

Invazivní mykotické infekce

Iva Kocmanová

Oddělení klinické mikrobiologie FN Brno

V posledních dvaceti letech došlo k nárůstu počtu invazivních mykotických infekcí, které navzdory pokrokům v diagnostice a léčbě zůstávají signifikantní příčinou mortality u pacientů se závažnými onemocněními.

Klíčová slova: diagnostika, kandidóza, aspergilóza.

Invasive fungal disease

A increase in the frequency of systemic fungal infection was observed in the last twenty years. These still remain a significant cause of mortality in patients with serious diseases despite improvements in diagnostic tools and treatment.

Key words: diagnostics, candidiasis, aspergillosis.

Mykotické infekce se v lidské populaci vyskytují skutečně často

Podle výsledků projektu „Global Burden of Disease“, na kterém spolupracuje pod záštitou WHO (Health Organization) řada odborníků z celého světa, jsou houbové infekce kůže a kožních adnex dokonce čtvrtou nejčastější zdravotní komplikací lidstva (po zubních kazech, vysokém tlaku a migréně). Pro představu lze ještě například uvést, že chronická plicní onemocnění vyvolaná zástupci rodu *Aspergillus* provázejí v nezanedbatelném množství astma (4,8 milionů případů) i tuberkulózu (1,2 milionů případů) a přes 75 milionů žen trpí vaginální kandidózou.

Co se týče invazivních houbových infekcí (IFI – invasive fungal disease), je ročně evidováno přes milion případů kryptokokové meningitidy, 400 000 kandidemií, 200 000 invazivních aspergilóz a 400 000 pneumocystových pneumonií (1).

Invazivní infekce jsou nezanedbatelnou příčinou mortality a morbidit především u hospitalizovaných pacientů a jejich počet v posledních dvou desetiletích stoupá. Je to způsobeno hlavně tím, že v riziku IFI se nachází stále větší počet nemocných (jedná se o pacienty po transplantaci krvetvorné tkáně, transplantaci orgánů, po imunosupresivních procedurách, na jednotkách intenzivní péče, rizikový je i vysoký věk nebo naopak nezralí novorozenci) a mimo to se stále zlepšuje laboratorní diagnostika těchto infekcí (2, 3).

Rovněž se mění epidemiologická situace. Celosvětově stále převažují kvasinkové infekce (3) nicméně je pozorován posun od infekcí způsobených citlivým druhem *Candida albicans* směrem k tzv. non-albicans kandidám, které jsou spojeny s větší rezistencí k antimykotikům, a tím pádem s větší mortalitou (4, 5). S invazivní kandidózou (obvykle ve formě kandidemie) se můžeme nejběžněji setkat pacientů s HIV pozitivitou, na jednotkách

intenzivní péče, po břišních chirurgických výkonech, u novorozenců apod. Kvasinky jsou dokonce považovány za čtvrté nejčastější mikrobiální agens, které můžeme nalézt při infekcích krevního řečiště (6). U pacientů s hematologickou malignitou a po transplantaci krvetvorných buněk je naopak naprosto zřetelná převaha infekcí způsobených vláknitými houbami (7, 8), což souvisí jednak s častou přítomností neutropenie a také s dlouhodobým profylaktickým podáváním některých antimykotik, zejména flukonazolu.

Diagnostika invazivních houbových infekcí je složitý proces, který zahrnuje vyhodnocení řady faktorů, a vyžaduje úzkou spolupráci kliniků a laboratorních pracovníků.

V současné době se pro stanovení diagnózy IFI využívá kritérií EORTC MSG Consensus Group (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group), která zohledňují jednak přítomnost hostitelských faktorů (neutropenie, transplantace krvetvorných buněk, léčba kortikoidy atp.), za druhé přítomnost klinické manifestace choroby (teplota, dušnost) současně s pozitivním nálezem vyšetření pomocí zobrazovacích metod (zejména se jedná o HRTC (high-resolution computerized tomography) plic, event. dalších možných ložisek infekce) a za třetí mikrobiologický průkaz (pozitivní kultura, přítomnost antigenů atp.) (9). Je třeba mít ale na paměti, že tato kritéria byla vytvořena pro pacienty s onkologickým onemocněním – v ostatních případech (novorozenci, popálení atp.) je třeba k nim přistupovat s patřičnou rezervou.

Invazivní kvasinkové infekce

Původci těchto onemocnění se rekrutují nejčastěji z rodu *Candida*, nicméně se lze setkat

i s infekcemi způsobenými zástupci dalších rodů, jako např. *Saccharomyces*, *Blastoschizomyces* a nebo, zejména ve spojení s pandemií AIDS, s kryptokoky.

Jak bylo výše řečeno, obvykle se klinicky projevují jako sepse (s výjimkou kryptokoků, které díky své afinitě k CNS neřídka vyústí v meningitidu) a jen velmi výjimečně se můžeme setkat s kandidovou pneumonií.

Laboratorní diagnostika se opírá o mikroskopické a kulturační vyšetření primárně sterilního materiálu (krev, likvor, materiál z biopsií apod.). Bohužel se tato vyšetření potýkají s relativně nízkou senzitivitou, např. u hemokultur kolem 50% (10).

Doplňující může být vyšetření přítomnosti kvasinkového antigenu, případně v kombinaci s protilátkami (mannan a antimannan), nicméně interpretace výsledků je nejednoznačná (např. pro prokázání falešné positivity obou markerů u kolonizovaných pacientů) (11). Pro kryptokokové infekce je dostupné stanovení glukuronoxylomannanu z krve, tekutiny z bronchoalveolární laváže (BAL) a likvoru. V posledních letech nabývá na významu stanovení panfungálního antigenu (1,3-beta-D-glukanu). Intenzivnímu studiu byly v minulých letech podrobeny také PCR metodiky – tyto ale zatím nebyly pro diagnostiku IFI standardizovány a je lépe je považovat spíše za doplňkové.

Léčba invazivních kvasinkových infekcí je založena na stratifikaci pacientů dle rizika, na znalosti etiologického agens, případně jeho „in vitro“ citlivosti k antimykotikům. Při indikaci profylaktické léčby je nutné mít na paměti, které skupiny pacientů z ní budou mít prospěch (např. s prolongovanou neutropenií, podle některých autorů je profylaxe prospěšná i pro nemocné s vícečetnou kolonizací kvasinkami na jednotkách intenzivní péče) a používají se azoly, případně echinokandiny (12). Při cílené léčbě jsou lékem první volby echinokandiny (13).

Onkologie 2014; 8(4): 167–168

Invazivní infekce způsobené vláknitými houbami

Ze skupiny invazivních infekcí způsobených vláknitými houbami se jednoznačně nejčastěji setkáváme s invazivní aspergilózou (IA). Nicméně se nelze nezmínit o fusariózách nebo mukormykózách.

Vstupní branou infekce je ve většině případů dýchací trakt (zřídka kůže) – proto také je nejobvyklejší formou invazivní infekce pneumonie, event. mohou být postiženy vedlejší dutiny nosní (sinusitis). Postižení jiných orgánů – jako je srdce, mozek, ledviny, kosti atp. je obvykle podmíněno hematogenním rozsevem houby z tohoto primárního ložiska.

Základním kamenem mykologického vyšetření je mikroskopie a kultivace primárně sterilního materiálu – bohužel zajištění vhodného vzorku je často nejednoduché (hlavně se jedná o biopsie). V případě invazivních aspergilóz a mukormykóz je totiž hemokultivace negativní a u fusarióz se senzitivita kulturačního vyšetření krve pohybuje kolem 40 % (14). Kultivační a mikroskopická vyšetření nejsou tedy bohužel dostatečně citlivá, a tak je největší část nemocných identifikována na základě imunologických metod – v případě aspergilózy se jedná o pozitivitu galaktomannanu v krvi a tekutině z BAL, u ostatních (vyjma mukormycet) lze využít panfungální 1,3-beta-D glukán. Pro průkaz mukormycetové infekce jsou zatím dostupné pouze kulturační a mikroskopické techniky. Stejně jako u kvasinkových infekcí se celé týmy odborníků věnují optimalizaci PCR metodik, které ale bohužel stále nejsou doporučeny jako standard. Léčba invazivní aspergilózy se opírá hlavně o použití triazolu 2. generace – vorikonazolu, další možností jsou tukové formy amfotericinu B a echinokandiny. Lékem volby pro

léčbu invazivních mukormykóz je stále amfotericin B (jeho tukové formy), obvykle je doporučen radikální chirurgický zákrok k odstranění ložiska infekce (je-li možný). Z ostatních antimykotik se zde může uplatnit pouze posakonazol, hlavně v profylaxi a záchranné terapii.

U fusarióz je zásadní izolace patogena a jeho přesné zařazení do druhu – např. pro *F. verticillioides* je typická citlivost k amfotericinu B a rezistence k azolům. Ostatní fusária bývají často citlivá i na vorikonazol nebo posakonazol.

Závěr

Invazivní houbové infekce jsou narůstajícím problémem ve stále se rozšiřující komunitě rizikových pacientů. Správná a rychlá diagnostika ve spojení s odpovídající terapií může významně zlepšit prognózu těchto nemocných.

Literatura

1. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012; 380: 2197–2223.
2. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*, 2007; 20: 133–163.
3. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive mycoses in North America. *Crit Rev Microbiol*, 2010; 36: 1–53.
4. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, et al. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*, 2003; 36: 1103–1110.
5. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, et al. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer*, 2008; 112: 2493–2499.
6. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*, 2004; 39: 309–317.

7. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis*, 2009; 48: 265–273.

8. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis*, 2010; 50: 1091–1100.

9. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*, 2008; 46: 1813–1821.

10. Berenguer J, Buck M, Witebsky F, et al. Lysis-centrifugation on blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis. Disseminated versus single-organ infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1993; 17: 103–109.

11. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, et al. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care*, 2010; 14: R222.

12. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. Usefulness of the „Candida score” for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med*, 2009; 37: 1624–1633.

13. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*, 2012; 18(Suppl 7): 19–37.

14. Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*, 2007; 20: 695–704.

Článek přijat redakcí: 4. 7. 2014

Článek přijat k publikaci: 14. 8. 2014

Mgr. Iva Kocmanová

Oddělení klinické mikrobiologie FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
ikocmanova@fnbrno.cz