

SOUČASNÝ POHLED NA MYKOTICKÉ PLICNÍ INFEKCE

MUDr. Roman Zazula, Ph.D.¹, MUDr. Ivo Schindler¹, MUDr. Antonín Spálený¹,
MUDr. Martina Vašáková¹, MUDr. Juraj Dutka, CSc.²

¹Anesteziologicko resuscitační klinika 1. LF UK a FTNSP Praha, Pneumologická klinika 1. LF UK a FTNSP Praha

²Radiodiagnostické oddělení FTNSP, Praha

Mykózy patří mezi významné a závažné infekce, v případě nosokomiálních infekcí jsou mikroskopické houby jako vyvolávající agens zastoupeny až v 12 procentech. Nová antimykotika významně zlepšila výsledky jejich léčby, přesto však mortalita zejména u invazivních mykotických onemocnění zůstává hrozivě vysoká. Článek shrnuje současné trendy diagnostiky a terapie mykotických plicních infekcí.

Klíčová slova: mykotické infekce, pneumonie, diagnostika, terapie, antimykotika.

CURRENT APPROACH TO THE FUNGAL PULMONARY INFECTIONS

Mycoses rank among important and serious infections. With nosocomial infections, microscopic fungi are the inciting agent in up to 12 percent of cases. New antimycotics have remarkably improved the effects of their treatment, but mortality still remains threateningly high, above all with invasive mycotic diseases. The article summarises contemporary trends in the diagnosis and treatment of mycotic pulmonary infections.

Key words: mycotic infections, pneumonia, diagnosis, therapy, antimycotics.

Úvod

Závažné systémové infekce způsobené mikroskopickými houbami se stávají v posledních 15 letech významným medicínským problémem, vzestup jejich incidence je pozorován již od konce šedesátých let. K příčinám zvyšujícího se výskytu mykotických onemocnění patří zejména rozvoj nových medicínských technologií a terapeutických postupů, zkvalitňování zdravotní péče umožňuje úspěšnou léčbu nemocí dříve považovaných za obtížně léčitelné či zcela nevléčitelné. Zvyšuje se počet maligních onemocnění, větší počet nemocných se zhoubnými novotvarami přežívá těžké infekce díky moderní antibiotické a virostatické terapii, agresivnější chemoterapie je často příčinou neutropenie se všemi imunologickými důsledky. Narůstá počet nemocných s imunosupresivní léčbou po transplantaci solidních orgánů, po transplantaci kmenových buněk a nemocných s různými druhy implantátů. S prodloužováním života vzrůstá polymorbidita a zvyšuje se počet pacientů s četnými přidruženými nemocemi operovaných ve vysokém věku. V neonatologii stoupá počet přežívajících předčasně narozených novorozenců s nedostatečnou imunologickou výbavou.

Pacienti jednotek intenzivní péče s četnými invazivními terapeutickými intervencemi jsou velmi často léčeni širokospektrými antibiotiky, kortikosteroidy, dlouhodobou parenterální výživou atd., což jsou nesporně faktory podporující vznik oportunních infekcí, mykotických nevýjimaje.

Epidemiologie mykotických infekcí

Podle různých literárních údajů způsobují v současné době mikroskopické houby 4–12%

všech nosokomiálních infekcí (4). Mohou být primárně získané až v nemocničním prostředí (exogenní), nebo se jedná o primární manifestaci dosud latentní infekce nebo vznikající u kolonizovaného člověka (endogenní). V naprosté většině případů se jedná o oportunní infekce. Patogeny oportunních mykóz jsou ubikvitární mikroorganismy, často jako saprofyty žijící komenzálně kolonizují kůži a sliznice zdravých lidí a ke klinické manifestaci dochází jen u imunologicky oslabených jedinců. Epidemiologické průzkumy u zdravé populace prokázaly, že 50% má jako součást střevní flóry *C. albicans*, zatímco pacienti hospitalizovaní v nemocnici mají díky antibiotické léčbě v gastrointestinálním traktu přítomné kandidy až v 88%, navíc v profilu dominují *C. non-albicans* (11).

Nejčastějšími agens mykotických onemocnění jsou kandidy (60–80% *Candida albicans*, 20–30% *Candida non-albicans*), aspergily (15–30%), kryptokoky (2%) a sporadicky mukory (12). K nejčastějším původcům endemických mykóz patří rody *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Blastomyces*.

Epidemiologické studie v 80. a 90. letech zaznamenaly nárůst invazivních mykotických infekcí (vyvolaných etiologicky zejména *C. albicans*) a následné analýzy odhalily rizikové faktory jejich vzniku. Díky rutinnímu používání flukonazolu v klinické praxi se vzestupný trend nosokomiálních infekcí způsobených *C. albicans* na konci 90. let zastavil a začíná narůstat incidence kandidóz, které jsou vyvolány kandidami non-albicans, většinou resistantních vůči flukonazolu, zejména *C. krusei* a *C. glabrata*, dále *C. tropicalis* a *C. parapsilosis*. Tato skutečnost není důsledkem vzniku resistance vůči

flukonazolu, ale tím, že některé *C. non-albicans* (*C. krusei*) jsou vůči flukonazolu primárně resistantní, a dále tím, že při nižším dávkování profylakticky podávaného flukonazolu se daří potlačit citlivé kmeny *C. albicans*, ale nestačí již proti méně citlivým druhům *C. non-albicans*.

V posledních dvaceti letech se kandidy staly v nemocnicích čtvrtou nejčastější příčinou infekcí krevního řečiště (9%) a u kriticky nemocných na JIP dokonce třetí nejčastější, zároveň zatíženou nejvyšší mortalitou (21). Největší riziko vzniku invazivní mykotické infekce je mezi 5. a 20. dnem hospitalizace na JIP (11).

Z epidemiologických výzkumů Kao a spol. provedených v Atlantě a San Franciscu (celková populace 5,34 milionu lidí) bylo zjištěno na základě pozitivních kultur hemokultur, že u 8 pacientů na 100 000 lidí za rok se vyskytuje kandidémie. Významně vyšší frekvence výskytu je u dětí do 1 roku života (75 na 100 000 lidí). U 19% se kandidóza rozvinula před nebo v den přijetí do nemocnice. Po provedení analýz nemocí, v jejichž průběhu vznikla kandidová seps, bylo prokázáno, že největší skupinu představovali pacienti s karcinomem (26%), s novotvarami jiného druhu (20%), cukrovkou (13%), po chirurgických břišních operacích (13,5%), chronickým onemocněním plic (14%) a HIV/AIDS (10%). U 47% případů byl zjištěn typ kandidy jiný než *albicans*, a to nejčastěji *C. parapsilosis* (21%), *C. glabrata* (12%), *C. tropicalis* (10%) a *C. krusei* (4%) (7).

Faktory ovlivňující vznik invazivních mykóz

Je obecně známo, že průběh a závažnost klinické manifestace infekce závisí jak na viru-

lenci patogena, tak na obranných mechanizmech a celkovém stavu hostitele. Virulence obecně charakterizuje agens z hlediska schopnosti vyvolat onemocnění. Při vzniku oportunní infekce má však zásadní význam selhání obranyschopnosti hostitele, neboť jen za těchto podmínek se mohou uplatnit i méně virulentní patogeny. K selhání obranných mechanismů dochází při porušení anatomických bariér kůže a sliznic a jejich malfunkci, při změnách intestinální mikroflóry v důsledku agresivní léčby antibiotiky a při poruchách celulární nebo humorální imunity. Proto v případech, že se setkáme se závažnou nebo recidivující mykotickou infekcí, je nutné myslet na možnost imunodeficitu a provést důkladné vyšetření imunitního systému.

Analýzy epidemiologických studií postupně identifikovaly z většího množství predisponujících faktorů jako nejrizikovější pro vznik invazivní mykotické infekce přítomnost centrálních žilních katetrů (zvláště vícelumenových), úplnou parenterální výživu, agresivní chemoterapii s prolongovanou neutropenií a poškozením přirozených bariér, imunosupresivní léčbu u nemocných s transplantovanými orgány a po transplantaci kostní dřeně, dlouhodobou širokospektrou antibiotickou terapii a nález víceložiskové kolonizace mikromycetami (12, 17). Mimo tyto existují další faktory, které v koincidenci s ostatními ke vzniku invazivních mykóz přispívají. Zde můžeme zmínit léčbu kortikosteroidy, opakované krevní převody, pobyt na JIP delší než 3 dny, umělou plicní ventilaci, velký, zejména nitrobráňní operační výkon, akutní selhání ledvin (1), diabetes mellitus (12), CHOPN (2, 3), těžké jaterní selhání (2, 9).

Meersseman a kol. popisují soubor 1850 pacientů (všech pacientů přijatých v průběhu 3 let na nechirurgický JIP), z nichž 6,9 % (127 pacientů) mělo mikrobiologický nebo histologický průkaz aspergila, z toho 3,7 % mělo prokázanou (30 pacientů) nebo pravděpodobnou (37 pacientů) invazivní aspergilózu a nemělo malignitu a z nich 5 pacientů s prokázanou invazivní aspergilózou bez malignity nemělo žádný dosud uznávaný rizikový faktor. Tři z nich měli jaterní cirhózu Child-Pugh C. Mortalita u tohoto souboru pacientů s invazivní aspergilózou bez malignity predikovaná podle SAPS II skóre byla 48 %, oproti tomu skutečná mortalita byla 80 %. Mortalita u pacientů s invazivní aspergilózou a hematologickou malignitou byla 100 % (9).

V jiné zprávě belgických autorů byla u 6 zemřelých pacientů histologicky post mortem potvrzena diseminovaná aspergilóza, 5 z nich mělo chronickou obstrukční plicní nemoc, což odpovídá 2,7 % ze všech hospitalizovaných pacientů, přičemž invazivní plicní aspergilóza,

kteří je mnohem častější než diseminovaná forma, nebyla do této studie vůbec zahrnuta (3). Zdá se tedy, že invazivní aspergilóza nabývá na významu u kriticky nemocných pacientů, kteří nemají klasické rizikové faktory pro invazivní mykózy. Pro vznik invazivní aspergilózy se jeví proto dva další rizikové faktory, a to je chronická obstrukční plicní nemoc (obvykle spojená s kortikoterapií) a těžké jaterní selhání (2). Údaje, popisující benefit krátkodobé pulzní léčby kortikoidy při exacerbaci chronické obstrukční plicní nemoci, budou v tomto novém světle nepochybně zdrojem dalších polemik, stejně jako zvyšující se užívání kortikoidů v léčbě septického šoku s adrenální insuficiencí.

Kandidózy

Kandidóza je absolutně nejčastější a nejvýznamnější oportunní mykotickou infekcí, prakticky téměř vždy endogenní, nicméně také byla zjištěna ojedinělá exogenní transmise rukama personálu, kontaminovanými infúzními roztoky, nástroji atd. Kandidy patří mezi bifázické, dimorfní houby, to znamená, že se projevují buď kvasinkovou formou růstu jako kulovité buňky (blastospóry nebo chlamydo-spóry), nebo vláknitou formou jako tubulární buňky, nazývané hyfy nebo pseudohyfy, které charakterizují plísňovou, myceliální formu (tvorící pseudomycelium nebo pravé mycelium). Kvasinková morfologie, zejména v případě *C. albicans*, je většinou považována za saprofytickou, kmenzální formu, nález mycelií většinou znamená invazivní (infekční) fázi růstu s klinickými projevy. Toto dělení neplatí však všeobecně, neboť i kvasinkové formy jsou nacházeny při invazivních formách kandidóz. Morfologická transformace mezi oběma formami je významnou patogenní vlastností kandid a průkaz určité fáze má i prognostický význam.

Klinické formy kandidóz

Podle klinické manifestace a rozsahu infekce lze kandidózy rozdělit do dvou skupin.

První z nich je lokální čili mukokutánní forma bez hlubší invaze do tkání. Zde patří orofaryngeální kandidóza s typickým bělavým povlakem a erozemi, dysfagie může signalizovat jícnovou formu. Kandidóza střeva většinou probíhá pod obrazem pseudomembranózní enteritidy či enterokolitidy a její diagnostika je ztížená. Další formou je velice častá kandidová vulvovaginitida, jejíž nepříjemnou vlastností je tendence k recidívám. Kožní kandidózu vídáme především v intertriginózních lokalizacích jako vezikulopustulu s erytémem v okolí, event. hlubší kožní fisury. Její nebezpečí spočívá v tom, že může být zdrojem diseminované formy.

Druhou skupinou jsou systémové kandidózy charakterizované invazivní infekcí s postižením orgánů, kam řadíme orgánovou a diseminovanou kandidózu. K nejčastějšímu a nejzávažnějšímu orgánové postižení patří kandidóza plic, jater a sleziny, ledvin, oka, CNS a kandidová peritonitida. Diseminovaná forma je definována jako postižení více orgánů nebo orgánu jednoho se současnou kandidémií. Vzhledem k vylučnému postavení je někdy kandidémie uváděna jako samostatná klinická forma. Jedná se o nejzávažnější projev kandidové infekce a mortalita v případě, že je spojena s orgánovou manifestací, dosahuje více než 50 %. Je definována jako přítomnost kvasinek v krvi, bez nutnosti orgánového postižení, u 80 % imunoalterovaných nemocných však k orgánovému postižení dochází. Téměř v 50 % je kandidémie přechodná a souvisí pouze s infekcí dlouhodobě zavedeného nitrožilního katetru. Klinické projevy při této formě nejsou žádné, při včasné odstranění katetru nedojde ani k lokální tromboflebitidě a nález v hemokultuře vymizí. U imunoalterovaných a kriticky nemocných pacientů je však již první a jediný průkaz kandidémie považován za jednoznačnou indikaci k systémové antimykotické léčbě bez ohledu na to, zda je kandidémie spojena s katétrelem či nikoli, nebo zda je infekce klinicky vyjádřená nebo ne.

Systémové kandidózy mají pestrý klinický obraz. Akutní forma probíhá pod obrazem septického stavu s celkovou alterací organismu. Při subakutním průběhu choroby jsou klinické příznaky plíživé, při progresi infekce se dostávají známky orgánového poškození. Chronická forma se manifestuje pomalým zhoršováním fyzického stavu, často bez teplot, bez dramatických projevů. Klinický průběh je vždy modifikován dysfunkcí či selháním zasaženého orgánového systému.

Plicní kandidóza

Většinou vzniká sekundárně hematogenní diseminací a postihuje zejména neutropenické pacienty. Výjimečně přestupuje infekce na bronchy z orofaryngeální lokalizace, aspirační původ vidáme běžně u kojenců. Při hematogenní diseminaci jsou obvykle difúzní postižení na obě plicní křídla, v ostatních případech bývá vyjádřena stranová symptomatologie s rentgenologickým nálezem bronchopneumonie. Diagnostika je většinou obtížná, neboť mykotické infekce nemají specifické klinické projevy, které jsou u imunoalterovaných nemocných často významně modifikovány. V rozvinutém stádiu se nakonec neliší od příznaků bakteriální plicní infekce. Také rentgenologické nálezy jsou nespecifické, od lokalizovaných nebo difúzních skvrnitých infiltrátů budících suspekci na atypickou etiologii procesu, přes

obraz bronchopneumonie a pleuropneumonie až k vzácnějším abscesům a rozpadovým dutinám podobné aspergilovým. Proto při suspekci na plicní mykózu je mnohem přínosnější vyšetření high resolution-CT (hr-CT počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností), která by měla být v této indikaci metodou volby. Je schopna odhalit již diskrétní změny, které nativní rtg nezobrazí, a tím klinika může navést ke správné diagnóze.

Diagnostika plicní kandidózy se většinou opírá o mikroskopické a kulturační mykologické vyšetření. Je nutné si uvědomit, že nález kandid ve sputu hospitalizovaných pacientů je často projevem kolonizace, a proto k diagnostice invazivní mykózy naprosto nedostatečný. U spontánně ventilujících neintubovaných nemocných navíc sputum není reprezentativním vzorkem dolních dýchacích cest. Vysoce výtežnou metodou je zde vyšetření tekutiny pořízené bronchoalveolární laváží, její alternativou u intubovaných a tracheostomovaných pacientů je vyšetření tracheálního aspirátu. Přímá vizualizace při mikroskopickém vyšetření slouží především k časnému potvrzení přítomnosti mikromycet a jejich četnosti ve vyšetřovaném materiálu, někdy umožní i jejich druhové zařazení. Má také prognostický význam, a to v identifikaci jednotlivých morfologických forem, resp. morfologické transformace v průběhu nemoci. Vedle vyšetření nativních vzorků se používají různé druhy barvení, od běžných až po fluorescenční metody. Kulturační nález více než 10^3 kolonií kandid spojený s pozitivními sérologickými testy významně podpoří diagnózu plicní kandidózy. Vyšetření hemokultur není spolehlivé, až v 50 % případů je falešně negativní.

K sérologickým metodám patří průkaz mannanu, polysacharidového rodově specifického antigenu buněčné stěny kandid, v našich podmínkách pomocí latex-aglutinačních testů. Senzitivita těchto testů je udávána okolo 80 %, specifita 90 %. Vyšetření je třeba provádět opakovaně, neboť poločas mannánového antigenu v cirkulaci je pouze 2 hodiny. Průkaz protilátek proti kandidovému antigenu, většinou imunoprecipitační technikou, bývá ve vysokém procentu falešně negativní, zvláště u imunokompromitovaných pacientů, u nichž je protilátková odpověď minimální. Molekulárně biologické metody, jako např. průkaz specifických sekvencí nukleových kyselin mykotických organismů (PCR), nejsou rutinně používány. Ideálním potvrzením diagnózy intra vitam je punkční biopsie plic s histologickým průkazem kandid.

Aspergilózy

Aspergily jsou v současné době druhým nejčastějším patogenem oportunních mykóz. Jsou to ubikvitární saprofytické mikroorganiz-

my běžně se vyskytující v zevním prostředí, kde přežívají ve formě spor, a v různém procentu (2–9 %) kolonizují dolní dýchací cesty (1). Patogenní pro člověka jsou nejčastěji *A. fumigatus*, *A. flavus* a *A. niger*. Aspergily tvoří za běžných podmínek kolonie plísňového typu se septovanými, dichotomicky větvenými hyfami a hlavicemi s konidiemi.

Invazivní aspergilóza je převážně exogenní nozokomiální infekcí a nejčastější cestou přenosu je vzduchem. Další, vzácnější exogenní cesta přenosu infekce je kontaktem, jako zdroj slouží lékařské nástroje, obvazový materiál apod. Frekvence jejího výskytu významně stoupá a je spojena s narůstajícím počtem nemocných, kteří jsou léčeni imunosupresivou. Aspergily vykazují jisté vlastnosti, které při poruše obranných mechanismů člověka ulehčují a zvětšují možnost invaze. Bohatá sporulace, schopnost přežívání v širokém rozpětí teplot, malý aerodynamický rozměr spor umožňují po vdechnutí snadný průnik do plicních alveolů. Zde se v obraně proti vzniku

infekce v první řadě uplatňují alveolární makrofágy, které inhalované spóry fagocytují a tím znemožňují jejich klíčení a invazi. Jsou tedy první linií obrany před vznikem mycelia v plicní tkáni. U lidí s poruchou funkce makrofágů dochází ke klíčení spor a rozvoji mycelia. Další obrannou linií jsou polymorfonukleární leukocyty a monocyty periferní krve, které mají schopnost destruovat vláknité hyfy mycelia. V podmínkách neutropenie nebo při poškození funkce neutrofilů dochází k invazi plísni a substance produkované myceliem zesilují proces ničení plicní tkáně s invazí do intersticia a plicních kapilár. V konečném důsledku dochází ke vzniku infarktů, nekrotických ložisek a k hematogennímu rozsevu. Invazivní aspergilóza postihuje tedy především pacienty s akutní leukémií, maligními lymfomy, aplastickou anémií, nemocné léčené kortikoidy, imunosupresivou a cytostatiky. Dlouhotrvající neutropenie (nad 18–20 dní) je hlavním faktorem rizika vzniku invazivní aspergilózy u této skupiny nemocných (12). U pacientů s izolovanou poruchou T-lym-

focytární imunity (AIDS) byl výskyt aspergilózy sporadický, přesto však i u nich poslední dobou zaznamenáváme v pozdní symptomatice fázi onemocnění výrazný nárůst invazivní aspergilózy. U více než 50 % z nich jsou přítomny určité rizikové faktory, ke kterým kromě klasických patří i chronické plicní onemocnění s rekurentními pneumoniemi (16).

Klinické formy aspergilóz

Predilekční lokalizací aspergilózy jsou plíce, které jsou postiženy až v 90%. Mimoplicní lokalizace je vzácnější a patří k ní aspergilóza paranasálních dutin, aspergilóza mozku s projevy nitrolební hypertenze, event. meningeálního dráždění či ložiskové neurologické symptomatologie a diseminovaná aspergilóza s klinickou manifestací na gastrointestinálním traktu, játrech, ledvinách, endokardu, kůži apod.

Postižení respiračního systému traktu má 3 základní formy:

1. **alergickou plicní aspergilózu**
2. **plícní aspergilom** a nejzávažnější z nich
3. **invazivní plicní aspergilózu.**

Podkladem alergické **plícní aspergilózy** je hypersenzitivní reakce I. a III. typu na aspergilové antigeny při kolonizaci dýchacích cest aspergily a sdružuje několik klinických jednotek. Jsou to alergická bronchopulmonální aspergilóza, alergická alveolitida a astma. Postihují nemocné i s neporušeným imunitním systémem a projevují se typickým epizodickým záchvatovitým bronchospasmem. Na rozdíl od klasického bronchiálního astmatu je podání inhalačních kortikoidů jako léku první volby v této indikaci fatálním omylem.

Plícní aspergilom neboli mycetom je projevem saprofytické kolonizace preformovaných plicních dutin komunikujících alespoň zpočátku s bronchiálním stromem. Ty vznikají většinou po prodělané plicní tuberkulóze, z rozpadlého tumoru (Jovresova kaverna), při invazivní plicní aspergilóze nebo v bronchiektaziích např. u chronické obstrukční plicní choroby. Je možný jejich vznik i v případě zřídka se vyskytující, ale přece možné rozpadlé formy sarkoidózy. Kolem dutiny je patrná zánětlivá reakce, ale plíseň do okolní tkáně neinvaduje, ani nedochází k diseminaci infekce. Rentgenologický nález ukáže typický obraz vzdušné dutiny s mobilním okrouhlým tvarem uvnitř. Přestože nemocný s mycetomem nemusí mít vůbec žádné obtíže nebo má projevy alergické formy aspergilózy, jeho nebezpečí spočívá v masivní hemoptýze, která se ve většině případů v průběhu nemoci objeví. Tento stav pak vyžaduje urgentní chirurgický zákrok.

Invazivní plicní aspergilóza

Je nejčastějším a také nejzávažnějším klinickým projevem aspergilózy. Jak již bylo uvedeno, infekce obvykle začíná endobronchiální proliferací plísně a následně dochází k tkáňové invazi s prorůstáním do plicních cév. *Aspergillus* vykazuje vysokou afinitu k cévnímu řečišti. V napadené plicní tkáni vznikají četné hemoragické infarkty a nekrózy s rozpadem parenchymu. Nejtěžší forma probíhá pod obrazem akutní nekrotizující pneumonitidy jako septický stav s neproduktivním kašlem, dušností, později event. hemoptýzou, respirační insuficiencí. Subakutní forma se vyvíjí plíživěji. Rentgenologický nález není patognomický a je velice pestrý. Zpočátku se objevují skvrnitě vícečetné ložiskové infiltráty nebo ohraničené uzly, plicní infarkty, které se po nekrotizaci mění v rozpadové dutiny. Ty mohou být příčinou vzniku masivní hemoptýzy. Hemoptýza může být letální komplikací i hemoragických infarktů nebo ruptury mykotického aneurysmatu. Co do rozsahu může pneumonie postihovat jen malý počet bronchopulmonálních segmentů s fokálními nekrotizacemi a mikroabscesy, může se však rozšířit na několik laloků nebo na celé plicní křídlo s četnými rozpadovými dutinami nebo hemoragickými ložisky. Rentgenologický nález může být v 15–20 % v celém průběhu nemoci zcela němý, může se vyvinout až preterminálně.

V souvislosti s invazivní plicní aspergilózou se objevuje v CT morfologii „halo sign“. Jedná se o solitární či vícečetná plicní ložiska s perifokálním lemem „opacity mléčného skla“ („ground-glass opacity“). Jejich podkladem jsou nekrotická a hemoragická parenchymatózní ložiska vznikající v důsledku mykotické cévní infiltrace. Zobrazují se jako ostře ohraničená ložiska s prstenčítým syčením po intravenózní aplikaci kontrastní látky. Tento CT obraz však není patognomický, stejný vidíme i při plicní kandidóze, mukormykóze, kokcidiomykóze, tuberkulóze, CMV pneumonii, HSV pneumonii, Kaposiho sarkomu, metastatického angiosarkomu atd. (u patogenů s výraznou angioinvasivitou) (14, 15).

Chronická nekrotizující pneumonitida je pomalu progredující forma s typickou predilekční lokalizací v horních plicních lalocích. Rozpadové dutiny při této formě onemocnění je nutné odlišit od aspergilomů, které vznikají v preexistujících dutinách. Prognosticky je i tato forma velmi nepříznivá, i přes léčbu dochází v horizontu měsíců až několika let k postupné destrukci plicní tkáně.

V souvislosti s transplantací plic vzniká další forma invazivní plicní aspergilózy, ulcerativní tracheobronchitida. Její vznik souvisí se zhoršenou samočisticí schopností plic při mukociliární dysfunkci, s oslabeným kašlacím reflexem a s těžkým imunosupresivním stavem

po transplantaci. Ke germinaci infekce dochází převážně v místě anastomózy transplantované plíce. Klinický nález je většinou chudý, dlouho může probíhat symptomaticky.

Diagnostika invazivní plicní aspergilózy se kromě zobrazovacích metod opírá o laboratorní a biotické metody. Mikroskopický průkaz konidiových hlavic a fragmentů septovaného, dichotomicky větveného mycelia opravňuje k diagnóze aspergilózy, stejně jako kultivační nálezy aspergilových kultur v tracheálním aspirátu a výplachu bronchoalveolární laváže, či v materiálu získaném plicní biopsií. Průkaz protilátek proti aspergilovým antigenům není v diagnostice invazivní plicní aspergilózy velmi přínosný, neboť protilátky jsou pozitivní také u více než 90 % nemocných s plicními aspergilomem a více než 70 % s alergickou formou aspergilózy. Validnější je detekce galaktomannanového aspergilového antigenu. K falešně pozitivním výsledkům může dojít při infekci *Corynebacterium sp.*, jejichž stěna obsahuje stejný polysacharid.

Současné možnosti konzervativní antimykotické terapie

V posledních letech se rozšířilo spektrum dostupných systémových antimykotik o nové, velmi účinné přípravky, z nichž některé dosáhly v kontrolovaných klinických studiích ve srovnání se staršími preparáty statisticky významně lepších výsledků, nebo v jiné indikaci prokázaly stejnou účinnost (dosáhly non-inferiority) s lepší tolerancí a menší organovou toxicitou. Jejich vysoká cena je však významně limitujícím faktorem k jejich rozšíření do klinické praxe. Toto bylo důvodem pro širokou diskuzi o antimykotické terapii v zainteresovaných odborných společnostech, jejíž výsledkem bylo společné stanovisko k racionálnímu použití systémových antimykotik. Ze závěrů plyne, že nejsou-li přesvědčivé klinické studie, z nichž vyplývá indikace konkrétního antimykotika jako léku 1. volby, pak není-li kontraindikace podání konvenčních antimykotik z důvodů stavu nemocného nebo rizik závažných lékových interakcí, doporučuje se podávat nová antimykotika až jako 2. linii po selhání léčby 1. řady. Indikace se tedy řídí podle výsledků klinických studií („evidence based medicine“). Plně racionálnímu použití antimykotik brání nedostatečné diagnostické možnosti včasného průkazu invazivní mykózy (jistá diagnóza = cílená léčba). Systémová antimykotika se proto podávají převážně preemptivně (= pravděpodobná diagnóza) a u těžce imunosuprimovaných nemocných často i empiricky (= možná diagnóza) a profylakticky. U těchto pacientů je včasné nasazení adekvátní antimykotické léčby život zachraňujícím postupem.

Terapie systémové kandidózy

V léčbě systémové kandidózy je nejdelší používaným antimykotikem polyenový preparát amfotericin B, který byl dnes často vytlačěn moderními triazolovými preparáty, avšak v případě rezistence agens na triazoly má amfotericin B svoje místo. Z triazolů je nejvíce používán flukonazol, který je lékem volby většiny systémových kandidóz u stabilních a non-neutropenických nemocných, s výjimkou kandidóz, kde patogenem je *C. krusei*. Je účinný při primární léčbě, stejně jako při dlouhodobé léčbě druhé řady po předchozím amfotericinu B. Amfotericin B je indikován u systémových kandidóz kriticky nemocných a neutropenických pacientů a dále u stabilních pacientů se systémovou mykózou, jejíž agens není citlivé vůči flukonazolu. Někdy se pro svoji nefrotoxicitu podává v kombinaci s flucytosinem. V této kombinaci se dávka amfotericinu B redukuje na třetinu, čímž se sníží jeho nežádoucí účinky. K preparátům první řady se řadí i zcela nová moderní antimykotika, a to triazolový vorikonazol a echinokandinový kaspofungin.

V empirické léčbě byl dosud k dispozici jediný přípravek, a to konvenční amfotericin B, eventuálně u non-neutropenických stabilních nemocných flukonazol. U těžce imunoalterovaných pacientů se v této indikaci rozšířily léčebné možnosti také o vorikonazol (18) a kaspofungin (19).

Kandidémie jakéhokoliv původu je vždy jednoznačnou indikací k zahájení systémové antimykotické léčby. V současné době je amfotericin B lékem volby v případě infekce vyvolané *C. krusei*, v ostatních případech se dělí o prioritu s flukonazolem. Flukonazol dosáhl v léčbě kandidémie výborných výsledků, a to dokonce i ve srovnání s amfotericinem B. Z těchto důvodů a z důvodů větší terapeutické šíře je při kandidémiích způsobených citlivými kmeny flukonazol považován za lék volby (4). Konvenčně se terapie zahájí amfotericinem B a po 3–7 dnech se eventuálně podle citlivosti izolovaného agens přechází k terapii flukonazolem. Na základě nových studií byl zařazen k lékům první volby v léčbě kandidémie také kaspofungin (10) a vorikonazol (8).

K preparátům druhé řady v terapii systémové kandidózy patří itraconazol, flucytosin (v kombinaci) a amfotericiny na lipidovém nosiči. Itraconazol je velmi potentní antimykotikum se spektrem účinku i proti kandidám rezistentním vůči flukonazolu, jeho nevýhodou však jsou četné, velmi závažné lékové interakce, např. s cyklosporinem A, vinkristinem, sta-

tiny a dále nestandardní vsťebávání u imunosuprimovaných pacientů. Flucytosin se pro své úzké antimykotické spektrum a časný vznik rezistence používá pouze v kombinaci s polyenovými a azolovými preparáty. Amfotericiny na lipidovém nosiči, z nichž je u nás dostupný Abelcet (ABLC – lipidový komplex amfotericinu B) a amphocil (ABCD – koloidní disperze amfotericinu B), mají díky lipofilnímu charakteru molekuly výhodnější farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti, které jsou podstatou snížené (20%) nefrotoxicity.

Terapie invazivní aspergilózy

Zlatým standardem léčby je amfotericin B na horní hranici dávkování. Poslední studie však prokázaly lepší výsledky vorikonazolu oproti amfotericinu B v této indikaci, proto byl vorikonazol zařazen jako lék první volby invazivní aspergilózy. Hlubší analýza navíc ukázala lepší výsledek u skupiny pacientů léčených v první linii vorikonazolem s následným přechodem na jiné konvenční antimykotikum zejména z důvodu intolerance nebo nedostatečného efektu prvního antimykotika (6). Vorikonazol je biotransformován hepatocyty, proto u těžších jaterních lézí je nutné redukovat jeho dávku. Není nefrotoxicý, ale

při renální insuficienci dochází ke kumulaci intravenózního vehikula. Těmto pacientům je třeba podávat vorikonazol perorálně.

Klénkům druhé linie patří itraconazol, kaspofungin a lipidové amfotericiny. Kaspofungin je velmi slibné širokospektré antimykotikum s unikátním mechanismem účinku selektivním na fungální patogeny (inhibice 1,3-D-glukanu s následnou dezintegrací buněčné stěny mikromycet), jeho další výhodou je synergismus v kombinaci s polyenovými a triazolovými preparáty, nízký počet lékových interakcí a velmi dobrá tolerance pacienty.

Závěr

Mykózy a zejména plicní mykotické infekce jsou vážnou a aktuální medicínskou starostí. Nová antimykotika významně zlepšila výsledky léčby, a to i z hlediska přežití. Mortalita u invazivních mykotických onemocnění je však stále hrozivá. V klinické praxi musíme aktivně pomýšlet na možnost invazivní mykózy a to nejen u pacientů se zjevným imunodeficiem. Úspěšnost léčby lze ovlivnit využíváním dostupných diagnostických metod, včasným zahájením adekvátní antimykotické léčby a při její volbě vycházet z výsledků recentních klinických studií.

Literatura

1. Blumberg HM, et al. NEMIS Study Group Clin Infect Dis 2001; 33 (2): 177–186.
2. Denning DW. Aspergillosis in „Nonimmunocompromised“ Critically Ill Patients, Am J Resp Crit Care Med 2004; 170: 580–581.
3. Dimopoulos G, et al. Disseminated aspergillosis in intensive care unit patients: an autopsy study, J Chemother 2003; 15: 71–75.
4. Haber J, et al. Stanovisko odborných společností k indikaci a použití antimykotik se systémovým účinkem, Anest intenziv Med 2005; 16, 1: 72–77.
5. Haber J, et al. Systémové mykózy a jejich léčba, Galén, Praha, 1995.
6. Herbrecht R, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis, NEJM 2002; 347: 408–415.
7. Kao AS, et al. The epidemiology of candidemia in two United States cities: Results of a population-based active surveillance, Clin Infect Dis 1999; 29: 1164.
8. Kullberg BJ, Pappas P, Ruhnke M, et al. Voriconazole compared to a strategy of amphotericin B followed by fluconazole for treatment of candidaemia in non-neutropenic patients. 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Prague June 2004, Abstrakt: M-1761.
9. Meersseman W, et al. Invasive Aspergillosis in Critically Ill Patients without Malignancy, Am J Resp Crit Care Med 2004; 170; 621–625.
10. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. NEJM 2002; 347: 2020–2029.
11. Novák I, Haber J. Rozhodovací algoritmy v léčbě invazivní mykotické infekce, Pfizer, 2004.
12. Organové infekce způsobené mikroskopickými houbami, Farmakoterapeutické informace, měsíčník pro lékaře a farmaceuty, SÚKL 1998; 3–4: 1–3.
13. Piarroux R, et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients, Crit Care Med 2004; 32, 12: 2443–2448.
14. Pinto Pedro S. The CT Halo sign, Radiology 2004; 230: 109–110.
15. Prokop M, Galanski M. Computed Tomography of the Body, Thieme Verlag Berlin 2003.
16. Ševčík P, Skříčková J, Šrámek V, et al. Záněty plic v intenzivní medicíně, Galén, 2004.
17. Viudes A, et al. Eur J Microbiol Infect Dis 2002; 21: 767–774.
18. Walsh T, Sable C, De Pauw B, et al. A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial of caspofungin (CAS) v. Liposomal Amphotericin B (LAMB) for Empirical Antifungal Therapy (EAfRx) of Persistently Fibrile Neutropenic (PFN) Patients (Pt), 43rd ICAAC Abstracts, American Society for Microbiology, September 2003, page 477.
19. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever, NEJM 2002; 24: 346 (4): 225–234.
20. Wierzbicka M, Nowa Medycyna- Pulmonologia IV zeszyt 100 4/2000.
21. Wisplinghoff H, et al. Clin Infect Dis 2004; 39, 1: 309–317.