

JACEK KAROŃ

## KANDIDIAZA PRZEWODU POKARMOWEGO

Z I Katedry Chirurgii i Kliniki Chirurgii Ogólnej  
Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Janusz Sowier

### Streszczenie

**SŁOWA KLUCZOWE:** kandydiaza, grzybica, przełyk, żołądek, jelito cienkie, jelito grube, diagnostyka endoskopowa, diagnostyka laboratoryjna

Artykuł przedstawia problemy związane z rozpoznaniem kandydiazy przewodu pokarmowego na podstawie badań klinicznych, endoskopowych i laboratoryjnych. Autor omawia czynniki ryzyka, objawy oraz obrazy endoskopowe przełykowej, żołądkowej oraz jelitowej kandydiazy. Infekcja pokarmowa *Candida* jest najczęściej widoczna u chorych z uszkodzonym systemem immunologicznym, ale może również występować u chorych pozornie zdrowych. *Candida* może obecnie stać się jednym z najważniejszych patogenów i może być odpowiedzialny za szereg symptomów przypisywanych dotąd innym chorobom.

## GASTROINTESTINAL CANDIDIASIS

### Summary

**KEY WORDS:** candidiasis, fungal infection, esophageal, gastric and intestinal candidiasis, endoscopic diagnosis, laboratory diagnosis

This article presents problems associated with the clinical, endoscopic and laboratory diagnosis of gastrointestinal candidiasis. The author discusses the risk factors, symptoms and endoscopic pictures of esophageal, gastric and intestinal candidiasis. Gastrointestinal Candidial infection is most frequently seen in patients with an underlying impairment of the immune system but may also occur in apparently normal individuals. *Candida* may be coming one of the most important pathogens today and may be responsible for numerous symptoms which were previously associated with other diseases.

Grzybica przewodu pokarmowego, jeszcze niedawno stanowiła stosunkowo rzadki problem kliniczny. Ostatnio obserwuje się ją coraz częściej, co pozostaje w związku z rozpowszechnieniem leków przeciwwrzodowych obniżających pH żołądka, antybiotykoterapii oraz z powiększaniem się grupy chorych z obniżoną odpornością (nowotworowych, poddawanych leczeniu cytostatykami, AIDS itp.).

Wśród grzybów, które występują w przewodzie pokarmowym człowieka jako saprofity i które mogą wywołać kliniczne objawy zakażenia, największą grupę stanowią drożdżaki – jednokomórkowe grzyby rozmnażające się przez podział lub pączkowanie. Często używany termin – „grzyby drożdżopodobne” – obejmuje dużą heterogenną grupę grzybów,

z których tylko część może być patogenna dla człowieka. Najważniejszym gatunkiem chorobotwórczym wśród drożdżaków jak i grzybów w ogóle jest *Candida albicans* bytujący u człowieka w przewodzie pokarmowym i pochwie. Dla schorzeń wywoływanych przez drożdżaki z rodzaju *Candida* używa się określeń: kandidiaza (*Candidiasis*) kandydioza (*Candidosis*) lub grzybica *Candida* (*Candida mycosis*). Wśród chorobotwórczych gatunków *Candida* izolowanych z przewodu pokarmowego najczęstsze są: *Candida albicans*, *tropicalis*, *krusei*, *pseudotropicalis* i *parapsilosis*. Znacznie rzadziej spotyka się zakażenia grzybami z rodzaju *Aspergillus* (mówimy wówczas o aspergilozie) czy *Geotrichum candidum* (geotrichoza). Częstość występowania gatunków może różnić się w zależności od regionu geograficznego. Celem pracy jest przedstawienie problemów diagnostycznych związanych z kandidiazą (k) przewodu pokarmowego. O ile grzybica jamy ustnej czy odbytu może zostać rozpoznana przez każdego lekarza, diagnostyka grzybicy pozostałych odcinków przewodu pokarmowego jest znacznie trudniejsza.

Drożdżaki nie powinny wywoływać chorób u osób zdrowych. Grzybicę przewodu pokarmowego wywołaną przez nią należy uznać za schorzenie oportunistyczne. Termin ten używany jest wobec drobnoustrojów, które wywołują chorobę wówczas, gdy w organizmie toczy się jakiś pierwotny proces chorobowy – miejscowy lub ogólny. Wyzdrowienie po zakażeniu nie pozostawia specyficznej odporności i kolejna infekcja może pojawić się, jeśli siły odpornościowe organizmu ulegną ponownie osłabieniu [10]. *Candida* należy do organizmów powszechnie występujących w przewodzie pokarmowym u zdrowych ludzi. *Candida* została wyodrębniona z jamy ustnej u ok. 30% zdrowych osób poddanych badaniu, u ponad 50% z jelita cienkiego i w 65% przypadków próbek kału. Większe nosicielstwo w jamie ustnej *C. albicans* stwierdzono u osób z grupą krwi „0” i należących do tzw. „niewydzielaczy” co oznacza, że w wydzielinach organizmu takich jak np.: ślina czy treść wydzielnicza żołądka nie spotyka się substancji grupowych (ABO(H)). Substancje te uważa się za składową część naturalnych sił obronnych ustroju, które wiążąc się z drobnoustrojami uniemożliwiają ich przyleganie do śluzówki przewodu pokarmowego ułatwione przez obecność na powierzchni komórek nabłonkowych antygenów ABO, które jak udowodniono pełnią funkcję receptorów dla pewnych patogennych organizmów. Choć k. może występować wyjątkowo również u zdrowych ludzi najczęściej spotyka się ją u chorych, u których powstały warunki osłabiające własne siły odpornościowe. Szczegółowe badania układu immunologicznego wykazały, że najważniejszą rolę w zwalczaniu infekcji grzybiczej odgrywa odporność typu komórkowego. Prawdopodobnie to neutrofile stanowią

pierwszą linię obrony przeciwko miejscowym zakażeniom tkanek wywołanych przez *Candida* oraz uogólnieniu się tej infekcji. Ocena poziomu neutrofili może wg niektórych autorów stanowić wręcz czynnik prognostyczny choroby zwłaszcza u chorych ze schorzeniami hematologicznymi, u których rozwinęła się grzybica. To właśnie zmianom immunologicznym tkanki hematopoetycznej i limfoidalnej spowodowanym ich nowotworzeniem przypisuje się kluczową rolę w wystąpieniu k. przewodu pokarmowego. Grzybicę przewodu pokarmowego stwierdzano u 27% chorych z *lymphosarcoma*, 15% z ostrą białaczką, 11% z chorobą Hodgkina, 10% z chłoniakiem zanim zastosowano w tych przypadkach chemioterapię. Efekt immunosupresyjny cytostatyków, sterydów oraz radioterapii pogłębia to ryzyko pojawienia się k. Występująca już k. przewodu pokarmowego staje się poważnym zagrożeniem dla chorego nowotworowego, ponieważ stanowi najczęstsze źródło grzybicy płuc (spowodowaną aspiracją wydzieliny do drzewa oskrzelowego) oraz k. uogólnionej.

Prawdopodobnie częstsze występowanie candidiazy przewodu pokarmowego w takich stanach jak nadczynność tarczycy, niedoczynność przytarczyc, nadnerczy wiąże się również z zaburzeniami czynnościowymi i ilościowymi neutrofili. Podobnie cukrzyca i alkoholizm, uszkadzające ruchliwość leukocytów implikują powstanie candidiazy przewodu pokarmowego.

Natomiast stosowanie antybiotyków zwłaszcza doustnych może zwiększać ryzyko infekcji grzybiczej prawdopodobnie z powodu redukcji naturalnej flory bakteryjnej przewodu pokarmowego hamującej wzrost grzybów. Isenberg w badaniach *in vitro* wykazał, że większość powszechnie spotykanych bakterii przewodu pokarmowego stymuluje bądź hamuje wzrost grzybów oraz, że obecność tych ostatnich zależy od szczególnego stanu równowagi jaki się wytwarza w przewodzie pokarmowym między florą bakteryjną i grzybiczą. Zmiana ekologii przewodu pokarmowego prowadzi również do wtórnych niedoborów witaminowych, co także nie pozostaje bez wpływu na odporność organizmu przed zakażeniem grzybiczym [21].

Także u chorych z AIDS dysfunkcja neutrofili przynajmniej częściowo odpowiedzialna jest za rozwój k. przewodu pokarmowego, co potwierdziły badania doświadczalne [1, 2, 20, 35].

#### *Klinika candidiazy przewodu pokarmowego*

Jeszcze w latach 70-tych i połowie 80-tych przełyk był zdecydowanie najczęściej (poza jamą ustną) rozpoznawanym miejscem infekcji *Candida* w przewodzie pokarmowym. Obecnie częściej niż w tych latach

rozpoznaje się grzybicę żołądka, co należy przynajmniej w części wiązać z upowszechnieniem złożonej farmakoterapii przeciwwrzodowej w skład której obecnie wchodzi leki obniżające pH soku żołądkowego oraz antybiotyki. Z innych czynników ryzyka wymienia się: cukrzycę, doustną albo aerozolową sterydoterapię, chorobę nowotworową oraz marskość wątroby. W grupie niechorujących na AIDS k. przełyku stwierdzono u ok. 0.5% badanych endoskopowo. Larner przedstawił przypadki k. przełyku jako powikłanie leczenia choroby wrzodowej omeprazolem. Po jego odstawieniu i zastosowaniu leczenia przeciwgrzybiczego infekcja ustępowała, co mogłoby wskazywać, że naturalny reflux kwaśnego soku żołądkowego może odgrywać rolę zabezpieczającą przełyk przed zakażeniem *Candida* [25]. Ponieważ ok. 45–60% chorych z k. przełykową nie zgłasza żadnych objawów klinicznych, nie jest więc w tym kierunku diagnozowana. Stąd przypuszczenie, że jest ona częstsza niż to by się mogło wydawać. U pozostałych podstawową dolegliwością jest odynofagia, która w wyjątkowych przypadkach bywa tak ciężka, że uniemożliwia pobieranie pokarmu. Zgłaszana przez chorych jest również dysfagia, zwłaszcza w stosunku do pokarmów stałych. Inne notowane najczęściej dolegliwości to: bóle zamostkowe, okolicy przykręgosłupowej, okołopatkowej i bóle całych pleców. Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego jest bardzo rzadko związane z samą grzybicą, choć zdarza się, że penetracja tkankowa pseudogrzybni jest bardzo duża. Zwykle jednak inwazję śluzówkową spotyka się u chorych ze współistniejącym rakiem przełyku. W połowie przypadków przełykowej k. stwierdza się współistniejącą drożdżycę jamy ustnej. Dolegliwości chorych z k. przełykową są tak niecharakterystyczne, że trudno jest tylko na ich podstawie stawiać rozpoznanie. Decyduje badanie fiberoskopowe. Wyparte obecnie w dużym stopniu przez endoskopię radiologiczną badanie kontrastowe – ezofagografia wykazuje szeroki zakres zmian radiologicznych, z których jednak żadna nie jest specyficzna i jest mylona z zapaleniem wirusowym. Najczęściej spotykanym jest radiologiczny obraz „kosmato” zmienionej powierzchni śluzówki z nadżerkami co wraz ze skupiskami grzybów i zmianami śluzówki o charakterze wysiękowym opisywane jest jako „zęby” czy „kamienie brukowe”. Po dłuższym czasie trwania choroby może wystąpić zbliźnowacenie lub zwężenie widoczne na radiogramie. Powyższy obraz wymaga różnicowania z rakiem przełyku. Z drugiej strony u wielu pacjentów nie obserwuje się żadnych zmian radiologicznych. Badanie radiologiczne nie jest więc ani specyficzne, ani czułe [20, 42].

W obrazie ezofagoskopowym krucha, zaczerwieniona śluzówka przełyku pokryta jest białym nalotem, kryjącym niekiedy powierzchowne

owrzodzenia. Podobny, wymagający różnicowania obraz obserwowany bywa w wirusowym zapaleniu przełyku wywołanym wirusem *Herpes simplex*, występującym szczególnie często u chorych z zaburzeniami immunologicznymi. Oba zakażenia mogą zresztą się na siebie nakładać [8].

Dla rozpoznania grzybicy wystarcza pobranie materiału z pokrywających śluzówkę nalotów za pomocą wymazu szczoteczkowego i jego ocena mikroskopowa. Tylko w niewielu przypadkach udaje się wykazać w badaniu biopsyjnym tkankową inwazję grzybni *Candida*. Oczywiście nie można zapominać, że biopsja jest jak najbardziej wskazana w tych przypadkach, w których istnieje podejrzenie zmian rozrostowych lub innych chorób przełyku o niejasnym tle. Dla rozpoznania grzybicy przełyku konieczny jest charakterystyczny obraz ezofagoskopowy. W innych przypadkach pobieranie materiału z powierzchni śluzówki nie ma znaczenia diagnostycznego mimo wyhodowanych kultur *Candida* z powodu jego powszechnej obecności także w przełykach zdrowej populacji. Rzadko występujące powiększenie okołoprzełykowych węzłów chłonnych jest już objawem ogólnoustrojowego zakażenia.

Wydaje się natomiast, że w grupie chorych na AIDS można oprzeć na prostszych badaniach rezygnując z ezofagoskopii [43]. U chorych z AIDS diagnozowanych z powodu dysfagii lub odynofagii drożdżycy jamy ustnej wystąpiła w 52% a przełykowa w 48%, przy czym u 88% chorych z k. jamy ustnej obserwowano także k. przełykową. W tej grupie chorych rutynowa ezofagoscopia wydaje się zbyteczna w celu stwierdzenia k. przełykowej. Kombinacja 2 parametrów, tj. obecności grzybicy jamy ustnej oraz objawów klinicznych pochodzących z przełyku charakteryzuje się wysoką czułością (93%) i specyficznością (100%). W tej samej grupie chorych odynofagią i dysfagią wykazano, że wystarczy ślepe pobranie szczoteczką przez sondę może zastąpić kłopotliwą ezofagoskopię (czułość badania 100%, specyficzność 64%).

Terminem grzybicy żołądka można objąć stan, w którym kolonie *Candida* znajdowane są w postaci pleśniawkopodobnej, białoszarej błony pokrywającej zaczerwioną śluzówkę jak i tzw. „wrzody grzybicze” czyli owrzodzenia trawienne ze współistniejącą w ich obrębie infekcją grzybiczą. W pierwszej z opisywanych sytuacji grzybicze naloty, często w postaci guzków obserwowane są przede wszystkim u chorych z polipami nowotworami żołądka, niedokrwistością sideropeniczną oraz u chorych przyjmujących długi czas antybiotyki, cytostatyki, leki przeciw-rzodowe sterydy. Objawy kliniczne są niespecyficzne, zwykle obejmują bóle brzucha i utratę wagi ciała. Podobny obraz endoskopowy i kliniczny obserwuje się u chorych na AIDS, u których infekcja *Candida albicans* błony śluzowej żołądka i przełyku jest drugim pod względem częstości

zakażeniem oportunistycznym zaraz po pneumocystydowym zapaleniu płuc [3, 28].

Najczęściej obraz gastrokopowy odpowiada głębokiemu nieżytowi błony śluzowej żołądka co potwierdza rozpoznanie histologiczne, które zwykle brzmi: „*Gastritis chronica profunda*” rzadziej „*atrophicans*”. Jednak pomimo głębokości zmian (w wycinkach potwierdzano obecność grzybów w martwiczym materiale pobranym u podstawy owrzodzenia, mikroropnie grzybicze i ziarniniaki w błonie śluzowej przyległej do wrzodu) zwykle nie odnajduje się grzybni w błonie śluzowej – grzyby bytują na jej powierzchni. Pobierana endoskopowo w celu przeprowadzenia badań mykologicznych treść żołądkowa i dwunastnicza może być zanieczyszczona grzybami pochodzącymi przede wszystkim z jamy ustnej. W związku z tym za patogenne miano grzybów uzyskiwane w hodowli przyjmuje się w piśmiennictwie wartość  $> 10^1-10^2$ (cfu). W przypadkach podejrzanych o infekcję grzybiczą miano to jest, bywa wielokrotnie przekroczone  $\sqrt{(>10^6)}$ . Jak wynika z pracy Younga częstość gastrokopowo widocznej grzybicy wynosi ok. 2.5% w grupie chorych, u których z powodu dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego wykonywano gastrokopię [43].

Dyskusyjne jest znaczenie w rozwoju flory grzybiczej zmniejszenie kwasoty treści żołądkowej. Chociaż przyjmuje się, że rozwój grzybów zachodzi w bardziej zasadowym niż kwaśnym środowisku to szereg badań potwierdza obecność grzybów także w naturalnie kwaśnym środowisku żołądka. W żołądku grzyby spotyka się nawet przy  $\text{pH}<3$ , w warunkach, w których prawie nigdy nie spotyka się bakterii. Spożywanie pokarmu powoduje wzrost flory bakteryjnej i grzybiczej, która przeciętnie przeżywa w zdrowym żołądku ok. 1 h. Najdłużej pozostają w żołądku właśnie drożdżaki oraz bakterie z grupy *Lactobacillus*. Zaobserwowano, że u chorych z wrzodem dwunastnicy treść żołądkowa jest częściej jałowa niż u chorych z wrzodem żołądka. Prawdopodobnie należy wiązać to jedynie z obniżonym pH u chorych z wrzodem żołądka odwrotnie niż ma to miejsce przy wrzodzie dwunastnicy. Zwykło się także przyjmować, że zmniejszenie motoryki żołądka zwłaszcza po vagotomii w połączeniu z jego częściowym wycięciem (co wpływa także na zwiększenie zasadowości treści żołądkowej) ma sprzyjać grzybicy [39]. Brooks porównywał florę żołądkową w trakcie i po zabiegu na żołądku [4]. O ile florę bakteryjną izolowano u 31% chorych w trakcie zabiegu i u 96% po operacji, to w przypadku *Candida albicans* analogiczny wzrost był gwałtowniejszy (z 8% do 80%).

Częstość występowania tzw. „wrzodów grzybiczych” waha się od 18% do 37%. W ocenie endoskopowej wykazują cechy różniące je nieco od niezainfekowanych wrzodów; są zwykle większe, o średnicy powyżej 2 cm, są głębokie, mają nieregularne brzegi, twarde podłoże, cechują się większą skłonnością do krwawienia, częściej nasuwają podejrzenie choroby nowotworowej. Wprawdzie masywne krwawienie z wrzodów grzybiczych jest częstsze niż z niezainfekowanych, ale czy inwazja wrzodu przez *Candida* jest tutaj najważniejszym czynnikiem pozostaje niejasne.

Stwierdzenie obecności grzybów w obrębie owrzodzenia z jednoczesnym wykluczeniem grzybni w pobranym materiale tkankowym stawia przed leczącym pytanie co do wartości diagnostycznej tych badań. Istnieją podstawy by sądzić, że obecność *Candida* na powierzchni żołądka nie pozostaje bez wpływu na stan jego śluzówki. Uważa się, że pewne produkty uboczne fermentacji *Candida albicans*, takie jak krótkołańcuchowe kwasy karboksylowe, aldehyd octowy czy enzymy proteolityczne wydzielane przez grzyby mogą zainicjować czy współuczestniczyć w procesie niszczenia nabłonka. Zarówno antygeny ściany komórkowej jak i całego grzyba mogą także aktywować komplement i wywołać ostrą reakcję zapalną. Potwierdzają to autorzy, którzy obserwując kliniczne różnice w ocenie endoskopowej „wrzodów grzybiczych” a niezakażonych uważają, że towarzysząca wrzodom flora grzybicza nie pozostaje obojętna dla miejscowego stanu śluzówki. Notowana przez nich szybsza poprawa kliniczna w trakcie leczenia „wrzodów grzybiczych” przy zastosowaniu wraz ze środkami przeciwwrzodowymi mykostatyków oraz często podwyższone miano przeciwciał *anty-candida* w surowicy mają stanowić pośredni dowód na rolę jaką odgrywa *Candida* w generacji choroby wrzodowej. Wielu uważa jednak, że infekcja grzybicza łagodnego wrzodu, poza szczególnymi przypadkami z obniżoną odpornością (kiedy ww obserwacje powinny być brane pod uwagę), w niewielkim lub żadnym stopniu nie utrudnia leczenia wrzodu [24, 31, 32, 42].

Grzybica dolnego odcinka przewodu pokarmowego jest trudnym diagnostycznie problemem, ponieważ grzyby stanowią naturalny składnik stolca. Paris i wsp. wykazał obecność *Candida albicans* w 26% próbek kału a rodzaj *Geotrichum candidum* w 43% przypadków. Cohen stwierdził aż u 65% badanych grzyby *Candida albicans* w stolcu [7, 26]. Ostatnio zwraca się uwagę na zjawisko jelitowej proliferacji *Candida* jako przyczyny lub czynnika odgrywającego ważną rolę w powstawaniu zespołu objawów określanego mianem „*Chronic Candida Syndrom*” lub „*Candida Related Complex*” (CRC). Symptomatologia przypisywana CRC jest bogata, pokrywa się z objawami zgłaszanymi u chorych z zespołem jelita drażliwego oraz przewlekłym zespołem zmęczeniuowym.

Z objawów brzusznych zgłaszane są najczęściej: skurczowe bóle, zaparcia i/lub biegunki, wzdęcia, częste oddawanie gazów a także odbijania, bóle mięśniowe, uczucie stałego zmęczenia. U chorych cierpiących na uporczywe biegunki z trudnością poddające się tradycyjnemu leczeniu stwierdzano wyższy niż cytowany odsetek grzybów z grupy *Candida albicans*. Większa od niepatognomicznej jest w tych przypadkach również liczba kolonii grzybiczych (cfu) hodowanych z pobranych próbek ( $>10^3 - 10^5$ ). Duże znaczenie diagnostyczne przypisuje się pogłębieniu tych dolegliwości podczas stosowania bogatowęglowodanowej diety, gdyż uważa się, że szybko metabolizowany przez grzyby cukier jest dla nich źródłem energii. Okoliczności powstawania CRC oraz biegunek związanych z infekcją *Candida* nie są jeszcze dobrze poznane niemniej faktem jest, że wielu chorych cierpiących na opisywany zespół objawów jelitowych zostało skutecznie wyleczonych środkami przeciwgrzybiczymi i dietą z ograniczoną podażą węglowodanów. Wydaje się, że o rozpoznaniu decyduje pozytywna odpowiedź na leczenie mykostatykami. Biegunka kojarzona z nadmiernym rozwojem flory grzybiczej jest najczęściej długotrwała, wodnista i bezkrwawa. Ale zespoły jelitowe związane z grzybicą *Candida* mają bogatą symptomatologię. Histopatologiczne potwierdzenie candidiazy uzyskano zarówno w nieżytowych, krwotoczno–martwiczych jak i rzekomobłoniastych oraz martwiczych przypadkach *enterocolitis* [6, 13, 16, 20, 22, 25, 34, 42]. Rozpoznanie powinno zostać potwierdzone powtarzanymi badaniami mykologicznymi, badaniami serologicznymi oraz poprzedzone wykluczeniem innych przyczyn biegunki. Próby wyjaśnienia biegunki pojawiającej się po operacji żołądka z wagotomią jako skutku rozwoju flory grzybiczej w bardziej sprzyjających dla niej warunkach nie znalazły potwierdzenia w badaniach mykologicznych. W badaniu kolonoskopowym u chorych z potwierdzoną biegunką grzybiczą można zaobserwować białe naloty i rumieniowato zmienioną śluzówkę podobną do tej, która występuje w candidiazie przełyku. Za jedną z możliwych przyczyn CRC uważa się nadużywanie doustnych antybiotyków, szczególnie tetracyklin. Antybiotyki eliminują prawidłową florę bakteryjną przewodu pokarmowego umożliwiając niehamowany wzrost *Candida* w jelicie [9, 14, 15, 36]. Stosowanie sterydów, środków antykoncepcyjnych, leków przeciwrzodowych stanowi również czynnik ryzyka CRC. Sugeruje się także, że *Candida*, uszkadzając podczas inwazji tkankowej ścianę jelita, zwiększają jego przepuszczalność. Niestrawione cząsteczki pokarmowe oraz liczne toksyny (sama *Candida* produkuje 79 poznanych toksyn) pojawiając się w organizmie wywołują reakcje uczuleniowe prowadzące do załamania systemu odpornościowego. Załamaniem systemu immunologicznego gospo-



darza tłumaczy się także powstanie wielu form łuszczycy oraz innych dermatoz, które udaje się następnie leczyć z sukcesem stosując m.in. mykostatyki [5, 11, 12, 21, 27, 35, 37]. Choć większość chorych na AIDS także cierpi z powodu biegunki oraz utraty masy ciała to nie wydaje się, żeby infekcja *Candida* była najważniejszym źródłem tych dolegliwości. Częściej przyczyną są zakażenia wywołane przez CMV, HSV a także bakterie z grupy *Salmonella* i *Shigella* oraz *Campylobacter*.

#### *Badania laboratoryjne*

Diagnostyka grzybiczych infekcji górnego odcinka przewodu pokarmowego (jama ustna, przełyk, żołądek) może opierać się na ocenie stanu miejscowego również w badaniu endoskopowym jednak ostateczną weryfikację otrzymujemy dzięki badaniom laboratoryjnym. W diagnostyce laboratoryjnej grzybic stosuje się: a) bezpośrednio badania mikroskopowe, b) hodowlę w celu identyfikacji i określenia liczby grzybów w badanym materiale, c) badania immunologiczne.

*Candida* są grzybami barwiącymi się w metodzie Grama (są Gram +) cechującymi się obecnością dwóch faz rozwojowych – drożdżową i mycelialną. W fazie drożdżowej związanej prawdopodobnie z kolonizacją w ludzkim organizmie, jednokomórkowa postać grzyba zwana blastoporą rozmnaża się przez pączkowanie. Faza mycelialna to skupisko pseudo-grzybni (wydłużonych i połączonych ze sobą blastopor) z wypustkami, które mają zdolność wnikania do tkanek zakażonego organizmu – dla *Candida* jest to faza inwazyjna. Oporność fazy mycelialnej na fagocytozę uważa się za jeden z ważnych elementów patogenyzy candidiazy. Jednak bezpośrednio badania mikroskopowe mają tylko znaczenie orientacyjne i są wstępem do dalszej diagnostyki [10, 23]. Szczegółowe rozróżnienie rodzaju *Candida* jest wskazane, ponieważ niektóre z leków sprawdzają się w odniesieniu do jednego z gatunków pozostając nieskuteczne względem innych (tak jest np.: z ketoconazolem nieskutecznym wobec *C. krusei*).

Hodowla grzybów odbywa się najczęściej na podłożu Sabourauda oraz podłożu kukurydzianym. Liczba komórek drożdżaków jest obliczana na podstawie jednostek tworzących kolonie grzyba (cfu–colony forming units) na podłożu stałym w przeliczeniu na ml materiału płynnego lub 1g próbki kału czy pobranej tkanki. Jak już wspomniano wcześniej wartości patognomiczne dla bioptatów z żołądka i dwunastnicy wynoszą  $>10^1 - 10^2$ , dla próbek kału  $>10^3 - 10^5$  (wg różnych danych z piśmiennictwa).

Obecność grzybów w organizmie człowieka może wywołać odpowiedź immunologiczną, co można wykryć badając obecność krążących

przeciwciał w surowicy oraz antygenów. Jako antygen w diagnostyce serologicznej *Candida albicans* najczęściej używany jest mannan wchodzący w skład ściany komórkowej grzyba. W ciągu 3–10 dni od zakażenia u chorych z ostrą i przewlekłą k. błon śluzowych oraz k. układową wykrywane są przeciwciała IgM *anty-Candidamannan*. Przeciwciała tego typu wykazywane są u ludzi zdrowych w niskich mianach – 1:20 do 1:40 podczas gdy w ostrych zakażeniach osiągają 1:160 i wyżej. Wartości mian przeciwciał z klasy IgG u osób zdrowych są dosyć zróżnicowane i wynoszą 1:10 do 1:80. Znaczące podwyższenie miana przeciwciał IgG *anty-Candida mannan* obserwowane jest od 8. dnia i później od zakażenia. Dotyczy to chorych z maszyną rozsianą k. błon śluzowych oraz k. układową. Do wykazywania obecności przeciwciał stosowane są najczęściej odczyny hemaglutynacji pośredniej.

Jednak wartość testów serologicznych dla antygenów *Candida* jest kwestionowana z powodu rozprzestrzenienia grzyba w zdrowej populacji. Precypityny występują bowiem u 20–30% ludzi zdrowych a w kilkunastu grupach kontrolnych miano 1:160 uznane jako typowe dla k. przewodu pokarmowego występowało również w 4–17% również u zdrowych badanych. Z drugiej strony to charakterystyczne miano może występować tylko w 50% chorych z inwazyjną postacią k. przewodu pokarmowego. Techniki diagnostyczne oparte na zjawisku immunoelektroforezy wydają się być bardziej czułe i specyficzne (w 90%) niż testy aglutyninowe. Obecnie uważa się, że wyniki pozytywne badań serologicznych w kierunku k. mogą wskazywać, ale nie przesądzać o obecności aktywnej infekcji jak również, że negatywny wynik testów serologicznych nie wyklucza zakażenia tymi grzybami. Sprawę komplikuje dodatkowo fakt, że badania serologiczne nie są przydatne w ocenie zakażeń grzybiczych u chorych nowotworowych, ponieważ dochodzi u nich do uszkodzenia układu immunologicznego (z powodu samej choroby lub podjętego leczenia), co powoduje spadek produkcji przeciwciał i w rezultacie testy te dają dużo fałszywie ujemnych wyników. Interpretacja wyników dodatnich powinna być więc porównywana z obrazem klinicznym i w większym stopniu opierać się na dynamice zmian stężenia przeciwciał [10, 18, 39, 41].

Szczegółowe omówienie leczenia k. przewodu pokarmowego przekracza zakres artykułu. Obserwacje szeregu autorów dotyczące wrażliwości grzybów na mykostatyki i występowania szczepów opornych są często rozbieżne. Wydaje się, że przynajmniej w niektórych sytuacjach warunkiem skuteczności ich zastosowania jest każdorazowe określenie indywidualnej wrażliwości wyizolowanych szczepów drożdżaków na mykostatyki [10, 23].

Co do konieczności wdrożenia postępowania leczniczego zwłaszcza u chorych, którzy nie zgłaszają poważniejszych dolegliwości, a u których grzybica stwierdzona została endoskopowo w sposób mniej lub bardziej przypadkowy (np. w kontrolnej gastrokopii po zakończeniu pewnego etapu leczenia przeciwwrzodowego) istnieją rozbieżne opinie. Wątpliwości obejmują szczególnie ludzi młodych i bez dodatkowych obciążeń. Z pewnością należy jednak włączyć leczenie przeciwgrzybicze u osób w podeszłym wieku, z chorobami nowotworowymi, przyjmującymi sterydy, cytostatyki, wymagających długotrwałej antybiotykoterapii, czy u osób z obniżoną odpornością z innych przyczyn. Dotyczy to również chorych na AIDS, u których infekcje grzybicze przewodu pokarmowego, a zwłaszcza przełyku, należą do najczęściej występujących zakażeń oportunistycznych. W wymienionych powyżej sytuacjach stosowanie leków przeciwgrzybiczych jest niezbędne i ma na celu zapobieganie miejscowym powikłaniom infekcji grzybiczej, zakażeniu płuc i grzybiczym posocznicom. Wydaje się, że poza ww. okolicznościami również leczenie „wrzodów grzybiczych” nie znajduje klinicznego uzasadnienia. Minoli i wsp. oraz Gotlieb – Jensen i wsp. wszystkie wrzody żołądka zakażone przez *Candida albicans* wyleczyli H<sub>2</sub> – blokerami, nie stosując środków przeciwgrzybiczych, co dowodzi, że tego rodzaju infekcja raczej nie przeszkadza gojeniu wrzodu i nie wymaga dodatkowego leczenia. Jednak w specyficznych sytuacjach takich jak choroba wrzodowa żołądka będąca wskazaniem do leczenia operacyjnego, z potwierdzoną w badaniach histologicznych obecnością grzybów w ścianie wrzodu, powinno się wstępnie zastosować środki przeciwgrzybicze ze względu na większą liczbę powikłań i śmiertelność pooperacyjną w tych przypadkach [17, 29, 30, 38].

Natomiast nie ma wątpliwości co do celowości przeciwgrzybiczego leczenia bezoarów. W tych przypadkach obok zastosowania mykostatyków wskazane jest stosowanie środków mukolitycznych oraz endoskopowe rozdrabnianie bezoarów.

Na koniec należy jeszcze raz podkreślić, k. przewodu pokarmowego należy traktować w sposób poważny i tak też podchodzić do jej leczenia. Niestety rozpoznanie niektórych jej postaci jest trudne. Wielu lekarzy stosuje się do zasady, że: „jeśli czegoś nie widzę to znaczy, że to nie istnieje”. Odnosi się to szczególnie do k. jelitowej, która jak się wydaje nie występuje tylko u osób z uszkodzonym układem immunologicznym i prawdopodobnie jest przyczyną szeregu dolegliwości przypisywanych dotąd innym schorzeniom. Przypomnijmy sobie jednak jak trudnym problemem bywa leczenie grzybicy skórnej oraz że grzybica pochwy wystąpić może u kobiet bez dodatkowych obciążeń. Łatwiej nam będzie wówczas zrozumieć, że w przewodzie pokarmowym w wilgotnym śro-

dowisku o stałej temperaturze i bogatym w środki odżywcze istnieją idealne warunki do powstania k. jelitowej.

### Piśmiennictwo

1. Barrison J. i wsp.: Upper gastrointestinal Kaposi's sarcoma in patients positive for HIV antibody without cutaneous disease. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed.*, 1988, 296, 92. – 2. Bodey G. P.: Candidiasis in cancer patients. *Am. J. Med.*, 1984, 30, 13. – 3. Broda W.: Grzybiczy wrzód żołądka. *Wiad. Lek.*, 1992, 45, 448. – 4. Brooks J. R., Smith H. F., Pease F. B.: Bacteriology of the stomach immediately following vagotomy. The growth of *Candida albicans*. *Ann. Surg.*, 1974, 179, 859. – 5. Buslau L. Hanel M. Holzmann H.: The significance of yeasts in seborrheic eczema. *Hautarzt*, 1989, 40, 611. – 6. Caselli M. i wsp.: Dead fecal yeasts and chronic diarrhea. *Digestion*, 1988, 41, 142. – 7. Cohen R. i wsp.: Fungal flora of the normal human small and large intestine. *N. Engl. J. Med.*, 1969, 280, 638. – 8. Cole G. T. i wsp.: Retrovirus – induced immunodeficiency in mice exacerbates gastrointestinal candidiasis. *Inf. Immun.*, 1992, 60, 4168. – 9. Danna P. i wsp.: Role of candida in pathogenesis of antibiotic-associated diarrhoea in elderly patients. *Lancet*, 1991, 337, 511. – 10. Dean D. A., Burchard K. W.: Fungal infection in surgical patients. *Am. J. Surg.*, 1997, 171, 374.
11. Dismukes W. E. i wsp.: A randomized double-blind trial of nystatin therapy for the candidiasis hypersensitivity syndrome. *N. Eng. J. Med.* 1990, 323, 1717. – 12. el-Maghrabi E. A., Dixon D. M., Burnett J. W.: Characterization of *Candida albicans* epidermolytic proteases and their role in yeast-cell adherence to keratinocytes. *Clin. Exp. Dermat.*, 1990, 15, 183. – 13. Eras P., Goldstein M., Sherlock P.: *Candida* infection of the gastrointestinal tract. *Medicine*, 1972, 51, 367. – 14. Freter R.: Interactions between mechanisms controlling the intestinal microflora. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1974, 27, 1409. – 15. Garagusi V. F., Chretien J. H.: Diarrhoea caused by *Candida*. (Letter) *Lancet*, 1976, 1, 7961. – 16. Gizło J., Karoń J., Sowier J.: Grzybica przyczyną niedrożności zespolenia żołądkowo-jelitowego po chirurgicznym leczeniu wrzodu dwunastnicy. *Pol. Przeg. Chir.*, 1989, 61, 385. – 17. Gupta T., Ehrnpreis M.: *Candida*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Gastroenterology*, 1990, 98, 780. – 18. Gottlieb – Jensen K., Andersen J.: Occurrence of *Candida* in gastric ulcers. Significance for the healing process. *Gastroenterology*, 1983, 85, 535. – 19. Gutierrez J. i wsp.: Circulating *Candida* antigens and antibodies: useful markers of candidemia. *J. Clin. Microbiol.*, 1993, 31, 2550. – 20. Hirschel B.: AIDS and gastrointestinal tract: summary for gastroenterologists and surgeons. *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1990, 120, 475.
21. Isenberg H. D., Pisano M. A., Carito S.: Factors leading to overt monilial disease. Preliminary studies of the ecological relationship between *Candida albicans* and intestinal bacterial. *Antibiot. Chemother.*, 1960, 10, 353. – 22. James J., Warin R. P.: An assessment of the role of *Candida albicans* and food yeasts in chronic urticaria. *Br. J. Dermat.*, 1971, 84, 227. – 23. Jayagopal S., Cervia J. S.: Colitis due to *Candida albicans* in a patient with AIDS. *Clin. Inf. Dis.*, 1992, 15, 555. – 24. Jurek M., Dzierżanowska D.: Ocena wrażliwości grzybów z rodzaju *Candida* na wybrane antybiotyki przeciwgrzybicze. *Pol. Tyg. Lek.*, 1984, 39, 1269. – 25. Larner A. J., Lendrum R.: Oesophageal candidiasis after omeprazole therapy. *Gut*, 1992, 33, 860. – 26. Lorenz A. i wsp.: Fungal infection of the small bowel mucosa. *Mykosen*, 1984, 27, 506. – 27. Mackowiak P. A.: The Normal Microbial Flora. *N. Engl. J. Med.*, 1982, 307, 83. – 28. Małolepszy J. i wsp.: Grzybica żołądka. *Pol. Tyg. Lek.*, 1985, 15, 1024. – 29. Meinhof W.: Intestinal colonization with *Candida albicans* and its effect on chronic inflammatory dermatoses. *Hautarzt*, 1995., 46, 525. – 30. Minoli G. i wsp.: A prospective study of relationships between benign gastric ulcer, *Candida* and medical treatment. *Am. J. Gastroenterol.*, 1984, 79, 95.

31. Minoli G. i wsp.: A Gastric candidiasis: an endoscopic and histological study in 26 patients. *Gastroint. Endosc.* 1982, 28, 59. – 32. Nelson R. S. i wsp.: Primary gastric candidiasis in uncompromised subjects. *Gastroint. Endosc.*, 1982, 22, 92. – 33. Piken E., Dwyer R., Zablen M. A.: Gastric candidiasis. *JAMA*, 1978, 240, 2181. – 34. Prescott R. J., Harris M., Banerjee S. S.: Fungal infections of the small and large intestine. *J. Clin. Pathol.*, 1992, 45, 806. – 35. Sandowsky-Losica H., Barr-Nea L., Segal E.: Fatal systemic candidiasis of gastrointestinal origin: an experimental model in mice compromised by anti-cancer treatment. *J. Med. Vet. Mycol.*, 1992, 30, 219. – 36. Senff H. i wsp.: Studies on the yeast flora in patients suffering from psoriasis capillitii or seborrheic dermatitis of the scalp. *Mycoses.*, 1990, 33, 29. – 37. Shedlofsky S., Freter R.: Synergism between ecologic and immunologic control mechanisms of intestinal flora. *J. Inf. Dis.*, 1978, 137, 661. – 38. Skinner R. B. Jr., Rosenberg W., Noah P. W.: Psoriasis of the palms and soles is frequently associated with oropharyngeal *Candida albicans*. *Acta Dermat. Venerol. Suppl.*, 1994, 186, 149. – 39. Skrobisz J., Karoń J., Gizło J., Kopaczyński P.: Obecność grzybów *Candida* w badaniach treści żołądkowej. IV Sympozjum Sekcji Zakażeń Chirurgicznych TChP. 6–7 maja 1994, s. 16. – 40. Solomkin J.S., Flohr A., Simmons R.L.: *Candida* infections in surgical patients. Dose requirements and toxicity of Amphotericin B. *Ann. Surg.*, 1982, 195, 177.
41. Switchenko A. C. i wsp.: An automated enzymatic method for measurement of D-arabinitol, a metabolite of pathogenic *Candida* species. *J. Clin. Microbiol.* 1994, 32, 92. – 42. Trier J.S., Bjorkmann D.J.: Esophageal, Gastric, and Intestine Candidiasis. *Am. J. Med.*, 1984, 30, 39. – 43. Young J.A., Elias E.: Gastro – oesophageal candidiasis: diagnosis by brush cytology. *J. Clin. Pathol.*, 1985, 38, 293. – 44. Walsh T.J. i wsp.: Serum D-arabinitol measured by automated quantitative enzymatic assay for detection and therapeutic monitoring of experimental disseminated candidiasis: correlation with tissue concentrations of *Candida albicans*. *J. Med. Vet. Mycol.*, 1994, 32, 205.