

EXPERIENȚA CLINICII DE BOLI INFECȚIOASE – IASI ÎN INFECȚIILE FUNGICE SEVERE LA PERSOANELE FĂRĂ INFECȚIE HIV (STUDIUL PE O PERIOADĂ DE PATRU ANI)

Andra Teodor, Laura Ghibu, Carmen Dorobăț, D. Teodor, Codrina Bejan, V. Luca

Clinica de Boli Infecțioase – Iași

Cuvinte cheie

Infecție fungică severă, factori de risc, sensibilitate la antifungice

OBIECTIVE - Evaluarea aspectelor etiologice, particularităților clinice și a posibilităților de diagnostic și tratament la bolnavii cu infecții fungice severe aflați în evidența Clinicii de Boli Infecțioase – Iași. **MATERIAL ȘI METODĂ** – S-a realizat un studiu retrospectiv în care s-au inclus toți bolnavii diagnosticați cu infecție fungică severă, internați în Clinica de Boli Infecțioase – Iași în perioada 2004-2007. **REZULTATE** – S-au înregistrat 29 pacienți (vârsta mediană – 65 ani). Factorii de risc pentru infecție fungică severă au fost: patologii asociate (afectare neurologică majoră – 14 cazuri, insuficiență renală – 6 cazuri, diabet zaharat – 4 cazuri, ciroză hepatică – 3 cazuri, afectare pulmonară cronică – 2 cazuri, pancitopenie – 2 cazuri), manevre medicale invazive (sondaj vezical – 19 cazuri, hemodializă – 3 cazuri, cateterizare venoasă centrală – 3 cazuri). Izolarea fungilor s-a efectuat prin urocultură – 19 cazuri, hemocultură – 5 cazuri, cultura din aspirat traheal – 5 cazuri. Specia cel mai frecvent izolată a fost *Candida albicans* (18 cazuri). În 4 cazuri cu sepsis, *Candida* s-a asociat cu *Staphylococcus aureus*. Antifungigrama a obiectivat un caz de rezistență la Flucitozină și un caz de sensibilitate intermediară la Itraconazol. Terapia antifungică s-a efectuat în principal cu fluconazol (17 cazuri). S-au înregistrat 6 decese. **CONCLUZII** - Comparativ cu anii precedenți, infecția fungică severă a crescut ca incidență concomitent cu amplificarea riscului. Nu s-au înregistrat modificări semnificative în spectrul etiologic și al sensibilității la antifungice.

Keywords

severe fungal infection, risk factor, antifungal susceptibility

The experience in hospital of infectious diseases – Iasi in severe fungal infections at persons HIV- noninfected (study for four years period)

OBJECTIF – To evaluate clinical and ethiological aspects, diagnosis and treatment possibilities at patients hospitalised with severe fungal infections in Clinic of Infectious Diseases – Iasi. **MATERIAL AND METHODS** – Retrospective study between 2004 – 2007 included all patients with severe fungal infection admitted in Clinic of Infectious Diseases. **RESULTS** – 29 patients (median age – 65 years). Risk factors for invasive fungal infection were: associated clinical entities (neurological pathologies – 14, renal failure - 6, diabetes – 4, cirrosis – 3, respiratory conditions – 2, pancitopeny – 2) and medical procedures (urinary catheter – 19, central intravenous catheter – 3, hemodialysis – 3). Fungal species were isolated from uroculture - 19, hemoculture - 5, culture of tracheal aspirate - 5. The most frequent specie was *Candida albicans* – 18 cases. In 4 cases of sepsis, *Candida* was associated with *S. aureus*. Antifungal testing identified resistance at Flucitosine (1 case) and intermediary susceptibility at Itraconasol (1 case). Fluconasol was preferred in therapy – 17 cases. In evolution 6 deces. **CONCLUSIONS** – Severe fungal infection has an increasing incidence in our hospital in the same time with increasing risk. We didn't observe significant changes in ethiology and antifungal susceptibility.

Introducere

În pofda asimilării unor măsuri generale de prevenție și de utilizare a chimioprofilaxiei antifungice, clinicienii se confruntă în ultimii 20 ani cu o incidență crescută a infecțiilor fungice, atât superficiale cât și invazive. Acest fenomen multifactorial este legat de progresele tehnologiei medicale și de noile opțiuni terapeutice. Utilizarea pe scară largă a profilaxiei cu quinolone în neoplaziile la pacienții neutropenici, accesul nelimitat la agenții antibacterieni au eliminat virtual decesul precoce în sepsisul bacterian, permițând colonizarea fungică și plasarea pacienților în riscul de a dezvolta infecții fungice invazive severe. Manevrelor medicale au devenit mai invazive și mai agresive. Întreruperea barierelor anatomice prin instalarea cateterelor intravenoase, reacții gazdă contra greșă, chirurgie abdominală, arsuri extinse, permite fungilor să colonizeze situsuri normale sterile ale organismului. Populația vulnerabilă este în continuă creștere, ca rezultat al utilizării crescute a medicamentelor imunodepresive, prevenția și tratamentul în domeniul transplantelor, terapia citotoxică, creșterea supraviețuirii prematurilor, disponibilitatea tehnicilor moderne de menținere în viață.

Din nefericire, rata mortalității în infecțiile fungice sistemice rămâne ridicată. O explicație rezidă din faptul că diagnosticul precoce este dificil, identificarea agentului etiologic necesită metode laborioase și desfășurate pe intervale lungi de timp inadecvate evoluției acestei patologii severe. Concomitent, clinicianul se confruntă cu limitele arsenalului terapeutic antifungic actual.

Progresele în dezvoltarea noilor antifungice sunt întârziate față de cercetarea agenților antibacterieni cel puțin din două motive. În primul rând, înainte de era infecției HIV, riscul apariției infecției fungice era atât de scăzut, încât nu stârnea interesul unei cercetări extensive în industria farmaceutică. În al doilea rând, aparenta absență a țintelor fungice pentru substanțe înalt selective din alte celule eucariote, prejudiciază sinteza și dezvoltarea unor compuși noi.

Obiective

Evaluarea aspectelor etiologice, particularităților clinice și a posibilităților de diagnostic și tratament la bolnavii cu infecții fungice severe aflați în evidența Clinicii de Boli Infecțioase – Iași.

Material și metodă

S-a realizat un studiu retrospectiv în care s-au inclus toți bolnavii diagnosticați cu infecție fungică severă, internați în Clinica de Boli Infecțioase – Iași în perioada 2004-2007. S-au înregistrat date demografice, comorbidități, localizările infecției, diagnosticul de laborator (în funcție de tipul de produs patologic, agent etiologic, sensibilitate la antifungice determinată prin metoda API), scheme de tratament etiologic.

Rezultate

În perioada studiată, s-au înregistrat 29 bolnavi diagnosticați cu infecție fungică severă (sex masculin – 21 cazuri), cu vârste cuprinse între 8 luni și 78 ani (vârsta mediană – 65 ani). (tabel I)

Vârsta (ani)	0-1	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80
Nr. cazuri	1	2	2	2	4	10	8

Tabel I Distribuția pe grupe de vârstă

Toți pacienții au provenit din alte servicii medicale, prezentând patologii subiacente de importanță majoră. (tabel II)

Comorbiditate	Nr. Cazuri
Suferință neurologică	14
Insuficiență renală cronică	6
Etilism cronic	6
Hipertensiune arterială stadiul III	6
Diabet zaharat tip I sau II dezechilibrat	4
Ciroză hepatică	3
Suferință pulmonară cronică	2
Pancitopenie	2

Tabel II Patologia asociată infecției fungice în lotul studiat

La bolnavii cu afectare neurologică, s-au înregistrat: tetra/para/hemiplegie consecutiv: accidente vasculare cerebrale, fractură cominutivă de corpi vertebrali sau traumatisme cranio-cerebrale recente, tumori cerebrale operate. Dintre cazurile cu insuficiență renală cronică, 3 necesitau hemodializă. Ciroya hepatică a fost decompensată mixt în toate cazurile, iar patologia respiratorie cronică a inclus boala pulmonară obstructivă cronică și

bronșiectazie.

Identificarea agentului etiologic s-a efectuat prin examen microscopic direct și cultură din urină, aspirat bronșic, sânge periferic, materii fecale. (tabel III)

Produs patologic	Specie	Nr. cazuri
Urocultură	<i>Candida albicans</i>	11
	<i>Candida spp</i>	5
	<i>Candida tropicalis</i>	2
	<i>Candida famata</i>	1
Hemocultură	<i>Candida albicans</i>	2
	<i>Candida glabrata</i>	1
	<i>Candida parapsilosis</i>	1
	<i>Candida kefyr</i>	1
Cultură din aspirat bronșic	<i>Candida albicans</i>	4
	<i>Aspergillus spp</i>	1
Coprocultură	<i>Candida albicans</i>	1

Tabel III Tipuri de izolate în funcție de produsul patologic

Astfel, în 19 cazuri a fost obiectivată etiologia fungică a infecției urinare pe sondă à demeure. Bronhopneumonia fungică a fost documentată la 5 bolnavi prin examen radiologic și prin cultura aspiratului bronșic. Infecția sistemică fungică a fost decelată în 5 cazuri din care 3 au necesitat instalarea unui cateter venos central. În 4 cazuri s-a stabilit diagnosticul de sepsis de etiologie mixtă, și anume: *Candida albicans* + *Staphylococcus aureus* (2 cazuri), *Candida parapsilosis* + *Staphylococcus aureus* (1 caz), *Candida kefyr* + *Staphylococcus aureus* (1 caz).

Antifungigrama efectuată în 10 cazuri a decelat într-un caz rezistență la Flucitozină (*Candida famata*) și într-un caz sensibilitate intermediară la Itraconazol (*Candida tropicalis*). (tabel IV)

Ex. microbiologic	Specie	Nr. cazuri	Antifungic							
			Amfotericina B	Fluconazol	Itraconazol	Flucitozina	Nistatin	Miconazol	Ketoconazol	Econazol
Urocultură	<i>C. albicans</i>	4	S	S	S	S	-	-	-	-
	<i>C. famata</i>	1	S	S	S	R	-	-	-	-
	<i>C. tropicalis</i>	1	S	S	I	S	-	-	-	-
	<i>C. tropicalis</i>	1	S	S	S	S	-	-	-	-
Hemocultură	<i>C. glabrata</i>	1	S	S	S	S	-	-	-	-
	<i>C. parapsilosis</i>	1	S	-	-	S	S	S	S	-
	<i>C. kefyr</i>	1	S	-	-	S	-	S	S	S

Tabel IV Sensibilitatea izolatelor la antifungice (S – sensibil, R – rezistent, I – intermediar)

Schemele de tratament au inclus Fluconazol (150 mg) pe o durată de 5 -19 zile (17 cazuri), Voriconazol (100 mg) pe o durată de 6 – 12 zile (4 cazuri), Miconazol (400 mg) pe o durată cuprinsă în intervalul 7 -20 zile (3 cazuri), Caspofungin (70 mg), timp de 16 zile (în cazul cu aspergilloză pulmonară).

Evoluția a fost favorabilă în 23 cazuri, înregistrându-se 6 decese.

Discuții

În studiul nostru, infecția fungică severă s-a înregistrat predominant la sexul masculin și la vârsta > 60 ani. Dintre factorii de risc au predominat suferința neurologică majoră (14 cazuri) care a necesitat măsuri de îngrijire invazive și de lungă durată (inclusiv antibioterapie pentru infecții urinare recidivante pe sonde a demeure, escare multiple și profunde, catetere intravenoase și spitalizare în servicii diferite). O mențiune aparte se impune în cazul bolnavilor cu insuficiență renală cronică, având în vedere că ½ dintre aceștia au necesitat hemodializă.

Factorii de risc înregistrați în lotul studiat se regăsesc și în studii internaționale recente (1, 2).

În privința diagnosticului de laborator, cu toate dificultățile tehnice cu care ne confruntăm, s-a reușit izolarea agenților etiologici în toate cazurile studiate. Astfel, a fost posibil prin examen microscopic direct și cultură, să izolăm și să identificăm fungii implicați, din urină (19 cazuri), sânge periferic (5 cazuri), aspirat traheal (5 cazuri). Astfel, s-a izolat preponderent *Candida spp* – 28 cazuri, din care *Candida albicans* – 18 cazuri. De semnalat este și asocierea infecției fungice cu infecția bacteriană (*S. aureus*) în 4 cazuri.

În privința comportamentului față de antifungice

(testat prin metoda API), s-au obiectivat doar două cazuri de modificare a sensibilității: rezistență la Flucitozină, respectiv sensibilitate intermediară la Itraconazol. (3,4) În contextul etiologic și al sensibilității la antifungice, schemele terapeutice au inclus în principal Fluconazol (17 cazuri), restul cazurilor fiind tratate cu alți derivați azolici și equinocandine (Caspofungin). (5,6)

În studiul de față, în majoritatea cazurilor, infecția a avut o evoluție favorabilă spre vindecare, înregistrându-se numai 6 decese care au fost cauzate de patologia subiacentă gravă. În privința aprecierii evoluției infecției fungice la aceste cazuri, lipsesc datele complete având în vedere că nu s-au efectuat investigații microbiologice postmortem.

Incidența crescută a infecțiilor fungice severe superficiale sau profunde, necesită un proces de educație continuă privind aspectele microbiologice, epidemiologice și patogenice cu scopul de a obține avantajul unor opțiuni eficiente de prevenție și de tratament. Este necesară o supraveghere locală continuă în termenii monitorizării agenților etiologici cu referire în special la frecvența lor și la tendințele de modificare a sensibilității la antifungice. Prognosticul acestor pacienți depinde de stabilirea precoce a diagnosticului și de inițierea promptă a tratamentului adecvat

Concluzii

Comparativ cu anii precedenți, infecția fungică severă a crescut ca incidență concomitent cu amplificarea riscului. Nu s-au înregistrat modificări semnificative în spectrul etiologic și al sensibilității la antifungice.

Bibliografie

1. **Maertens JA** – History of the development of azole derivatives. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (Suppl 1):1-10
2. **Cuenca-Estrella M, Arendrup MC, Chryssanthou E, Dannaoui E, Lass-Flörl C, Sandven P, Velegriaki A, Rodriguez JL** - Tudela and the AFST Subcommittee of EUCAST - Multicentre determination of quality control strain and quality control ranges for antifungal susceptibility testing of yeasts and filamentous fungi using the methods of the Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (AFST-EUCAST). *Clin Infect Dis* 2007; 10: 1018-22
3. **Loeffler J, Stevens DA** – Antifungal drug resistance. *Clin Infect Dis* 2003;36 (suppl 1): s31-41
4. **Dismukes WE** – Introduction to antifungal drugs. *Clin Infect Dis* 2000;30:653-57
5. **Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD et al** – Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000;30:662-78
6. **Castagnola E, Machetti M, Bucci B et al** – Antifungal prophylaxis with azole derivatives. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (Suppl 1): 86-95