

Plúcna aspergilóza

MUDr. Miroslav Gašpar

Oddelenie mykológie, HPL, spol. s r. o., Bratislava

Plúcna aspergilóza predstavuje široké spektrum rôznych klinických foriem postihnutia dolných dýchacích ciest – od alergických prejavov až po život ohrozujúce infekcie u vysoko rizikových pacientov. Existujú rôzne klasifikácie plúcnej aspergilózy, ale najčastejšie sa rozlišujú štyri základné formy: invazívna plúcna aspergilóza, chronická nekrotizujúca plúcna aspergilóza, plúcny aspergilóm a alergická bronchopulmonálna aspergilóza. Vyvolávateľom ochorenia sú ubikvitárne vlákňité huby rodu *Aspergillus*. Autor uvádza prehľad klinických foriem plúcnej aspergilózy a možnosti ich laboratórnej diagnostiky.

Kľúčové slová: plúcna aspergilóza, *Aspergillus fumigatus*, invazívna plúcna aspergilóza, chronická nekrotizujúca plúcna aspergilóza, aspergilóm, alergická bronchopulmonálna aspergilóza, galaktomanán, bronchoalveolárna laváž

Pulmonary aspergillosis

Pulmonary aspergillosis represents a wide range of different clinical forms of affection of the lower respiratory tract – from allergic symptoms to life-threatening infections in high-risk patients. There are several classifications of pulmonary aspergillosis, but most often, four main forms are being distinguished: invasive pulmonary aspergillosis, chronic necrotizing pulmonary aspergillosis, pulmonary aspergilloma and allergic bronchopulmonary aspergillosis. Causative agents of disease are ubiquitous filamentous fungi of the genus *Aspergillus*. The author presents an overview of clinical forms of pulmonary aspergillosis and possibilities of their laboratory diagnostics.

Key words: pulmonary aspergillosis, *Aspergillus fumigatus*, invasive pulmonary aspergillosis, chronic necrotizing pulmonary aspergillosis, aspergilloma, allergic bronchopulmonary aspergillosis, galactomannan, bronchoalveolar lavage

NewsLab, 2016; roč. 7(2): 74–77

Úvod

V posledných rokoch sa rozširuje spektrum etiologických agensov infekcií z dôvodu narastajúceho počtu **imunokompromitovaných jedincov** liečených agresívnymi chemoterapeutikami, a tiež vďaka zlepšujúcim sa možnostiam diagnostiky. Do popredia sa dostávajú tiež **mikroskopické huby** – kvasinky a vlákňité huby (1, 2). Zástupcovia rodu *Aspergillus* sa bežne vyskytujú v prostredí. Vstupnou bránou infekcie sú dýchacie cesty, pacient sa nakazí inhaláciou spór (konídií) (3). Konídie sa vďaka svojej malej veľkosti môžu dostať až do plúcnych alveol, v ktorých za vhodných podmienok kľúčia a prerastajú vo forme mycélia (spleť hýf – hubových vlákien) cez okolité štruktúry, prípadne až do krvného obehu, a tak do ďalších orgánov. Predilekčnou lokalizáciou aspergilózy sú **plúca** (4). Mimoplúcna lokalizácia je vzácnejšia (paranazálne dutiny, obličky, mozog, pečeň, koža). Najčastejším pôvodcom humánnych aspergilóz je *Aspergillus fumigatus* (5), nasledovaný druhmi *A. flavus*, *A. niger* a *A. terreus* (6, 7).

Formy plúcnej aspergilózy

Invazívna plúcna aspergilóza (IPA)

Táto najzávažnejšia forma plúcnej aspergilózy (PA) sa vyskytuje predovšetkým u **výrazne imunitne oslabených jedincov**. Letalita IPA sa pohybuje od 50 % až do 90 % (5). Najviac ohrození sú pacienti s dlhodobou neutropéniou, akútnou leukémiou, po transplantácii krvotvorných buniek a orgánov (srdce, plúca, pečeň, obličky), dlhodobo liečení kortikosteroidmi alebo imunosupresívami (7, 8). V klinickom obraze dominuje horúčka, neproduktívny dráždivý kašeľ, dyspnoe,

pleurálna bolesť, pleurálny trecí šelest (8, 9). Následkom angioin vazivity je hemoptýza, pri masívnejšom postihnutí vznikajú kavitácie. Môže dôjsť k diseminácii – najmä do CNS (centrálny nervový systém), čo sa spája s veľmi nepriaznivou prognózou (3). V závažných prípadoch pribúdajú známky konsolidácie pľúc, tachypnoe, progresívne sa zhoršujúca hypoxémia až respiračné zlyhanie. Na úspešné zvládnutie IPA je nevyhnutné včasné stanovenie diagnózy a najmä podávanie účinnej antimykotickej (ATM) liečby (7, 9). V súčasnosti je liekom voľby vorikonazol, v druhej línii lipidový komplex amfotericínu B, posakonazol alebo kaspofungín (8). Niekedy je potrebná aj chirurgická intervencia (6).

Chronická nekrotizujúca plúcna aspergilóza (CNPA)

Táto vzácna chronická infekcia je takmer vždy spôsobená druhom *A. fumigatus* (5). Ide o lokálnu inváziu hýf do plúcneho parenchýmu, bez angioin vazivity a diseminácie do iných orgánov, pri ktorej dochádza k nekrózám a zápalu. CNPA sa vyskytuje najmä u starších pacientov s **chronickými plúcnymi ochoreniami** (chronická obštrukčná plúcna choroba, plúcna tuberkulóza, pneumokonióza, cystická fibróza, sarkoidóza, plúcny infarkt) a nezriedka aj s miernym imunodeficitom či chronickým alkoholizmom (3).

Plúcny aspergilóm

Aspergilóm (mycetóm) je guľovitý útvar tvorený masou hýf, hlienu, fibrínu a leukocytov. Vytvára sa v preexistujúcej dutine plúcneho parenchýmu. Najčastejšou príčinou vzniku týchto dutín je **tuberkulóza, sarkoidóza**, iný **nekrotizujúci** plúcny proces (absces, iné plúcne in-

fekcie), **cystická fibróza** alebo **nádor** (3, 5). Aspergilóm len zriedkavo mení svoju veľkosť a pri poškodení ciev v bezprostrednej blízkosti môže spôsobiť krvácanie. Definitívnou liečbou je chirurgické riešenie – resekcia aspergilómu alebo cieleňá embolizácia vyživovacej bronchiálnej artérie.

Alergická bronchopulmonálna aspergilóza (ABPA)

Táto forma aspergilózy sa vyskytuje predovšetkým u pacientov s **prie- duškovou astmou** alebo **cystickou fibrózou** a výrazne zhoršuje priebeh týchto ochorení (3). ABPA predstavuje hypersenzitívnu reakciu na kolonizáciu dýchacích ciest *Aspergillus* spp. Dochádza k upchatiu dýchacích ciest zhlukom hlienu, hýf, zápalových buniek, bez poškodzovania pľúcneho tkaniva (5). Priebeh ochorenia je možné liečebne ovplyvniť celkovými kortikoidmi a v niektorých prípadoch pridaním ATM (3).

Diagnostika pľúcnej aspergilózy

Diagnostika pľúcnej aspergilózy je interdisciplinárny proces. Opiera sa o klinický obraz, zobrazovacie metódy a laboratórne vyšetrenia. **HRCT** (*high-resolution computed tomography* – počítačová tomografia s vysokým rozlíšením) má v porovnaní s klasickým RTG vyšetrením oveľa väčší prínos v diagnostike. Pri IPA sa stretávame s rôznorodými nálezmi – mnohopočetné ložiská, kavitácie, pleurálny výpotok, „*ground glass opacity*“ (obraz mliečneho skla), „*halo sign*“ (prekrvácenie na periférii centrálnej kondenzácie) alebo „*air crescent sign*“ (rozpadová dutina).

Ďalším krokom by mali byť **mikrobiologické analýzy**: stanovenie galaktomanánu (GM) v BAL (bronchoalveolárna laváž) a krvnom sére, mikroskopická a kultivačná analýza BAL (9, 10, 11, 12, 13).

Mozaiku vyšetrení môže doplniť **dôkaz DNA** (*deoxyribonucleic acid* – deoxyribonukleová kyselina) *Aspergillus* spp. metódou PCR (*polymerase chain reaction* – polymerázová reťazová reakcia) vo vzorkách BAL, krvi a iných primárne sterilných biologických materiáloch (8, 9, 10). Nápomocnou metódou je tiež detekcia 1,3- β -D-glukánu (BDG), najmä vo vzorkách krvného séra (výnimočne aj v BAL). Jednou z možností je histologické vyšetrenie vzoriek získaných biopsiou pľúcnych infiltrátov, avšak pre vysoké riziko komplikácií a častú kontraindikáciu výkonu sa táto možnosť širšie nevyužíva.

Mikrobiologická diagnostika PA

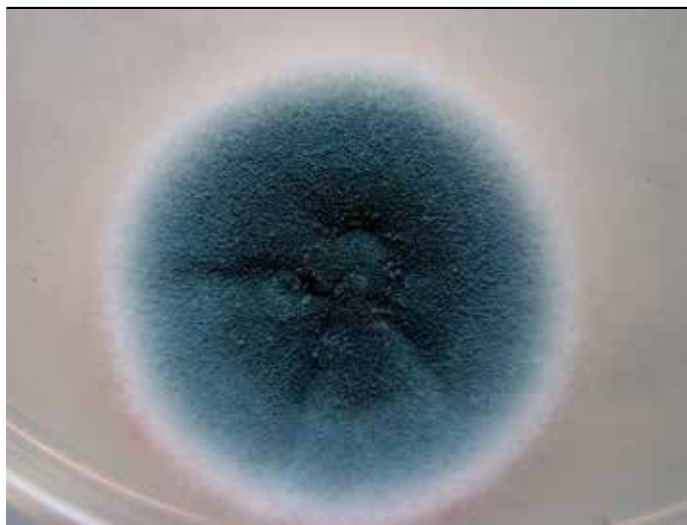
Pri podozrení na pľúcnu aspergilózu sa odporúča zaslať biologický materiál cielene do mykologického laboratória. Medzi diagnosticky najprínosnejšie vzorky patrí BAL, bioptická vzorka pľúc, krvné sérum, punktáty z primárne sterilných lokalít a pri podozrení na disemináciu do CNS aj likvor. Menej vhodným materiálom je odsatý sekret (OS) z dolných dýchacích ciest (DDC) alebo sputum. Pozitívny nález v týchto biologických materiáloch môže byť spôsobený kolonizáciou dýchacích ciest.

Mikroskopia je časovo nenáročná, ale vyžaduje si skúsenosť mykológa (1, 9). Prítomnosť hýf v biologickom materiáli z DDC zvyšuje pravdepodobnosť možnej pľúcnej aspergilózy. Senzitivita mikroskopie síce výrazne kolíše (0 % až 90 %) (10), ale prítomnosť elementov mikroskopických húb vo vzorke môže klinikov nasmerovať k mykotickej etiológii infekcie. Nevýhodou tejto analýzy okrem nízkej senzitivity je, že neumožňuje identifikovať pôvodcu do rodu a druhu. Hýfy *Aspergillus* spp. sa nedajú spoľahlivo odlíšiť od hýf niektorých ďalších rodov mikromycét (9, 10, 13).

Kultivácia vláknitých húb je časovo náročná (2 až 14 dní), avšak pozitívny nález umožňuje určiť možného pôvodcu infekcie (1, 2). Nevýhodou kultivácie je okrem dĺžky jej trvania tiež nízka senzitivita – okolo 50 % (9), čo môže súvisieť s predošlou ATM liečbou pacienta a faktom, že elementy mikroskopických húb nemusia byť vo vzorke rovnomerne rozptýlené. Pokiaľ sa *Aspergillus* sp. vykultivuje z bioptickej vzorky tkaniva, diagnóza aspergilózy je potvrdená (10). Základným kultivačným médiom je Sabouraudov glukózový agar. Z narastenej kultúry (obrázok 1) sa zhotoví preparát, napríklad v laktofenole s bavlníkovou modrou (obrázok 2). Na základe makro- a mikromorfologie sa izolát identifikuje na úroveň druhu (respektíve sekcie alebo len rodu). Kvantitatívna citlivosť kmeňa na ATM sa stanovuje formou E-testu. Výsledkom je číselný údaj v jednotke mg/l, ktorý predstavuje hodnotu MIC (*minimum inhibitory concentration* – minimálna inhibičná koncentrácia) daného ATM pre konkrétny izolát *Aspergillus* sp. (obrázok 3). Štandardnou pôdou na stanovenie citlivosti vláknitých húb na ATM je RPMI médium (*Roswell Park Memorial Institute medium*). Podľa Vestníka Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky z roku 2010 sa odporúča stanovovať citlivosť na vorikonazol, amfotericín B, posakonazol, kaspofungín a itraconazol (14).

Stanovenie GM v BAL a krvnom sére metódou **ELISA** (*enzyme-linked immunosorbent assay* – imuno-enzymatická analýza na dôkaz antigénov alebo protilátok) sa stalo **jedným z kľúčových laboratórnych vyšetrení pri podozrení na IPA** (7, 15). Tento antigén sa uvoľňuje z bunkovej steny niektorých mikroskopických húb (vrátane druhov rodu *Aspergillus*) počas ich rastu. Množstvo GM vo vzorke sa vyjadruje pomocou indexu pozitivity (IP), ktorý má rôzne hraničné hodnoty (*cut-off*) v biologických materiáloch BAL a sérum. Vo vzorkách BAL je *cut-off* IP = 1,0 (11, 15). V krvnom sére je GM negatívny pri IP < 0,5; slaboz pozitívny od IP \geq 0,5 až do < 0,7 a pozitívny pri IP \geq 0,7. Nález IP GM \geq 0,5 v dvoch za sebou nasledujúcich vzorkách je mikrobiologickým kritériom pre pravdepodobnú aspergilózu (9). Pri detekcii GM je často pozorovaná skrížená (falošná) pozitivita. Je opisovaná pri systémových infekciách vyvolaných inými rodmi mikroskopických húb (*Penicillium* spp., *Paecilomyces* spp., *Alternaria* spp., *Rhodotorula* spp., *Histoplasma capsulatum*), liečbe pacientov niektorými beta-laktámovými antibiotikami (ampicilín, ampicilín/sulbaktám, piperacilín/tazobaktám, amoxicilín/ klavulanát), kolonizácii črevnej sliznice *Bifidobacterium* spp. u novorodencov (najmä nedonosných), prieniku GM z niektorých mliečnych výrobkov cez poškodenú stenu gastrointestinálneho traktu (mukozitída pri črevnej GvHD, *graft-versus-host disease* – reakcia štetu voči hostiteľovi po transplantácii), aplikácii roztoku *Plasmalyte*®, kontaminácii vzorky počas odberu alebo pri spracovaní materiálu (vata, vzdušné konidie *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp.) (9, 10, 16). Pozitivita GM v BAL pri pľúcnej aspergilóze môže časovo predchádzať jeho pozitivitu v krvnom sére (9), preto sa pri podozrení na IPA odporúča včas odobrať BAL na stanovenie GM. Výhodou vyšetrenia hladiny GM (predovšetkým v BAL) je jeho vysoká senzitivita a špecifickosť (61 % až 94 % a 71 % až 92 %) (10), ako aj negatívna prediktívna hodnota (92 % až 98 %) (5), pričom vyššie hodnoty sa zaznamenali pri vyšetrení BAL (10). Monitorovanie hodnôt IP GM je jedným z ukazovateľov úspešnosti ATM liečby pacienta s IPA.

Obrázok 1. *A. fumigatus*, Sabouraudov agar, 7-dňová kultúra (fotografia: autor)



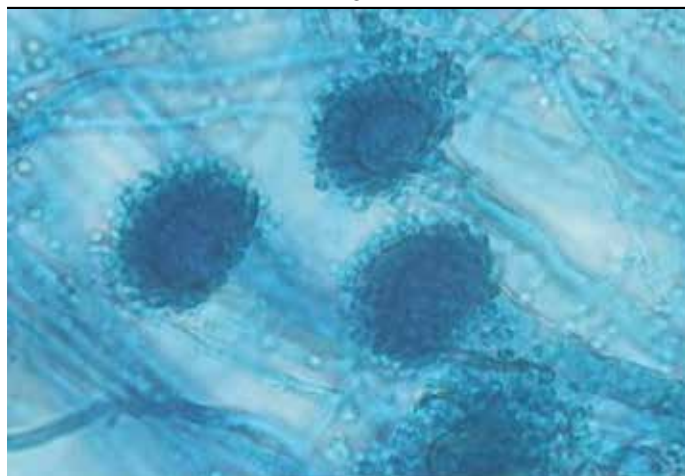
Protilátky voči *A. fumigatus* sa stanovujú z krvného séra, napríklad nepriamou hemaglutináciou (celkové protilátky) alebo metódou ELISA – špecifické protilátky tried IgA, IgM a IgG, respektíve IgE. Pri **nepriamej hemaglutinačnej metóde** sa ako hraničný titer protilátok udáva hodnota 1 : 320. V takom prípade sa odporúča opakovať vyšetrenie s odstupom 2 až 3 týždňov. Signifikantnú reakciu v zmysle aspergilózy predstavuje titer $\geq 1 : 640$. Výhodou týchto sérologických analýz je využitie ich stanovenia pri diagnostike ABPA, CNPA alebo pľúcneho aspergilómu.

Pri diagnostike IPA je možné využiť aj stanovenie **BDG** (9, 10, 17). Tento antigén sa uvoľňuje do krvného obehu pri aktívne prebiehajúcej systémovej mykóze, a to nielen pri aspergilóze, ale aj pri infekcii vyvolanej inými mikroskopickými hubami – s výnimkou mukormycét a druhov rodu *Cryptococcus* (9). Nižšia špecifickosť (76 %) je jednou z nevýhod tohto laboratórneho testu (15). Falošne pozitívny nález bol pozorovaný u pacientov liečených niektorými antibiotikami (amoxicilín/klavulanát, imipeném, gentamicín), pri dialýze s použitím celulózovej membrány, kontaminácii gázou, bakteriálnej sepe alebo laboratórnej kontaminácii (9). Silnou stránkou tejto metódy je vysoká negatívna prediktívna hodnota (94 %) (15).

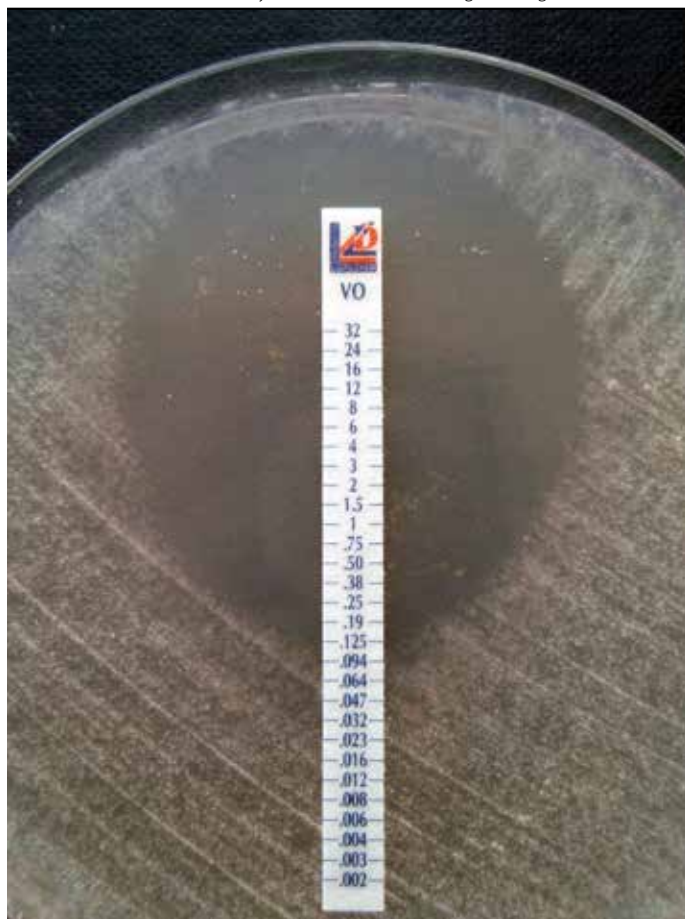
Metódy **molekulárnej biológie** sa využívajú čoraz častejšie. Pri podozrení na IPA sa stanovuje prítomnosť DNA *Aspergillus* spp. v biologických vzorkách PCR analýzami. K dispozícii je niekoľko komerčných súprav na rôzne typy PCR reakcií a podľa viacerých štúdií sa dosahujú dobré výsledky z hľadiska senzitivity (70 % až 91 %), špecifickosti (97 % až 100 %), pozitívnej (100 %) a negatívnej prediktívnej hodnoty (93 %) (10, 15). Stále však chýba štandardizácia týchto analýz pre rutinné laboratórne vyšetrenie. Pozitívny PCR nález u imunokompromitovaného symptomatického pacienta má vysokú diagnostickú hodnotu. Molekulárno-biologické stanovenia sú však vysoko senzitivné, preto môže ľahko dôjsť k falošne pozitívnym výsledkom, napríklad pri kontaminácii vzorky konídiami *Aspergillus* spp. z prostredia alebo pri kolonizácii DDC.

Interpretácia výsledkov mykologických vyšetrení je náročná a odporúča sa podľa možnosti potvrdiť nález opakovaným vyšetrením.

Obrázok 2. *A. fumigatus*, mikroskopický preparát v laktofenole s bavlníkovou modrou, zväčšenie 500-krát (fotografia: autor)



Obrázok 3. *A. fumigatus*, E-test vorikonazolu (Liofilchem® s. r. l., Taliansko), RPMI médium – 24-hodinový nález, MIC = 0,094 mg/l (fotografia: autor)



Odber a transport biologického materiálu

Biologický materiál je potrebné **odoberať asepticky** do sterilných uzatvárateľných odberových nádob a po odbere ich už neotvárať. Všeobecne platí, že materiál by mal byť **doručený do laboratória čo najskôr po odbere** – pri diagnostike PA cielene na oddelenie mykológie. Rovnako dôležité je správne a čitateľne vyplniť mikrobi-

logickú (mykologickú) žiadanku vrátane uvedenia adekvátnej diagnózy. Identifikačné údaje pacienta (meno, rodné číslo), typ materiálu a požadovaných analýz je potrebné zaznačiť aj na odberovej nádobe (skúmavke, tampóne).

Materiál získaný pri bronchoskopii (BAL) a bioptické vzorky sa uschováajú v sterilnom fyziologickom roztoku. Spútum sa odoberá ráno pri prvej expektorácii po vypláchnutí ústnej dutiny čistou pitnou vodou.

Na stanovenie sérového GM a protilátok voči *A. fumigatus* sa odoberá krv do skúmavky s gélom (respektíve do skúmavky bez protizrážavého činidla) s objemom minimálne 2 až 3 ml. Pri možnosti transportu materiálu do 2 hodín od odberu sa môže skladovať pri izbovej teplote (+18 °C až +25 °C). Ak je predpokladaná lehota doručenia vzorky 2 až 24 hodín, je potrebné uschovať ju pri teplote +2 °C až +8 °C. **Pri dlhšom skladovaní je potrebné oddeliť krvné sérum** (v laminárnom boxe, aby sa minimalizovalo riziko kontaminácie vzorky) a zamraziť ho na -18 °C až -24 °C.

Kultivácia spolu s mikroskopiou (pri požiadavke na kultivačné vyšetrenie sa vykonáva automaticky) biologického materiálu sa realizuje denne. GM a celkové protilátky voči *A. fumigatus* sa vyšetrujú t. č. 2-krát týždenne (utorky a piatky), pričom materiál musí byť doručený do laboratória najneskôr deň vopred.

Stanovenie sérového galaktomanánu a protilátok voči *A. fumigatus* je určené hospitalizovaným pacientom, rovnako aj pacientom z hematologických, imunoalergologických a pneumologických ambulancií pri podozrení na niektorú z foriem pľúcnej aspergilózy. U ostatných ambulancných pacientov sa tieto analýzy poskytujú na priamu platbu (cenník dostupný na webovom rozhraní laboratórií).

Záver

Pľúcna aspergilóza si vyžaduje náležitú pozornosť pre svoj rôznorodý klinický obraz, problematickú diagnostiku a v mnohých prípadoch aj nepriaznivú prognózu. Základom úspešnej laboratórnej diagnostiky IPA je včasné rozpoznanie jej hrozby na základe rizikových faktorov pacienta, nešpecifických klinických príznakov a s pomocou ďalších vyšetrovacích metód (9, 15). Výsledky jednotlivých laboratórnych vyšetrení je potrebné interpretovať v súlade s klinickým stavom pacienta, ako aj výsledkami zobrazovacích metód, čo predpokladá úzku spoluprácu ošetrojúcich lekárov a mikrobiológov pri manažmente pacienta s pľúcnou aspergilózou.

Literatúra

1. Buchta V, Hamal P, Mallátová N, et al. Nepodkročitelné minimum laboratorní diagnostiky invazivních mykotických infekcí – doporučení odborníků s podporou CELL a SLM JEP. *Postgraduální medicína*. 2010;12(příloha 5):76–81.
2. Tošková M, Winterová J, Kocmanová I, et al. Invazivne mykotické infekcie u hematologických pacientov – epidemiológia, rizikové faktory, klinické príznaky a diagnostika. *Onkologické*. 2012;6(6):298–303.
3. Harman EM. *Aspergillosis* [online]. Updated 2015. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/296052-overview>. Accessed December 28, 2015.
4. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, et al. *Atlas of Clinical Fungi*. 2nd ed. Utrecht, The Netherlands/Reus, Spain: Centraalbureau voor Schimmelcultures/Universitat Rovira i Virgili; 2000: 1126.
5. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev*. 2011;20(121):156–174.
6. Drgoňa L. Invazivne mykotické infekcie. In: Drgoňa L. *Infekčné komplikácie onkologických pacientov*. Bratislava, Slovenská republika: Univerzita Komenského; 2013: 24–42.
7. Gašpar M, Drgoňa L, Póczová M, et al. Včasná invazívna pľúcna aspergilóza s fatálnym koncom u pacientky s akútnou lymfoblastovou leukémiou. *Onkológia (Bratisl.)*. 2015;10(2):116–120.
8. Sherif R, Segal BH. Pulmonary Aspergillosis: clinical presentation, diagnostic tests, management and complications. *Curr Opin Pulm Med*. 2010 May;16(3):242–250.
9. The Czech Leukemia Study Group for Life (Česká leukemická skupina – pro život) – Ráčil Z, Mayer J, eds. Invazivní aspergilóza: současné možnosti diagnostiky. *Vnitř. Léč*. 2007;53(Suppl):S1–S34.
10. Barton RC. Laboratory Diagnosis of Invasive Aspergillosis: From Diagnosis to Prediction of Outcome. *Scientifica*. 2013; Article ID 459405:29.
11. Haber J. Hodnocení galaktomananu v séru a bronchoalveolární laváži u neutropenických a non-neutropenických pacientů. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL*. 2011;8(2):10–13.
12. Sharma SK, Kumar S, Singh AK, et al. Feasibility and outcome of CT-guided lung biopsy in patients with hematological diseases and suspected fungal pneumonia. *J Infect Dev Ctries*. 2013;7(10):748–752.
13. Crumley S, Hull A, Cernoch P, et al. Comparison between cytologic examination of fungi in bronchial washings and bronchoalveolar lavage specimens and culture: a review of 100 cases with emphasis on diagnostic pitfalls. *Journal of the American Society of Cytopathology*. 2014;3(4):211–217.
14. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky k diagnostike a liečbe invazívnych mykóz. In: *Vestník Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky*. Bratislava, Slovenská republika: V OBZOR, s. r. o.; 2010: 146–159.
15. Hoenigl M, Prattes J, Spiess B, et al. Performance of Galactomannan, Beta-D-Glucan, Aspergillus Lateral-Flow Device, Conventional Culture, and PCR Tests with Bronchoalveolar Lavage Fluid for Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis. *J Clin Microbiol*. 2014;52(6):2039–2045.
16. Wheat LJ, Walsh TJ. Diagnosis of invasive aspergillosis by galactomannan antigenemia detection using an enzyme immunoassay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(4):245–251.
17. Ráčil Z, Kocmanová I, Lengerová M, et al. Difficulties in using 1,3-β-D-glucan as the screening test for the early diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies – high frequency of false-positive results and their analysis. *J Med Microbiol*. 2010;59(9):1016–1022.



MUDr. Miroslav Gašpar
HPL, spol. s r. o.
Oddelenie mykológie
Istrijská 20, 841 07 Bratislava
gaspar@hpl.sk