

CANDIDA ALBICANS ÎN ETIOLOGIA AFECȚIUNILOR RESPIRATORII

Adriana Turculeanu*, Carmen Avramescu*, Maria Bălășoiu*, Aurelia Enescu**

REZUMAT

Etiologia fungică a unor afecțiuni este o realitate din ce în ce mai frecventă în practica medicală, favorizată de consumul excesiv de antibiotice, de multe ori inadecvate afecțiunii prezentate de bolnav și luate în doze excesive, de „abuzul” de corticoizi, la care se adaugă incidența mare a bolilor grave (neoplazii, infecții cu HIV, diabet) care necesită terapii agresive sau terapii asociate și care pot determina scăderea rezistenței generale a organismului, cu posibilitatea exacerbării unor fungi condiționat patogeni, precum Candida.

Pornind de la aceste premize ne-am propus studiul incidenței afecțiunilor de căi respiratorii având Candida albicans drept agent etiologic, precum și studiul sensibilității acestora la antifungicele actuale în infecțiile de căi respiratorii (faringite, traheo-bronșice, bronșite, pneumonii).

S-au studiat 3155 probe biologice: exudate faringiene - 2645; spută - 390; secreții traheo-bronșice - 120. Dintre acestea 322 au fost pozitive pentru Candida albicans - 10,2%. Cea mai mare incidență a Candida albicans a fost observată la probele de spută (28,2%), urmată apoi de secrețiile traheo-bronșice (17,5%) și pe ultimul loc s-au aflat exudatele faringiene, pozitive doar în proporție de 4,83%.

În ceea ce privește spectrul de sensibilitate la antifungice: tulpinile de Candida albicans au fost sensibile la: Clotrimazol (322), Ketoconazol (322); moderat sensibile la Miconazol (128), Econazol (84), Amphotericină B (11) și rezistente la 5-Fluorocytosin - 322. În ceea ce privește Nistatinul, gama sensibilității Candida albicans la acest antifungic a fost variată: tulpini sensibile - 238, moderat sensibile - 47, rezistente - 37.

Cuvinte cheie: micoze, Candida albicans, infecții respiratorii, antifungice

Listă abrevieri: Ef-exudat faringian, S TBr - secreții traheo-bronșice; Sp - spută; S - sensibil; R - rezistent

Introducere

În concepția infecțioasă actuală, micozele profunde viscerale se încadrează în grupul mare al bolilor infecțioase (1, 2), ele nemaiputând fi considerate boli rare, deoarece gama manifestărilor clinice este foarte mare, iar incidența lor din ce în ce mai crescândă.

Sursa de infecție pentru fungii condiționat patogeni (Candida, Geotrichum, Actinomyces, Streptomyces) este de regulă endogenă (starea de purtător pe mucoase pentru Candida este evaluată între 50-70% la persoanele sănătoase), sursa exogenă fiind rareori discutată (8, 11).

ABSTRACT

Candida albicans in respiratory illness etiology

The fungus etiology of certain diseases a gradually more frequent reality in medical practice, favoured by excessive use of antibiotics, by numerous inadequate affections shown by the patient and taken into excessive doze, corticous „abuse”, to which we add high incidence of serious affections (neoplasys, HIV infections, diabetes) that need agresive or associated therapy and that can determine a decrease in general rezistance of the body, with the possibility of overdeveloping certain fungus that are petogenically conditioned, such as Candida.

Starting from this point we have proposed the study of the frequency of respiratory disease, with Candida albicans as etiologic agent, as well as the study of its sensitivity to the antifungus present in respiratory infections (faringitis, traheo-bronchitis, bronchitis, pneumonia).

We have studied 3155 biological samples: throat exudate - 2645; spit - 390; traheo-bronchic secretions: 120. From those 322 were positive for Candida albicans - 10,2%. The highest incidence of Candida albicans was observed in spit samples (28.2%), followed by traheo-bronchic secretions (17.5%) and on the last place throat exudate, only positive in 4.83% of the cases.

As far as the spectrum of sensitivity to antifungus: Candida albicans was sensitive to: Clotrimazol (322), Ketoconazol (322); moderately sensitive to Miconazol (128), Econazol (84), Amphotericină B (11) and rezistent to 5-Fluorocytosin - 322. In what Nistatin is concerned, the range of sensitivity of Candida albicans to this antifungus varied : sensitive - 238, moderately sensitive - 47, rezistent - 37.

Key words: micosys, Candida albicans, respiratory infections, antifungus.

Portajul se poate realiza la: nivelul cavității bucale (cea mai frecventă fiind Candida albicans, în special la copii), în intestinul uman, pe mucoasa respiratorie, pe mucoasa genitală.

Starea de purtător poate favoriza apariția manifestărilor localizate cu etiologie micotică (3), pentru ca acestea, la rândul lor, să constituie surse endogene pentru micozele profunde, sub acțiunea unor factori favorizanți ai exacerbării patogenității acestor fungi. Acești factori favorizanți țin: de organism (în general, scăderea puterii de apărare a organismului prin boli grave, acute sau cronice), de echilibrul ecologic microbial al cavității naturale afectate (tulburarea acestui echilibru, ce duce la lipsă de concurență bacteriană și secundar, creșterea

*Adriana Turculeanu, Carmen Avramescu, Maria Bălășoiu - Disciplina Microbiologie-Imunologie, UMF Craiova

**Aurelia Enescu - Disciplina Medicină de Urgență, UMF Craiova

patogenității fungilor endogeni), de anumite strategii terapeutice care au ca efecte secundare imunopresia locală și generală a organismului (7, 8, 11, 12, 15, 16).

Infecția cu fungi endogeni, în speță cu *Candida*, poate afecta tegumentele (3), mucoasele, țesutul subcutanat, dar și viscerele (plămân, rinichi, endocard), sau poate determina forme diseminate cu localizări secundare în alte organe (1, 2, 6, 8, 10, 12, 15).

Aparatul respirator poate fi locul de manifestare a unei micoze profunde produse în special de *Candida albicans* (1, 2, 7, 11, 12, 15).

Punctul de plecare pentru o astfel de afecțiune poate fi o stomatită micotică sau o angină micotică, infecția propagându-se la nivelul căilor respiratorii inferioare și plămâni, în condițiile existenței unor factori favorizanți.

Candidozele respiratorii pot fi: laringite, laringotraheite, laringotraheobronșite, bronșite, bronhopneumonii, pneumonii, pleurite, pleurezii (14). Aceste afecțiuni respiratorii pot fi: primare și secundare, acute sau cronice. Aceste candidoze respiratorii pot fi punct de plecare pentru micoze generalizate, septicemia candidozică fiind cea mai frecventă, deoarece *Candida* determină cel mai frecvent stare de purtător și infecții localizate. Bolnavii cu neoplasm pulmonar, tuberculoză pulmonară, stafilococii pulmonare sunt cel mai expuși unei astfel de complicații ce poate accelera evoluția spre exitus (7, 8, 11, 15, 16).

Premize și obiective

Etiologia fungică a unor afecțiuni este o realitate din ce în ce mai frecventă în practica medicală, favorizată, pe de o parte de consumul excesiv de antibiotice, de multe ori inadecvate afecțiunii prezentate de bolnav și luate în doze excesive (8), pe de altă parte de „abuzul” de corticoizi, la care se adaugă, incidența mare a bolilor invalidante grave (neoplazii, infecții cu HIV, diabet) (16) care necesită terapii agresive sau terapii asociate și care pot avea ca efect negativ scăderea rezistenței generale a organismului cu posibilitatea exacerbării unor fungi condiționat patogeni, din această categorie făcând parte și *Candida* (2, 7, 11, 12, 15).

Pornind de la aceste premize ne-am propus studiul incidenței afecțiunilor de căi respiratorii în care *Candida albicans* ar fi agentul etiologic (5), precum și studiul sensibilității acesteia la antifungicele actuale (8, 16) în infecțiile de căi respiratorii (faringite, traheo-bronșice, bronșite, pneumonii).

Material și metodă

Material

S-au studiat probe biologice (3155) provenind de la pacienți internați în diverse secții ale Spitalului de Urgență Craiova și din ambulatoriu pe perioada unui an (2004).

Probele biologice explorate au fost: exudate faringiene - 2645 probe; spută - 390 probe; secreții traheo-bronșice - 120 probe.

Metodă

Probele au fost recoltate în secțiile respective sau la punctul de recoltare al laboratorului (pentru probele din ambulatoriu) și prelucrate în 1-2 ore de la recoltare.

O primă etapă a constat din efectuarea unui preparat

proaspăt între lamă și lamelă din produsul recoltat și a unui preparat fixat și colorat albastru de metilen 1% sau Giemsa.

Preparatul proaspăt a evidențiat formațiuni ovale sau rotunde, cu perete subțire, unele înmugurite, asociate sau nu cu pseudomicelii, floră bacteriană, celule epiteliale (6, 8, 9, 10, 13).

Interpretarea aspectului pe preparat proaspăt s-a făcut ținând cont de numărul elementelor fungice descrise, de la numeroase la abundente pe un câmp microscopic.

Examinarea preparatului fixat și colorat a evidențiat pe lângă flora de asociație saprofită, celule epiteliale, leucocite și pseudomicelii cu extremități alungite, de dimensiuni variabile.

Pentru izolare s-a folosit mediul solid Sabouraud cu adaos de antibiotice și mediul lichid Sabouraud, medii incubate 24-72 ore la 37°C. Cultura a fost considerată pozitivă pentru *Candida albicans* când numărul coloniilor de *Candida albicans* a fost semnalat ca fiind de la numeroase la a se dezvolta în pânză.

Identificarea speciei *Candida albicans* s-a realizat pe baza (4, 5, 9, 10, 13):

- caracterelor de cultură: colonii rotunde, bombate, netede, umede, albe, cremoase, ocazional cu circumferința franjurată, dezvoltate în pânză;
- pe baza caracterelor morfologice evidențiate pe frotiu fixat și colorat Giemsa sau albastru de metilen 1%, efectuat din cultura dezvoltată pe mediul Sabouraud: blastoconidii ovale sau pseudomicelii cu ciorchini de blastoconidii în dreptul septurilor, uneori cu chlamidospori;
- caracterelor biochimice:
 - fermentarea zaharurilor - testul folosit fiind Candifast. *Candida albicans* asimilează glucoza, maltoza, zaharoza, galactoza, nu fermentează lactoza, rafinoza;
 - testul de filamentizare în ser: pozitiv numai pentru *Candida albicans* (*Candida albicans* formează tubi germinativi);
 - testul producerii de urează: negativ pentru *Candida albicans*.

După identificarea speciei *Candida albicans* s-a efectuat fungigrama (1, 2, 7, 8, 11, 12, 16) la fiecare tulpină izolată, fiind folosită metoda difuzimetrică - metoda în suprafață cu discuri (metoda Stewart), iar la o parte din specimene fungigrama tip Candifast.

Rezultate și discuții

a. Au fost analizate 3155 produse biologice și anume: 2645 probe de exudat faringian (Ef), 390 probe spută (Sp), 120 secreții traheo-bronșice (S TBr).

Din totalul probelor biologice examinate (3155), 322 dintre acestea au fost pozitive pentru *Candida albicans* - 10,2%. Cea mai mare incidență a *Candidei albicans* a fost observată la probele de spută (28,2%), urmată apoi de secrețiile traheo-bronșice (17,5%) și pe ultimul loc s-au aflat exudatele faringiene, pozitive doar în proporție de 4,83%.

Prezența *Candidei albicans* în produse patologice diferite denotă posibilitatea agresiunii diferitelor țesuturi de către *Candida* și faptul că medicul clinician trebuie să ia în considerare și etiologia candidozică a unor afecțiuni.

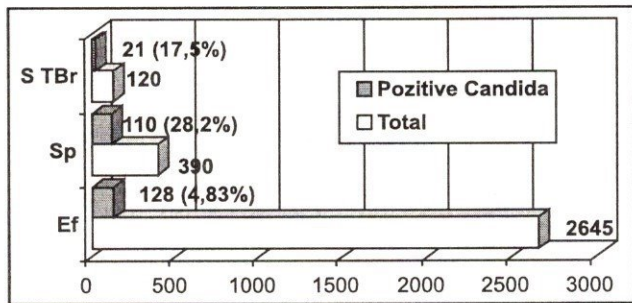


Fig. 1. Produse patologice examinate pentru prezența *Candida albicans*.

b. Incidența *Candida albicans* în probele biologice reprezentate de exudate faringiene, spute, secreții traheo-bronșice.

Din cele 2645 probe de exudat faringian examinate doar 128 au fost pozitive pentru *Candida albicans*, ceea ce reprezintă 4,83% (sub 5%).

Prezența *Candida albicans* în proporție redusă în exudatele faringiene nu exclude recomandarea de a se căuta și prezența acesteia în exudatele faringiene pentru că o candidoză oro-faringiană este greu de suportat de către pacient, mai ales când apare la sugar sau copilul mic; pe de altă parte prezența *Candida albicans* în faringele unor subiecți poate constitui o sursă de autoînsămânțare pentru o altă candidoză în același organism.

Frecvența *Candida albicans* în spută este de aproximativ 5 ori mai mare decât în cazul exudatului faringian - 110 probe. Procentul de 28,2% este un procent mare, prezența *Candida albicans* constatându-se la pacienți cu afecțiuni cronice respiratorii, care necesită terapie cu antibiotice sau/și corticoizi cu ocazia episoadelor acute și la care pot apare condiții pentru dezvoltarea *Candida*.

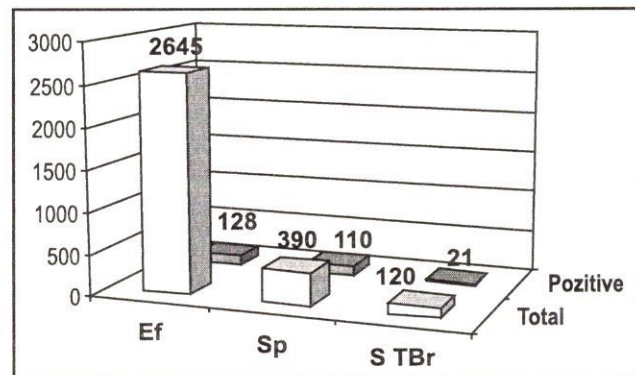


Fig. 2. Incidența *Candida albicans* în exudatele faringiene, spute, secreții traheo-bronșice

Candida albicans a fost prezentă în procent de 17,5% (21 de probe) în secrețiile traheo-bronșice, un procent destul de ridicat. Rămâne însă dificultatea recoltării acestor produse care se realizează prin bronhoscopie.

Cel mai mare procent de pozitivitate pentru *Candida albicans* s-a întâlnit în cazul sputei (28,2%), urmat apoi de secrețiile traheo-bronșice (17,5%) și în ultimul rând de exudatele faringiene (sub 5%). Explicația acestui fenomen este aceea că pacienții cu afecțiuni cronice utilizează frecvent și excesiv antibiotice și/sau corticoterapie la recomandarea

medicilor curanți sau recurg la autoterapie cu aceleași produse în episoadele acute sau astmatiforme ale bolilor cronice, la aceasta adăugându-se faptul că majoritatea acestor pacienți sunt fumători.

Antibioticele și/sau corticoterapia acționează ca factori de selecție pentru *Candida albicans* pentru că alterează echilibrul ecologic natural al cavităților respective; lipsa de concurență microbiană duce la creșterea patogenității fungilor endogeni (*Candida*).

c. Sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor de *Candida albicans* (fungigramă)

Setul de antibiotice folosit pentru testarea sensibilității *Candida albicans* a fost următorul: Nystatine, Amphotericină-B, Ketoconazole, Miconazole, 5-Fluorocytosine, Clotrimazole, Econazole.

Cele 322 tulpini de *Candida albicans* izolate au avut următorul spectru de sensibilitate:

- Sensibil (S) la Clotrimazol: 322, Ketoconazol: 322 și rezistent (R) la 5-Fluorocytosin: 322.

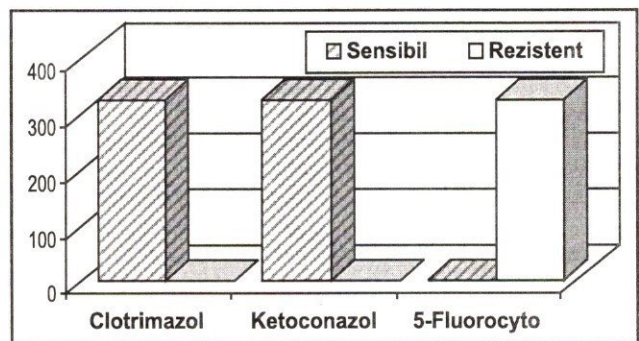


Fig. 3. Sensibilitatea și rezistența tulpinilor de *Candida albicans*

- Moderat sensibil la Miconazol: 128, Econazol: 84, Amphotericină-B: 110

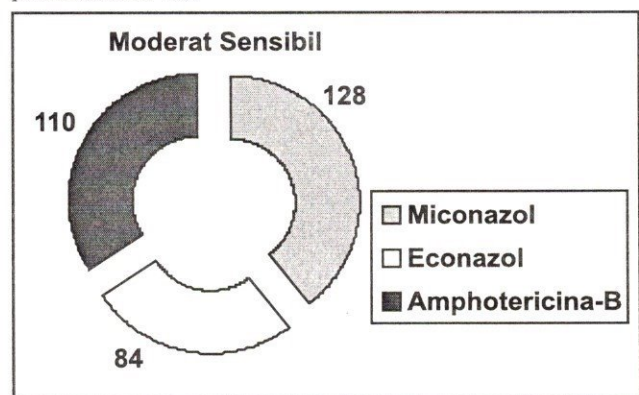


Fig. 4. Sensibilitatea „intermediară” a tulpinilor de *Candida albicans*

În ceea ce privește Nistatinul, gama sensibilității *Candida albicans* la acest antifungic a fost variată: tulpini sensibile - 238, tulpini moderat sensibile - 47, tulpini rezistente - 37.

CONCLUZII

- Infecțiile cu *Candida albicans* sunt prezente și diverse în patologia umană (dovadă prezența *Candida albicans* în toate produsele patologice examinate).

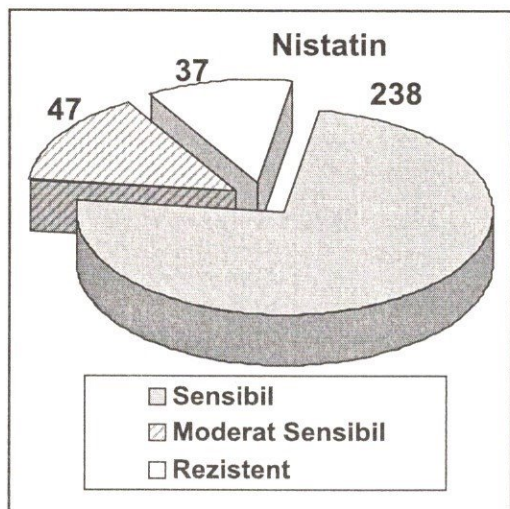


Fig. 5. Sensibilitatea *Candida albicans* la Nistatin

- La pacienți cu boli cronice, cu frecvente episoade de acutizare, care aproape permanent iau antibiotice sau corticoizi, se impune examinarea produselor lor patologice provenite de la nivel respirator și pentru prezența *Candida albicans*.

- Deși semnalată în procent redus (sub 5%) în exudatele faringiene *Candida albicans* trebuie căutată și în aceste produse, dată fiind posibilitatea producerii de către acest fung a stomatitelor candidozice, dar și a anginelor candidozice care deranjează pacientul și-l fac să ia antibiotice, ceea ce duce la inițierea unui cerc vicios, pentru că antibioticoterapia agravează simptomatologia și favorizează și dezvoltarea *Candida*, iar pe de altă parte este și total neeconomic pentru bolnav.

- Cele mai eficiente antifungice asupra *Candida albicans* au fost Clotrimazolul și Econazolul. 5-Fluorocytosina nu a fost eficientă asupra tulpinilor de *Candida albicans* izolate. În ceea ce privește Nistatinul, majoritatea tulpinilor izolate de *Candida albicans* au fost sensibile sau moderat sensibile, dar 37 dintre tulpini au fost rezistente.

- Dată fiind sensibilitatea variată la antifungice a tulpinilor de *Candida albicans* se impune efectuarea fungigramei în momentul identificării acesteia ca agent etiologic al unei entități clinice.

BIBLIOGRAFIE

1. Ajello L., Hay R. Y. : „Medical Microbiology”. vol.4, Topley and Wilson’s Microbiology, and Microbial Infections, 9-th end 1998, Arnold, London;
2. Buiuc D., Neagu M.: „Tratat de Microbiologie Clinică”. Ed. Medicală, București, 1999, 214-349, 925-942;
3. Buiuc, D., Dobrescu, A., Petrescu, Z., Macrinici, C., și colab.: „Trei cazuri de micoze cutanate: analiză și concluziile care se impun”, Bacteriol.Virusol.Parazirol.Epidemiol, 1995, 40:25;
4. Buiuc, D., Dobrescu, A., Petrescu, Z., Macrinici, C., și colab.: „Erori de diagnostic în micoze: consecințe, cauze, concluzii. Comunicare la al VII-lea Congres Național de Patologie Infecțioasă- Târgu-Mureș, 1995, Rev. Med. Farm(Tg. Mureș), 41, supliment 1:273;
5. Constantinescu, O.: „Metode și tehnici în micologie”, 1974, Edit. Ceres, București;
6. El-Din SS, Reynolds MT, Ashbee HR, Barton RC, Evans EGV. „An investigation into the pathogenesis of vulvovaginal candidosis”. Sex Transm Infect, 2001, 77: 179-183
7. Fromtling R. A. „Mycology, Manual of Clinical Microbiology”, 6-th edn, AMS Press, 1995, Washington D.C,
8. Golăescu, M.: Diagnosticul și tratamentul micozelor profunde, 1979, Edit. Med. , București;
9. Goodman, N.,L., Roberts, G.D., „Laboratory diagnosis of mycosis”, In Ajello L., Hay R.J., Topley and Wilson’s Microbiology, and Microbial Infections, 9-th end 1998, Arnold, London, vol.4, 75-87;
10. Jones JM, et al. „Laboratory diagnostic of invasive candidiasis”. Clin Biol Rev 1998, 3: 32-45;
11. Kujath, P.: „Mykosen in der operativen, Thieme, Stuttgart;
12. Kwon-Chung, J., Bennett, J.: „Medical Mycology”, Lea and Febiger, Philadelphia;
13. Metzger GD. „Laboratory diagnosis of vaginal infections”. Clinical Laboratory Science, 1998;11(1): 47-52;
14. Merz, W.G., Roberts, G. D.: „Detection and recovery of fungi from clinical specimena. In P.R.Murray, E.J.Baraon et al.(eds), Manual of clinical Microbiology, 6-th edn, ASM, Washington D.C.;
15. Rădulescu S, Meyer AE. „Parazitologie medicală”, Ed.All, Bucuresti, 1992
16. Romani L. „Host immune reactivity and antifungal chemotherapy: the power of being together”. J Chemother. 2001 Aug; 13(4): 347-53