

Etiologia, przyczyny i diagnostyka grzybic narządowych u dzieci ze schorzeniami onkohematologicznymi

Dr n. med. Maciej Niedźwiecki.
 Pomorskie Hospicjum dla Dzieci.
 Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii UCK/AMG.

Współczesne protokoły terapeutyczne stosowane w leczeniu chorób nowotworowych u dzieci oparte na wielolekowej, intensywnej chemioterapii umożliwiają wyliczenie znacznego odsetka pacjentów ze schorzeniami nowotworowymi. Niestety, ryzyko stosowania wysoko dawkowanej chemioterapii związane jest nierozłącznie ze wzrostem liczby ciężkich powikłań, w tym różnego rodzaju infekcji. Mimo coraz doskonalszych leków skierowanych przeciwko drobnoustrojom ciężkiej zakażenia wciąż stanowi jedno z najpoważniejszych zagrożeń dla tej grupy pacjentów. W okresie głębokiej neutropenii, kiedy to najczęściej dochodzi do powikłań infekcyjnych, często istnieje konieczność zastosowania intensywnej empirycznej antybiotykoterapii. Z drugiej strony, długie stosowanie niezbyt szerokiego spektra antybiotykoterapii sprzyja zakażeniom grzybiczym. Stąd też decyzja o włączeniu chemioterapii oraz leczeniu pojawiających się powikłań u pacjentów onkologicznych od razu powinien podejmować lekarz z odpowiednim doświadczeniem zawodowym.

Podsumowując, dziecko ze schorzeniem nowotworowym, które trafia pod opiekę hospicjum domowego zawsze obciążone jest ryzykiem wystąpienia ciężkich powikłań związanych z intensywną chemioterapią oraz z długotrwałymi pobytami w szpitalu onkologicznym. Wśród pojawiających się powikłań infekcyjnych najtrudniejszymi do rozpoznania, a także leczenia są zakażenia grzybicze. Wiat drobnoustrojów charakteryzuje się dużym zmiennością i umiejętnością dostosowywania się do warunków środowiskowych, w tym również do obecności leków mających za zadanie ich niszczenie. Te zalegają one wciąż do ostatnich lat istotnym problemem dla pacjentów leczonych z powodu chorób nowotworowych lub poddawanych transplantacji stają się właśnie zakażenia grzybicze. Według wielu analiz, zakażenia grzybicze stanowią około 9-10% wszystkich infekcji. Najczęściej są infekcje wywołane przez *Candida* (85,6%), a na drugim miejscu należą wymieni zakażenia grzybem *Aspergillus* (1,3%). Pozostałe patogeny grzybicze powodują łącznie około 11% zakażeń tymi drobnoustrojami.

Diagnostyka uogólnionych zakażeń grzybiczych jest niezwykle trudna. Wiąże się z wykonywaniem mało czułych i specyficznych testów laboratoryjnych, a także odpowiednio wczesnym wykonaniu badań obrazowych.

Decyzja o szczegółowej diagnostyce radiologicznej opiera się na własnym doświadczeniu w rozpoznawaniu zakażeń grzybiczych, nabytym po długim okresie pracy w klinice onkohematologii dziecięcej, a także na znajomości specyfiki przebiegu zakażeń w okresie głębokiej neutropenii.

Powszechnie wiadomo, że brak jest obecnie skutecznych metod leczenia pełnoobjawowej grzybicy narządowej. Dostępne leki wykazują działanie toksyczne na wiele narządów. Stąd też najważniejszymi czynnikami decydującymi o skuteczności leczenia przeciwgrzybiczego jest odpowiednio wczesne wykrycie zakażenia oraz zidentyfikowanie grupy pacjentów obciążonych dużym ryzykiem infekcji.

PRZYCZYNY ZAKAŻEŃ GRZYBICZYCH U DZIECI

Na wzrost częstości zakażeń grzybiczych w poszczególnych grupach pacjentów wpływają następujące czynniki:

- intensywne leczenie chemiczne chorób nowotworowych;
- coraz bardziej popularne przeszczepy szpiku i innych narządów;
- agresywne leczenie chorych na oddziałach intensywnej opieki medycznej;
- stosowanie centralnych cewników żylnych, sztucznych zastawek, etc.;
- powszechne i długotrwałe stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum;
- szerokie zastosowanie żywienia parenteralnego zawierającego w swoim składzie preparaty lipidowe;
- podróże do krajów, gdzie występują grzybice endemiczne;
- narastanie narkomanii (stosowanie narkotyków do żył);
- dłużej przeżywanie chorych na AIDS oraz chorych z niedoborami immunologicznymi.

Szczególnie często obserwujemy ciężkie i zagrażające życiu infekcje grzybicze u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego. Dzieci z białaczkami i chłoniakami o najgorszym rokowaniu należą do grupy pacjentów onkologicznych o mniejszej liczebności. Pomimo tego to właśnie spośród nich wywodzi się najwięcej

pacjentów trafiających pod opiekę hospicjów dziecięcych.¹ Wśród całej grupy dzieci leczonych w klinikach onkohaematologii dziecięcej powikłania grzybicze występują u około 20-30% chorych z ostrą białaczką (głównie z ostrą białaczką szpikową – AML), a także u 10-15% chorych z chłoniakami i u 5% chorych z nowotworami litymi. W związku z tym u znacznego odsetka dzieci ze schorzeniami onkologicznymi, które znajdują się pod opieką hospicjów, w przeszłości obserwowano i leczono zakażenia grzybicze.

Należy również pamiętać, że u wszystkich dzieci leczonych w przeszłości chemio- i sterydoterapią zjologiczną oraz bakteryjną powłok ciała oraz przewodu pokarmowego jest zaburzona. Stąd też obserwujemy znaczne skłonności u tych pacjentów do zakażeń oportunistycznych. Grzyby oportunistyczne u osób zdrowych wywołują zakażenia samoograniczające się, ale u chorych w immunosupresji przebiegają często jako ciężkie zakażenia inwazyjne (aspergillosis, candidiasis, cryptococcosis, mucormycosis, fusariosis). Istnieje również grupa zakażeń grzybami patogennymi występującymi niemal wyłącznie u chorych w immunosupresji (blastomycosis, coccidiomycosis, paracoccidiomycosis, histoplasmosis). Immunosupresja niewątpliwie zwiększa ryzyko grzybicy inwazyjnej.

Do immunosupresji dochodzi najczęściej w:

- białaczce i chłoniakach;
- leczeniu immunosupresyjnym: sterydy, leki przeciwnowotworowe, cyklosporyna, takrolimus;
- transplantacji szpiku lub narządów;
- AIDS;
- neutropenii jako objawie choroby lub zaburzeniu polekowym;
- chorobach tkanki łącznej leczonych lekami immunosupresyjnymi;
- oddziałach intensywnej opieki medycznej, np. po rozległych urazach, operacjach przewodu pokarmowego, perforacjach, kaniulacji żył centralnych, żywieniu parenteralnym, leczeniu antybiotykami o szerokim spektrum, a także w niewydolności wielonarządowej i u noworodków;
- cukrzycy z ketoacidozą;
- przypadku leczenia chelatującego z użyciem deferoksaminy (desferalu);
- przewlekłej choroby ziarniniakowej.

Wśród pacjentów znajdujących się w głębokiej neutropenii po zastosowaniu intensywnej chemioterapii obserwuje się wysoką śmiertelność spowodowaną zakażeniami grzybiczymi. Wiąskowski analizy wskazuje, że śmiertelność w tej grupie pacjentów wynosi około 50%, a u pacjentów po transplantacji szpiku w przypadku zakażenia *Aspergillus* sp. a 90%.

Analizując czynniki ryzyka zakażenia grzybiczego u dzieci oraz częstość zakażeń w poszczególnych grupach pacjentów dochodzimy do wniosku, że istnieją również czynniki niezależne od pacjenta i jego schorzenia podstawowego. Mają one ogromne znaczenie kliniczne.

Poniżej przedstawiamy listę czynników, które warunkują czy pacjent zachoruje na inwazyjną grzybicę czy też nie:

- narazenie (ekspozycja) na zakażenie;
- dawka zakaźnika;
- wirulencja grzyba;
- wcześniej przebyte zakażenia grzybicze.

Gatunki grzybów oportunistycznych będących przyczynkami powikłań infekcyjnych u pacjentów onkologicznych:

1. Candidiasis
 - *Candida glabrata*
 - *Candida tropicalis*
 - *Candida krusei*
 - *Candida albicans*
 - *Candida parapsilosis*
 - *C. dubliniensis*
 - *C. lusitanae*
 - *C. kefyr*
 - *C. lipolytica*
 - *C. lusitanae*
 - *C. rugosa*
 - Inne
2. Cryptococcosis
3. Aspergillosis
 - *A. fumigatus*,
 - *A. niger*,
 - *A. terreus*,
 - *A. nidulans*
 - *A. terreus*
 - *A. candidus*
4. Zygomycosis
 - e. *Mucor*,
 - f. *Rizopus*
 - g. *Absidia*
8. Fusariosis
9. Scedosporiosis

Grzyby z rodzaju *Candida* są naturalnymi saprotami skóry i przewodu pokarmowego człowieka. W związku z tym zakażenia drożdżowe są najczęściej endogenne (ródłem jest sam chory, ewentualnie inni ludzie – personel, współpacjenci). Dlatego też ogromne znaczenie przypisuje się odpowiedniej aseptyce na oddziałach szpitalnych. Wrotami inwazji dla grzybów z rodzaju *Candida* jest głównie uszkodzona błona śluzowa przewodu pokarmowego. Następnie, przez naczynia krwionośne dochodzi do rozsiewu i tworzenia przerzutowych ognisk zakażenia w różnych narządach: w wątrobie, śledzionie, płucach, ośrodkowym układzie nerwowym i innych. Dużym znaczeniem w tym rodzaju zakażeń mają zdolności adhezyjne strzępek grzyba (działające przez tzw. adhezyny), wydzielane enzymy hydrolityczne, a także pozostałe czynniki żywotności grzyba tj. związki antyoksydacyjne i immunomodulujące. Innym źródłem zakażenia drożdżami może być skolonizowany centralny cewnik żylny. Drożdżaki często bywają także przyczyną kandydemii (obecnie grzybów we krwi), co można potwierdzić w posiewach krwi.

1. Stanowi pod względem liczebności drugą grupę po dzieciach z nowotworami ośrodkowego układu nerwowego. Np. w 2007 r. w hospicjach domowych leczono 130 dzieci z chorobami nowotworowymi: pacjenci z guzami OUN stanowili 44%, z białaczkami 15%, a z chłoniakami 8% (przypis redaktora).

Zakażenia grzybami pleśniowymi (głównie *Aspergillus*) u przewlekle chorych pacjentów są egzogenne. Źródłem kropidlaka jest szeroko pojęte środowisko – występuje on w glebie, murach, itp., a do wegetacji nie wymaga człowieka. Powszechnie znany jest wpływ prac remontowo-budowlanych na zwiększenie częstości zakażeń o etiologii kropidlakowej. Wrotami zakażenia dla grzybów kropidlakowych są głównie drogi oddechowe. Najczęstszą postacią inwazyjnej aspergilozy jest zapalenie płuc. Innymi częstymi lokalizacjami zakażenia *Aspergillus* są ośrodkowy układ nerwowy i zatoki oboczne nosa (zakażenie krwio-pochodne lub przez cięgi z zatok obocznych nosa, a zwłaszcza sitowia).

Pod względem możliwości wystąpienia inwazyjnej aspergilozy chorych podzielono na trzy grupy ryzyka:

- 1) wysokiego – pacjenci poddawani przeszczepieniom allogenicznym komórek krwiotwórczych, pacjenci z przewlekłą neutropenią lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego bez remisji;
- 2) pośredniego – pacjenci poddawani przeszczepieniom własnych komórek krwiotwórczych, biorcy przeszczepów narządowych, pacjenci poddawani przewlekłej immunosupresji, zakażeni wirusem HIV, pacjenci wyniszczeni, z cukrzycą, przewlekłą chorobą płuc oraz guzami litymi;
- 3) niskiego – pacjenci z mukowiscydozą, chorobami tkanki łącznej i inni, nie będący w immunosupresji.

U dzieci poddawanych przeszczepieniu allogenicznym komórek krwiotwórczych, przeszczepieniu narządów unaczynionych oraz przewlekłej sterydoterapii ponad 80% zakażeń grzybiczych wywołują grzyby z rodzajów *Candida*, *Aspergillus* oraz *Cryptococcus neoformans*.

W ostatnich latach w wielu publikacjach sygnalizowana jest rola innych gatunków grzybów pleśniowych. W patogenezie inwazyjnych grzybic, a zwłaszcza fungemii wymienia się *Fusarium* spp. (około 75% pacjentów z fuzariozą ma dodatnie posiewy krwi), *Scedosporium* spp., *Zygomycetes* – zakażenia tymi patogenami są związane ze szczególnie wysoką śmiertelnością; tylko 13–21% pacjentów przeżywa 90 dni po rozpoznaniu).

DIAGNOSTYKA MIKOLOGICZNA

Określenie stopnia ryzyka zakażenia grzybiczego u pacjenta jest niezwykle istotne z punktu widzenia klinicznego. Spowodowane jest to faktem, że w chwili obecnej w diagnostyce grzybic narządowych brak jest dobrych metod pozwalających na szybkie i precyzyjne postawienie rozpoznania.

Identyfikacja drobnoustrojów w hodowli jest długa i trwa od jednego do około czterech tygodni, nie zawsze daje efekt. Materiałem zastosowanym do przeprowadzenia określonych badań laboratoryjnych może być krew, płyny ustrojowe, płwocina, popłuczyny oskrzelowo-płuczkowe (BAL), wymazy z ran, wymazy z górnych dróg oddechowych, płyn mózgowo-rdzeniowy, kał, wycinki

tkankowe, bioptyki, aspiraty, masy martwicze, materiały ródoperacyjne, kołcówki cewników.

Materiał może być także do wykonania preparatu bezpośredniego. Stwierdzenie obecności w materiale strzępek, pseudostrzępek lub zarodników grzyba przyspiesza diagnostykę i pozwala na wcześniejsze włączenie leczenia przeciwgrzybiczego.

Kolejnym sposobem identyfikacji grzyba jest hodowla grzyba, która musi stanowić niezbędne uzupełnienie dodatniego wyniku w preparacie bezpośrednim.

Testy serologiczne mają ograniczone zastosowanie ze względu na małą specyficzność i czułość. Nie są dostępne dla wczesnej i szybkiej diagnostyki kandydiazy i aspergilozy. Ponadto należy pamiętać, że grzybice występują zwykle u dzieci w okresie immunosupresji, co wiąże się z brakiem adekwatnej odpowiedzi układu immunologicznego. Stąd słaba efektywność powyższych metod.

Nieco skuteczniejsze, ale te droższe są metody molekularne (PCR) oraz oznaczanie obecnych w materiale biologicznym metabolitów grzybów. Są one dostępne jednak nie tylko dla wąskiej grupy ośrodków leczących grzybice narządowe.

Wśród pozostałych badań, niezwykle wartościowych i przyspieszających rozpoznanie grzybicy, należy wymienić tomografię komputerową (płuc, wtroby, łądźiony, centralnego układu nerwowego) oraz badanie ultrasonograficzne wykonane przez do wiadzonego radiologa. Właściwie współpraca z do wiadczonym radiologiem, który potrafiłby ciwie zinterpretować obraz narządowy, jest niezwykle istotna. Tylko odpowiednio wczesne włączenie intensywnego leczenia przeciwgrzybiczego za pomocą nowoczesnych leków w wysokich dawkach terapeutycznych może zapewnić wyleczenie u pacjentów z grupy o najwyższym ryzyku infekcji grzybiczych.

OGÓLNE ZASADY LECZENIA ZAKAŻENIE GRZYBICZYCH U DZIECI

W leczeniu zakażeń grzybiczych należy stosować następujące strategie terapeutyczne:

- profilaktyka;
- leczenie empiryczne;
- leczenie wyprzedzające pre-emptive;
- leczenie celowane udokumentowanej grzybicy inwazyjnej.

Obecnie dysponujemy coraz większą liczbą preparatów przeciwgrzybiczych, które należy brać pod uwagę, opracowując schematy postępowania w każdym z wymienionych scenariuszy. Pod względem budowy cząsteczki oraz mechanizmów działania grzybobójczego i (lub) grzybostatycznego preparaty te należą do czterech głównych grup:

- polieni (amfoterycyna B i jej formy – liposomalna, koloidalna i lipidowa, oraz nystatyna);
- azole (ukonazol, itrakonazol, worykonazol, posakonazol, rawukonazol);
- analogi nukleozydowe (5-fluorocytosyna);
- echinokandyny (kaspofungina, mikafungina, anidulafungina).

PI MIENNICTWO

1. Stefaniak M.J., Kowalczyk J.R.: Zasady postępowania w grzybicach narządowych u dzieci leczonych w ośrodkach Polskiej Grupy pediatrycznej ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków oraz Polskiej Grupy Guzów Łitych. *Hexal Polska sp. z o.o.* 2002, 9, 48-49.
2. Chybicka A.: Prołaktyka zakażeń grzybiczych u chorych w immunosupresji. *Zakażenia.* 2005,
3. Dzierżanowska D.: Zakażenia grzybicze – wybrane zagadnienia. *-medica press* 2006.
4. Budak A.: Inwazyjne zakażenia grzybicze – prołaktyka i leczenie. *Zakażenia.* 2004, 3, 48-52.
5. Grunebaum M., Ziv N., Kaplinsky C. et al.: Liver candidiasis – the various sonographic patterns in the immunocompromised child. *Pediatr. Radiol.* 1991,21, 497-500.
6. Chou LS, Lewis RE, Ippoliti C, Champlin RE, Kontoyiannis DP. Caspofungin as primary antifungal prophylaxis in stem cell transplant recipients. *Pharmacotherapy* 2007; 27 (12): 1644-50.
7. Cornely OA, Lasso M, Betts R, Klimko N, Vazquez J, Dobb G et al. Caspofungin for the treatment of less common forms of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60 (2): 363-9.
8. Roll AH, Attarbaschi A, Schuster FR, Herzog N, Grigull L, Dworzak MN et al. Treatment with caspofungin in immunocompromised paediatric patients: a multicentre survey. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57 (3): 527-35.
9. Kulemann V, Bauer M, Graninger W, Joukhadar C. Safety and potential of drug interactions of caspofungin and voriconazole in multimorbid patients. *Pharmacology* 2005; 75 (4): 165-78.