

## НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА 12

# Микологија

Опште карактеристике гљива

Опортунистичке гљивичне инфекције

Гљивичне инфекције коже, поткожног ткива и  
деривата коже

Ендемске микозе

Антигљивични лекови

# Опште карактеристике гљива

- Царство Гљива обухвата најмање 100.000 врста распрострањених широм света
- Гљиве су **еукариоти**
- У природи, већина гљива за себе обезбеђује хранљиве састојке разградњом органских материја из непосредне околине
- Немају хлорофил и не врше фотосинтезу
- Скоро све гљиве су аероби, оптимална температура за гљиве које изазивају болести људи је од 35°C до 37°C

Гљиве се деле на:

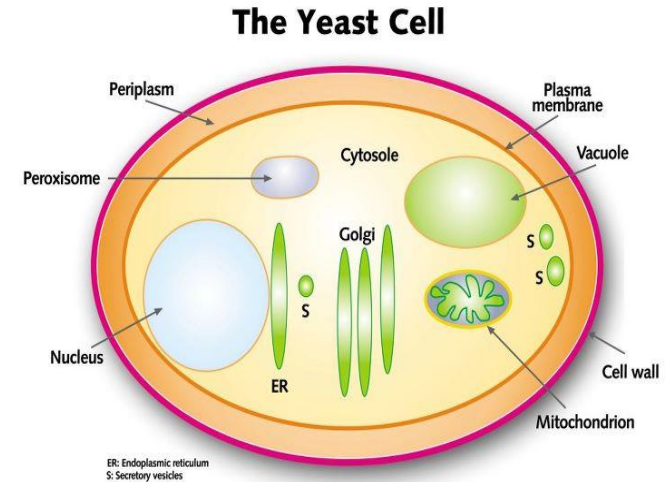
1. апатогене (сапрофити)
2. условно патогене
3. патогене врсте



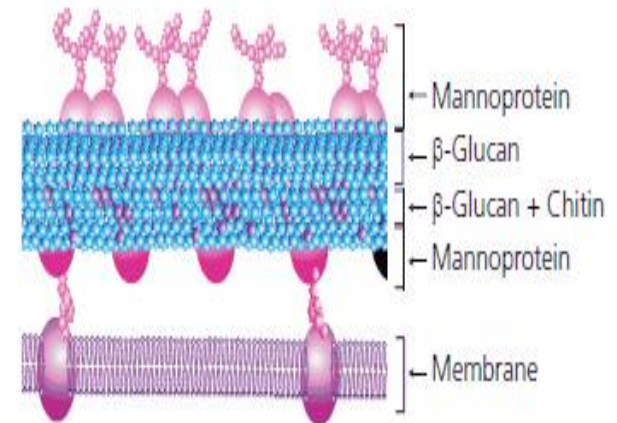
**Мање од 1% узрокује болести људи**  
**Неке гљиве су део нормалне флоре човека**

# Опште карактеристике гљива

- Гљиве су еукариоте са дефинисаним једром окруженим једарном мембраном; ћелијском мембраном; митохондријом; Голџијевим апаратом; рибозомима везаним за ендоплазматски ретикулум; и цитоскелетом са микротубулима и микрофиламентима
- Гљиве имају ћелијски зид који је направљен од хитина, манана и глукана; ћелије сисара немају ћелијски зид, а ћелијски зид бактерија и биљака се значајно разликују од ћелијског зида гљива
- Стероли који чине ћелијску мембрану гљива се углавном састоје од **ергостерола**, док се ћелијска мембрана сисара доминантно састоји од холестерола

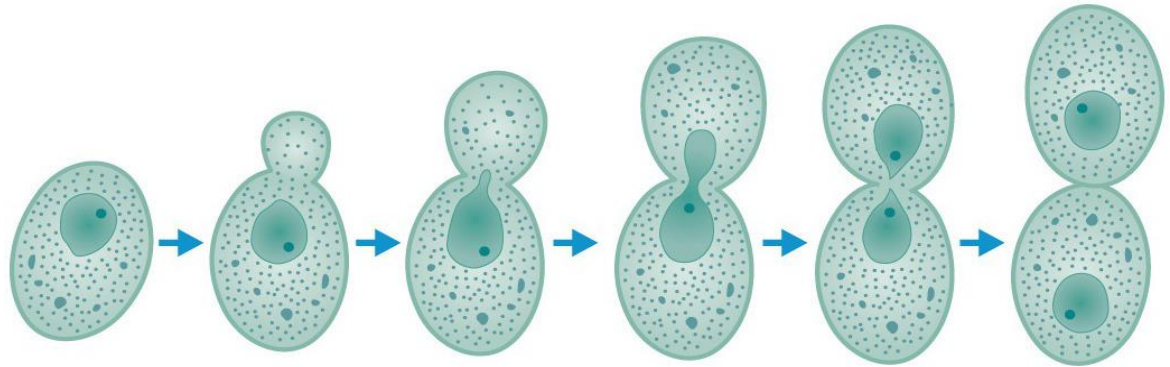


Yeast Cell Wall



# Морфологија гљива - **кваснице**

- Гљиве које изазивају болести људи имају два главна облика (две форме): **једноћелијски облици** названи **кваснице** и **вишећелијски филаментозни облици** звани **плесни**
- Кваснице** су **једноћелијске гљиве** овалног или сферичног облика.
- Већина квасница се деле **пупљењем** (асексуално), а **пупољак** се зове **бластоконидија**

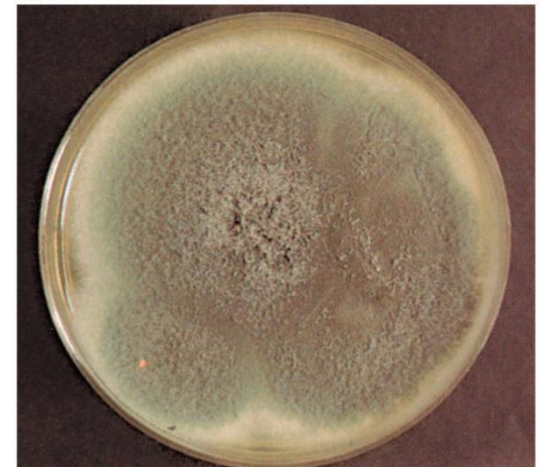
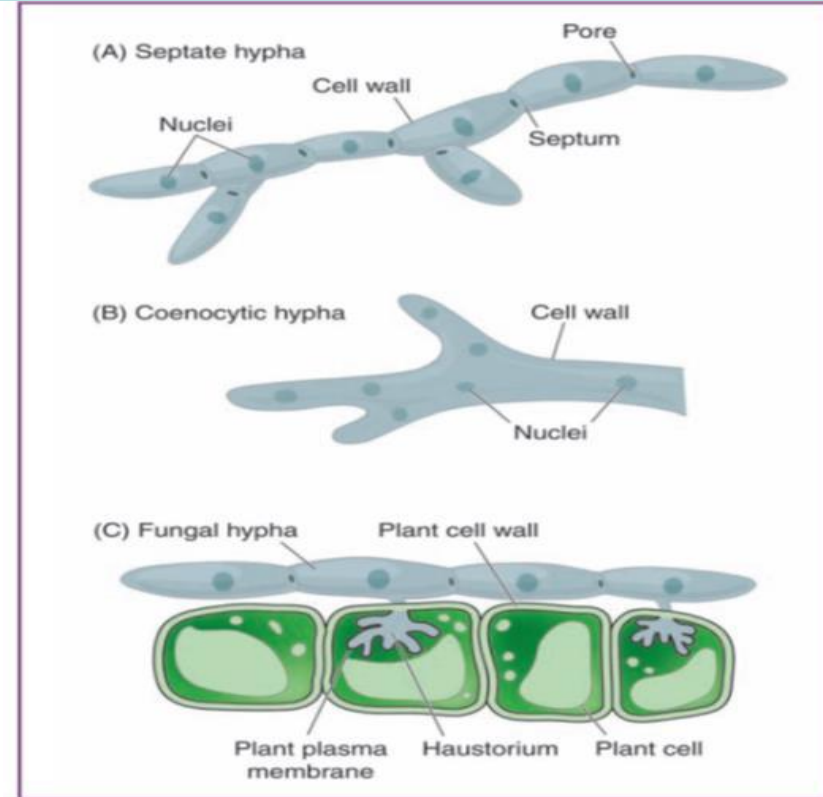


- На агару, кваснице формирају влажне колоније које су сличне, али веће од бактеријских колонија



# Морфологија гљива - **плесни**

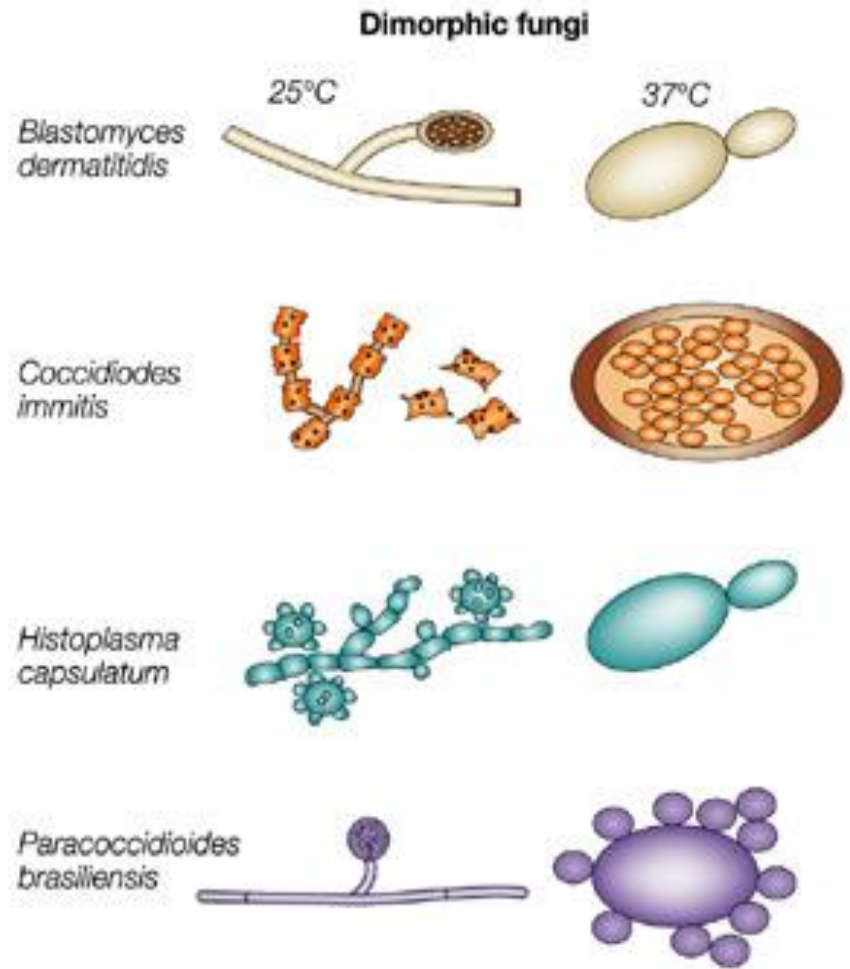
- Плесни расту као микроскопски, рагранати, кончансти филаменти
- Филаменти, обично пречника 2 до 10 микрометара, називају се **хифе**, а маса **хифа** се означава као **мицелијум**
- Хифе су или „**подељене (септатне)**“ или „**неподељене (несептатне)**“ (вишеједарне гљиве без попречних зидова)
- На агару, део мицелијума ураста у агар да обезбеди хранљиве материје за ваздушне хифе да формирају неправилан (енгл. fuzzy) изданак или **бућ** изнад површине агара
- Ваздушне хифе обезбеђују подршку за репродуктивне структуре мицелија





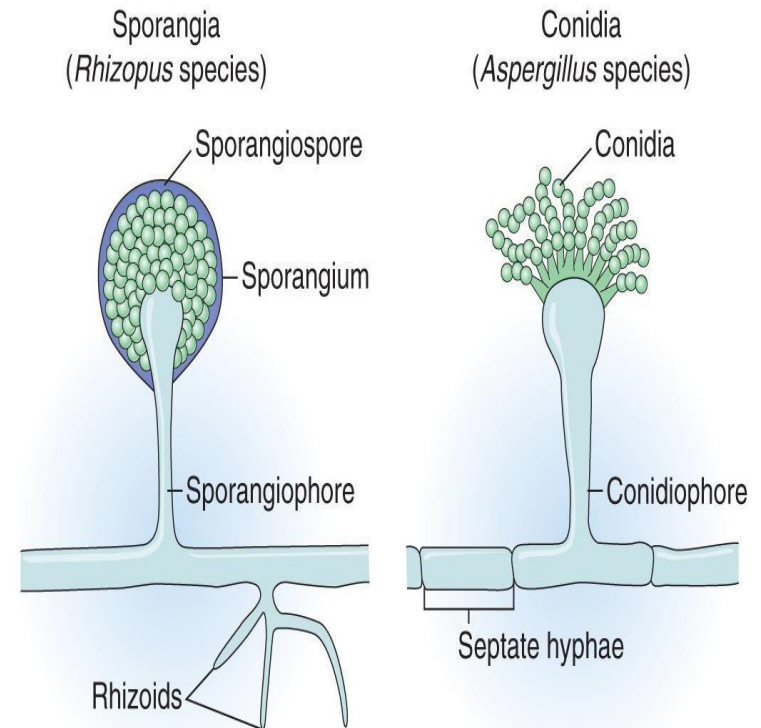
# Морфологија гљива – диморфне гљиве

- Многе патогене гљиве имају оба облика раста и могу постојати као кваснице или плесни
- Овај феномен се назива **диморфизам**, а промена облика се често јавља када слободноживећи организам зарази живог домаћина
- Код већине гљива које изазивају системске инфекције људи, **форма плесни се налази у спољашњој средини, а квасница се налази у ткиву**



# Размножавање гљива

- Гљиве се размножавају асексуално или сексуално
- Асексуалне** репродуктивне структуре се називају **конидије**. Изглед конидија еномрно варира и користи се за идентификацију гљива
- Конидије могу да се формирају на врховима растућих хифа, на специјализованој структури названој **конидиофора**, директно на хифи, или унутар саме хифе
- Сексуална** репродукција се обично одвија кроз настанак **спора** које су често формиране као сложене структуре



Copyright © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

# Гљиве – природно станиште

**Већина гљива живи слободно у окружењу** и људи се са њима сусрећу случајно у току свакодневног живота

- Неколико гљива које су важни патогени људи, расту само у одређеним географским подручјима
- Многе гљиве су убиквитарне и ретко изазивају болести у људи
- Међутим, значајно имунокомпримитовани пацијенти могу развити прогресивну фаталну инфекцију након излагања наизглед безазленим гљивама широко распрострањеним у природи

**Други извор патогених гљива је нормална микрофлора организма.**

Ове гљиве могу да изазову озбиљну дисеминовану инфекцију имунокомпромитованих особа



# Гљивичне инфекције - **микозе**

Гљиве изазивају болести човека или покретањем инфламације или директно, деструкцијом или инвазијом ткива

По својој локализацији гљивичне инфекције могу бити **суперфицијалне (површинске), кожне, поткожне и системске**

- ✘ **Опортунистичке микозе** су узроковане гљивама које изазивају по живот опасне системске болести готово увек само код имунокомпримитованих пацијената
- ✘ **Поткожне микозе** су група гљивичних обољења у којима је захваћена кожа, поткожно ткиво и лимфатици
- ✘ **Суперфицијалне и кожне микозе** су честе гљивичне инфекције ограничене на кожу и структуре коже
- ✘ **Ендемске микозе** су инфекције изазване патогенима који су присутни на одређеном географском подручју. Узроковане су „правим“ патогенима, способним да изазову озбиљне системске инфекције код здравих особа

# Улазак у организам и ширење инфекције

- Инфекција гљивама из спољашње средине
- Инфекција имуносупримираних пацијената
- Значај повреде
- Поремећај нормалне микрофлоре (употреба антибиотика)

Значај имунског система у патогенези гљивичних инфекција:

- фагоцити (хронична грануломатозна болест)
- **целуларни имунски одговор** (пацијенти оболели од AIDS-а)
- улога антитела

Исход инфекције одређује **вирулентност микроорганизма, величина инокулума и стање имунског система домаћина**

Оштећење ткива настаје или као резултат **директне инвазије гљива или ефектима покренутог инфламацијског одговора**

# Дијагноза гљивичних инфекција

## 1. Директна микроскопија

10% калијум-хидроксид се користи да разгради остатке ткива, тако да могу да се посматрају гљиве чији су ћелијски зидови остали нетакнути, или флуоресцентне боје, као што је calcofluor white, која се везује за хитин и служи да истакне ћелијски зид гљивица

## 2. Хистопатологија

Користе се посебне боје за препознавање специфичних морфолошких карактеристика појединих гљива

## 3. Култивација

Неким медицински важним гљивама су потребне недеље да порасту. Тако, се код тешко оболелог пацијента, култивисање користи у циљу потврде дијагнозе, али се не чекају резултати култивисања ни за постављање дијагнозе ни за започињање терапије

## 4. Серологија

Идентификација антитела у серуму на гљивичне антигене је корисна у дијагностици неколико ендемских микоза

## 5. Детектовање антигена и PCR техника

Откривање гљивичних антигена у телесним течностима, урину и серуму се показало као осетљива и специфична метода за дијагнозу неких опортунистичких гљива, као и неколико ендемских микоза

# Терапија гљивичних инфекција

- Све гљивичне инфекције не захтевају лечење
- За оне инфекције које захтевају лечење системским антимикотицима, токсичност је проблем, јер гљиве са ћелијама сисара деле многе метаболичке путеве и структуре које су на мети антигљивичних лекова
- У поређењу са антибиотицима, број ефикасних антигљивичних лекова је прилично мали



# Опортунистичке гљивичне инфекције

# Опортунистичке гљивичне инфекције

Опортунистичке гљиве се не сматрају правим патогенима јер **изазивају болест само у условима ослабљеног имунског одговора**

Већи ризик за обољевање од опортунистичких гљивичних инфекција имају **имуносупримирани пацијенти**

**Остали фактори ризика** су велике ране од опекотина, трауме, инсертовани централни венски катетери, терапија антибиотицима широког спектра, парентерална исхрана, дијабетес, бубрежна инсуфицијенција која захтева дијализу,...

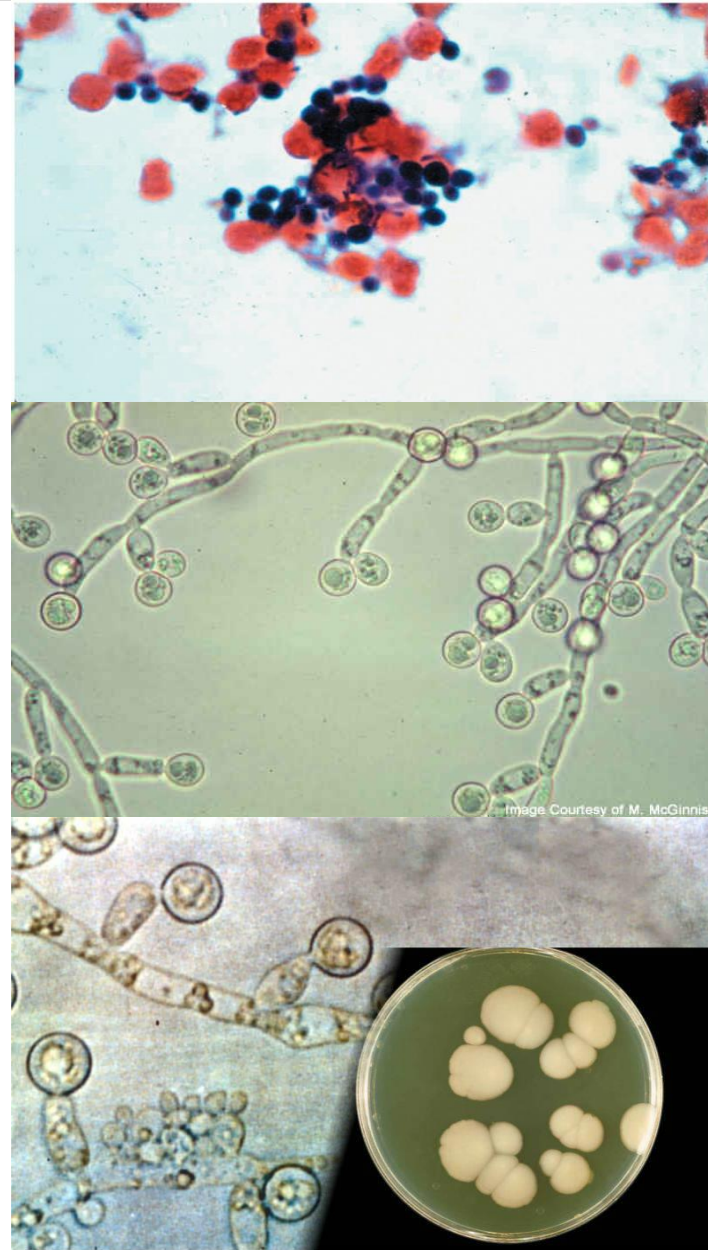
1. **Кандидијаза** (*Candida albicans* и друге *Candida* врсте)
2. **Криптококоза** (*Cryptococcus neoformans*)
3. **Аспергилоза** (*Aspergillus fumigatus* и друге *Aspergillus* врсте)
4. **Мукормикозе** (*Rhizopus*, *Mucor* и друге *Mucorales* плесни)
5. **Пнеумоцистоза** (*Pneumocystis jiroveci*)



# Кандидијаза

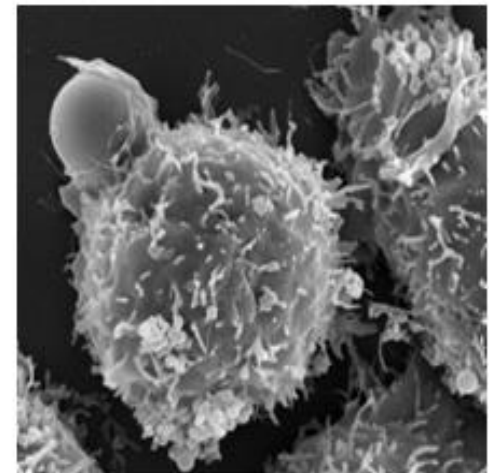
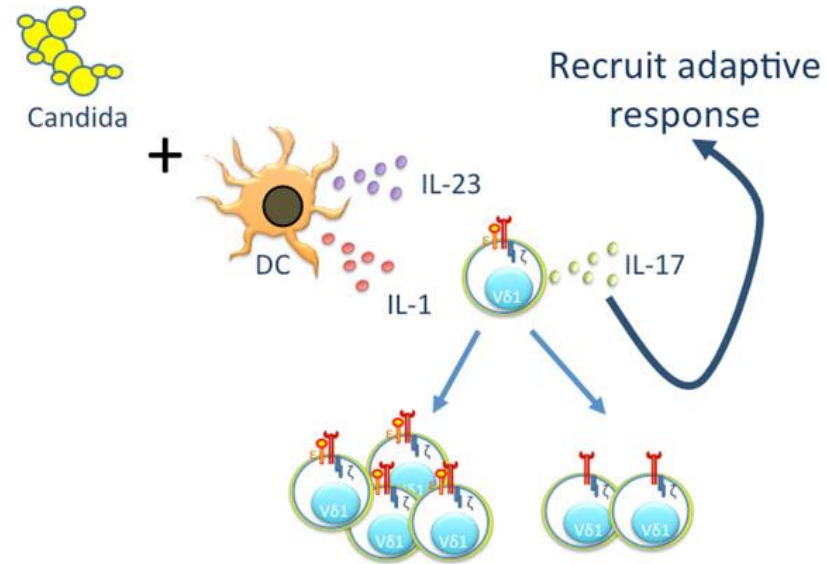
## -основне карактеристике узročника-

- Кваснице округлог или овалног облика које се репродукују формирањем пупољака или бластоконидија
- Имају потенцијал да формирају хифе *in vivo*, што се уочава у инвазивним инфекцијама изазваних неким, али не и свим врстама кандиде
- Најважнији члан рода је *Candida albicans*, која колонизира људе и одговорна је за већину дијагностикованих инфекција
- Друге врсте значајне у клиничкој пракси су *Candida glabrata*, отпорна на неке антифунгалне лекове и *Candida parapsilosis*, чест узročник инфекција повезаних са употребом централног венског катетера
- *Candida*-е колонизују гастроинтестинални тракт, од уста до ректума, вагину и кожу. **Већина инфекција су ендогене** - што значи да потиче од нормалне флоре домаћина
- Ризик: имуносупримирани пацијенти



# Кандидијаза -патогенеза-

- *Candida*-е не изазивају инфекцију уколико је очувана микрофлора. Најчешћи разлози за поремећај нормалне флоре су коришћење антибиотика широког спектра и мацерација коже
- **Поремећај целуларног имунитета** омогућава пролиферацију *Candida* на површини слузница (пацијенти са узнапредовалом HIV инфекцијом и малим бројем CD4+ лимфоцита често развијају орофарингеалну и вагиналну кандидијазу)
- **Неутрофили** спречавају инвазију кроз слузнице и последично ширење инфекције.  
Код неутропеничних пацијената, *Candida*-е се хематогено дисеминују у многе органе, нарочито у очи, бубреге, срце, мозак, јетру и слезину



Neutrophil Phagocytosis of *Candida albicans*

# Кандидијаза

## -клиничка слика-

- **Кандидијаза слuzница** се карактерише присуством адхерентних беличастих плакова на орофарингеалној и вагиналној слuzници. Лезије, често називане **сор**, нису болне
- Пролиферације кандиде у топлим, влажним деловима коже, посебно у препонама и испод дојки се назива **интертригинозна кандидијаза**, а код беба, **пелена осип**
- Дубља ткива нису оштећена, и пацијенти немају дугорочне последице



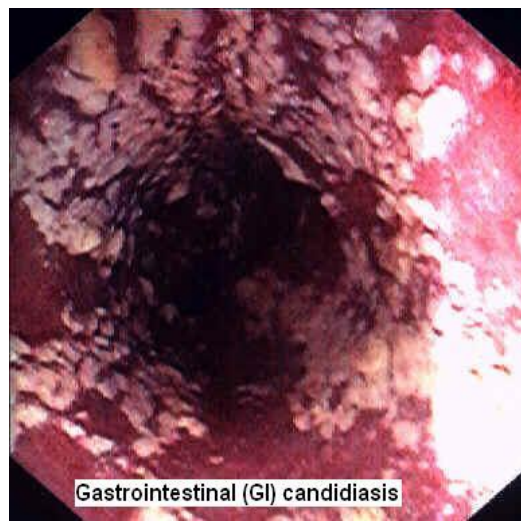
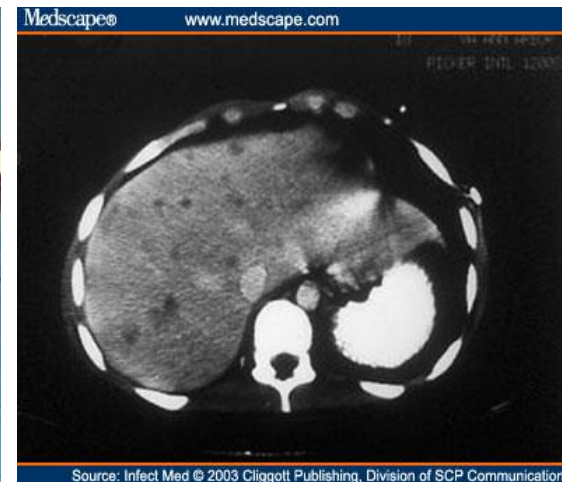
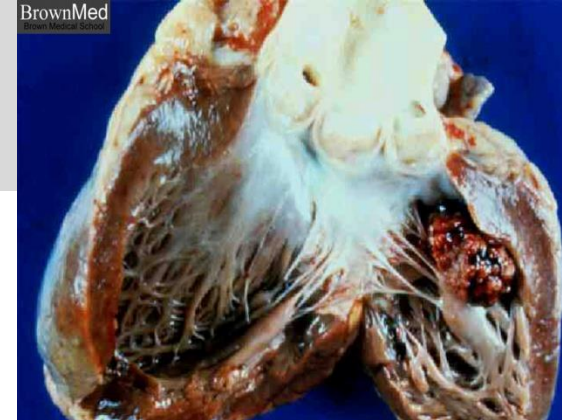
Figure – White, curd-like, discrete plaques are evident on the tongue and palate of this otherwise healthy 3-month-old girl. No diaper rash was noted.



# Кандидијаза

## -клиничка слика-

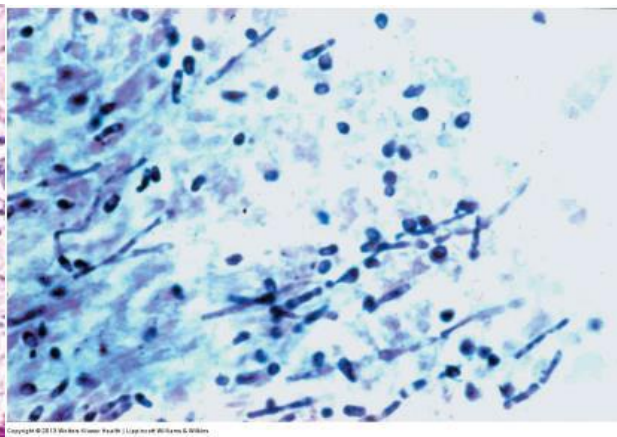
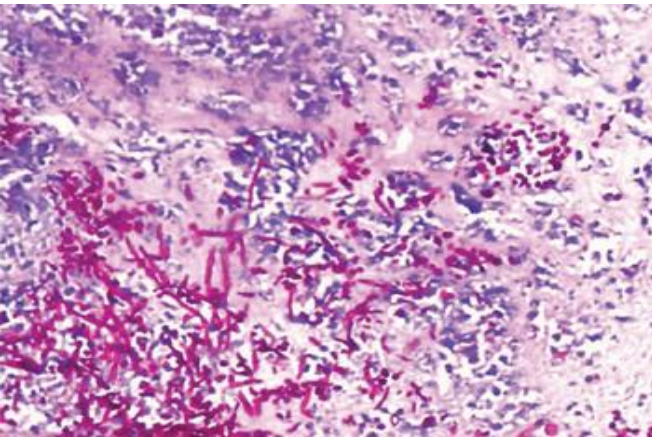
- **Дисеминована инфекција** се може манифестовати као необјашњива грозница, сепса, или дисфункција органа
- **Кандидемија** је понекад једина манифестација ширења инфекције, а клиничке манифестације зависе од тога који су органи инфицирани: **менингитис**, **хориоретинитис** са последичним **витритисом**, **хепатоспленичним апсцесима**, **остеомијелитис кичменог стуба**, **ендокардитис (на вештачким залисцима)**
- Хистопатолошки налаз је један или више **микроапсцеса** у захваћеним органима



Gastrointestinal (GI) candidiasis

# Кандидијаза -дијагноза-

1. Постављање **дијагнозе кандидијазе слузница** је једноставно. Стругање лезија показује пупољке квасница и често псеудохифе (издужене пупољке везане један за други), а у култури узорка расту *Candida*-е
2. **Инвазивну кандидијазу** је теже потврдити. Биопсија инфицираних ткива показује инвазију комбинације кваснице са пупољцима и хифа, што је карактеристично за кандидијазу, док пораст *Candida*-е у култури узорка потврђује налаз
3. *Candida albicans* се може разликовати од осталих врста *Candida*-е јер се за неколико сати уочавају тзв. герминативне цеви (издужени пупољци квасница) у условима када је ова квасница изложена телећем серуму





# Кандидијаза

## -терапија и превенција-

- Кандидијаза слузница и интертригинозна кандидијаза се лече **локално**, применом **антифунгалних масти и прашкова**, међутим, уколико је велика површина слузокоже захваћена могућа је и системска примена антигљивичних лекова. Кандидемија без очигледне дисфункције неког органа се обично лечи минимум 2 недеље.
- **Инвазивне инфекције** треба увек лечити системском применом антигљивичних лекова. У зависности од узрочника, најчешће коришћени лекови су **флуконазол и ехинокандин. Амфотерицин В** се такође користи за лечење инвазивне кандидијазе
- Инвазивна кандидијаза се мора лечити месецима

## ПРЕВЕНЦИЈА

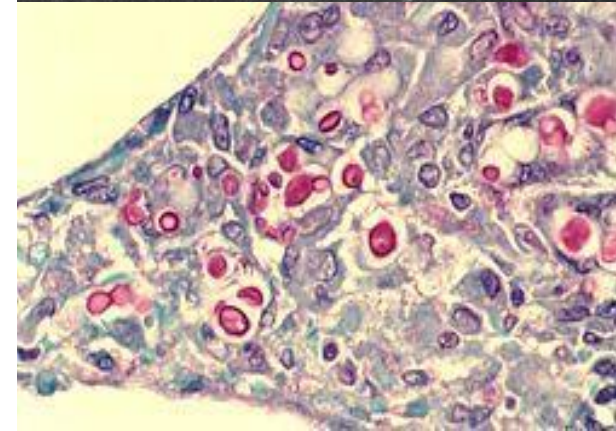
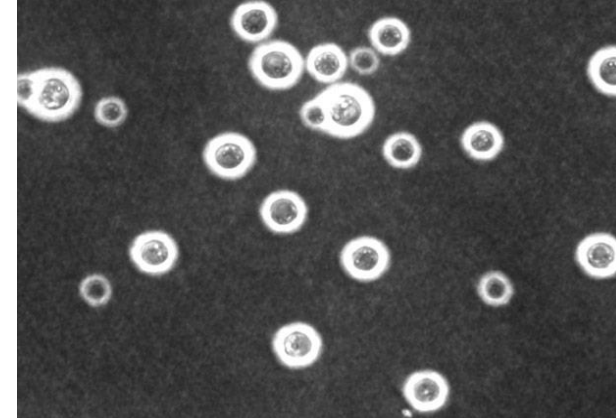
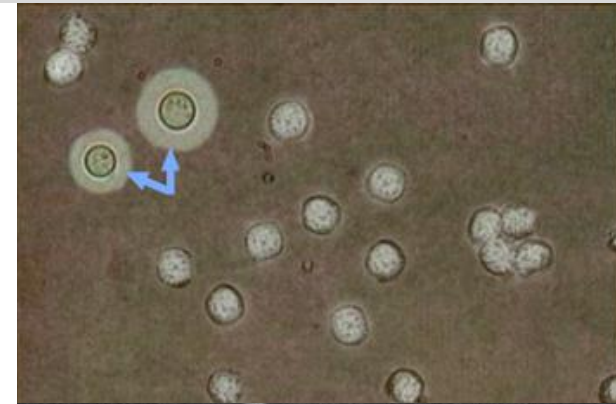
- Инфекције слузокоже оболелих од AIDS-а се може спречити **превентивном применом антигљивичних лекова**, али вишемесечна примена носи ризик за развој резистенције.
- Неутропенични и пацијенти којима су трансплантиране матичне ћелије костне сржи, који имају највећи ризик за настанак дисеминоване кандидијазе, обично превентивно примају азоле
- Интензивна нега: хигијена руку и катетера



# Криптококоза

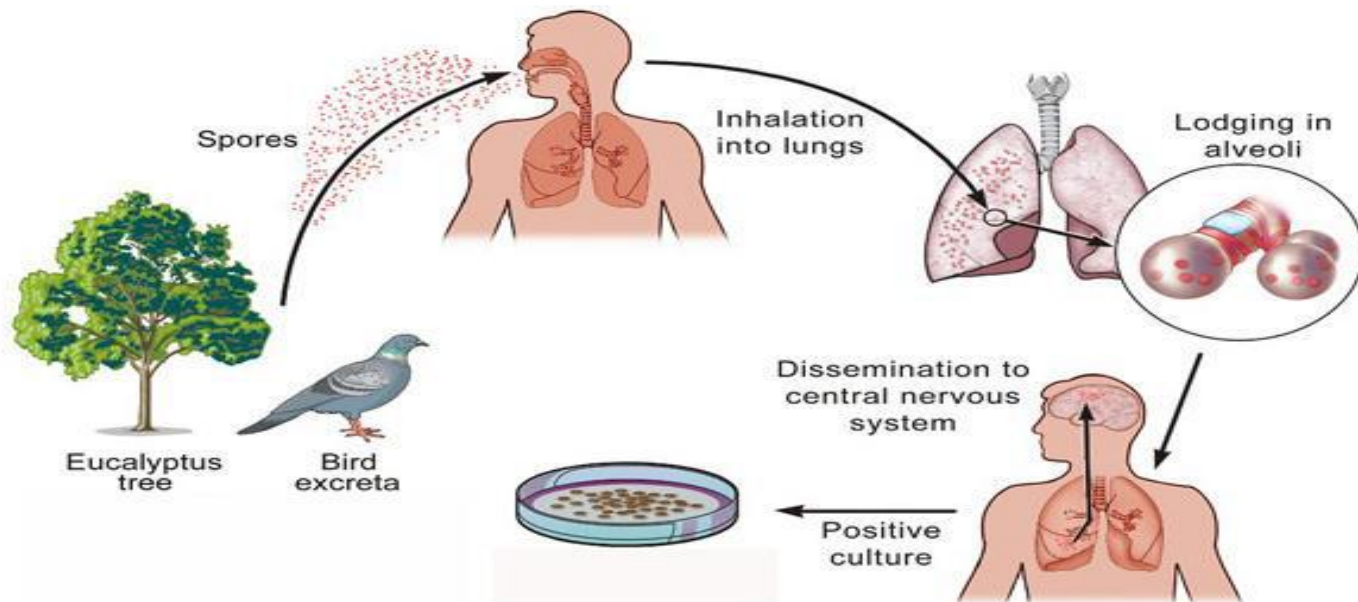
## -основне карактеристике узročника-

- Узрочник криптококоза је квасница из спољашње средине *Cryptococcus neoformans*
- **У ткивима**, али не и у спољашњој средини, **ова квасница је оивичена полисахаридном капсулом**, која је штити од фагоцитозе
- *Cryptococcus gattii* се све чешће наводи као узрок инфекција људи, док друге врсте углавном нису патогене
- *C. neoformans* се може наћи широм света у земљишту контаминираном птичјим излучевинама
- За разлику од већине других опортунистичких гљивица, око 20% пацијената који болују од криптококозе су имунокомпетентни



# Криптококоза -патогенеза-

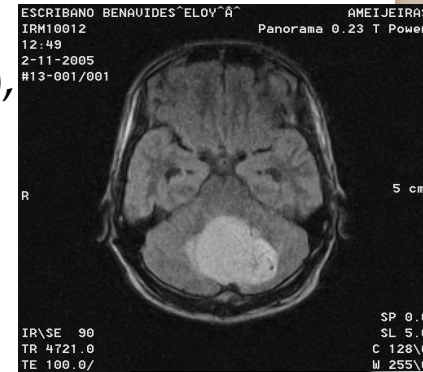
1. **Квасница се инхалира**, одлази у алвеоле, где узрокује инфекције плућа, често без било каквих симптома. У алвеолама, квасница почиње да **ствара полисахаридну капсулу**
2. Неутрофили и макрофаги су важни у иницијалним фазама инфекције, када се кваснице убијају фагоцитозом (**капсула инхибира фагоцитозу**)
3. Продукујући меланин, *C. neoformans* такође повећава своју вирулентност, формирајући једну врсту чвршћег "оклопа" свог ћелијског зида
4. **Целуларни имунитет** је од кључне важности за контролу инфекције
5. Упечатљива карактеристика *C. neoformans*-а је **неуротропизам**



# Криптококоза

## -клиничка слика-

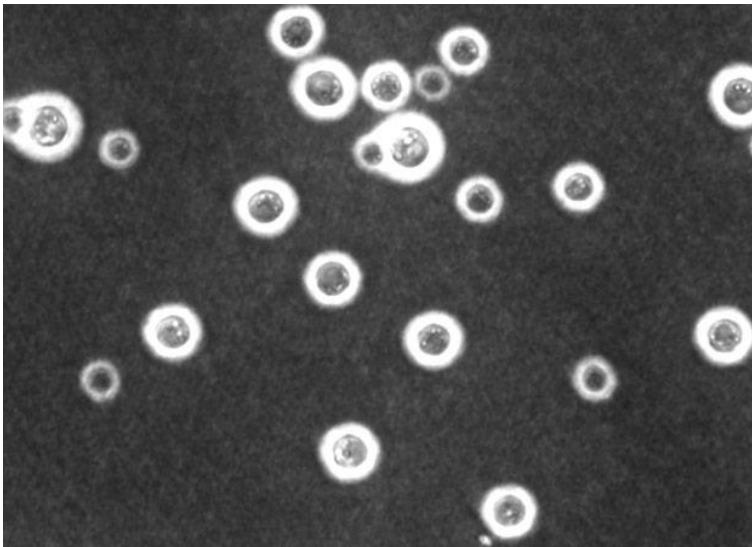
- **Менингитис** (субакутан или хроничан) који се може јавити код пацијената са криптококозом указује на хематогено ширење узрочника из асимптоматског фокуса плућне инфекције
- **Симптоми:** главобоља која се погоршава како време пролази (данима и недељама), грозница, дисфункција кранијалних нерава и промена менталног статуса
- **Дисеминација** је уобичајена код оболелих од AIDS-а, код којих се може манифестовати менингитисом удруженим са **дифузним инфилтратима у плућима, лезијама на кожи и распрострањеним инфекцијама висцералних органа**





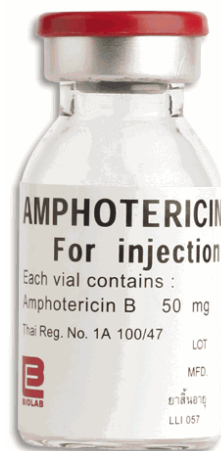
# Криптококоза -дијагноза-

- Анализа ликвора након урађене лумбалне пункције (инкапсулиране кваснице које пупе)
- У ликвору се типично уочава доминантно присуство лимфоцита, висок садржај протеина и смањена концентрација глукозе
- Детекција антигена полисахаридне капсуле у ликвору и серуму
- *C. neoformans* расте на многим врстама агар медијума за само неколико дана и лако се идентификује у клиничким лабораторијама



# Криптококоза -терапија-

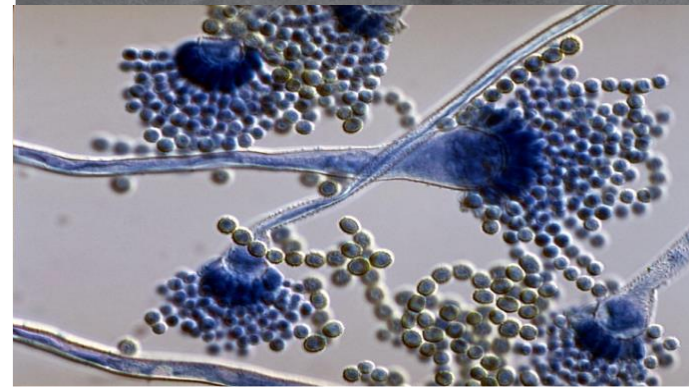
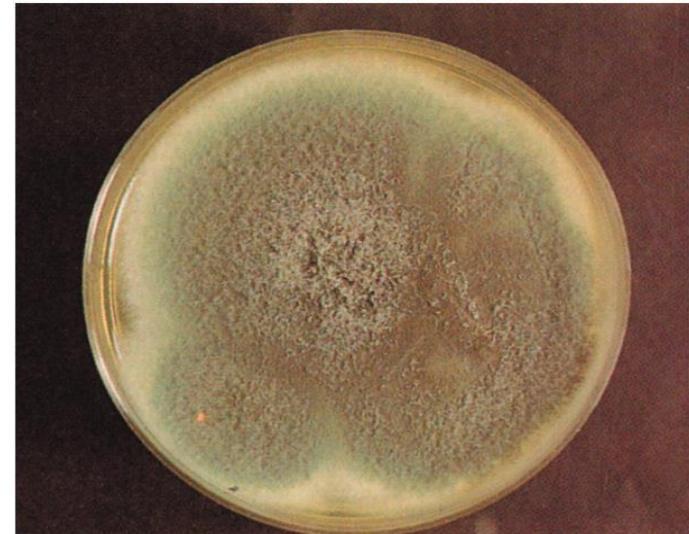
- Иницијални третман менингитиса чији је изазивач *C. neoformans* је комбинација амфотерицина В и флуцитозина у трајању од неколико недеља, након чега следи консолидациона терапија флуконазолом у трајању од најмање неколико месеци
- Неки пацијенти са поремећајем целуларног имунитета захтевају доживотну терапију флуконазолом у циљу превенције поновне појаве инфекције
- Други клинички облици криптококозе, као што су плућне инфекције, често могу бити лечене флуконазолом као примарном терапијом
- Не постоје прописани профилактички режими за криптококозу за оболеле од AIDS-а или за друге ризичне групе



# Аспергилоза

## -основне карактеристике узročника-

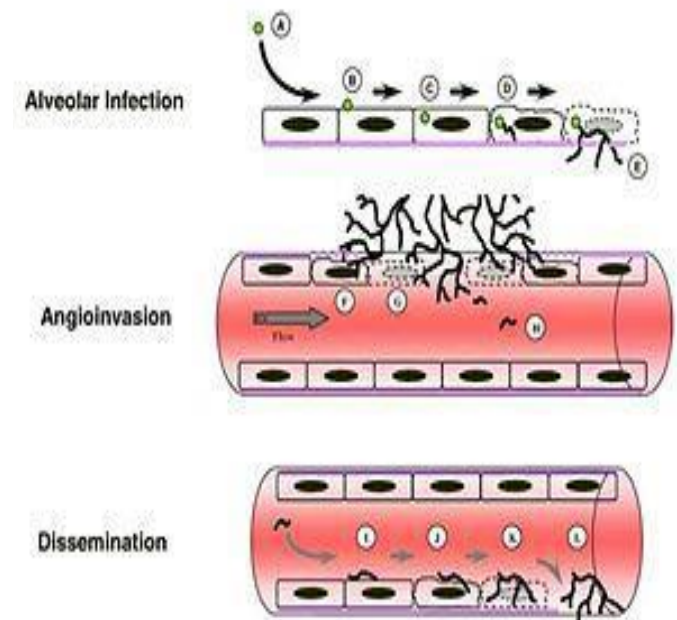
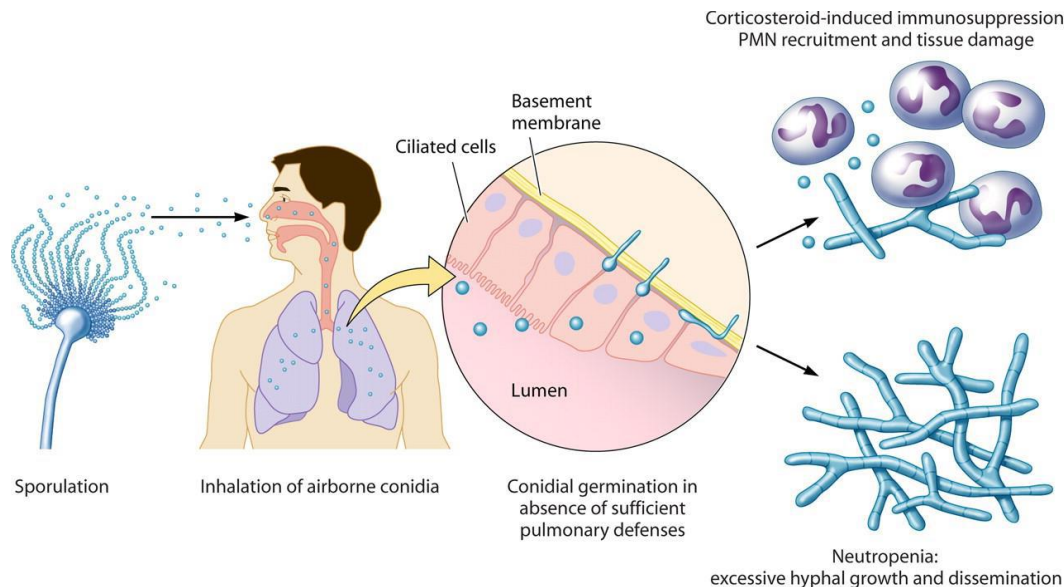
- *Aspergillus* гљиве формирају мицелије септатних хифа и **репродукују се формирањем конидија на конидиофорама**
- Главне врсте су патогени *Aspergillus fumigatus* и *Aspergillus flavus*, али постоје и стотине других врста у окружењу које се међусобно разликују по уређењу конидија на конидиофорама
- Нису део нормалне флоре човека
- Убиквитарне су, има их у земљишту, ђубриву и распадним продуктима вегетације
- Ризик: неутропенични и имунокомпримитовани пацијенти





# Аспергилоза -патогенеза-

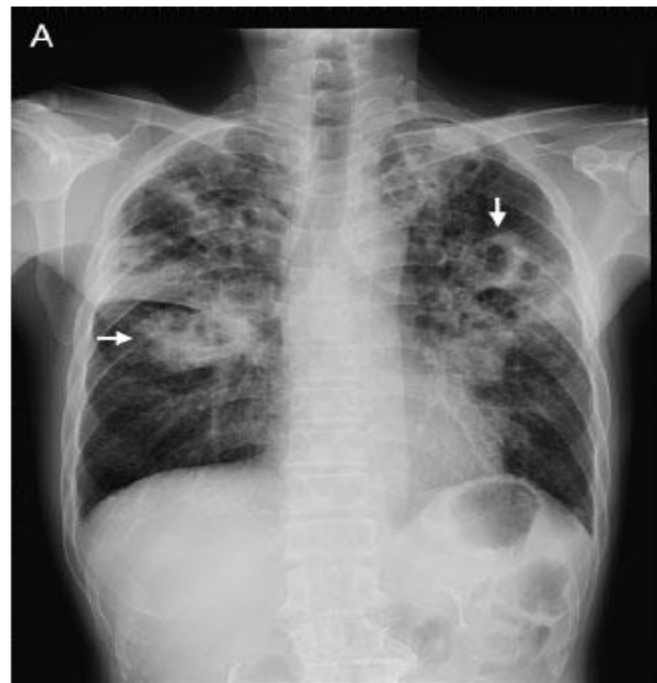
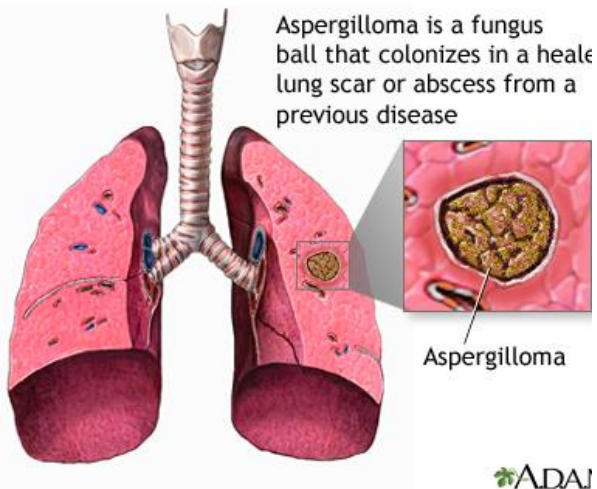
- Конидије се удишу, герминација конидија у хифе, које потом инвадирају ткива
- **Неутрофили и макрофаги** играју најважнију улогу у одбрани
- Макрофаги плућа фагоцитишу и убијају конидије које су ушле у алвеоле, али нису у стању да убију хифе
- Неутрофили се линеарно распоређују дуж хифа и луче реактивне медијаторе кисеоника који убијају гљивице
- Ни антитела, ни Т лимфоцити не играју главну улогу у одбрани домаћина
- ***Aspergillus* гљивице су ангиоинвазивне**, хифе инвадирају ткива кроз зидове крвних судова изазивајући **инфаркт ткива, хеморагију и некрозу**



# Аспергилоза

## -клиничка слика-

- Аспергилоза се готово увек најпре манифестује као **инфекција плућа или синуса**
- Клиничке манифестације **инвазивне плућне аспергилозе** су грозница, плеуритични бол у грудима, кашаљ, хемоптизије и диспнеја
- Акутни бол у пределу лица је знак **инвазије синуса**
- Радиографија грудног коша и компјутеризована томографија показују мултипле нодуле у плућима, хеморагију око нодула, и кавитацију (некроза)



# Аспергилоза

## -клиничка слика-

- **Дисеминација инфекције** је уобичајена због склоности ових гљива да изврше инвазију крвних судова
- Уобичајене клиничке манифестације дисеминоване аспергилозе су **некротичне лезије на кожи** и **апсцес мозга** који се манифестује као мождани удар, епилептични напади или промене менталног статуса
- На аутопсији, већи број хеморагичних инфаркта и апсцеса се може наћи у многим органима



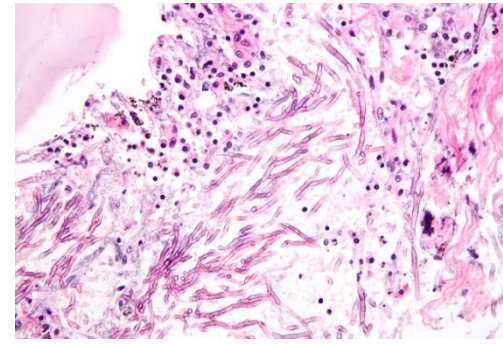
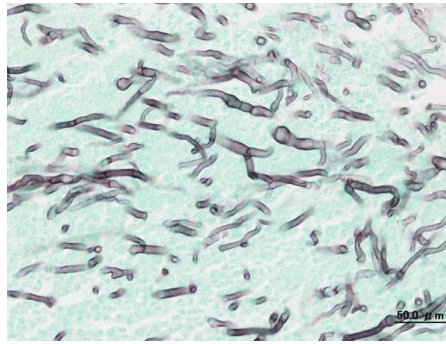
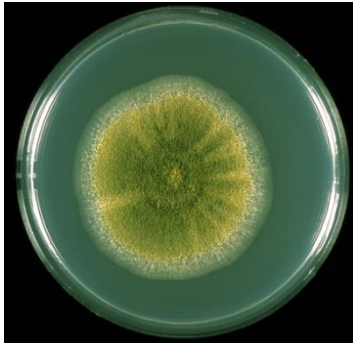


# Аспергилоза

## -дијагноза и терапија-

### Дијагноза

- *Aspergillus* врсте добро расту на *Sabouraud* агару за неколико дана
- Главни проблем у дијагностици је разликовање контаминације од инфекције овим убиквитарним гљивама
- Биопсија ткива је важна да документује инвазију ткива, али није специфична за *Aspergillus*



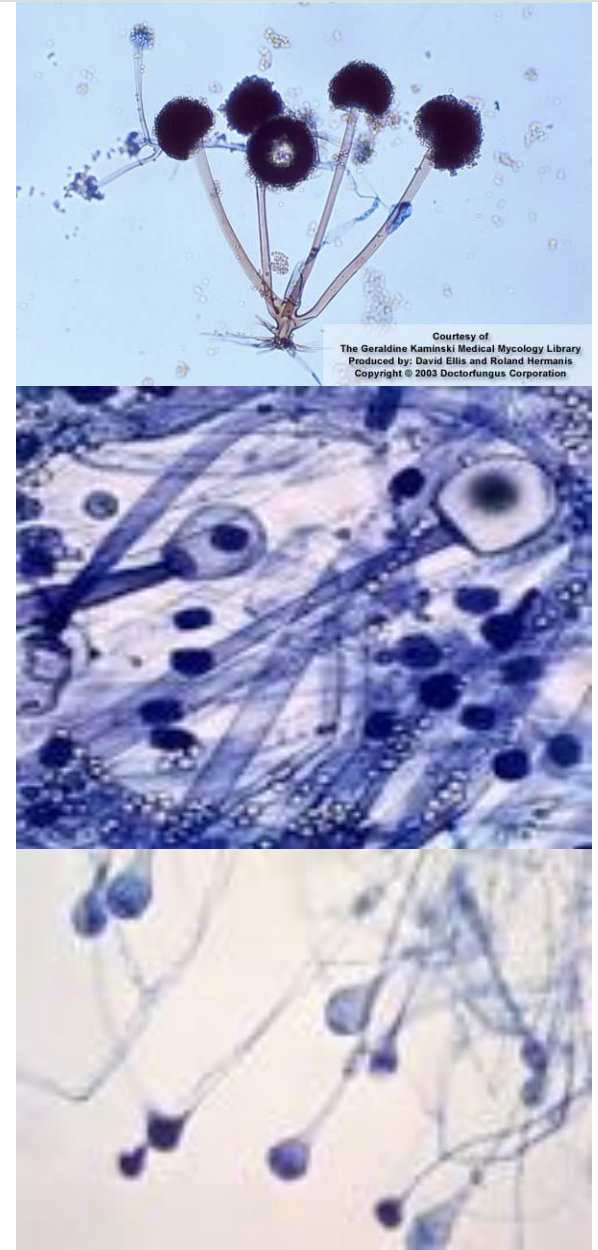
### Терапија и превенција

- Лек избора за инвазивне аспергилозе је вориконазол, али се у неким случајевима користе и амфотерицин В или ехинокандин
- Код високо-ризичних пацијената емпиријско лечење често започиње на основу клиничких манифестација и налаза компјутеризоване томографије
- Превенција у високоризичних пацијената - смањење изложености овим гљивицама
- Профилакичка примена антигљивичних лекова (вориконазол или посаконазол) (примаоци матичних ћелија)

# Мукормикозе

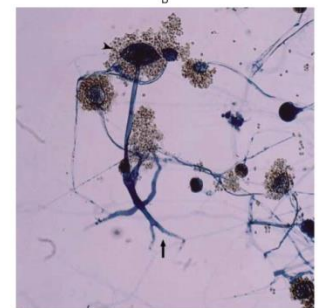
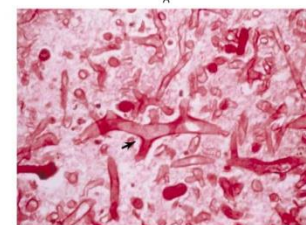
## -опште карактеристике узročника-

- *Mucorales* су плесни које се разликују од *Aspergillus* врста зато што су им хифе шире и имају мало или нимало септи, али су налик Аспергилус гљивама због својих ангиоинвазивних својстава
- Главни патогени из ове групе су гљивице из рода *Rhizopus* и *Mucor*
- Ризик за обољевање од ових гљивица имају **имунокомпримитовани пацијенти** и **дијабетичари** (због негативних ефеката ацидозе на хемотаксу и фагоцитозу неутрофила)



# Мукормикозе

- Најчешћа клиничка манифестација код дијабетичара је **рино-орбитално-церебрална мукормикоза**, током које се гљивице шире од ноздрва ка синусима, непцу, орбитама и меким ткивима лица, а затим инфекција може да захвати и каврнозни синус и мозак
- **Плућна и дисеминована инфекција** се чешће јавља код оболелих од леукемије, услед неутропеније, а клинички имитира инвазивну аспергилозу
- Лечење мукормикозе подразумева примену **амфотерицина В** и **агресивно хируршко отклањање инфицираног и некротичног ткива**

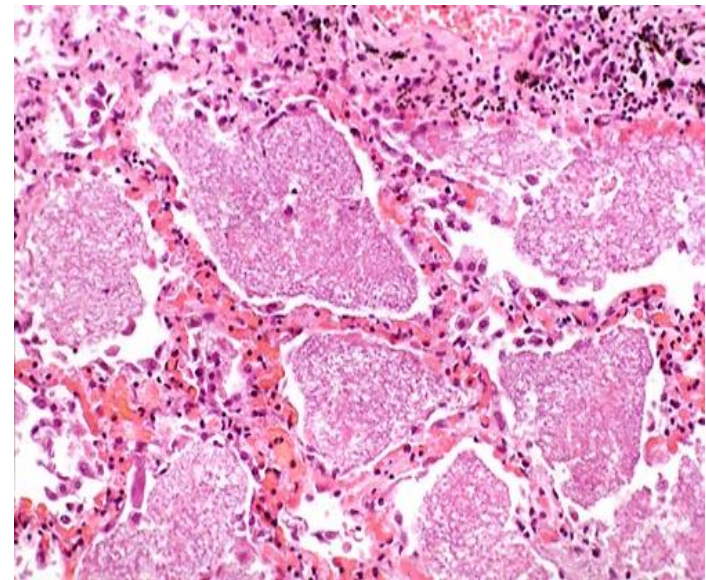
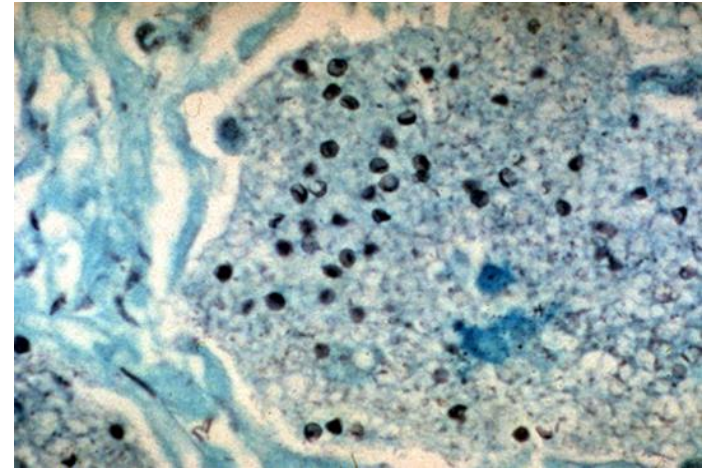




# *Pneumocystis jiroveci*

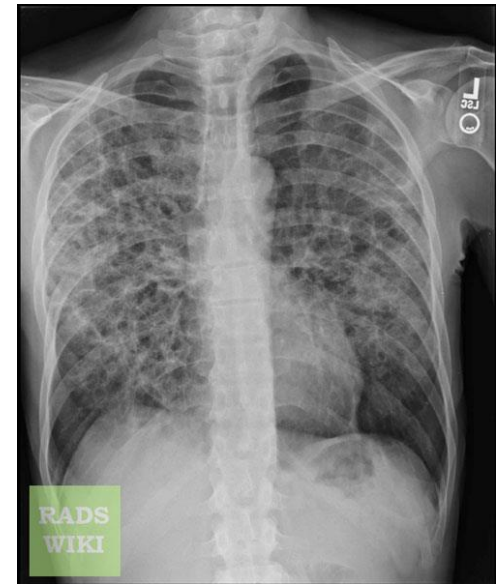
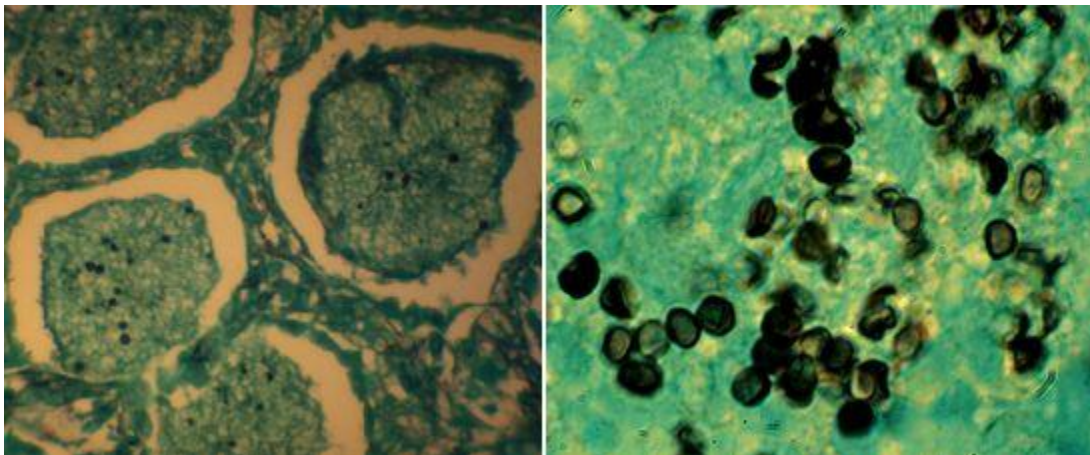
## Пнеумоцисто́за

- *Pneumocystis jiroveci* се вероватно уноси у организам **инхалацијом из спољашње средине**, али његова еколошка ниша није пронађена
- Већина људи се вероватно инфицира рано у животу, али се болест манифестује тек у условима имуносупресије
- Најчешћи фактор ризика је **дефицијенција целуларне имуности**, што се демонстрира чињеницом да је **пнеумонија** чији је изазивач *Pneumocystis jiroveci* била најчешћа опортунистичка инфекције оболелих од AIDS-а пре појаве анти-HIV терапије
- *P. jiroveci* се веома ретко среће изван плућа. Хистопатолошки, алвеоле су испуњене пенастим протеинским садржајем, десквамираним ћелијама алвеола и гљивицама



# Пнеумоцистоза

- Клиничке манифестације инфекције су **диспнеја, суви кашаљ** и **замор**, са или без благо повишене температуре
- Радиографија грудног коша показује **билатералне дифузне инфилtrate**, а хипоксемија, која може бити тешка, је скоро увек присутна
- Дијагноза: детекција *P. jiroveci* „сребрним бојама“, директном имунофлуоресценцијом или PCR анализом узорка добијеног бронхоалвеоларном лаважом или биопсијом
- **Лек избора:** триметоприм/сулфаметоксазол, који је веома ефикасан и у профилакси високоризичних пацијената



# Гљивичне инфекције коже, поткожног ткива и деривата коже

# Гљивичне инфекције коже, поткожног ткива и деривата коже

- Споротрихоза (*Sporothrix schenckii*)
- Мицетоми и Хромобластомикоза (Један од могућих узрочника је *Madurella micetomatis*)
- Инфекције дерматофитима (*Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton*)
- Суперфицијалне микозе (*Malassezia*)



# Споротрихоза

## -опште карактеристике узрочника-

- *Sporothrix schenckii* је диморфна гљива
- У спољашњој средини, *S. schenckii* постоји као плесни чије хифе продукују мале конидије које су инфективна форма
- На температури тела прелази у форму кваснице
- Налази се у земљишту, маховини, трулом дрвећу и вегетацији широм света
- Улази у организам кроз повреду на кожи
- Ризичне групе: шумари, пољопривредници и баштовани



# Споротрихоза -патогенеза-

- Гљивица се инокулише у кожу или поткожно ткиво убодом трња, иверје, или неког другог оштрог растиња
- Гљивице могу dospети у организам и након огреба инфицираних животиња или чак и миловањем мачака које имају улцерисане лезије
- **Већина инфекција се уочава на горњим екстремитетима или лицу**
- **Ретко** се гљивица, преко аеросоли, инхалацијом уноси у организам када настаје **плућна споротрихоза**



# Споротрихоза

## -клиничке манифестације-

- Споротрихоза је **обично локализована инфекција** са неколико системских симптома
- **На примарном месту инокулације**, током неколико недеља се развија **безболна или мало болна нодуларна лезија која накнадно улцерише**
- Код неких пацијената, једна лезија на кожи је једина манифестација инфекције (**кожна споротрихоза**), и нема даљег ширења инфекције
- Код других појављују се већи број чворића распоређених дуж лимфатика који дренира садржај са места инокулације узрочника (**лимфокутана споротрихоза**)
- Лезије углавном пролазе, уз незнатне ожиљке, након антигљивичне терапије
- Код **имунодефицијентних пацијената**, посебно оболелих од AIDS-а, може се јавити **дисеминована кутана и / или по живот опасна инфекција висцералних органа**
- Остеоартикуларна и споротрихоза плућа се често јављају код алкохоличара и значајно утичу на оштећење резидуалног ткива



# Споротрихоза -клиничке манифестације-



Copyright © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins



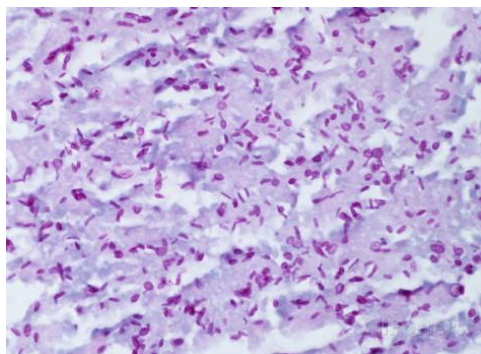
© AAP



# Споротрихоза -дијагноза и терапија-

## Дијагноза:

- **Биопсију кожних лезија или субкутаних нодула** треба радити ради узимања узорак за културу и хистопатолошки преглед
- Карактеристичан налаз је **присуство грануломатозног запаљења**
- **Изолација узрочника** у култури је најпоузданији дијагностички тест



## Терапија:

- Споротрихоза ретко пролази без антигљивичне терапије. Лек избора је **итраконазол** све док се лезије у потпуности не санирају, обично 3 до 6 месеци
- За ретке случајеве остеоартикуларне, плућне или дисеминоване споротрихозе, започиње се лечење **амфотерицином В**, па се једну до две године лечење наставља итраконазолом
- Имунодефицијентни пацијенти можда доживотно морају узимати итраконазол

# Мицетоми и Хромобластомикоза

- Мицетоми су хроничне инфекције које карактерише појава нодула, захваћеност синуса и присуство видљивих гроздастих маса састављених од колонија микроорганизама
- Најчешће их изазивају плесни из земљишта, као што је *Madurella micetomatis*, која се инокулише кроз кожу
- Хромобластомикоза се карактерише присуством хроничних нодуларних, брадавичастих лезија изазваних различитим браон-црно-пигментисаним плеснима из земљишта које се инокулишу кроз кожу
- Мицетоми и хромобластомикозе се углавном јављају на доњим екстремитетима код људи који живе у тропским руралним подручјима

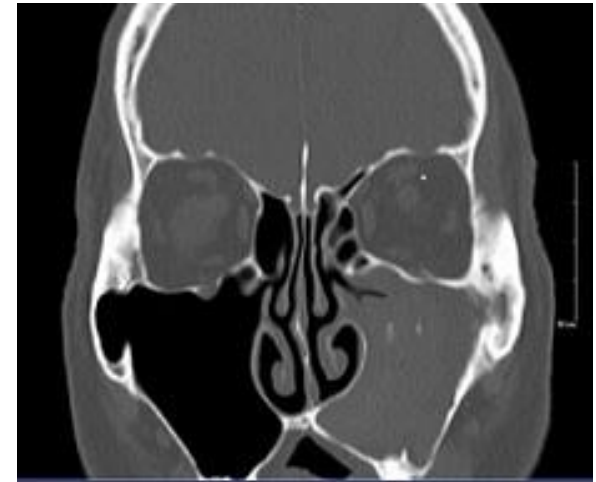


# Мицетоми и Хромобластомикоза

## Мицетоми



Copyright © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins



## Хромобластомикоза



Copyright © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins



Chromoblastomycosis caused by *F. pedrosoi*

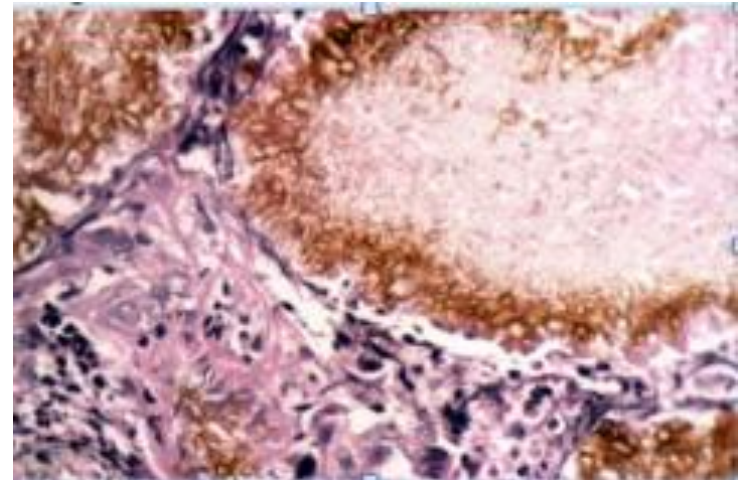
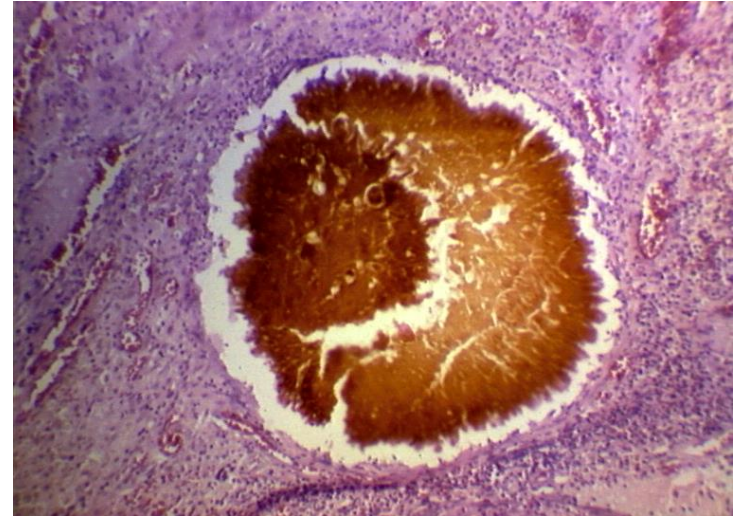


# Мицетоми и Хромобластомикоза

У ткивима, гљивице се виде као **пигментисане, септатне структуре дебелих зидова, назване склеротична тела**

## Лечење:

- **Итраконазол** је понекад корисна, али ретко ефикасна терапија
- **Хируршки дебридман** малих лезија је ефикасан метод лечења, док проширена инфекција може захтевати и ампутацију захваћеног екстремитета



# Инфекције дерматофитима -опште карактеристике узрочника-

Три рода дерматофита, *Microsporum*, *Trichophyton* и *Epidermophyton* изазивају инфекције људи

Инфекције се називају *tinea*-е (латинска реч за црва-због изгледа лезије) у комбинацији са латинским речима за инфицирани део тела:

*Tinea capitis* (глава)

*Tinea pedis* (стопало)

*Tinea corporis* (тело)

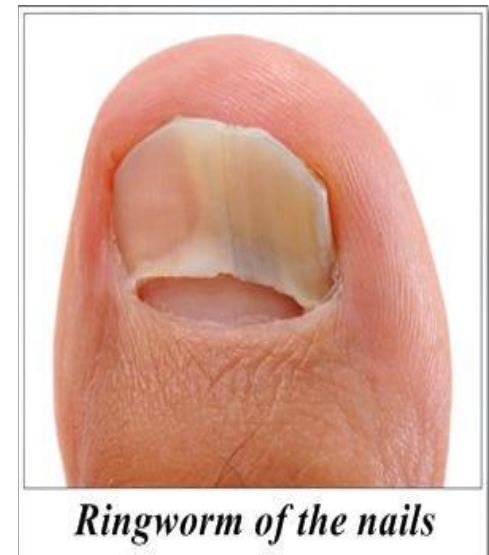
*Tinea cruris* (препоне)

*Tinea unguium* (нокти) или **Онихомикоза**

- Неке од ових гљивица расту у земљишту, док се остали налазе у асоцијацији са животињама, посебно псима и мачака, а остали се налазе скоро искључиво у асоцијацији са људима
- Директан контакт је обично потребан за пренос ових гљивица

# Инфекције дерматофитима -патогенеза-

- Да би дошло до инфекције човек мора да дође у контакт са гљивицом и да има озледе на кожи, тако да релативно авирулентни микроорганизми могу ући у тело
- Мацерација ткива, нарочито уобичајена у стопалима и препонама, значајно може да допринесе развоју инфекције
- Дерматофити се шире кроз *stratum corneum*, али ретко инвадирају дермис
- **Прстенаст облик** који је карактеристичан за лезије изазване дерматофитима је резултат раста микроорганизма ка споља, по **центрифугалном обрасцу**
- Вијабилне гљивице се налазе на маргини, ободу лезије. Централни део лезије обично садржи мало или нимало вијабилних гљивица
- Инвазија ноктију овим гљивицама започиње са бочних ивица или са површних делова нокатне плоче, а затим се шири кроз нокат
- Када је стабљика длаке инфицирана, гљивице се налазе или у или око стабла длаке
- **Кератиназе и манани** (полисахариди ћелијског зида), присутни код дерматофита могу да играју улогу у **инвазији кератинизујућих ткива**





# Инфекције дерматофитима

## -клиничка слика-

*Tinea-e* се јављају на различитим анатомским местима:

- *Tinea cruris*, *Tinea pedis* и **Онихомикоза** су уобичајене код одраслих
- *Tinea capitis* најчешћа код деце (3-7 година старости)

*Tinea capitis* се манифестује се јасно ограниченим подручјима ољуштене коже на којима су длаке прекинуте одмах изнад коже





# Инфекције дерматофитима

## -клиничка слика-

- *Tinea corporis* се манифестује јасно ограниченим, пруритичним десквамираним деловима коже које се повлаче (пролазе) од центра ка периферији како се лезија шири
- Често је присутна једна или више малих лезија, али у ретким случајевима и велике површине коже тупа могу бити захваћене



# Инфекције дерматофитима

## -клиничка слика-

- *Tinea cruris* се манифестује као пруритични еритематозни осип, са десквамацијама у пределу препона
- *Tinea pedis* (атлетско стопало) се манифестује фисурама између прстију уз десквамацију коже и пруритичан осип бочних делова стопала и табана.
- Нокти заражени дерматофитима постају дебели, безбојни, подигнутог корена (онихолиза)

*Tinea cruris*



*Tinea pedis*



*Onychomycosis*



# Инфекције дерматофитима -дијагноза и терапија-

## Дијагноза:

- Гребанем треба узети узорак са инфицираног подручја (са ивице кожных лезија) и посматрати га под микроскопом после третмана са калијум-хидроксидом
- Присуство хијалина, септатних, разгранатих хифа потврђује дијагнозу инфекције дерматофитама, али је култивисање неопходно да се идентификују специфични микроорганизми

## Терапија:

- *Tinea*-е обично реагују на лечење антигљивичним кремама и лосионима, укључујући толнафтате, алиамине и азоле
- Изузетак је онихомикоза, која увек захтева системску примену антигљивичних лекова у трајању од најмање 3 до 4 месеца
- Рецидиви се по правилу јављају код *Tinea-e pedis* и *Tinea-e cruris*. Рана примена антигљивичних лекова, код појаве првих знакова релапса, држи инфекцију под контролом



# Суперфицијалне микозе

- Практично свим одраслим особама је stratum korneum колонизован квасницом *Malassezia furfur*. Обично нема симптома ове колонизације
- Међутим, ова гљивица може изазвати **себороични дерматитис**, који се карактерише пруритичним, еритематозним десквамацијама и масним перутањем коже у пределу обрва, бркова и темена
- Такође узрокује *Tinea-у versicolor (Pityriasis versicolor)*, која се обично појављује на грудима и врату, као хипопигментисана или хиперпигментисана поља десквамације уз благо перутање коже
- Суперфицијалне микозе се лече антигљивичним кремама или шампонима





# Ендемске микозе

# Ендемске микозе

Јављају се у географски ограниченим областима

Узрочни ендемских микоза су:

- **диморфне гљиве**, постоје у окружењу као плесни, односно у људима као кваснице или сферуле
- **прави патогени** јер могу да заразе здраве људе, а не само имунокомпримитоване појединце

1. **Хистоплазмоза** (*Histoplasma capsulatum*)

2. **Бластомикоза** (*Blastomyces dermatitidis*)

3. **Кокцидиомикоза** (*Coccidioides immitis* и *Coccidioides posadasii*)

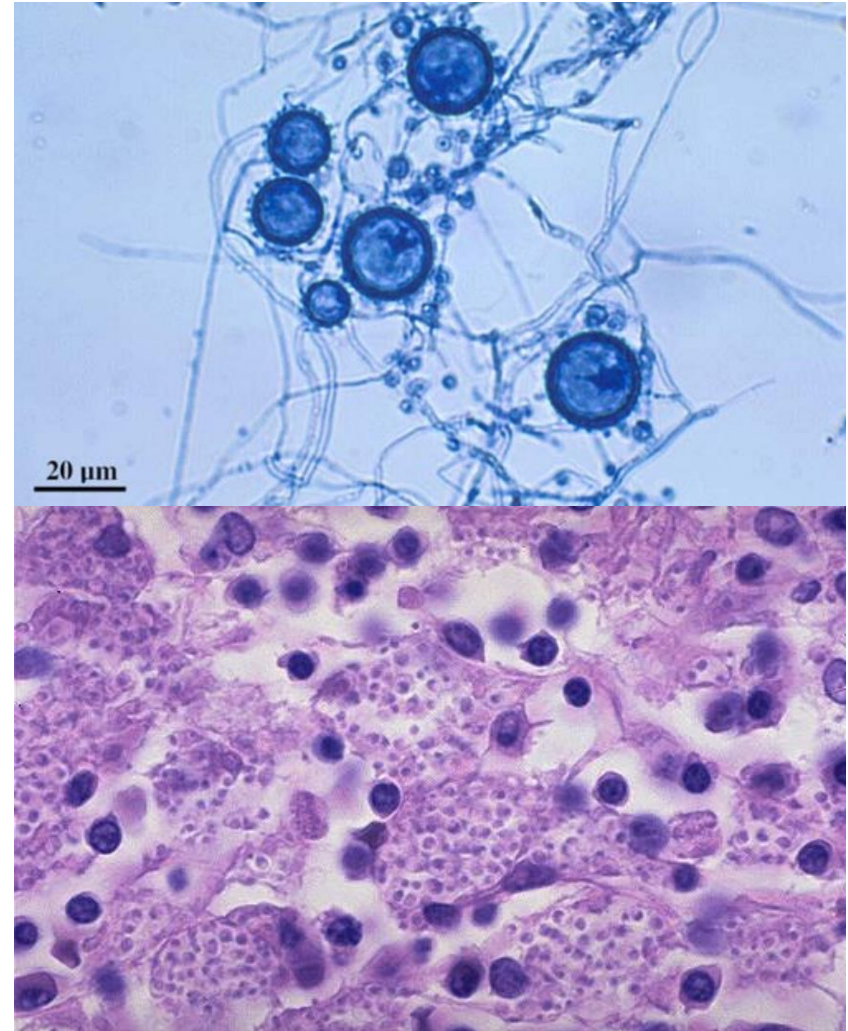
4. **Паракокцидиомикоза** (*Paracoccidioides brasiliensis*)

5. **Пеницилиоза** (*Penicillium marneffeii*)

# Хистоплазмоза

## -опште карактеристике узročника-

- *Histoplasma capsulatum* је **диморфна гљива** која у спољашњој средини постоји као плесни који производи макро(туберкулиране) конидије и микроконидије, инфективне форме
- **У телу**, на 37°C, *Histoplasma capsulatum* **прелази у форму кваснице**, за коју се раније погрешно мислило да има капсулу (отуда и назив за ову гљиву)

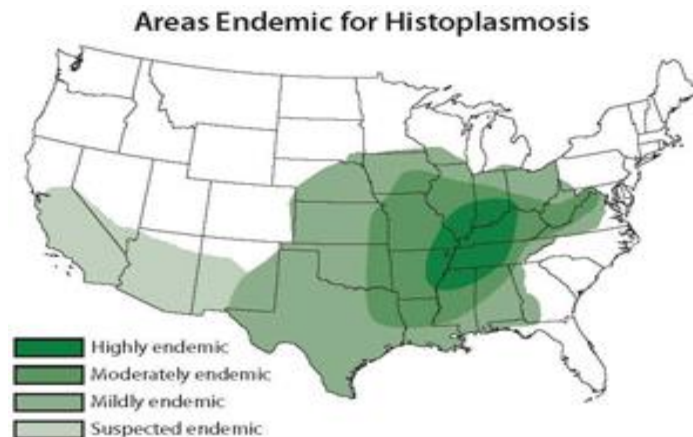
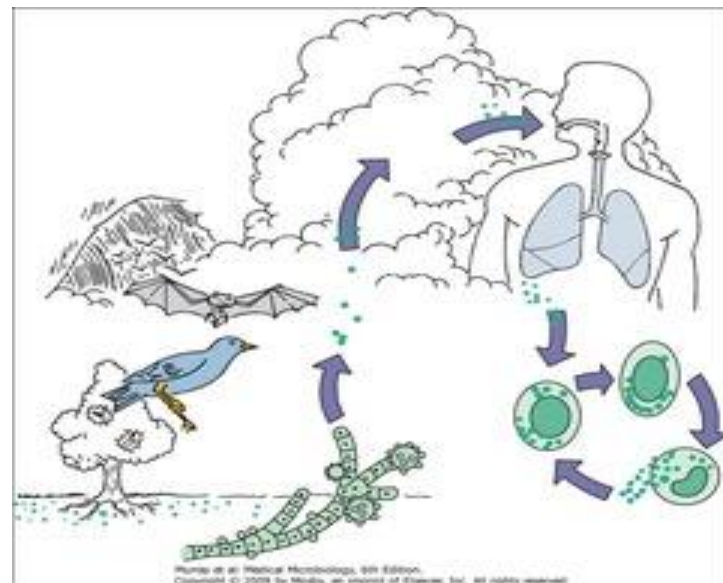


# *Histoplasma capsulatum* -природно станиште-

*Histoplasma capsulatum* је **земљишна гљива** која најбоље расте у условима високог садржаја азота, насталог од птица или слепих мишева, у пећинама и старим зградама

Појава инфекције јавља се током истраживања у пећинама, након рушења старих зграда или током рада у изградњи објеката којим се оштећује тло

Хистоплазмоза је **ендемска микоза** која се јавља пре свега у Централној Америци и неким областима Јужне Америке. Поред тога, ове гљиве се могу наћи и у пећинама у неким областима неколицине источних држава и другде широм света

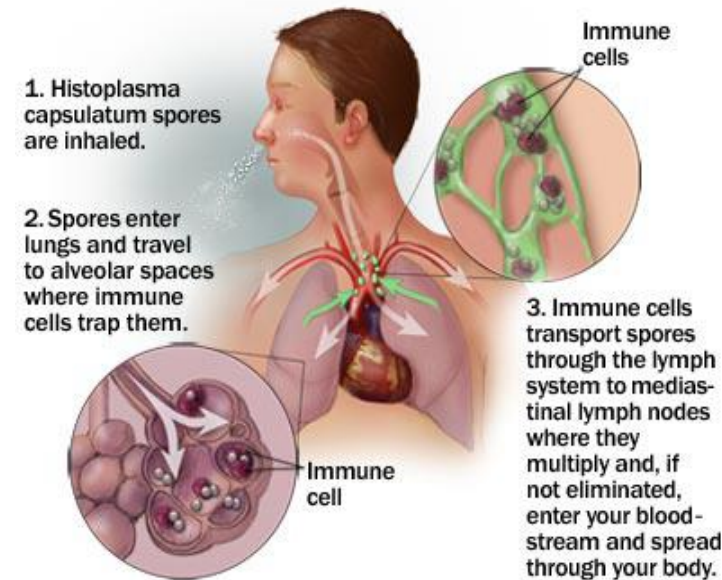




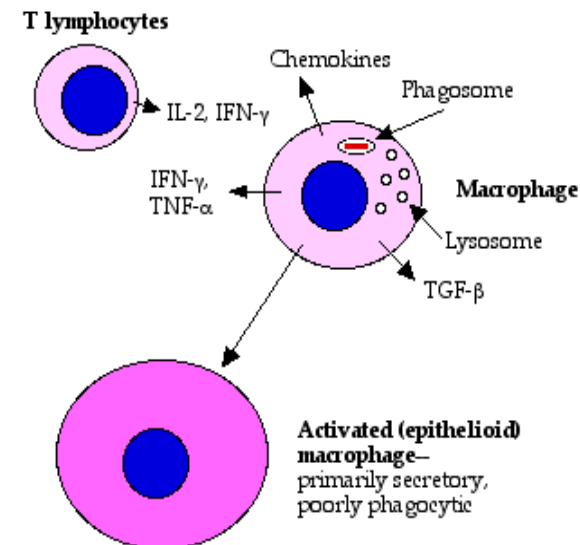
# Хистоплазмоза

## -патогенеза-

- Улазак у плућа и прелазак у форму кваснице
- Фагоцитују је неутрофили и макрофаги (гљиве остају вијабилне у макрофагима јер модулишу рН у фаголизозомима и апсорбују битне факторе раста из ћелије)
- Имунски одговор је посредован ћелијским имунитетом - **CD4 +Т лимфоцитима и активираним макрофагима**: тек после активације Т лимфоцита, ослобађања интерлеукина-2 и интерферона- $\gamma$ , макрофаги су способни да убију интрацелуларне кваснице
- То обично траје неколико недеља, а до тада, гљива се шири локално кроз лимфатике до хиларних и медијастиналних лимфних чворова и онда хематогено, унутар макрофага, кроз моноцитно-макрофагни систем
- Могућ развој **гранулома** са или без казеозне некрозе
- Имунитет након прележане инфекције је доживотан, иако је могућа реинфекција након изложености великом инокулуму *Histoplasma-e capsulatum*



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

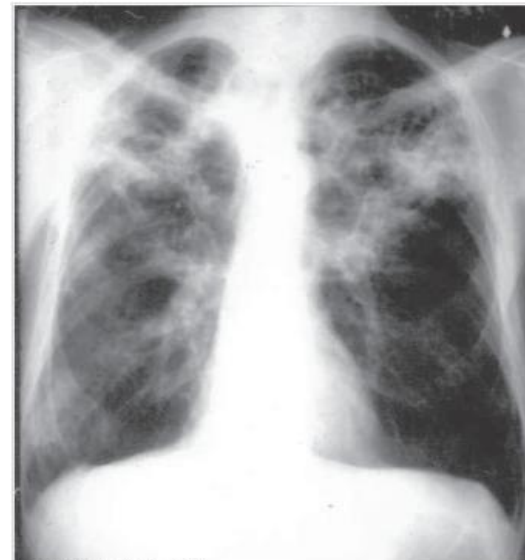
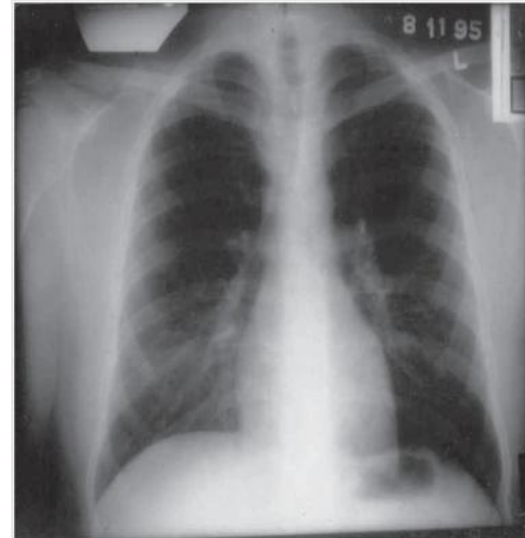


# Хистоплазмоза

## -клиничке манифестације-

*Клиничке манифестације болести зависе од броја инхалираних конидија и целуларног имунског одговора*

- Већина инфицираних особа нема клинички манифестну болест или се болест манифестује **благом симптоматологијом често налик вирусним инфекцијама респираторног тракта**. Мали проценат пацијената ће имати температуру, дрхтавицу, анорексију, умор, и суви кашаљ, а на радиографији грудног коша се може уочити пнеумонија и хиларна или медијастинални лимфаденопатија.
- Велика изложеност патогену, чак и код здравих људи, може узроковати **тешку упалу плућа, билатералне дифузне нодуларне инфилtrate и хипоксемију**
- Пацијенти који болују од хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП) су у ризику за развој **хроничне плућне кавитарне хистоплазмозе**, прогресивне и могуће фаталне инфекције која имитира реактивацију плућне туберкулозе.



# Хистоплазмоза

## -клиничке манифестације-

- **Акутну дисеминовану хистоплазмозу** карактерише грозница, дрхтавица, умор, улцерације слузокоже, хепатоспленомегалија и панцитопенија, у неким случајевима, може се јавити и инсуфицијенција надбубрежне жлезде, сепса и дисеминована интравенска коагулопатија (најчешће код имуносупримираних пацијената, оболели од AIDS-а)
- **Хронична прогресивна дисеминована хистоплазмоза** настаје код старијих одраслих пацијената који раније нису имали очигледну имунодефицијенцију, али из неког разлога не могу да елиминишу *H. capsulatum*

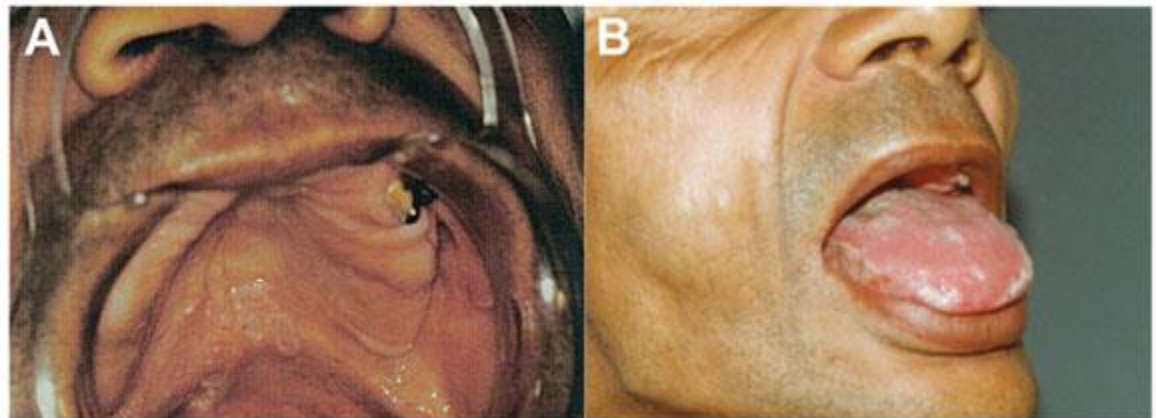
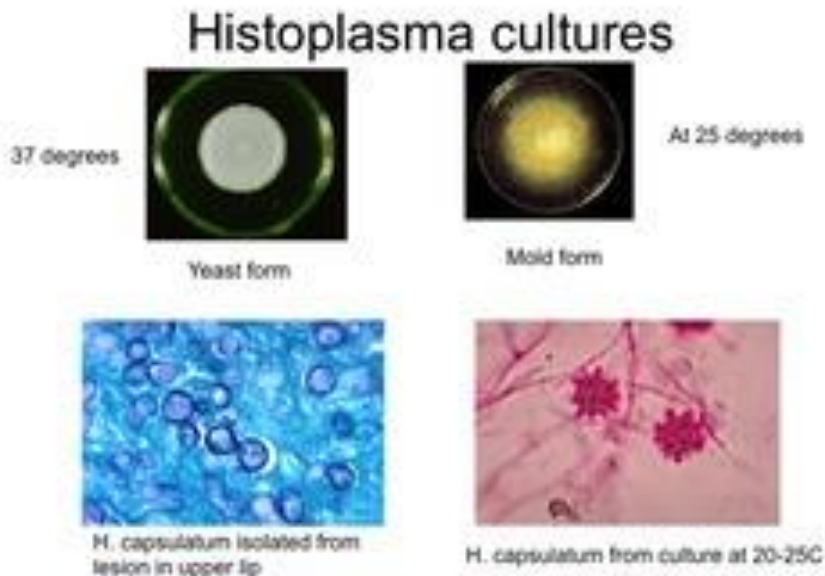
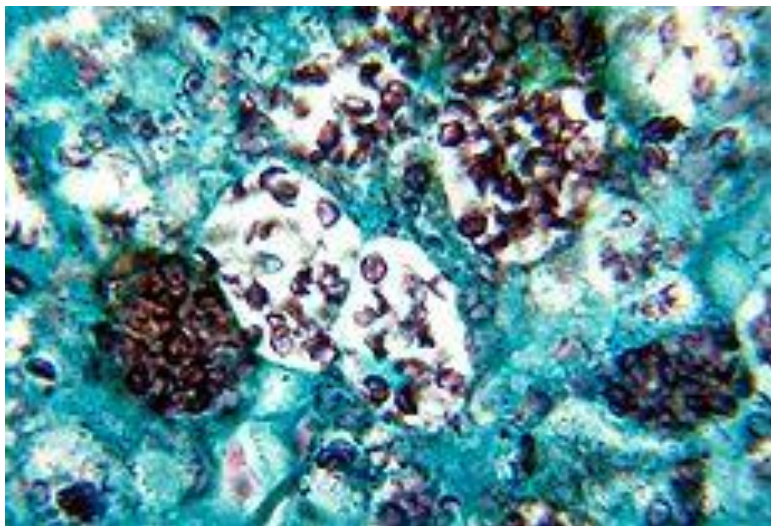


Fig. 1 - Lesions due to *Histoplasma capsulatum* into oral cavity of a HIV negative patient: A. palate lesion, B. tongue lesion.



# Хистоплазма -дијагноза-

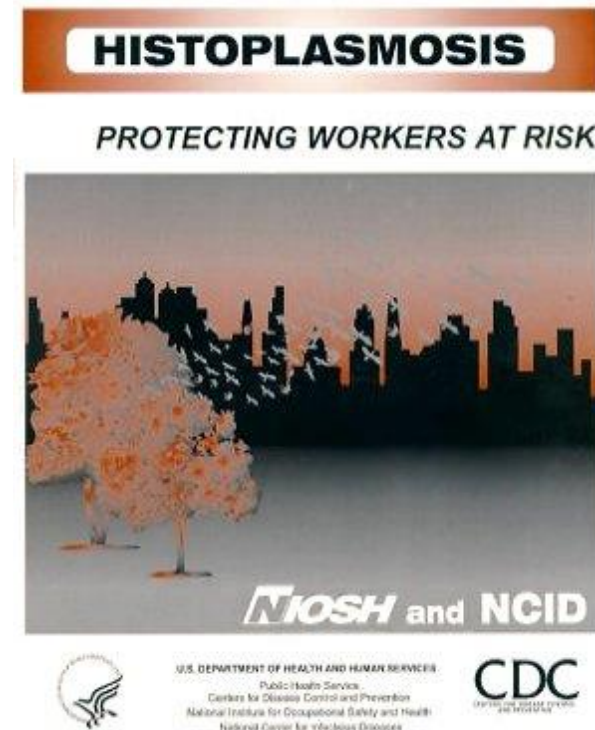
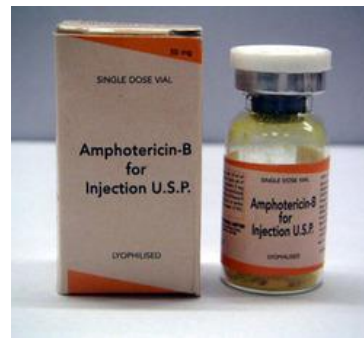
- Хистоплазма се може дијагностиковати изолацијом узрочника из спутума, крви, ткива или телесних течности
- Дефинитиван раст *in vitro* може да потраје и до 6 недеља и није успешан у многим лабораторијама
- Хистопатолошки, користећи посебне технике бојења, на хистоплазму указује присуство малих интрацелуларних квасница у узорцима коштане сржи, јетре, плућа, или лимфних чворова
- Имуноесеји





# Хистоплазмоза -терапија и превенција-

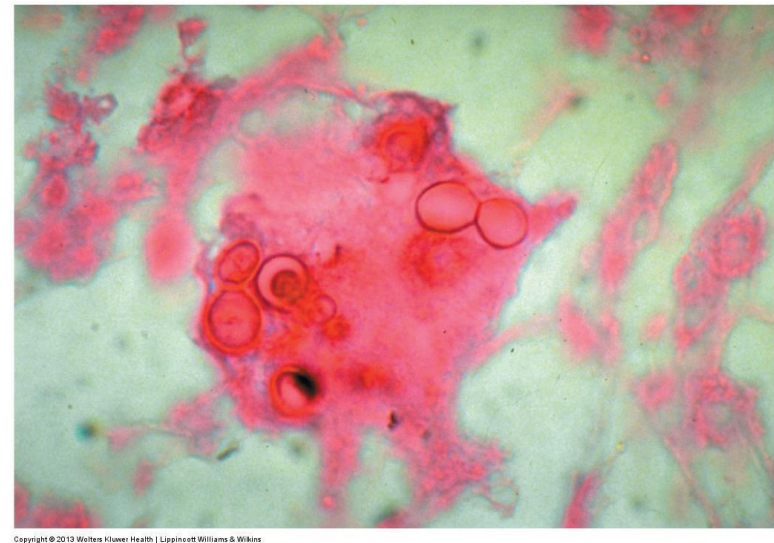
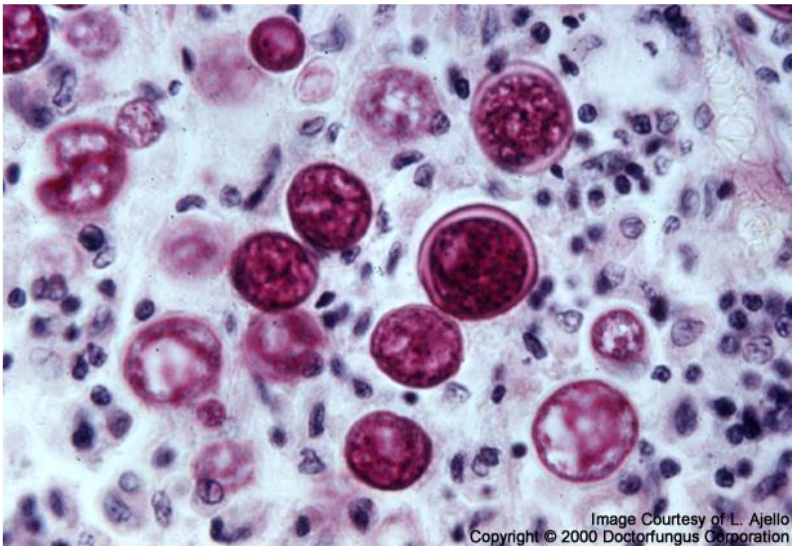
- Блага и умерено тешка плућна или дисеминована хистоплазмоза се лечи **итраконазолом**, обично у трајању од 3 до 12 месеци у зависности од клиничке слике
- Пацијенте који имају озбиљну инфекцију, углавном дисеминовану, треба лечити **применом амфотерицина В** у почетку, а онда, након што се стање стабилизује, лечење се наставља **применом итраконазола**
- **Превенција:** коришћење респиратора при рушењу фарми пилића или друге зграде у којима су боравиле птице или слепи мишеви



# Бластомикоза

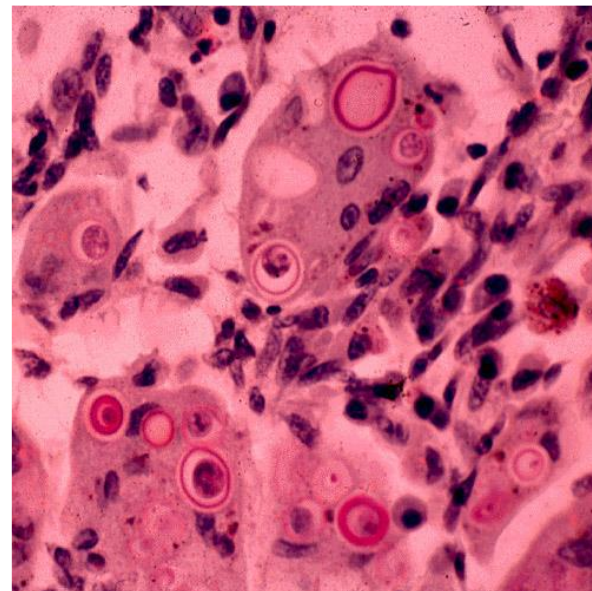
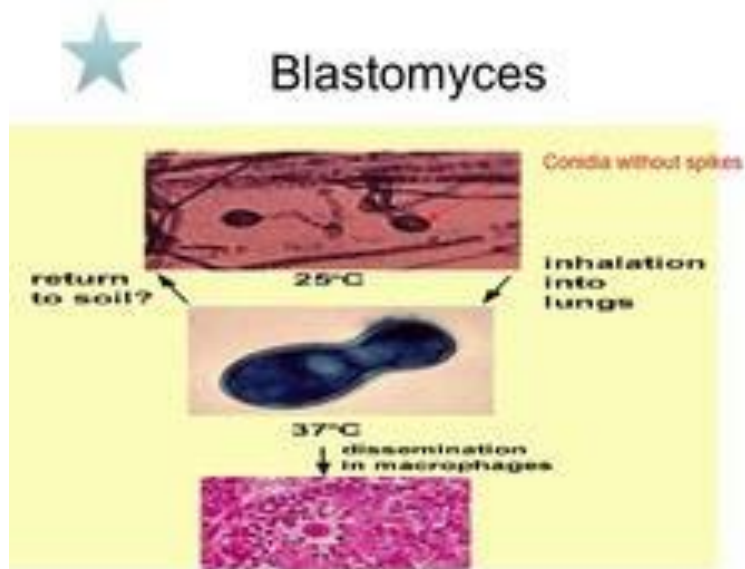
## -опште карактеристике узročника-

- *Blastomyces dermatitidis* је **диморфна гљива** која има изглед плесни у спољашњој средини, док у телу, на 37°C има форму кваснице
- **Кваснице имају дебео ћелијски зид**, а микроскопски се могу уочити ћерке ћелије, у виду пупољака
- Земљиште и труло дрвеће се сматрају извором ове гљиве
- Ретке епидемије



# Бластомикоза -патогенеза-

- Конидије *Blastomyces dermatitidis*-а се инхалацијом уносе у плућа, где прелазе у форму квасница које фагоцитију макрофаги и неутрофили
- Целуларни имунитет и неутрофили играју најважнију улогу у сузбијању инфекције
- Као и код хистоплазмозе, изгледа да кваснице могу да опстану у грануломима годинама и могу бити извор за каснију реактивацију инфекције





# Бластомикоза

## -клиничке манифестације-

- Највећи број заражених особа има симптоме **благе пнеумоније**, или се након упале плућа могу јавити и **кожне** или **остеоартикуларне лезије**
- Пацијенти са тежом упалом плућа имају и повишену температуру, дрхтавицу, анорексију, умор, сув кашаљ, а на радиограму грудног коша уочава се пнеумонија
- Уколико је велика изложеност овој гљиви, чак и код здравих може доћи до појаве **билатералних дифузних нодуларних инфилтрата, хипоксемије и акутног респираторног дистрес синдрома**





# Бластомикоза

## -клиничка слика дисеминоване инфекције-

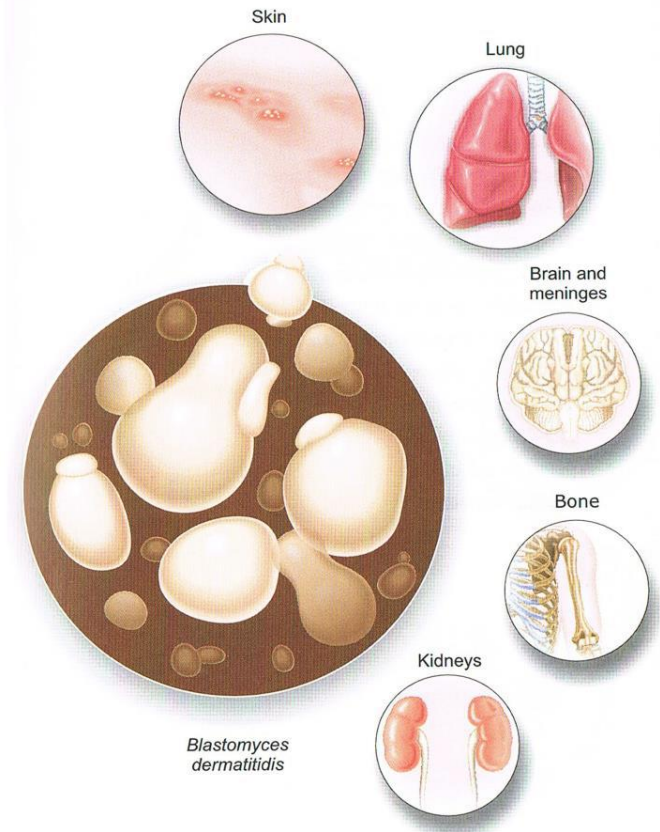
Дисеминована инфекција (код имунокомпримитованих)

**Кожне лезије** (знак дисеминоване инфекције) могу бити појединачне или бројне, карактерише их присуство неравне, наборане ивице са малим, централно постављеним микроапсцесом или се манифестују као кожне улцерације

**И остали органи** могу бити захваћени



### Blastomycosis



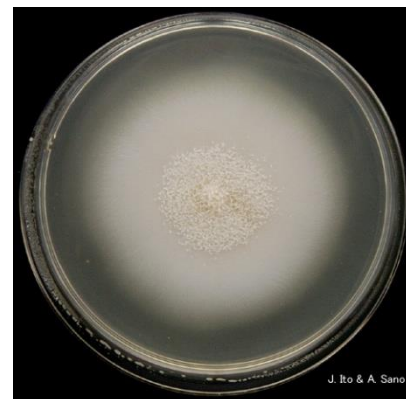
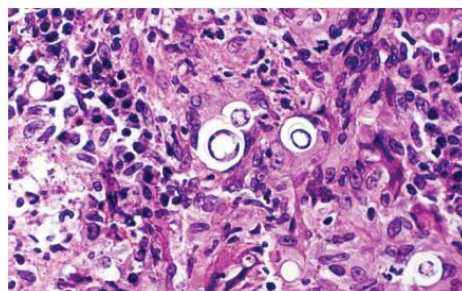
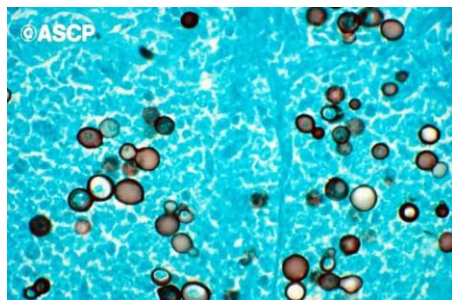
*By : Dr. Mohammad  
Suleiman*

# Бластомикоза

## -дијагноза и терапија-

### Дијагноза:

- **Изолација *Blastomyces dermatitidis*-а** из спутума, коже или других ткива
- **Раст *in vitro*** може трајати недељама
- **Хистопатолошка анализа** указује на бластомикозу уколико се у ткивима уоче **велике кваснице дебелих зидова са једним широким пупољком**
- Тест на присуство антигена *Blastomyces*-а користи у дијагностици дисеминованих и тежих бластомикоза



### Терапија:

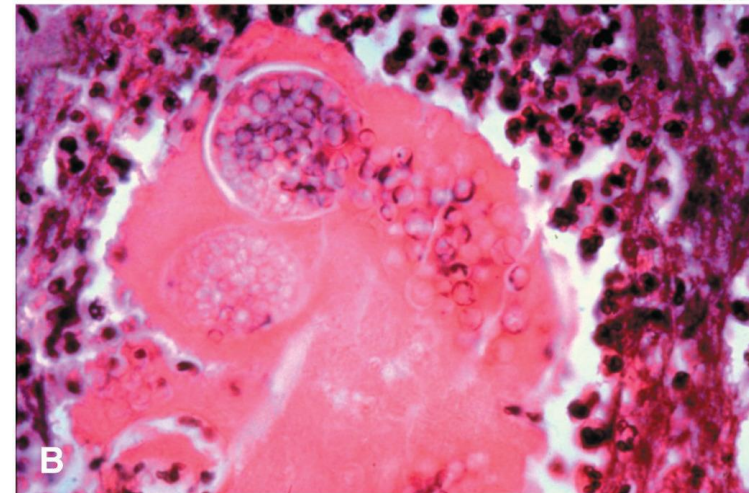
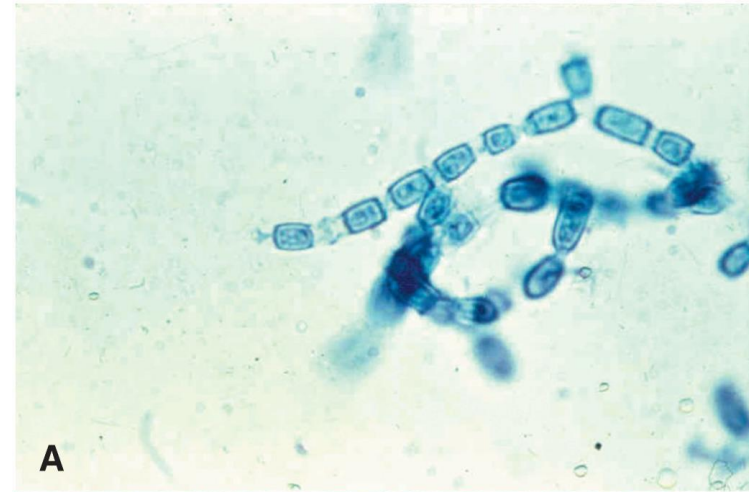
- Блага и умерено тешка плућна или кожна бластомикоза се лечи итраконазолом, обично у трајању од 6 до 12 месеци у зависности од клиничке слике
- Пацијенте који имају озбиљну пнеумонију или дисеминовану бластомикозу, треба лечити применом амфотерицина В у почетку, а онда, након што се стање стабилизује, лечење се наставља применом итраконазола. Превентивне мере не постоје

# Кокцидиомикоза

## -опште карактеристике узročника-

### *Coccidioides immitis* и *Coccidioides posadasii*

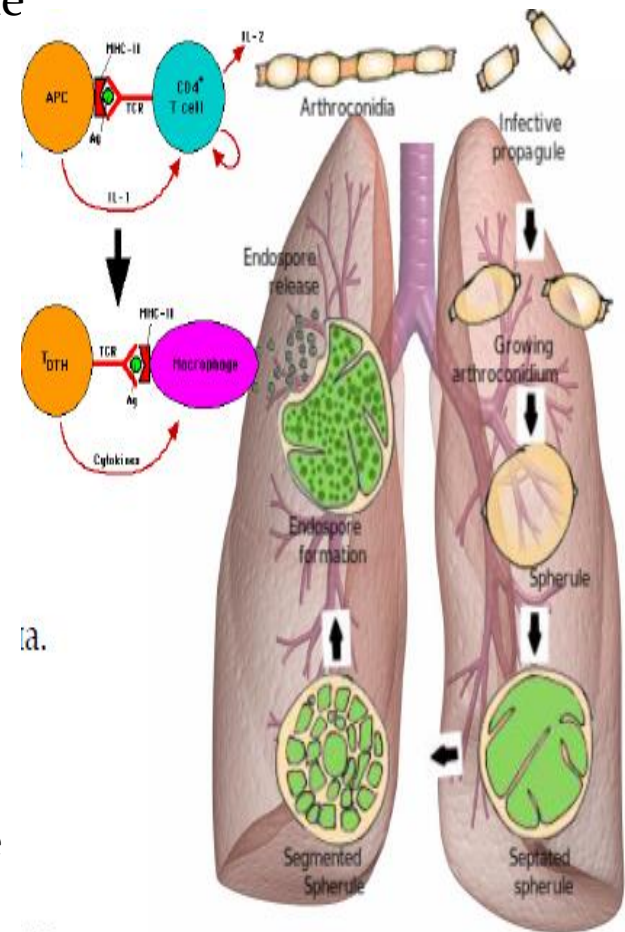
- Обе су **диморфне**, али диморфизам није зависан од температуре
- У спољашњој средини, *Coccidioides* су плесни које формирају **артроконидије, инфективне форме**. У ткивима, формирају велике структуре (величине 50 до 100  $\mu\text{m}$ ) назване **сферуле**. Унутар сваке сферуле налази се на стотине **ендоспора** које, када се ослободе, шире инфекцију
- Полувлажно земљиште подстиче раст организма, највероватније расту у јазбинама пустињских животиња





# Кокцидиомикоза -патогенеза-

- Артроконидије *Coccidioides*-а су веома инфективне и лако **инхалацијом** улазе у алвеоле
- У плућима, артроконидије се трансформишу у карактеристичне велике **сфере** испуњене ендоспорама (**отпорне на фагоцитозу**)
- Код неких пацијената, *Coccidioides* се шири хематогено и инфицира више различитих органа
- У имунском одговору учествују **неутрофили, Т лимфоцити и активирани макрофаги**
- Целуларни имунски одговор елиминише сфере
- Често се јављају тешке дисеминоване инфекције код имунодефицијентних пацијената са поремећајем функције функције CD4<sup>+</sup> Т лимфоцита





# Кокцидиомикоза

## -клиничке манифестације-

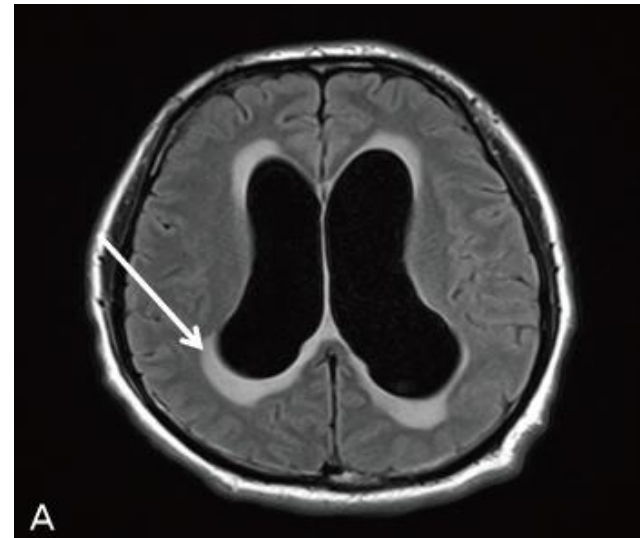
- Већина људи са кокцидиомикозом нема симптоме или има симптоме налик благој вирусној инфекцији
- **Симптоматска акутна инфекција плућа** јавља се неколико недеља након инхалације ове гљиве и манифестује се грозницом, анорексијом, умором, сувим кашљем и болом у грудима
- **Артралгије и поткожни чворићи (*erythema nodosum*)** могу да се јаве у току болести као последица имунског одговора на присуство гљиве. Овај синдром се често назива **пустуљски реуматизам или грозница долине**
- За већину пацијената, то је болест која спонтано пролази. Међутим, код малог броја пацијената, болест напредује до хроничне плућне инфекције, често настају и каверне и неопходна је примена антифунгалне терапије



# Кокцидиомикоза

## -клиничке манифестације-

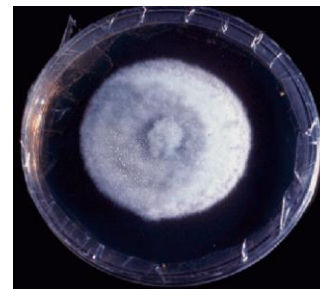
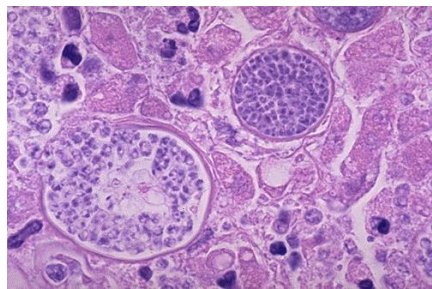
- **Дисеминована кокцидиомикоза** се јавља чешће код пацијената са поремећајем целуларне имуности
- **Кожне, поткожне и остеоартикуларне инфекције** су уобичајене, али било који орган може бити захваћен
- **Хронични менингитис** је најтежа компликација, јер је смртоносан ако се не лечи, а пацијенти који су реаговали на антигљивичну терапију, ову терапију морају примати стално због могуће појаве рецидива код прекида лечења



# Кокцидиомикоза -дијагноза и терапија-

## Дијагноза :

- **Изолација узрочника** из инфицираних ткива или телесних течности и **култивација** (добро расте на већини медија за неколико дана)
- Хистопатолошки се болест дијагностикује **присуством сферула у ткивима**
- **Имуноесеји** за детектовање антитела усмерених на антигене *Coccidioides-a*

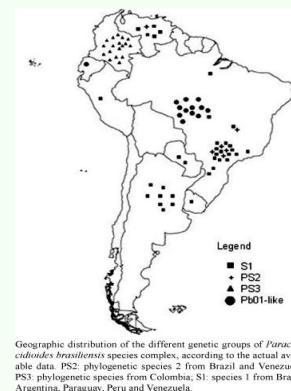


## Терапија и превенција:

- Блага до умерена кокцидиомикоза се лечи **итраконазолом** или **флуконазолом**, обично у трајању од 12 до 24 месеци у зависности од клиничке слике. Пацијенте који имају озбиљну инфекцију треба лечити применом **амфотерицина В** у почетку, а онда, након што се стање стабилизује, лечење се наставља применом азола
- Кокцидионални менингитис се обично може успешно лечити флуконазолом, али терапија мора бити доживотна
- Превентивне мере је тешко спровести у ендемском подручју, јер се гљива лако преноси

# Паракокцидиомикоза

- Паракокцидиомикоза је узрокована гљивом *Paracoccidioides brasiliensis* и јавља се углавном у Бразилу и околним земљама у Јужној Америци
- Најчешћа и манифестација је **хронична прогресивна инфекција плућа и слузокожа** која се јавља првенствено код старијих мушкараца који су изложени овој гљиви у руралним срединама
- Акутни облик дисеминоване инфекције код младих и одраслих и имуносупримираних пацијената је редак
- За лечење се обично користи **триметоприм / сулфаметоксазол** или **итраконазол**, док је амфотерицин В резервисан за озбиљне инфекције





# Пеницилиоза

- Пеницилиоза је узрокована гљивом *Penicillium marneffe* и ендемски се јавља само у југоисточној Азији
- Инфекција је обично дисеминована, укључујући плућа, кожу, коштану срж и друге органе и јавља се готово у потпуности код имуносупримираних пацијената, нарочито код оболелих од AIDS-а
- У зависности од тежине инфекције, за лечење се користи или итраконазол или амфотерицин В



# Антигљивични лекови

# АНТИГЉИВИЧНИ ЛЕКОВИ

*Главна препрека развоју антигљивичних лекова су заједнички метаболички и физиолошки путеви еукариотске гљивичне и ћелије сисара што условљава постојање ризика за токсичност ових лекова*

- **Полиени** (Нистатин (локално) и Амфотерицин В (нефротоксичност)) - везују се за ергостерол, али и за холестерол (токсичност)
- **Алиламини** (Тербинафин) - блокирају синтезу ергостерола
- **Азоли** (кетоконазол, итраконазол, флуконазол, вориконазол и посаконазол) - блокирају синтезу ергостерола
- **Ехинокандини** (цаспофунгин, мицафунгин, и анидулафунгин) - ремете синтезу ћелијског зида гљивица
- **Инхибитори пиримидина** (флуцитозин) - ометају синтезу ДНК и протеина гљивица, токсичан (костна сж и јетра)

**Остали гљивични лекови:**

**Грисеофулвин** (омета функцију микротубула: лечење инфекција дерматофитима)

**Толнафтат** (непознат механизам: лечење инфекција дерматофитима)

**Калијум јодид** (непознат механизам: лечење споротрихозе)

# АНТИГЉИВИЧНИ ЛЕКОВИ

## -механизам дејства-

