

MYKOTICKÉ INFEKCE – PATOFYZIOLOGIE A PATOLOGIE POSTIŽENÍ UROGENITÁLNÍHO TRAKTU

MUDr. Zbyněk Veselský, Ph.D.¹, MUDr. Miroslav Förstl², doc. Ing. Vladimír Matřha, DrSc.³, MUDr. Petr Macek⁴, MUDr. Božena Jurášková, Ph.D.⁵, prof. MUDr. Peter Višňovský, CSc.⁶, doc. MUDr. Jindřich Tošner, CSc.⁷, MUDr. Jiří Špaček, Ph.D.⁷, MUDr. Ivo Kalousek, Ph.D.⁷, doc. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.⁸, doc. MUDr. Karel Odrážka, Ph.D.⁸, MUDr. Miloslava Vaculíková⁸, Mgr. Jarmila Macháčková, Ph.D.⁹

¹Urocentrum Praha s.r.o.

²Ústav klinické mikrobiologie LF UK a FN v Hradci Králové

³IVAX Pharmaceuticals, Miami, United States of America

⁴Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

⁵Gerontologická a metabolická klinika LF UK a FN v Hradci Králové

⁶Katedra farmakologie a toxikologie FaF UK v Hradci Králové

⁷Klinika gynekologie a porodnictví LF UK a FN v Hradci Králové

⁸Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN v Hradci Králové

⁹Ústav farmakologie LF UK v Hradci Králové

Mykotické infekce urogenitálního traktu jsou v běžné praxi s výjimkou *balanoposthitis mycotica* málo časté, avšak téměř vždy závažné. Neobřízaný muž je obvykle infikován při pohlavním styku s partnerkou trpící vulvovaginózní mykózou pod klinickým obrazem mykotické balanitidy (*balanoposthitis mycotica*) event. uretritidy (*urethritis non-specifica*, u. *mycotica*). Obřízaný muž onemocní vzácně a musí být k infekci disponován (dlouhá doba expozice původcem, imunodeficit).

U žen je obvykle postižena pochva a sekundárně močové cesty, avšak i žena onemocní mykotickým zánětem dolních močových cest jen v případě indispozice (vrozená vada urogenitálního traktu, systémové choroby, imunoalterace, nádorové postižení). Zásadní význam mají mykózy u nemocných s imunodeficiencí (transplantace, maligní onemocnění, vrozené poruchy imunity, pacient v režimu intenzivní péče, katetrizovaný pacient), kdy nejčastějším zdrojem infekce (translokací) je gastrointestinální trakt. U disponovaných jedinců má fungémie fatální průběh od 5–37%.

Klíčová slova: mykóza, aspergillosis, candidiasis, zygomycosis, urogenitální trakt.

MYCOTIC INFECTION – PATHOPHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF URINARY TRACT INVOLVEMENT

Mycotic infection of urinary tract with an exception of *balanoposthitis mycotica* are not frequent in current practice, however they are always serious. Not circumcised man is usually infected during an intercourse with a partner suffering mycosis of vulva and vagina and presents clinically as mycotic balanitis (*balanoposthitis mycotica*), or possibly as urethritis (*urethritis non-specifica*, u. *mycotica*). Circumcised man is infected rarely and must have clinical predisposition (long term exposure, immunodeficit).

In female primary infection is located in vagina and secondary in urinary tract, but only in case of underlying disposition (inborn defect of urinary tract, systemic disease, immune disorders or malignities). A major clinical impact of these infections carry patients with immune deficits (after transplantations, malignancies, inborn immune disorders, in intensive care units, catheterized patients), when the most frequent source of infection is gastrointestinal tract. In predisposed patients fungemia has fatal course in 5–37%.

Key words: mycosis, aspergillosis, candidiasis, zygomycosis, urogenital tract.

Úvod

Houby a kvasinky jsou ubikvitární v lidském životním prostředí a člověk se s nimi setkává v průběhu celého života. Lidský organizmus má proto vyvinutou řadu obecných ochranných mechanismů, které jsou schopné zasáhnout v kterékoliv fázi kontaktu a napadení – přirozené bariéry (kůže, sliznice), nespecifické faktory imunity (makrofágy mají specifické vazné místa pro mykopatogeny – manozyl-fukózový receptor, lektinový receptor), modulující faktory

(věk, fyzický stav), specifická imunitní odpověď s tvorbou protilátek (28). Při průniku hub a kvasinek do organismu nastává zánětlivá reakce obdobná pro všechny mikrobiální ataky – díky chemotaxi se shromažďují efektorové buňky v místě napadení a produkují komunikačních proteiny (interleukiny, substance-H, tumor necrosis factor). Dochází k aktivaci lymfocytů T (CD4+, CD3+) i B (konverze na plazmatické buňky) a tvorbě protilátek. Významná je úloha slizničních imunoglobulinů (IgA) (3).

Incidence mykotických infekcí je překvapivě vysoká. Nalezneme je u 15–20% zemřelých pacientů s hemoblastózou (obecně u nemocných s chorobami kostní dřeně postihují mykopatogeny 30% pacientů, u akutní leukémie je postiženo až 65% nemocných). U nemocných se solidními novotvarami nepřesahuje výskyt 5% (12, 14, 23, 25). Komplikací transplantace tkáň nebo orgánů je až v 37% (19, 20).

Nejčastějším patogenem (70–80%) je kvasinka rodu *Candida* – *C. albicans* (23).

Dalšími významnými mykopatogeny jsou *Aspergillus* a v urologii vzácně *Zygomycety*.

Virulence mykopatogenů

Nejčastějším zdrojem mykóz je gastrointestinální trakt, plíce a kůže (1). Díky angioin vazivitě řady hub a kvasinek je hematogenní šíření pod obrazem fungémie a mykotické sepse život ohrožující komplikací. V cévách vznikají mykotické tromby (trombózy), které následně embolizují do systému. Vzniká (podle postiženého orgánu a typu cévy) infarkt, infarpace, malárie, také periferní, centrální, nebo portální typ trombózy. V jednotlivých orgánech mohou fokusy přetrvávat i po vyléčení primárního zdroje onemocnění (aspergilové postižení mozku, jater, plic, ale raritně i prsu u kojících žen), nebo se projevit až komplikací velmi vzdálené lokalizace (mykotické abscesy jater se mohou projevit poškozením vizu) (32). V současné době se domníváme, že nejvýznamnějším faktorem invazivity mykopatogenů je přítomnost kyselých proteáz a přítomnost mananu. Průkaz Cathepsin-B-cysteinových proteáz (prokázány byly u *C. albicans* i u kryptokoků) je považován za prediktivní faktor invazivity. Významným znakem patogenity hub je přítomnost **mananu** v buněčné stěně, vůči němuž lidský organizmus postrádá mechanismy nutné k jeho odstranění (2, 22).

Některé mykopatogeny podléhají hormonálním vlivům (*Candida albicans* vlivem extrogenů konvertuje z „Yeast“ fáze do „Mycel“ fáze), což vysvětluje jejich uprtnost a recidivu u žen s recidivující vulvovaginální kandidózou (13).

Histopatologický nále z u mykotických infekcí:

1. zánětlivý nále z – kolikvace, abscedující záněť, píštěle
2. fagocytóza – pohlcení mykopatogenů vícejadernými buňkami
3. reparativní – obrovskobuněčné – granulomy
4. epiteloidně buněčná transformace histiocyty
5. areaktivní tkáňová léze.

Pro vlastní histopatologické hodnocení je velmi důležité určit, v jaké formě houba v preparátu roste – hyfy, kvasinky, sferuly, mycélia, pseudomycélie, sporangia. Zastihne-li patolog „typickou známku“, je schopen diagnostikovat patogena podle morfologických znaků.

1. Houba vytváří hyfy event. mycélie:
 - nefragmentované (septované) hyfy – *Aspergily*
 - neseptované hyfy – *Fyto-/Zygomycety*
 - Hyfy fragmentované do artrospor – dermatofyta
 - pigmentované Hyfy – chromomycosis.
2. Houba má vzhled nepučících pigmentovaných buněk:

- muriformní septované buňky – chromoblastomycóza.
3. Jednobuněčné pučící houby:
 - s kapsulou – *Cryptococcus*
 - s pseudokapsulou pod 5 μm – Histoplasma
 - bez kapsuly pod 5 μm – *Penicillium*
 - bez kapsuly nad 5 μm :
 - A. pučení se široce nasedajícími houbami – *Blastomyces*
 - B. pučení s úzce nasedajícími houbami – *Histoplasma*
 - C. pučení lineární – *Candida*
 - D. pučení v řetězcích – lobomycóza
 - E. pučení mnohotné – varieta blastomycózy (jihoamerická)
 - variabilní tvar a velikost – *Sporotrichum Schenkii*
 4. přítomnost sferul, event. sporangii s endosporulací / bez endosporulace
 5. **Granula – bakteriální podstata** (Gram +/- koky, vláknité myceliformní mikroorganizmy s větvením v průměru pod 1 μm s / bez agregace do granul) – **mykotická podstata** s / bez pigmentace.

Mykopatogeny významné v urologii

1. Askomycety (*Aspergillus*)
2. Deuteromycety (*Candida*)
3. Zygo/Fytomycety (*Mucor*)

Aspergillosis

Aspergillóza je způsobena různými druhy rodu ***Aspergillus***, nejčastěji *A. fumigatus*, *A. flavus* a *A. niger*. Postihuje zvířata i lidi a postihuje všechny orgánové systémy. Podle topiky postižení a stavu imunitního systému se rozvíjí klinický obraz od nevýznamné asymptomatické mykózy, po fulminantní, smrti končící onemocnění (11, 26, 28, 29).

Podle klinického obrazu a etiologie změn, lze aspergilózu rozdělit do tří skupin:

1. **Aspergilomycóza** – postihuje různé orgány, dutiny, může být asymptomatická i fatální
2. **Mykoalergóza** – alergická reakce na přítomnost aspergilla, jeho části, nebo produkty jeho metabolismu
3. **Mykotoxikóza** – organizmus nepoškozuje přímo *aspergillus*, ale jeho toxické produkty, např. kontaminací potravy.

Aspergilové mycélium se skládá ze septovaných hyf 3–10 μm , které se větví po úhlem 45° („Y“). Cestou infekce je obvykle inhalace infikovaných kapének, čemuž odpovídá nejčastější aspergilové onemocnění – aspergilová bronchopneumonie (mohou se vytvářet typické „aspergilomy plic“), následovaná postižením gastrointestinálního traktu (vykašlávání a polykání hlenů) (5, 9). Zvláštní pozornost si

vyžaduje **sekundární oportunní invazivní forma aspergillózy** s rychlou fatální progresí a generalizací u nemocných s imunoalterací (transplantologie) (11). Rychlá progresie je umožněna (vedle imunoalterace) angioin vazivitou hyf, které rychle penetrují do cév pod obrazem trombózy s reaktivním zánětem a následnou embolizací infikovaných trombů (embolicko-mykotické abscesy) (9, 33). Z pohledu urologie je významné postižení nemocných **po renální transplantaci** a zvýšený záchyt **světlobuněčného karcinomu ledviny** (konvenční karcinom z epitelu proximálního tubulu) při expozici toxickými produkty *aspergilla* (aflatoxin).

Candidosis (seu Candidiasis, Moniliasis, Soor)

Zásadní dělení kandid u *C. albicans* a značně heterogenní skupinu *C. non-albicans* a další četné druhy (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*) již není v klinické praxi významné. Laboratorní postupy a vyšší erudice mykologů dovoluje typizovat přesně a testovat **in vitro** citlivost na konkrétní kvasinku konkrétního pacienta.

Kandidóza postihuje zvířata i lidi a za normálních okolností je humánní fyziologickou flórou. Jde o nejčastější kvasinkovou infekci vůbec, která se (jako většina mykóz a kvasinek) uplatňuje u nemocných s imunoalterací (lokální, celkovou, přirozenou – novorozenci, získanou – transplantace, nádory) (8). Virulentní kmeny kandid produkují fosfolipázy a proteinázy. V 16% případů kandida perzistuje i po cílené terapii. Kandidóza dnes patří i mezi nozokomiální nákazy především v centrech pro léčbu nemocných s AIDS, kde se výskyt vyrovnává „klasickým“ nozokomiálním patogenům, ale častěji vede k úmrtí postiženého jedince (4, 7).

Dělení kandidových infekcí podle původu je značně nepřehledné. Pro klinickou praxi je vhodné rozdělení podle klinických forem a obrazů:

1. **slizniční kandidóza – soor** – typicky postihuje horní část zařívacího traktu, distální zařívací trakt je postižen vzácně. Patří sem i slizniční léze u vulvovaginální kandidózy. Dominantní patogenem je *Candida albicans*. Soor tvoří šedobělavé mazlavé povlaky (pablány), které se v počátcích odlučují, později velmi těsně ke sliznici přilnou (pseudomycelium se pevně zakomponuje do sliznice). Přítomné mohou být ulcerace, časté je i sekundární bakteriální osídlení (31). Kandidóza patří mezi pohlavně přenosné choroby (STD). U muže postihuje sliznici glans penis ve dvou formách. U **obřezaných mužů** se uchytlí pouze v případě jiných příznivých okolností (diabetes,

imunoalterace), u **neobřezaných mužů** se kandida množí v praeputiálním vaku a je u většiny mužů zcela symptomatická, nebo se tvoří zánětlivá léze s ragádami a následným zúžením předkožky – **balanoposthitis mycotica et phimosis mycotica**. Kandida tvoří svědící, mapovité, bělavé lesklé plochy, ostře ohraničené proti zdravé tkáni. Partnerka pak obvykle trpí recidivující vulvovaginální kandidózou, kde se muž uplatňuje díky pohlavnímu styku jako vektor přenosu infekce. Postižení uretry je možné, ale u muže bez mykotické balanopostitidy vyloženě raritní (významný je antimykotický vliv moče – chemické i fyzikální vlastnosti) (34, 35).

- Kožní kandidóza** – obvykle v místech vlhké zapádky u pacientů s lézí celulární imunity. Nejčastějším patogenem je opět *Candida albicans*. Zvláštní skupinu tvoří pacienti, kteří profesionálně přicházejí do styku s tekutinami a vzniklá macerace ulehčuje vznik a rozvoj infektu. Z pohledu urologa je důležité **postižení kůže skróta**. Skrótum je zřaseno iritací *tunica dartos scroti*, tvoří se lesklá ložiska, která svědí a praskají. Postižení se šíří do třísel, častěji na perineum. Sekundárně nasedá mikrobiální flóra a vytváří se obraz ekzematické reakce (ekzematizace ložiska).
- Viscerální kandidóza** – typicky u imunoalterovaných nemocných. Nejzávažnější je kandidózní endokarditida a následnou diseminací (obecně totiž není angionvazivita kandid tak vysoká, jako u jiných mykopatogenů a postižení endokardu diseminací nejen umožňuje, ale také akceleruje). Z pohledu urologa je nutno připomenout **kandidomykózu ledvin**, která je u nemocných s fungemi častým poškozením. Nacházíme četná ložiska v kůře ledvin (metastatický rozsev – embolicko-mykotické abscesy) a v papilách. Kvasinky však rostou i v dutém systému a mohou vytvořit jeho odlitky – **kandidové bezoáry**. Mykotický rozsev může postihnout i prostatu, díky jejímu systému cévních derivací pak jde často o akutní onemocnění. Akutní **mykotická prostatitida** je život ohrožující onemocnění, které je ve velmi krátké době (řádově hodiny) komplikováno bakteriální komplikací (nejčastěji Gramnegativy) a progreduje v sepsi a septický šok. **Obdobný obraz (i když daleko vzácněji) může vytvořit viscerální forma kryptokokózy** (24).

Zygomycosis (seu Phycomycosis, mukormykóza)

Zygomykóza je způsobena různými druhy patogenů patřícími do této třídy. Například rod *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia* apod. Jde o primitiv-

ní vláknité houby (fykomycety = řasohouby), které nejsou fyziologickou součástí humánní flóry, a proto jsou potenciálně patogenní. Podmíněnost je vyjádřena faktem, že postihují v převážné většině disponované jedince (diabetes, urémie, neutropénie, myelodysplazie, imunoalterace, nádory, transplantace). Ojedinelé kazuistiky však zachycují i onemocnění imunokompetentních jedinců. Infekce se nepřenáší kontaktem a tudíž nejde o tak významné ohrožení jako u výše zmíněných hub (27).

Klinicky rozlišujeme:

- lokální kožní a mukokutánní formu** – vzácná, na podkladě traumatického terénu; tvoří se kožní infiltráty podobné nádorovému postižení. Lokalizuje se kdekoli na těle a agresivní formy rostou svalovinou a fascií, přičemž jsou popsány i infiltrace viscerálních orgánů
- invazivní orgánová fykomykóza** – primárně postihuje plíce, kdy mykopatogeny prorůstají do plicních cév, tvoří tromby a embolizují do organismu. Z urologického traktu je popsáno postižení ledvin, ostatní součástí urogenitálu jsou zasaženy vzácně
- fungemická diseminovaná forma a různé viscerální mukormykózy** – jde o nejčastější sekundární postižení fykomykózou. Vedle obvyklých imunokompromitujících onemocnění je za významný podnět progresu a postižení považována terapie kortikosteroidy. V souvislosti s transplantací medicinou je popsána fykomykotickou embolizací arterie hepatica jaterního transplantátu i akutní ruptury a trombózy cév renálního štěpu. Mukormykóza může vést i k uzávěru karotického řečiště a těžkým, se životem neslučitelným, poškozením mozku (10, 15, 17, 19, 30).

Souhrn

Mykotické infekce jsou v převážné většině oportunní. Až na vzácné výjimky jsou houby a kvasinky fyziologickým osídlením člověka a jejich význam roste u disponovaných jedinců – novorozenci, nemocní nad 75 let, diabetici, nemocní se solidními nádory, nebo hemoblastózami, imunokomprimovaní jedinci, nemocní po orgánové, nebo tkáňové transplantaci (4, 7, 15).

V praxi narazíme na několik problémů:

- včasná a přesná diagnóza
- cílená terapie
- rezistence mykopatogenů na „standardní“ terapii.

Musíme si uvědomit, že postižení jsou polymorbidní nemocní, kde mykóza z počátku nestojí v popředí klinického obrazu. Zachytíme-li ji ve fázi fungemie (tzn. množení mykopatogenů v oběhu), bývá i agresivní terapie

neúčinná. Vezmeme-li v úvahu, že nejčastější mykopatogen – *Candida albicans* – je až v 16% rezistentní na antimykotickou terapii, nastává problém titrace efektu antimykotika, verus polyfarmacie daného jedince a zátěž pro jaterní enzymy, nezbytně nutné k degradaci antimykotik. Hepatopatie je nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který s sebou nese zásah do regulace koagulace, degradace steroidů i metabolismu glykogenu a tuků. Vlastní laboratorní diagnostika je poměrně zdoluhavá s výjimkou zachycení diagnosticky dostatečných vzorků pro mikroskopii. Především u nemocných po transplantacích je přesná diagnostika mykopatogenů prací patologa (18). Tomu předcházíme zařazením antimykotika do preventivního léčebného spektra (antibiotikum se širokým spektrem, antibiotikum s efektem na stafylokoky, chemoterapeutikum s efektem na pneumocysty, antivirotikum /herpesviridae/, antimykotikum) (36). To s sebou nese farmakologické komplikace (společný metabolismus přes Cyfra 450 spolu s imunosupresivou), především compliance a vzájemné interakce.

Problematika cílené terapie nese jako u každé infekce znalost patogena. Osídlení aspergilem je stejně pravděpodobné jako kandidou a je nutno volit antimykotikum s co nejširším spektrem a vědomím vyšších nežádoucích účinků.

Rezistence mykopatogenů roste jako u všech mikrobiálních agens. Důvody jsou obdobné – časté a dlouhodobé systémové užití antimykotik, především léčbě vulvovaginálních kandidóz a jejich komplikací. Teoretické důvody vzniku rezistence nejsou pro vlastní terapii důležité. Přesto platí pro mykopatogeny více, než pro ostatní agens, že zásadním léčebným prvkem (výjimka je transplantace) je normalizace celulární imunity a navození fyziologických obranných a metabolických mechanismů (6).

Skupiny nemocných ohrožených mykopatogeny:

- novorozenci (především nedonošené a hypotrofní plody)
- nemocní s maligním onemocněním před, v době, i po protinádorové terapii
- nemocní se získanou, nebo iatrogenně navozenou imunoalterací (AIDS, transplantace)
- nemocní s chorobami, které vedou k těžké poruše homeostázy (renální selhání, jaterní selhání, diabetes mellitus); u renálního selhání jsou ohroženi pacienti bez ohledu na užitou eliminační metodu (hemodialýza, peritoneální dialýza) (16, 21)
- ženy s poruchou homeostázy poševního prostředí (resp. jejich sexuální partneři bez circumcize) – především jako vektory infekce.

Literatura

1. Aizen E, Feldman PA, Madeb R, Steinberg J, Merlin S, Sabo E, Perlov V, Srugo I. *Candida albicans* colonization of dental plaque in elderly dysphagic patients. *Isr Med Assoc J*. 2004; 6 (6): 342–345.
2. Arnon S, Litmanovitz I, Regev R, Lis M, Shaikun-Kestenbaum R, Dolfin T. The prognostic virtue of inflammatory markers during late-onset sepsis in preterm infants. *J Perinat Med*. 2004; 32 (2): 176–180.
3. Banerjee B, Kelly KJ, Fink JN, Henderson JD Jr., Bansal NK, Kurup VP. Modulation of airway inflammation by immunostimulatory CpG oligodeoxynucleotides in a murine model of allergic aspergillosis. *Infect Immun*. 2004; 72 (10): 6087–6094.
4. Bertagnolio S, de Gaetano Donati K, Tacconelli E, Scoppettuolo G, Posteraro B, Fadda G, Cauda R, Tumbarello M. Hospital-acquired candidemia in HIV-infected patients. Incidence, risk factors and predictor of outcome. *J Chemother.*, 2004; 16 (2): 172–178.
5. Buchheidt D, Hummel M, Diehl S, Hehlmann R. Fatal cerebral involvement in systemic aspergillosis: a rare of steroid-treated autoimmune bicytopenia. *Eur J Haematol*. 2004; 72 (5): 375–376.
6. Catton JA, Dobbins BM, Wood JM, Kite P, Burke D, McMahon MJ. The routine microbiological screening of central venous catheters in home parenteral nutrition patients. *Clin Nutr*. 2004; 23 (2): 171–175.
7. Clark R, Powers R, White R, Bloom B, Sanchez P, Benjamin DK Jr. Nosocomial infection in the NICU: a medical complication or unavoidable problem? *J Perinatol*. 2004; (Rev)24 (6): 382–388.
8. Colby CE, Drohan L, Benitz W, Hintz SR. Low yield of ancillary diagnostic studies in neonates infected with *Candida*. *J Perinatol*. 2004; 24 (4): 241–246.
9. Cook RJ, Orszulak TA, Nkomo VT, Shuford JA, Edwards WD, Ryu JH. Aspergillus infection of implantable cardioverter-defibrillator. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79 (4): 549–552.
10. Delbrouck C, Jacobs F, Fernandez Aquilar S, Devroede B, Choufani G, Hassid S. Carotid artery occlusion due to fulminant rhinocerebral mucormycosis. *Acta Otorhinolaryngol Belg.*, 2004; 58 (2): 135–140.
11. Fianchi L, Picardi M, Cudillo M, Corvatta L, Mele L, Trape G, Girmenia C, Pagano L. *Aspergillus niger* infection in patients with haematological diseases: a report of eight cases. *Mycoses*. 2004; 47 (3–4): 163–167.
12. Frere P, Hermanne JP, Debouge MH, de Mol P, Fillet G, Beguin Y. Bacteremia after hematopoietic stem cell transplantation: incidence and predictive value of surveillance cultures. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 33 (7): 745–749.
13. Hubel K, Chemnitz J, Brochhagen HG, Cornely OA. Successful treatment of chronic disseminated candidiasis with caspofungin and itraconazole in a patient with progressive acute leukemia and prolonged neutropenia. *Int J Hematol*. 2004; 79 (3): 289–292.
14. Kojima R, Kami N, Nannya Y, Kusumi E, Sakai M, Tanaka Y, Kanda Y, Mori S, Chiba S, Miyakoshi S, Tajima K, Hirai H, Taniguchi S, Sakamaki H, Takaue Y. Incidence of invasive aspergillosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with a reduce-intensity regimen compared with transplantation with a conventional regimen. *Biol Blood Marrow Transplant.*, 2004; 10 (9): 645–652.
15. Maio R, do Carmo G, do Vale JM, da Gama AD. Mycotic rupture of the reno-axteral iliac artery anastomosis following kidney transplantation. *Rev Port Cir Cardiaterac Vasc*. 2004; 11 (1): 47–50.
16. Manzano-Gayosso P, Hernandez-Hernandez F, Mendez-Tovar LJ, Gonzales-Monroy J, Lopez-Martinez R. Fungal peritonitis in 15 patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Mycosis*. 2003; 46 (9–10): 425–429.
17. Marco del Pont J, De Cicco L, Gallo G, Llera J, De Santibanez E, D'agostino D. Hepatic arterial thrombosis due to *Mucor* species in a child following orthotopic liver transplantation. *Transpl Infect Dis.*, 2000; 2 (1): 33–35.
18. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis.*, 2004; 190 (3): 641–649.
19. Pavie J, Lafaurie M, Lacroix C, Marie Zagdanski A, Debrosse D, Socie G, Derouin F, Gluckman E, Michel Molina J. Successful treatment of pulmonary mucormycosis in an allogeneic bone-marrow transplant recipient with combined medical and surgery therapy. *Scand J Infect Dis.*, 2004; 36 (10): 767–769.
20. Perloth MG, Miller J. *Pseudoallescheria boydii* pneumonia and empyema: a rare complication of heart transplantation cured with voriconazole. *J Heart Lung Transplant*. 2004; 23 (5): 647–649.
21. Prasad KN, Prasad N, Gupta A, Sharma RK, Verma AK, Ayyagari A. Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: a single centre Indian Experience. *J Infect*. 2004; 48 (1): 96–101.
22. Rehany U, Balut G, Leffer E, Rumelt S. The prevalence and risk factors for donor corneal button contamination and its association with ocular infection after transplantation. *Cornea*. 2004; 23 (7): 649–654.
23. Ridola V, Chachaty E, Raimondo G, Corradini N, Brugieres L, Valteau-Couanet D, Hartmann O. *Candida* infections in children treated with conventional chemotherapy for solid tumors (transplant recipients excluded): The Institut Gustave Roussy Pediatrics Department experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 42 (4): 332–337.
24. Riha RL, Allen RK. Cryptococcosis and sarcoidosis: strange bed-fellows. A report of five cases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004; 21 (1): 71–76.
25. Said A, Safdar N, Lucey MR, Knechtle SJ, D'Allesandro A, Musat A, Pirsch J, Kallayoglu M, Maki DG. Infected bilomas in liver transplant recipients, incidence, risk factors and implications for prevention. *Am J Transplant*. 2004; 4 (4): 574–582.
26. Salvalaggio PR, Bassetti M, Lorber MI, Micheletto GC, Friedman AL, Andriole VT, Basadonna GP. Aspergillus vertebral osteomyelitis after simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2003; 5 (4): 187–190.
27. Sammassimo S, Mazzotta S, Tozzi M, Gentili S, Lenoci M, Santopietro R, Bucalossi A, Bocchia M, Lauria F. Disseminated mucormycosis in a patient with acute myeloblastic leukemia misdiagnosed as infection by *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol*. 2004; 42 (1): 487–489.
28. Scanagatta P, Terzi A, Boschiero L, Cazzadori A, Lonardoni A, Calabro F. Invasive pulmonary aspergillosis after renal transplantation treated by surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2004; 12 (1): 83–85.
29. Scott JX, Kumar TS, Sanghi S, Shah A, Moses PD. Pulmonary aspergillosis in a child with hepatic failure. *Indian J Gastroenterol*. 2004; 23 (4): 147–148.
30. Su CT, Chen LK, Tsai YF, Kuo CJ, Lu CL, Chen HY. Disseminated cryptococcosis with pulmonary and marrow involvement mimicking radiological features of malignancy. *J Chin Med Assoc*. 2004; 67 (2): 89–92.
31. Špaček J, Buchta V, Veselský Z, Kalousek I. Interakce kvasinek s hostitelem ve vztahu k urogenitálnímu traktu, vulvovaginální kandidóza, urologické aspekty mykotických onemocnění. *Čes. Gynek*. 2003; 68 (6): 432–439.
32. Tan YM, Chee SP, Soo KC, Chow P. Ocular manifestations and complications of pyogenic liver abscess. *World J Surg*. 2004; 28 (1): 38–42.
33. Vandewoude K, Blot S, Benoit D, Depuydt P, Vogelaers D, Colardyn F. Invasive aspergillosis in critically ill patients: analysis of risk factors for acquisition and mortality. *Acta Clin Belg.*, 2004; 59 (5): 251–257.
34. Veselský Z, Tošner J, Förstl M. Komplexní pohled na infekce urogenitálního traktu. *Gynekolog*, 2004; roč. 13, č. 6.: 257–261.
35. Veselský Z., Tošner J., Špaček J., Kalousek I., Pažourek I., Prošvic P., Višňovský P., Nesvadba M.: Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) z pohledu urogynekologie. *Patofyziologie, diagnostika a terapie. Gynekolog. Roč. 13., č. 5, 2004, s. 212–217*
36. Williams S, MacDonald P, Hoyer JD, Barr RD, Athale UH. Methemoglobinemia in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) receiving dapsone for pneumocystis carinii pneumonia (PCP) prophylaxis: a correlation with cytochrome b5 reductase (Cb5R) enzyme levels. *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 44 (1): 55–62.