

# Lékařská mykologie

15. 5. 2023  
2. LF UK

1. Charakteristika hub ve vztahu k lékařské mykologii
2. Systém hub ve vztahu k lékařské mykologii
3. Faktory patogenity hub obecně
4. Klasifikace mykotických onemocnění člověka
5. Dermatofyta
6. Kvasinky
7. Aspergily
8. Mukormycety
9. *Pneumocystis jirovecii*
10. Antimykotika, mechanismus účinku, vysvětlení pojmů fungicidní a fungistatický
11. Laboratorní diagnostika mykotických onemocnění člověka – jen úvod

# 1. Houby (*Fungi*)

Říše, eukaryota

Heterotrofní metabolismus – saprofyté, parazité

Buněčná stěna – **chitin**, specifické polysacharidy (**beta-D-glukan, galaktomannan, mannan**)

Buněčná membrána obsahuje **ergosterol**

Jednobuněčné: kvasinka, mnohobuněčné: vlákno (hyfa)  stélka (thallus)

Mikrobiologický ústav AVČR – odhad 2021: celosvětově 6,28 milionu druhů, v ČR 10 000 druhů

Prokázání půvoci lidských onemocnění - dosud popsáno 300 – 500 druhů, potenciál má většina druhů hub

**Rozmnožování** – pohlavní i nepohlavní

U některých druhů pohlavní (teleomorfa) a nepohlavní (anamorfa) stadium – různá morfologie, ekologie, schopnost infikovat člověka.

**Patogenní houby jsou obvykle nepohlavní stadia – anamorfy.**

## 2. Systém hub ve vztahu k lékařské mykologii

### Podříše: ROZELLOMYCETA

Kmen: [Rozellomycota](#) – [mikrosporidie](#) a [kryptomycety](#), zajímavé absencí chitinové buněčné stěny

### Podříše: APHELIDIOMYCETA

Kmen: [Aphelidiomycota](#) (též [Aphelida<sup>\[20\]</sup>](#)) – [afelidie](#)

### Podříše: BLASTOCLADIOMYCETA – variabilní, bez buněčné stěny, mají [bičíkaté](#) pohyblivé [spory](#) (dříve součást [chytridiomycet](#))

Kmen: [Blastocladiomycota](#) (též [Allomycota](#))

### Podříše: CHYTRIDIOMYCETA – variabilní, mají [bičíkaté](#) pohyblivé [spory](#)

Kmen: [Caulochytriomycota](#) (dříve součást kmene Chytridiomycota, třídy Spizellomycetes)

Kmen: [Chytridiomycota](#) (dříve též [Archemycota](#)) – [chytridiomycety](#)

Kmen: [Monoblepharomycota](#) (dříve součást kmene Chytridiomycota)

Kmen: [Neocallimastigomycota](#)

### Podříše: BASIDIOBOLOMYCETA

Kmen: [Basidiobolomycota](#)

### Podříše: OLPIDIOMYCETA – variabilní, mají [bičíkaté](#) pohyblivé [spory](#) (dříve součást [chytridiomycet](#))

Kmen: [Olpidiomycota](#)

### Podříše: ZOOPAGOMYCETA – součástí jejich životního cyklu je odolné [zygosporangium](#) (dříve součást [spájivých hub](#))

Kmen: [Entomophthoromycota](#)

Kmen: [Kickxellomycota](#)

Kmen: [Zoopagomycota](#)

### Podříše: MUCOROMYCETA<sup>[pozn. 4]</sup> – součástí jejich životního cyklu je odolné [zygosporangium](#) (dříve součást [spájivých hub](#))

Kmen: [Calcarisporiellomycota](#)

Kmen: [Glomeromycota](#) – účastní se vnitrobuněčné [mykorrhizy](#)

Kmen: [Mortierellomycota](#)

Kmen: [Mucoromycota](#)

### Podříše: DIKARYA. DIKARYOMYCETA (též NEOMYCOTA)

Kmen: [Ascomycota](#) – [houby vřekovýtrusé<sup>\[pozn. 5\]</sup>](#), houby vřekaté, askomycety<sup>[1]</sup>

Podkmen: [Pezizomycotina](#) (dříve též [Ascomycotina](#))<sup>[1]</sup>

Podkmen: [Saccharomycotina](#) (dříve též [Hemiascomycotina](#))<sup>[1]</sup>

Podkmen: [Taphrinomycotina](#) (dříve též [Archiascomycotina](#))<sup>[1]</sup>

Kmen: [Basidiomycota](#) – [houby stopkovýtrusé<sup>\[pozn. 6\]</sup>](#), bazidiomycety<sup>[1]</sup>

Podkmen: [Agaricomycotina](#) (obdobné dřívějším [Hymenomycetes](#))

Podkmen: [Pucciniomycotina](#) (obdobné dřívějším [Urediniomycetes](#))

Podkmen: [Ustilaginomycotina](#)

Podkmen: [Wallemiomycotina](#)

# Houby – faktory patogenity obecně

Schopnost růstu při teplotě lidského těla

Dimorfismus: schopnost přecházet (v závislosti na zevních vlivech) z kvasinkové na vláknitou formu

## Houby, které jsou primárními patogeny:

- *Blastomyces dermatitidis*
- *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*
- *Histoplasma capsulatum*
- *Paracoccidioides brasiliensis*
- *Talaromyces marneffe*
- *Cryptococcus gattii*

Původci **endemických systémových mykóz**, většinou s výskytem na území amerického kontinentu, v Evropě připadají v úvahu importované nákazy

# Mykotická onemocnění člověka

**Povrchové mykózy** - postihují jen nejpovrchovější vrstvy kůže a adnex, kosmetický význam

Pityriasis versicolor, původce *Malassezia furfur*

## Kožní a lokalizované podkožní mykózy

**Dermatofytózy, tinea unguium**, původci dermatofyta

Onychomykóza, původci kvasinky, aspergily

Chromoblastomykóza, mycetom - lokalizované postižení kůže, podkoží a měkkých tkání, často houby produkující melanin, tropy

## Endemické mykózy

Původci jsou primárně patogenní houby, v ČR se původci nevyskytují, možný import, případně laboratorní nákaza

## Oportunní mykózy

Invazivní, život ohrožující infekce predisponovaných, imunosuprimovaných pacientů

Původci **kvasinky** včetně ***Cryptococcus sp.***, *Malassezia*,

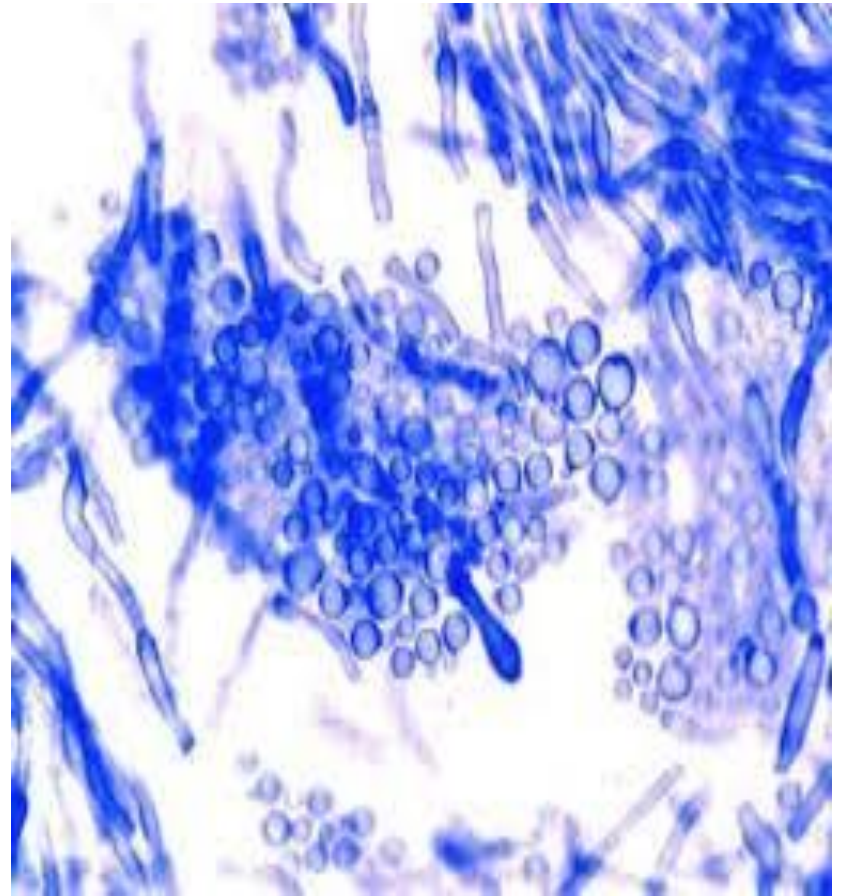
**aspergily, mukormycety**, další vláknité houby (hyalohyfomykóza, feohyfomykóza),

***Pneumocystis jirovecii***

# Pityriasis versicolor, *Malassezia furfur*



Merckmanuals.com



Link.springer.com

# Kožní mykózy

**Dermatofytóza** – původci dermatofyta

**Dermatomykóza** – původci jiné druhy hub

Dermatofytóza

Keratinofilní, keratinolytické houby

Teplotní optimum 28 – 30 °C

Invaze do stratum corneum a keratinizované vrstvy vlasů a nehtů

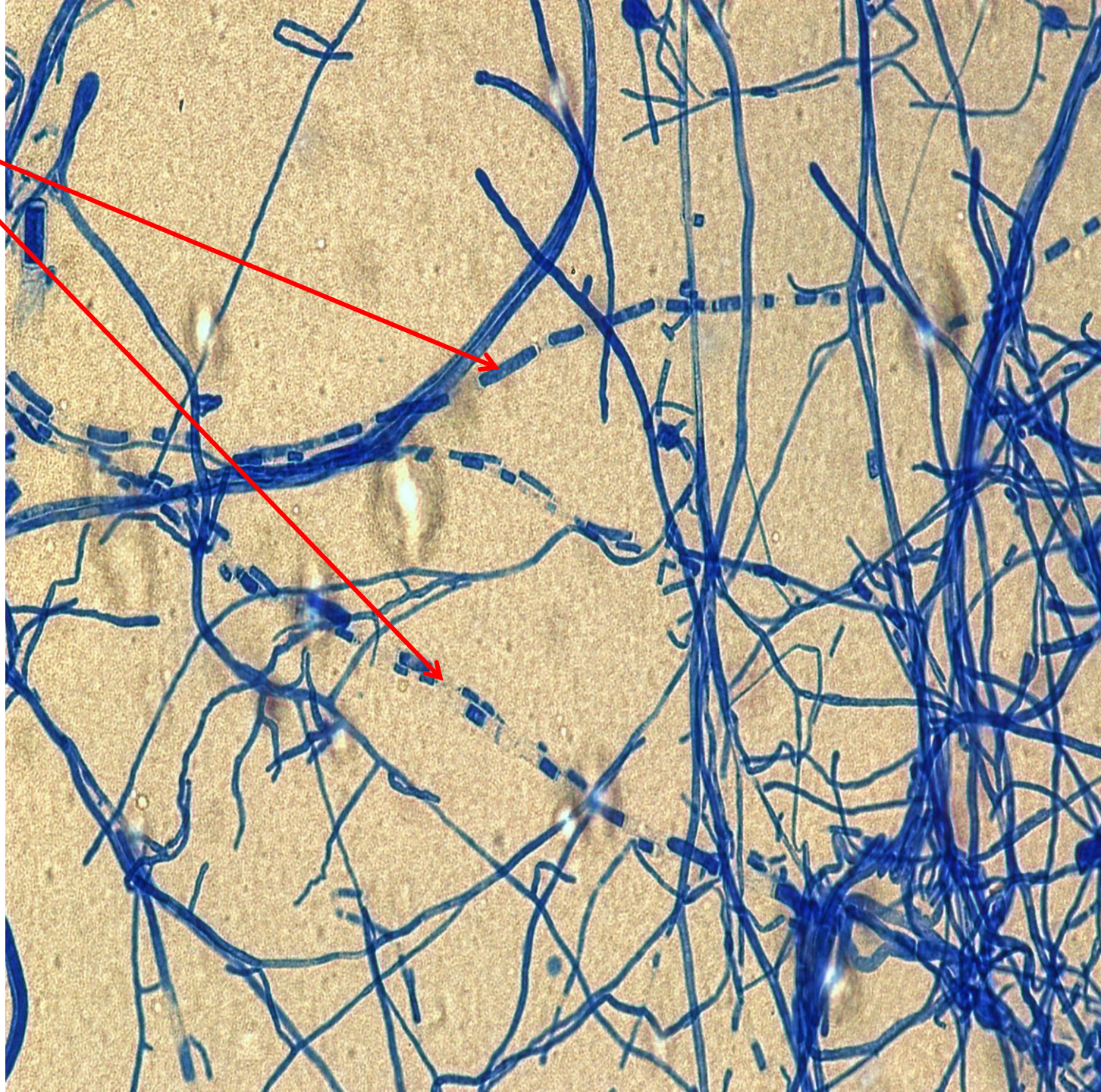
Názvy onemocnění - tinea + anatomická lokalizace

Infekční částice (propagule) – **artrokonidie vznikající rozpadem hyf**

**Přenos odloučenými šupinkami keratinové vrstvy pokožky**



Tvorba  
artrokoniidií





## **Dermatofyta – ekologie, epidemiologie**

### **▪Antropofilní – adaptace na člověka, mezilidský přenos**

Chronický průběh, mírná zánětlivá reakce, dlouhodobá a obtížná léčba  
Přenos atrokonidií přes povrchy a předměty znečištěné odloučenými šupinkami keratinové vrstvy pokožky

***Trichophyton rubrum***, *Epidermophyton floccosum*

### **▪Zoofilní – nízká adaptace na člověka - náhodný hostitel, zdrojem zvíře**

Akutní průběh, prudká zánětlivá reakce, dobrá a rychlá odpověď na léčbu

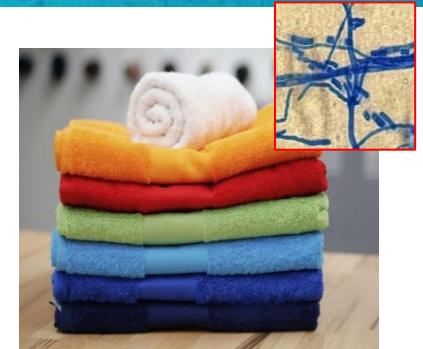
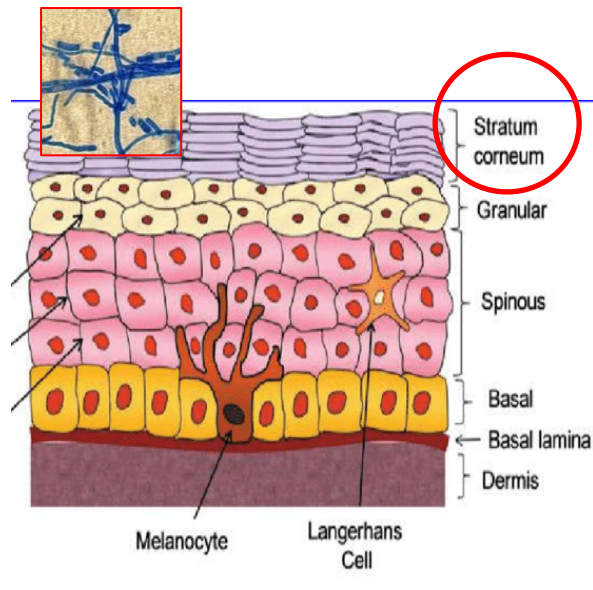
***Trichophyton mentagrophytes complex***, *Microsporum canis*

### **▪Geofilní – nízká adaptace na člověka, zdrojem prostředí (půda)**

Průběh viz zoofilní, nákazy nejsou časté

*Microsporum gypseum*

# Antropofilní dermatofyta - přenos





# Zoofilní dermatofyta - přenos



# Dermatofytózy – klinické formy

Tinea unguium  
dermntentz.org



Tinea pedis  
natural-health-news.com



Tinea barbae

By Maddyportelli - Own work, CC BY-SA 4.0,  
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=48807927>

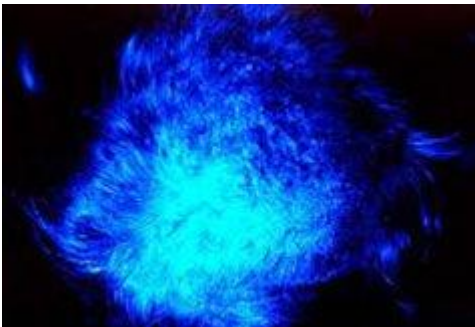


Tinea corporis

sciencedirect.com



Tinea capitis  
Woodova lampa  
medscape



Tinea capitis  
medicinenet.com



Tinea cruris  
mitchmedical.us



# Oportunní mykózy

Predisponovaní pacienti

**Obecně je predispozicí porucha buněčných mechanismů imunity a narušení povrchových bariér (kůže, sliznice)**

## Původci

- *Candida*
- *Aspergillus*
- *Cryptococcus neoformans*,
- *Pneumocystis jirovecii*
- Zygomycety
- **a další**



# Opportunní mykózy – imunitní odpověď v souvislosti s rizikovými faktory

Chirurgické výkony, popáleniny a jiná rozsáhlá traumata kožního krytu

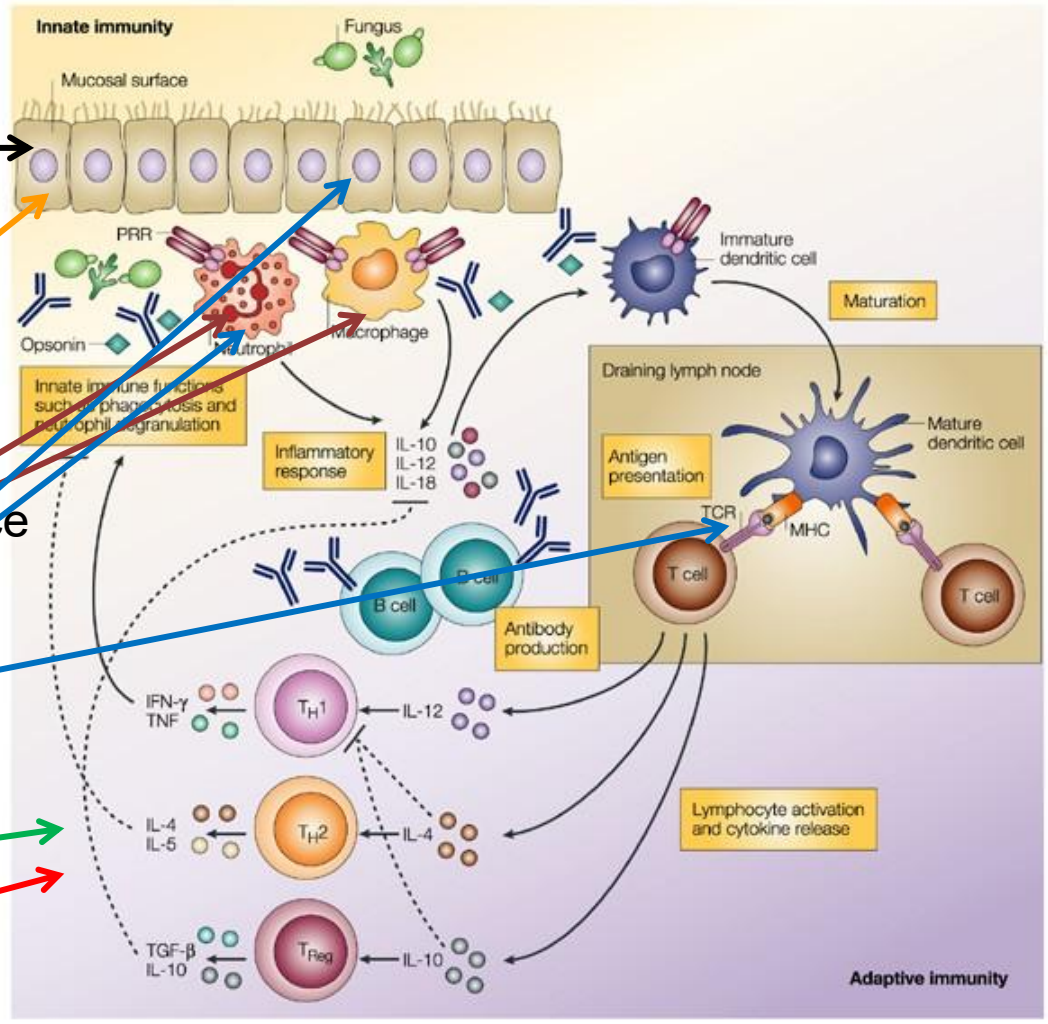
Centrální katetry, intravenózní výživa

Diabetes mellitus - narušená funkce monocytů a makrofágů

Léčba glukokortikoidy

Imunosupresivní léčba po transplantaci krvevorných i solidních orgánů

AIDS

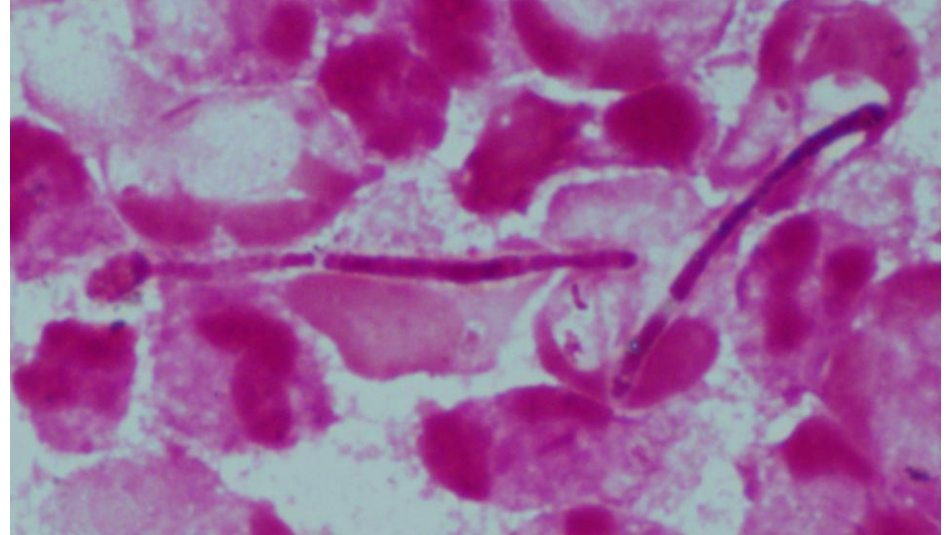
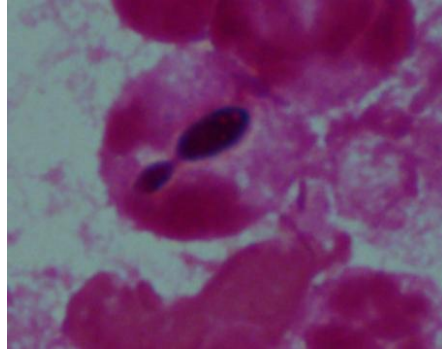
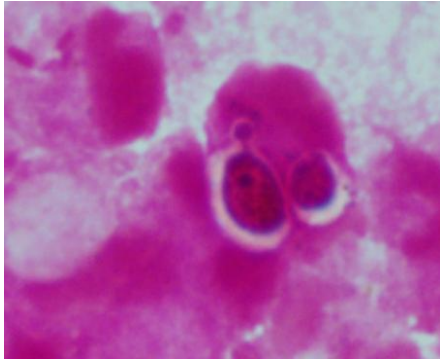


## Kvasinkové infekce

### Askomycety – *Candida* a příbuzné druhy

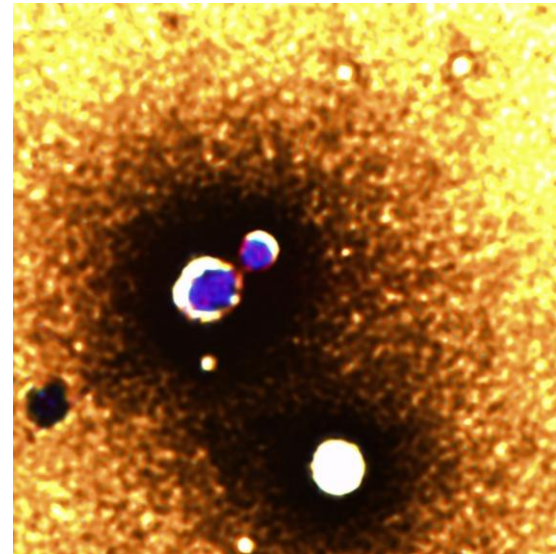
Blastokonidie, množení pučením

Tvorba pseudohyf a hyf



### Basidiomycety – *Cryptococcus neoformans*

Tvorba pouzdra





# Kandidóza

*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*

***Candida auris*** – nozokomiální patogen

Přirozená flóra sliznic (ústní dutina, pochva, GIT) a kůže člověka -většina infekcí je **endogenních**

## **Povrchová slizniční kandidóza**

Soor, vaginální kandidóza, ezofagitida

## **Rizikové faktory**

Léčba antibiotiky, diabetes mellitus, AIDS, radioterapie, těhotenství, zubní protéza

**Obvykle je dostačující lokální léčba, výjimkou je kandidóza jícnu, která vyžaduje terapii systémovou**

# Invazivní kandidóza – infekce krevního řečiště a vnitřních orgánů

## Rizikové faktory

- Poruchy buněčné imunity (vrozené, získané – neutropenie, kortikoterapie, st. p. transplantaci, AIDS,)
- Diabetes mellitus
- Chirurgické výkony na trávicím traktu
- Nezralí novorozenci
- Cévní vstupy, parenterální výživa
- Léčba širokospektrými ATB

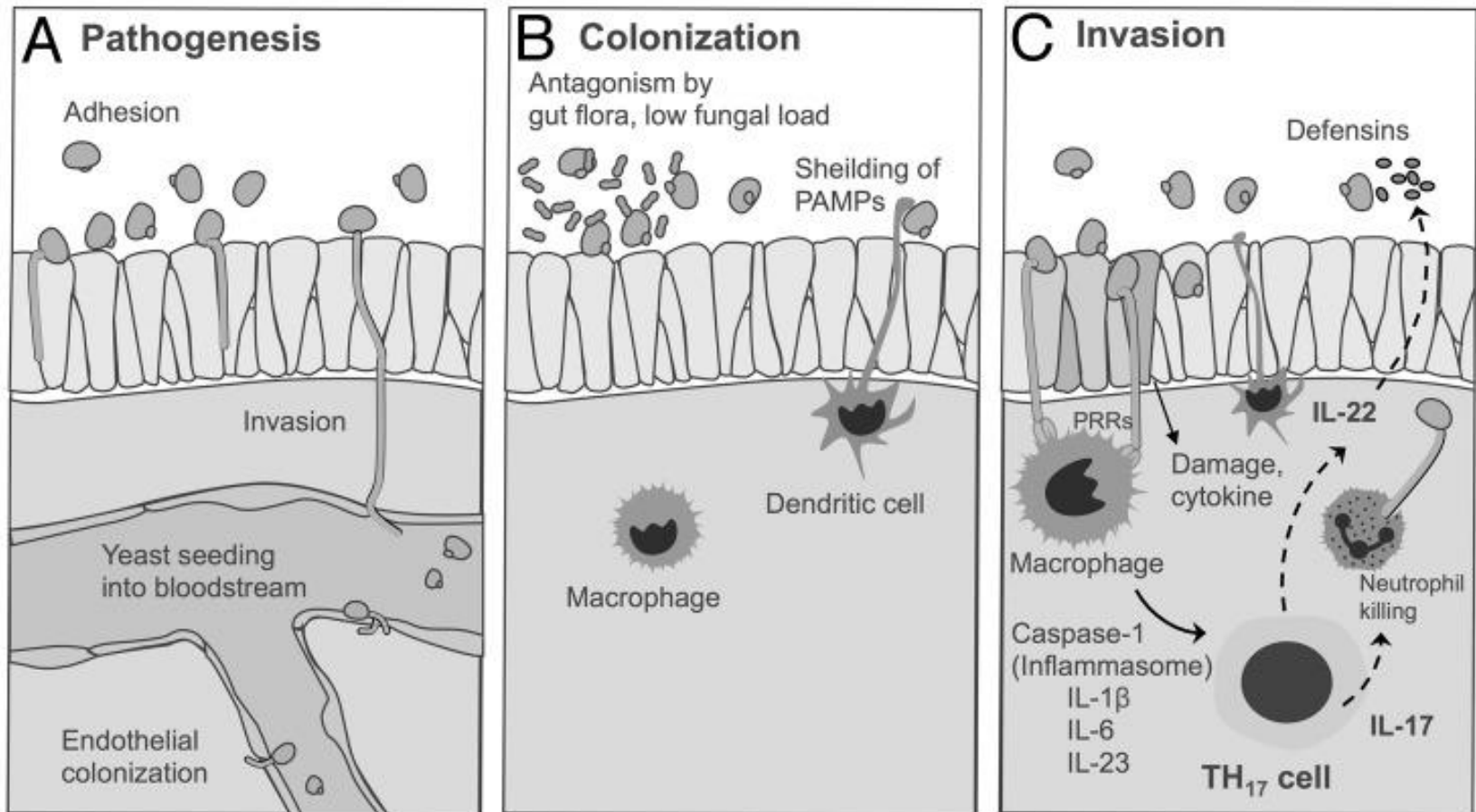
## Faktory patogenity

- Růst při 37 °C
- Adherence
- Tvorba pseudohyf
- Hydrofobní buněčný povrch
- Mannan v buněčné stěně
- Tvorba biofilmu

## Patogeneze

Přerůstání na slizničním povrchu, translokace do krevního řečiště (hlavně ze sliznice GIT), diseminace krví do orgánů

# Invasive candidiasis - pathogenesis



Lewis RE et al. The potential impact of antifungal drug resistance mechanisms on the host immune response to *Candida*. [Virulence](#) 3(4):368-76 · July 2012

# Invazivní kandidóza – klinická manifestace

- Infekce krevního řečiště (sepsa včetně katetrové, endokarditida)
- Peritonitida
- Orgánová kandidóza (játra, slezina, oko, mozek)
- Uroinfekce

## Léčba

- **Echinokandiny** (amfotericin B)
- Rekonstituce hematopoézy růstovými faktory u neutropenických
- Odstranění invazivních vstupů, pokud lze

**Každá zjištěná kandidémie – nutno vyloučit infekční endokarditidu a infekci oka, po zahájení léčby se odebírá kontrolní hemokultura**

**Profylaxe u rizikových pacientů - flukonazol**

# *Cryptococcus neoformans*

Zdroj infekce – půda, prach kontaminovaný ptačím trusem

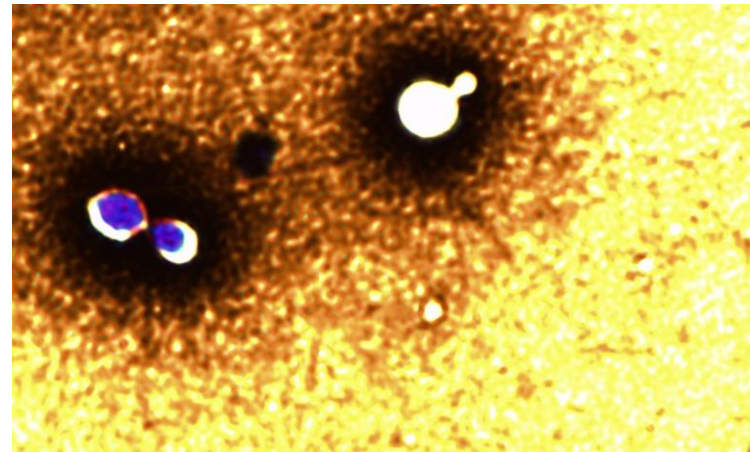
Cesta nákazy: **inhalace**

## Rizikové faktory

- Imunodeficiencie (buněčná), **AIDS**

## Faktory patogenity

- Polysacharidové pouzdro
- Melanin
- Růst a množení při 37 °C



## Patogeneze

- Po vdechnutí jsou blastokonidie fagocytovány **alveolárními makrofágy**, v nich přežívají a jsou diseminovány krví a lymfou
- Predilekční lokalizace infekce: **CNS**

**Klinická manifestace: meningoencefalitida, subakutní nebo chronická**

**Léčba: amfotericin B + 5-fluorocytosin**, vysokodávkovaný flukonazol, dlouhodobá

# Aspergilóza

*A. fumigatus*, *A. niger*, *A. flavus*,

Zdrojem je prostředí - půda, květiny v nádobách,  
potrava, domácnost

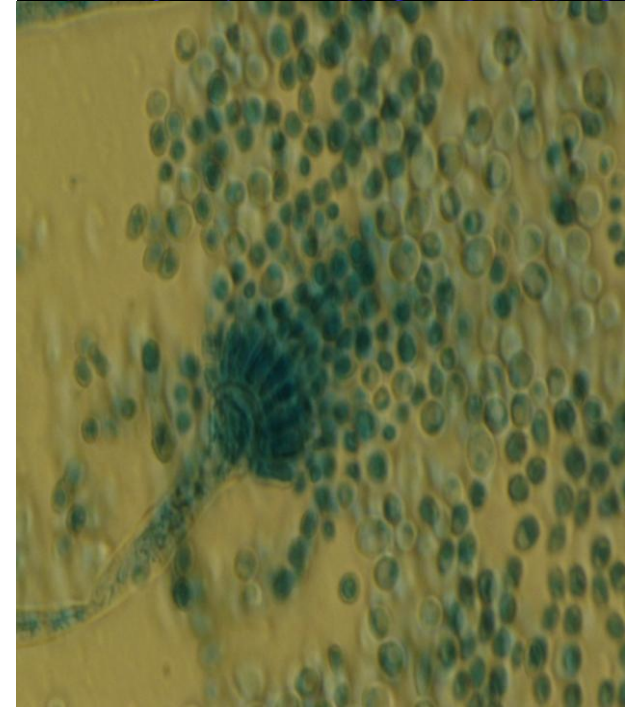
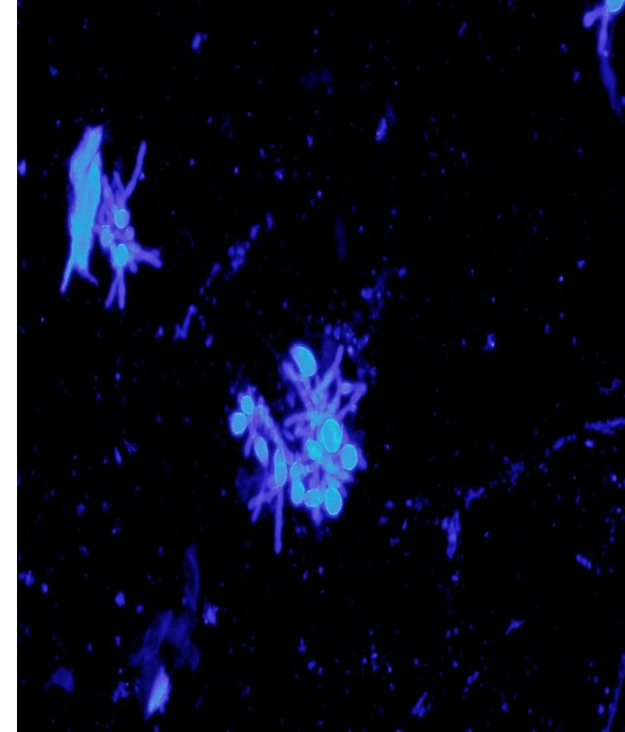
Infekce inhalací konidií

## Rizikové faktory

- Neutropenie (neutrofily ničí i klíčící konidie)
- Kortikoterapie (porucha funkce makrofágů schopných fagocytovat konidie)
- Chřipka, COVID-19 – pneumonie vyžadující umělou ventilaci
- Chronické onemocnění plic

## Faktory patogenity

- Gliotoxin - inhibuje fagocytózu a proliferaci T buněk
- Adheze konidií na fibronektin a laminin
- Enzymy - kataláza, fosfolipáza, elastáza...



# Aspergilóza – klinické formy

## Vznik konkrétní formy závisí na kondici hostitele

- **Alergická bronchopulmonální aspergilóza (ABPA)** - kolonizace vedlejších nosních dutin nebo plicní tkáně doprovázená alergickou reakcí
- **Aspergilom**  
Preformovaná dutina – hlavně plíce (nádor s rozpadem, bronchiektazie, abscesová dutina).  
Aspirace a adheze konidií a následný růst hyf – vyplnění dutiny, neexpanduje do tkáně
- **Invazivní aspergilóza** – hyfy prorůstají do tkáně a cév, následně diseminují krví do vzdálených orgánů a tkání



## **Aspergilóza – diagnostika, léčba**

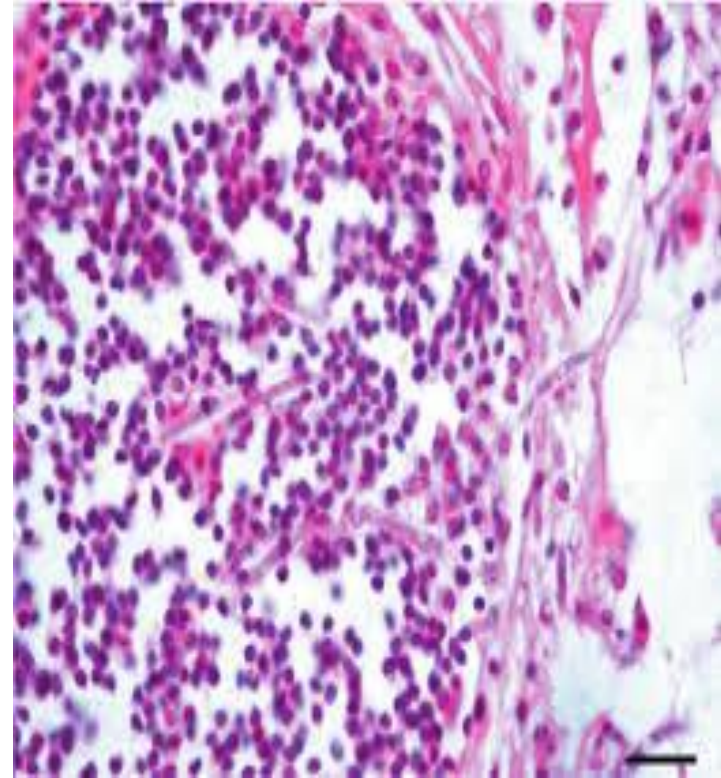
Komplexní diagnostika zahrnuje anamnézu, imunologické vyšetření, zobrazovací techniky, mikrobiologické vyšetření, histopatologii

**ABPA** - kašel, astma

Antialergická symptomatická léčba

**Aspergilom** – vorikonazol, chirurgické odstranění

**Invazivní aspergilóza** – suspektní je horečka nereagující na antibiotickou léčbu u imunosuprimovaných, plicní infiltrát, hemoptýza. Léčba systémově **vorikonazol (ARAF – rezistence!)**



*Aspergillus* - angioinvasion, hematoxylin-eosin, journals.sagepub. com



# Mukormykóza

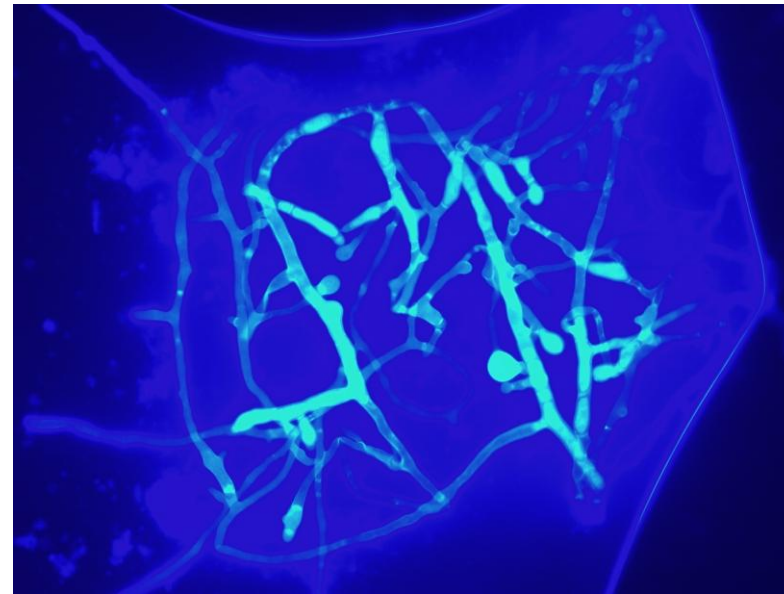
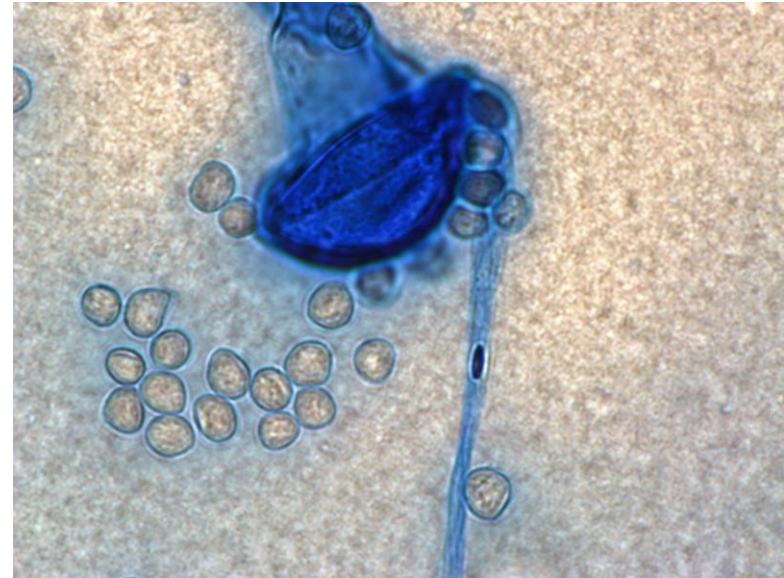
*Rhizopus, Mucor, Lichtheimia, Rhizomucor*  
zdroj prostředí (půda)

## Rizikové faktory

- Nedostatečnost buněčné imunity, hl. fagocytózy (**neutropenie**)
- **Diabetes mellitus, ketoacidóza**
- Renální insuficience, dialýza, podávání deferoxaminu (chelatace železa)
- **Kortikoterapie**

## Faktory patogenity

**Angioinvazivita** - adherence k endotelu (receptor-ligand, up- regulace - glukóza, Fe)  
Imunomodulace



# Patogeneze

Inhalace nebo zanesení spor z obvazového aj. materiálu, rychlý růst a destrukce tkání, hemoragie, nekróza

Klinické formy

**Rhinocerbrální** - zvl. rizikový faktor diabetická ketoacidóza

**Plicní** - rychle progredující pneumonie s nekrotizací a hemoptýzou

**Diseminovaná** - angioinvaze, šíření - CNS

**Kožní vředy susp. diseminace**, případně posttraumatická infekce ranných ploch

Léčba

•**Chirurgie** vždy, je-li možno

•**Amphotericin B lipidový komplex, isavukonazol**

# ***Pneumocystis jirovecii***

Askomyceta dříve řazená mezi prvoky

**Životní cyklus probíhá v alveolech – i pohlavní (cysta)**

## **Rizikové faktory**

- AIDS
- Nezralí novorozenci
- Deficit buněčné imunity
- Kortikoterapie – vyšší dávky dlouhodobě

**Klinická forma - intersticiální pneumonie**  
(granulomatózní zánět, difúzní alveolární poškození)

Chronický průběh, dušnost, respirační selhání

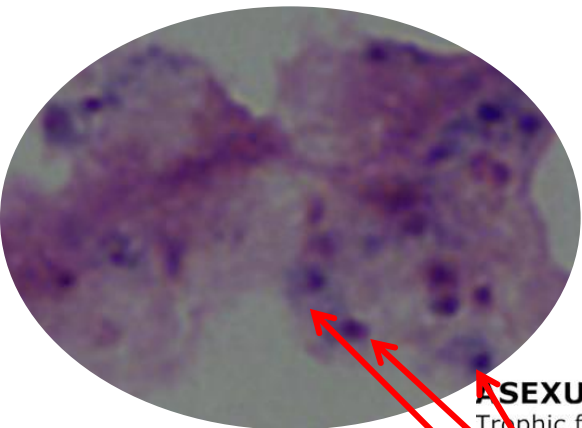
**Léčba - kotrimoxazol** ve vysokých dávkách



# *P. jirovecii*

## Životní cyklus

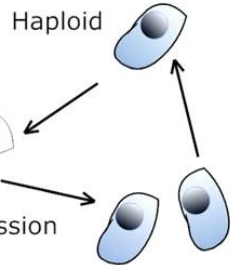
Asm.org



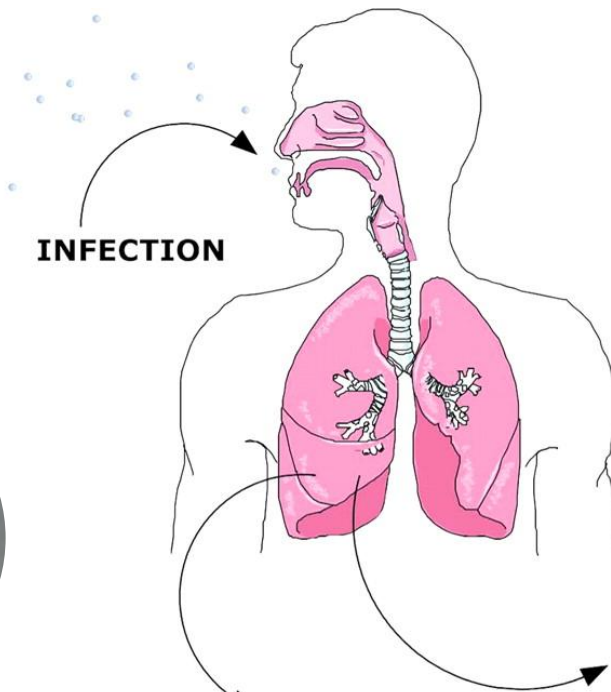
Trofická forma  
Trofozoit  
Giemsa

**ASEXUAL**  
Trophic form

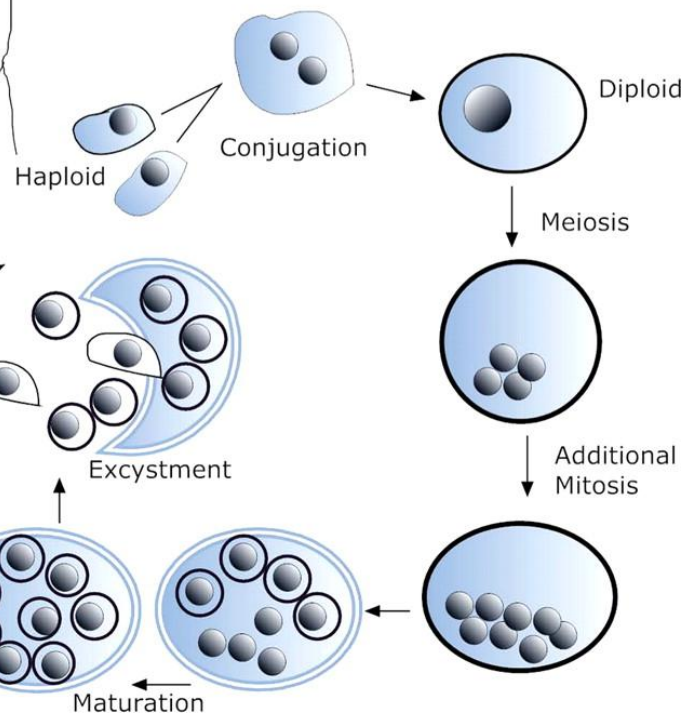
Binary fission



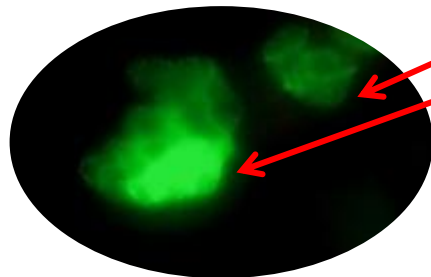
**INFECTION**



**SEXUAL**



Askus  
Cysta  
IF

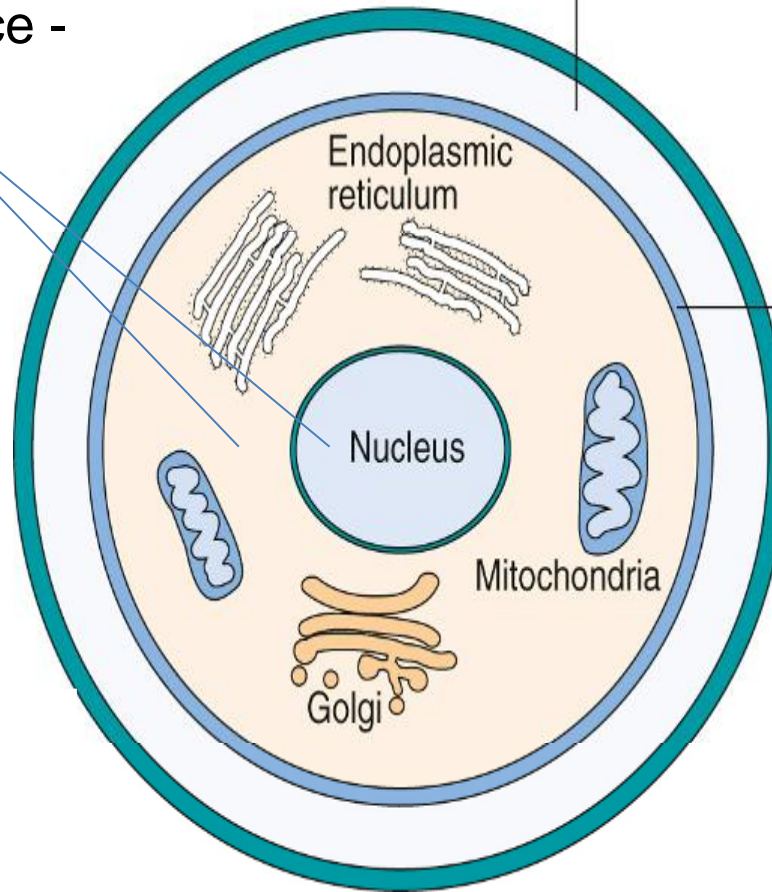




# Antimykotika

DNA a RNA  
syntéza - inhibice -  
flucytosin

Buněčná stěna. Glukan  
Inhibice syntézy -  
echinokandiny



Buněčná  
membrána.  
Ergosterol  
Inhibice syntézy -  
azoly, allylaminy  
Přímá vazba  
a disrupce membrán  
- polyeny

Inhibice mitózy  
(disrupce  
mikrotubulů -  
griseofulvin

# Polyeny

**Amfotericin B (systémové podání), nystatin (lokální podání)**

## **Amfotericin B**

Mechanismus účinku – buněčná membrána

- **Vazba na ergosterol**, tvorba iontových kanálů, narušení osmotického gradientu
- Oxidace molekul amfotericinu B, spuštění kaskády oxidačních reakcí, přímé poškození membrán

Vazba na **cholesterol** v membránách živočišné buňky vede k nežádoucím účinkům  
Nejvýznamnějším nežádoucím účinkem je **nefrotoxicita**.

**Fungicidní** aktivita, široké spektrum (kvasinky, vláknité houby včetně mukormycet)  
Rezistentní některé druhy aspergilů

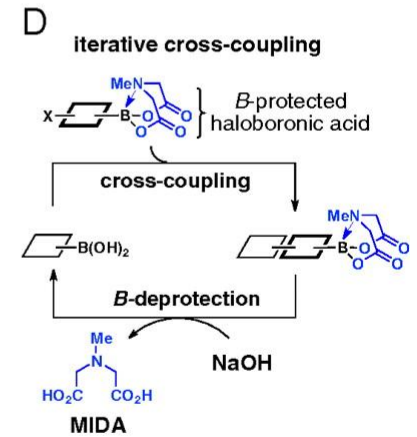
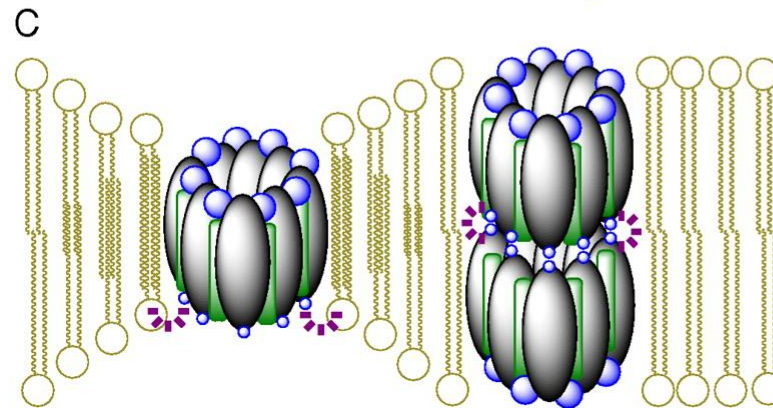
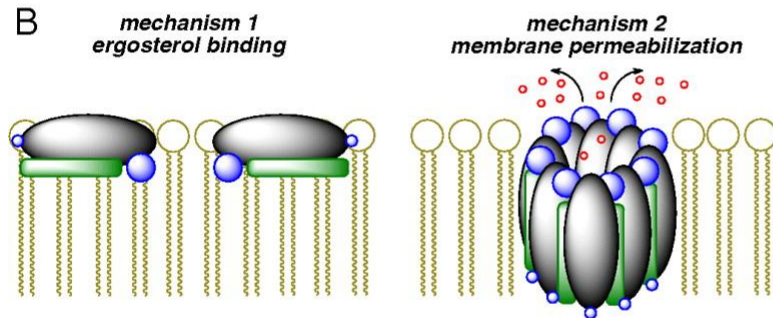
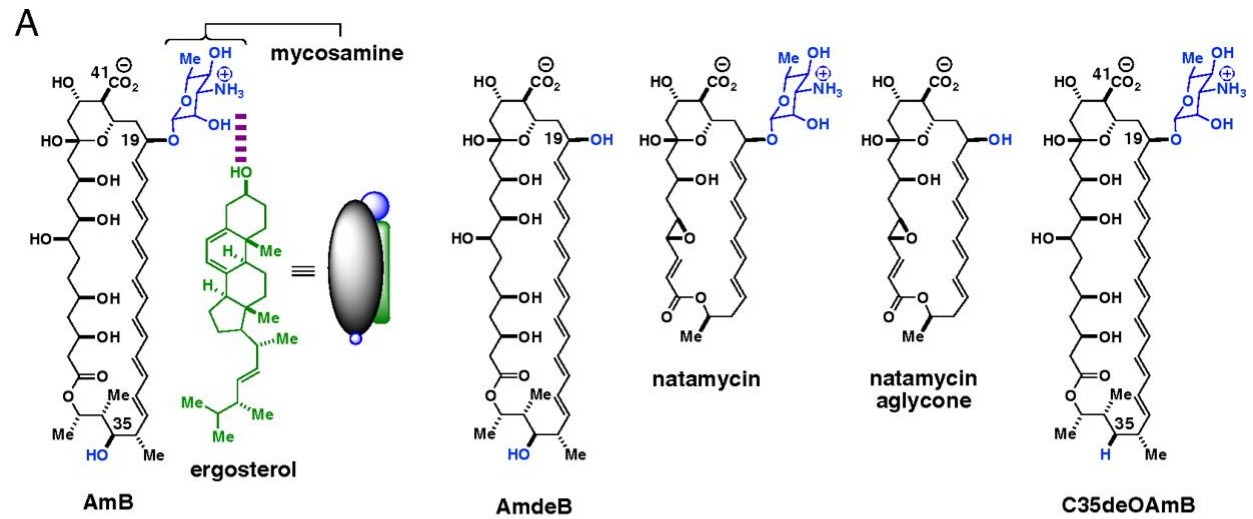
**Lipidové formulace** – molekuly antimykotika jsou navázány na fosfolipidové částice  
Liposomální amfotericin B, amfotericin B lipidový komplex  
Nižší výskyt nežádoucích účinků, možné vyšší dávky

Rezistence k polyenům je vzácná, změna cílového místa (složení membrán)

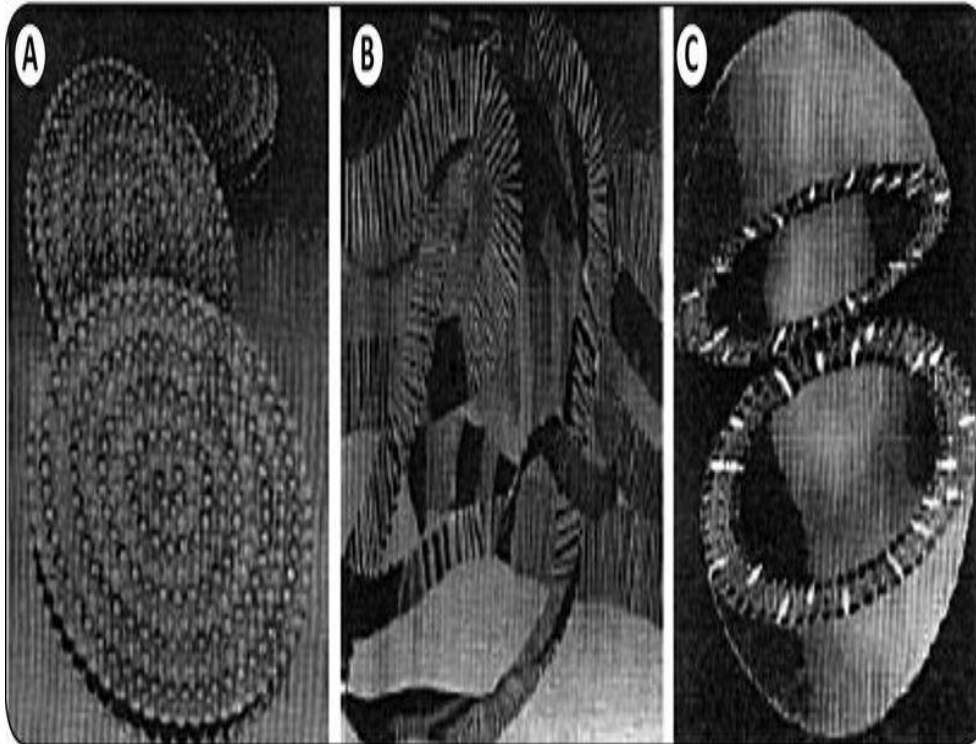
# Polyeny – mechanismus účinku

Vazba na ergosterol

Tvorba iontových  
kanálů



# Lipidové formulace – amfotericin B



## Lipid Amphotericin B Formulations

| Abelcet® ABLC  | Amphotec® ABCD   | Ambisome® L-AMB  |
|--|--|--|
| <p>Top view of single complex<br/>Four sterans<br/>Lipid<br/>Amphotericin B<br/>Associated complex</p> | <p>Cholesteryl Sulfate<br/>Amphotericin B</p>  | <p>Water</p> <p>Water-soluble agent<br/>Fat-soluble agent</p>  |
| <p>Ribbon-like particles<br/>Carrier lipids: DMPC, DMPG<br/>Particle size (µm): 1.6-11</p>             | <p>Disk-like particles<br/>Carrier lipids: Cholesteryl sulfate<br/>Particle size (µm): 0.12-0.14</p> | <p>Unilaminar liposome<br/>Carrier lipids: HSPC, DSPG, cholesterol<br/>Particle size (µm) : 0.08</p> |
| <p>DMPC-Dimyristoyl phosphatidylcholine<br/>DMPG-Dimyristoyl phosphatidylglycerol</p>                  | <p>HSPC-Hydrogenated soy phosphatidylcholine<br/>DSPG-Distearoyl phosphatidylcholine</p>             |  |



# Azolová antimykotika

**Imidazoly** - systémové účinky pouze ketokonazol (lipofilní, vážné NÚ - GIT, hepatotoxicita, endokrinní systém)

**Triazoly** - systémové účinky všechny látky ze skupiny - flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, isavukonazol

Mechanismus účinku

**Inhibice lanosterol 14-alfa demethylasy**,  
enzymu přeměňujícího lanosterol na ergosterol

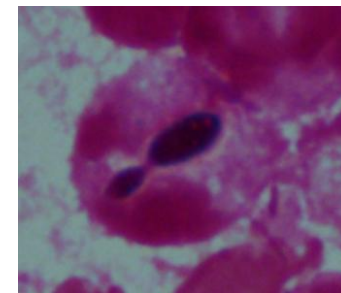
Fungistatický/fungicidní účinek v závislosti  
na druhu mykotického agens

Rezistence - mutace v genu kódujícím cílový  
enzym, změny regulace exprese genu (nadprodukce enzymu),  
efflux z buňky. *Candida glabrata*, *Aspergillus fumigatus*.

**Flukonazol** - p. o., i.v., dobrá biologická dostupnost i průnik do tkání včetně CNS, nízká toxicita

Účinný na kvasinky kromě *C. krusei*, *C. glabrata* snížená citlivost, neúčinný na vláknité oportunní houby

Profylaxe invazivní kandidózy, kryptokoková meningitida, slizniční kandidóza



**Itrakonazol** - p. o., lipofilní

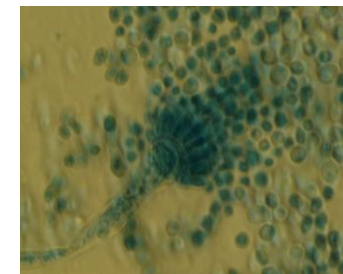
Léčba kožní a slizniční kandidózy, systémová léčba dermatofytóz



**Vorikonazol** - p. o., i. v., dobrý průnik do tkání včetně CNS

Účinnost na kvasinky, aspergily, neúčinný na mukormycety

Léčba invazivní aspergilózy



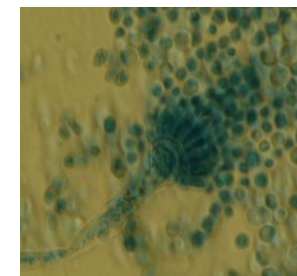
**Posakonazol** – p. o., i. v.,

Účinnost na kvasinky, aspergily, mukormycety

Profylaxe oportunních

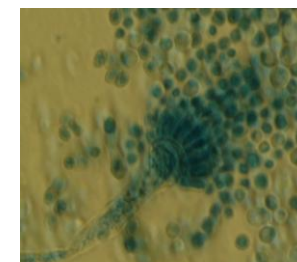
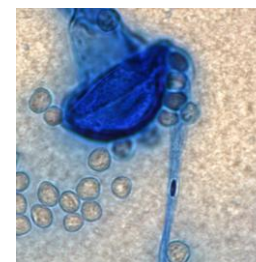
mykóz u imunosuprimovaných, léčba invazivní aspergilózy

a mukormykózy



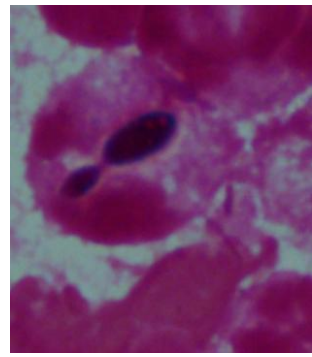
**Isavukonazol** - p. o., i. v.

Léčba invazivní mukormykózy a aspergilózy



## **Systemově působící antimykotika - echinokandiny**

Mechanismus účinku: **Inhibice syntézy 1,3-beta-D-glukanu** - specifická struktura, není obdoba v savčích buňkách, nízká toxicita  
Účinnost na kvasinky fungicidní, na aspergily fungistatický  
**1. volba pro léčbu kandidémie a invazivní kandidózy**

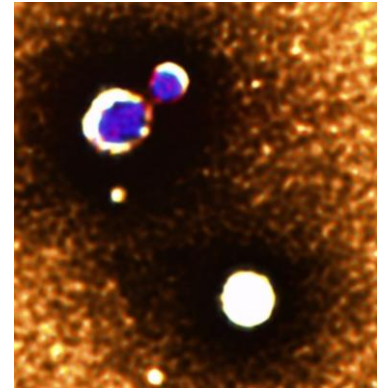


**Kaspofungin, micafungin, anidulafungin**, všechny i. v.

Rezistence - změna v komplexu enzymů podílejících se na syntéze glukanu

## **Antimetaboly: 5-fluorocytosin**

Mechanismus účinku : **inhibice syntézy DNA a RNA**, toxický (hepatotoxicita, útlum kostní dřeně)  
p. o., průnik do CNS, účinnost na kvasinky včetně kryptokoků - použití v kombinaci



Rezistence - snížená permeabilita, omezení vstupu do buňky, ztráta aktivity enzym přeměňujících -FC na účinný metabolit

## Griseofulvin



Mechanismus účinku: Inhibice mitózy  
interakcí s mikrotubuly

Systemová léčba dermatofytóz

## Allylaminy



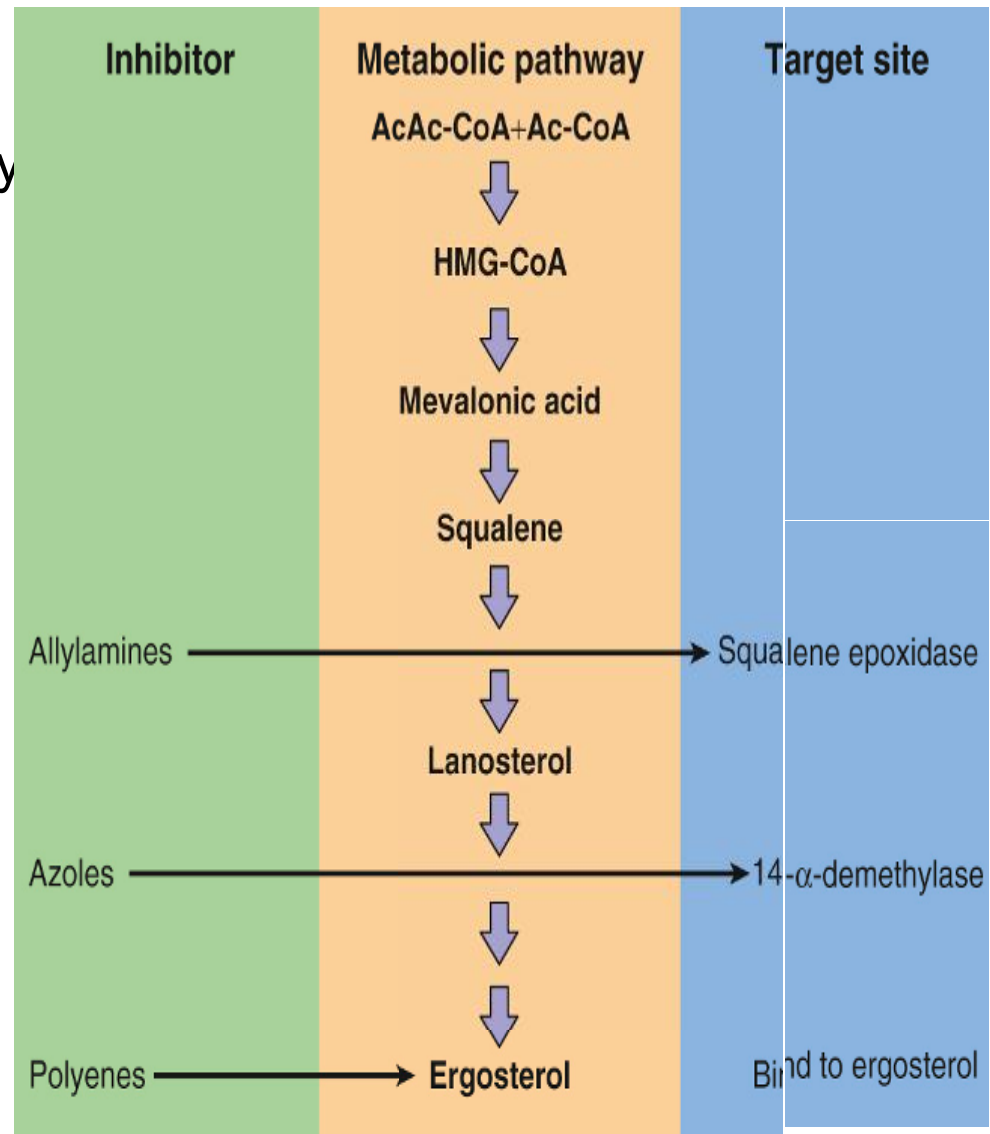
Mechanismus účinku

**Inhibice skvalenepoxidasy, krok  
v syntéze  
ergosterolu**

## Terbinafin – p. o.

Lipofilní, vysoké koncentrace v kůži,  
podkoží,  
kožních adnexech

Systemová léčba dermatofytóz



# Laboratorní diagnostika mykóz

## PŘÍMÁ

Mikroskopie klinického materiálu

Kultivace včetně stanovení citlivosti

Identifikace na základě mikromorfologických a makromorfologických znaků

Detekce specifického antigenu v klinickém materiálu

Detekce a identifikace molekulárními metodami

Pokračujeme na praktikách



