

# Glivne okužbe pri bolnikih s cistično fibrozo

## Fungal infections in patients with cystic fibrosis

Rok Tomazin, Tadeja Matos

Inštitut za mikrobiologijo  
in imunologijo,  
Medicinska fakulteta,  
Univerza v Ljubljani

### Korespondenca/

### Correspondence:

Rok Tomazin,  
e: rok.tomazin@mf.uni-  
lj.si

### Ključne besede:

cistična fibroza; glivne  
okužbe; *Aspergillus*;  
*Candida*; *Scedosporium*

### Key words:

cystic fibrosis; fungal  
infections; *Aspergillus*;  
*Candida*; *Scedosporium*

### Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2017;  
86(1–2):42–52

Prispelo: 18. 5. 2016

Sprejeto: 7. 12. 2016

### Izvleček

V zadnjem času se pojavnost glivnih okužb povečuje iz različnih razlogov. Eden od njih je napredek v medicinski znanosti in z njim povezana daljša pričakovana življenjska doba določenih skupin bolnikov. Sem spadajo tudi bolniki s cistično fibrozo, ki se s problematiko glivnih patogenov srečujejo že v otroštvu. Največjo vlogo imajo glive *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* in *Scedosporium apiospermum*. Pri cistični fibrozi so ti organizmi kolonizatorji dihal in prebavil, povzročitelji preobčutljivostnih reakcij in v redkih primerih povzročitelji invazivnih okužb. Do kakšnega poteka bo prišlo, je odvisno od značilnosti posameznega bolnika, glive in okolja ter izredno kompleksnih interakcij med njimi.

### Abstract

In the last two decades prevalence of fungal infections is increasing for various reasons. One of them is the advance of medical science and the associated longer life expectancy in some patient groups. This includes cystic fibrosis patients who encounter fungal diseases already in their childhood. Fungal pathogens isolated in high frequencies from the respiratory tract include *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* and *Scedosporium apiospermum*. In the case of cystic fibrosis, these organisms normally colonise the respiratory and intestinal mucosae and can cause hypersensitivity reactions and invasive diseases. The fungus-patient interactions are complex and depend on several different factors which determine what course will the colonisation/infection take.

## Cistična fibroza in glive

Cistična fibroza je ena najpogostejših avtosomno-recesivnih dednih bolezní. Recesivni alel nosi vsak 27. človek. Vzrok bolezní so mutacije gena *CFTR* (angl. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Mutacije so odgovorne za nepravilno sintezo kanalčka *CFTR*, ki sodeluje pri prehodu kloridnih ionov preko membrane epitelnih celic. Zato so prizadeti mnogi organski sistemi, med njimi najbolj dihalá (1). Motnje v prenosu ionov na dihalnem epitelu in posledična sprememba viskoznosti izločkov okrní delovanje mukociliarne dvigalke, kar ustvari ugodne razmere za

razvoj različnih okužb. Najbolj pogoste so okužbe z bakterijami *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia* in *Pseudomonas aeruginosa*. Slednja sodi med najpomembnejše povzročitelje, ki pri številnih bolnikih s cistično fibrozo (CF) povzroči progresivni upad pljučne funkcije (1,2). V zadnjem času vzbujajo vse večje zanimanje tudi okužbe, ki jih povzročajo oportunistično patogene glive.

Glive so povsod prisotni evkariotski organizmi, ki jih pri bolnikih s CF najdemo kot kolonizatorje dihal in prebavil ter povzročitelje preobču-

tljivostnih reakcij in okužb (3). Med najpogostejše glivne vrste, povezane z bolniki s CF, sodijo *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* in *Scedosporium apiospermum* (3). Ker primarno za bolnike s CF niso značilne okvare ali oslabilnost imunskega sistema, se glive omejujejo na dihalni epitel. Neredno odstranjevanje sluzi iz spodnjih dihal povzroči dolgotrajnejšo izpostavljenost glivnim antigenom, kar lahko vodi v razvoj preobčutljivostnih reakcij. Zato sta kronična kolonizacija in preobčutljivostne reakcije glavni obliki odnosa med glivami in bolnikom s CF. Pri imunosupresiji, ki običajno nastopi v obdobju po presaditvi pljuč, se lahko odnos med oportunističnim patogenom in bolnikom zaostri. V teh primerih, ki so pri bolnikih s CF sicer redki, lahko glive prodrejo v pljučni parenhim in povzročijo invazivno pljučno mikozo, ki brez ustreznega imunskega odziva napreduje v diseminirano okužbo. Ta prizadane številne organe in je povezana z visoko smrtnostjo.

## Klinična mikologija v okviru cistične fibroze

Bolniki s CF so vsak dan izpostavljeni okolju, v katerem so prisotne glive, tako plesni kot kvasovke. Iz vzorcev dihal lahko osamimo širok spekter glivnih vrst, vendar najpogosteje poročajo o glivah *A. fumigatus* in *C. albicans*, ki sta tudi najbolj preučeni. Med vse pogostejše in zanimivejše izolate spadajo še *S. apiospermum*, *Exophiala dermatitidis* in *Rasamsonia argillacea*, katerih vloga v patobiologiji CF še ni razjasnjena.

### Glive iz rodu *Candida*

Vrste iz rodu *Candida* so askomicetne kvasovke, ki jih normalno najdemo na ustni in črevesni sluznici, vlažnih pre-

delih kože, zgornjih dihalih in sluznicah spolovil. Prisotne so pri ljudeh z normalnim imunskim odzivom in tudi pri bolnikih z oslabiljeno imunostjo. V Tabeli 1 je povzetek interakcij med kandidami in bolnikom s CF.

Dejavnike, ki so povezani z osamitvijo gliv kvasovk oz. kandid, prepoznamo v motnji v delovanja trebušne slinavke, osteopeniji, sladkorni bolezni in sočasni kolonizaciji z bakterijo *P. aeruginosa* (4,5). Delež bolnikov s CF, koloniziranih s kandidami, je visok (49,4 %) in večinoma povezan z napredovanjem osnovne bolezni (6). Najpogosteje se osami *C. albicans*, sledijo ji vrste *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* in *Candida tropicalis*. Pogosto jih osamimo tudi iz izkašljaja, vendar je klinični pomen teh izolatov vprašljiv zaradi naravne prisotnosti kvasovk v ustno-žrelnem prostoru, obenem pa tudi ni dokazov, ki bi v teh primerih podprli učinkovitost protiglivnega zdravljenja (7,8).

V določenih situacijah se pri bolnikih s CF komenzalen odnos spremeni v parazitizem. Večinoma gre za površinske okužbe, ki prizadanejo ustno sluznico in/ali sluznico spolovil. Opisani so primeri ustno-žrelne kandidoze, katere razvoj podpirajo okrnjeno delovanje žlez slinavk, s CF povezana sladkorna bolezen, zdravljenje s steroidi in antibiotično zdravljenje širokega spektra (6). Ker so vzroki za podobno simptomatiko lahko še drugi (npr. pomanjkanje vitaminov B-kompleksa), se pri bolnikih s CF vedno priporoča mikrobiološka potrditev (6). Pri bolnicah s CF so pogosta tudi glivna vnetja vaginalne sluznice, katerih pojavnost se verjetno podcenjuje, saj se temu tipu glivnih okužb v okviru CF posveča malo pozornosti (9). Večino površinskih kandidoz se uspešno zdravi s flukonazolom, težje primere in kronično

ponavljajoče se okužbe pa z itrakonazolom (10,11).

Poleg teh površinskih okužb lahko *Candida* spp. pri bolnikih s CF povzroča tudi kandidemijo ter invazivno kandidozo, ki se ob neustreznem ukrepanju lahko razvije v septični šok. Izvor okužbe je običajno endogen – kandidate so del normalne mikrobiote prebavil. Izvor okužbe so tudi različni žilni katetri, na katerih tvorijo glive kvasovke biofilm. Največje tveganje za razvoj invazivne kandidoze imajo bolniki v obdobju po presaditvi pljuč, ko prejemajo močna imunosupresivna zdravila (5,6). Ob hematogeni diseminaciji kandidid so prizadete predvsem ledvice, vranica, koža, oči, srce in možganske ovojnice (12). Kandidemija, ki se razvije v sepsu, je povezana z visoko smrtnostjo, ki se giblje med 30 % in 60 % (13). Za nadzorovanje napredovanja kandidemije in ugotavljanje prizadetosti organov se pri nenevtropeničnih bolnikih priporočata fundoskopija in ehokardiografija skozi požiralnik (14). Kot zdravilo prve izbire se priporočajo antimikotiki iz skupine ehinokandinov, običajno kaspofungin (10,11). Izbor protiglivnega zdravila je med drugim odvi-

sen tudi od vrste povzročitelja in mesta okužbe.

### Glive iz rodu *Aspergillus*

Vrste iz rodu *Aspergillus* so povsod prisotne askomicetne vlaknate glive. Najdemo jih v zraku, vodi, prahu in razpadajočem rastlinju. Do okužb oz. kolonizacije dihal pride preko vdihovanja aerosoliziranih konidijev. Slednji so dovolj majhni (2–5 µm), da preidejo v spodnja dihalna, kjer se zaradi samočistilnih in obrambnih funkciji dihalnega epitela pri zdravih osebah redno odstranjujejo iz dihal. Pri bolnikih s CF sta ti funkciji oslABLjeni, zaradi česar v visokem deležu bolnikov iz vzorcev dihal osamimo različne vrste plesni, predvsem *A. fumigatus* (5). Glede na rezultate kultivacije se prevalenca *A. fumigatus* giblje med 6 in 57 % (15). Osamitev iz vzorcev dihal je lahko odraz kolonizacije, alergijskih reakcij ali okužbe (13). V Tabeli 2 je povzetek interakcij med aspergilusi in bolnikom s CF.

Vdihovanje konidijev aspergilusov vodi v različne klinične pojave, ki jih je med seboj težko razlikovati, saj se do določene mere prekrivajo (15,16):

**Tabela 1:** Povzetek vloge vrst iz rodu *Candida* pri bolnikih s CF.

Okužba, kolonizacija s <i>Candida</i> spp.	Kolonizacija	Površinske okužbe	Sistemske okužbe
Dejavniki tveganja v primeru CF	Sladkorna bolezen, osteopenija, kolonizacija ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ).	Sladkorna bolezen, zdravljenje s kortikosteroidi, zdravljenje s širokospektralnimi antibiotiki.	Imunosupresija po presaditvi.
Klinični pomen	Karatkotrajna: / Dolgotrajna: napredovanje osnovne bolezni.	Ustnožrelna kandidoza, glivni vulvovaginitis.	Kandidemija, diseminirana kandidoza, invazivna kandidoza.
Zdravilo izbire	/	Flukonazol, itrakonazol. <sup>10,11</sup>	Ehinokandini, flukonazol, amfotericin B oz. glede na vrsto glive in rezultate testiranja občutljivosti. <sup>10,11</sup>

- a. prehodna kolonizacija, ko je bolnik koloniziran le začasno;
- b. alergijska senzitivizacija, ko bolnik postane občutljiv za aspergillusne antigene;
- c. kronična kolonizacija, ko je bolnik koloniziran daljše časovno obdobje z enim ali več sevi;
- d. alergijska bronhopulmonalna aspergiloza (ABPA), ki je vmesno stanje med kolonizacijo in okužbo;
- e. aspergilom;
- f. invazivna pljučna aspergiloza in
- g. aspergillusni bronhitis.

Dejavniki, ki so povezani z osamitvijo plesni pri bolnikih s CF, so predvsem starost nad 18 let, zmanjšana pljučna funkcija in inhalacijsko zdravljenje z antibiotiki.

Dolgotrajna izpostavljenost alergenom plesni, ki je posledica neustreznega čiščenja dihalnega epitela, vodi v nastanek različnih preobčutljivostnih reakcij. Najpogosteje jih povezujemo s plesnimi *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium* spp. in *A. fumigatus*. Slednji igra pri CF tudi najpomembnejšo vlogo.

Alergeni so bodisi komponente celične stene bodisi sekundarni metaboliti, ki jih gliva izloča v svoje neposredno okolje (17). Med alergene *A. fumigatus* sodijo različni polisaharidi, elastaze, katalaza, superoksid dizmutaza, glikopeptidi ter nukleo- in proteolitični encimi. Preobčutljivostne reakcije so večinoma kronične narave in niso povezane z imunsko oslabelostjo. Pri bolnikih s CF lahko vodijo v poslabšanje osnovne bolezni (17,18). Ob nastopu imunosupresije prevzamejo nekateri od naštetih alergenov vlogo virulentnih dejavnikov, ki omogočajo razvoj invazivne okužbe.

Na prvem mestu med boleznimi, ki jih povzroča *A. fumigatus*, je alergijska bronhopulmonalna aspergiloza (ABPA),

ki prizadene 7–9 % bolnikov s CF (19). Prizadane predvsem bolnike v odrasli dobi (15). Zanja je značilno, da pride v bronhijih do germinacije konidijev in razraščanja micelija po dihalnem epitelu, toda brez invazije v pljučni parenhim. Ob tem se razvije vnetni odziv na aspergillusne antigene, ki ga uravnavajo celice CD4 T<sub>H2</sub>, ki izločajo različne vnetne citokine, predvsem IL-4 in IL-10 (17,20). Temu sledi vdor vazoaktivnih snovi in nastanek specifičnih protiteles, predvsem razreda IgE. Tak vnetni odziv se klinično izraža kot produktivni kašelj, nastajajo pljučni infiltrati, centralne bronhiektazije, značilni so periferna in pljučna eozinofilija ter povišana koncentracija IgE v serumu (17,20). Možni zapleti so pljučna fibroza in kronična kavitarčna aspergiloza, ki se lahko razvije v aspergilom (21). Diagnostika ABPA temelji predvsem na klinični sliki in imunoloških preiskavah. ABPA prizadene predvsem bolnike z bronhialno astmo in bolnike s CF; pri slednjih je pravilna postavitev diagnoze težja, ker se simptomatika osnovne bolezni in ABPA prekrivata.

Minimalna merila za postavitev diagnoze ABPA v okviru CF so (19):

- a. Subakutno ali akutno klinično poslabšanje bolezni v odsotnosti drugih možnih vzrokov.
- b. Celokupna koncentracija IgE >500 IU/mL, razen če se bolnik zdravi s kortikosteroidi. V tem primeru testiranje ponovimo po končanem zdravljenju. Če se koncentracija IgE giblje med 200 in 500 IU/mL, testiranje ponovimo po enem do treh mesecih.
- c. Takojšnja kožna občutljivost za antigene *A. fumigatus*, če bolnik ni na zdravljenju z antihistaminiki, ali *in vitro* prisotnost serumskih IgE, specifičnih za *A. fumigatus*.
- d. Dokaz prisotnosti precipitirajočih protiteles ali *in vitro* prisotnost se-

- rumskih IgG, specifičnih za *A. fumigatus* ali
- e. prisotnost novih ali nedavnih radioloških nepravilnosti v prsnem košu, ki vztrajajo kljub antibiotičnemu zdravljenju ali fizioterapiji.

Glivo *A. fumigatus* lahko osamimo iz kar 60 % kužnin bolnikov s CF, vendar kultivacija nima večjega diagnostičnega pomena.

ABPA se tradicionalno zdravi s kortikosteroidi, ki se uporabljajo pri akutnem poslabšanju in kot vzdrževalno zdravljenje, ki preprečuje progresivno napredovanje poškodb pljučnega tkiva (19,22). Poleg kortikosteroidnega zdravljenja se v novejšem času uvaja tudi zdravljenje z rekombinantnimi monoklonskimi protitelesi (npr. omalizumab), ki preprečijo vezavo IgE z efektorskimi imunskimi celicami (22-24). Ta način zdravljenja ABPA je prisoten šele nekaj let zato vse prednosti in slabosti tega zdravljenja še niso znane. Za zdravljenje ABPA se poleg omenjenih skupin zdravil uporabljajo tudi različna protiglivna zdravila, ki zmanjšajo breme aspergilusov in s tem zmanjšajo pogostost zagonov ter izboljšajo pljučno funkcijo (22,25). Večinoma se uporabljajo antimikotiki iz skupine azolov, predvsem itraconazol in vorikonazol (10,11). Zdravljenje z amfotericinom B se ni izkazalo za optimalno, saj ga bolniki slabo prenašajo (bronhospazem). Priporoča se le v primerih, ko azoli niso primerna izbira (26).

Pri bolnikih s CF poznamo tudi t.i. alergijsko senzitivacijo (AS), ki je zaenkrat še slabo definirana. S tem izrazom opisujemo preobčutljivostne reakcije, pri katerih niso izpolnjena vsa merila za postavitev diagnoze ABPA (17). AS naj bi prizadela 20–65 % bolnikov s CF (16). Težave pri ugotavljanju prevalence AS so prekrivanje klinične slike z ABPA in

uporaba različnih diagnostičnih mikrobioloških metod. Problem je tudi slaba primerljivost komercialno dostopnih testov in doma pripravljenih (*angl.* in house) testov (16). V zadnjem času so prepoznali razlike, ki bi omogočale sorazmerno enostavno razločevanje med ABPA in AS. Temeljijo na koncentraciji bazofilcev CDC203c, galaktomanana v vzorcih spodnjih dihal in specifičnih IgG v serumu. V nasprotju z ABPA imajo bolniki z AS nižjo plazemsko koncentracijo bazofilcev CD203c ter negativne galaktomananski test (<0,5) in serumske IgG, specifične za *A. fumigatus* (<75 µg/mL) (13,16,27).

Poleg kolonizacije in preobčutljivostnih reakcij glive povzročajo okužbe, ki lahko prizadenejo številne organske sisteme. So agresivno potekajoče in povezane z visoko smrtnostjo, a so na srečo sorazmerno redke. Za razliko od preobčutljivostnih reakcij srečujemo invazivne mikoze praviloma v imunsko oslabei populaciji bolnikov. Najpomembnejši dejavnik tveganja za razvoj invazivnih mikoz pri bolnikih s CF je presaditev pljuč in s tem povezano imunosupresivno zdravljenje.

Večinoma gre za invazivno pljučno aspergilozo (IPA), redkeje pa za diseminirano invazivno aspergilozo (8). Najpomembnejša dejavnika tveganja za razvoj IPA pri CF sta kolonizacija dihal z *A. fumigatus* pred presaditvijo in pozitivna kultura med operacijo (28,29). Bolniki s CF so po presaditvi pljuč izpostavljeni večjemu tveganju za IPA, saj je delež bolnikov, koloniziranih z *A. fumigatus*, velik (do 57 %) že pred presaditvijo (15,29). Nastanek okužbe omogočajo različni virulentni dejavniki, predvsem hidrolitični encimi (elastaze, proteinaze, fosfolipaze, katalaza) in gliotoksin, ki še dodatno oslabijo delovanje mukociliarne dvigalke, poškodujejo dihalni epitel in sodelujejo pri nastanku biofilmov (30,31).

IPA se običajno pojavi približno mesec in pol po presaditvi pljuč in prizadane približno eno petino bolnikov (29). Okužba se začne v spodnjih dihalih z invazijo hif v pljučni parenhim. Za glivo *A. fumigatus* je značilna angioinvazija in s tem povezana tromboza, lokalni infarkti in nekroza pljučnega tkiva (12). Pri bolnikih s CF poznamo tudi neangioinvazivno različico IPA, ki se lahko pojavi v odsotnosti nevtropenije (6). IPA je povezana s sorazmerno visoko smrtnostjo (13), ki v primeru CF običajno ne preseže 16 % (29). Diagnostika IPA je težavna in zahteva upoštevanje klinične slike, slikovne diagnostike – predvsem računalniška tomografija prsnega koša – in mikrobioloških metod, kot so kultiviranje bronhoskopsko odvzetih vzorcev, dokazovanje galaktomanana in  $\beta$ -D-glukana v krvi in dokazovanje aspergillusne DNA v prizadetih tkivih, bronhoalveolarnih izpirkih in krvi. Za diagnostični zlati standard še vedno velja dokaz prisotnosti aspergilusov v primarno sterilni kužnini s kultiviranjem in histopatološki dokaz invazije v prizadetem tkivu (32).

Zdravilo izbire v primeru IPA je pri bolnikih s CF vorikonazol. V primeru, da vorikonazol ni optimalna izbira, se priporoča uporaba amfotericina B (10,11).

Plesen *A. fumigatus* povzroča pri bolnikih s CF edinstveno klinično sliko, ki je ne najdemo pri nobeni drugi skupini bolnikov. Govorimo o aspergilusnem bronhitisu. Prvič so ga opisali leta 2006 in opredelili 6 let kasneje (33,34). Aspergilusni bronhitis je opisan kot kronično vnetje spodnjih dihal (bronhitis) s potrjenim *A. fumigatus* v kulturi bronhoskopsko odvzetih vzorcev ali dokazan z molekularnimi metodami ter povišano koncentracijo specifičnih IgG v serumu (31,33,34). Najpomembnejši dejavnik razlikovanja med kolonizacijo z *A. fumigatus* in aspergilusnim bronhitisom zavzema klinično izboljšanje stanja bolnika po zdravljenju z antimikotiki, ki pa pri kolonizaciji ne učinkuje. Protiglivno zdravljenje v tem primeru še ni dobro opredeljeno, pridejo pa v poštev antimikotiki iz skupine triazolov, predvsem itraconazol in vorikonazol (33,34).

**Tabela 2:** Povzetek vloge vrst iz rodu *Aspergillus* v primeru bolnikov s CF.

Okužba, kolonizacija z <i>Aspergillus</i> spp.	Kolonizacija	Preobčutljivostne reakcije	Okužbe
Dejavniki tveganja v primeru CF	Starost več kot 18 let, inhalacijsko zdravljenje z antibiotiki, zmanjšanje FEV <sub>1</sub> .	Dolgotrajna izpostavljenost glivnim alergenom.	Imunosupresija ob presaditvi pljuč, nenadzorovana/nezdravljena ABPA, kolonizacija dihal z aspergili pred presaditvijo pljuč.
Klinični pomen	Dolgotrajna kolonizacija kot tveganje za razvoj preobčutljivostnih reakcij in okužb.	ABPA, AS.	Invazivna (pljučna) aspergiloza, kronična kavitarna aspergiloza, aspergilom, aspergilusni bronhitis.
Zdravilo izbire	/	Kortikosteroidi, rekombinantna monoklonska protitelesa, triazoli (vorikonazol ali itraconazol) (10,11,22).	Vorikonazol, amfotericin B (10,11).

Legenda: ABPA – alergijska bronhopulmonalna aspergiloza, AS – alergijska sejitizacija, FEV<sub>1</sub>–forsirani izdihani volumen v prvi sekundi.

### Exophiala dermatitidis

Med glivami, ki so pogosto povezane s kolonizacijo dihal bolnikov s CF, najdemo tudi glivo *Exophiala dermatitidis*, ki jo laična javnost pogosto imenuje »črna kvasovka«. Gre za glivo z melaninizirano celično steno, ki se kot mlada kultura nahaja v kvasni obliki, s staranjem pa postaja bolj vlaknata. V predelih sveta z zmernim podnebjem jo redko osamimo iz narave – večinoma je povezana s človeškim okoljem, kot so toplice, savne in pomivalni stroji. Skratka, najdemo jo v toplem in vlažnem okolju (35,36). Predpostavlja se, da so izvorno naravno okolje glive *E. dermatitidis* tropski deževni gozdovi (35).

V medicini je *E. dermatitidis* poznana kot povzročitelj okužb kože in podkožja predvsem v tropskih geografskih področjih. Opisani so redki primeri okužb osrednjega živčevja (37). V okviru CF vloga *E. dermatitidis* še ni jasna. V Tabeli 3 je povzetek interakcij med *E. dermatitidis* in bolnikom s CF.

V Evropi glivo *E. dermatitidis* osamimo iz 5–19 % vzorcev dihal, opisi domnevnih invazivnih okužb pa so redki (38–41). Noben od opisanih primerov ne zadosti merilom za potrjeno invazivno mikozo – opisane diagnoze večinoma temeljijo na osamitvi glive *E. dermatitidis* iz izkašljaja in izboljšanju stanja ob protiglivnem zdravljenju. Za zdravlje-

nje se uporablja amfotericin B sam ali v kombinaciji s flucitozinom, kot najuspešnejše pa se je izkazalo zdravljenje z itrakonazolom (36–39). Obstajajo tudi opisi dolgotrajne kolonizacije dihal, ki kljub večmesečnemu zdravljenju z itrakonazolom ni odpravilo prisotnosti *E. dermatitidis* v izkašljaju (42).

Večina raziskav nakazuje, da ima *E. dermatitidis* v okviru CF vlogo kolonizatorja in da osamitev iz vzorcev dihal običajno ne pomeni okužbe. Zaenkrat so prepoznani dejavniki tveganja za kolonizacijo z *E. dermatitidis* starost nad 12 let, nepravilnosti v delovanju trebušne slinavke in kolonizacija z *A. fumigatus* (40,43). Zanimiv podatek je, da pojavnost *E. dermatitidis* pade po starosti 35 let (41). Domnevno je kolonizacija odvisna tudi od genotipa bolnika – večina primerov je opisanih pri bolnikih z mutacijo gena CFTR na mestu 508 kromosoma 7 (genotip  $\Delta F508/\Delta F508$ ) (40). Večinoma gre za kronično kolonizacijo, ki jo dokazujemo šele s podaljšano inkubacijo na klasičnih in/ali specifičnih mikoloških gojišč z dodatkom eritritola in kloramfenikola (40). Za osamitev *E. dermatitidis* je tako potrebno kužnine v povprečju inkubirati 5 do 7 dni (43).

### Glive iz rodu *Scedosporium*

Med vlaknatimi glivami je poleg *A. fumigatus* kot povzročitelj invazivnih

**Tabela 3:** Pregled porajajočih se patogenih gliv in njihov klinični pomen v okviru CF.

	<i>Exophiala dermatitidis</i>	<i>Scedosporium apiospermum</i>	<i>Rasamsonia argillacea</i>
<b>Dejavniki tveganja v primeru CF</b>	Starost nad 12 let, motnje v delovanju trebušne slinavke, kolonizacija z <i>A. fumigatus</i> .	Še ni znano.	Še ni znano.
<b>Klinični pomen</b>	Kolonizacija, invazivne okužbe ob imunosupresiji.	Kolonizacija, invazivne okužbe ob imunosupresiji.	Kolonizacija, invazivne okužbe ob imunosupresiji.
<b>Zdravljenje</b>	Amfotericin B ± flucitozin, itrakonazol (36–39).	Vorikonazol, Posakonazol (50–52).	Ehinokandini (54,56)?

okužb pri bolnikih s CF pomembna še plesen *Scedosporium apiospermum*, ki povzroča izredno hitro potekajoče, agresivne okužbe, ki se slabo odzivajo na protiglivo zdravljenje. V Tabeli 3 je povzetek interakcij med *S. apiospermum* in bolnikom s CF.

Vrste iz rodu *Scedosporium* so askomicetne vlaknate glive, ki jih najdemo predvsem v vodi in prsti po vsem svetu. Imajo precej zahtevno in spreminjajočo se taksonomijo: danes so vrste, ki so nekdanj spadale v rod *Scedosporium*, reklasificirane v rodove *Parascedosporium*, *Lomentospora*, *Petriella*, *Petriellopsis*, *Pseudallescheria* in seveda *Scedosporium* (44). Zato se govori o kompleksu *Pseudallescheria boydii/Scedosporium apiospermum*, ki zajema večino pogostejše osamljenih, medicinsko zanimivih, vrst. Za lažje razumevanje bomo govorili o *S. apiospermum*. Globalno gledano je *S. apiospermum* druga najpogostejše osamljena plesen iz vzorcev dihal bolnikov s CF in je povezana s kronično kolonizacijo (45,46). Prevalenca se giblje od 5,7–10 % (47). Pri CF je invazivna scedosporioza zelo redka, saj je od leta 1996 znanih samo osem opisanih primerov. Žal so se vsi končali s smrtnim izidom (47,48). Večina bolnikov je imela prej dokazano kolonizacijo s *S. apiospermum*. Osamitev te plesni iz dihal je zato kontraindikacija za presaditev pljuč (47). Poleg invazivne oblike okužbe so opisani tudi primeri alergijske bronhopulmonalne scedosporioze (49).

Zdravljenje scedosporioze je zahtevno, saj se gliva na številna protigliva zdravila slabo odziva. Glive *S. apiospermum* so naravno odporne proti amfotericinu B in flucitozinu ter se običajno odzivajo le na zdravljenje s triazoli; v poštevu prideta vorikonazol in posakonazol (50). *In vitro* aktivnost proti *S. apiospermum* izkazuje tudi novejši izavukonazol (50).

Zdravilo izbire zaenkrat ostaja vorikonazol (52).

### **Rasamsonia argillacea**

*Rasamsonia argillacea* je askomicetna vlaknata gliva, ki jo uvrščamo v skupino t.i. porajajočih se patogenov, saj se njen pomen v medicini odkriva šele nekaj let. Gliva *R. argillacea* je termotolerantna plesen, ki morfološko spominja na rodova *Penicillium* in *Paecilomyces* (53,54). Pogosto je zato napačno identificirana, posledično je prevalenca verjetno podcenjena. Koloniziranih naj bi bilo 2,6 % bolnikov s CF (55). V Tabeli 3 je povzetek interakcij med *R. argillacea* in bolnikom s CF.

Osamitev *R. argillacea* iz vzorcev dihal je najpogostejša pri bolnikih s CF in pri bolnikih s kronično granulomatozno boleznijo (54). Osamitev *R. argillacea* je podobno kot *E. dermatitidis* povezana z utekočinjenjem viskoznih kužnin iz spodnjih dihal s pomočjo ditiotreitola (43). Plesen *R. argillacea* tvori kompleks sorodnih, morfološko neločljivih vrst, med katerimi so najpogostejše *R. argillacea* sensu stricto, *R. piperina* in *R. aegroticola* (55). Klinični pomen osamitve vrst iz kompleksa *R. argillacea* pri bolnikih s CF še ni poznan, gre pa verjetno v večji meri zgolj za kolonizacijo dihalnega epitela (54,56).

Pravilna identifikacija plesni ni pomembna samo iz vidika pridobivanja epidemioloških informacij, ampak je vezana tudi na izbiro protiglivnega zdravila pri okužbi: za glivo *R. argillacea* so značilne visoke minimalne inhibicijske koncentracije za protigliva zdravila iz skupine azolov, predvsem za vorikonazol, in amfotericin B, medtem ko so minimalne inhibicijske koncentracije za zdravila iz skupine ehinokandinov nizke (54,56).

## Zaključek

Ljudje smo stalno v stiku z glivami, saj so normalno prisotne v našem okolju. Pri CF se vdihane glive zaradi okrnjene samočistilne funkcije ne odstranijo iz spodnjih dihal, kar omogoča njihovo rast in s tem različna bolezenska stanja. Večinoma gre za preobčutljivostne reakcije, ker normalno delujoči imunski sistem ne dovoljuje invazije gliv. Do slednje lahko pride v obdobju po presaditvi pljuč zaradi imunosupresivnega zdra-

vljena – najpogosteje gre za invazivno pljučno aspergilozo in scedosporiozo. Diagnosticiranje in zdravljenje invazivnih mikoz sta težavna in zahtevata tesno sodelovanje klinikov in mikrobiologov. Z nadaljnim raziskovanjem se bo poglobilo razumevanje okužb, ki jih povzročajo v medicini sorazmerno dobro poznane glive – *Candida*, *Aspergillus* in *Scedosprium*. Hkrati bomo pridobili več informacij tudi o vlogi *E. dermatitidis* in *R. argillacea*, ki sta v primerjavi s kandidami in aspergilusi še pravi neznanki.

## Literatura

- Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2002;5(2):194–222.
- Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34(2):91–100.
- Liu JC, Modha EM, Gaillard EA. What is the clinical significance of filamentous fungi positive sputum cultures in patients with cystic fibrosis? *J Cyst Fibros.* 2013;12(3):187–93.
- Sudfeld CR, Dasenbrook EC, Merz WG, Carroll KC, Boyle MP. Prevalence and risk factors for recovery of filamentous fungi in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2010;9(2):110–6.
- Chotirmall SH, Greene CM, McElvaney NG. *Candida* species in cystic fibrosis: a road less travelled. *Med Mycol.* 2010;48.Supp 1:S114–24.
- Chotirmall SH, McElvaney NG. Fungi in the cystic fibrosis lung: bystanders or pathogens? *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;52:161–73.
- LiPuma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(2):299–323.
- Chmiel JF, Aksamit TR, Chotirmall SH, Dasenbrook EC, Elborn JS, LiPuma JJ, et al. Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis. II. Nontuberculous mycobacteria, anaerobic bacteria, and fungi. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(8):1298–306.
- Lyon A, Gun E, Haworth CS, Bilton D. Is genital *Candida* infection a significant problem for adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2004;3:S99.
- Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. 2. izd. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013. p. 148–53.
- The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, Web Edition [cited 3.8.2016]. Available from: <http://webedition.sanfordguide.com/>.
- Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mientzner TA. Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology. 26th ed. New York: Lange medical books; 2013.
- Global action found for fungal infections (GAF-FI). 2016 [cited 4.5.2016]. Available from: <http://www.gaffi.org/>.
- Corneley OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18.s7:19–37.
- Baxter CG, Dunn G, Jones AM, Webb K, Gore R, Richardson MD, Denning DW. Novel immunological classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(3):560–6.
- Maturu VN, Agarwal R. Prevalence of *Aspergillus* sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(12):1765–78.
- Knutsen AP, Bush RK, Demain JG, Denning DW, Dixit A, Fairs A, et al. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):280–91.
- Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and *Aspergillus* infection in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16(6):598–603.
- Knutsen AP, Slavin RG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis. *Clin Dev Immunol.* 2011;843763.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical microbiology. 7th ed: Philadelphia: Mosby: Elsevier; 2013.
- Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax.* 2015;70(3):270–7.
- Wong R, Wong M, Robinson PD, Fitzgerald DA. Omalizumab in the management of steroid dependent allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) complicating cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2013;14(1):22–4.
- de Benedictis FM, Bush A. Corticosteroids in respiratory diseases in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(1):12–23.

24. Tanou K, Elias Z, Kaditis AG. Omalizumab therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis: a synthesis of published evidence. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(5):503–7.
25. Moreira AS, Silva D, Reis Ferreira A, Delgado L. Antifungal treatment in allergic bronchopulmonary aspergillosis with and without cystic fibrosis: a systematic review. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(10):1210–27.
26. Chishimba L, Langridge P, Powell G, Niven RM, Denning DW. Efficacy and safety of nebulised amphotericin B (NAB) in severe asthma with fungal sensitisation (SAFS) and allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). *J Asthma.* 2015;52(3):289–95.
27. Gernez Y, Walters J, Mirković B, Gillian ML, Colleen DE, Davies ZA, et al. Blood basophil activation is a reliable biomarker of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2015;ERJ-01068.
28. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis.* 2010;50(8):1101–11.
29. Luong ML, Chaparro C, Stephenson A, Rotstein C, Singer LG, Waters V, et al. Pretransplant *Aspergillus* colonization of cystic fibrosis patients and the incidence of post-lung transplant invasive aspergillosis. *Transplantation.* 2014;97(3):351–7.
30. Latgé JP. The pathobiology of *Aspergillus fumigatus*. *Trends Microbiol.* 2001;9(8):382–9.
31. Felton IC, Simmonds NJ. *Aspergillus* and cystic fibrosis: old disease–new classifications. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20(6):632–8.
32. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin Infect Dis.* 2008;46(12):1813–21.
33. Shoseyov D, Brownlee KG, Conway SP, Kerem E. *Aspergillus* bronchitis in cystic fibrosis. *Chest.* 2006;130(1):222–6.
34. Chrdele A, Mustakim S, Bright-Thomas RJ, Baxter CG, Felton T, Denning DW. *Aspergillus* bronchitis without significant immunocompromise. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1272(1):73–85.
35. Sudhadham M, Sihanonth P, Sivichai S, Chaiyarat R, Dorrestein GM, Menken SBJ, De Hoog GS, et al. The neurotropic black yeast *Exophiala dermatitidis* has a possible origin in the tropical rain forest. *Stud Mycol.* 2008;61:145–55.
36. Zalar P, Novak M, De Hoog GS, Gunde-Cimerman N. Dishwashers—a man-made ecological niche accommodating human opportunistic fungal pathogens. *Fungal Biol.* 2011;115.10:997–1007.
37. Kenney RT, Kwon-Chung KJ, Waytes AT, Melnick DA, Pass HI, Merino MJ, et al. Successful treatment of systemic *Exophiala dermatitidis* infection in a patient with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis.* 1992;14(1):235–42.
38. Kusenbach G, Skopnik H, Haase G, Friedrichs F, Döhmen H. *Exophiala dermatitidis* pneumonia in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr.* 1992;151(5):344–6.
39. Diemert D, Kunimoto D, Sand C, Rennie R. Sputum isolation of *Wangiella dermatitidis* in patients with cystic fibrosis. *Scand J Infect Dis.* 2001;33(10):777–9.
40. Lebecque P, Leonard A, Huang D, Reyckler G, Boreas A, Leal T, Symoens F. *Exophiala* (*Wangiella*) *dermatitidis* and cystic fibrosis—Prevalence and risk factors. *Med Mycol.* 2010;48 Suppl 1:S4–9.
41. Kondori N, Gilljam M, Lindblad A, Jönsson B, Moore ERB, Wennerås C. High rate of *Exophiala dermatitidis* recovery in the airways of patients with cystic fibrosis is associated with pancreatic insufficiency. *J Clin Microbiol.* 2011;49(3):1004–9.
42. Blaschke-Hellmessen R, Lauterbach I, Paul KD, Tintelnot K, Weissbach G. Detection of *Exophiala dermatitidis* (Kano) De Hoog 1977 in septicemia of a child with acute lymphatic leukemia and in patients with cystic fibrosis. *Mycoses.* 1994;37 Suppl 1:89–96.
43. Masoud-Landgraf L, Badura A, Eber E, Feierl G, Marth E, Buzina W. Modified culture method detects a high diversity of fungal species in cystic fibrosis patients. *Med Mycol.* 2014;52(2):179–86.
44. Lackner M, de Hoog GS, Yang L, Ferreira Moreno L, Ahmed SA, et al. Proposed nomenclature for *Pseudallescheria*, *Scedosporium* and related genera. *Fungal Divers.* 2014;67(1):1–10.
45. Bernhardt A, Sedlacek L, Wagner S, Schwarz C, Würstl B, Tintelnot K. Multilocus sequence typing of *Scedosporium apiospermum* and *Pseudallescheria boydii* isolates from cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2013;12(6):592–8.
46. Zouhair R, Rougeron A, Razafimandimby B, Kobi A, Bouchara JP, Giraud S. Distribution of the different species of the *Pseudallescheria boydii*/*Scedosporium apiospermum* complex in French patients with cystic fibrosis. *Med Mycol.* 2013;51(6):603–13.
47. Morio F, Horeau-Langlard D, Gay-Andrieu F, Talarmin JP, Haloun A, Treilhaud M, et al. Disseminated *Scedosporium/Pseudallescheria* infection after double-lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2010;48(5):1978–82.
48. Borghi E, Iatta R, Manca A, Montagna MT, Morace G. Chronic airway colonization by *Scedosporium apiospermum* with a fatal outcome in a patient with cystic fibrosis. *Med Mycol.* 2010;48 Suppl: S108–13.
49. Cimon B, Carrère J, Vinatier JF, Chazalotte JP, Chabasse D, Bouchara JP. Clinical significance of *Scedosporium apiospermum* in patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19(1):53–6.
50. Sahi H, Avery RK, Minai OA, Hall G, Mehta AC, Raina P, et al. *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) infection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(4):350–6.
51. Pfaller MA, Messer SA, Rhomberg PR, Jones RN, Castanhiera M. In vitro activity of isavuconazole and comparator antifungal agents tested against a global collection of opportunistic yeasts and molds. *J Clin Microbiol.* 2013;JCM-00863.

52. Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, van Diepeningenet A, Caira M, Munoz P, et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(s3):27–46.
53. Houbraken J, Spierenburg H, Frisvad JS. *Rasamsonia*, a new genus comprising thermotolerant and thermophilic *Talaromyces* and *Geosmithia* species. *Antonie van Leeuwenhoek.* 2012;101(2):403–21.
54. Giraud S, Favennec L, Bougnoux ME, Bouchara JP. *Rasamsonia argillacea* species complex: taxonomy, pathogenesis and clinical relevance. *Future Microbiol.* 2013;8(8):967–78.
55. Steinmann J, Giraud S, Schmidt D, Sedlacek L, Hamprecht A, Houbraken J, et al. Validation of a novel real-time PCR for detecting *Rasamsonia argillacea* species complex in respiratory secretions from cystic fibrosis patients. *New Microbes New Infect.* 2014;2(3):72–8.
56. Matos T, Cerar Kišek T, Praprotnik M, Krivec U, Pirš M. First recovery of *Rasamsonia argillacea* species complex isolated in adolescent patient with cystic fibrosis in Slovenia—case report and review of literature. *Mycoses.* 2015;58(8):506–10.