

PRACA POGLĄDOWA

GRZYBY JAKO CZYNNIKI ETIOLOGICZNE WYBRANYCH ZAKAŻEŃ SZPITALNYCH

FUNGI AS CAUSATIVE AGENTS OF HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS

✉ PAWEŁ MARCIN KRZYŚCIAK, MAGDALENA SKÓRA

Zakład Mykologii Katedry Mikrobiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum



Paweł Krzyściak
Zakład Mykologii, Katedra Mikrobiologii
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
ul. Czysta 18, 31-121 Kraków
Tel.: 12 633 25 67, Fax: 12 423 39 24
pawel.krzyściak@uj.edu.pl

Wpłynęło: 06.05.2019
Zaakceptowano: 07.06.2019
Opublikowano on-line: 12.07.2019

Cytowanie: Krzyściak PM, Skóra M. Grzyby jako czynniki etiologiczne wybranych zakażeń szpitalnych.

Zakażenia XXI wieku 2019;2(3):139-149.

10.31350/zakazenia/2019/3/Z2019018

Copyright by MAVIPURO Polska Sp. z o.o., Warszawa, 2019.
Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie i w jakikolwiek sposób bez zgody wydawcy.

STRESZCZENIE:

W artykule przedstawiono problem grzybiczych zakażeń szpitalnych. Na podstawie danych zawartych w dostępnym piśmiennictwie przedstawiono bieżącą epidemiologię grzybic związanych z opieką zdrowotną, uwzględniając podział na kategorie zakażeń szpitalnych, przyjęty przez Europejskie Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC).

SŁOWA KLUCZOWE: aspergiloza, epidemiologia, grzybice, kandydoza, zakażenie szpitalne

ABSTRACT:

The problem of fungal hospital-acquired infections was discussed. On the basis of the available literature data, current epidemiology of fungal nosocomial infections according to the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) classification was presented.

KEY WORDS: aspergillosis, epidemiology, mycoses, candidosis, nosocomial infection

Zdecydowana większość czynników etiologicznych grzybic to patogeny oportunistyczne, które cechują się niską wirulencją. Pacjenci mogą pozostawać w stałej ekspozycji na grzyby przez styczność z komórkami i zarodnikami zarówno bytującymi w środowisku, jak i będącymi komensalami lub endosaprobiontami skóry. Naturalne mechanizmy obronne gospodarza zazwyczaj skutecznie neutralizują komórki grzyba i zakażenie się nie rozwija. Mogą jednak w organizmie pozostawać formy nieaktywne, kontrolowane przez sprawnie działający układ odpornościowy. Określenie czasu i sposobu zakażenia często jest niejednoznaczne lub

wręcz niemożliwe. To utrudnia stwierdzenie, czy grzybica rozpoznana u pacjenta hospitalizowanego jest związana ze służbą zdrowia, czy też nie. W przypadku wystąpienia różnych czynników, szczególnie jatrogennych, może dochodzić do wyłączenia mechanizmów obronnych gospodarza (np. przez wprowadzenie pacjenta w stan immunosupresji) i rozwoju u niego zakażenia. Przykładem mogą być zarodniki pleśni, bytujące w drogach oddechowych pacjenta jeszcze przed przyjęciem go do szpitala lub nabyte podczas pobytu na oddziale szpitalnym przed indukcją immunosupresji, która w tej sytuacji staje się przyczyną rozwoju zakażenia.

Inhalacja zarodników i rozwój zakażenia mogą nastąpić już w czasie trwania immunosupresji. Oszacowano, że czas od inhalacji zarodników do rozwoju objawowego zakażenia wynosi od 3 do 100 dni (dla rozpoznania zakażenia szpitalnego przyjęto punkt odcięcia 7 dni) [1]. Innym przykładem może być rozwój zakażenia inwazyjnego w wyniku wniknięcia endosaprobiontycznych lub komensalnych szczepów bytujących na skórze lub błonach śluzowych (np. *Candida*, *Trichosporon*) do innych, często fizjologicznie jałowych tkanek gospodarza. W związku z tym nie można w sposób jednoznaczny ustalić czasu wylegania choroby, co umożliwiłoby odpowiedź na pytanie: czy pacjent jedynie zasiedlony przez grzyby jest już w okresie wylegania grzybic, czy okres ten liczy się od zaistnienia czynników sprzyjających grzybic, np. głębokiej neutropenii, zastosowania szeroko-spektralnej antybiotykoterapii. W tej sytuacji na podstawie definicji zakażenia szpitalnego według ustawy z 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych, mówiącej, że zakażenie szpitalne to zakażenie, które wystąpiło w związku z udzieleniem świadczeń zdrowotnych, w przypadku gdy choroba: (a) nie pozostawała w momencie udzielania świadczeń zdrowotnych w okresie wylegania albo (b) wystąpiła po udzieleniu świadczeń zdrowotnych, w okresie nie dłuższym niż najdłuższy okres jej wylegania [2], nie jest możliwe jednoznaczne klasyfikowanie grzybic oportunistycznych.

Istniejące rozbieżności w definiowaniu czasu wystąpienia choroby od narażenia oraz określenia kolonizacji przez grzyby (obecności zarodników np. w drogach oddechowych) powodują, że brakuje jednoznacznego stwierdzenia, czy grzybicę, szczególnie aspergilozę, można uznać za zakażenie szpitalne, czy za zakażenie, które ujawniło się w szpitalu [1]. Za szpitalnym pochodzeniem niektórych zakażeń grzybiczych przemawiają: duża liczba przypadków w szpitalach a niewielka w populacji generalnej (związane z kondycją pacjenta), występowanie inwazyjnych grzybic w trakcie trwania hospitalizacji, stwierdzanie ognisk epidemicznych grzybic, korelacja między ekspozycją na zarodniki *Aspergillus* w szpitalu (np. w czasie remontu) a występowaniem epizodu inwazyjnej aspergilozy, podobieństwo molekularne szczepów ze środowiska szpitalnego i izolowanych od pacjentów, zmniejszenie się zachorowalności na inwazyjne zakażenia grzybicze związane z kontrolowaniem czynników ryzyka [1]. Przy obecnym stanie wiedzy zakażenie grzybicze jest uznawane za zakażenie szpitalne bardziej intuicyjnie niż na podstawie jasnej definicji czy ustalonych kryteriów.

Zakażenia szpitalne wywołane przez grzyby mają swoją specyfikę związaną z oddziałem, na którym wystąpiły. Zakażenia *Candida* dominują u pacjentów na oddziałach o profilu ogólnym, z guzami litymi i pacjentów chirurgicznych (nieprzeszczepieniowych). Stosunkowo częstsze występowanie zakażeń *Aspergillus* można spotkać na oddziałach hematologicznych, szczególnie u biorców przeszczepów

komórek krwiotwórczych. Ci pacjenci będą też bardziej narażeni na wystąpienie mukormykozy.

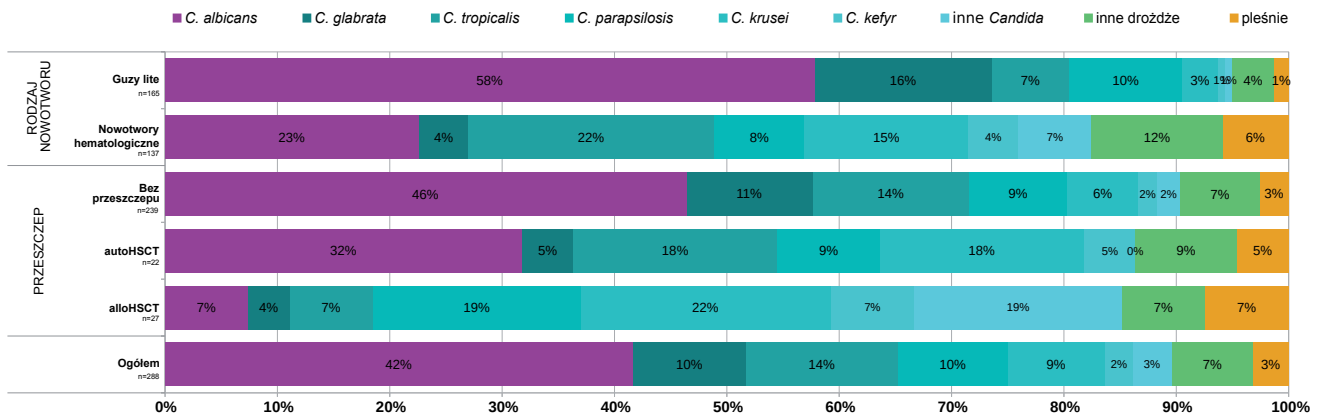
W większości przypadków osoby zajmujące się zakażeniami szpitalnymi (lub związane ze służbą zdrowia) skupiają się na przypadkach grzybic inwazyjnych ze względu na kliniczne konsekwencje tego typu zakażeń. Należy jednak pamiętać, że grzybice powierzchniowe mogą być związane również z kontaktem pacjenta ze służbą zdrowia. Rozpoznanie inwazyjnych zakażeń grzybiczych często sprawia trudności ze względu na interpretację, czy wykryty w materiale biologicznym grzyb jest przyczyną zakażenia, komensalem czy tylko zanieczyszczeniem materiału, powstałym w czasie pobierania, transportu lub hodowli. Poprawne rozpoznanie ma wpływ na dalsze losy pacjenta.

Grzybicze zakażenia zwykle mają charakter przypadków niepowiązanych ze sobą, rozłożonych w czasie i przestrzeni, przez co pozostają w cieniu ognisk epidemicznych wywołanych przez „superbakterie” i opisywanych przez media. Należy jednak pokreślić, że liczba ognisk epidemicznych grzybic wzrosła trzykrotnie w porównaniu z latami dwudziestymi XX w. Prawdopodobną przyczyną wzrostu częstości jest zwiększenie się liczby pacjentów w immunosupresji [3]. Obecnie gałąź CDC Mycotic Diseases Branch raportuje rocznie 3–6 ognisk epidemicznych grzybic. Wprawdzie zakażenia te cechuje stosunkowo niska częstość, wiążą się jednak z wysoką śmiertelnością oraz stwarzają problemy diagnostyczne i terapeutyczne. Za zakażenia zwykle są odpowiedzialne rzadkie gatunki, które stanowią problem diagnostyczny i terapeutyczny. Najlepszym przykładem są lokalne epidemie spowodowane przez *Candida auris* [4].

Niniejszy artykuł jest próbą przedstawienia bieżącej epidemiologii zakażeń grzybiczych w opiece zdrowotnej. Większość prac opisujących zakażenia szpitalne wywołane przez grzyby przedstawia je z perspektywy patogenów, a więc są omawiane poszczególne rodzaje i gatunki jako czynniki etiologiczne zakażeń szpitalnych [5, 6]. W tej pracy przedstawiono grzybice według podziału na kategorie zakażeń szpitalnych przyjęte przez Europejskie Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC).

ZAKAŻENIE ŁOŻYSKA NACZYNIOWEGO (BSI), ZAKAŻENIE ZWIĄZANE Z CEWNIKIEM NACZYNIOWYM (CRI), ZAKAŻENIE UOGÓLNIONE (SYS)

Dominującymi czynnikami etiologicznymi grzybiczych BSI i CRI są drożdże z rodzaju *Candida*. W większości przypadków kandydoza jest zakażeniem endogennym, którego źródłem są grzyby kolonizujące skórę i błony śluzowe pacjenta, ale może być także pochodzenia egzogenne, to jest



Ryc. 1. Częstość występowania poszczególnych gatunków w zależności od grupy pacjentów z nowotworami (na podstawie [14]). SOT – biorcy przeszczepów organów litych; autoHSCT – biorcy przeszczepu autologicznego szpiku; alloHSCT – biorcy przeszczepu allogenicznego szpiku.

wywołana przez drożdże związane z innymi osobami lub urządzeniami medycznymi. Zakażenia egzogenne częściej są spotykane u noworodków (w tym zakażenia okołoporodowe), na oddziałach oparzeniowych i na krótkoterminowych oddziałach geriatrycznych. Kandydemia, czyli obecność komórek *Candida* we krwi, może wystąpić w wyniku inwazyjnych procedur medycznych i translokacji grzybów z miejsc naturalnego ich występowania do krwiobiegu; najczęściej jest związana z wkłuciem centralnym (CVC), długotrwałym cewnikowaniem czy przerwaniem ciągłości błony śluzowej przewodu pokarmowego (operacje w obrębie jamy brzusznej) lub zwiększeniem jej przepuszczalności (leki cytostatyczne).

Kandydoza łożyska naczyniowego stanowi 8,6% wszystkich zakażeń krwi na oddziałach intensywnej terapii (OIT) w Europie (8,8% w przypadku pierwotnych BSI związanych z wejściem naczyniowym), aspergiloza zaś stanowi <0,1% na tych oddziałach. Najczęstszym źródłem rozsiewu w przypadku *Candida* jest przewód pokarmowy i układ moczowy, natomiast zakażenia spowodowane mikrobiotą skórną stanowią 4,5% wszystkich zakażeń [7]. W Polsce według opublikowanych danych częstość *Candida* w BSI waha się w granicach 1–16% [8–10]. W innym ujęciu liczbę kandydemii w szpitalach oszacowano na 0,29 przypadków na 1000 osobodni, biorąc pod uwagę oddziały raportujące zakażenia grzybicze, i 0,04 przypadków na 1000 osobodni w wyliczeniu dla całych szpitali (bez oddziałów psychiatrycznych). Najczęściej kandydemie były notowane na oddziałach intensywnej terapii (0,76±0,56 przypadków na 1000 osobodni), noworodkowych (0,32±0,39 przypadków na 1000 osobodni), hematologicznych (0,26±0,2 przypadków na 1000 osobodni) i chirurgicznych (0,18±0,24 przypadków na 1000 osobodni) [11]. W populacji dziecięcej kandydemie notowano w Polsce w liczbie 0,35 przypadków na 1000 przyjęć/rok [12]. Dominującym gatunkiem jest *Candida albicans*, stanowi bowiem ponad 40% wszystkich gatunków. Należy jednak zauważyć znaczny odsetek (ok. 35%) *C. parapsilosis* w populacji

dziecięcej oraz przewagę gatunków innych niż *C. albicans* na oddziałach hematologicznych, ze znacznym udziałem (24%) szczepów *C. krusei*, które naturalnie są niewrażliwe na flukonazol [11–13].

Zakażenia łożyska krwi u pacjentów z nowotworami dotyczą 0,23% przyjęć. U pacjentów z nowotworami krwi, niepoddawanych przeszczepom szpiku fungemie występowały w 0,42% przypadków. Najczęściej dotyczyły chorych na ostre białaczki (0,89%), a najrzadziej pacjentów ze szpiczakiem mnogim (0,15%). U pacjentów z guzami litymi częstość fungemii wyniosła 0,15%. Wyższa częstość fungemii była stwierdzana u dorosłych pacjentów z przeszczepem komórek krwiotwórczych (HSCT 1,46%) i wyniosła u pacjentów z przeszczepem od spokrewnionego dawcy 2,1%, u pacjentów z przeszczepem od niespokrewnionego dawcy 1,99%, a z przeszczepem autologicznym 1,0%. W 45% przypadków zakażenie krwi było powiązane z izolacją grzybów z wejścia naczyniowego – CRI [14].

Dominującym gatunkiem odpowiedzialnym za zakażenia u pacjentów z nowotworami jest także *Candida albicans*, stanowi ogólnie 40,4% izolowanych grzybów. Gatunki *Candida* inne niż *C. albicans* stanowiły łącznie 48%, inne drożdże, głównie należące do rodzajów *Trichosporon sp.*, *Cryptococcus sp.*, odpowiadały za 7% infekcji, a pleśnie były czynnikami fungemii w 3% przypadków [14]. Proporcje poszczególnych gatunków są specyficzne dla określonych grup pacjentów w zależności od choroby podstawowej i zastosowanej terapii, co przedstawiono na rycinie 1. Należy szczególnie uwagę zwrócić na dominację zakażeń wywołanych przez *Candida krusei* u biorców szpiku kostnego.

Częstość kandydoz inwazyjnych może być niedoszacowana, ponieważ odsetek kandydemii stwierdzanych w potwierdzonych autopsyjnie kandydozach był bardzo zróżnicowany i wynosił od 21% do 71% przypadków [15]. Różnice te mogą wynikać z licznych problemów diagnostycznych, które towarzyszą inwazyjnym grzybicom. Po pierwsze objawy kliniczne zakażenia nie są charakterystyczne. Zazwyczaj

występują: gorączka ($>37^{\circ}\text{C}$ u 93% pacjentów, $\geq 38^{\circ}\text{C}$ u 76% pacjentów), szok septyczny (33%), bóle mięśniowe (20%), dreszcze (30%). Fungemii może towarzyszyć zajęcie różnych organów: skóry (dotyczy 5% pacjentów z fungemią), wątroby/słedziony (5% pacjentów), nerek/układu moczowego (4% pacjentów), innych lokalizacji w obrębie jamy brzusznej (3% pacjentów), wsierdza (2% pacjentów), oka (2% pacjentów), naczyń (1% pacjentów), OUN ($<1\%$ pacjentów) [14]. Po drugie dostępne testy diagnostyczne mają różną czułość i swoistość. Obecnie oprócz metod mikroskopowych i hodowlanych są dostępne także metody immunologiczne i metody biologii molekularnej, cechujące się większą czułością niż metody klasyczne [15]. Wprowadzenie systemów automatycznej detekcji również zwiększa wykrywalność zakażeń krwi o etiologii *Candida* [16] oraz przyspiesza czas rozpoznania. Należy pamiętać, że opóźnienie w diagnostyce zwiększa ryzyko śmierci o 4% z każdą godziną [17].

Zakażenia grzybami pleśniowymi stanowiły ogólnie 2,4% przypadków fungemii u pacjentów z nowotworami, a najczęściej dotyczyły pacjentów z nowotworami krwi [14]. Trudno jest określić, które gatunki pleśni szczególnie są odpowiedzialne za zakażenia, ponieważ wzrost w formie strzępkowej i brak zarodnikowania może utrudniać wykrywanie żywych komórek w próbkach krwi, a część izolowanych szczepów może być zanieczyszczeniem (np. *Aureobasidium* sp.). Najczęstszymi czynnikami pleśniowych zakażeń krwi są gatunki z rodzajów *Aspergillus* i *Fusarium*, oprócz nich zwraca się również uwagę na *Scedosporium apiospermum* oraz *Lomentospora prolificans* [18]. W kohortowym badaniu EORTC izolowano według częstości następujące grzyby: *Trichoderma longibrachiatum*, *Fusarium* sp., *Rhizopus oryzae*, *Syncephalastrum racemosum*, *Paecilomyces* sp. [14]. Wszystkie te pleśnie są również powszechnie występującymi w środowisku saprotrofami.

ZAPALENIE PŁUC (PN)

Najczęstszym gatunkiem wywołującym grzybicze zakażenia płuc jest *Aspergillus fumigatus*. Drogą zakażenia w aspergilozie jest inhalacja zarodników, które są względnie małe (średnica 2–5 μm) i penetrują głęboko do drzewa oskrzelowego. Zarodniki pleśni mogą być uwalniane z różnych rezerwuarów, a utrzymywanie się dużej ich liczby w powietrzu jest czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia zakażenia nawet u pacjentów bez nowotworów krwi. Wysokie stężenia zarodników obserwuje się m.in. podczas prac remontowo-budowlanych, podczas których są uwalniane do powietrza wraz z kurzem i pyłem, co też znajduje odzwierciedlenie w ogniskach epidemicznych (patrz niżej) [19].

W opracowaniach z zakresu mykologii medycznej określa się zakażenia kropidlakowe jako inwazyjne (inwazyjna

aspergiloza – IA) w odniesieniu zarówno do postaci płucnej, jak i postaci pozapłucnej, w tym zakażeń krwi, często bez wyszczególnienia lokalizacji infekcji. Zakażenia występują przede wszystkim u pacjentów z chorobami hematologicznymi z długotrwałą, ciężką neutropenią, zarówno dorosłych, jak i dzieci. Szczególnie są narażeni także biorcy przeszczepów komórek krwiotwórczych (HSCT), niezależnie od neutropenii. Około 43–80% przypadków IA nie jest związanych z nowotworami hematologicznymi, lecz dotyczy głównie biorców przeszczepów organów litych (SOT), pacjentów długotrwanie leczonych glikokortykosteroidami w wysokich dawkach lub innymi immunosupresantami, pacjentów z zaawansowanym AIDS lub nowotworami, a także z POCHP, niewydolnością wątroby, marskością wątroby, grypą oraz krytycznie chorych, którzy wymagają przyjęcia na OIT. Ryzyko zakażenia wzrasta, jeśli stężenie zarodników grzybów w powietrzu pomieszczeń szpitalnych przekroczy 25 CFU/ m^3 [20].

Zapalenie płuc występuje u 6% (1,6–10,2% zależnie od kraju) pacjentów przebywających na OIT dłużej niż dwie doby; 90% tych zakażeń jest związanych z intubacją (co 10 pacjent intubowany rozwija zapalenie płuc). Głównym czynnikiem etiologicznym są bakterie: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* [7]. Zakażenia układu oddechowego bardzo rzadko są wywołane przez grzyby lub pasożyty. Dotyczą one głównie osób z chorobami powodującymi upośledzenie mechanizmów obronnych, a ich występowanie jest związane z hospitalizacją. Ponadto grzybice dolnych dróg oddechowych zazwyczaj są pierwotnym ogniskiem infekcji, która dość szybko ulega uogólnieniu przez rozsiew grzybów drogą krwi, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami predysponującymi do grzybic inwazyjnych. Grzyby wywołujące zapalenie płuc zwykle są patogenami występującymi naturalnie w środowisku (zakażenie egzogenne), ale znane są także gatunki związane wyłącznie z człowiekiem (*Pneumocystis jiroveci*).

W grupie pacjentów SOT średnia częstość IA wynosi 0,1–11,6%. Największe ryzyko rozwoju zakażenia dotyczy przeszczepów w obrębie jelita cienkiego (11,6%) i przeszczepów płuc (8,6%), w mniejszym stopniu wątroby (4,7%), serca (4,0%), trzustki (3,4%) i nerki (1,3%) [20]. Ryzyko rozwoju zakażenia wzrasta w przypadku wystąpienia m.in. niewydolności nerek, u pacjentów zakażonych wirusem cytomegalii oraz przy dużym narażeniu na zarodniki pleśni. U połowy pacjentów z czynnikami ryzyka IA rozwinię się w ciągu trzech miesięcy od przeszczepu [20].

U pacjentów bez ryzyka inwazyjnego zakażenia grzybiczego aspergiloza płuc występuje rzadko, dotyczy jedynie 1% wszystkich przypadków zapalenia płuc stwierdzanych na oddziałach intensywnej terapii [7].

Oprócz rodzaju *Aspergillus* istotnym klinicznie grzybem wywołującym zapalenie płuc jest gatunek *Pneumocystis jiroveci*, związany według dotychczasowych badań jedynie

z człowiekiem. Opisano stany bezobjawowej kolonizacji – nosicielstwa oraz przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc. U pacjentów z niedoborami komórek T, u biorców przeszczepów lub pacjentów z AIDS może nastąpić reaktywacja latentnej postaci pneumocystozy, obecnie sugeruje się również możliwość przeniesienia zakażenia z osoby na osobę. Szacuje się, że kolonizacja *Pneumocystis* u zakażonych HIV wynosi 30–70%, natomiast u pacjentów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego lub ostrymi zapaleniami dróg oddechowych w czasie leczenia immunosupresyjnego rozpoznanie pneumocystozy nie przekracza 10% przypadków, a u noworodków może stanowić do 15% zakażeń dolnych dróg oddechowych. Pneumocystozowe zapalenie płuc (PZP) jest stosunkowo częstym czynnikiem ognisk epidemicznych u pacjentów po przeszczepach nerek, zwłaszcza tych, u których nie zastosowano chemioprophylaktyki PZP [21].

W przypadkach szpitalnych zakażeń płuc częstym problemem jest nadrozpoznanie kandydozy tego organu. Ma to związek z powszechną kolonizacją *Candida* spp. jamy ustnej i dróg oddechowych, szczególnie u pacjentów wentylowanych za pomocą respiratora oraz u osób leczonych antybiotykami. Obecność drożdży w tych przypadkach jest postrzegana jako normalna mikrobiota bytująca na błonach śluzowych i w opracowaniach eksperckich uważa się, że *Candida* spp. nie jest przyczyną zapalenia płuc [22], chociaż w ICD10 występuje *candidasis pulmonalis* – pozycja B37.1. Pomimo kontrowersji w kwestii uznania *Candida* za czynnik etiologiczny zapalenia płuc, z odpowiednich raportów wynika że *Candida* sp. stanowi 8,6% wszystkich czynników etiologicznych tych zakażeń. W raporcie ECDC zaznaczono natomiast, że wysoki odsetek gatunków *Candida* odnotowywany na oddziałach intensywnej terapii w niektórych krajach europejskich – Austrii (16,2%), Niemczech (13,3%), Słowacji (10,9%), Wielkiej Brytanii (10,4%) – może wynikać z różnic w procedurach diagnostycznych w tych krajach lub odzwierciedlać różnice w raportowaniu tych mikroorganizmów. *Candida* bowiem dosyć często jest izolowana z próbek z układu oddechowego, ale rzadko uznawana za bezpośrednią przyczynę zapalenia płuc [7]. W jednym ze szpitali w Maastricht (Holandia) po przeanalizowaniu przypadków zapalenia płuc, rozpoznano u 701 pacjentów, oraz wyników posiewu próbek BAL stwierdzono jedynie pięć potwierdzonych (pow. 10^4 CFU drożdży/ml BAL) przypadków kandydozy płuc (0,7%) [23]. O rzeczywistej liczbie kandydoz płuc może rozstrzygnąć potwierdzenie histopatologiczne.

ZAKAŻENIE UKŁADU MOCZOWEGO (UTI)

Według wytycznych [24] kandydurię rozpoznaje się, jeśli w dwóch kolejnych posiewach zostanie stwierdzona obecność grzybów *Candida*. Występowanie grzybów w moczu

zwykle jest następstwem kolonizacji, a nie zakażenia więc nie można na podstawie wyniku posiewu i leukocyturii rozróżnić tych dwóch stanów klinicznych. Bezobjawowa kandyduria nie wymaga leczenia, wyjątek stanowią chorzy z upośledzonym układem odporności lub poddawani zabiegom inwazyjnym w obrębie dróg moczowych. Zakażenie zwykle ustępuje po usunięciu cewnika lub zakończeniu antybiotykoterapii. Źródłem infekcji są grzyby kolonizujące skórę okolic ujścia cewki moczowej i krocza oraz pochwy. Kandydozy układu moczowego najczęściej mają charakter wstępujący. Kolonizacji dalszych odcinków dróg moczowych sprzyja długotrwałe cewnikowanie, dysfunkcje anatomiczne i fizjologiczne układu moczowego oraz inne znane czynniki sprzyjające grzybicom (niekontrolowana cukrzyca, immunosupresja itp.). Kandydoza dróg moczowych i towarzysząca jej kandyduria mogą być również manifestacją zakażenia uogólnionego oraz mikropalni nerek. W odróżnieniu od osób dorosłych występowanie kandydarii u noworodków w stanie krytycznym bardzo często wskazuje na rozsianą kandydozę lub kandydemię, ponadto zakażeniu mogą towarzyszyć utrudnienia w odpływie moczu, co jest związane z formowaniem się grzybni w obrębie dróg moczowych [25].

Pomimo powyższych kontrowersji uznaje się, że *Candida* sp. to drugi po *Escherichia coli* czynnik etiologiczny szpitalnych zakażeń układu moczowego, odpowiadający za 17,5% wszystkich UTI, a w zależności od kraju od 0 do 8,2% (odpowiednio w Rumunii i Belgii) oraz do 28,7% w Austrii. Dominującym gatunkiem pozostaje *Candida albicans* (3/4 wszystkich zidentyfikowanych gatunków), rzadziej występują *C. glabrata* (8,8%) i *C. tropicalis* (4,0%) [7]. W Polsce w latach 2012–2014 przeprowadzono na OIT o profilu chirurgiczno-internistycznym badanie prospektywne, którym objęto 1261 chorych podczas 14 006 osobodni hospitalizacji; w badaniu tym rozpoznano zakażenie dróg moczowych u 91 pacjentów (7%), a 13% tych zakażeń stanowiły kandydozy [26].

ZAKAŻENIA UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO (CVS), W TYM ZAPALENIE WSIEDZIA (CVS-ENDO)

Grzybicze zapalenie wsierdzia stanowi 2–5% wszystkich zakażeń wsierdzia. Siciliano i wsp., stosując zmodyfikowane kryteria Duka, przeanalizowali retrospektywnie 78 przypadków grzybiczego zapalenia wsierdzia w szpitalach w Brazylii. Najczęstszymi schorzeniami były: zapalenie zastawki aortalnej (44%) oraz zapalenie zastawki mitralnej (41%), znacznie rzadziej występowało izolowane prawostronne zapalenie wsierdzia (19%) i zapalenie wielozastawkowe (9%). Główną przyczyną zakażenia były grzyby *Candida* spp. – 85% (*C. parapsilosis* 33%, *C. tropicalis* 21%, *C. albicans* 8%), *Aspergillus*

(4%), *Trichosporon* (3%). W 98% przypadków grzyby izolowano z krwi, w 49% z zastawek. Śmiertelność wyniosła 54% [27].

Aspergiloza stanowi 20–30% grzybiczych zakażeń wsierdza [28]. Zakażenia często są związane z operacjami i dotyczą pacjentów bez immunosupresji oraz bez objawów aspergilozy oskrzelowo-płucnej. Średni czas od operacji do stwierdzenia aspergilozy (niezadko w autopsji) wynosi 2,7 miesiąca (<1 do >12 miesięcy). Najczęstszym czynnikiem etiologicznym jest *Aspergillus fumigatus* (ok. 60% przypadków potwierdzonych hodowlą), kolejnymi gatunkami są *A. terreus* (naturalnie odporny na amfoterycynę B – lek pierwszego rzutu w grzybicy inwazyjnej o nieznannej etiologii), *A. niger* i *A. flavus*. W większości przypadków zakażenie jest związane z przeszczepianym organem zanieczyszczonym grzybem. Dominującymi początkowymi objawami są gorączka (57%) i objawy choroby zatorowej (53%). Zakażenie dotyczy m.in. zastawki mitralnej (49%), zastawki aortalnej (45%), zastawki trójdzielnej (17%), urządzeń wprowadzonych do serca (9%) i zastawki płucnej (2%); 21% przypadków przebiega z zajęciem więcej niż jednej zastawki. Powikłaniem występującym najczęściej (75% przypadków) jest embolizacja tętnic narządowych [28, 29].

ZAKAŻENIA OKA, UCHA, NOSA, GARDŁA I JAMY USTNEJ (EENT), W TYM ZAPALENIE ZATOK (EENT-SINU)

Szpitalne zakażenia grzybicze zatok najczęściej dotyczą przewlekłego *sinusitis* u pacjentów z immunosupresją lub z niekontrolowaną cukrzycą. W celu ustalenia etiologii grzybiczej zapalenia zatok należy pobierać aspiraty z zatok [22]. Objawy to przede wszystkim gorączka (67% pacjentów) i wyciek z nosa (28% pacjentów).

Analiza danych pochodzących z 34 centrów hematologicznych, a obejmujących okres 7 lat wykazała, że inwazyjna grzybica zatok (potwierdzona i prawdopodobna) wystąpiła u 18 pacjentów hematologicznych. Głównie dotyczyła pacjentów z AML (44%) i ALL (17%), a 3/4 pacjentów miało neutropenię (<500 kom./ml). Czynnikiem etiologicznym najczęściej był *Aspergillus* spp. (67%), następnie przedstawiciele *Mucorales* (28%) oraz *Fusarium* sp. Połowa przypadków była ograniczona do zatok, a druga połowa miała postać rozsianą [30].

Grzybicze zakażenia oka zwykle są zakażeniami niezwiązanymi z opieką szpitalną. Dochodzi do nich w wyniku urazów lub wprowadzenia w obręb gałki ocznej zanieczyszczonych soczewek [31]. W literaturze jednak są dostępne doniesienia o zakażeniach grzybiczych po zabiegach laserowych korekcji wad wzroku (LASIK); infekcje te zostały wywołane przez pleśnie *Acremonium* sp., *Aspergillus* sp., *Curvularia* sp., *Scedosporium* sp. [32]. W Czechach

u 20 pacjentów po zabiegu usunięcia katarakty wystąpiło zakażenie wnętrza gałki ocznej, wywołane przez *Fusarium oxysporum*. Prawdopodobną przyczyną było skażenie lepkością materiału wypełniającego, stosowanego podczas zabiegu. W efekcie większość pacjentów oprócz terapii worykonazolem przeszła także eksplantację przeszczepianej rogówki, enukleację oka lub irydektomię [33].

Do zakażenia oka dochodzi też w przypadku szpitalnych mukormykoz przebiegających pod postacią nosowo-mózgową.

ZAKAŻENIA SKÓRY I TKANEK PODSKÓRNYCH (SST)

Zakażenia skóry i tkanek miękkich (SSTI) są powszechne w przychodniach ambulatoryjnych oraz u pacjentów oddziałów ratunkowych. Obejmują szeroki zakres zakażeń naskórka, skóry właściwej, tkanki podskórnej, powięzi oraz mięśni, zwykle są wynikiem chirurgicznego lub związane z opieką zdrowotną traumatycznego przerwania bariery obronnej skóry, co skutkuje wtórnymi zakażeniami. Zakażenia SST mają różną postać: od umiarkowanej infekcji powierzchniowej do głębokich zmian martwiczych.

Jeśli opieka jest długoterminowa, można się spodziewać typowych dla skoszarowania zakażeń dermatofitowych. W przypadku opieki krótkoterminowej dermatofitozy ze względu na długi okres inkubacji (tygodnie, nawet miesiące) nie są rozpatrywane jako zakażenia szpitalne, co nie wyklucza możliwości nabycia zakażenia w tych placówkach.

Ogniska epidemiczne wywołane przez dermatofity, głównie *Trichophyton tonsurans* i *Microsporum canis*, były opisywane w USA; zakażenia te dotyczyły zarówno pacjentów pediatrycznych, jak i dorosłych, poddawanych terapii krótko- i długoterminowej. Liczba zakażonych osób wynosiła od 4 do 24, głównie byli to pracownicy służby zdrowia, personel pomocniczy mający kontakt z pacjentem, rzadziej wolontariusze i inni pacjenci przebywający na oddziale razem z chorym [34]. W Japonii opisano ognisko zakażenia wywołane przez *Trichophyton interdigitale*, była to rzadka postać białej powierzchniowej onychomykozy, a źródło infekcji stanowiła wanna [35].

Do zmian skórnych często dochodzi w wyniku inwazyjnych zakażeń *Candida* sp., *Aspergillus* sp., lub *Fusarium* sp. [36].

Spśród zakażeń wywołanych przez *Mucorales* najczęstszą postacią infekcji związanych ze służbą zdrowia jest postać skórna, stanowiąca 57% mukormykoz szpitalnych. Najczęściej dotyczy noworodków i pacjentów chirurgicznych – biorców przeszczepów organów litych – z rozwiniętym zakażeniem miejsca operowanego. W latach 2008–2009 zostało stwierdzone ognisko epidemiczne skórnej mukormykozy (*Rhizopus deleamar*) związanej ze skażoną pościelą, wystąpiło ono u pięciorga dzieci (wiek od 35 dni do 13 lat) przebywających na siedmiu różnych oddziałach [37]. Opisano również

kilka przypadków mukoromykozy związanej z przylepcami stosowanymi do mocowania urządzeń medycznych [38, 39].

ZAKAŻENIA KOŚCI I STAWÓW (BJ)

Grzybice kości i stawów zazwyczaj są wywoływane przez *Candida* i *Aspergillus*. Endemiczne zakażenia grzybami dymorficznymi również mogą przebiegać – głównie u pacjentów z immunosupresją – z zajęciem kości i stawów w wyniku rozsiewu drogą krwionośną, ale zwykle są to zakażenia pozaszpitalne [40].

Zakażenia grzybicze szpiku kostnego są rzadkimi chorobami, częstość ich wynosi 0,5–1,6% przypadków zapalenia szpiku kręgow i 10% zapalenia szpiku żeber. Prawdopodobnym mechanizmem zakażenia jest bezpośrednia inokulacja w wyniku urazu przez skażoną glebę, otwarte rany lub operacje, przez ciągłość tkanek z pobliskiego miejsca zakażenia, rozsiew drogą krwionośną [41]. Przykładem zakażeń kości i stawów związanych z bezpośrednią inokulacją była epidemia zakażeń *Exserohilum rostratum* w USA po wstrzyknięciach glikokortykosteroidu skażonego zarodnikami tego grzyba [42].

Zajęcie szpiku drogą krwionośną zwykle dotyczy pacjentów w głębokiej immunosupresji z fungemią. Szczególnie narażeni są pacjenci z nowotworami krwi. U tych pacjentów z zakażeniem układu kostno-stawowego zajęcie szpiku najczęściej następowało przez ciągłość tkanek (68% przypadków), a dotyczyło kości zatok (36%) i kręgosłupa (21%). Dominowały u nich także zakażenia pleśniami [43].

Głównym gatunkiem wywołującym zakażenia kostno-stawowe jest *Candida albicans*. W ostatnich dekadach wzrosła częstość tych zakażeń w związku ze wzrostem liczby inwazyjnych kandydoz i fungemii. Gamaletsou i wsp. dokonali przeglądu literatury dotyczącej zapalenia szpiku wywołanego przez *Candida*. W latach 1970–2011 stwierdzono 207 przypadków tego typu zakażeń, a w czasie analizowanego okresu liczba przypadków wzrosła dwukrotnie. Dwa razy częściej chorowali mężczyźni niż kobiety. Większość zakażeń (67%) była krwiopochodna, natomiast bezpośrednia inokulacja jako przyczyna została stwierdzona w 25% przypadków, 9% stanowiły zakażenia przez ciągłość tkanek. Czynniki ryzyka pokrywały się z czynnikami wystąpienia kandydemii, zwłaszcza wcześniejsza operacja, szczególnie w obrębie jamy brzusznej, w mniejszym stopniu immunosupresja, uraz lub otwarta rana. U dorosłych najczęściej były zajęte kręgi, żebra i mostek, u dzieci kość udowa, kość ramieniowa, mostek i żebra. Dominował gatunek *Candida albicans* – 65% kandydoz kostnych, w 12% przypadków zakażenie było mieszane bakteryjno-grzybicze. Septyczne zapalenie stawów występowało w 21% przypadków zakażenia kości. Odpowiedź kliniczna na leczenie została stwierdzona u 32% *osteomyelitis* [41, 44].

Aspergiloza kości również częściej dotyczyła mężczyzn. Czynniki sprzyjające rozwojowi zakażenia były następujące: przyjmowanie kortykosteroidów (29% pacjentów), pierwotny niedobór odporności (15%, najczęściej przewlekła choroba ziarniniakowa), farmakologiczna immunosupresja (z wyjątkiem glikokortykosteroidoterapii – 15%), przeszczepy, nowotwory krwi, guzy lite, zakażenia HIV, cukrzyca i neutropenia. Znaczna część przypadków aspergilozy kości (40%) występowała po przebytej operacji, szczególnie ortopedycznej lub zabiegach w obrębie klatki piersiowej, można więc uznać, że przyczyną zakażenia była bezpośrednia inokulacja. Aspergiloza kości najczęściej dotyczyła kręgosłupa (46%, głównie kręgow łędźwiowych i piersiowych), czaszki (23%) oraz żeber (16%). W większości przypadków więcej niż jedna kość była zainfekowana, a współtowarzyszące zapalenie stawów dotyczyło 42% przypadków (najczęściej przestrzeni międzykręgowych). U pacjentów z zajęciem kręgow częściej były przeprowadzone zabiegi ortopedyczne, a przypadki z zajęciem kości czaszki miały związek z cukrzycą i wcześniejszymi zabiegami w obrębie głowy i szyi [41]. Najczęstszym izolowanym gatunkiem był *Aspergillus fumigatus*, następnie *A. flavus*. Zakażenia mieszane z bakteriami stanowiły 9% przypadków.

Po aspergilozie mukoromykozy stanowią drugą co do częstości grupę zakażeń pleśniami. W przeglądzie artykułów z lat 1978–2014 zidentyfikowano 34 pacjentów z mukoromykozą kości i stawów. Dominowali mężczyźni (71%), większość pacjentów była immunokompetentna, a zakażenie było spowodowane wcześniejszą operacją. Zakażenie najczęściej następowało przez bezpośrednie wprowadzenie patogenu, a także rozsiew drogą krwionośną. Wśród czynników etiologicznych dominowały rodzaje *Rhizopus* i *Apophysomyces* [45].

ZAKAŻENIA MIEJSCA OPEROWANEGO (SSI)

Grzybicze zakażenia miejsca operowanego są rzadkie, ich częstość sięga 0,4–2% potwierdzonych mikrobiologicznie przypadków SSI [46, 47, 48]. Za czynnik sprzyjający grzybiczym zakażeniom miejsca operowanego najczęściej uznaje się immunosupresję pacjentów, a także specyficzną lokalizację, np. infekcje przewodu pokarmowego po stwierdzeniu patologicznych objawów kandydozy przełyku podczas badania endoskopowego [46, 48]. SSI są wywoływane głównie przez *Candida*: *C. albicans*, *C. tropicalis* i *C. glabrata* oraz *Rhodotorula glutinis*, które uważa się za patogeny endogenne. Zdarzają się także przypadki zakażeń wywołanych przez egzogenne pleśnie: *Aspergillus flavus*, *Fusarium solani* oraz przedstawicieli *Mucorales* [46, 48]. Zakażenia drożdżami mogą również towarzyszyć zakażeniom bakteryjnym [48].

Pasqualotto i wsp. dokonali przeglądu literatury dotyczącej aspergilozy następującej po zabiegach chirurgicznych,

najczęściej po operacji serca, zabiegach oftalmologicznych, zabiegach chirurgii szczękowej, a także zakażeniach ran [29].

ZAKAŻENIA OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO (CNS)

Najczęstszą grzybiczą chorobą OUN jest kryptokokoza, lecz zazwyczaj rezerwuar oraz drogi przenoszenia wykluczają możliwość zaliczenia zakażenia *Cryptococcus* do zakażeń szpitalnych. Zakażenia szpitalne ośrodkowego układu nerwowego są związane głównie z propagacją wcześniejszych zakażeń krwi i wywoływane przez drożdże z rodzaju *Candida* oraz pleśnie *Aspergillus*, będące najczęstszymi czynnikami grzybiczych zakażeń szpitalnych. Inne rodzaje grzybów związanych z zakażeniem OUN to: *Trichosporon*, *Fusarium*, *Mucorales*, grzyby dymorficzne i grzyby ciemnopigmentowe (np. *Cladophialophora bantiana*). Postaci zakażeń mogą przybierać formę zapalenia mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych, wodogłowia, ropni mózgu i udarów [49].

Prospektywne badania przeprowadzone w Anglii i Walii w latach 2004–2011 określiły częstość grzybiczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych na 0,09/10 000 osób/rok, z częstością zakażeń bakteryjnych 1,44/100 000 osób/rok [50]. Analiza przeprowadzona w Słowacji (w latach 1993–1998) wykazała, że 10% szpitalnych przypadków zapalenia mózgu wywołanego przez grzyby stwierdzono w populacji pediatrycznej na oddziałach neurochirurgicznych, 70% tych zakażeń było o etiologii *Candida albicans* (pozostałe to *Clavospora lusitaniae*, *Rhodotorula mucilaginosa*) oraz *Exophiala castellanii* [51]. O'Brien i wsp. analizowali dane pochodzące ze szpitala neurochirurgicznego w Dublinie z okresu 12 lat; badacze ci stwierdzili, że 12 zakażeń pooperacyjnych dotyczących OUN zostało wywołanych przez *Candida* u dorosłych pacjentów [52]. Wszystkie zakażenia były związane z wewnątrzczaszkowym ciałem obcym (głównie z drenami komorowymi i kanałowymi).

Analiza przypadków z 34 centrów hematologicznych, obejmująca 7-letni okres, wykazała, że zakażenie potwierdzone i prawdopodobne przypadki inwazyjnego zakażenia OUN stwierdzono u 71 pacjentów. Zakażenia występowały głównie u pacjentów z ostrą białaczką (ALL 39% i AML 31%) oraz przewlekłą białaczką (13%). Głównymi objawami były gorączka (65% pacjentów), objawy neurologiczne (56% pacjentów), ból głowy (28%), drgawki (23%). W większości przypadków zakażenie było związane z rozsiewem, a tylko 25% stanowiło izolowane zajęcie OUN. Wśród czynników etiologicznych dominował *Aspergillus* sp. (70%), rzadziej stwierdzano rodzaje z rządu *Mucorales* (22%), *Cryptococcus* (4%) i *Fusarium* (2%) [30].

W 2012 r. wybuchła w USA największa zarejestrowana epidemia zakażeń związanych z zewnątrzoponowymi

i dostawowymi iniekcjami octanu metyloprednizolonu (MPA) zanieczyszczonego pleśnią *Exserohilum rostratum* i kilkoma innymi mikroorganizmami. Ponad 13 400 osób w 23 stanach było potencjalnie narażonych na serię zanieczyszczonego leku. Zakażenie wystąpiło u 753 osób, z nich 64 (8,5%) zmarły, było to najbardziej śmiertelne grzybicze ognisko epidemiczne [53]. Większość pacjentów była poddana leczeniu worykonazolem lub terapii kombinowanej worykonazolem z amfoterycyną B.

W przypadku mukormykoz istnieje postać nosowo-mózgowa, najczęściej związana z niewyrównaną cukrzycą, która zwykle jest zakażeniem pozaszpitalnym. Opisano dwa przypadki mukormykozy nosowo-mózgowej, mogące być zakażeniami szpitalnymi [54].

ZAKAŻENIA UKŁADU POKARMOWEGO (GI)

Grzybice przewodu pokarmowego rzadko związane są z opieką szpitalną. Najczęściej to kandydozy błony śluzowej związane z rozrostem mikroflory fizjologicznej w stanach długotrwałej antybiotykoterapii, u pacjentów z cukrzycą oraz niedoborami immunologicznymi (głównie u zakażonych HIV, ale także leczonych immunosupresyjnie). Zdarzają się również zakażenia pochodzenia egzogenego, związane z infekcją *Aspergillus*, czy przedstawicielami *Mucorales*.

W 2003 r. w Hiszpanii w ciągu 14 tygodni u pięciu pacjentów OIT rozwinęła się mukormykoza przewodu pokarmowego po zastosowaniu drewnianych szpatulek laryngologicznych skażonych *Rhizopus microsporus*. Wcześniej podobna sytuacja miała miejsce w Londynie w 1997/98 r. [55, 56].

ZAKAŻENIA U NOWORODKÓW (NEO)

Grzybicze zakażenia u noworodków najczęściej są wywoływane przez drożdże z rodzaju *Candida* sp. Infekcje te mają związek z niskim wiekiem ciążowym i bardzo małą masą urodzeniową (<1500 g), stosowaniem steroidów i antybiotyków o szerokim spektrum, przedłużonym czasem utrzymania wejścia do żyły głównej oraz żywieniem pozajelitowym. Występowanie inwazyjnych zakażeń grzybiczych jest szacowane na poziomie 2% u noworodków z bardzo małą masą urodzeniową oraz 2–23% z ekstremalnie małą masą urodzeniową (<1000 g). Śmiertelność z powodu tych zakażeń jest wysoka [36].

W prospektywnym badaniu prowadzonym w ośrodkach USA (15) i na świecie (9) od sierpnia 2007 r. do maja 2011 r. stwierdzono, że najczęstszą inwazyjną kandydozą u noworodków (≤28 dnia) było zakażenie krwi – 70% przypadków. Zakażenia były wywoływane głównie przez *Candida albicans* (48%) i *Candida parapsilosis* (28%) oraz *Candida*

glabrata (4%). Śmiertelność z powodu zakażeń wyniosła 8% [57]. W przypadku noworodków z bardzo małą masą urodzeniową drożdże *Candida* były przyczyną 7,5% wczesnych zapaleń płuc (dominowały zakażenia gronkowcami koagulazującymi i *Escherichia coli*) oraz 8% wczesnych septicemii (dominowały zakażenia paciorkowcami z grupy B i gronkowcami koagulazującymi) [58]. Według danych z Kliniki Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka w Zabrze w latach 2002–2007 u 80 noworodków wystąpiło zakażenie drożdżami *Candida*. Częstość tych zakażeń stanowiła 6,6% wszystkich diagnozowanych zakażeń. Dominującymi gatunkami były: *Candida albicans* (26,6%), *C. sake* (24,7%) i *C. lusitanae* (17,8%) [59].

FAŁSZYWE OGNISKA EPIDEMICZNE

Ze względu na wszechobecność zarodników pleśni są one częstymi zanieczyszczeniami próbek klinicznych. Odróżnienie skażenia od infekcyjnej natury izolowanych pleśni jest bardzo trudne ze względu na niejednoznaczność nieraz diagnostykę inwazyjnych zakażeń grzybiczych. W wielu publikacjach są opisy fałszywych ognisk epidemicznych wywołanych przez różne gatunki grzybów. W celu rozpoznania fałszywego ogniska epidemicznego należy szczególnie przeanalizować wszelkie procedury i możliwości zanieczyszczenia próbek w czasie pobrania, transportu oraz posiewów w laboratoriach mikrobiologicznych.

Częstą przyczyną fałszywych ognisk epidemiologicznych są skażone urządzenia medyczne. Kolonizacja światła bronchoskopów była opisywana jako przyczyna ognisk fałszywych zakażeń bakteryjnych, w tym szczególnie prątkami. W przypadku grzybów również zdarzyło się, że była konieczna wymiana bronchoskopu z powodu trudności z usunięciem kolonizacji *Fusarium* sp. [60].

W 400-lóżkowym centrum ginekologicznym w USA w ciągu 12 miesięcy rozpoznano osiem (spośród 668 badań) przypadków wzrostu *Penicillium* z materiałów biologicznych z pochwy. Wszystkie kobiety były badane przez tę samą osobę i zgłaszały zapalenie pochwy, żadna nie była w immunosupresji. Dokonano oceny procedur i nie stwierdzono zanieczyszczenia sprzętu ani możliwości skażenia próbki podczas transportu. Jedynym uchybieniem było zwilżanie rękawiczek przed badaniem wodą wodociągową. *Penicillium* stwierdzono w pomieszczeniu oraz w wylewce [61].

Przyczyną pseudoepidemii zakażeń *Candida guilliermondii*, stwierdzonych u 25 pacjentów, okazał się skażony pojemnik do hodowli bakterii beztlenowych, z niego bowiem drobnoustroje były przenoszone na podłoża dla organizmów tlenowych. W czasie dochodzenia epidemiologicznego tylko u jednego pacjenta stwierdzono czynniki ryzyka wystąpienia zakażenia inwazyjnego *Candida* i u niego zostało potwierdzone zakażenie, w pozostałych przypadkach

pacjenci nie spełniali kryteriów do rozpoznania zakażenia, u części jednak zastosowano leczenie przeciwgrzybicze [62].

Zanieczyszczenie inkubatora w laboratorium również było podstawą rozpoznania pseudoepidemii wywołanej przez *Aspergillus* [63]. Inną przyczyną pseudoogniska epidemicznego związanego z procedurami laboratoryjnymi było stwierdzenie u 26 pacjentów zakażenia wywołanego przez *Fusarium verticilloides* wskutek zanieczyszczenia potencjalnie jałowych pojemników na materiał biologiczny [64].

W latach 2008–2013 w 10 szpitalach w Teksasie, Arkansas i na Florydzie stwierdzono u pacjentów kardiochirurgicznych 21 przypadków zakażeń miejsca operowanego, wywołanych przez ciemnopigmentowy grzyb *Bipolaris*, z nich więcej niż połowa wystąpiła w 2013 r. Dominowali mężczyźni (90%). U 43% zakażonych pacjentów został wszczepiony bypass lub wykonano zabieg na zastawce, a 33% było poddanych przeszczepowi serca. Nie znaleziono jednak związku między szczepami a zakażeniem ani nie znaleziono produktu wspólnego dla badanych przypadków [65].

PODSUMOWANIE

Zakażenia grzybicze, w tym grzybice szpitalne, nie należą do częstych infekcji, biorąc pod uwagę pozostałe grupy mikroorganizmów. Niemniej jednak w ostatnich 2–3 dekadach obserwuje się ciągły wzrost odnotowywanych przypadków zakażeń wywołanych przez różne gatunki grzybów: od dobrze już poznanych przedstawicieli rodzajów *Candida* czy *Aspergillus*, po bardzo nietypowe gatunki drożdży i pleśni, uchodzące do niedawna za wręcz niechorobotwórcze dla człowieka. Ponadto wiele zakażeń grzybiczych wykazuje oporność na dostępne metody terapeutyczne, a śmiertelność z powodu inwazyjnych zakażeń grzybiczych jest bardzo wysoka. Jednym z czynników, które wpływają na wysoką śmiertelność, jest zbyt późno postawiona diagnoza. Wiele zakażeń jest potwierdzanych *post mortem*. Dlatego też można domniemywać, że rzeczywista częstość zakażeń grzybiczych, w tym szpitalnych, jest niedoszacowana i zdecydowanie wyższa niż wskazują na to przedstawiane statystyki. Problemy ze skutecznym rozpoznawaniem zakażeń grzybiczych są związane, między innymi, z brakiem jednolitych zasad diagnostyki laboratoryjnej i pozalaboratoryjnej. Wytyczne do tej diagnostyki są opracowywane przez różne organizacje i grupy ekspertów i często różnią się w istotnych kwestiach, a ponadto niejednokrotnie dotyczą jedynie wybranych grzybic.

W Polsce trudności z wykrywaniem zakażeń grzybiczych tkwią głębiej, nie tylko w braku lub niedoskonałości procedur diagnostycznych, mają bowiem związek również z obecnym ustawodawstwem i podejściem władz zdrowia publicznego do tematu grzybic oportunistycznych. Obowiązująca definicja zakażenia szpitalnego być może trafnie

określa wiele chorób bakteryjnych czy wirusowych, ale nie wyjaśnia wątpliwości dotyczących pochodzenia infekcji grzybiczej. Należałoby wobec tego starannie przyrzeć się zakażeniom grzybiczym na różnych płaszczyznach, ponieważ stanowią one istotny problem nie tylko medyczny, ale także społeczny, gdyż ciężkie, zagrażające życiu postaci grzybic zazwyczaj są konsekwencją chorób o dużym znaczeniu dla zdrowia publicznego, takich jak: nowotwory, cukrzyca, zakażenie HIV, transplantacje.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENICTWO

- Nicolle M-C, Benet T, Vanhems P. Aspergillois: nosocomial or community-acquired? *Med Mycol* 2011;49(Suppl 1):S24-S29. doi:10.3109/13693786.2010.509335
- Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. Dz.U. z 2008 r., nr 234, poz. 1570.
- Litvintseva AP, Brandt ME, Mody RK, Lockhart SR. Investigating fungal outbreaks in the 21st century. *PLoS Pathog* 2015;11:e1004804. doi:10.1371/journal.ppat.1004804
- Adams E, Quinn M, Tsay S i wsp. *Candida auris* in Healthcare Facilities, New York, USA, 2013–2017. *Emerg Infect Dis* 2018;24(10):1816–1824. doi:10.3201/eid2410.180649
- Suleyman G, Alangaden GJ. Nosocomial Fungal Infections: Epidemiology, Infection Control, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30(4):1023–1052. doi:10.1016/j.jidc.2016.07.008
- Alangaden GJ. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention. *Infect Dis Clin North Am* 2011;25(1):201–225. doi:10.1016/j.jidc.2010.11.003
- European Centre for Disease Prevention and Control. Incidence and attributable mortality of healthcare-associated infections in intensive care units in Europe, 2008–2012. ECDC, Stockholm, 2018.
- Durek G, Kubler A, Zamirowska A i wsp. Severe sepsis in Poland – results of internet surveillance of 1043 cases. *Med Sci Monit* 2004;10:CR635–641.
- Mnichowska-Polanowska M, Adamowicz M, Jarosz K i wsp. Prevalence and characteristics of *Candida* bloodstream infection in non-neutropenic patients of intensive care unit in West Pomeranian region. *Int J Inf Control* 2018;14(Suppl 1):S54–S55.
- Wałaszek M, Róžańska A, Bulanda M, Wójkowska-Mach J. Alarming results of nosocomial infections in a multicenter program of surveillance in Polish intensive care units. *Przegl Epidemiol* 2018;72:33–44
- Nawrot U, Pajczkowska M, Fleischer M i wsp. *Candidaemia* in Polish hospitals – a multicentre survey. *Mycoses* 2013;56(5):576–581. doi:10.1111/myc.12077
- Dzierżanowska-Fangrat K, Romanowska E, Gryniwicz-Kwiatkowska O i wsp. *Candidaemia* in a Polish tertiary paediatric hospital, 2000 to 2010. *Mycoses* 2014;57(2):105–109. doi:10.1111/myc.12107
- Małafiej E, Adamiec AC, Tworzyńska U. Microbial profile and drug resistance of *Candida* strains isolated from the blood of children: an 11-year study. *Mycoses* 2009;52(2):149–153. doi:10.1111/j.1439-0507.2008.01560.x
- Cornely OA, Gachot B, Akan H i wsp. Epidemiology and outcome of fungemia in a cancer cohort of the Infectious Diseases Group (IDG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 65031). *Clin Infect Dis* 2015;61(3):324–331. doi:10.1093/cid/civ293
- Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the “missing 50%” of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis* 2013;56(9):1284–1292. doi:10.1093/cid/cit006
- Kędzierska J, Węgrzyn J, Kędzierska A, Pietrzyk A. Bakteryjne i grzybicze zakażenia krwi u chorych w oddziałach klinicznych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. *Med Dosw Mikrobiol* 2003;55(3):259–270.
- Nunes CZ, Marra AR, Edmond MB i wsp. Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcome in patients with *Candida albicans* bloodstream infection. *BMC Infect Dis* 2013;13:486. doi:10.1186/1471-2334-13-486
- Lionakis MS, Bodey GP, Tarrand JJ i wsp. The significance of blood cultures positive for emerging saprophytic moulds in cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(10):922–925. doi:10.1111/j.1469-0691.2004.00933.x
- Tortorano AM, Richardson M, Roilides E i wsp. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl 3):S27–S46. doi:10.1111/1469-0691.12465
- Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdoglu S i wsp. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(Suppl 1):e1–e38. doi:10.1016/j.cmi.2018.01.002
- de Boer MGJ, de Fijter JW, Kroon FP. Outbreaks and clustering of *Pneumocystis pneumonia* in kidney transplant recipients: a systematic review. *Med Mycol* 2011;49(7):1–8. doi:10.3109/13693786.2011.571294
- Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Wyd. 2. Narodowy Instytut Leków. Warszawa, 2017.
- Schnabel RM, Linszen CF, Guion N i wsp. *Candida pneumonia* in intensive care unit? 2014;1(1):ofu026. doi:10.1093/ofid/ofu026
- Hryniewicz W, Pawlik K, Deptuła A, Wanke-Rytm M. Rekomendacje laboratoryjnej diagnostyki zakażeń. 1. Zakażenia układu moczowego. Narodowy Instytut Leków. Warszawa, 2017.
- Sobel JD, Fisher JF, Kauffman CA, Newman CA. *Candida Urinary Tract Infections-Epidemiology*. *Clin Infect Dis* 2011;52(Suppl 6):S433–S436. doi:10.1093/cid/cir109
- Duszynska W, Rosenthal VD, Szczesny A i wsp. Zakażenia dróg moczowych u chorych leczonych na oddziale intensywnej terapii – trzyletnie jednośrodkowe badanie obserwacyjne według projektu INICC. *Anestezjol Intens Ter* 2016;48(1):1–7. doi:10.5603/AIT.2016.00011
- Siciliano RF, Gualandro DM, Sejas ONE i wsp. Outcomes in patients with fungal endocarditis: A multicenter observational cohort study. *Int J Infect Dis* 2018;77:48–52. doi:10.1016/j.ijid.2018.09.016
- Kalokhe AS, Roupheal N, El Chami MF i wsp. *Aspergillus endocarditis: a review of the literature*. *Int J Infect Dis* 2010;14(12):e1040–1047. doi:10.1016/j.ijid.2010.08.005
- Pasqualotto AC, Denning DW. Post-operative aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(11):1060–1076. doi:10.1111/j.1469-0691.2006.01512.x
- Candoni A, Klimko N, Busca A i wsp. Fungal infections of the central nervous system and paranasal sinuses in onco-haematologic patients. Epidemiological study reporting the diagnostic-therapeutic approach and outcome in 89 cases. *Mycoses* 2019;62(3):252–260. doi:10.1111/myc.12884
- Mikosz CA, Smith RM, Kim M. Fungal endophthalmitis associated with compounded products. *Emerg Infect Dis* 2014;20(2):248–256. doi:10.3201/eid2002.131257
- Alfonso JF, Baamonde MB, Santos MJ i wsp. *Acremonium* fungal infection in 4 patients after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2004;30(1):262–267. doi:10.1016/S0886-3350(03)00646-1
- Buchta V, Feuermannová A, Váša M. Outbreak of fungal endophthalmitis due to *Fusarium oxysporum* following cataract surgery. *Mycopathologia* 2014;177(1–2):115–121. doi:10.1007/s11046-013-9721-5
- Shroba J, Olson-Burgess C, Preuett B, Abdel-Rahman SM. A large outbreak of *Trichophyton tonsurans* among health care workers in a pediatric hospital. *Am J Infect Control* 2009;37(1):43–48. doi:10.1016/j.ajic.2007.11.008
- Watanabe S, Anzawa K, Mochizuki T. High prevalence of superficial white onychomycosis by *Trichophyton interdigitale* in a Japanese nursing home with a geriatric hospital. *Mycoses* 2017;60(10):634–637. doi:10.1111/myc.12625
- Bernardeschi C, Foulet F, Ingen-Housz-Oro S i wsp. Cutaneous invasive aspergillosis: retrospective multicenter study of the French invasive aspergillosis registry and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(26):e1018. doi:10.1097/MD.0000000000001018
- Duffy J, Harris J, Gade L i wsp. *Mucormycosis* outbreak associated with hospital linens. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(5):472–476. doi:10.1097/INF.0000000000000261
- Zalacain A, Ruiz L, Ramis G i wsp. Podiatry care and amorolfine: An effective treatment of foot distal onychomycosis. *Foot* 2006;16:149–152.

39. Alsuwaid K. Primary cutaneous mucormycosis complicating the use of adhesive tape to secure the endotracheal tube. *Can J Anesth* 2002;49(8):880–882. doi:10.1007/BF03017426
40. Taj-Aldeen SJ, Ramaert B, Gamaletsou M i wsp. Osteoarticular infections caused by non-Aspergillus filamentous fungi in adult and pediatric patients: A systematic review. *Med (United States)* 2015;94(5):e2078. doi:10.1097/MD.0000000000002078
41. Gamaletsou MN, Walsh TJ, Sipsas NV. Epidemiology of fungal osteomyelitis. *Curr Fungal Infect Rep* 2014;8(4):262–270. doi:10.1007/s12281-014-0200-3
42. Ritter JM, Muehlenbachs A, Blau DM i wsp. Exserohilum infections associated with contaminated steroid injections: a clinicopathologic review of 40 cases. *Am J Pathol* 2013;183(3):881–892. doi:10.1016/j.ajpath.2013.05.007
43. Kumashi PR, Safdar A, Chamilos G i wsp. Fungal osteoarticular infections in patients treated at a comprehensive cancer centre: a 10-year retrospective review. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(7):621–626. doi:10.1111/j.1469-0691.2006.01471.x
44. Gamaletsou MN, Kontoyiannis DP, Sipsas NV. Candida osteomyelitis: analysis of 207 pediatric and adult cases (1970–2011). *Clin Infect Dis* 2012;55(10):1338–1351. doi:10.1093/cid/cis660
45. Taj-Aldeen SJ, Gamaletsou MN, Ramaert B i wsp. Bone and joint infections caused by mucormycetes: A challenging osteoarticular mycosis of the twenty-first century. *Med Mycol* 2017;55(7):691–704. doi:10.1093/mmy/myw136
46. Kaya D, Aldirmaz Agartan C, Yucel M. Fungal agents as a cause of surgical wound infections: an overview of host factors. *Wounds a Compend Clin Res Pract* 2007;19(8):218–222.
47. Pawłowska I, Ziółkowski G, Wójkowska-Mach J, Bielecki T. Can surgical site infections be controlled through microbiological surveillance? A three-year laboratory-based surveillance at an orthopaedic unit, retrospective observational study. *Int Orthop* 2019;1–8. doi:10.1007/s00264-019-04298-x
48. Prakash PY. Fungal surgical site infections. *Int Wound J* 2016;13(3):428. doi:10.1111/iwj.12302
49. Góralska K, Blaszkowska J, Dzikowiec M. Neuroinfections caused by fungi. *Infection* 2018;46(4):443–459. doi:10.1007/s15010-018-1152-2
50. Okike IO, Ribeiro S, Ramsay ME i wsp. Trends in bacterial, mycobacterial, and fungal meningitis in England and Wales 2004–11: an observational study. *Lancet Infect Dis* 2014;14(4):301–307. doi:10.1016/S1473-3099(13)70332-3
51. Krcméry V, Paradisi F. Nosocomial bacterial and fungal meningitis in children; an eight year national survey reporting 101 cases. *Int J Antimicrob Agents* 2000;15(2):143–147. doi:10.1016/S0924-8579(00)00151-5
52. O'Brien D, Stevens NT, Lim CH i wsp. Candida infection of the central nervous system following neurosurgery: a 12-year review. *Acta Neurochir (Wien)* 2011;153:1347–1350. doi:10.1007/s00701-011-0990-9
53. Renfrow JJ, Frenkel MB, Hsu W. Fungal contamination of Methylprednisolone causing recurrent lumbosacral intradural abscess. *Emerg Infect Dis* 2017;23(3):552–553. doi:10.3201/eid2303.161334
54. Sánchez-Gil J, Guirao-Arrabal E, Parra-García GD i wsp. Nosocomial rhinocerebral mucormycosis: two cases with a temporal relationship. *Mycopathologia* 2017;182(9–10):933–935. doi:10.1007/s11046-017-0164-2
55. Mitchell S, Morgan M, Durbin G i wsp. Nosocomial infection with *Rhizopus microsporus* in preterm infants: association with wooden tongue depressors. *Lancet* 2002;348(9025):441–443. doi:10.1016/S0140-6736(96)05059-3
56. Rodríguez-Tudela JL, Urtaşun J, Manrique-Larralde A i wsp. Outbreak of gastric mucormycosis associated with the use of wooden tongue depressors in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2004;30(4):724–728. doi:10.1007/s00134-003-2132-1
57. Steinbach WJ, Roilides E, Berman D i wsp. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(12):1252–1257. doi:10.1097/INF.0b013e3182737427
58. Wójkowska-Mach J, Borszewska-Kornacka M, Domańska J i wsp. Early-onset infections of very-low-birth-weight infants in Polish neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(7):691–695. doi:10.1097/INF.0b013e3182567b74
59. Balicz J, Kwiatkowska-Gruca M, Wnęko B i wsp. Czynniki ryzyka, etiologia i wyniki leczenia zakażeń *Candida* sp. u noworodków hospitalizowanych w oddziale intensywnej terapii. *Pediatr Pol* 2012;87(4):353–357. doi:10.1016/j.pepo.2012.05.001
60. Barton E, Borman A, Johnson E i wsp. Pseudo-outbreak of *Fusarium oxysporum* associated with bronchoscopy. *J Hosp Infect* 2016;94(2):197–198. doi:10.1016/j.jhin.2016.06.016
61. Sood G, Huber K, Dam L i wsp. Pseudo-outbreak of *Penicillium* in an outpatient obstetrics and gynecology clinic. *Am J Infect Control* 2017;45(5):557–558. doi:10.1016/j.ajic.2017.01.001
62. Kirby JE, Branch-Elliman W, LaSalvia MT i wsp. Investigation of a *Candida guilliermondii* Pseudo-outbreak reveals a novel source of laboratory contamination. *J Clin Microbiol* 2017;55(4):1080–1089. doi:10.1128/JCM.02336-16
63. Doll M, Preas MA, Johnson JK i wsp. A pseudo-outbreak of aspergillosis at a Tertiary Care Hospital: Thinking beyond the infection control risk assessment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38(1):115–118. doi:10.1017/ice.2016.220
64. Grigis A, Farina C, Symoens F, Nolard N, Goglio A. Nosocomial pseudo-outbreak of *Fusarium verticillioides* associated with sterile plastic containers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(1):50–52. doi:10.1086/501699
65. Park B, Purfield A, Brust K i wsp. Bipolaris surgical site infections among cardiothoracic surgery patients —Texas, Arkansas, and Florida, 2008–2013. *Open Forum Infect Dis* 2017;1(Suppl 1):S299. doi:10.1093/ofid/ofu052727