



# **Gljivične infekcije - rastući problem u savremenoj medicini**

Milica Čolović



- ❖ Incidenca invazivnih gljivičnih infekcija je u porastu.
- ❖ I dalje postoje dijagnostički problemi.
- ❖ U porastu je zamena osetljivih sa rezistentnim sojevima.
- ❖ Povećana upotreba profilakse i empirijske antigljivične terapije.
- ❖ Povećana cena lekova i cena hospitalnog lečenja.



# Gljivične infekcije (GI 1)

- ▶ Većina GI nastaje iz vazduha.  
Preventivne mere.
- ▶ Infekcije kandidom se prenose kontaktom (osoblje u jedinicama IN), iz gastrointestinalnog trakta i intravaskularnih katetera.



# Gljivične infekcije (GI 2)

- ▶ Lokalizovana neinvazivna bolest (koža, meko tkivo, endooftalmitis, rinosinusitis, aspergilom, pulmonalna lopta, stopalo ili noga–mycetoma, discitis, artritis).
- ▶ Invazivna GI koja zahvata unutrašnji organ.
- ▶ Diseminovana bolest ili fungemije, gljivica prisutna u krvi.

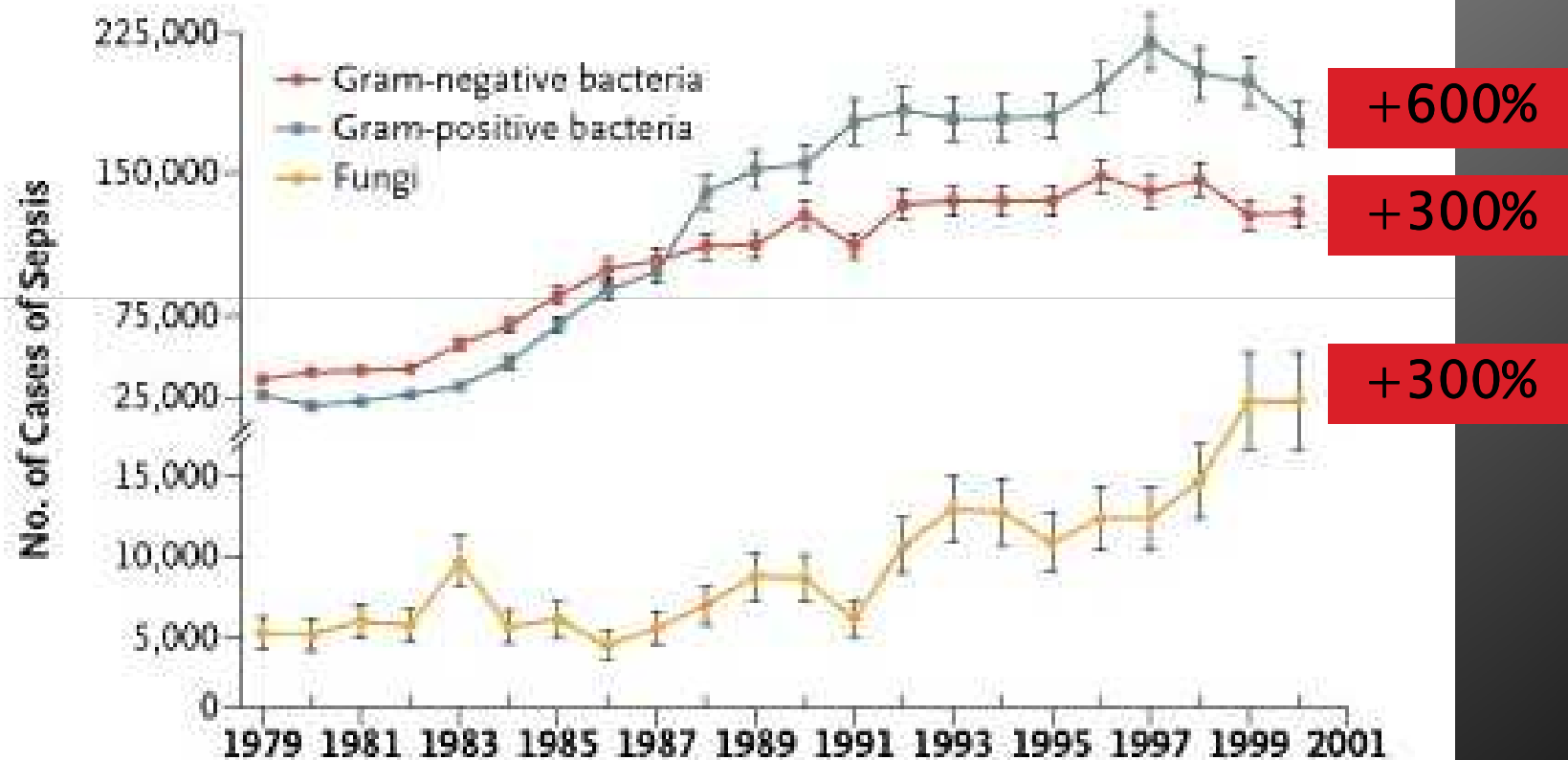


# OD POZNATIH OKO 250 000 VRSTA GLJIVA SAMO OKO 100 VRSTA JE ZNAČAJNO ZA HUMANU PATOLOGIJU

- ◉ Candida albicans/druge - IC
- ◉ Aspergillus spp - IA
- ◉ Mucormycosis
- ◉ Cryptococcosis
- ◉ Fusarium
- ◉ Histoplasmosis, Blastomycosis,  
Coccidioidomycosis
- ◉ Ostalo



# Povećana učestalost kandidijaze u SAD



Martin et al, NEJM 2003;348:1546

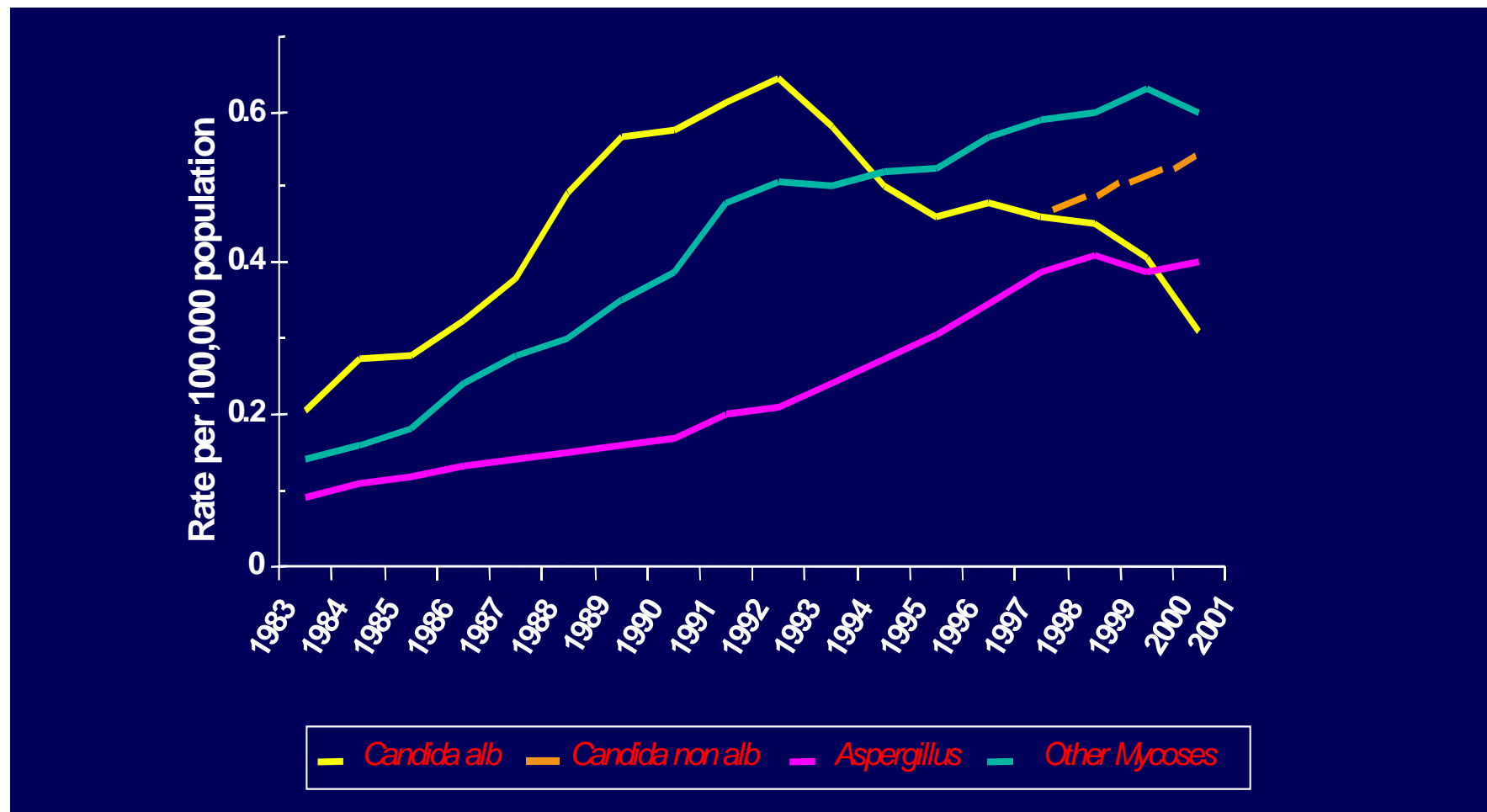


# Infekcije kandidom

- ▶ Dve godine praćeno 6 bolnica u V. Britaniji
- ▶ 18.7 kandidemija/100.000 ili 3/100.000 dana hospitalizacije
  - 45% u ICU
  - *C. Albicans* u 65%
  - Većina izolata osetljiva na Flukonazole
  - Ishod poboljšan odstranjenjem katetera
- ▶ Učestalost pozitivnih hemokultura gljivicama iz roda *Candidae* od 1980. godine povećala se za skoro 500%



# Smrtnost kod invazivnih gljivičnih infekcija

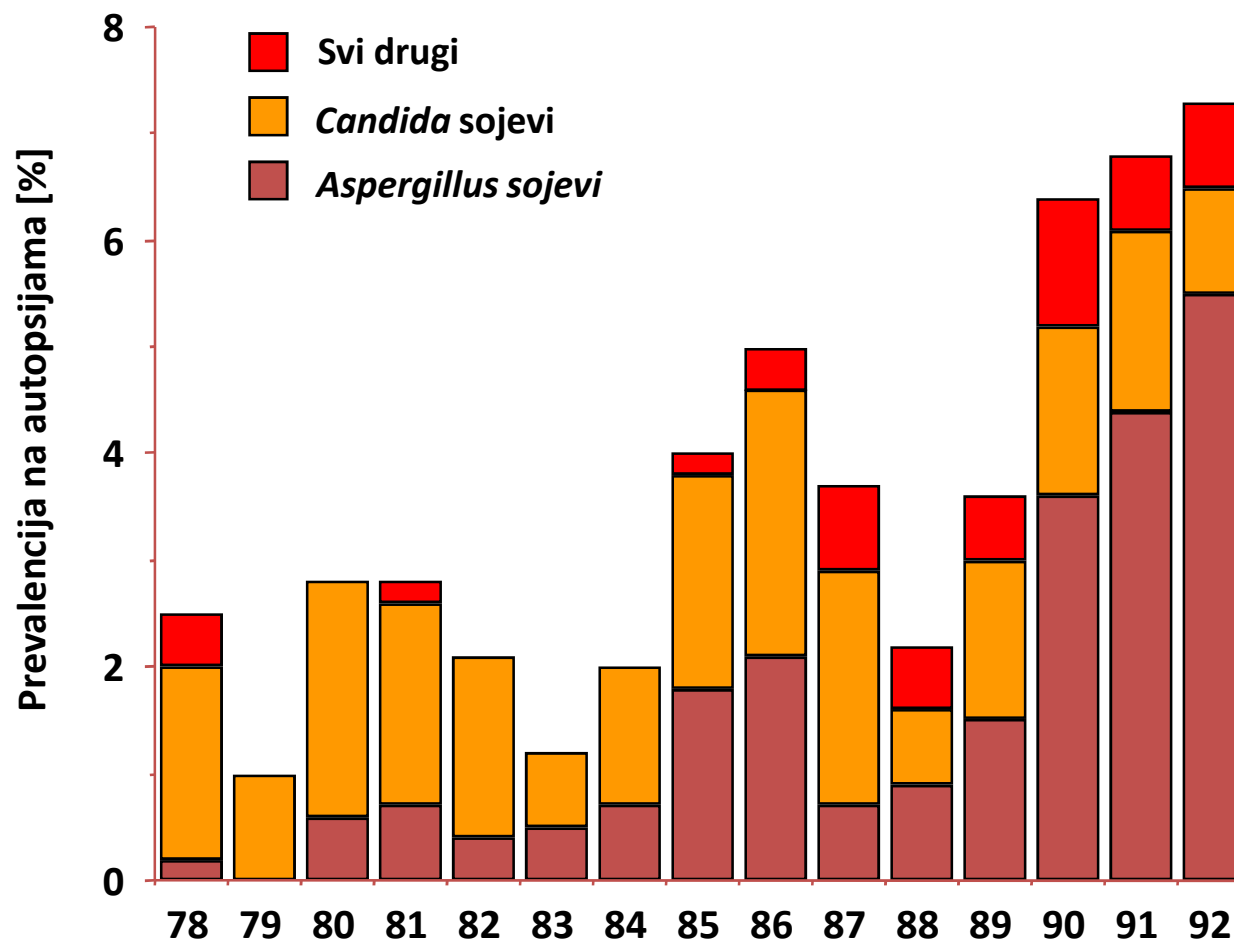


McNeil et al. Clin Infect Dis. 2001





# Prevalencija invazivne aspergiloze na autopsijama



U 1992 60% svih IA  
pacijenata bilo je  
dijagnostikovano i  
nije dobijalo  
nikakvo lečenje

Groll et al, J Infect 1996;33:23-32.



# Invazivne gljivične infekcije – mortalitet

Mortalitet

- Aspergiloza
  - Pulmonalna aspergiloza.....50-75%
  - Cerebralna aspergiloza.....95%
- Kandidijaza
  - Kandidemija.....26-40%



# Gljivične infekcije

- Sistemske gljivične infekcije su uzrok smrti u  $\approx 25\%$  bolesnika sa leukemijom koji umiru od infekcija.
- Teške gljivične infekcije su uzrok mortaliteta u 5-10% bolesnika sa transplantacijom pluća, pankreasa ili jetre.



# RIZIČNE GRUPE ZA IGI

## ◉ Nizak rizik

- Autologa HSCT
- ALL u dece

## ◉ Intermedijarna grupa niskog rizika

- Umerena neutropenija  $0.1-0.5 \times 10^9/l$  <3 nedelje
- Limfopenija  $<0.5 \times 10^9/l$  + antibiotici, cotrimoxazol
- Starije životno doba/centralni venski kateter

## ◉ Intermedijarna grupa visokog rizika

- Kolonizacija >1 mesta ili teška na 1 mestu
- Limfopenija  $<0.5$  do  $>0.1 \times 10^9/l$  >3 nedelje do <5 nedelja
- AML/TBI



# RIZIČNE GRUPE ZA IGI

## ◉ Visok rizik

- Neutropenija  $<0.1 \times 10^9/l$   $>5$  nedelja
- Kolonizacija sa *C. tropicalis*
- Alogena MUD HSCT
- GvHD
- Neutropenija  $<0.5 \times 10^9/l$   $>5$  nedelja
- Kortikosteroidi  $>1 \text{ mg/kg TT}$  i neutrofili  $<1 \times 10^9/l$   $>1$  nedelje
- Kortikosteroidi  $>2 \text{ mg/kg TT}$   $>2$  nedelje
- Visoke doze Citosin-arabinosida
- Fludarabin?

*Prentice G. Br J Haematol 2000;110:273-284*



- ❖ Incidenca invazivnih gljivičnih infekcija je u porastu.
- ❖ I dalje postoje dijagnostički problemi.
- ❖ U porastu je zamena osetljivih sa rezistentnim sojevima.
- ❖ Povećana upotreba profilakse i empirijske antigljivične terapije.
- ❖ Povećana cena lekova i cena hospitalnog lečenja.



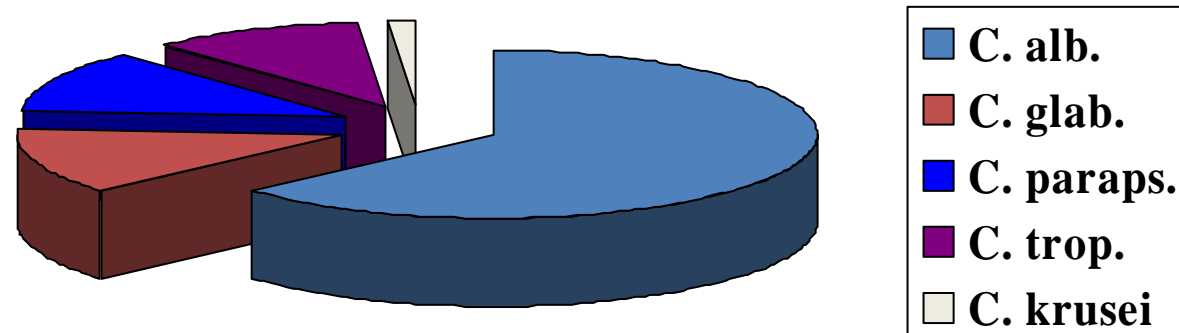
# Dijagnoza IGI

- **Klinička slika**
- **CT grudnog koša visoke rezolucije**
- **Sendvič-ELISA galaktomanan test, C-mannan**  
(senz i spec > 90%)
- **Direktna mikroskopija (sputum, BAL, uzorak tkiva)**
- **Kulture**
- **Endoskopske metode + biopsije**
- **PCR**



# HEPATOSPLENIČNA KANDIDIJAZA

- MESTO ULAZA: DIGESTIVNI TRAKT ILI INTRAVASKULARNI KATETERI
- ETIOLOGIJA:



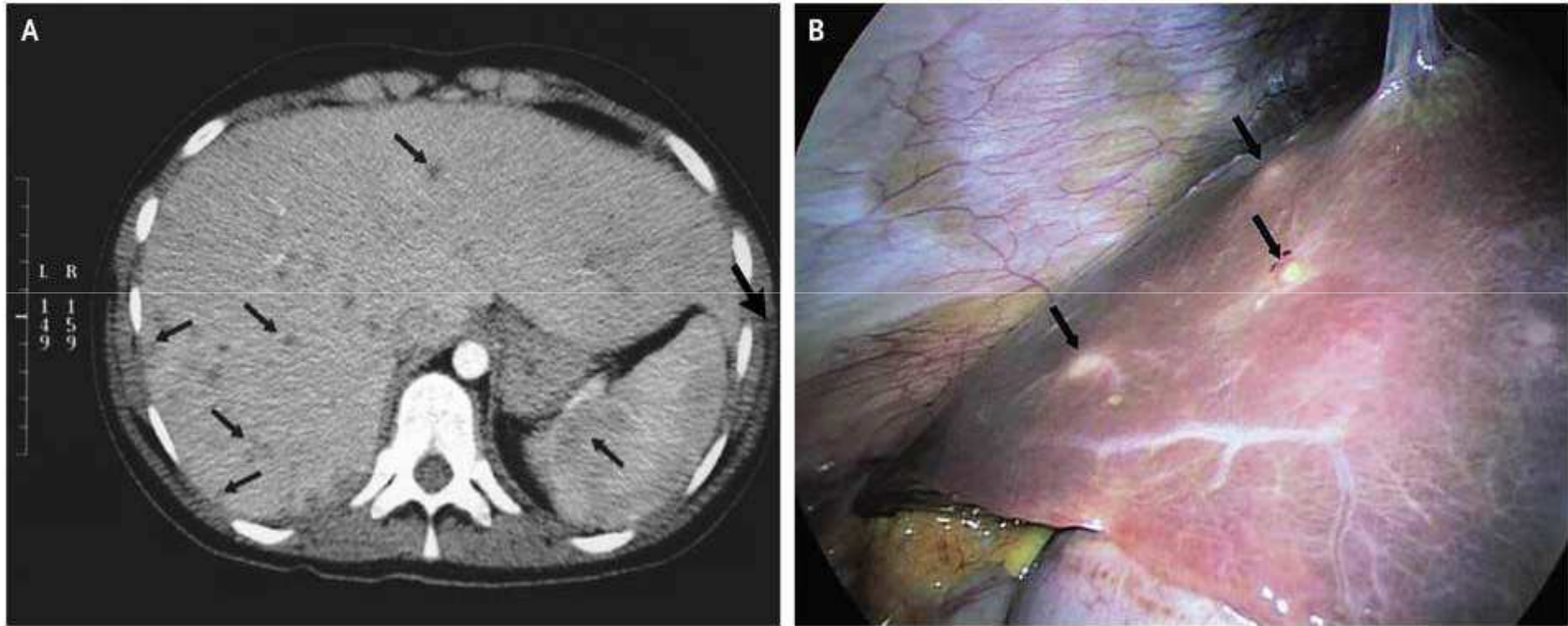






# Diseminovana kandidijaza

**PATOGENEZA:** embolizacija malih k.s., stvaranje mikroapscesa



*Hepatosplenična kandidijaza, N Engl J Med, 2007*



# DIJAGNOZA SISTEMSKE KANDIDIJAZE

- ◉ Teška
- ◉ Dokazati prisustvo u tkivu ili kulturi (npr. krv)
- ◉ Serologija:
  - Elisa test na manan (deo gljivičnog zida)
  - Određivanje DNK kandidate PCR metodom



# ASPERGILOM

- NEINVAZIVNA KOLONIZACIJA ŠUPLJINE U PLUĆIMA ASPERGILUSOM.
- PREDISPOZICIJA: TBC, EMFIZEM, SARKOIDOZA
- KLINIKA: asimptomatski, kašalj, hemoptizije, sekundarna bakterijska infekcija.
- Dg: Rtg, kultura sputuma, serologija.
- Th: hirurška.



# IA pluća

Serijski CT<sub>VR</sub> kod 25 bolesnika (neutropenija  
>0.5x10<sup>9</sup>/L): medijana plućnih lezija 2; bilateralnost 48%.



**Specifično**

D0: halo



**Nespecifično**

D4: promer ↑, halo ↓

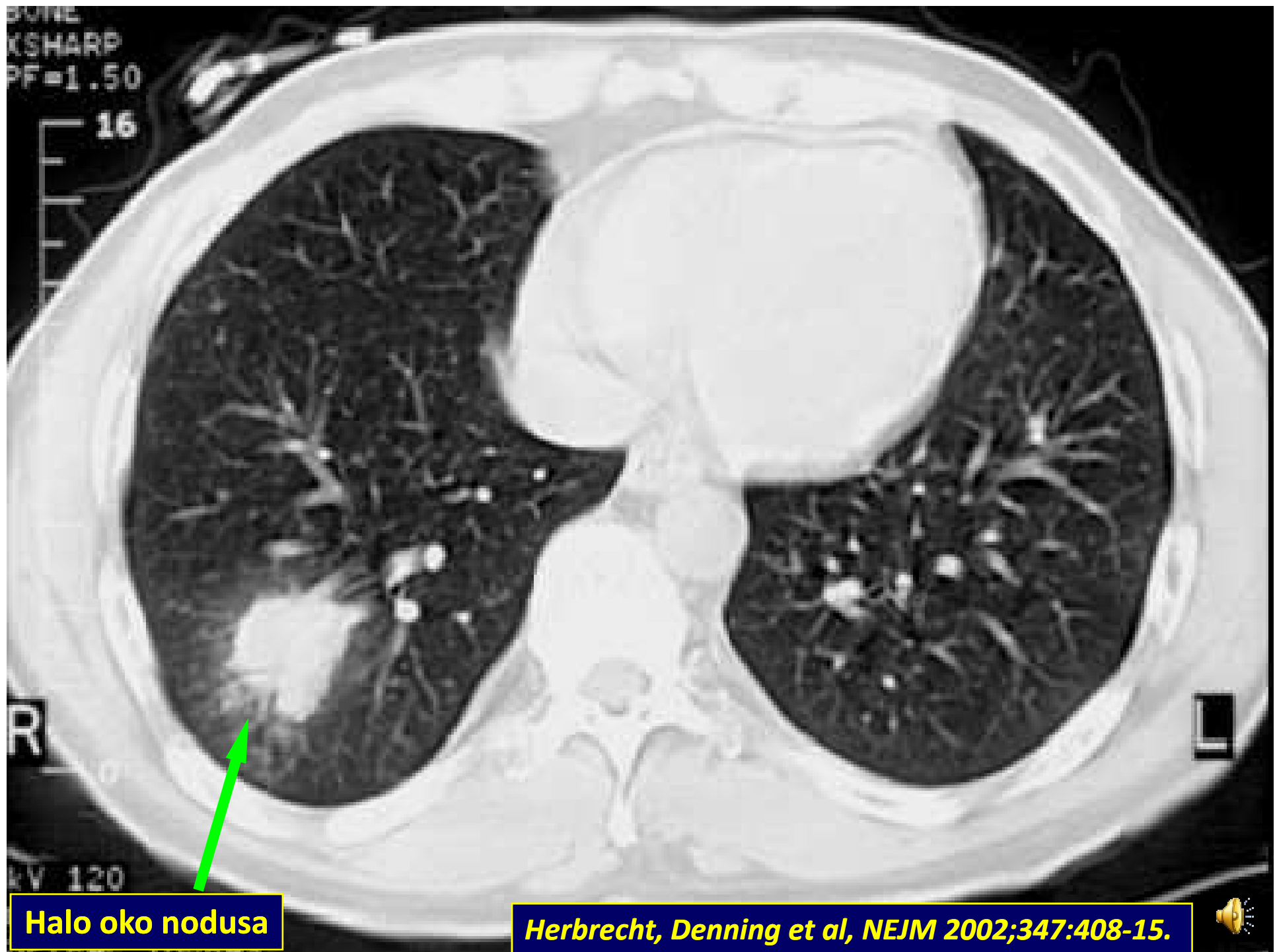


**Prekasno!!!**

D7: vazdušni srp

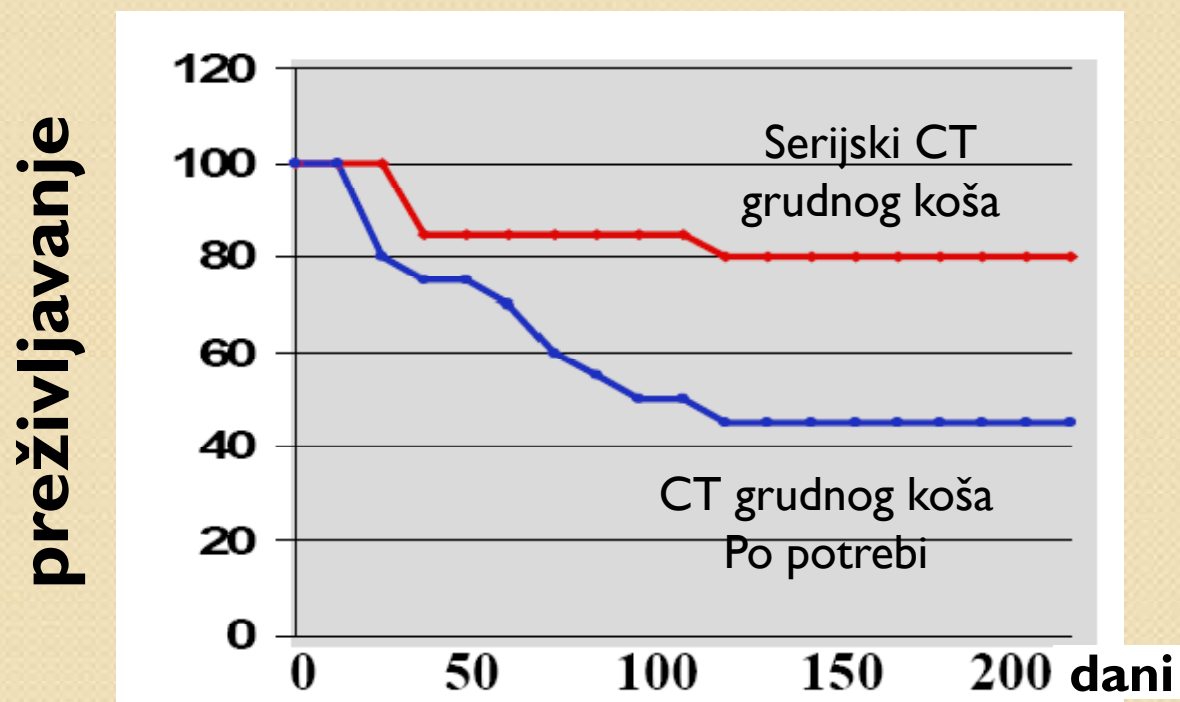
Tranzitorni halo: <5d; rast infiltrata tokom 7 d → stabilizacija → vazdušni srp







## Uticaj serijskog izvođenja CT grudnog koša na preživljavanje bolesnika sa IA pluća

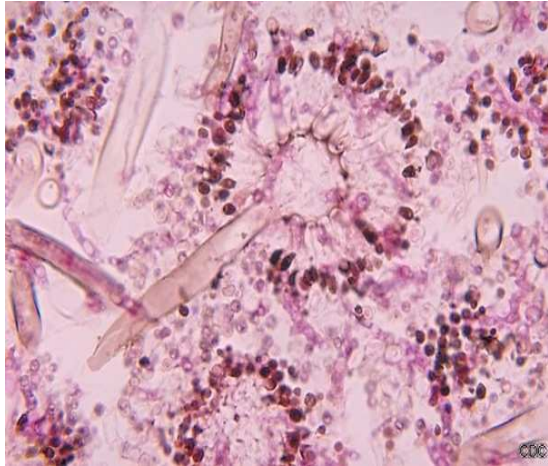


Retrospektivna analiza N=37





# Laboratorijska dijagnostika IGI



## MIKOLOŠKE/CITOLOŠKE

DIREKTAN mikroskopski preparat/DMP  
CITOLOGIJA/HP  
IZOLACIJA gljiva  
HEMOKULTURA



## IMUNOLOŠKE

DOKAZIVANJE At  
DOKAZIVANJE Ag gljiva  
DOKAZIVANJE BIOMARKERA gljiva



## MOLEKULARNE

DOKAZIVANJE DNK gljiva (PCR)  
IDENTIFIKACIJA gljiva

## EORTS MCG kriterijumi DG IGI

**DOKAZANA  
DIJAGNOZA IGI**

**VEROVATNA  
DIJAGNOZA IGI**



# Dijagnostika IGI

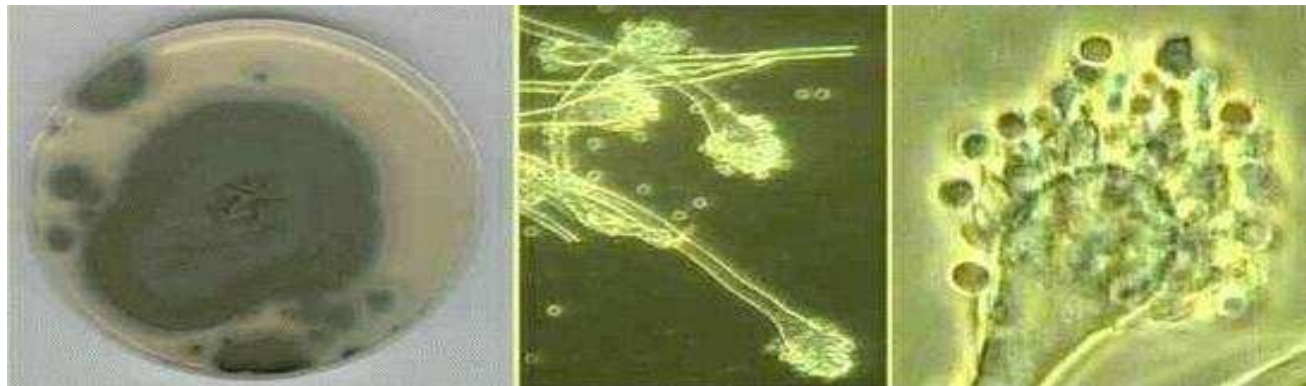
- Moguća infekcija “possible” – specifičan CT nalaz – Da, ali galactomannan test – negativan.
- Verovatna infekcija “probable” – jasna radiografska potvrda infekcije + 2 ili više poz. uzoraka na Galactomannan.
- Dokazana – “documented” infekcija – poz. histopatološki pregled tkiva na Aspergillus ili poz. kultura dobijena invazivnom procedurom (otvorena biopsija pluća, traheobronhijalna ili perkutana iglena biopsija) – retko izvodljivo kod hematoloških bolesnika zbog trombocitopenije.

I dalje se u 75% slučajeva IGI dijagnoza postavlja na autopsiji



# Dijagnostika IGI

- Na Dg utiču:
  - Postojeća bolest
  - Konkomitantni lekovi
  - Performance status
  - Antifungalna profilaksa
  - Prevalenca gljivičnih infekcija u sredini



- ❖ Incidenca invazivnih gljivičnih infekcija je u porastu.
- ❖ I dalje postoje dijagnostički problemi.
- ❖ **U porastu je zamena osetljivih sa rezistentnim sojevima.**
- ❖ Povećana upotreba profilakse i empirijske antigljivične terapije.
- ❖ Povećana cena lekova i cena hospitalnog lečenja.



# Antifungalna osetljivost *Candida* spp

Obično osetljive	Manje osetljive	Rezistentne
<u>Fluconazole</u> <i>C. albicans</i> <i>C. parapsilosis</i> Sve druge	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i> <i>C. krusei</i>
<u>Amphotericin B</u> <i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilosis</i>	<i>C. lusitaniae</i>	<i>C. krusei</i> <i>C. glabrata</i>
<u>Caspofungin</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>C. albicans</i></li><li>• <i>C. tropicalis</i></li><li>• <i>C. glabrata</i></li><li>• <i>C. krusei</i></li></ul>	<i>C. parapsilosis</i> <i>C. guilliermondii</i> <i>C. lusitaniae</i>	



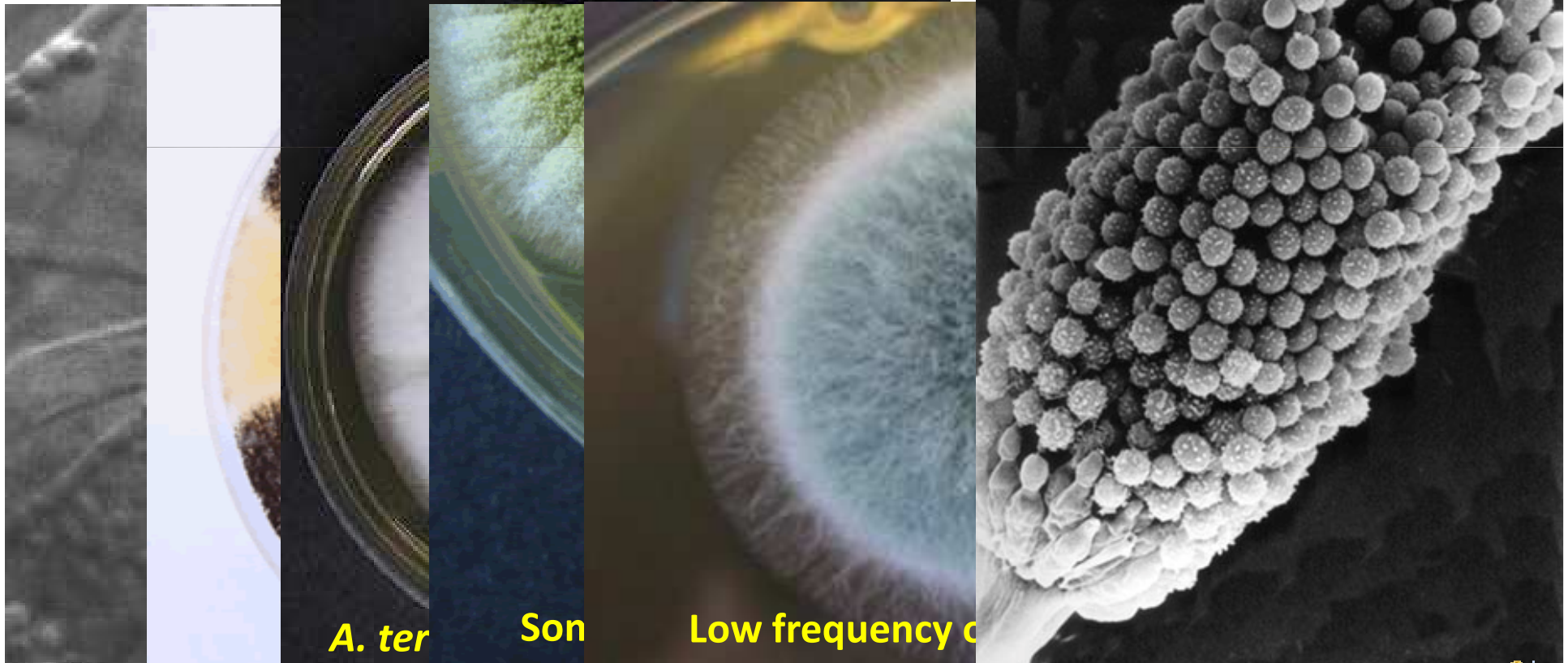
# ***Candida glabrata* i *Candida krusei***





# ***Aspergillus* 38 sojeva uzrokuje bolest.**

## **Uobičajene u okolini**



- ❖ Incidenca invazivnih gljivičnih infekcija je u porastu.
- ❖ I dalje postoje dijagnostički problemi.
- ❖ U porastu je zamena osetljivih sa rezistentnim sojevima.
- ❖ **Povećana upotreba profilakse i empirijske antigljivične terapije.**
- ❖ Povećana cena lekova i cena hospitalnog lečenja.





# PROFILAKSA IGI

- ◉ Primenjuje se kod visokorizičnih bolesnika.
- ◉ U uslovima gde su gljivične infekcije česte.
- ◉ Kad je teško dokazati GI.
- ◉ Kad su na raspolaganju lekovi koji nisu skupi, način primene lak i nisu toksični.
- ◉ Kad je mala mogućnost razvoja rezistencije.



# Profilaktična upotreba lekova

- Flukonazole vs. placebo u jedinicama intenzivne nege ekstremno teških hirurških bolesnika
- Placebo: 16% invazivne kandidijaze
- Flukonazole: 8%

*Pelz et al, Ann Surg 2001;233:542–548*



# PROFILAKSA INFEKCIJE KANDIDOM

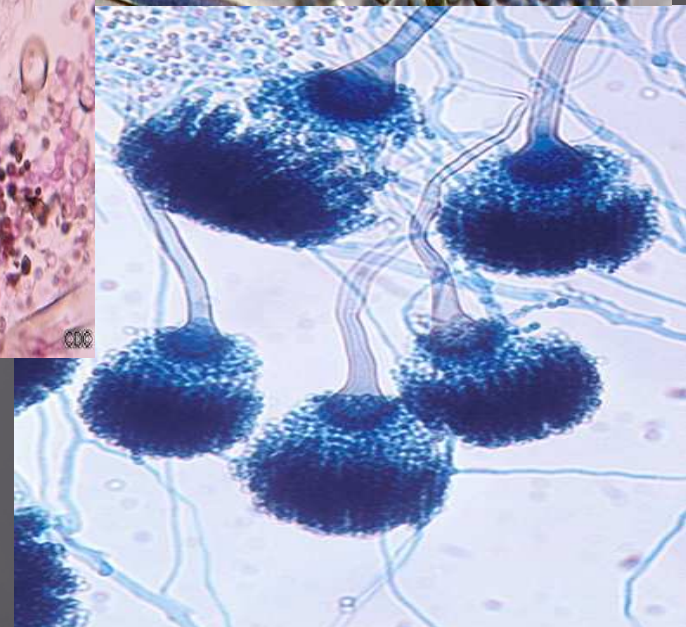
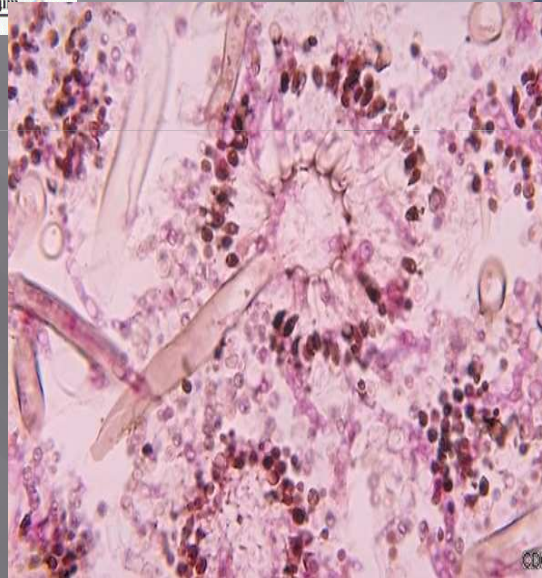
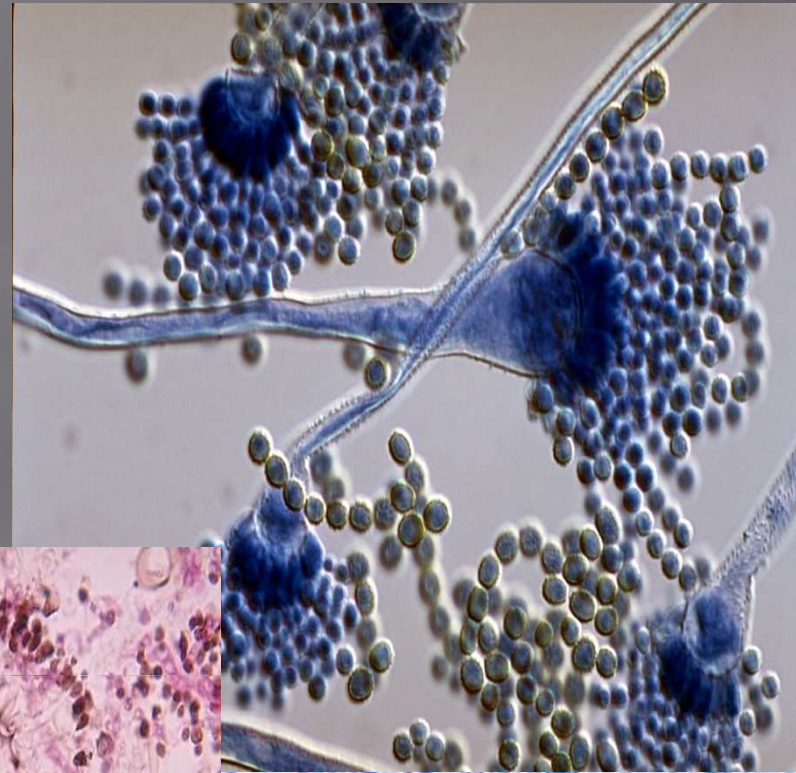
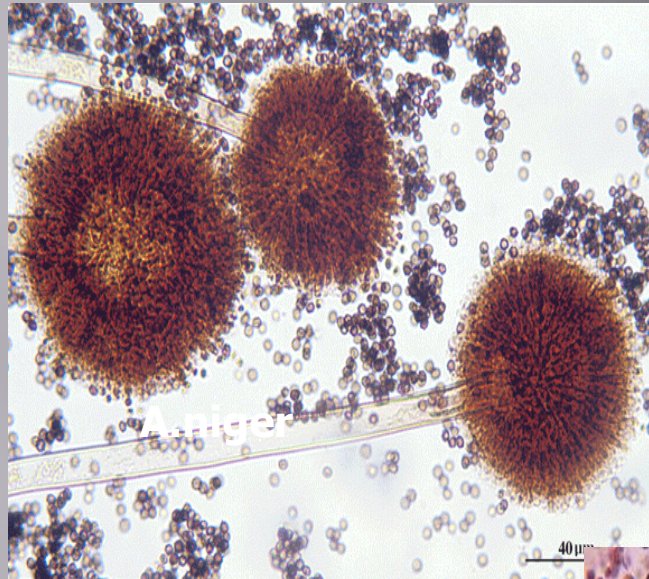
- ◉ DEO NORMALNE MIKROFLORE DIGESTIVNOG TRAKTA 30-50% LJUDI.
- ◉ VEĆINA INFEKCIJA SU ENDOGENE.
- ◉ Candida spp. su izolovane sa ruku 15-54% zdravstvenih radnika koji rade u ICU.
- ◉ **PRANJE RUKU I PREDMETA.**



# Profilaksa infekcije sa *Aspergillus-om*

- Ubikvitaran mikroorganizam (vazduh, prašina, tlo, biljke u raspadanju, zidovi...)
- Infekcija: inhalacija spora (pluća, sinusi)
- KOLONIZACIJA ŠUPLJINA U PLUĆIMA U BOLESNIKA S PRETHODNOM HRONIČNOM BOLESTI PLUĆA





# Profilaksa IGI, *ECIL3 - 2009*

- Bolesnici sa AL – indukciono lečenje
  - **Posakonazol** 200 mg p.o. X3
  - **Flukonazol** 50-400 mg x1 p.o.
  - **Itrakonazol** oralno sol. 2.5 mg/kg TT x2
  - **Aerosol Amph B + Flukonazol**
  - **Kandini**





- Primena profilakse Azolima doprinela je do **promene u epidemiologiji GI** - od *Candida albicans* ka drugim sojevima Candide ili Aspergilusu ili drugim filamentoznim gljivama.
- **Incidenca infekcije Candidom je stabilna ili u opadanju** ali incidenca infekcija **plesnima je u porastu** i glavna su pretnja bolesnicima sa AL (neutropenija, monocitopenija, nizak broj CD4+ limfocita - regulatora pulmonalne inflamacije, primena kortikosteroida i sl.).
- **Zbog profilakse** veća učestalost ranije retkih uzročnika, Trichosporon, **Fusarium**.
- Veća upotreba antimikotika dovodi do **razvoja rezistencije** gljiva na antimikotike.
- **“Iron overload”** je faktor rizika za infekcije Zigomicetama.

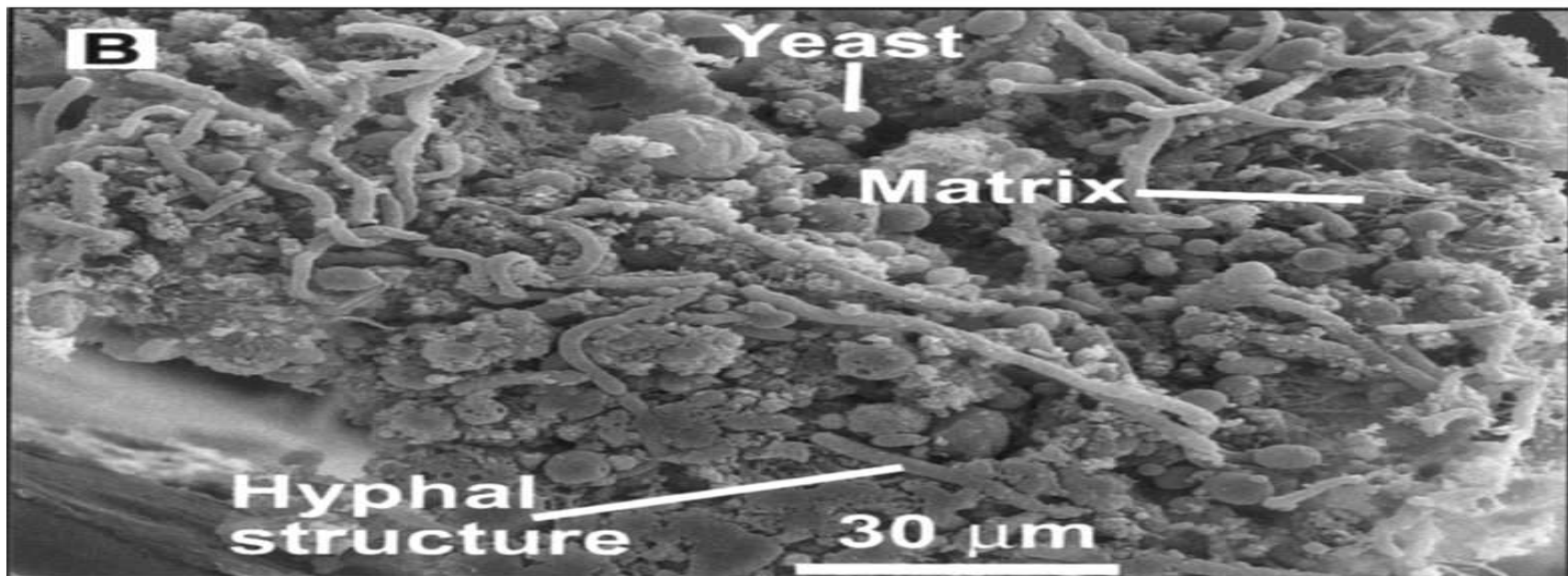
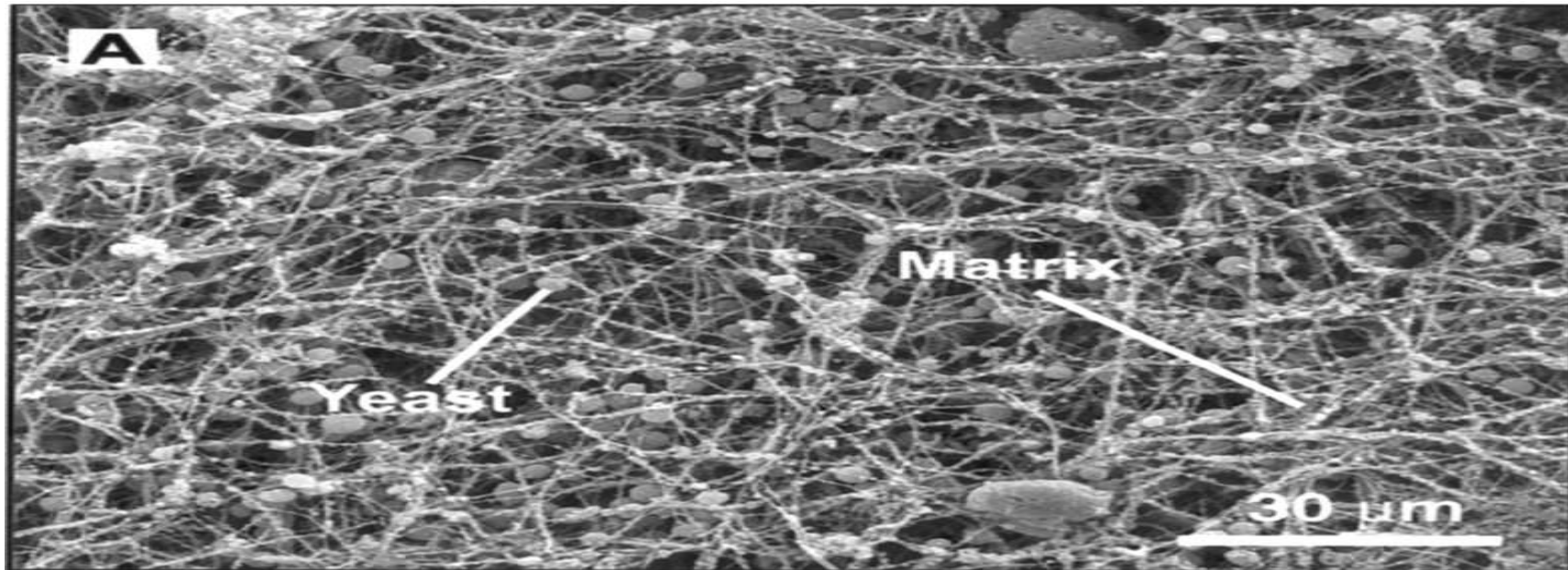


# Profilaksa IGI

- Profilaksa IGI je značajan napredak u postupku bolesnika koji nose veliki rizik za IGI.
- Prepoznavanje faktora rizika u imunokompromitovanih bolesnika i primena profilakse je od znatne koristi.
- Selekcija profilaktičkih lekova zavisi od oboljenja, sredine i mogućnosti primene leka (način davanja - oralno ili i.v., cene leka, negativnih dejstava leka i sl).



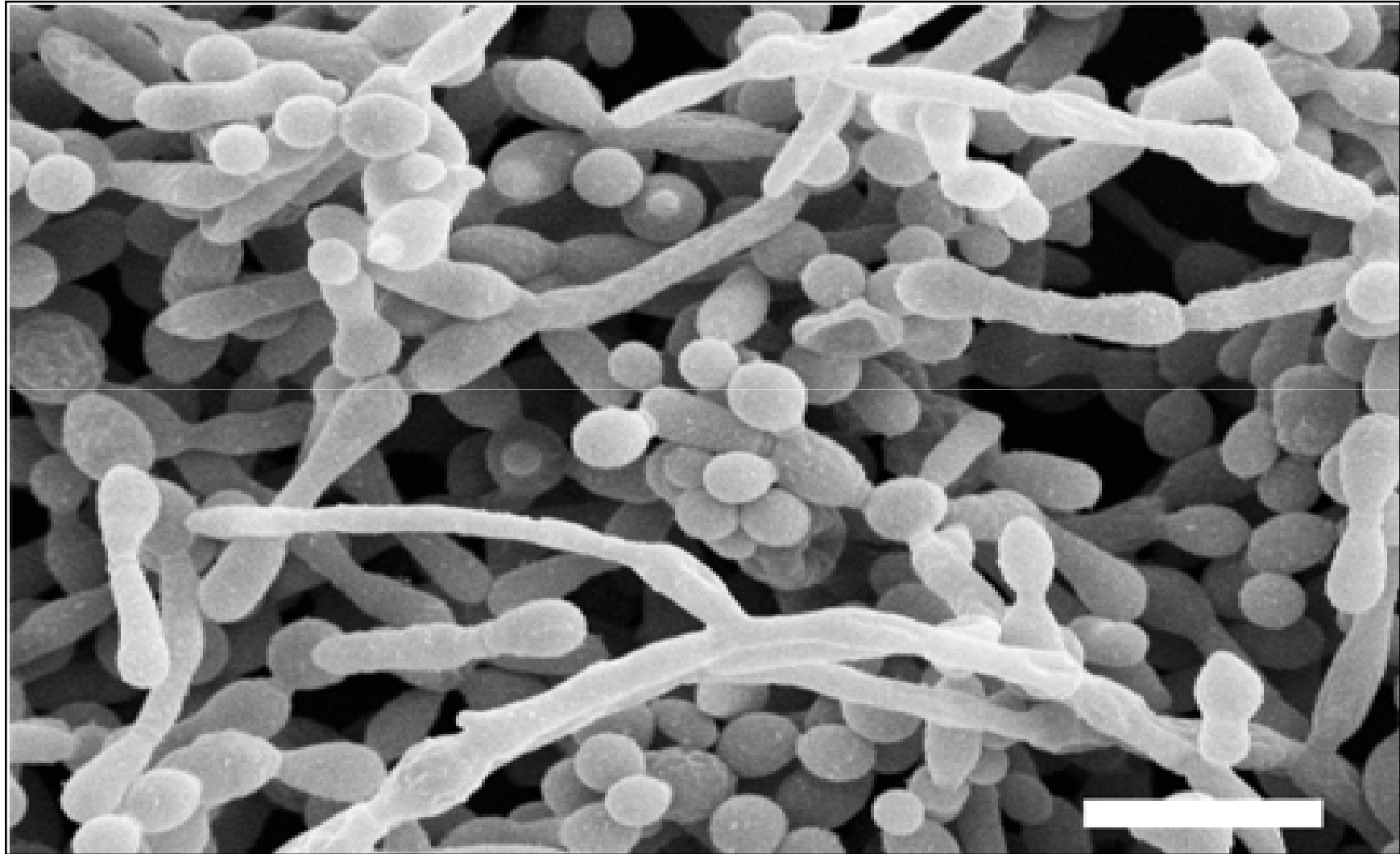




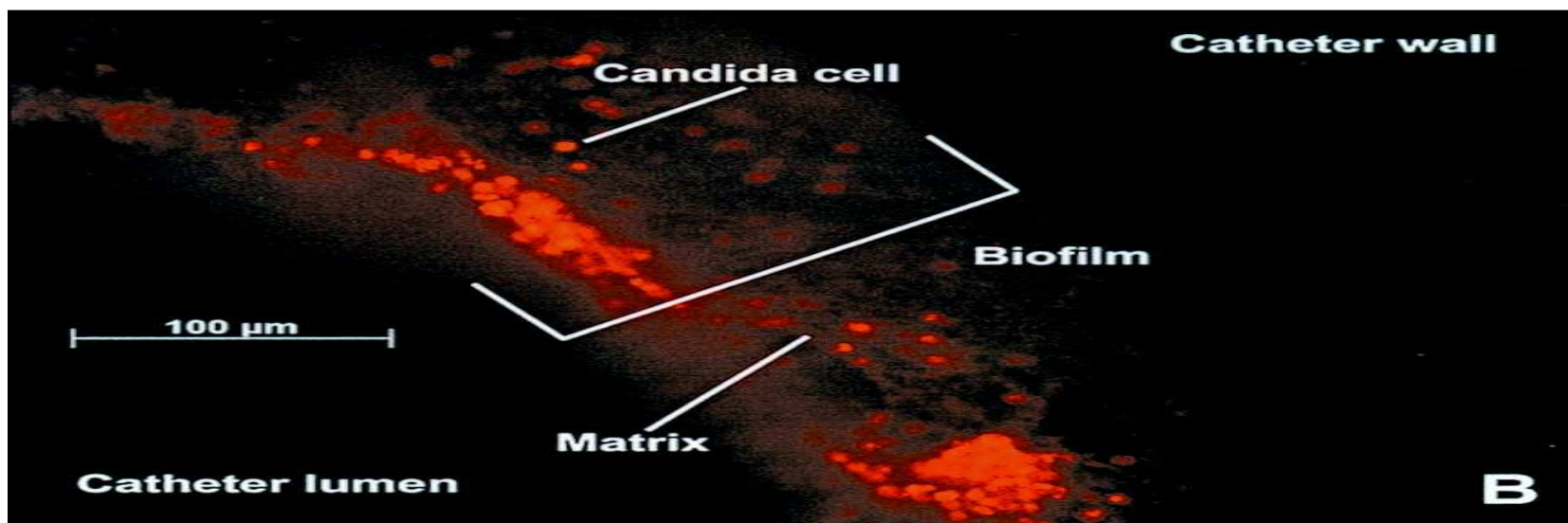
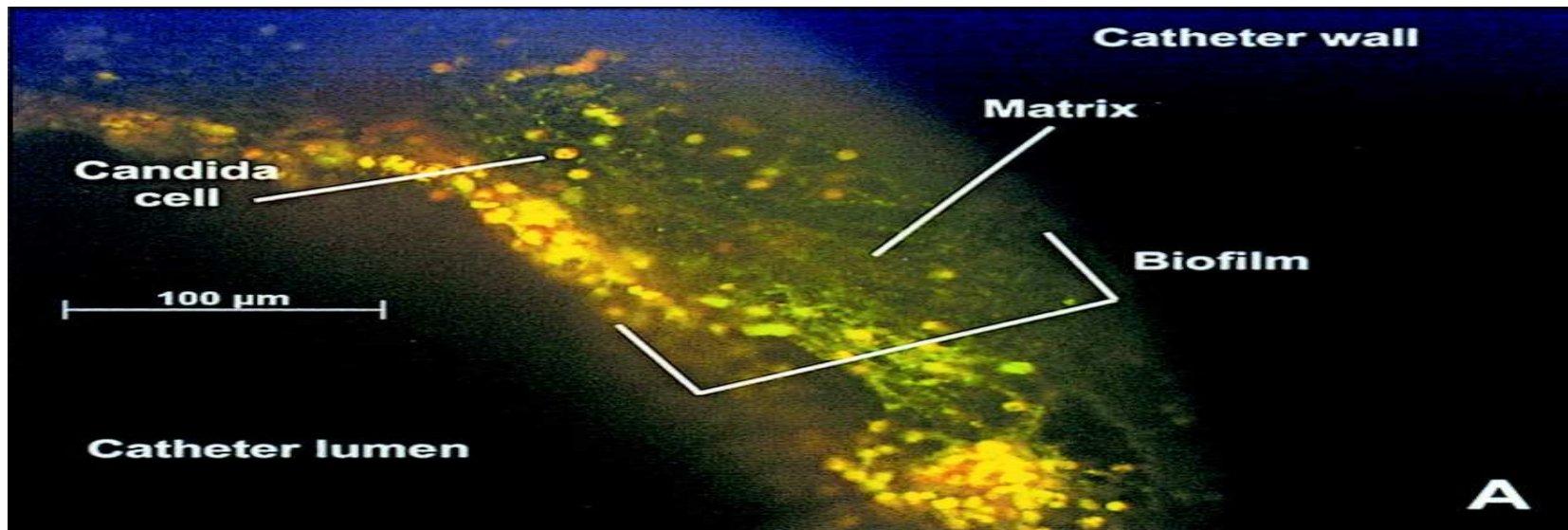
**Antibiotici, kateterizacija i drugi predisponirajući faktori povećavaju kolonizaciju i stvaranje biofilma**



## Biofilm *C. albicans* (vide se hife i pseudohife)



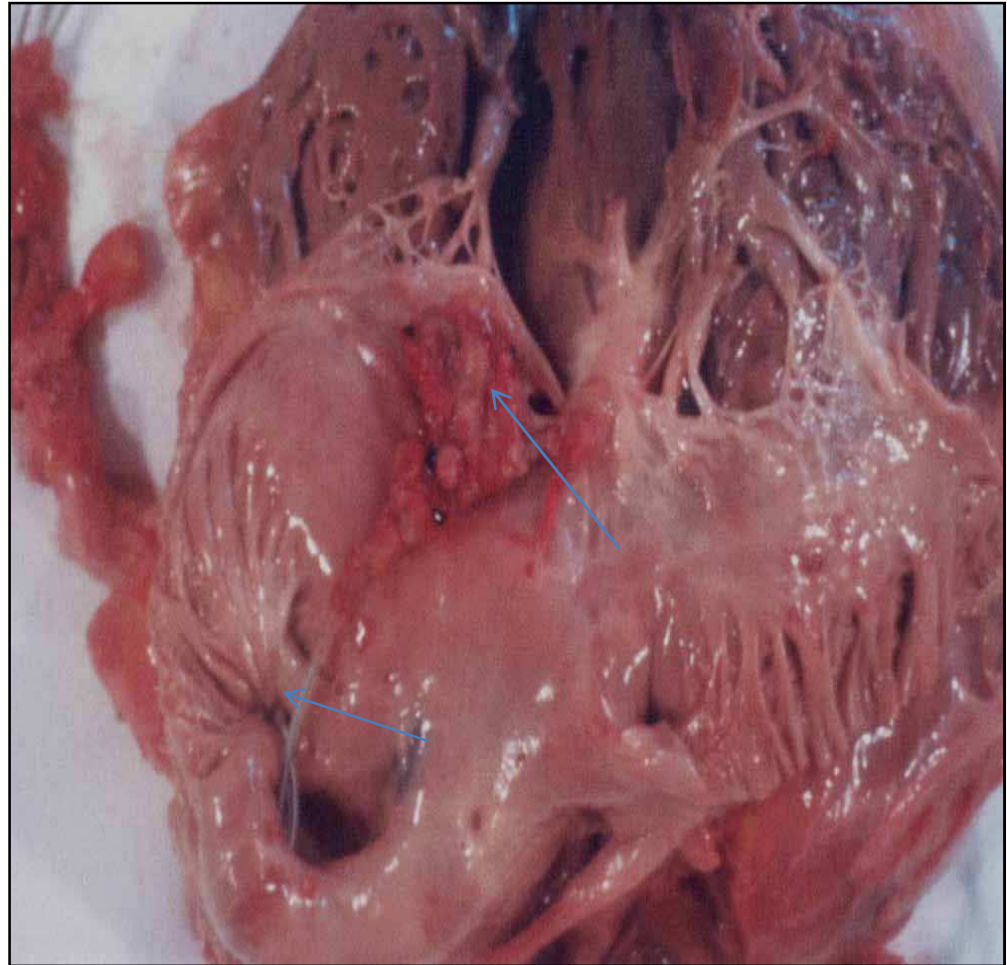
# Biofilm Candidae u kateteru





# Biofilms i *Candida parapsilosis*

- Druga najčešća vrsta u krvi, na kateterima i zbog primanja rastvora glukoze.
- Uzrokuje biofilm koji zahteva odstranjenje kateter , pošto antifungalni lekovi ne mogu da odstrane biofilm.



Inficirana valvula



- Incidenca invazivnih gljivičnih infekcija je u porastu.
- I dalje postoje dijagnostički problemi.
- U porastu je zamena osetljivih sa rezistentnim sojevima.
- Povećana upotreba profilakse i empirijske antigljivične terapije.
- **Cena lekova i cena hospitalnog lečenja visoka.**



# Indirektna cena lečenja

- Dodatni dani hospitalizacije (kandidemija) 15-36 dana.
- Ekstra cena za svakog bolesnika sa aspergilozom \$62.500 (£35.000)

*Podaci za 1999. u SAD*



# ZAKLJUČAK

- ◉ Kritičan momenat je pronalazak najboljeg dijagnostičkog sredstva kojim će se kombinovati najveća specifičnost i osetljivost testa sa jeftinom tehnologijom.
- ◉ Korist od rane dijagnoze je smanjen mortalitet od IGI.
- ◉ Da li će vakcina na prototipske antigene gljiva doprineti borbi protiv invazivnih mikoza?





**HVALA NA PAŽNJI**







## CASE REPORT

# Hepatosplenic candidiasis after neutropenic phase of acute leukaemia

M Čolović<sup>1</sup>, V Lazarević<sup>1</sup>, R Čolović<sup>2</sup>, G Janković<sup>1</sup>, N Suvajdžić<sup>1</sup>, A Bogdanović<sup>1</sup> and J Bila<sup>1</sup>

