

UDK 616.5-002.828

# Ekologija gljivičnih infekcija kože

## Ecology of cutaneous fungal infections

Maja Lenković<sup>1\*</sup>, Franjo Gruber<sup>2</sup>, Marija Kaštelan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za kožne i spolne bolesti,  
KBC Rijeka

<sup>2</sup>Katedra za dermatovenerologiju,  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Prispjelo: 13. 12. 2007.

Prihvaćeno: 30. 4. 2008.

Adresa za dopisivanje:

\*Prof. dr. sc. Marija Kaštelan, dr. med.

Klinika za dermatovenerologiju

Krešimirova 42, 51000 Rijeka

tel: +385 (0)51 658 281

faks: +385 (0)51 658 281

derma@kbc-rijeka.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

**SAŽETAK.** Učestalost gljivičnih bolesti kože u stalnom je porastu. Na temelju vlastitih istraživanja i podataka iz literature dajemo pregled najvažnijih čimbenika koji utječu na pojavu i širenje gljivičnih bolesti u čovjeka. Raznolikost kliničkih slika i oštećenja brojnih organa posljedica su bioloških svojstava gljiva i domaćina. Cilj ovog preglednog rada je istaknuti najvažnije značajke gljiva kao infektivnih čimbenika, te utjecaj čimbenika okoliša, kao i individualnih čimbenika poput prisustva drugih bolesti ili oslabljenog imunološkog sustava u patogenezi gljivičnih oboljenja kože. Također ističemo kako napredak medicine i razvoj farmaceutske industrije pridonose povećanoj učestalosti gljivičnih infekcija, te na koji način novi lijekovi, poglavito antibiotici, kortikosteroidi i imunosupresivi doprinose nastanku gljivičnih oboljenja kože.

**Ključne riječi:** dermatofiti, ekologija, kožne infekcije, kvasnice

**ABSTRACT.** The incidence of cutaneous fungal diseases is constantly increasing. In this review we present the most important factors which influence the manifestation and spreading of fungal infections, based on our previous research and data from current literature. The diversity in clinical presentation and damage of various organs is the consequence of biological characteristics of fungi and humans. We give an overview of the most significant features of fungi as infectious agents, as well as the impact of environmental factors such as clothing and the use of shoes, factors related to the host including other diseases and impaired immunological status in the pathogenesis of fungal infections. We also discuss how the advances in medicine and development of pharmaceutical industry contribute to the incidence of cutaneous fungal diseases and the role of antibiotics, corticosteroids and immunosuppressive agents have in the etiology of fungal infections.

**Key words:** cutaneous infections, dermatophytes, ecology, yeasts

Gljive su prisutne posvuda u našem okruženju, a poneke se mogu naći i u ljudskom organizmu. Ima autora koji smatraju da gljive pripadaju posebnom carstvu, *regnum fungorum*, dok ih drugi svrstavaju među niže biljke. Budući da ne sadrže klorofil, žive kao saprofiti na raznim organskim materijalima ili parazitiraju na živim bićima. Njihova taksonomija i nomenklatura nije jedinstvena i još uvijek se razvija. Tako se tek danas neki entiteti koje se donedavno svrstavalo među protozoe, prema molekularno-biološkim svojstvima svrstavaju u gljive, npr. *Pneumocystis carinii* (novi naziv *P. jirovecii*)<sup>1,2</sup>.

Neke vrste gljiva koristimo u prehrani, npr. u industriji fermentacije alkohola, proizvodnji sira, proizvodnji kruha ili pak dobivanju antibiotika. Posebno važnu ulogu imaju gljive u razgradnji organskog materijala u prirodi. Čovječanstvo je upoznao njihovo štetno djelovanje prije više tisuća godina prilikom napada na žitarice i druge biljke, domaće životinje i ljude<sup>3</sup>.

Gljivične bolesti kože i sluznica opisali su davno Hipokrat i Celso<sup>4</sup>. Danas se gljivične infekcije ubrajaju među najčešće bolesti s kojima se susreću dermatolozi, liječnici obiteljske medicine, ali i drugih specijalnosti, pa stoga imaju važno medicinsko i ekonomsko značenje<sup>5</sup>. Brojni su razlozi sve češće pojave gljivičnih bolesti kao što su to: primjena antibiotika, kontraceptiva, kortikosteroida i imunosupresiva u liječenju, te migracije stanovništva i starenje populacije.

Neke gljive poput bazidiomiceta mogu izazvati trovanja (micetizam). Plijesni kao *Claviceps purpurea* ergotaminom, a *Aspergillus flavus* i *Penicillium spp.* putem aflatoksina B1 ili citrulina nazočnih na hrani djeluju toksično (mikotoksikoze). Ponekad spore ili hife gljiva uzrokuju alergije u vidu astme ili sinusitisa. Konačno, dermatofiti i kvasci izazivaju brojne kožne manifestacije (dermatomikoze) ili sistemske bolesti<sup>4,6</sup>.

Kliničari gljive prema podrijetlu dijele na antropofilne, izolirane pretežno s čovjeka, zoofilne, koje uglavnom parazitiraju na životinjama i geofilne, koje nalazimo u tlu, na lišću i drugim organskim materijalima, a mogu ponekad uzrokovati bolest u čovjeka<sup>6</sup>.

Ovaj pregledni rad temelji se na spoznajama iz stručne literature, te na vlastitim istraživanjima različitih čimbenika važnih za pojavu, lokalizaciju i širenje gljivičnih bolesti kože pretežno u našoj regiji. Navedene čimbenike dijelimo u četiri osnovne skupine:

1. čimbenici povezani s uzročnikom bolesti
2. čimbenici povezani s načinom života
3. čimbenici vezani za domaćina
4. čimbenici povezani s razvojem medicine.

Gljivične infekcije jedne su od najčešćih bolesti s kojima se dermatolozi, liječnici obiteljske medicine i drugi specijalisti susreću. Poznavanje ekologije gljiva i praćenje epidemiologije dermatomikoza, koje su rijetko letalne, važno je zbog njihove učestalosti, te njihova utjecaja na smanjenje radne sposobnosti, što kao posljedicu ima i znatne troškove u zdravstvu.

#### ČIMBENICI POVEZANI S UZROČNIKOM

Raznolikost kliničkih slika i oštećenja brojnih organa posljedica su bioloških svojstava gljiva i čovjeka. Za pojavu gljivičnih infekcija bitnu ulogu ima vrsta uzročnika, enzimi i toksini koje luči, mogućnost adherencije za epitelne stanice, otpornost u vanjskom svijetu i dr.<sup>4,7</sup> U nastanku bolesti važnu ulogu ponekad ima histotropizam gljiva. Tako dermatofiti posjeduju keratinaze tj. enzime koji razgrađuju roževinu epidermisa, dlaka i noktiju. Druge gljive, kao *Cryptococcus neoformans*, napadaju središnji živčani sustav, *Sporotrichium Schenkii* limfne puteve, a *Histoplasma capsulatum* retikuloendotelni sustav. Gljive iz roda *Pityrosporum* su lipofilni kvasci, pa često izazivaju promjene na seboroičkim područjima. *Candida albicans* je termofilna kvasnica koja preferira intertriginozna područja (veliki pregibi) s višom temperaturom, većom vlagom i većim pH kože<sup>4</sup>. Izložena sunčevoj svjetlosti brzo ugiba, ali u hladnjaku ili zatvorenom prostoru može izdržati više godina. Antropofilni dermatofiti (*Trichophyton rubrum*, *Epidermophyton floccosum*) na koži ne uzrokuju jače upalne procese, a tijekom bole-

sti je kroničan, dok zoofilne (*Microsporium canis*) i geofilne gljive (*M. gypseum*) često uzrokuju upalu<sup>8</sup>. Treba spomenuti da je upala uvjetovana uglavnom jačim imunološkim odgovorom na zoofilne i antropofilne vrste. Neke gljive u stijenci imaju glikoproteine (manani). Manani iz *T. rubruma* i *Candida albicans* djeluju inhibitorno na funkcije limfocita<sup>9</sup>. Imunološka istraživanja su pokazala da gljivični antigeni mogu potaknuti stvaranje različitih razreda protutijela, a još je važnije što mogu aktivirati T limfocite, budući da upravo stanični imunitet ima veće značenje u svladavanju bolesti<sup>10</sup>.

### ČIMBENICI POVEZANI S NAČINOM ŽIVOTA

Neke su gljive ubikvitarne, tj. nazočne na svim kontinentima, a neke se javljaju samo u određenim regijama. Način odijevanja i obuvanja vrlo je važan za pojavu gljivičnih infekcija: dugotrajno nošenje čizama, sportske obuće, cipela i sl. omogućava lakšu pojavu dermatofitoza stopala i noktiju. Razlog tome je stvaranje tople i vlažne mikroklimе. Primjer je tzv. atletsko stopalo, gdje se u lezijama obično izolira *T. mentagrophytes* i *T. rubrum*<sup>11</sup>. Ima podataka da su gljivične infekcije stopala rijetke u zemljama gdje ljudi hodaju pretežno bosu. Međutim u rudara koji obično nose gumene čizme postoje izrazito veliki problemi s dermatofitozama stopala, pa često zbog toga odsustvuju s posla<sup>12</sup>. Odjeća koja sadrži mnogo sintetskih vlakana čest je uzrok pojavi vaginalne kandidoze, ingvinalne epidermofitoze, te eritrazme (koja je zapravo pseudomikoza uzrokovana bakterijom *Corynebacterium minutissimum*). Takva okluzija kože odjećom pogoduje rastu gljiva, što je i eksperimentalno potvrđeno. Za sada, međutim, nije jasno je li pritom važno pojačano vlaženje, lokalno povećanje tjelesne temperature, promjena pH kože ili nešto drugo<sup>7</sup>.

Pojava određenih dermatomikoza vezana je uz kontakt sa životinjama ili zemljom, napose u ruralnim predjelima. Takve dermatomikoze češće opažamo u seljaka, stočara, konjušara i veterinarra, a nerijetko i u gradovima zbog dodira s kućnim ljubimcima<sup>11</sup>. U našoj je regiji utvrđeno da je širenje mikrosporoze vlasišta i gole kože u djece vezano uz kontakt s mačkama i psima, iako je moguća i posredna infekcija putem predmeta kao što su kape, češljevi i ostalo<sup>13</sup>. Istraživanja su po-

kazala da je za pojavu dermatomikoza u riječkoj regiji značajna nazočnost keratofilnih gljiva, kvasnica i pljesni na organskom detritusu plaža za vrijeme sezone kupanja<sup>14</sup>. Povećanoj učestalosti dermatomikoza pogoduju i higijenske navike, plivanje u bazenima, uporaba zajedničkih kupaonica i dr. Infekcije dermatofitima na trupu češće se vide kod hrvača (*Tinea gladiatorum*)<sup>15</sup>.

Česta i intenzivna primjena deterdženata i pjena za kupanje može odstraniti površinski kiseli plaž kožu i tako olakšati nastanak infekcije<sup>7</sup>. Treba spomenuti da se infekcije gljivama mogu pojaviti i nakon posjeta kozmetičkim salonima ili nakon primjene kozmetičkih pripravaka<sup>7</sup>. Nastanku dermatomikoza mogu pogodovati i neki geografski faktori. To je čest slučaj u tropskim i subtropskim krajevima. Stoga su podatci o putovanjima u te krajeve važni u diferencijalnoj dijagnozi nekih nejasnih dermatoza koje opažamo u turista, pomoraca, vojnika<sup>7</sup>. To je napose značajno za duboke mikoze kao što je micetom (madura foot), histoplazmoze i blastomikoze. Određenu ulogu može imati i nadmorska visina, pa su tako neki autori izolirali neke vrste gljiva u Alpama na visini većoj od 2000 m<sup>16</sup>. Neke gljivične infekcije kao *Pityriasis versicolor* češće se javljaju ljeti kad je relativna vlažnost i temperatura zraka najviša. Treba imati u vidu i činjenicu da makro i mikroklima radnog mjesta također mogu pogodovati pojavi gljivičnih infekcija. Tako je za nastanak interdigitalne kandidoze važna izloženost vlazi i vodi, što ima i profesionalni značaj kod pralja, konobarica i domaćica<sup>17</sup>.

### ČIMBENICI VEZANI ZA DOMAĆINA

Individualni čimbenici mogu također utjecati na pojavu i širenje dermatomikoza. Treba napomenuti da normalna flora kože i vidljivih sluznica (rezidentna flora) koju čine *Pityrosporum orbiculare* (*Malassezia furfur*) i *Candida albicans* može pri određenim uvjetima postati patogena. U tome zasigurno imaju svoju ulogu i nasljedni čimbenici. Istraživanja su utvrdila da kod nasljedne kronične mukokutane kandidoze, napose u jednojajčanih blizanaca, postoji i veća sklonost infekciji dermatofitima uz različite endokrine poremećaje<sup>18</sup>. Smatra se da je u sprječavanju nastanka dermatomikoza od najveće važnosti imunološki status

bolesnika, pri čemu značajnu ulogu ima prirodni imunitet (integritet kože i sluznica, neutrofil, makrofagi, dendritične stanice, komplement, kolektini, defenzini), ali i stečeni imunitet tj. CD4+ i CD8+ T limfociti<sup>10</sup>. Istraživanja su pokazala da glavnu ulogu imaju TH1 limfociti putem citokina IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ . Čini se da TH2 limfociti i njihovi citokini, kao i protutijela, imaju manji značaj u imunološkom odgovoru na gljivične infekcije. Protutijela mogu imati određenu ulogu u fagocitozi posredovanoj makrofazima<sup>10,19</sup>. U kroničnoj mukokutanoj kandidozi nazočan je deficit staničnog imuniteta vezanog za T limfocite, ali također i poremećaj funkcije granulocita (kemotaksije, fagocitoze). Kod drugih imunodeficitarnih stanja, primjerice Morbus Hodgkin, infekcije HIV-om, leukemije i ostalo, infekcije gljivama su česte, proširene, atipičnog tijeka i zahvaćaju unutarnje organe<sup>20</sup>. U djece s Di Georgeovim sindromom uz limfopeniju i hipoplaziju timusa postoji sklonost infekcijama *Candida albicans*, što se opaža i kod teške, udružene imunodeficijenjske bolesti (SCID). Češća pojava kandidoze opisana je i kod raznih endokrinih bolesti kao Morbus Cushing, diabetes mellitus, ali se često opaža i kao fiziološka pojava u trudnoći<sup>21</sup>. U osoba s oštećenom kožnom barijerom prema vanjskim čimbenicima, kao u bolesnika s ichthyosis lamellosa i atopijskim dermatitisom (AD), utvrđena je u novije vrijeme povećana sklonost kandidozi<sup>5</sup>. No u bolesnika s AD postoji i poremećaj imunološkog odgovora. Kod poremećaja cirkulacije donjih ekstremiteta češće se vide dermatomikoze stopala<sup>5</sup>. Pojavi kandidoze ili aspergiloze pogoduje nošenje zubnih proteza, različite traume i opekotine<sup>22</sup>. U male djece zbog okluzivnog učinka pelena postoji sklonost glutealnoj kandidozi. Zanimljivo je da se kod djece dermatomikoze vlasišta vide uglavnom do puberteta (osim u slučaju favusa), vjerojatno zbog, u to doba naglog, povišenja lučenja spolnih hormona i loja. Istraživanja su pokazala da su osobe s pojačanim znojenjem sklonije pojavi *Pityriasis versicolor* i ingvinalnoj dermatofitozi. Pretilost također može biti čimbenik koji pogoduje nastanku dermatomikoza<sup>23</sup>.

## ČIMBENICI POVEZANI S RAZVOJEM MEDICINE

Razvoj farmaceutske industrije je u novije vrijeme omogućio dostupnost brojnih pripravaka za topičko i sistemno liječenje gljivičnih infekcija. Međutim različiti lijekovi kao antibiotici širokog spektra, kontraceptivi, kortikosteroidi i imunosupresivi, primjerice ciklosporin, azatioprin, te kemoterapeutici i zračenje, mogu pogodovati nastanku gljivičnih infekcija (ijatrogeni čimbenik). To napo-

Učestalost gljivičnih infekcija kože ali i drugih organa povećava se zadnjih desetljeća. Razlozi su mnogobrojni, te dijelom povezani s uzročnikom i njihovom patogenošću, a djelomično uz današnji način življenja, migracije i bolesti čovjeka.

se opažamo u bolesnika nakon trasplantacije koštane srži ili solidnih organa, u kojih dugotrajna primjena kortikosteroida i imunosupresiva stvara uslove za razvitak gljivičnih infekcija. Riječ je o oportunističkim mikozama uzrokovanim gljivama *Aspergillus fumigatus*, *fusarium*, *Penicillium marneffeii* nazočnim u samog primaoca ili u davaoca<sup>23,24</sup>. Uporaba spomenutih lijekova može i "maskirati" kliničku sliku gljivične infekcije (*Tinea incognito*)<sup>25</sup>. Pri primjeni navedenih lijekova može doći do oštećenja i erozija u gastrointestinalnom traktu, što za posljedicu ima prodor kvasnica u cirkulaciju. Zato neki autori govore o gljivičnim infekcijama kao bolestima "medicinskog napretka"<sup>7</sup>. Pri uporabi katetera i parenteralnoj ishrani postoji mogućnost da gljive s površine kože uđu u cirkulaciju.

Na kraju možemo reći da se učestalost i vrsta dermatomikoza u određenoj regiji s vremenom mijenja. U Republici Hrvatskoj opažena je povećana učestalost dermatomikoza tijekom domovinskog rata, zbog velikih migracija stanovništva. U Hrvatskoj je prije drugog svjetskog rata bila zabilježena epidemija *T. violaceum*, što je danas rijetkost. U današnje vrijeme češće su infekcije s gljivom *Microsporum canis*<sup>26-28</sup>. Poznavanje ekologije gljiva i praćenje epidemiologije dermatomikoza, koje su rijetko letalne, važno je zbog njihove učestalosti,

te utjecaja na smanjenje radne sposobnosti, što za posljedicu ima i znatne troškove u zdravstvu.

### ZAKLJUČAK

Učestalost gljivičnih infekcija kože, ali i drugih organa, posljednjih se desetljeća povećava. Razlozi su mnogobrojni, te dijelom povezani s uzročnikom i njihovom patogenošću, a djelomično uz današnji način življenja, migracije i bolesti čovjeka. Veliko značenje imaju sindrom stečene imunodeficijencija (HIV), ali i primjena različitih immunosupresivnih lijekova, nakon transplantacije i u liječenju nekih bolesti.

### LITERATURA

1. Agarwal R, Reddy C, Agarwal AN, Saxena AK. It's Pneumocystis jirovecii not pneumocystis carinii. *Chest* 2006;129:498.
2. Guarro J, Gene J, Stchigel AM. Developments in fungal taxonomy. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:454-500.
3. Adamson PB. Mycology in the ancient Near East. *Med Sec* 1983;20:27-35.
4. Chierigato GC, Rosina P, Chierigato C. Micologia cutanea e ambientale. *G Ital Dermatol Venereol* 1997;132:159-67.
5. Woodfolk JA. Allergy and dermatophytes. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:30-43.
6. Gruber F. Kožne bolesti i spolno prenosive infekcije. Rijeka: Medicinski fakultet 2007:63.
7. Cauwenbergh G. Mycoses and environment. *Chron Derm* 1984;15:347-55.
8. Dahl MV. Suppression of immunity and inflammation by products produced by dermatophytes. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:19-23.
9. Blake JS, Dahl MV, Herron MJ, Nelson RD. An immunoinhibitory cell wall glycoprotein (Mannan) from *Trichophyton rubrum*. *J Invest Dermatol* 1991;96:657-61.
10. Cutler JE, Deepe GS, Klein BS. Advances in combating fungal diseases: vaccines on the threshold. *Nat Rev Microbiol* 2007;5:13-28.
11. Jakac D. Profesionalne dermatoze. U: Đuričić I, Savičević M. ur. *Medicina rada*. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1966:678.
12. Wood G, Marr S, Nube V, Cole J. Underground coal miner's foot and boot problems. *Australas J Dermatol* 1999;40:194-6.
13. Wolf A, Curl A. Epidemiologija mikrosporije u Rijeci. *Acta Derm lug* 1976;3:163-8.
14. Stašić A, Gruber F. Ispitivanje prisutnosti gljiva na plažama riječke regije. *Pomorska medicina* 1990;5:539-42.
15. Adams BB. Tinea corporis gladiatorum: a cross section study. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:1039-41.
16. Meinhof W, Grabowski A. Geophile Dermatophyten und andere keratinophyle Bodenpilze in Erdproben aus einer Alpenregion. *Hautarzt* 1972;23:359-60.
17. Brnobić Profesionalne dermatoze. U: Kogoj F. ur. *Bolesti kože*. Zagreb: JAZU, 1971:695.
18. Atkinson TP, Schäffer AA, Grimbacher B, Schroeder HW Jr, Woellner C, Zerbe CS et al. An immune defect causing chronic mucocutaneous candidiasis and thyroid disease map to chromosome 2p in a single family. *Am J Hum Genet* 2001;69:791-803.
19. Romani L. Immunity to fungal infections. *Nature Rev Immunol* 2004;4:1-13.
20. Gruber F, Stašić A. Manifestacije na koži kod stečenog imunodeficitarnog sindroma. Abstracts from Congress. Labin, 1988:237-40.
21. Peharda V, Brajac I, Kaštelan M. Diabetes mellitus i bolesti kože. *Medicina* 1999;35:73-8.
22. Daniluk T, Tokajuk G, Stokowska W, Fiedoruk K, Sciepek M, Zaremba ML et al. Occurrence rate of oral *Candida albicans* in denture wearer patients. *Adv Med Sci* 2006;51(suppl 1):77-80.
23. Cramer R, Blaser K. Allergy and immunity to fungal infections and colonization. *Eur Respir J* 2002;19:151-7.
24. Fishman JA. Infections in solid organ transplant recipients. *NEJM* 2007;357:2601-14.
25. Kaštelan M, Prpić-Massari L, Simonić E, Gruber F. Tinea incognita due to *Microsporum canis* in a 76-year-old woman. *Wien Klin Wschr* 2007;119:455.
26. Wolf A, Kastelić M. Present-day mycological situation in Croatia. In: *Dermatological lesions of palms and soles*. Kinsky A (eds). Zagreb: Medicinski fakultet, 1986:133-40.
27. Brajac I, Prpić-Massari L, Stojnić-Sosa L, Gruber F. Dermatomycoses in the Rijeka area, Croatia, before, during and after the war 1990-1999. *Mycoses* 2003;46:213-7.
28. Brajac I, Stojnić-Sosa L, Prpić L. The epidemiology of *Microsporum canis* infections in Rijeka area – Croatia. *Mycoses* 2004;47:222-6.