesu grzybiczego. Należy pamiętać, że niekontrolowana antybiotykoterapia oraz niewłaściwa empiryczna terapia przeciwgrzybicza generują wciąż nowe i odporne na leczenie szczepy. Nadal nie istnieje lek, który byłby aktywny wobec wszystkich potencjalnych patogenów grzybiczych [5]. Rozwój diagnostyki mikrobiologicznej oraz rejestracja kolejnych leków dają szansę na wyleczenie pacjenta chorego na grzybicę [18].

**Adres do korespondencji:**  
dr n. farm. Hanna Tomczak  
Centralne Laboratorium Mikrobiologiczne  
Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego  
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań  
tel. + 48 61 869 13 17  
e-mail: hannatomczak@interia.pl

## Piśmiennictwo

1. Mital A, Hellmann A. Terapia ratująca życie w inwazyjnych grzybicach układowych. *Zakażenia* 2008; 1: 48-51.
2. Morawska A, Hydzik-Sobocińska K, Wiatr M i wsp. Zakażenia grzybicze u pacjentów z chorobami otolaryngologicznymi. *Otolaryngologia* 2007; 3: 142-6.
3. Krzeski A, Jędrusik A. Współczesne poglądy na alergiczne grzybicze zapalenie błony śluzowej jamy nosowej i zatok przynosowych. *Alerg Astma Immun* 2001; 2: 65-8.
4. Biernasiuk A, Malm A. Częstość występowania oraz zróżnicowanie gatunkowe grzybów z rodzaju *Candida* w górnych drogach oddechowych u osób w podeszłym wieku. *Gerontol Pol* 2007; 15: 137-43.
5. Kałwak K. Terapia grzybic układowych w świetle doniesień Konferencji ICAAC 2007. *Zakażenia* 2008; 1: 44-7.
6. Karpel E. Ciężkie, układowe zakażenia grzybicze w oddziale intensywnej terapii. *Zakażenia* 2007; 4: 48-55.
7. Dzierżanowska D. Profilaktyka, terapia wyprzedzająca i empiryczna inwazyjnych zakażeń grzybiczych. *Zakażenia* 2008; 2: 54-61.
8. Nucci M, Marr Kieren A. Emerging infections invited article emerging fungal diseases clinical. *Infect Dis* 2005; 41: 521-6.
9. Ascicglu S, de Pauw BE, Meisn JF. Prophylaxis and treatment of fungal infections associated with haematological malignancies. *Int J Antimicrobial Agents* 2002; 15: 159-68.
10. Tufano R. Focus on risk factors for fungal infections in ICU patients. *Mi-nerva Anestesiol* 2002; 68: 269-72.
11. Gryczyńska D. Aktualny model postępowania w zakresie diagnostyki i leczenia zapalenia ucha środkowego i zatok u dzieci. *Med Prakt Pediatr* 2006/06.
12. Garczeńska B. Mukormikoza u pacjentów hematologicznych. *Zakażenia* 2008; 1: 37-43.
13. Sienko E. Powikłania ze strony jamy ustnej po radioterapii nowotworów głowy i szyi. *Onkol Pol* 2007; 10: 130-2.
14. Mrówka-Kata K, Trybalska G, Namysłowski G i wsp. Przypadek rozległej grzybicy zatok przynosowych u 72-letniego mężczyzny. *Otolaryngol Pol* 2005; LIX, 3: 434-5.
15. Przyłkowski W. Zakażenia grzybicze OUN. W: *Zakażenia grzybicze – wybrane zagadnienia*. Dzierżanowska D (red.). *α-medica press, Bielsko-Biała* 2006; 155.
16. Karczeńska A, Stryjski A, Stryjska M, Milecki P. Ocena efektywności leczenia przeciwgrzybiczego w trakcie uzupełniającej radioterapii u chorych na raka jamy ustnej i gardła środkowego. *Współcz Onkol* 2002; 6: 400-4.
17. Rex JH, Pfaller MA. Has Antifungal susceptibility testing come of age? *Clin Infect Dis* 2002; 35: 982-9.
18. Stefaniak MJ. Inwazyjna aspergilloza u chorych z nowotworami układu krwiotwórczego: etiologia, czynniki ryzyka, rozpoznanie, leczenie. *Zakażenia* 2008; 3: 47-52.
19. Grabowska-Derlatka L, Pacho R, Bakoń L. Znaczenie tomografii komputerowej w rozpoznawaniu zakażeń grzybiczych. *Zakażenia* 2000; 4: 56-60.
20. Czechowski M, Karpel E, Czechowska D. Kaspofungina (Cancidas) w leczeniu grzybic układowych u pacjentów w OIT – doświadczenia własne. *Zakażenia* 2007; 4: 61-6.

