

Trichosporon sp. – chorobotwórczość, diagnostyka i leczenie

Trichosporon sp. – pathogenicity, diagnostics and treatment

Elżbieta Rup, Magdalena Skóra, Anna B. Macura

Zakład Mykologii Katedry Mikrobiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Anna B. Macura

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 1: 92–97

Streszczenie

Rodzaj *Trichosporon* to anamorfiniczne grzyby drożdżopodobne szeroko rozpowszechnione w środowisku naturalnym. Mogą być izolowane z gleby i wody, są także naturalną florą zwierząt i roślin. W przypadku ludzi *Trichosporon* najczęściej izoluje się z jamy ustnej, skóry oraz paznokci. Grzyby z rodzaju *Trichosporon* mogą być przyczyną zarówno niegroźnych grzybic powierzchownych, jak i głębokich infekcji narządowych o poważnych rokowaniach. Systemowa trichosporonoza najczęściej dotyka pacjentów z zaburzeniami układu odpornościowego i cechuje się wysoką, sięgającą 80–100%, śmiertelnością. Niepowodzenia terapeutyczne w przebiegu tych infekcji bardzo często wynikają z błędnej diagnozy, zbyt późnego rozpoznania czynnika etiologicznego oraz zastosowania w terapii preparatów nieskutecznych wobec *Trichosporon*. Znaczne trudności w identyfikacji gatunkowej tych patogenów, a także brak wystandaryzowanych testów oceniających wrażliwość *Trichosporon* na leki przeciwgrzybicze w warunkach *in vitro* sprawiają, że wiedza na temat epidemiologii, diagnostyki i leczenia zakażeń wywołanych przez ten rodzaj grzybów wciąż jest ograniczona.

Słowa kluczowe: *Trichosporon*, grzyby drożdżopodobne, chorobotwórczość, diagnostyka, leczenie.

Abstract

Trichosporon spp. are anamorphic yeast-like fungi widely distributed in the natural environment. They may be isolated from soil and water and can occasionally belong to the human and animal microbiota. In humans, *Trichosporon* is mainly found on the skin, mucous membranes and nails. The fungus is the causative agent of benign superficial infections but it may also cause serious deep mycoses. Systemic trichosporonosis concerns mainly immunocompromised patients and has a high mortality rate, ranging from 80 to 100%. Difficulties in identification of different species as well as the lack of standardized sensitivity tests *in vitro* contribute to the limited knowledge available on epidemiology, diagnosis and therapy of *Trichosporon* infections.

Key words: *Trichosporon*, yeast-like fungi, pathogenicity, diagnostics, treatment.

Wprowadzenie

Pierwsze doniesienia dotyczące rodzaju *Trichosporon* datuje się na 1867 r., kiedy opisano kliniczny izolat grzyba z grudek białej piedry, klasyfikując go błędnie jako gron z gatunku *Pleurococcus beigelli* [1–3]. Nazwę rodzajową *Trichosporon* (gr. *trichos* – włosy, *sporon* – zarodniki) utworzył w 1890 r. Behrend, opisując w szczegółach grzyb powodujący białą piedrę u mężczyzny na brodzie [1]. Od tego czasu odkryto wiele innych gatunków i odmian tego rodzaju, a taksonomia *Trichosporon* sp. często się zmieniała [4–6]. Najnowsza klasyfikacja *Trichosporon* sp. oparta jest głównie na analizie molekularnej materiału genetycznego grzybów m.in. różnych regionów rybosomalnego

DNA (rDNA), w tym genów *5S rDNA*, *26S rDNA*, *18S rDNA*, regionu D1/D2 dużej podjednostki rDNA, regionów ITS (*internal transcribed spacer regions*) i IGS (*intergenic spacer sequences*) oraz genów mitochondrialnego cytochromu b [1, 7–9]. Tradycyjna systematyka zalicza rodzaj *Trichosporon* do rodziny *Filobasidiaceae* rzędu *Trichosporonales* podklasy *Tremelloidiae* klasy *Hymenomycetes* gromady podstawczaków (*Basidiomycota*) w królestwie grzybów (*Fungi*) [10]. Obecnie rodzaj *Trichosporon* obejmuje 38 gatunków zgrupowanych w pięć kladów (klad – grupa organizmów mających wspólnego przodka, obejmująca wszystkie wywodzące się z niego grupy potomne) – *Brassicae*, *Cutaneum*, *Gracile*, *Ovoides* i *Porosum* (tab. 1.) [1, 7, 11].

Autor do korespondencji: mgr Magdalena Skóra, Zakład Mykologii Katedry Mikrobiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, ul. Czysta 18, 31-121 Kraków, tel. +48 12 633 08 77, wew. 231, e-mail: bohnia@gmail.com

Grzyby z rodzaju *Trichosporon* są szeroko rozpowszechnione w środowisku naturalnym. Występują w glebie i wodzie, mogą być izolowane z roślin, ssaków i ptaków. U ludzi *Trichosporon* sp. stanowi składnik mikroflory jamy ustnej, skóry i paznokci [1, 12, 13]. Rodzaj ten może być stałą mikrobiotą żołądkowo-jelitową lub przejściowo kolonizować skórę i układ oddechowy [1–3]. *Trichosporon* sp. zalicza się do tzw. *emerging pathogens*. Może wywoływać u ludzi różnego rodzaju infekcje – zarówno zakażenia powierzchniowe, jak i rozsiane, a także reakcje alergiczne.

Celem niniejszej pracy jest charakterystyka grzybów z rodzaju *Trichosporon* jako potencjalnych patogenów ludzkich oraz przedstawienie diagnostyki i leczenia zakażeń wywołanych przez ten rodzaj.

Kliniczne postaci infekcji wywołanych przez *Trichosporon*

Przez wiele lat uważano, że grzyby z rodzaju *Trichosporon* to patogeny związane jedynie z niegroźnymi powierzchownymi infekcjami u ludzi i zwierząt. Pierwszy przypadek układowej trichosporonozy opisano dopiero w 1970 r. Obecnie rodzaj *Trichosporon* jest drugim pod względem częstości po *Candida* czynnikiem etiologicznym inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z upośledzeniem odporności [1–3]. W tab. 2. zestawiono gatunki *Trichosporon* najczęściej wywołujące infekcje u ludzi.

Grzybice powierzchniowe

Najczęstszymi infekcjami wywołanymi przez rodzaj *Trichosporon* u ludzi są wciąż grzybice powierzchniowe. Poszczególne gatunki mogą zajmować skórę lub przydatki skóry, wywołując choroby o różnej manifestacji klinicznej. Jedną z najbardziej znanych grzybic powierzchniowych związanych z *Trichosporon* jest biała piedra (*piedra alba*), choroba występująca głównie w krajach Ameryki Południowej, Afryki i Azji oraz rzadziej w Europie czy Ameryce Północnej. Klinicznie biała piedra charakteryzuje się obecnością miękkich, białawych lub jasnobrązowych grudek, łatwo oddzielających się od łodygi włosa. Grzyb rośnie zarówno dookoła, jak i wewnątrz łodygi włosa, dlatego zajęte włosy łatwo łamią się i kruszą. Skóra w miejscu infekcji najczęściej nie jest zmieniona chorobowo, rzadko może wystąpić nieznaczny rumień. Infekcja może dotyczyć wszystkich włosów, lecz najczęściej zajmuje okolice anogenitalną, zarost na twarzy, okolice pach, rzadziej włosy głowy [1, 13, 14]. Zmiany chorobowe włosów okolicy narządów płciowych stwierdza się głównie u osób dorosłych, częściej u homoseksualistów. W badaniach przeprowadzonych w Skandynawii w latach 90. XX w. nosicielstwo dawnego gatunku *T. beigelii* stwierdzono u 13–15% mężczyzn homoseksualnych [15]. W badaniu przeprowadzonym przez Kaltera i wsp. dodatni wynik hodowli włosów pobranych z okolicy anogenitalnej w kierunku *Trichosporon* odnotowano natomiast aż u 40% pacjentów płci męskiej zgłaszających się do poradni wenerologicznej. W przypadku pacjentek odsetek zakażeń

Tab. 1. Gatunki *Trichosporon* sp. [1]

Gatunek	Klad
<i>T. brassicae</i> , <i>T. domesticum</i> , <i>T. montevidense</i> , <i>T. scarabaeorum</i>	<i>Brasicae</i>
<i>T. cutaneum</i> , <i>T. debeurmannianum</i> , <i>T. dermatis</i> , <i>T. jirovecii</i> , <i>T. moniliiforme</i> , <i>T. mucooides</i> , <i>T. smithiae</i> , <i>T. terricola</i>	<i>Cutaneum</i>
<i>T. mycotoxinivorans</i> , <i>T. dulciturum</i> , <i>T. gracile</i> , <i>T. laibachii</i> , <i>T. multispurum</i> , <i>T. vadense</i> , <i>T. veenhuisi</i>	<i>Gracile</i>
<i>T. asahii</i> , <i>T. aquatile</i> , <i>T. asteroides</i> , <i>T. caseorum</i> , <i>T. coremiiforme</i> , <i>T. faecale</i> , <i>T. inkin</i> , <i>T. japonicum</i> , <i>T. lactis</i> , <i>T. insectorum</i> , <i>T. ovoides</i>	<i>Ovoides</i>
<i>T. dehoogii</i> , <i>T. gamsii</i> , <i>T. guehoae</i> , <i>T. lignicola</i> , <i>T. loubierii</i> , <i>T. porosum</i> , <i>T. sporotrichoides</i> , <i>T. wieringae</i>	<i>Porosum</i>

Tab. 2. Gatunki *Trichosporon* wywołujące infekcje u ludzi [1]

Gatunek	Rodzaj infekcji
<i>T. cutaneum</i> , <i>T. asteroides</i> , <i>T. loubieri</i>	powierzchnowe skórne infekcje
<i>T. ovoides</i> <i>T. inkin</i>	biała piedra (głowa) biała piedra (okolica łonowa)
<i>T. asahii</i> , <i>T. mucooides</i> , <i>T. loubieri</i> , <i>T. domesticum</i>	trichosporonoza systemowa
<i>T. asahii</i> , <i>T. mucooides</i> , <i>T. ovoides</i> , <i>T. montevidense</i> , <i>T. domesticum</i>	alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (<i>summer type hypersensitivity pneumonitis</i>)

Trichosporon był mniejszy i wynosił 16% [16]. U pacjentów z infekcją włosów okolicy narządów płciowych najczęściej izolowanym gatunkiem jest *T. inkin*. Rzadziej stwierdza się zakażenie *T. asahii* czy *T. mucooides* [1, 14]. Biała piedra włosów głowy dotyka głównie dzieci, najczęściej w wieku 2–6 lat. W badaniach przeprowadzonych przez Roselino i wsp. w grupie 86 dzieci przedszkolnych infekcję *Trichosporon* włosów głowy odnotowano u 5,8% dzieci [17]. Najczęściej izolowanym gatunkiem w przypadku zajęcia włosów głowy jest *T. ovoides* [1, 14].

Do innych manifestacji klinicznych powierzchownych zakażeń *Trichosporon* sp. u ludzi zalicza się: wyprzenia w fałdach skóry, grzybicę paznokci, stóp i podudzi przypominającą dermatomikozę (*tinea cruris like lesions*) oraz otomikozę [1, 14, 18, 19]. Opisano również przypadki rozsianych zmian skórnych bez inwazyjnej trichosporonozy wywołanych przez *T. asahii* u pacjentów immunokompetentnych oraz grzybicę przypominającą wyprysk rąk u pacjentki z biaczką bez towarzyszącej infekcji narządowej [20, 21]. W badaniu przeprowadzonym przez Kamaląm

i wsp. w Indiach, w grupie 269 pacjentów z różnymi postaciami powierzchniowych infekcji *Trichosporon*, wyprzenia w okolicach anogenitalnych stwierdzono w 63,2% przypadków [18]. Chorzy zgłaszali się do poradni dermatologicznej głównie z powodu świądu i pieczenia zajętej okolicy. Zmiany w okolicy anogenitalnej najczęściej wiążą się z zakażeniem *T. inkin*. W przypadku infekcji paznokci najczęściej izolowanym patogenem jest *T. cutaneum* [1, 22]. W badaniach przeprowadzonych w Meksyku w grupach pacjentów z grzybicą paznokci grzyby z rodzaju *Trichosporon* izolowano od 2,81–42,8% chorych [1]. Duży odsetek grzybicy paznokci wywołanej przez *T. beigeli* *complex* stwierdzili autorzy koreańscy. W retrospektywnym badaniu klinicznym, w którym analizowano 2591 przypadków grzybicy paznokci, *T. beigeli* *complex* stanowił drugi pod względem częstości czynnik etiologiczny infekcji. Najczęściej izolowano *T. rubrum* (61,4%), natomiast *T. beigeli* *complex* odnotowano u 20,4% pacjentów [23].

U osób z zaburzeniami układu odpornościowego zakażenia *Trichosporon* są stosunkowo częste. Skórne objawy infekcji dotyczą głównie chorych z towarzyszącą inwazyjną trichosporozą. Opisano również przypadki zlokalizowanych zakażeń *Trichosporon* u pacjentów z miejscowym zaburzeniem naturalnej bariery immunologicznej, np. po zabiegach chirurgicznych czy miejscowym podaniu glikokortykosteroidów w postaci iniekcji [24, 25]. Yun i wsp. opisali przypadek ropni skórnych wywołanych przez *T. asahii* u 31-letniej kobiety. Przez kilka miesięcy poprzedzających infekcję pacjentce podawano podskórną glikokortykosteroidy z powodu przerostej blizny. Ropnie powstały w miejscu iniekcji leków [25]. Rozsiane zmiany skórne u pacjentów immunokompetentnych najczęściej przyjmują postać rumieniowych, nieznacznie nacieczonych, łuszczących się blaszek. Zmiany mogą utrzymywać się wiele lat i zajmować skórę całego ciała [19].

Grzybice narządowe

Trichosporonoza inwazyjna

Trichosporonoza inwazyjna dotyka głównie pacjentów z upośledzeniem odporności i najczęściej jest poprzedzona kolonizacją układu pokarmowego, oddechowego lub moczowego [26]. U chorych z nowotworami hematologicznymi *Trichosporon* stanowi drugą pod względem częstości, po rodzaju *Candida*, przyczynę inwazyjnych zakażeń grzybiczych wywołanych przez grzyby drożdżopodobne [1]. Szczególnie narażone na wystąpienie trichosporozy inwazyjnej są osoby z neutropenią, wynikającą zarówno z choroby podstawowej, jak i stosowanego leczenia (chemioterapia, leki immunosupresyjne) [27]. Do innych czynników ryzyka należą: centralne cewniki naczyniowe, AIDS, operacje zastawek serca, rozległe oparzenia, rany chirurgiczne, inwazyjne zabiegi diagnostyczne (np. paracenteza), cukrzyca i stosowanie antybiotyków o szerokim zakresie działania [1, 28, 29]. Najczęściej izolowanym gatunkiem *Trichosporon*

u pacjentów z inwazyjną trichosporozą jest *T. asahii*. Rzadziej stwierdza się infekcje wywołane przez *T. mucoides*, *T. loubieri*, *T. domesticum* czy *T. inkin* [1, 28, 30]. Gatunek opisywany jeszcze kilka lat temu jako *T. pullans*, izolowany głównie od pacjentów z założonymi cewnikami żylnymi, obecnie zalicza się do rodzaju *Geotrichum* [1, 30].

Trichosporonoza inwazyjna może mieć różne objawy kliniczne. Najczęściej obserwuje się zajęcie: płuc, nerek, skóry, wątroby, śledziony i serca. Opisano również przypadki ropni mózgu związanych z infekcją *Trichosporon*, zapalenie otrzewnej u pacjenta poddanego dializie otrzewnowej, a także zajęcie gałki ocznej [1, 30]. W retrospektywnym badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Girmenia i wsp. fungemię w przebiegu inwazyjnej trichosporozy stwierdzono u 74,7% pacjentów, natomiast zmiany wielonarządowe dotyczyły 50,6% chorych [31].

Zajęcie skóry obserwuje się u ok. 30% osób z trichosporozą inwazyjną. Do najczęściej opisywanych zmian skórnych zalicza się: krwotoczne grudki i guzki, częste z centralną martwicą, rzadziej pęcherzyki, zlokalizowane głównie na tułowiu, ramionach i twarzy [32, 33]. Opisywano również wystąpienie uogólnionego zapalenia mieszków włosowych oraz zlewnych zmian rumieniowo-żółtaczających oraz rumieniowych blaszek ustępujących z bliznowaceniem [34, 35]. Zmiany skórne są często pierwszym objawem grzybicy inwazyjnej, dlatego rozsiane grudki i guzki, szczególnie u gorączkujących pacjentów z neutropenią, powinny nasuwać podejrzenie trichosporozy [36, 37]. W badaniu histopatologicznym wycinków pobranych ze zmian skórnych stwierdza się obecność struktur grzyba w obrębie skóry właściwej, często również zapalenie drobnych naczyń i zakrzepicę [33]. Hodowla założona z pobranych fragmentów tkanek jest dodatnia w ponad 90% przypadków inwazyjnej trichosporozy, znacznie ułatwiając rozpoznanie zakażenia [33, 37].

Kliniczne objawy inwazyjnej trichosporozy są niecharakterystyczne. U większości pacjentów obserwuje się gorączkę nieodpowiadającą na antybiotykoterapię i ogólne osłabienie. W przypadku zajęcia płuc występuje duszność oraz kaszel z odkrztuszaniem podbarwionej krwią płwociny [33]. Opisywano również: hepatosplenomegalię, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, nudności, wymioty, hematurię czy cechy niewydolności nerek [33, 35, 38].

Przebieg trichosporozy inwazyjnej u pacjentów z zaburzeniami odporności jest najczęściej bardzo ciężki. Śmiertelność w tej grupie chorych sięga nawet 80–100% pacjentów. Zła prognoza wynika najczęściej ze zbyt późnego rozpoznania czynnika etiologicznego, niskiej wrażliwości *Trichosporon* na standardowo stosowane leki przeciwgrzybicze oraz ogólnego złego stanu zdrowia pacjentów związanego z chorobą podstawową [1, 39].

Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych

Oprócz typowych zakażeń grzyby z rodzaju *Trichosporon* należą do czynników wywołujących alergiczne za-

palenia pęcherzyków płucnych. Powtarzające się narażenie na zarodniki *Trichosporon* obecne w powietrzu prowadzi na drodze mechanizmów immunologicznych (początkowo w reakcji zależnej od kompleksów immunologicznych, następnie reakcji komórkowej) do uszkodzenia pęcherzyków płucnych. Najwięcej przypadków alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych związanego z grzybami z rodzaju *Trichosporon* (*summer type hypersensitivity pneumonitis* – SHP) opisywano w okresie letnim w południowej i zachodniej Japonii w związku z dużym stężeniem zarodników *Trichosporon*, zwłaszcza *T. asahii* i rzadziej *T. mucoides* w powietrzu podczas gorącego i wilgotnego sezonu [1, 40]. W badaniu epidemiologicznym przeprowadzonym w Japonii stwierdzono, że SHP związane z inhalacją zarodników *Trichosporon* stanowi aż 74% wszystkich alergicznych zapaleń pęcherzyków płucnych. Obecnie wiadomo, że związkiem odpowiedzialnym za indukcję odpowiedzi immunologicznej w przebiegu SHP jest glukuronyloksylomannan [1, 41]. Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych o typowym obrazie klinicznym i ostrym początku u pacjenta z charakterystycznym wywiadem (pobyt w Japonii) zazwyczaj nie sprawia trudności diagnostycznych. W przypadku pacjentów z podstępny początkiem choroby, SHP często bywa mylnie rozpoznane jako idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc [40, 42, 43].

Diagnostyka

Rutynowa diagnostyka grzybów z rodzaju *Trichosporon* opiera się głównie na metodach fenotypowych, do których zalicza się ocenę morfologii kolonii oraz właściwości biochemicznych grzybów. Metody te mają ograniczoną dokładność, uniemożliwiając niejednokrotnie identyfikację gatunkową grzybów, jednak ze względu na wysokie koszty diagnostyki molekularnej wciąż są popularne [1]. W hodowli na podłożu Sabourauda z dekstrozą lub glukozą grzyby tworzą lśniąco, gładkie lub matowe kolonie o barwie od białej do kremowej, często z móżgokształnymi lub promienistymi pofałdowaniami, nasilającymi się w miarę starzenia kolonii (*cerebriform*) [1, 12, 13, 44]. W badaniu mikroskopowym stwierdza się obecność grzybni lub pseudogrzybni, widoczne są również artrokonidia i blastokonidia. W przypadku niektórych gatunków obserwuje się także specyficzne twory grzybni, tzw. appresoria (przycistki), makrokonidia oraz specyficzny sposób konidiowania (konidiowanie merystematyczne) [1, 12, 13]. Wszystkie gatunki *Trichosporon* wykazują zdolność asymilacji różnych związków węglowych oraz hydrolizują mocznik, dlatego w przypadku stwierdzenia obecności artrosporów w rutynowej diagnostyce mikologicznej zaleca się wykonanie testu ureazowego w celu różnicowania *Trichosporon* i *Geotrichum* [1]. W badaniach biochemicznych najczęściej ocenia się zdolność asymilacji L-arabinozy, mioinozytolu, sorbitolu i melibiozy oraz wrażliwość na cykloheksymid w stężeniu 0,01%. Identyfikację gatunkową ułatwia również ocena wzrostu

grzyba w temp. 37°C [1, 12]. Ze względu na małą dokładność oraz powtarzalność wyników testów biochemicznych w rutynowej diagnostyce rozpoznanie dotyczy najczęściej rodzaju *Trichosporon*, ewentualnie szczep identyfikowany jest jako *T. asahii* lub *Trichosporon non-asahii* [1].

Diagnostyka molekularna *Trichosporon* opiera się głównie na ocenie rybosomalnego DNA. Najczęściej stosowanymi metodami są sekwencjonowanie DNA, reakcja łańcuchowa polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR), cytometria przepływową – Luminex 100, oraz mikrosonda DNA – APEC [1, 9, 45]. Do specyficznych regionów rDNA analizowanych w wymienionych metodach diagnostycznych zalicza się: 5S rDNA, 26S rDNA, 18S rDNA, region D1/D2 dużej podjednostki rDNA oraz regiony ITS i IGS [1, 8]. W badaniu przeprowadzonym przez Sugita i wsp. w 2002 r. zaobserwowano wysoką zmienność fragmentu IGS1 rDNA między poszczególnymi szczepami *Trichosporon*, co umożliwiało wyodrębnienie wielu gatunków i odmian badanych grzybów. Długość IGS-1 mieściła się w przedziale 195–704 bp (par zasad). Autorzy odnotowali również, że większość szczepów pochodzących z Japonii należała do genotypu 1, natomiast szczepy amerykańskie – głównie do genotypu 3 lub 5 [1]. Obecnie uważa się, że sekwencjonowanie tego właśnie fragmentu rDNA może być przydatnym narzędziem diagnostycznym i epidemiologicznym w przypadku infekcji *Trichosporon* [1].

U pacjentów z podejrzeniem SHP wywołanego przez inhalację *Trichosporon* w rozpoznaniu choroby mogą być pomocne prowokacyjne testy oddechowe oraz badania serologiczne [43].

Wrażliwość na leki i leczenie

Zła prognoza inwazyjnych zakażeń wywołanych przez *Trichosporon* sp. wynika m.in. z niskiej wrażliwości grzybów drożdżopodobnych na standardowe leki przeciwgrzybicze [1, 39]. Opisywano przypadki rozwoju inwazyjnej trichosporonozy podczas stosowania profilaktycznej terapii przeciwgrzybiczej (flukonazol, kaspofungina) u pacjentów z nowotworami hematologicznymi czy po przeszczepach narządów. Mimo coraz częstszego występowania inwazyjnych zakażeń *Trichosporon* opornych na konwencjonalne leki przeciwgrzybicze, nie ma wystandaryzowanych testów oceniających wrażliwość *Trichosporon* na leki w warunkach *in vitro*. Testy opracowane przez *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) do oceny wrażliwości na leki grzybów drożdżopodobnych nie uwzględniają rodzaju *Trichosporon*, dlatego najczęściej wykorzystywanymi testami są metody wystandaryzowane dla *Candida* sp. lub *Cryptococcus neoformans* [1, 46].

W badaniu przeprowadzonym przez Walsh i wsp. stwierdzono oporność dawnego gatunku *T. beigelii* na amfoterycynę B. Szczepy oporne na ten chemioterapeutyk najczęściej były izolowane od pacjentów z neutropenią, u których trichosporonoza miała gwałtowny przebieg i zazwyczaj kończyła się śmiercią. W niektórych przypadkach

nie wykazano korelacji między minimalnym stężeniem leku hamującym wzrost grzybów (*minimal inhibitory concentration* – MIC) ocenianym w warunkach *in vitro* a obserwowaną klinicznie opornością *Trichosporon* na amfoterycynę B, natomiast minimalne stężenie grzybobójcze (*minimal lethal concentration* – MLC) najczęściej było duże, wskazując na niską aktywność grzybobójczą amfoterycyny B względem *T. beigeli* complex. Z tego powodu wielu autorów uważa, że ocena MLC ma większą wartość w planowaniu terapii w przypadku osób z neutropenią, u których naturalne mechanizmy grzybobójcze są znacznie upośledzone [39]. W innych badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* stwierdzono oporność niektórych szczepów *Trichosporon* na flukonazol. Itrakonazol i posakonazol wykazywały większą aktywność grzybobójczą, natomiast vorikonazol – podobnie jak terbinafina – bardzo wysoką aktywność przeciwgrzybiczą względem *Trichosporon*. Wartości MIC oceniane dla echinokandyn, kaspofunginy czy anidulafunginy były bardzo wysokie, wskazując na nieznaczną aktywność tej grupy leków względem grzybów z rodzaju *Trichosporon* [1, 39].

Mimo coraz częstszego występowania infekcji *Trichosporon* nie ustalono dotychczas optymalnej terapii trichosporonozy inwazyjnej. Wielu autorów uważa, że w przypadku pacjentów z neutropenią podstawowym czynnikiem poprawiającym rokowanie w przebiegu inwazyjnej trichosporonozy jest zwiększenie liczby leukocytów i stymulacja układu odpornościowego pacjenta [1].

Trichosporonoza inwazyjna u pacjentów bez towarzyszących zaburzeń odporności ma znacznie lepsze rokowanie. Rostagi i wsp. opisali przypadek 18-letniego immunokompetentnego mężczyzny z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu oraz zapaleniem płuc wywołanym przez *T. asahii*, leczonego skutecznie flukonazolem [47]. Ustąpienie objawów rozsianej trichosporonozy po zastosowaniu flukonazolu w połączeniu z liposomalną amfoterycyną B zaobserwowano również u 20-letniej kobiety z zajęciem skóry, błon śluzowych, wątroby, śledziony jelit i nerek [35].

Leczenie powierzchniowych infekcji *Trichosporon* może również narażać na wiele problemów. Najskuteczniejszą metodą terapii w przypadku białej piedry okazuje się całkowite ogolenie zakażonych włosów. U pacjentów z zajęciem włosów głowy, u których usunięcie zakażonych włosów nie jest możliwe, zaleca się systemową terapię przeciwgrzybiczą. W przypadku stosowania jedynie leczenia miejscowego obserwuje się wysoki odsetek nawrotów białej piedry. W badaniu przeprowadzonym przez Khandpur i Reddy w grupie 12 kobiet z białą piodrą włosów głowy wyleczenie po 8 tyg. terapii itrakonazolem w dawce 100 mg/dobę obserwowano u 91,67% pacjentek. W przypadku jednej pacjentki nie stwierdzono poprawy, natomiast u dwóch kobiet odnotowano nawrót choroby po 3 mies. od zakończenia terapii [48]. Wysoką skuteczność itrakonazolu w połączeniu z miejscowo stosowanym tiokonazolem zaobserwowano również w przypadku 16-letniej pacjentki z rozsianymi zmianami skórny-

mi wywołanymi przez *T. asahii*. Chorej podawano itrakonazol w dawce 200 mg/dobę przez 6 tyg., uzyskując całkowitą remisję utrzymujących się od 2 lat zmian skórnych. Podczas 6-miesięcznej obserwacji po zakończonym leczeniu nie stwierdzono nawrotu infekcji [20]. Opisano również przypadek pacjentki z przewlekłymi rozsianymi zmianami skórnymi wywołanymi przez *T. asahii*, w przypadku której terapia itrakonazolem, flukonazolem, amfoterycyną B oraz kaspofunginą nie była skuteczna. Dopiero po włączeniu vorikonazolu zaobserwowano stopniową poprawę, a po miesiącu leczenia całkowite ustąpienie zmian skórnych [33].

W przypadku ograniczonych skórnych infekcji wywołanych przez *Trichosporon* często wskazane jest chirurgiczne usunięcie zakażonych tkanek [39, 49].

Podsumowanie

W związku ze znacznym rozwojem medycyny w ostatnich 2–3 dekadach, coraz częstszym stosowaniem inwazyjnych metod leczniczych i diagnostycznych częstość oportunistycznych infekcji grzybiczych, w tym trichosporonozy inwazyjnej, szybko wzrasta. Ze względu na znaczne trudności diagnostyczne w przypadku zakażeń *Trichosporon* i oporność patogenów na standardowo stosowane leczenie, śmiertelność pacjentów z trichosporonozą inwazyjną jest bardzo duża. Standaryzacja diagnostycznych testów laboratoryjnych oraz metod oceny skuteczności leków przeciwgrzybiczych w przypadku zakażeń *Trichosporon* umożliwiłaby przeprowadzenie wiarygodnych badań klinicznych pomocnych w codziennej praktyce klinicznej, głównie w przypadku oddziałów hematologicznych czy intensywnej terapii.

Piśmiennictwo

1. Chagas-Neto TC, Chaves GM, Colombo AL. Update on the genus *Trichosporon*. *Mycopathologia* 2008; 166: 121-32.
2. Nawrot U. Aktualne poglądy na chorobotwórczość grzybów z rodzaju *Trichosporon*. *Zakażenia* 2005; 5: 48-51.
3. Kurnatowska A, Kwaśniewska J. Charakterystyka grzybów drożdżopodobnych. W: *Zarys mikologii lekarskiej*. Baran E (red.). Wyd. Volumed, Wrocław 1998; 286-8.
4. Guého E, Smith MT, de Hoog GS, et al. Contributions to a revision of the genus *Trichosporon*. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1992; 61: 289-316.
5. Sugita T, Nishikawa A, Shinoda T, Kume H. Taxonomic position of deep – seated, mucosa – associated, and superficial isolates of *Trichosporon cutaneum* from trichosporonosis patients. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1368-70.
6. Guého E, Improvisi L, de Hoog GS, Dupont B. *Trichosporon* on humans: a practical account. *Mycoses* 1994; 37: 3-10.
7. Biswas SK, Wang L, Yokoyama K, Nishimura K. Molecular phylogenetics of the genus *Trichosporon* inferred from mitochondrial cytochrome B gene sequences. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5171-8.
8. Sugita T, Nakajima M, Ikeda R, et al. Sequence analysis of the ribosomal DNA intergenic spacer 1 regions of *Trichosporon* species. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1826-30.

9. Kemker BJ, Lehmann PF, Lee JW, Walsh TJ. Distinction of deep versus superficial clinical and nonclinical isolates of *Trichosporon beigelii* by isoenzymes and restriction fragment length polymorphism of rDNA generated by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1677-83.
10. Middelhoven WJ, Scorzetti G, Fell JW. Systematics of the anamorphic basidiomycetous yeast genus *Trichosporon* Behrend with the description of five novel species: *Trichosporon vadense*, *T. smithiae*, *T. dehoogii*, *T. scarabaeorum* and *T. gamsii*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004; 54: 975-86.
11. Ahmad S, Al-Mahmeed M, Khan ZU. Characterization of *Trichosporon* species isolated from clinical specimens in Kuwait. *J Med Microbiol* 2005; 54: 639-46.
12. de Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figueras MJ (eds). Atlas of Clinical Fungi Centraalbureau voor Schimmelcultures, Universitat Rovira i Virgili, Reus, 2000; 164-74.
13. Clinical Mycology. Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (eds). Churchill Livingstone Philadelphia 2003; 264-5, 464.
14. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's textbook of dermatology. 7 ed. Blackwell Science 2004.
15. Walzman M, Leeming JG. White piedra and *Trichosporon beigelii*: the incidence in patients attending a clinic in genitourinary medicine. *Genitourin Med* 1989; 65: 331-4.
16. Kalter DC, Tschen JA, Cernoch PL, et al. Genital white piedra: epidemiology, microbiology, and therapy. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 982-93.
17. Roselino AM, Seixas AB, Thomazini JA, Maffei CM. An outbreak of scalp white piedra in a Brazilian children day care. *Rev Inst Med trop S Paulo* 2008; 50: 307-9.
18. Vijaya D, Anand BK, Nagarathamma T, Joseph M. Onychomycosis caused by *Trichosporon beigelii*. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2000; 66: 93-4.
19. Kamalam A, Senthamilselvi G, Ajithadas K, Thambiah AS. Cutaneous trichosporosis. *Mycopathologia* 1988; 101: 167-75.
20. Pulvirenti N, Dall'Oglio F, Greco AM, et al. Superficial cutaneous *Trichosporon asahii* infection in an immunocompetent host. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1428-31.
21. Nakagawa T, Nakashima K, Takaiwa T, Negayama K. *Trichosporon cutaneum* (*Trichosporon asahii*) infection mimicking hand eczema in a patient with leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 929-31.
22. Mayser P, Huppertz M, Papavassilis C, Gründer K. Fungi of the *Trichosporon* genus. Identification, epidemiology and significance of dermatologic disease pictures. *Hautarzt* 1996; 47: 913-20.
23. Han MH, Choi JH, Sung KJ, et al. Onychomycosis and *Trichosporon beigelii* in Korea. *Int J Dermatol* 2000; 39: 266-9.
24. Greenberg RG, Berger TG. Postoperative *Trichosporon beigelii* soft tissue infection. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 432-4.
25. Yun SJ, Lee JB, Shin MG, et al. Cutaneous abscess by *Trichosporon asahii* developing on a steroid injection site in a healthy adult. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 545-7.
26. Netsvyetayeva I, Swoboda-Kopec E, Sikora M, et al. *Trichosporon asahii* as a prospective pathogen in solid organ transplant recipients. *Mycoses* 2008, Epub ahead of print.
27. Rabelo de Carvalho AM, Bandeira de Melo LR, Moraes VL, Neves RP. Invasive *Trichosporon cutaneum* infection in an infant with Wilms' tumor. *Brazilian J Microbiol* 2008; 39: 59-60.
28. David C, Martin DB, Deng A, Cooper JZ. Disseminated *Trichosporon inkin* and *Histoplasma capsulatum* in a patient with newly diagnosed AIDS. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59 (2 Suppl 1): S13-5.
29. Biasoli MS, Carlson D, Chiganer GJ, et al. Systemic infection caused by *Trichosporon asahii* in a patient with liver transplant. *Med Mycol* 2008; 46: 719-23.
30. Moretti-Branchini ML, Fukushima K, Schreiber AZ, et al. *Trichosporon* species infection in bone marrow transplanted patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 39: 161-4.
31. Girmenia C, Pagano L, Martino B, et al. Invasive infections caused by *Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum* in patients with hematological malignancies: a retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1818-28.
32. Kim JC, Kim YS, Park CS, et al. A case of disseminated *Trichosporon beigelii* infection in a patient with myelodysplastic syndrome after chemotherapy. *J Korean Med Sci* 2001; 16: 505-8.
33. Kim SH, Kim DH, Joo S, et al. Chronic cutaneous disseminated *Trichosporon asahii* infection in a nonimmunocompromised patient. *J Am Acad Dermatol* 2007; 59 (2 Suppl 1): 37-9.
34. Chang SE, Kim KJ, Lee WS, et al. A case of *Trichosporon cutaneum* folliculitis and septicaemia. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 37-8.
35. Yang R, Ao J, Wang W, et al. Disseminated trichosporonosis in China. *Mycoses* 2003; 46: 519-23.
36. Nucci M, Pulcheri W, Spector N, et al. Cutaneous involvement of systemic fungal infections in neutropenic patients. *Haematologica* 1992; 77: 522-3.
37. Piérard GE, Read D, Piérard-Franchimont C, et al. Cutaneous manifestations in systemic trichosporonosis. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 79-82.
38. Bhansali S, Karanes C, Palutke W, et al. Successful Treatment of disseminated *Trichosporon beigelii* (cutaneum) infection with associated splenic involvement. *Cancer* 1986; 58: 1630-2.
39. Walsh TJ, Melcher GP, Rinaldi MG, et al. *Trichosporon beigelii*, an emerging pathogen resistant to Amphotericin B. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1616-22.
40. Ohtani Y, Ochi J, Mitaka K, et al. Chronic summer-type hypersensitivity pneumonitis initially misdiagnosed as idiopathic interstitial pneumonia. *Intern Med* 2008; 47: 857-62.
41. Mizobe T, Ando M, Yamasaki H, et al. Purification and characterization of the serotype – specific polysaccharide antigen of *Trichosporon cutaneum* serotype II: a disease related antigen of Japanese summer – type hypersensitivity pneumonitis. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 265-72.
42. Inase N, Ohtani Y, Usui Y, et al. Chronic summer-type hypersensitivity pneumonitis: clinical similarities to idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2007; 24: 141-7.
43. Yoshizawa Y, Ohtani Y, Hayakawa H, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan: a nationwide epidemiologic survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 315-20.
44. Hahner D, Kirschner R, Piepenbring M, Schöfer H. First isolation of the anamorphic basidiomycetous yeast *Trichosporon faecale* in Germany, from the skin of a patient with tinea pedis. *Mycopathologia* 2008; 165: 149-53.
45. Campa D, Tavanti A, Gemignani F, et al. DNA microarray based on arrayed-primer extension technique for identification of pathogenic fungi responsible for invasive and superficial mycoses. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 909-15.
46. Arian S, Hascelik G. Comparison of NCCLS microdilution method and Etest in antifungal susceptibility testing of clinical *Trichosporon* isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 43: 107-11.
47. Rastogi VL, Nirwan PS. Invasive trichosporonosis due to *Trichosporon asahii* in a non-immunocompromised host: a rare case report. *Indian J Med Microbiol* 2007; 25: 59-61.
48. Khandpur S, Reddy BS. Itraconazole therapy for white piedra affecting scalp hair. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 415-8.
49. Seki Y, Otsuka F, Ohara K, et al. Surgical treatment of a deep fungal infection of the skin by *Trichosporon cutaneum*. *J Dermatol* 1987; 14: 77-80.