

Zapalenie alergiczne i niealergiczne wywołane kontaktem z grzybami

Prof. dr hab. n med.

Edward Zawisza¹

Dr n. med.

Jan Bardadin³

Lek. med.

Przemysław Wiśliński³

Dr n. med.

Agnieszka Lipiec³

Dr n. med.

Piotr Rapiejko⁴

¹ Poradnia Chorób Zapalnych i Alergicznych

² Oddział Laryngologiczny Szpitala Bielańskiego

³ Samodzielna Pracownia Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych AM w Warszawie, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

⁴ WAM w Warszawie

D I A G N O S T Y K A

Allergic and non-allergic inflammation on the environmental exposure to moulds.

S U M M A R Y

Moulds and Candida species are ubiquitous fungi found throughout the world. They can range from superficial disorders such as diaper rash or allergic contact dermatitis to fatal infection in immunocompromised hosts.

Pleśnie i grzyby (Candida) są powszechnie występującymi organizmami w całym świecie. Mogą one dawać powierzchowne (kontaktowe) reakcje alergiczne, być przyczyną zapaleń ostrych i przewlekłych górnych dróg oddechowych albo też wywoływać zagrażające życiu infekcje u pacjentów z niedoborami alergicznymi.

Zawisza E.: Zapalenie alergiczne i niealergiczne wywołane kontaktem z grzybami. *Alergia*, 2007, 4: 16-20

I. Biologia grzybów

Obserwacje wpływu warunków mikrośrodowiska, które mogłyby sugerować obecność grzybów na pogorszenie samopoczucia niektórych chorych na astmę oskrzelową sięgają dwóch wieków wstecz. Dziś wiemy, że elementy grzybów; zarodniki i fragmenty grzybni pochodzące z różnorodnych, często ukrytych źródeł, mogą stać się przyczyną chorób alergicznych.

Grzyby są ogromną grupą organizmów szeroko rozpowszechnionych na kuli ziemskiej. Najintensywniej zamieszkanym przez nie środowiskiem jest gleba. Nie posiadają chlorofilu, rozwijają się, więc tam, gdzie w podłożu znajdują dostateczną ilość substancji odżywczych. Zależąc od zewnętrznych źródeł pożywienia funkcjonują jako pasożyty, saprofity lub też żyją w związkach symbiotycznych. Wzrostowi większości gatunków grzybów sprzyja wysoka wilgotność względna powietrza (optimum powyżej 70%) oraz odpowiednia temperatura otoczenia (optimum od 16 do 350 C) (1). Rozwój tych organizmów zależy od klimatu i pory roku. Grzyby są organizmami beztkankowymi, o bardzo różnej budowie ciała, w większości wielokomórkowymi. Ciało zbudowane jest ze strzępek tworzących grzybnie (2). Większość grzybów to organizmy mikroskopijne, niewidoczne dla nieuzbrojonego w mikroskop oka (stąd często nazywane przez mykologów grzybami mikroskopowymi) lub widoczne tylko w postaci nalotów. Jedynie część tworzy rozległe grzybnie. Te, których cechą jest tworzenie grzybni w postaci nalotów nazywamy potocznie pleśniami (nazwa ta nie funkcjonuje w klasyfikacji taksonomicznej).

Aktualnie liczbę gatunków szacuje się na 80 000 (3) do 150 000 (2), w zależności od źródła. W klasyfikacji taksonomicznej przez długi czas grzyby uważane były za rośliny. Z czasem uznano całkowitą odmienność grzybów w stosunku do roślin i w efekcie wyodrębnione zostały w oddzielną jednostkę taksonomiczną, która uzyskała najwyższą rangę królestwa. Istotne z punktu widzenia alergologii gatunki grzybów należą do typów: Zygomycota (sprzężniakowe), Ascomycota (workowe), Basidiomycota (podstawkowe) i Deuteromycota (grzyby konidialne) (2,3). Typ grzybów sprzężniakowych reprezentują gatunki będące „pleśniami kolonizującymi chleb” m.in. z rodzaju *Rhizopus* i *Mucor*. Workowe mające znaczenie w alergologii to przede wszystkim tzw. „grzyby glebowe” *Aspergillus* i *Penicillium* ale również wg niektórych źródeł gatunki określane często „grzybami powierzchni liści”, reprezentowane przez *Cladosporium herbarum* i *Alternaria alternata* (3). Dwa ostatnie gatunki znajdują częściej swoje miejsce w klasyfikacji w typie Deuteromycota (w stadium zarodników konidialnych) (2). Grzyby podstawkowe (należą tu m.in. kapeluszowe i rdza żdźbłowa) poznane najlepiej pod względem składu alergenowego to *Boletus edulis*, *Calvatia* spp., *Coprinus* spp., *Ganoderma* spp., *Pleurotus* spp. i *Psilocybe* spp.(5).

Rozmnażanie grzybów odbywać się może drogą bezpłciową lub drogą płciową, z wytworzeniem w obu przypadkach zarodników jako produktu końcowego. Większość grzybów rozmnaża się przy wykorzystaniu obu tych dróg; w ich cyklu życiowym występuje zarówno faza telemorficzna (płciowa) jak i anamorficzna (bezpłciowa). Wielkość zarodników grzybów waha się od kilku do kilkudziesięciu mikrometrów, w większości nie przekraczając jednak kilkunastu mikrometrów. Są więc mniejsze niż występujące wraz z nimi w powietrzu ziarna pyłku roślin, głębiej tym samym penetrują do dróg oddechowych. Wielkość ich dobrze ilustruje porównanie do ziarna pyłku traw, które ma objętość równą objętości około 200 zarodników z gatunku *Cladosporium herbarum* lub też objętości około 3 000 zarodników gatunku *Aspergillus fumigatus* (4,6).

Pomiary aerobiologiczne umożliwiają ocenę naturalnej ekspozycji na obecne w powietrzu atmosferycznym cząstki organiczne. Monitorowanie zawartości spor grzybowych, które umożliwiłoby wierną ocenę proporcji, w jakich zarodniki składają się na naturalny bioaerazol nie jest zadaniem łatwym. Wynika to z faktu, iż spory mają różną zdolność pozostawania w stanie zawieszenia w powietrzu oraz wykazują adaptację do różnych mechanizmów za pomocą, których usuwane są z powietrza (7). Zarodniki grzybów kolonizujących roślinność poddają się przechwytywaniu przez powierzchnię liści lub osadzają się na nich w warunkach zawirowań powietrza, podczas gdy spory grzybów rozkładających odpadki przystosowane są do osiadania na kolonizowanej powierzchni w warunkach, gdy otaczające powietrze pozostaje w bezruchu. Jeszcze inną grupę stanowią zarodniki ulegające dyspersji za pomocą rozpryskiwanej wody.

Monitoring spor grzybowych metodą grawimetryczną (biernego opadu) polega na ocenie powierzchni, na którą w sposób bierny, siłą grawitacji, opadły zarodniki dające wzrost kolonii na przygotowanym do tego podłożu. Wśród wad tej metody należy podkreślić brak możliwości wolumetrycznej oceny danych oraz promowanie gatunków grzybów, których zarodniki łatwiej poddają się usuwaniu z otaczającego powietrza.

Preferowane na chwilę obecną metody pomiaru aerobiologicznego opierają się na wymuszonym przepływie powietrza przez powierzchnię chwytną, co umożliwi bardziej reprezentatywną ocenę naturalnego bioaerozolu. Do najszerzej używanych urządzeń należą aparaty oparte na metodzie uderzeniowej, gdzie cząsteczki zawarte w badanej objętości powietrza uderzają podczas przepływu powietrza o powierzchnię wychwyty i tą drogą zostają odzyskane z powietrza. Powierzchnią chwytną może być taśma lepna, która w dalszym etapie zostanie poddana ocenie mikroskopowej (np. aparat typu Burkard) lub podłoże hodowlane, umożliwiające rozwój kolonii grzybów (np. aparat Andersena). Przy użyciu ostatniego z wymienionych typów aparatów należy mieć na uwadze fakt, że nie wszystkie gatunki grzybów będą posiadały zdolność rozwoju na zastosowanym w aparacie podłożu hodowlanym. Co więcej część spor grzybowych obecnych w powietrzu szybko traci swoją żywotność, co uniemożliwia im rozwój w postaci kolonii, lecz nie pozbawia właściwości alergogennych (7). Najszerzej stosowany monitoring aroplanktonu metodą wolumetryczną ciągłą aparatem typu Burkard również obciążony jest pewnymi ograniczeniami. Umożliwia on co prawda wizualizację wychwyconych spor zarówno żywych, jak i pozbawionych tej cechy, jednakże spory niektórych gatunków nie posiadają wyróżniających je cech morfologicznych, które pozwoliłyby na mikroskopową identyfikację. Przykładem jest trudność jaką sprawiają zarodniki *Penicillium* i *Aspergillus*, których nie można odróżnić od siebie tą metodą badawczą (7). Co więcej pomiary przy użyciu tej aparatury obciążone są ograniczoną efektywnością wychwyty w stosunku do zarodników najmniejszych, do których należą m.in. *Penicillium* i *Aspergillus*. Metoda ta jest natomiast doskonała do oceny zarodników rodzaju *Alternaria*, *Cladosporium*, które dominują w środowisku zewnątrzdomowym .

Wymienione metody aerobiologiczne oparte na hodowli grzybów i ocenie mikroskopowej zarodników w metodzie wolumetrycznej ciągłej należą w praktyce do najczęściej stosowanych w monitorowaniu obecności spor grzybowych w powietrzu atmosferycznym. Z roku na rok coraz większe zastosowanie znajdują również metody biochemiczne, immunochemiczne i techniki biologii molekularnej.

Monitoring aerobiologiczny dostarcza nam wielu informacji na temat zmienności i rytmu w jakim zarodniki określonych gatunków pojawiają się w powietrzu atmosferycznym, na co wpływa wiele czynników tj pora roku, warunki pogodowe, pora dnia czy położenie geograficzne. Ascospory (zarodniki grzybów typu Ascomycota) i basidiospory (zarodniki Basidiomycetes) są aktywnie uwalniane do otaczającego powietrza po warunkiem odpowiedniej wilgotności, stąd nazywane są zarodnikami „wilgotnymi”. Na obecność basidiospor w powietrzu ma wpływ rytm dobowy zależny od poziomu wilgotności, z najwyższym stężeniem zarodników w godzinach nocnych i wczesnorannych, a najniższym w godzinach późnopołudniowych. Większość ascospor uwalniana jest z łatwością w trakcie, lub bezpośrednio po deszczu (7). Natomiast zarodniki konidialne grzybów Deuteromycetes określane są jako zarodniki „suche” lub „suchego powietrza” (7). Uwalniane są w sposób bierny, wraz ze zwiększonym ruchem powietrza i spadkiem wilgotności względnej (8). Najwięcej pojawia się ich w powietrzu gdy po okresie ciepłej i wilgotnej pogody nadchodzą dni pogodne, suche i wietrzne. W ciągu doby natomiast, w czasie bezdeszczowej pogody, obserwowany jest wczesnopołudniowy szczyt uwalniania (związany ze wzrostem temperatury i siły wiatru a spadkiem wilgotności) i wczesnoranny spadek. Tego typu rytm występowania obserwuje się dla zarodników konidialnych *Cladosporium*, *Alternaria*, *Drechslera*, *Epicoccum*, *Curvularia* i *Botrytis* (8).

W badaniach powietrza atmosferycznego różnych regionów Europy spory z rodzaju *Cladosporium* dominują obejmując do 80% wszystkich wychwyconych zarodników, a spory z rodzaju *Alternaria* do 10% (9). Zarodniki grzybów podstawkowych stanowią od 5 do 60% spor w aeroplanktonie (10). Udział zarodników grzybów z rodzaju *Cladosporium* i *Alternaria* w rocznym cyklu klimatyczno - wegetacyjnym cechuje, obok obfitego występowania, sezonowość. Poziom dobowego stężenia spor *Cladosporium* w 1m^3 powietrza wykazuje bardzo duże zróżnicowanie na przestrzeni roku: od zera do kilkunastu tysięcy zarodników. W krajach europejskich szczyt sezonu zarodnikowania *Cladosporium* i *Alternaria* przypada na miesiące od czerwca do września (11,12), kiedy to poziom stężenia spor z rodzaju *Cladosporium* sięga kilkunastu tysięcy w metrze sześciennym powietrza, a zarodników *Alternaria* – kilkuset. Oszacowano, iż obecność 3000 zarodników gatunku *Cladosporium herbarum* w 1 metrze sześciennym powietrza jest stężeniem progowym, przy którym pojawiają się objawy choroby alergicznej u osób uczulonych na ten alergen. Dla zarodników *Alternaria alternata* za stężenie progowe uważany jest poziom 100 spor w 1 metrze sześciennym powietrza (6,9,13). W umiarkowanej strefie klimatycznej obserwuje się wyraźną sezonowość występowania również zarodników większości *Basidiomycetes*; z nasileniem zarodnikowania od wiosny do jesieni. W przypadku niektórych gatunków grzybów podstawkowych nie obserwuje się wyraźnych wahań sezonowych (5).

Zarodniki grzybów tzw wewnątrzdomowych, do których należy m.in. rodzaj *Aspergillus* i *Penicillium*, obecne są w powietrzu w podobnej ilości przez cały rok. Źródłem jest głównie mikrośrodowisko pomieszczeń zamkniętych o dużej wilgotności, wadliwej wentylacji i słabym dostępie światła. Są to głównie pomieszczenia piwniczne, pralnie, łazienki, kuchnie oraz pomieszczenia gospodarskie na wsi. Drewniane domy letniskowe, altanki, sauny i baseny również stanowią istotne źródło alergenów grzybów. Obecność grzybów mikroskopowych w kurzu domowym okazuje się być równie częsta jak roztoczy kurzu domowego, gdzie przy sprzyjających warunkach mogą stanowić nawet 20% kurzu (6). Najczęściej izolowane z kurzu alergizujące rodzaje grzybów to: *Mucor*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Alternaria* i *Cladosporium*.

Przemysł spożywczy, browarniczy i piekarniczy posiłkuje się grzybami i ich właściwościami w przebiegu wielu produkcyjnych procesów technologicznych. Tym samym narażamy się na kontakt z alergenami grzybów spożywając nie tylko grzyby kapeluszowe, (14) ale również włączając do diety piwo, wino, sos sojowy, ciasta drożdżowe czy pewne gatunki serów (15).

Wraz z rozwojem technik biologii molekularnej nasza wiedza na temat alergenów grzybów wzbogaciła się znacząco. Całkowita liczba istotnych alergenów jest zdecydowanie wyższa w przypadku grzybów niż w przypadku pyłku roślin czy pokarmów. Dla przykładu całkowita liczba alergenów wiążących IgE pochodzących z *Aspergillus fumigatus* sięga 100 (16), liczba sklonowanych jak dotąd alergenów *Cladosporium herbarum* sięga 36. Główne alergeny *Alternaria alternata* i *Aspergillus fumigatus* to białka wydzielnicze. Jednakże większość wyizolowanych alergenów grzybów stanowią białka wewnątrzkomórkowe, skąd rodzi się pytanie o sposób w jaki wchodzą one w kontakt z układem immunologicznym. Wyizolowane jak dotąd alergeny nie są swoiste dla zarodników.

Do dobrze poznanych pod względem składu alergenowego należy gatunek *Alternaria alternata*. Sklonowano główny alergen Alt a I, który jest białkiem sekrecyjnym, homodimerem o masie cząsteczkowej 30 kDA, osadzonym w komórce najprawdopodobniej w przestrzeni okołoplazmatycznej, równomiernie rozmieszczonym w zarodnikach i grzybni (17). Drugi alergen główny Alt a 2, „rozpoznawany” przez 61% spośród uczulonych na ten gatunek, został również zidentyfikowany (18). Alergen Alt a 3, na który nadwrażliwość wykazuje 5% osób uczulonych na *Alternaria alternata* osób, wykazuje homologię sekwencji z 70-kD białkiem szoku termicznego pochodzącym

z *Cladosporium herbarum* (19). Cla h 1 jest natomiast najważniejszym pod względem częstości uczulania alergenem *Cladosporium herbarum*; 61% pacjentów nadwrażliwych na ten gatunek grzyba wykazuje reaktywność na ten alergen (20).

Enolaza, enzym pełniący podstawową rolę w procesie glikolizy, zidentyfikowana została w wielu organizmach żywych od bakterii do wyższych kręgowców. W świecie grzybów początkowo zidentyfikowana została jako alergen gatunków *Saccharomyces cerevisiae* i *Candida albicans* (21). W kolejnych etapach sklonowano enolazę *Cladosporium herbarum* (antygen Cla h 6) (20) i enolazę *Alternaria alternata* (antygen Alt a 5) (22). Badanie antygenów Cla h 6 i Alt a 5 pod kątem zdolności wiązania IgE wykazało, że 22% pacjentów uczulonych na *Cladosporium herbarum* i / lub *Alternaria alternata* wykazywało swoistą reaktywność na powyższe enolazy (17). Badania homologii enolaz pochodzących z powyższych dwóch gatunków wykazało identyczność w 89% sekwencji białkowej. Współtowarzyszące obserwacje immunologicznej reaktywności krzyżowej pomiędzy gatunkami prowadzą do wniosków, że enolazę można traktować jako panalergen grzybów (17). Enolaza została również wyizolowana wśród alergenów lateksu *Hevea brasiliensis* (23). Porównanie białka enolazy *Hevea brasiliensis* (antygen Hev b 9) z enolazą grzybów (antygenami Cla h 6 i Alt a 5) wykazało identyczność sekwencji w odpowiednio 62% i 60%. Ocenia się, iż zgodność ta jest wystarczająco wysoka aby prowadzić do reaktywności krzyżowej pomiędzy powyższymi antygenami grzybów i lateksu (24).

Grzyb gatunku *Aspergillus fumigatus* jest jednym z najbardziej złożonych źródeł alergenów wziewnych; opisano ponad 70 różnych alergenów pochodzących z tego gatunku (25). Główny alergen *Aspergillus fumigatus* Asp f 1 jest jednym z najlepiej zbadanych alergenów i jak dotąd jedynym alergenem królestwa grzybów, którego struktura krystaliczna jest dokładnie poznana.(25,26). Asp f 1 jest alergenem swoistym dla gatunku, w przeciwieństwie do innych białek *Aspergillus fumigatus* posiadających zdolność wiązania IgE, które wykazują wysoką reaktywność krzyżową z proteinami pochodzącymi nawet z filogenetycznie odległych gatunków (25). Opisane jak dotąd antygeny *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum* i *Aspergillus fumigatus* przedstawia tabela 1.

Ekstrakty alergenowe grzybów okazały się być dużo trudniejsze do wystandaryzowania niż ekstrakty innych aeroalergenów, na co składa się wiele czynników. Warto tu wymienić zależność obecności określonych alergenów, w tym alergenów głównych od warunków wzrostu kolonii grzyba (17), czy zależność pozyskania alergenów od sposobu ekstrakcji białek (27). Postęp w standaryzacji ekstraktów alergenowych dokonał się wraz z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych do oznaczania zawartości alergenów. Niektóre z opisanych alergenów grzybów dostępne są w formie alergenów rekombinowanych m.in. rAlt a 1, rCla h 6 czy rAsp f 1. Badania kliniczne oceniające wykorzystanie form rekombinowanych alergenów grzybów w diagnostyce alergii wskazują na ich bardzo wysoką jakością (17).

II. Część kliniczna

1. Reakcje alergiczne na grzyby niedoskonałe (pleśnie)

- **Alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek**

Wywołane przez pleśnie objawy ostrego i przewlekłego nieżyty górnych dróg oddechowych mają zwykle charakter stały (całoroczny). Jednak w przypadku *Alternaria* i *Cladosporium* obserwuje się ich charakterystyczne letnio – jesienne występowanie. Objawy zmieniają się wraz z nasiloną lub osłabioną ekspozycją na poszczególne gatunki grzybów.

Z gatunków występujących wewnątrz domów, dających objawy alergicznego nosa wymienia się: *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cephalosporium*, *Curvularia*, *Epicoccum*, *Fusarium*, *Helminthosporium*, *Hormodendrum*, *Mucom*, *Penicillium*, *Phoma*, *Pullularia*, *Rhizopus* i *Stemphylium*. Ostatnie badania kliniczne wykazały związek pomiędzy reakcjami alergicznymi na te grzyby a przewlekającymi się rzekomo grupowymi objawami. Dotyczy to szczególnie sezonów jesienno – zimowych.

U dorosłych pacjentów występują silne bóle głowy oraz niespecyficzne, przebiegające bez temperatury zapalenie zatok.

U dzieci często występuje w tych przypadkach prosty przerost migdałków podniebiennych i migdałka gardłowego (1).

- **Astma alergiczna**

U tych pacjentów występują przeciwciała klasy IgE przeciw *Alternaria* i *Cephalosporium*. Ponad 25% pacjentów z astmą alergiczną wykazuje pozytywne reakcje skórne na mieszaninę czterech gatunków *Aspergillus*. Cechą charakterystyczną reakcji astmatycznej na grzyby jest wysterowani silnej fazy pół opóźnionej lub opóźnionej.

- **Grzybopochodne zapalenie zatok (GZZ)**

W tym rodzaju sinusitis występują polipy nosa oraz obecność eozynofilowej mucyny. Obserwuje się też występowanie kryształów Charcot – Leydena (produkt rozpadu eozynofiliów) oraz grzybki *Aspergillus fumigatus*. GZZ może być indukowane przez inne gatunki grzybów takie jak: *Bipolaris*, *Curvularia*, *Alternaria*, *Helminthosporium* i *Rhizopus*. W przebiegu GZZ najczęściej mamy do czynienia z I, II i III rodzajem reakcji wg klasyfikacji Gella i Coomb'sa.

- **Alergiczne, aspergillowe zapalenie oskrzeli (AAZO)**

Jest to rodzaj hyperalergicznego zapalenia płuc występującego u osobników z astmą oskrzelową lub cystic fibrosis, AAZO b. rzadko występuje u ludzi bez astmy oskrzelowej. Układ immunologiczny płuc reaguje na saprofitujące w śluzie drzewa oskrzelowego grzyby dając rozszerezenie dużych i obliteracje małych oskrzeli (bronchiolitis obliterans). Najczęstszym grzybem zaangażowanym w ten proces jest *Aspergillus fumigatus*. Jego spory są małe 2-3,5 μm . Umożliwia to penetrację do małych oskrzelików. Jak w GZZ w AAZO występują reakcje typu I, II i III./Gell, Coombs/

- **Zewnątrzpochodne zapalenie pęcherzyków płucnych. Zwykle jest wynikiem częstych (zawodowych) ekspozycji na różne gatunki pleśni.**

Nazwę choroby tworzy się od nazwy zawodu, w której występuje ekspozycja na poszczególne gatunki pleśni: płuco rolnika (*Aspergillus fumigatus*), płuco drwali (*Alternaria*), płuco robotników usuwających korę z drzewa (*cryptostroma corticale*), płuco serowarzy (*Aspergillus cloratus*), płuco robotników kanalizacji (*Cephalosporium*). Proces zapalny obejmuje III typ reakcji immunologicznej z tworzeniem kompleksów immunologicznych oraz tworzeniem takich prozapalnych cytokin jak IL-1, IL-2, IL-3, IL-12, interferon – γ (INF- γ) oraz GM-CSF.

Terapia reakcji alergicznej na grzyby obejmuje oprócz unikania kontaktu z alergenem, klasycznie leki przeciwalergiczne (leki antyhistaminowe, kromony, sterydy wziewne, α - i β -mimetyki).

2. Infekcje grzybicze

Setki gatunków grzybów jest odpowiedzialna za wywołanie infekcji skóry, błon śluzowych i narządów wewnętrznych. Do najczęstszych zaliczamy: *Candida* SP., *Aspergillus*, *Penicillium* i *Trichophyton*. Szczególną rolę zajmuje *Candida*. Zwiększenie zachorowania na *Candidiasis* wynika z zwiększenia ilości ludzi z ryzykiem zachorowania na *Candidiasis* z powodu obniżonej odporności komórkowej.

3. Candidiasis

Współczesna farmakologia, terapia nowotworów, przeszczepy organów i chemioterapia obniżają naturalne mechanizmy obronne, przez co zwiększają zachorowania na oportunistyczne *Candida albicans*. Doszło do tego, że prawie w każdym wymazie czy posiewie udaje się wykryć *Candida* SP. Szczególnie dużo tego grzyba hoduje się w szpitalach. Zainfekowany jest personel medyczny, respiratory, urządzenia wentylacyjne, podłogi, biurka i stoliki lekarskie.

Candida hoduje się ma talerzykach, na których podaje się chorym pożywienie. Ryzyko zachorowania występuje w następujących chorobach.

1. Uszkodzenie skórno – śluzówkowej bariery (rany), dożylny katetery, oparzenia, owrzodzenia.
2. Granulocytopenia
3. Niedobory mieloperoxydazy
4. Hypocomplementemia
5. Hypogammaglobulinemia
6. Uszkodzenie odporności komórkowej – w przebiegu cukrzycy, terapii cyklosporyną A, kortykosteroidami, i infekcji HIV.

Kolonizacja jamy nosowo gardłowej występuje u 55% młodych zdrowych ludzi. W 65% hoduje się też ten grzyb z kału ludzi zdrowych.

Objawy kliniczne uzależnione są od zajętego organu.

Występują następujące postacie kliniczne:

1. *Candidiaza* skórna uogólniona. Ma postać rozlanego zaczerwienienia skóry z występującymi pojedynczymi pęcherzami. Zmiany występują w pachwinach, pachach, na dłoniach i stopach są swędzące.
2. *Intertrigo*. Zaczerwienienie i pęcherzyki występują w tych miejscach skóry, które stykają się ze sobą. Występują grudki oraz zaczerwienienie skóry otoczone aktywnym wałem, poza którym występują ogniska satelickie.
3. Zmiany wywołane przez przerzuty (metastazy) *Candida* z innych odległych okolic. Mają wygląd zaczerwienienia otoczonych delikatnym marginesem. Ze zmiany w ponad 50% przypadków hoduje się grzybnie.
4. *Paronychia* i *onychomycosis*. Często występuje na dłoniach i stopach. Wymaga dużej wilgotności. Spotyka się np. u cukrzyków często myjących ręce.
5. *Grzybica jamy ustnej i gardła*. Daje objawy pieczenia i bólu błon śluzowych. Występuje silny ból. Błony śluzowe pokryte są grubymi płatami białych nalotów *Candida*.
6. *Grzybica przełyku*. U ponad 50% pacjentów nie udaje się wykryć choroby jamy ustnej i gardła. Chorzy skarżą się na dysfagię, ból zamostkowy, ból w nadbrzuszu, nudności i wymioty.
7. *Grzybica krtani, oskrzeli i płuc*. Ta lokalizacja występuje zwykle u pacjentów z nowotworami krtani i płuc. W objawach dominuje chrypka i bóle gardła. W *Candidiasis* oskrzeli występuje produktywny kaszel i duszności. Do prawidłowej diagnostyki potrzebne jest wykonanie bronchoskopii. W płucach obraz chorobowy

ma charakter rozsianych drobnych ropni. Są one wynikiem rozsiewu Candida drogą krwionośną.

Należy pamiętać, że w naturze występuje ponad 100 gatunków Candida. Do znaczących w patologii człowieka (częstość pozytywnych posiewów) zaliczamy:

- Candida albicans 60%,
- Candida glabrata 20%
- Candida parapsilosis 20%
- Candida tropicalis 12%
- Candida krusei 3%
- Candida kefir 5%
- Candida guilliermondi 5%
- Candida lusitaniae 5%
- Candida dubliniensis (hodowany od pacjentów z HIV)

Leczenie

W chwili obecnej najczęściej podaje się ogólnie azole. Są to przeciwgrzybiczne leki obejmujące 2 grupy: imidazole i triazole. Triazole mają trzy atomy azotu w pierścieniu azotowym.

Imidazole mają jedynie 2 atomy azotu. Leki te blokuje Lanosterol 14 – α – demetylazę. Enzym ten jest konieczny do syntezy ergosterolu, podstawowego składnika błony komórkowej grzybów. Do imidazoli zaliczamy miconazol, ketokonazol i clotrimazol.

Obecnie do terapii grzybic używamy triazolii. Zaliczamy do nich: fluconazol, itraconazol, econazol, terconazol i bufoconazol. Nowsze azole: variconazol, posaconazol i ravuconazol są skuteczne, także przeciwko opornym na fluconazol grzybom.

Variconazole (Vfend) stosuje się zarówno doustnie jak i dożylnie. Jest szczególnie aktywny przeciw grzybiczy przetyku i Candidemi. (rekomenacja FDA).

W Europie jest polecany przeciw opornym na flukonazol szczepom Candida (Candida Krusi). Leki indukujące enzym CYP 450 2CT9 obniżają poziom Variconazolu aż o 93%. Do leków tych zaliczamy pimozone, quinidine, alkaloidy buławinki czerwonej (ergot) cyclosporyny, benzodwuzepiny i blokery kanałów wapniowych.

Lekiem popularnym w terapii grzybic jest fluconazol. Ma on znacznie mniejszy od Ketokonazolu wpływ na metabolizm steroidów. Nie obniża on poziomu kortyzolu i testosteronu w krwi. Wywołuje znacznie mniej objawów ubocznych oraz ma lepszą dystrybucję tkankową niż starsze imidazole (ketokonazol). Jednak hamuje on enzymy wątrobowe P450 i wydatnie podnosi poziomy benzodwuzepin, clarithromycyny, cyclosporyny, doustnych leków hipoglikemicznych, phenytoiny, theophylliny, terfenadyny i hydrochlorotiazyny.

Antybiotyki polienowe

Są to leki przeciwgrzybiczne o szerokim spektrum działania. Umiejscawiają się one w ścianie komórki grzyba wywołując jej zwiększoną przepuszczalność i następują apoptozę komórki. Do klasycznych antybiotyków polienowych znanych w medycynie od 40 lat należy amphoterycyna B i nystatyna, ta ostatnia jest antybiotykiem uzyskanych ze szczepów Streptomyces. Jest skuteczna przeciwko drożdżom i drożdżopodobnym grzybom.

W leczeniu grzybic używa się także antymetabolitów, początkowo syntetyzowanych i stosowanych w leczeniu białaczki. Antymetabolitem stosowanym w terapii grzybic jest flucytozyna (Ancobon). W błonie komórkowej grzybów jest deaminowany do 5-fluorouracylu wykazującego silne właściwości cytotoksyczne.

Echinocandyny

Mykostatyki te uzyskały poparcie FDA w 2001r. Są to inhibitory syntezy glukanu. Hamują one syntezę β – (1,3)-D-glikanu istotnego składnika błony komórkowej grzyba. Do leków tych zaliczamy: caspofungin (Cancidas), micafungin (Mycamine) i anidulafungin (Eraxis). Nie są jeszcze poznane objawy uboczne przy stosowaniu tych leków. Jednak w odróżnieniu od innych grup leków przeciwgrzybiczych wywołują dużo reakcji alergicznych (pokrzywki, świąd skóry i błon śluzowych, duszność i spadek ciśnienia krwi).

Piśmiennictwo: 1. Al-Doory Y. Airborne fungi. (W:) Al-Doory Y., Domson JF. Mould allergy Philadelphia: Lea &Febiger, 1984. 2. Jura C., Krzanowska H.: Encyklopedia biologiczna. Tom IV; Opress: Kraków 1998; 151-173 3. Breitenbach M., Cramer R., Lehrer SB (eds): Fungal allergy and pathogenicity. Chem Immunol. Basel, Karger, 2002, vol 81 4. Lacey J. Fungi and Actinomycetes as allergens. (W:) Kay AB. Allergy and allergic diseases. London: Blackwell Science 1997. 6. Zawisza E., Samoliński B.: Choroby alergiczne. PZWL.Warszawa 1998 7. Levetin E., Horner WE.: Fungal aerobiology: exposure and measurement. Chem Immunol. Basel, Karger, 2002, vol 81, pp: 10-27. 8. Spieksma RThM. Airborne mould spores of allergenic importance. (W:) Aerobiological and clinical aspects of allergenic moulds. EAACI Aerobiology Subcommittee Course Syllabus, Rhodes 1997. 9. D'Amato G., Spieksma FThM. Aerobiologic and clinical aspects of mould allergy in Europe. Allergy 1995; 50: 870-877. 10. Horner WE, Helbling A., Lehrer SB: Basidiomycete allergens. Allergy 1998;53:1114-1121. 11. Spieksma FThM. Outdoor atmospheric mould spores in Europe. (W:) Proceedings Book of the XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology 1995. 12. Lipiec A: Mould hypersensitivity in allergic rhinitis patients. In Rev. Allergol. Clin. Immunol., 2000, vol 6; 2 13. Samoliński B., Rapiejko P., Kurek M., Kurzawa R.: Eliminacja i ograniczanie narażenia na alergeny wziewne.(w) Standardy alergologii cz I. The UCB Institute of Allergy, Belgium 2003 14. Roncarolo D. et al.: Food allergy to Boletus edulis. J Allergy Clin Immunol 1998; 101:850-851 15. Gravesen S., Frisvad JC., Samson RA., Microfungi. Copenhagen: Munksgaard, 1994 16. Cramer R: Molecular cloning of Aspergillus fumigatus allergens and their role in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Chem Immunol. Basel, Karger, 2002, vol 81, pp 73-93. 17. Breitenbach M., Simon-Nobbe B.: The allergens of Cladosporium herbarum and Alternaria alternata .Chem Immunol. Basel, Karger, 2002, vol 81, pp 48-72. 18. Bush RK., Sanchez H., Geisler D.: Molecular cloning of a major Alternaria alternata allergen , rAlt a 2 . J Allergy Clin Immunol 1999;104:665-671. 19. De Vouge MW et al.: Molecular cloning of IgE binding fragments of Alternaria alternata allergens. Int Arch Allergy Immunol 1998;116:261-268. 20. Achatz G et al : Molecular cloning of major and minor allergens of Alternaria alternata and Cladosporium herbarum . Mol Immunol 1995; 32: 213-227. 21. Ito K, Ishiguro A., Kanbe T., Tanaka K., Torii S.: Detection of IgE antibody against Candida albicans enolase and its cross-reactivity to Saccharomyces cerevisiae enolase. Cli Exp Allergy 1995;25:522-528. 22. Simon-Nobbe B. et al.: Ige- binding epitopes of enolases , a class of highly conserved fungal allergens. J Allergy Clin Immunol 2000; 106:887-895. 23. Posch A. et al.: Characterization and identification of latex allergens by two-dimensional electrophoresis and protein microsequencing. J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 385-395. 24. Wagner et al.: Hev b 9 , an enolase and a new cross-reactive allergen from Hevea latex and molds. Purification, characterization, cloning and expression. Eur J Biochem 2000; 267:7006-7014. 25. Cramer R: Molecular cloning of Aspergillus fumigatus Allergens and thier role in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Chem Immunol. Basel, Karger, 2002, vol 81, p73-93 26. Cramer R: Recombinant Aspergillus fumigatus allergens: from the nucleotide sequences to clinical applications. Int Arch Allergy Immunol 1998;115:99-114. 27. Portnoy J., Pacheco F., Ballam Y., Barnes C: The effect of time and extraction buffers on residual protein and allergen content of extracts derived from four strains of Alternaria. J Allergy Clin Immunol 1993; 91: 930 –938. 28. Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. Allergy 2000;55:501–504. 29. Bush RK, Portnoy JM. The role and abatement of fungal allergens in allergic diseases. J Allergy Clin Immunol 2001;107:S430–S440. 30. Neukirch C, Henry C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Is sensitization to Alternaria alternata a risk factor for severe asthma? A population-based study. J Allergy Clin Immunol 1999;103:709–711. 31. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. BMJ 2002;325:411–414. 32. Wan GH, Li CS, Guo SP, Rylander R, Lin RH. An airborne mold-derived product, beta-1,3-D-glucan, potentiates airway allergic responses. Eur J Immunol 1999;29:2491–2497. 33. Rao CY, Burge HA, Brain JD. The time course of responses to intratracheally instilled toxic Stachybotrys chartarum spores in rats. Mycopathologia 2000;149:27–34. 34. Kauffman HF, Van Der Heide S. Exposure, sensitization, and mechanisms of fungus-induced asthma. Curr Allergy Asthma Rep 2003;3:430–437. 35. J. Maatta, R. Haapakoski, M. Lehto, M. Leino, S. Tillander, K. Husgafvel-Pursiainen, H. Wolff, K. Savolainen, and H. Alenius Immunomodulatory Effects of Oak Dust Exposure in a Murine Model of Allergic Asthma Toxicol. Sci., September 1, 2007; 99(1): 260 - 266. 36. Betts RF, Rotstein C, Talwar D, et al. Comparison of micafungin and caspofungin for candidemia or invasive candidiasis (IC). Program and abstracts of the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 27-30, 2006; San Francisco, California. Abstract M-1308a. 37. Smith J, Safdar N, Knasinski V, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:1570-1572. 38. Wiederhold NP, Wickes BL, Patterson TF. Increased gene expression of mitogen-activated progein kinase A is associated with attenuated caspofungin (CAS) activity in Aspergillus fumigatus. Program and abstracts of the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 27- 30, 2006; San Francisco, California. Abstract M-364. 39. Cornely O, Maertens J, Winston D, et al. Posaconazole vs standard azole (FLU/ITRA) therapy for prophylaxis of invasive fungal Infections (IFIs) among high-risk neutropenic patients: results of a randomized, multicentertrial. Blood. 2005; 106:1844.

Zamknij

Drukuj