

Zaangażowanie Autorów

- A – Przygotowanie projektu badawczego
 B – Zbieranie danych
 C – Analiza statystyczna
 D – Interpretacja danych
 E – Przygotowanie manuskryptu
 F – Opracowanie piśmiennictwa
 G – Pozyskanie funduszy

Author's Contribution

- A – Study Design
 B – Data Collection
 C – Statistical Analysis
 D – Data Interpretation
 E – Manuscript Preparation
 F – Literature Search
 G – Funds Collection

**Małgorzata Łukjanowicz^{1(A,B,D,E,F)}, Lidia Ostanek^{1(A,B,D,E)},
 Andrzej Bohatyrewicz^{2(B,D,E)}, Dariusz Bielicki^{3(B,E)},
 Marek Brzosko^{1(A,B,D,E,F)}**

¹ *Klinika Reumatologii PAM, Szczecin*

² *Katedra i Klinika Ortopedii i Traumatologii PAM, Szczecin*

³ *Klinika Gastroenterologii PAM, Szczecin*

Grzybicze zapalenie krążków międzykręgowych i trzonów kręgów u chorej na wrzodziejące zapalenie jelita grubego – opis przypadku

Fungal spondylodiscitis in a patient with ulcerative colitis – case report

Słowa kluczowe: *candida albicans, kręgosłup, leczenie zachowawcze, wyniki*
Key words: *candida albicans, spine, conservative treatment, results*

STRESZCZENIE

Przedstawiamy przypadek 34-letniej chorej, u której rozpoznano grzybicze zapalenie krążków międzykręgowych z towarzyszącym odczynem zapalnym ze strony sąsiadujących trzonów kręgów, wywołane przez drożdżę z gatunku *Candida albicans*. U chorej półtora roku wcześniej rozpoznano wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Leczona była sulfasalazyną, krótkotrwale glikokortykosterydami oraz immunosupresyjnie azatiopryną. Rozpoznanie grzybiczego zapalenia krążków międzykręgowych i trzonów kręgów ustalono w oparciu o hodowlę materiału pobranego z zajętego odcinka kręgosłupa drogą operacyjną. W leczeniu stosowano flukonazol początkowo dożylnie przez 20 dni, a następnie doustnie przez okres 1 roku. Uzyskano ustąpienie dolegliwości, normalizację wskaźników ostrej fazy, stopniową regresję zmian w kontrolnych badaniach rezonansu magnetycznego. Zgodnie z naszą wiedzą tego rodzaju przypadku nie przedstawiano jeszcze w polskim piśmiennictwie.

SUMMARY

We report the case of a 34-year-old woman with spondylodiscitis due to *Candida albicans* infection. Ca. 18 months earlier she had been diagnosed with a ulcerative colitis and treated with sulfasalazine, a short course of glycocorticosteroids, and the immunosuppressive azathioprine. The diagnosis of fungal spondylodiscitis was made by culturing material collected from the involved part of the vertebral column during surgery. Initially the patient was treated with fluconazole intravenously for 20 days, then treatment was continued orally for one year. In the course of treatment all the clinical symptoms disappeared, and reduction was observed in the acute phase laboratory indices. Follow-up MRIs have shown gradual improvement. To our knowledge no similar case has previously been reported in the Polish literature.

Liczba słów/Word count: 2612

Tabele/Tables: 0

Ryciny/Figures: 3

Piśmiennictwo/References: 15

Adres do korespondencji / Address for correspondence

lek. Małgorzata Łukjanowicz

Klinika Reumatologii PAM, e-mail: mlukja@sci.pam.szczecin.pl

71-252 Szczecin, ul. Unii Lubelskiej 1, tel. (0-91) 425-33-41, fax. (0-91) 424-33-44

Otrzymano / Received

09.02.2005 r.

Zaakceptowano / Accepted

14.06.2005 r.

Drożdże z rodzaju *Candida* są organizmami bytującymi w środowisku naturalnym oraz kolonizującymi skórę i błony śluzowe większości ludzi i zwierząt. Zaliczane są do patogenów oportunistycznych, które u osób zdrowych wywołują jedynie łagodnie przebiegające schorzenia [1]. U osób z obniżoną odpornością mogą powodować uogólnioną kandydiazę oraz wystąpienie szeregu niebezpiecznych stanów chorobowych, ze śmiercią włącznie [1,2,3].

Grzybicze infekcje kręgosłupa wywołane przez grzyby z rodzaju *Candida* są rzadko spotykane i opisywane w literaturze, jednak w ostatnich latach w związku z rosnącą liczbą osób leczonych immunosupresyjnie ich liczba wzrasta [4,5,6]. W piśmiennictwie polskim opublikowano dotychczas pojedyncze doniesienia na temat infekcyjnych zapaleń kręgosłupa wywołanych florą atypową. Zgodnie z naszą wiedzą przypadku grzybiczego zapalenia krążków międzykręgowych i trzonów kręgów wywołanego przez drożdże z gatunku *Candida albicans* nie przedstawiano dotychczas w polskim piśmiennictwie.

W polskim piśmiennictwie obecnie sporadycznie jest używana polska nazwa tego gatunku – bielnik biały. Z uwagi na częstsze używanie w codziennym języku lekarskim, jak również w polskim i angielskim piśmiennictwie medycznym nazwy w języku łacińskim, w niniejszej pracy również posługujemy się nomenklaturą łacińską.

OPIS PRZYPADKU

U 33-letniej pacjentki w marcu 2003 r. rozpoznano wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Z uwagi na aktywność choroby do leczenia włączono najpierw krótkotrwale glikokortykosterydy, później przewlekle sulfasalazyne i azatioprynę. Po zastosowanym leczeniu uzyskano remisję i ustąpienie objawów.

W sierpniu 2004 r. pacjentka została przyjęta do rejonowego oddziału wewnętrznego z powodu żółtaczki, gorączki do 39°C, bólów głowy, mięśni i stawów. Dolegliwości wystąpiły nagle. Ich wystąpienie poprzedzała ekstrakcja zęba w znieczuleniu ogólnym i przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). W wykonanych podczas hospitalizacji badaniach laboratoryjnych z odchyłeń stwierdzono: bilirubina całkowita – 7,8 mg/dl, aktywność aminotransferazy asparaginianowej – 64 U/l, aminotransferazy alaninowej – 102 U/l, gammaglutamylotransferazy – 81 U/l, fosfatazy zasadowej – 240 U/l, odczyn Biernackiego (OB.) – 89 mm/h, w morfologii krwi obecna limfopenia – 0,871 G/l, przy prawidłowej leukocytozie – 6,6 G/l oraz obniżenie ilości płytek krwi do 115 G/l, w badaniu ogólnym moczu – leukocyturia, ślad białka. W wykonanym badaniu

usg jamy brzusznej nie stwierdzono odchyłeń w obrębie wątroby i dróg żółciowych. W trakcie hospitalizacji ustalono rozpoznanie polekowego uszkodzenia wątroby w przebiegu stosowania NLPZ. W leczeniu stosowano antybiotyk dożylnie, leki objawowe, odstawiono leczenie azatiopryną. Dolegliwości i obserwowane odchylenia laboratoryjne ustąpiły.

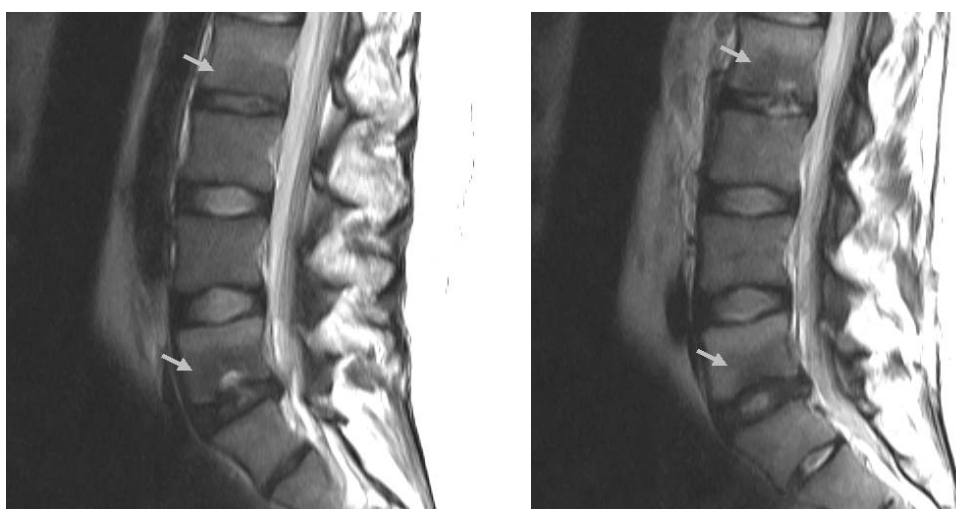
2 miesiące później chorą przyjęto do Kliniki Gastroenterologii z uwagi na trwające od 3 tygodni narastające, silne bóle zlokalizowane po prawej stronie jamy brzusznej oraz w prawej okolicy lędźwiowej. Przy przyjęciu w badaniu przedmiotowym stwierdzono: bolesność palpacyjną w śródbrzuszu prawym, dodatni objaw Chełmońskiego i Goldflamma po stronie prawej, bolesność palpacyjną okolicy kręgosłupa lędźwiowego oraz bolesność bezpośrednią i udzieloną obu stawów krzyżowo-biodrowych. Chora negowała przebyte urazy. Nie podawała również zaburzeń rytmu wypróżnień.

W badaniach laboratoryjnych z odchyłeń stwierdzono: niedokrwistość normocytarną (hemoglobina – 10,8 g/dl), podwyższone parametry stanu zapalnego (OB. – 56 mm/h, białko C-reaktywne (CRP) – 55,5 mg/dl, fibrynogen – 856 mg/dl). Aktywność enzymów wątrobowych była prawidłowa. Wyniki posiewu moczu były dwukrotnie negatywne. W wykonanych badaniach obrazowych: w badaniu radiologicznym klatki piersiowej, w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej i miednicy mniejszej, w urografii, jak również w kolonoskopii nie stwierdzono odchyłeń.

W trakcie pobytu w klinice dolegliwości bólowe w dolnym odcinku kręgosłupa i okolicy stawów krzyżowo-lędźwiowych uległy nasileniu. Wystąpiły trudności w poruszaniu się, dołączyły się bóle okolicy stawu biodrowego i kolanowego po stronie prawej. Dolegliwości nasilały się przy kaszlu, w pozycji leżącej i przy przewracaniu się na boki. W trakcie pobytu w Klinice Gastroenterologii stanów gorączkowych nie obserwowano. Narastały laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego: OB. – 86 mm/h, CRP – 100,3 mg/l. Chorą konsultowano neurologicznie. W badaniu neurologicznym nie stwierdzono objawów ubytkowych. Z uwagi na wysunięte przez konsultującego reumatologa podejrzenie seronegatywnej spondyloartropatii zapalnej w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, wykonano scyntyografię kośćca, w której wykazano obecność ognisk o wzmożonej czynności osteoblastycznej w kręgach L1 i L4 (Ryc. 1). Wykonany rezonans magnetyczny kręgosłupa (MR) wykazał zmiany w obrębie krążków L1/2 oraz L4/5 oraz obniżenie sygnału pochodzącego z dolnych części trzonów kręgów L1 i L4 zarówno w obrazach T1, jak i T2 zależnych (Ryc. 2).

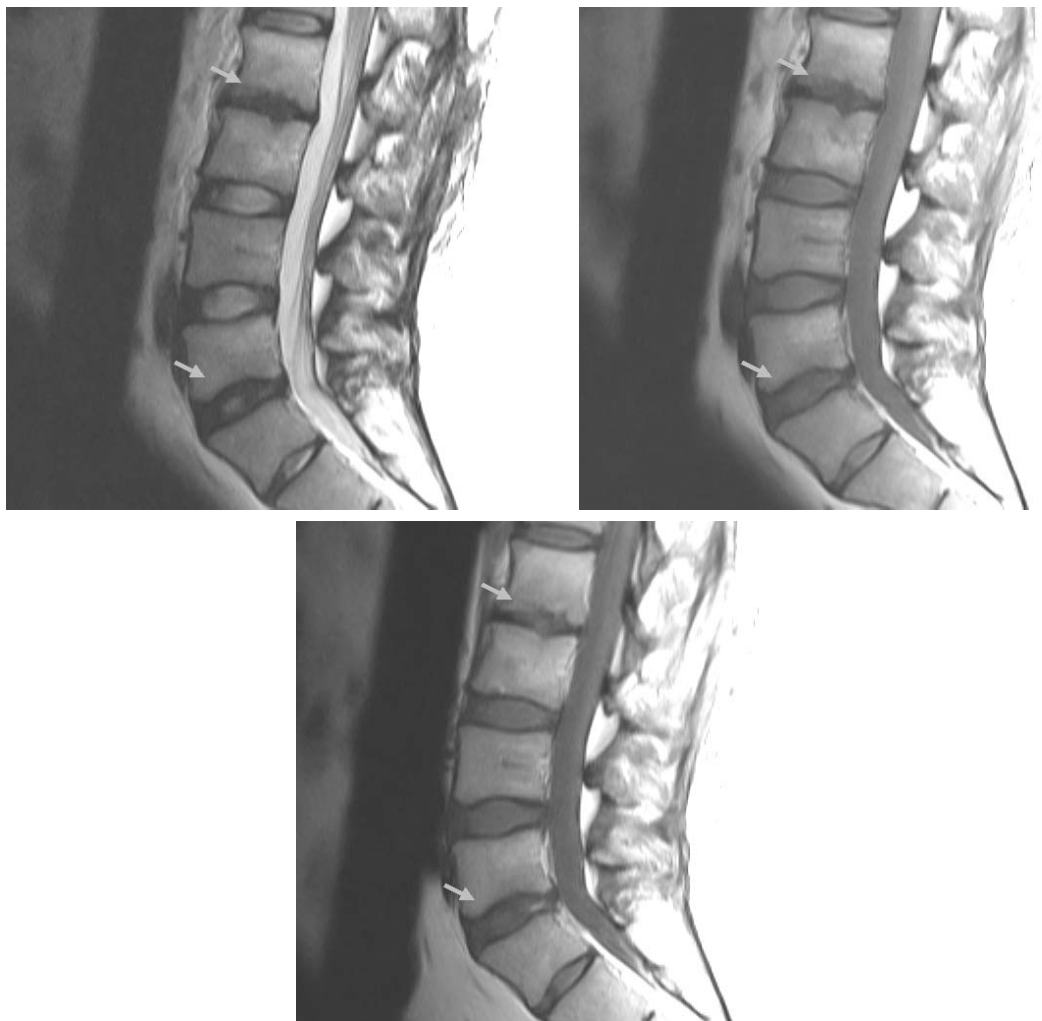


Ryc. 1. Scyntygrafia kośćca (Tc99m). Widoczne ogniska nadmiernego gromadzenia znacznika w trzonach VL1 i VL4
Fig. 1. Bone scintigraphy (Tc99m) shows foci of increased signal intensity in the L1 and L4 vertebral bodies



Ryc. 2a,b. Badanie MR kręgosłupa lędźwiowego przed leczeniem w projekcji T2 zależnej. Widoczne patologicznie zmienione krążki międzykręgowo L1/L2 i L4/L5 oraz obniżenie sygnału szpiku dolnych części trzonów kręgów L1 oraz L4 z ogniskami wzmożonego sygnału. Ponadto widoczna wypuklina pierścienia włóknistego L4/L5 powodująca umiarkowany ucisk worka oponowego i korzeni rdzeniowych

Fig. 2a,b. T2-weighted MRI of the dorsal spine before treatment. Pathological changes in the L1/L2 and L4/L5 discs, low signal intensity in the inferior part of the L1 and L4 vertebral bodies with points of increased signal intensity. Moreover, L4/L5 disc protrusion with cord and nerve root compression



Ryc. 3. Badanie MR kręgosłupa lędźwiowego wykonane po półrocznym leczeniu: a) projekcja T2 zależna, b) projekcja T1 zależna, zdjęcia bez kontrastu c) projekcja T1 zależna, zdjęcia wykonane po podaniu kontrastu

Fig. 3. MRI of the lumbar spine after ca. 6 months of treatment. a) T2-weighted image b) T1-weighted image pre-contrast, c) T1-weighted image post-contrast

Z uwagi na to, że etiologia zmian w obrębie kręgosłupa nie była jasna, chorą przekazano do Kliniki Ortopedii, gdzie przeprowadzono zabieg biopsji otwartej trzonu pierwszego kręgu lędźwiowego z wyłuszczeniem krążka międzykręgowego L1/L2. Z pobranego śródoperacyjnie materiału z przestrzeni międzykręgowej wykonano posiew i wyhodowano *Candida albicans* wrażliwe na amfoterycynę, flucytozynę, flukonazol i itrakonazol. W badaniu histopatologicznym opisano fragmenty krążka międzykręgowego bez istotnych zmian patologicznych. Natomiast w materiale pobranym z trzonu kręgu opisano tkankę kostną ze zwłóknieniami szpiku i nowo utworzonymi niedojrzałymi beleczkami kostnymi bez cech atypii.

Chorej do leczenia włączono, zgodnie z otrzymanym posiewem, flukonazol dożylnie w dawce 200 mg jeden raz dziennie. Celem dalszego leczenia pacjentkę przekazano do Kliniki Reumatologii, gdzie

kontynuowano podawanie flukonazolu dożylnie (łącznie przez 20 dni), a następnie włączono doustnie flukonazol 1 x 200 mg. Diagnostykę uzupełniono o badania w kierunku HIV oraz próbę tuberkulinową, które wypadły prawidłowo. Stan chorej ulegał systematycznej poprawie.

Pacjentkę wypisano do domu zalecając kontynuację leczenia doustnego flukonazolem w dawce 200 mg/dobę przez okres 1 roku, ponadto noszenie pasa ortopedycznego przez okres 3 miesięcy, a następnie kinezyterapię.

Po wypisaniu ze szpitala pacjentka była kilkakrotnie kontrolowana. Chora nie zgłaszała dolegliwości bólowych. Nie obserwowano objawów zaostrzenia wrzodziejącego zapalenia jelit. Wykładniki laboratoryjne stanu zapalnego uległy normalizacji. W wykonywanych kontrolnych badaniach MR kręgosłupa (1, 4 i 6 miesiąc od zabiegu) obserwowano stopniowe ustępowanie cech procesu zapalnego (Ryc. 3).

DYSKUSJA

Infekcyjne zapalenie kręgosłupa jest zwykle procesem o etiologii bakteryjnej. Najczęstszym patogenem jest gronkowiec złocisty koagulazododatni, rzadziej paciorkowce tlenowe, pałeczka okrężnicy, pałeczki z rodzajów *Klebsiella* i *Salmonella*, dwoinka zapalenia płuc, odmieniec pospolity, prątki gruźlicy, pałeczki z grupy *Brucella*, inne bakterie [7]. W naszej strefie klimatycznej zakażenia grzybicze kręgosłupa występują bardzo rzadko. Zwykle są to infekcje gatunkami oportunistycznymi u osób z obniżoną z różnych powodów odpornością [3,8]. U opisaną przez nas pacjentki za czynnik ryzyka wystąpienia zakażenia florą oportunistyczną uznajemy leczenie immunosupresyjne azatiopryną.

W dotychczas opublikowanych pracach będących przeglądami literatury sporządzonymi w oparciu o bazę Medline zebrano po kilkadziesiąt przypadków spondylodiscitis spowodowanych przez drożdże z rodzaju *Candida* (Miller i Mejicano praca z 2001r. – zebrano 60 przypadków, Hendriks i wsp. praca z 2001r. – 65 przypadków, Nguyen i wsp. praca z 1999 – 67 przypadków, Hennequin i wsp. praca z 1996r. – 54 przypadki) [5,9,4,6]. Wśród drożdży z rodzaju *Candida* infekcje w obrębie kręgosłupa najczęściej spowodowane są gatunkiem *Candida albicans* [5]. Ten właśnie gatunek wyhodowaliśmy również u naszej pacjentki.

W dostępnej literaturze znaleźliśmy tylko jeden opis przypadku, w którym rozpoznano grzybicze zapalenie krążka międzykręgowego wywołane przez drożdże z rodzaju *Candida* u osoby chorej na wrzodziejące zapalenie jelita grubego [10]. Chory ten nie otrzymywał leczenia immunosupresyjnego. Miał natomiast inne czynniki sprzyjające wystąpieniu zakażenia oportunistycznego – miesiąc wcześniej z powodu adenocarcinoma jelita grubego przeszedł kolektomię, powikłaną wystąpieniem sepsy spowodowanej przez *Candida tropicalis*.

Obraz kliniczny w infekcyjnych grzybiczych zapaleniach tkanek kręgosłupa jest mało charakterystyczny i nie różni się istotnie od obrazu bakteryjnych zapaleń kręgosłupa. Na czoło wysuwają się dolegliwości bólowe w okolicy zajętego krążka międzykręgowego. Gorączka może poprzedzać ból lub mu towarzyszyć, ale nie występuje u wszystkich pacjentów. Ból kręgosłupa jest najczęściej jedynym objawem zajęcia tkanek kręgosłupa, również w przebiegu zakażenia *Candida*. Przy większym zaawansowaniu procesu chorobowego dolegliwościom bólowym mogą towarzyszyć odchylenia w badaniu neurologicznym [6].

U pacjentów chorujących na infekcyjne zapalenie kręgosłupa często wstępne rozpoznanie stawiane jest

nieprawidłowo. Wynika to z różnorodności objawów okołokręgosłupowych związanych z podrażnieniem układu sympatycznego, obecności bólów przeniesionych i rzutowanych. Błędne rozpoznania prowadzą czasem nawet do wykonania niezasadnych laparotomii [8,11].

U większości pacjentów rozpoznanie spondylodiscitis w przebiegu zakażeń drożdżami z rodzaju *Candida* ustalane jest ze znacznym opóźnieniem. Opóźnienie to bywa różne i może sięgać od kilku tygodni do ponad roku, średnio wynosi 3 miesiące [4,5,9]. U naszej pacjentki rozpoznanie postawiono w 8 tygodniu od początku wystąpienia dolegliwości bólowych, w oparciu o hodowlę materiału pobranego z zajętego odcinka kręgosłupa. Natomiast w materiale pobranym do badań histopatologicznych nie stwierdzono zmian charakterystycznych dla zakażenia grzybiczego. Proces zapalenia grzybiczego w kręgosłupie może powodować różnie wyrażoną reakcję zapalną, która w badaniu histopatologicznym przedstawiać się może jako martwica serowata, przewlekłe zapalenie z obecnością ziarniniaków, ale u niektórych osób nie stwierdza się żadnych charakterystycznych zmian w badaniu histopatologicznym [3,12]. W przedstawionym przez nas przypadku badanie histopatologiczne nie było badaniem rozstrzygającym o rozpoznaniu, jednak na jego podstawie wykluczono ewentualny proces rozrostowy w kręgosłupie.

Prawdopodobne jest, że u opisywanej pacjentki do posocznicy grzybiczej doszło w wyniku zabiegu ekstrakcji zęba. Świadczyć może o tym czasowo związana z tym zabiegiem gorączka, żółtaczką i bóle kostno-stawowe, które mogły być pośrednimi objawami fungemii [1,13]. Niestety nie pobrano w tym okresie czasu materiału do badań mikrobiologicznych. Mechaniczne uszkodzenie bariery ciągłości skóry, czy błon śluzowych uznawane jest za czynnik torujący drogę inwazyjnemu zakażeniu *Candida* [13]. Dodatkowo chora otrzymywała antybiotyki parenteralnie, co zwykle ułatwia kolonizację grzybiczą.

Najczęściej zajęta okolica kręgosłupa w przypadku infekcji *Candida* jest odcinek lędźwiowy. Rzadziej natomiast proces chorobowy lokalizuje się w dolnym odcinku kręgosłupa piersiowego, następnie w górnej części piersiowego, rzadko natomiast zajęty jest odcinek szyjny. W części przypadków, tak jak to miało miejsce u opisywanej pacjentki, dochodzi do równoczesnego zajęcia kręgosłupa w dwóch niezależnych miejscach [9].

Do typowych odchyień laboratoryjnych zalicza się wysokie wartości wskaźników ostrej fazy, czasem leukocytozę i/lub niedokrwistość normobarwliwą [4,5]. Wszystkie te odchylenia obserwowaliśmy u naszej pacjentki.

Z uwagi na bolesność przy badaniu stawów krzyżowo-biodrowych u naszej chorej wysunięto podejrzenie spondyloartropatii seronegatywnej. Jest to schorzenie mogące występować w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit. Z tego powodu jako pierwsze badanie wykonaliśmy scyntyografię kośćca, a następnie rezonans magnetyczny kręgosłupa (Ryc. 1, 2). Obraz obu badań był jednak mało charakterystyczny i mógł odpowiadać zarówno naciekowi zapalnemu, jak i nowotworowemu, na przykład w przebiegu chłoniaka. Dlatego podjęto decyzję o biopsji operacyjnej, z wyluszczeniem chorobowo zmienionego krążka międzykręgowego.

Nie ustalono, jak dotychczas, optymalnego sposobu leczenia grzybiczych zakażeń kręgosłupa. W rekomendacjach Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych, opublikowanych w 2004 roku i dotyczących leczenia grzybiczego zapalenia trzonów kręgosłupa, zaleca się łączne stosowanie leczenia operacyjnego, polegającego na chirurgicznym opracowaniu miejsca zmienionego, z pobraniem materiału do badań i następnie długotrwałą farmakoterapię lekami przeciwgrzybiczymi. Zalecane jest wstępne leczenie amfoterycyną B podawaną dożylnie przez okres 2-3 tygodni, a następnie kontynuacja leczenia flukonazolem przez 6-12 miesięcy podawanym drogą doustną. Dopuszczalne jest również stosowanie wyłącznie flukonazolu, z uwagi na jego mniejszą nefrotoksyczność i mniejszy odsetek objawów niepożądanych [6,14]. W opublikowanych doniesieniach, w których flukonazol był jedynym stosowanym lekiem przeciwgrzybiczym, czas stosowania leku znacząco się różnił i sięgał od 4 tygodni do 1 roku [6,12,15].

Z uwagi na brak jednoznacznych wytycznych co do wymaganego okresu leczenia w przypadku naszej pacjentki zdecydowaliśmy o stosowaniu flukonazolu przez okres 1 roku. Nie obserwowaliśmy efektów niepożądanych leczenia przeciwgrzybiczego. Kontrolne badanie MR wykonane po półrocznym leczeniu wykazywało stopniową regresję zmian zapalnych (Ryc. 3).

WNIOSKI

1. Długotrwałe leczenie flukonazolem w monoterapii okazało się bezpieczne i skuteczne u pacjentki z grzybiczym zapaleniem kręgosłupa wywołanym przez drożdże z gatunku *Candida albicans*.
2. U pacjentów z silnymi bólami kręgosłupa, którzy przebyli uogólnione zakażenie spowodowane drożdżami z rodzaju *Candida*, należy mieć na uwadze możliwość infekcji grzybiczej kręgosłupa.
3. Badaniem z wyboru przy podejrzeniu grzybiczego zapalenia krążka i/lub kręgosłupa jest MR zajętej okolicy. We wczesnym okresie choroby nie stwierdza się zmian w rutynowym badaniu radiologicznym.
4. W przypadku uwidocznienia zmian zapalnych w badaniu MR, wskazane jest pobranie materiału do badań mikrobiologicznych i badania histopatologicznego, w tym również na podłoża umożliwiające wzrost kolonii grzybów.

PIŚMIENNICTWO

1. Zaremba ML, Borowski J. Mikrobiologia lekarska. Warszawa: PZWL; 2004, 428-429.
2. Ugarriza LF, Cabezudo JM, Lorenzana LM, Rodriguez-Sanchez JA. *Candida albicans* spondylodiscitis. Br J Neurosurg 2004; 18 (2): 189-92.
3. Tali ET Spinal infections. Eur J Radiol 2004; 50 (2): 120-33.
4. Nguyen TB, Galezowski N, Crouzet J, Laroche F, Blanche P, Herreman G. Spondylodiscitis due to *Candida* species. J Rheumatol 1999; 26 (1): 237-9.
5. Miller DJ, Mejicano GC. Vertebral osteomyelitis due to *Candida* species: case report and literature review. Clin Infect Dis 2001; 33 (4): 523-30.
6. Hennequin C, Bouree P, Hiesse C, Dupont B, Charpentier B. Spondylodiskitis due to *Candida albicans*: report of two patients who were successfully treated with fluconazole and review of the literature. Clin Infect Dis 1996; 23 (1): 176-8.
7. Gaździk TS. Zakażenia w ortopedii. Wrocław: Urban & Partner; 2004, 323-346.
8. Malawski S. Infekcyjne zapalenie kręgosłupa. Chir Narządów Ruchu Ortop Pol 1995; 60 (1): 95-100.
9. Hendrickx L, Van Wijngaerden E, Samson I, Peetermans WE. Candidal vertebral osteomyelitis: report of 6 patients, and a review. Clin Infect Dis 2001; 32 (4): 527-33.
10. Sebastiani GD, Galas F. Spondylodiscitis due to *Candida tropicalis* as a cause of inflammatory back pain. Clin Rheumatol 2001; 20 (6): 435-7.
11. Łukawski S, Malawski S, Węglarz J. Wyniki leczenia infekcyjnych zapaleń kręgosłupa. Chir Narządów Ruchu Ortop Pol 1995; 60 (1): 110-117.
12. Tang C. Successful treatment of *Candida albicans* osteomyelitis with fluconazole. J Infect 1993; 26 (1): 89-92.
13. Omulecki A, Krykowska-Koniarek A. Zagadnienie kandydozy układowej. Mikol Lek 1997; 4 (1): 37-40.
14. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE. Infectious Diseases Society of America. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38 (2): 161-89.
15. Rossel P, Schonheyder HC, Nielsen H. Fluconazole therapy in *Candida albicans* spondylodiscitis. Scand J Infect Dis 1998; 30 (5): 527-30.