

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Ústav hygieny a epidemiologie

Studničkova 7, 128 00 Praha 2

Přednosta: doc. MUDr. Milan Tuček, CSc.

Vedoucí terénní stáže: MUDr. Ivana Holcátová, CSc.

Vliv plísňí na zdraví člověka



Autoři:

Petra Gottvaldová

Kludia Mansfeldová

Kruh 4016

V Praze, 14. 11. 2015

OBSAH

OBSAH.....	2
1. ÚVOD	3
2. METODIKA.....	4
3. VÝSLEDKY A DISKUZE	5
3.1 Vliv plísní na zdraví.....	6
3.2 Plísně a alergie	7
3.3 Alergenicitu bytových plísní.....	7
3.4 Bioaerosol	8
3.5 Projevy a léčba.....	9
3.6 Aflatoxin jako příčina hepatocelulárního karcinomu	9
3.7 Mykotické onemocnění u hematologických pacientů	11
4. ZÁVĚR.....	14
5. POUŽITÁ LITERATURA.....	15

1. ÚVOD

Tématem naší seminární práce je vliv plísní na zdraví člověka. Plísně se vyskytují jak ve vnějším prostředí, tak i v domácnostech. Důležité je si uvědomit, že pouze několik set druhů ze stovek tisíců plísní má schopnost vyvolat onemocnění u lidí. Může jít o přímé působení a vznik infekce, vyvolání imunopatologické hypersenzitivní odpovědi imunitního systému, nebo toxické poškození prostřednictvím jejich metabolitů. Působení plísní na lidské zdraví je méně prozkoumaná oblast na rozdíl třeba od potravinových nebo rostlinných alergenů.

Cílem naší práce je zobrazit rozmanitost postižení, které mohou plísně vyvolat.

2. METODIKA

Pro vypracování práce jsme použily odborné články z internetové databáze PubMed a dále jsme zpracovali informace z různých odborných článků a z vědeckých časopisů jako je například časopis Onkologie nebo Ambulantí terapie. Snažili jsme se upozornit na to, jaké různé vlivy mohou mít mykotické infekce na zdraví člověka a poukázat na fakt, že mykotické infekce hlavně u imunomodulovaných pacientů představují neustále vážný problém.

Klíčová slova: *Aspergillus*, aflatoxin, hepatocelulární karcinom

3. VÝSLEDKY A DISKUZE

Plísně se vyskytují na Zemi již miliony let. Určité druhy člověk využívá ke svému prospěchu, ale obecně platí, že zvýšený výskyt plísní v životním prostředí člověku škodí. Plísně jsou mikroskopické vláknité houby tvořené hyfami, které se složitě větví v podhoubí (mycelium). Z podhoubí vyrůstají rozmnožovací orgány a z nich se uvolňují lehké a vodoodpudivé výtrusy (spory) kontaminující povrchy, předměty a potraviny. Ze spory vyklíčí vlákno, které se za příznivých podmínek rozrůstá v hyfu. Plísně se šíří také rozrůstáním hyf a jejich úlomků.

Plísně tvoří zvláštní taxonomické a fylogenetické skupiny. I přes fakt, že některé plísně způsobují nemoci, popřípadě zkázu potravin, nemůžeme plošně tvrdit, že jsou pro člověka škodlivé. Mají totiž svou nezastupitelnou roli ve výrobě antibiotik a enzymů. Další aplikace můžeme najít například v potravinářském průmyslu.

Plísně v podobě barevných nárostů mycelia můžeme nalézt v nejrůznějších prostředích. Podle druhu plísně mají různou barvu: bílou, šedou, černou, žlutou, modrou či zelenou. Toto zbarvení je důsledkem pigmentace, jež zbarvuje i spory.

Člověk se nejčastěji setká s plísněmi typu: *Cladosporium*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Aspergillus* a *Stachybotrys chartarum* (tzv. černá plíseň, která má zeleno-černé zbarvení a setkáváme se s ní v interiérech, kde roste na površích s vysokým obsahem celulózy – dřevo, papír, prach, atd.)

Spory plísní jsou velmi odolné a snadno se přenášejí vzduchem. Ideálním faktorem v prostředí pro jejich množení je vlhkost, ale jsou nenáročné na živiny a nepotřebují ani světlo, proto se jim „daří“ na řadě míst.

Plísně vyvolávají alergie stejně jako pyl a roztoči. Existuje mnoho variací, jak škodí, některé produkují své jedy přímo v potravinách, některé druhy vyvolávají onemocnění kůže a jiné druhy mohou dokonce ohrozit život imunosuprimovaných jedinců. Nejzávažnějším onemocněním ohrožujícím člověka jsou mykotoxikózy, vyvolány mykotoxiny, ty mohou plísně vylučovat do potravin. Bylo zjištěno, že až 50 mykotoxinů přímo souvisí s onemocněním člověka a zvířat [5, 9].

3.1 Vliv plísní na zdraví

Plísně patří k významným faktorům, které mohou velmi negativně ovlivnit zdraví člověka zejména z hlediska jejich podílu na vzniku celé řady alergických a mykotických onemocnění.

Spory mikromycet jsou závažnými alergeny ve vnitřním ovzduší budov. V závislosti na koncentraci spor plísní v ovzduší může dojít k alergickému onemocnění včetně astma bronchiale. Alergie na plísně je častá zejména u dětí. Mezi atopiky je 20–30 % alergických na plísně. Více jsou alergické na plísně děti.

I když toxinogenní mikromycety a mykotoxiny (sekundární metabolity plísní) působí především v potravinách a jsou příčinou tzv. dietární expozice, některé spory plísní obsahují také mykotoxiny. Mykotoxiny patří mezi nízkomolekulární neproteinové komponenty, produkované myceliemi. Mohou vyvolat akutní toxickou reakci a mají mutagenní, teratogenní, karcinogenní a estrogenní efekt.

Při růstu plísně produkují těkavé organické látky, některé z nich člověk vnímá jako plísňový zápach. Tyto látky mohou poškozovat sliznice dýchacích cest, dráždí oči, v nose a krku, způsobují bolesti hlavy a podráždění pokožky.

Plísně mohou poškozovat zdraví člověka i tím, že způsobují mykotická onemocnění. Plísně v bytech nejsou v běžných podmínkách příčinami vzniku mykotických onemocnění [3].

Hodnocení zdravotního rizika

Zdravotní rizika výskytu plísní v bytech závisí na:

- délce expozice
- stavu imunitního systému člověka
- druhu plísně

Faktory je potřeba posoudit podle situace v konkrétním případě [3].

3.2 Plísně a alergie

Přímé důkazy vztahu mezi expozicí, senzibilizací a klinicky manifestním onemocněním se objevily teprve nedávno. Zjistilo se, že děti, které byly vystaveny spórám plísní v prvních třech měsících života mají zvýšené riziko vývoje časných příznaků dyspnoe a vzniku astmatu.

Rody, které vyvolávají alergie u lidí jsou *Aspergillus*, *Penicilium*, *Cladosporium*, *Alternaria*, *Stachybotrys*, *Fusarium*, *Trichoderma*, *Aureobasidium*, *Acremonium*, *Rhizopus*, *Chaetomium*, *Ulocladium* a kvasinky *Candida*. Nejrizikovější rody produkující mykotoxiny jsou *Aspergillus*, *Penicillium* a *Fusarium* [3, 8, 9].

3.3 Alergeničita bytových plísní

Většina lidí v dnešním civilizovaném světě tráví nejvíce času uvnitř budov. Největší riziko vystavení plísním je právě uvnitř budov. Ve vnitřním prostoru bytů jsou produkty plísní součástí tzv. bioaerosolu. Ten

představují spory, fragmenty hyf, plísňové metabolity, ketony, alkoholy a aldehydy, které působí na geneticky predisponované skupiny populace. Plísňové metabolity jsou odpovědné za charakteristický zápach „zatuchliny“.

Pokud se setká geneticky vnímavý jedinec se správným antigenem plísni v dostatečné koncentraci a době vzniká u něj hypersenzitivní reakce různé intenzity. Při opakované nebo delší expozici může vzniknout bronchiální astma, alergická fungální rinosinitida, bronchopulmonální mykosa, atd.

U imunoalterovaných pacientů mohou vyvolávat dokonce fatální infekce.

Plísně vyvolávají různé druhy alergických reakcí.

I. typ alergické reakce je typický pro astma bronchiale, kdy jsou hlavními antigeny enzymaticky aktivní proteiny spor a hyf plísni nebo chitin.

II. typ alergické reakce je často vyvolán rody *Candida* a *Aspergillus*, které mají na svém povrchu polysacharid mannan.

III. typ reakce se vyskytuje u alergické bronchopulmonální mykosisy a hypersenzitivní pneumonitidy [3, 2, 8].

3.4 Bioaerosol

Bioaerosol tvoří částice v ovzduší, které mohou obsahovat mikroorganismy - viry, bakterie a houby. Vyskytují se v ovzduší buď volně, nebo na nosiči jako jsou prachové částice nebo kapky vody. Spóry se z porostů na substrátech uvolňují během čištění, domácích prací, při otevření dveří nebo například při vběhnutí psa nebo kočky do bytu. V této

době se může počet kolonií ve vzduchu zvýšit až 3 - tisíc násobně. V bytech se objevují některé druhy, které se téměř neuvolňují do ovzduší, zástupcem je *Fusarium*. Naopak u jiných druhů jsou vytvořeny fragilní spóry velmi labilní jako je tomu u *Aspergilla*. V ovzduší se nachází také velké množství devitalizovaných zárodků, které není možné kultivovat in vitro, ale zachovávají si svůj alergizující a toxický potenciál [8].

3.5 Projevy a léčba

Statistiky uvádějí, že alergií na plísně trpí asi 6% populace a 30 % lidí s atopickým ekzémem, což není úplně málo. Houby způsobují třeba alergickou bronchopulmonální mykózu, hypersenzitivní pneumonitidu, dále způsobují kožní infekce – mykózy a také produkují různé toxiny, které mohou mít karcinogenní účinek.

Projevy alergie na houby jsou shodné s projevy jiných alergií (kýchání, otok nosní sliznice, pocit plného nosu, alergická rýma atd....) [8].

3.6 Aflatoxin jako příčina hepatocelulárního karcinomu

Aflatoxiny jsou přirozeně se vyskytující sekundární metabolity z hub *Aspergillus flavus* a *Aspergillus parasiticus*. Tyto toxiny jsou v přírodě velmi rozšířeny a v důsledku jejich toxických, teratogenních, mutagenních a vysoce karcinogenních vlastností, představují vážné ohrožení zdraví lidí. Výskyt toxinu je běžnější v zemědělských lokalitách v tropických a subtropických oblastech - v subsaharské Africe, východní Asii a v části jižní Ameriky, kde jsou vysoké teploty a vlhkost. Expozice toxinu je častější a závažnější na venkově než v městských regionech. Výskyt je vázán i na roční období.

Jsou známy dvě formy otravy aflatoxinem. První, akutní těžká otrava, způsobí přímé jaterní poškození a smrt. Druhá, způsobuje chronické onemocnění.

Aflatoxiny jsou nejznámější neinfekční rizikový faktor, pocházející z potravin. Odhaduje se, že 4,5 až 5,5 miliardy lidí na celém světě, je vystaveno riziku působení těchto toxinů. Více než 25% produkce světových plodin je jimi kontaminováno. Expozice může začít již v děloze v důsledku transplacentárního přenosu toxinů, pokračuje v poporodním období prostřednictvím kojení a probíhá po celý život. Nákazou jsou nejvíce ohroženy děti. Každoročně zemře více než 5 miliónů dětí do věku 5 let.

Toxiny jsou přítomny v mase, vejcích a mléku hospodářských zvířat, nakažených kontaminovanou potravou.

Tyto toxiny jsou potencionální hepatokarcinogeny nejen u člověka, ale i u primátů, hlodavců, ryb a ptáků. Dlouhodobé vystavení aflatoxinům může vést k rozvoji hepatocelulárního karcinomu (HCC). Potraviny mohou být kontaminovány během jejich růstu, nesprávným skladováním i oběma způsoby. Vysoké riziko HCC ve výše jmenovaných oblastech, je důsledkem opakované expozice lidí těmto karcinogenům, nedostatku prostředků na prevenci a kontroly potravin. To je příčinou vysokého rizika vzniku HCC. Naopak, v zemích s regulovaným dovozem, monitorováním, kontrolou zpracování (např. sušení) a skladování potravin, je těmito nástroji riziko postižení obyvatel aflatoxinem do značné míry eliminováno.

Ačkoli původní molekula aflatoxinu je neškodná, při metabolizování je převedena cytochromem P450 na mutagenní a karcinogenní látku.

Čtyři hlavní aflatoxiny jsou aflatoxin B1(AFB1), B2, G1 and G2. Toxigenní kmeny *Aspergillus flavus* typicky produkuje jen AFB1 a

aflatoxin B2, zatímco většina kmenů *Aspergillus parasiticus* produkuje všechny ze zmiňovaných aflatoxinů.

Aflatoxin B1, nejčastěji nalézáný v lidských potravinách, je nejučinnější z těchto toxinů a má nejvyšší karcinogenní potenciál. V játrech je metabolizován pomocí cytochromu P450 na vysoce reaktivní látku, která je schopna interagovat s DNA, RNA a proteiny a může tak reagovat s produktem tumor supresorového genu - proteinem p53. To způsobí změny, které jsou rizikem pro vznik maligní transformace.

Hepatocelulární karcinom, se svojí rostoucí incidencí, představuje přibližně 9,2% všech nádorů na světě [6]. Aflatoxin B1 patří k nejučinnějším hepatokarcinogenům. Nádor se objevuje již v relativně mladém věku v oblastech s omezenými zdroji potravy. Přibližně 84% ze všech případů je identifikováno v oblastech subsaharské Afriky a východní Asie. Tumor má nepříznivou prognózu. 93% pacientů umírá do 12 měsíců od nástupu prvního symptomu, je na třetím místě v počtu úmrtí na rakovinu.

Chronická hepatitida B a potravinová expozice toxinu jsou hlavními příčinami HCC. Oba rizikové faktory jsou proto zodpovědné za regionální rozdíly ve výskytu. U vysoce rizikových oblastí infekce HBV je nákaza obvykle získána v prvních letech života a expozice AFB1 začíná již v děloze. Odhaduje se, že snížení expozice AFB1 může snížit výskyt HCC v oblastech s vysokým rizikem přibližně o 23% [6, 4].

3.7 Mykotické onemocnění u hematologických pacientů

Invazivní mykotické infekce jsou významným problémem u onkologických pacientů. I když je jejich počet menší, v porovnání s bakteriálními, jejich mortalita je výrazně vyšší.

Mezi nejčastější původce u onkologických pacientů patří *Candida spp.* Vyskytuje se jako komenzál kůže a sliznic, je to tedy podmíněný patogen.

Dalším častým zástupcem mykóz, je invazivní aspergilóza. Aspergilové konidie se běžně vyskytují v okolí. V nemocnicích je můžeme najít ve vzduchu, sprchách, atd.

Nejčastěji mykózu způsobuje *A. fumigatus*, jež je původcem až 60% infekcí u pacientů s akutní myeloidní leukémií. Dále pak *A.flavus* a *A.niger*.

Nově se vyskytují exogenní infekce způsobené tzv. vzácnými mykotickými patogeny - *Zygomycety* a *Fusarium spp.* Nejčastější nákaza je inhalací, ingescí nebo kontaminací ran.

V posledních dvou desetiletích došlo k výraznému nárůstu invazivních mykotických infekcí z důvodu zvýšeného počtu imunosuprimovaných pacientů. Velkou část tvoří pacienti s hematologickými malignitami, léčení agresivní chemoterapií, což vede ke zničení imunitního systému a těžké imunodeficienci. Další skupinou pacientů ohrožených mykotickými infekcemi jsou pacienti po transplantaci nebo nemocní vyšších věkových skupin.

V 90. letech minulého století se u hematologických pacientů začala používat profylaxe flukonazolem, vedoucí ke snížení invazivních kandidóz flukonazol-citlivých kmenů, ale na druhou stranu k nárůstu infekcí flukonazol-rezistentních kmenů jako je *Candida glabrata*.

Je zajímavé, že u pacientů s hematologickými malignitami, po transplantaci krvetvorných buněk, nebo solidních orgánů, jsou nejběžnější infekce vláknitými houbami. U pacientů HIV pozitivních, ležících na JIP a u novorozenců, převažují kandidózy.

Projevy invazivní kandidózy jsou většinou izolované kandidémie, jejichž manifestace je dosti nespecifická. Nejčastěji se projevuje horečkou nebo septickým stavem nereagujícím na širokospektrá antibiotika. Onemocnění může diseminovat hematogenní cestou do různých orgánů. Nejčastěji do jater, sleziny nebo ledvin – tzv. hepatosplenická kandidóza.

Klinický obraz aspergilózy je podstatně pestřejší. Nejčastější cestou nákazy je inhalace a to vede k vzniku pneumonie. Následně může docházet k hematogenní diseminaci, podobně jako při kandidózách do jater, nebo ledvin. U hematologických pacientů a zejména u pacientů po transplantaci krevních buněk, dochází k této diseminaci přibližně u 30 – 50% případů [1].

4. ZÁVĚR

Plísně se vyskytují všude kolem nás. V ovzduší je můžeme najít v tzv. bioaerosolu. Důležitá informace je, že ne všechny působí negativně na lidské zdraví. Druhy způsobující nemoci jsou druhy *Cladosporium*, *Penicillium*, *Altrnaria*, *Aspergillus*, *Stachybotrys chartarum* a samozřejmě *Candida spp.*, která napádá imunomodulované pacienty. Účinky plísní jsou rozmanité. Od různých druhů alergií, kdy je nutné dodržování tzv. „protiplísňových opatření“ až po nádorová onemocnění. U imunosuprimovaných jedinců způsobují dokonce fatální infekce. Jedny z nejtoxičtějších, jsou metabolity rodu *Aspergillus* neboli aflatoxiny, které jsou odpovědné za vznik hepatocelulárního karcinomu.

„protiplísňové opatření“

- vyčištění objektů a použití vhodných fungicidních přípravků
- trvalé udržování optimální teploty a vlhkosti v bytech pomocí pohlcovačů vlhkosti
- pravidelně kontrolovat (hlavně v zimních měsících) rámy oken, tapety, dlouho neotevírané skříně
- používat čističky vzduchu
- kontrolovat půdu v květináčích
- nenechávat v domácnosti zbytky potravin
- plísně, které se vyskytují venku jsou nebezpečné pro alergika, hlavně v lese a po dešti, nebo za mlhy
- nedotýkat se pytlů s odpadky, které jsou několik dní staré
- co nejvíce větrat v místnostech se zvýšeným rizikem výskytu - koupelna, kuchyň, spíž, sklep

5. POUŽITÁ LITERATURA

- [1] *Onkologie* [online]. 2012, 2015-11-14, **7**(6) [cit. 2015-11-14]. ISSN 1803-5345. Dostupné z:
<http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2012/06/02.pdf>
- [2] *Via practica* [online]. 2015, 2015-11-14, **12**(1) [cit. 2015-11-14]. ISSN 1339-424X. Dostupné z:
<http://www.solen.sk/pdf/30471dee3e37774f2e85480fb9edb27b.pdf>
- [3] http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/ovzdusi/Vnitri_ovzdusi/VYHODNOCENI_ZDRAVOTNIHO_RIZIKA_VYSKYTU_PLISNI_V_BYTECH_ODBORNE_STANOVISKO.pdf
- [4] *Postgradualni medicína* [online]. 2012, 2015-11-14, **13**(6) [cit. 2015-11-14]. ISSN 1212-4184. Dostupné z:
<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/hepatocelularni-karcinom-466724>
- [5] MALÍŘ, F. a OSTRÝ, V. *Vláknité mikromycety (plísňe), mykotoxiny a zdraví člověka*. Vyd. 1. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2003, 349 s. ISBN 80-701-3395-3.
- [6] KEW, M. C. A-flatoxins as a Cause of Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointestin Liver Dis* [online]. 2013, 2015-11-14, **22**(3): 6 [cit. 2015-11-14]. Dostupné z:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24078988>
- [7] *Ambulantná terapia* [online]. 2008, 2015-11-15, **6**(2) [cit. 2015-11-15]. ISSN 1336-6750. Dostupné z:
<http://www.solen.sk/pdf/2c82c86c281d09d080b64baacb49baee.pdf>
- [8] *Derma* [online]. 2013, 2015-11-14, **13**(3) [cit. 2015-11-14]. ISSN 1335-7360. Dostupné z:
http://www.ederma.sk/files/archiv/III_2013.pdf#page=19
- [9] LIŠKA, M. *Alergie na roztoče a plísňe – novinky*. *Medicína pro praxi* [online]. 2010, 2015-11-18, **7**(12): 4 [cit. 2015-11-18]. Dostupné z:
http://uia.fnplzen.cz/sites/users/uia/Alergie_na_roztoce_a_plisne_novinky.pdf