

Zigomicete/mukormicete i retke gljive uzročnici invazivnih infekcija kod dece

Miloš Kuzmanović
Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije
„Dr Vukan Čupić”
Beograd

Značaj objavljenih rezultata retkih gljivičnih infekcija

- Najviše prikaza bolesnika
- Serije bolesnika analiziraju manji broj epizoda u poređenju sa češćim izazivačima
- Bolesnici su heterogeni po uzrastu, faktorima rizika, i načinima lečenja
- Značajna učestalost kod osoba sa očuvanim imunitetom

Značaj autopsija u prikupljanju validnih epidemioloških podataka

- Trend ka smanjenom broju autopsija u svetu
- Značajno za kontrolu kvaliteta dijagnostike i lečenja, kao i prikupljanje validnih epidemioloških podataka
- Optimalnim se smatra zastupljenost autopsija 30 - 40%

Rezultati analize autopsija

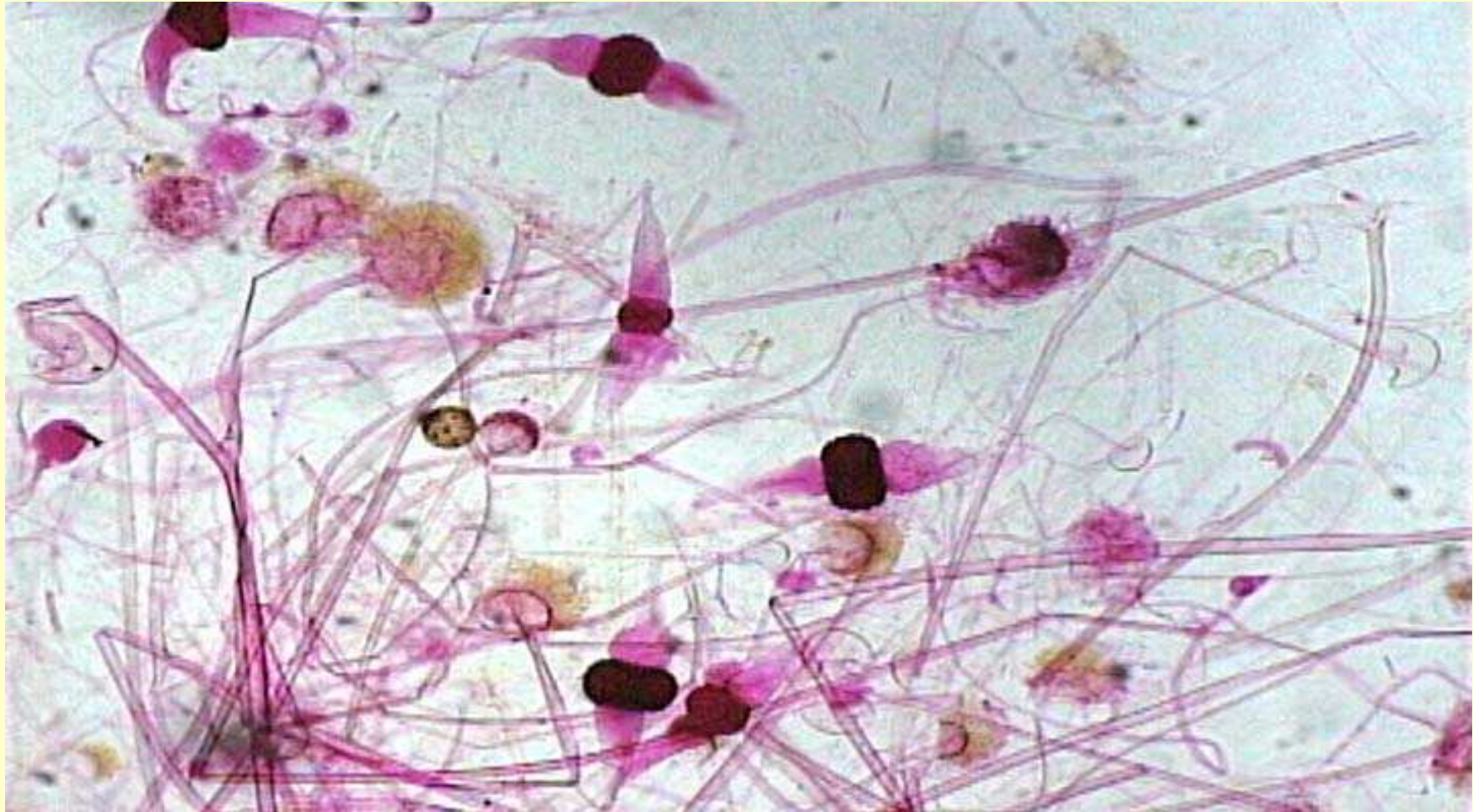
- Kod 20-30% bolesnika nalaze se lezije/stanja koja nisu detektovana pre smrti
- **7/28 (25%) obdukovanih pedijatrijskih onkoloških bolesnika imalo je nalaz klase I (Koszyca, 1993)**
- Jandrljic, 1995. Značajno veća učestalost IFI postmortem kod hematoloških bolesnika

Jedno od rešenja je centralno prikupljanje podataka

- TRANSNET – USA 26 centara koji se bave transplantacijom
- Porast učestalosti infekcija Zigomicetama

2001	1.7/1000
2004	6.27/1000 (vorikonazol)

Zygomycete



Taksonomija Zygomyceta

- Red *Mucorales* – invazivne infekcije koje se odlikuju angionvazijom
- Red *Entomophthorales* – ređi izazivači infekcija, ograničene na tropska područja, najčešće izazivaju infekcije kože i potkožnog tkiva

Učestalost zavisi od ...

- Sezonskih varijacija – najčešće su u periodu Avgust – Novembar
- Infekcije retkim sojevima su povezane sa kataklizmama

Synecephalstrum racemosum Uragan Katarina

Apophysomyces elegans Cunami

Načini prenošenja Zigomikoza

- Vazduh
- Kaše od žitarica
- Alkohlna pića nastala vrenjem kukuruza
- Biljni i homeopatski lekovi



Za razliku od drugih filamentoznih gljiva...

Zygomycete mogu da izazovu infekcije kod
značajnog broja imunokompetentnih osoba
sa heterogenim faktorima rizika

Meningoencephalitis caused by a zygomycete fungus (*Basidiobolus*) associated with septic shock in an **immunocompetent patient**: 1-year follow-up after treatment.

Auxiliadora-Martins M, Alkmim-Teixeira GC, Machado-Viana J, Nicolini EA, Martins-Filho OA, Bellissimo-Rodrigues F, Carlotti CG Jr, Basile-Filho A. *Braz J Med Biol Res.* 2010 Aug;43(8):794-8. Epub 2010 Jul 23.

Cutaneous zygomycosis due to *Saksenaea vasiformis* in an **immunocompetent host**. Baradkar VP, Kumar S. *Indian J Dermatol.* 2009;54(4):382-4.

Primary gastrointestinal mucormycosis in an **immunocompetent person**. Shiva Prasad BN, Shenoy A, Nataraj KS. *J Postgrad Med.* 2008 Jul-Sep;54(3):211-3.

Primary zygomycosis of the pericardium in an **immunocompetent host**. Vaideeswar P, Pandit SP. *Mycoses.* 2007 May;50(3):232-4.

Facial reconstruction after mucormycosis in an **immunocompetent host**. Tidwell J, Higuera S, Hollier LH Jr. *Am J Otolaryngol.* 2005 Sep-Oct;26(5):333-6.

Paranasal sinus mucormycosis in an **immunocompetent host**: efficacy and safety of combination therapy with Liposomal Amphotericin B and adjuvant rHuGM-CSF. Mastroianni A. *Infez Med.* 2004 Dec;12(4):278-83.

Fatal gastrointestinal mucormycosis that invaded the postoperative abdominal wall wound in an **immunocompetent host**. Carr EJ, Scott P, Gradon JD. *Clin Infect Dis.* 1999 Oct;29(4):956-7. No abstract available.

Učestalost zigomikoza

- Nepoznata
- Prvi put opisana 1885 Paultauf
Roden et al 2005, Clin Infect Dis
- Analiza 929 bolesnika
- Analizirani su bolesnici od 1940.g.

Zygomycete

Faktori rizika

- Dijabetes
- Bez prepoznatog faktora rizika
- Imunokompromitovani bolesnici
- Helaciona terapija (deferoksamin)
- Opterećenje gvožđem
- Profilaksa/terapija vorikonazolom
- Marazam
- Intravenska zloupotreba opijata

U svim dekadama najčešće vezano za bolesnike sa dijabetesom

- Dijabetes melitus (20% DM tip I)
- DM tip I 48% bolesnika je imalo ketoacidozu
- 16% bolesnika zigomikoza se javila pre postavljanja dijagnoze dijabetesa

Patogeneza zigomiokoza kod bolesnika s dijabetesom

- **Acidoza – inhibira vezivanje gvožđa za transferin**
- Hiperglikemija nije faktor rizika
- **Hronična acidoza je faktor rizika:**
 - hronična bubrežna insuficijencija
 - hronično trovanje salicilatima
 - metilmalonska acidurija

Rinookulocerebralna zigomikoza

**Neophodna hitna primena dijagnostičkih
i terapijskih postupaka**

Klinička slika

Opšti simptomi infekcije

Sangvinolenta sekrecija iz nosa

Bol u projekciji sinusa

Nekrotična eshara u nosnim hodicima i na nepcu

Karakteristike zigomikoza kod dece

- prematuritet, dijabetes melitus tip I i kongenitalne metaboličke acidurije
- Veća učestalost Zygomikoza gastrointestinalnog trakta (20%) – nekrotišući gastroenteritis (NEC)
- Kod ovih bolesnika hirurška intervencija nije dovela do boljeg preživljavanja

Renalna zigomikoza kao uzrok akutne bubrežne insuficijencije

- 18 bolesnika 9-70 godina
- Slika pijelonefritisa ili brzoprogresivnog glomerulonefritisa
- 13/18 (72%) prethodno zdravi
- 1/18 imao AML
- 6/18 dijagnoza postavljena biopsijom
- 2/18 preživeli

Gupta KL, 1999

Faktor rizika – visoka koncentracija spora u okruženju ?

Zigomikoza gastrointestinalnog trakta

- Kod bolesnika u imunsupresiji prepoznata ante mortem kod 25% obolelih
- Nespecifičnaklinička slika, ishemija i perforacija creva

Infekcija Zygomycetama posle tetoviranja



Infekcija Zygomycetama posle povrede



Infekcije pluća Zygomycetama

- Radiografski i klinički se teško razlikuju od infekcija izazvanih aspergilusom
- Karakterističan nalaz su multipli nodusi na CT (više od 10) i pleuralne efuzije

Diferencijalna dijagnoza je od odlučujućeg značaja za terapiju

Plućna zigomikoza

- Često se istovremeno javlja sa infekcijom sinusa
- Brza diseminacija, koja se retko detektuje pre smrtnog ishoda
- Neposredan uzrok smrti je multiorganska disfunkcija koja nastaje pre respiratorne insuficijencije
- Odlaganje terapije amfotericinom za 6 dana dovodi do dvostrukog povećanja smrtnosti posle 4 i 12 nedelja (Camilos, 2008)

Plućna zigomikoza kod imunokompetenih bolesnika

- Indolentniji klinički tok
- Micetomi, solitarni nodusi
- Kod bolesnika sa dijabetesom može da postoji u formi endobronhijalne infekcije

Smernice za diferencialnu dijagnozu plućne zigomikoze

- Istovremeno postojanje sinusitisa
- Profilaksa lekovima koji deluju na aspergilus
- Ponavljano negativni galaktoman

Dijagnostika infekcija zygomycetama

- **Histopatološki pregled**
- Hemokulture su pozitivne u malom procentu
- Molekularna dijagnostika i serološki testovi nisu standardizovani
- Zygomycete su kvasnice koje najbrže rastu

Terapija Zygomikoza

- Eliminacija metaboličkih poremećaja i imunosupresije
- Hirurgija je sastavni deo lečenja
- Lipidne formulacije amfotericina + posakonazol
- Nova generacija helatora - deferasirox

Fusarium spp.



Fusarium spp.

- Ubikvitarni gljivični patogeni
Izvor: zemlja, voda i materijali u raspadanju
- Kod imunokompetentnih osoba izaziva infekcije kože, noktiju i rožnjače
- Drugi po učestalosti invazivnih infekcija kod neutropeničnih i transplantiranih bolesnika

Načini prenošenja *Fusarium* spp.

- Inhalacija konidija
- Preko oštećene kože

Imuni odgovor na *Fusarium* spp.

- Neutrofni granulociti
- T limfociti

→ infekcije neposredno pre i posle transplantacije
ali i posle vise od godinu dana kod bolesnika sa
GVHD

Klinička slika sistemskog oblika infekcije

- Sistemski oblik se ispoljava i multiplim nodularnim infiltratima na koži



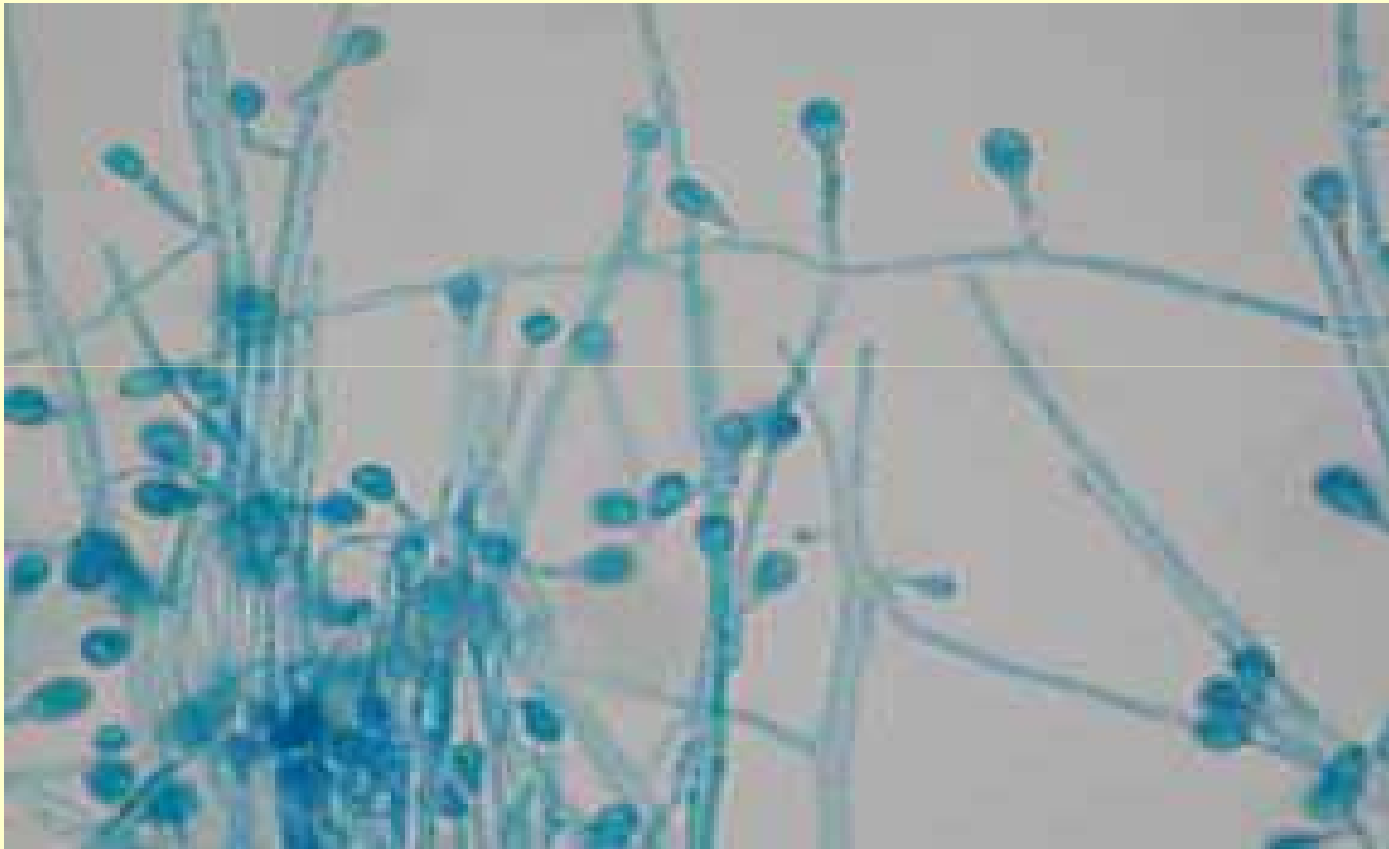
Dijagnostika infekcija *Fusarium* spp.

- Klinička slika je nespecifična
- Kožne lezije kod diseminovanih infekcija
- Pozitivne hemokulture (40-60%)

Terapija infekcija izazvanih *Fusarium* spp.

- Veoma loši rezultati lečenja
progresija infekcije i po oporavku od neutropenije
hronična infekcija slična hepatospleničnoj kandidijazi
- Rezistencija na flukonazol i standardne doze amfotericina ("breakthrough" infekcije)
- Visoke doze amfotericina
- Posakonazol
- Mellouli F, 2010
monoterapija vorikonazolom
73 pacijenta; posle 90 dana 42% živih

Scedosporium spp.



Scedosporium spp.

- Saprofitna kvasnica (zemlja, otpadne vode, kanalizacija, đubriva)
- Infekcije kod imunokompetentnih osoba:
 - micetom (kosti i meka tkiva)
 - sistemske infekcije kod utopljenika

Klinička slika *Scedosporium* spp. infekcija

- Kod imunokompetentnih: lokalizovana infekcija muskuloskeltenog sistema posle penetratne traume (micetom)
- Imodeficientne osobe: infekcije donjeg respiratornog trakta i centralnog nervnog sistema

Terapija *Scedosporium* spp. infekcija

- Rezistencija na amfotericin i ehinokandine
- Terapija izbora su **vorikonazol** i **posakonazol**
- Neophodna **hirurška intervencija** kod loklizovanih formi bolesti

Dematiaceous spp.



Melanin

faktor virulencije

- ◆ Neutrališe slobodne radikale koji nastaju u toku fagocitoze
- ◆ Vezuje hidrolizne enzime i sprečava dejstvo na membranu

Klinička slika

- Infekcija centralnog nervnog sistema kod osoba sa očuvanim i oštećenim imunitetom
- Infekcije paranazalnih šupljina

***Dematiaceous* infekcije CNS**

- **52/101** bolesnika sa infekcijom CNS je bilo imunokompetentno
- Ishod se nije razlikovao kod imunokompetentnih i imunosuprimiranih bolesnika – mortalitet 74% odnosno 71%
- Kombinacija antigljivičnih lekova i hirurškog zahvata

Patogeneza *Dematiaceous* infekcije

- Verovatno hematogeno iz fokusa u plućima
- Afinitet za CNS zbog receptora na hematoencefalnoj barijeri
- Melanom ima veliku učestalost metastaziranja u CNS

Tearapija *Dematiaceous* infekcije

- Lipidne formulacije amfotericina B + vorikonazol
- Ekscizija apscesa

Retke gljivične infekcije kod bolesnika lečenih TKS

- *Candida i Aspergillus spp.* su najčešći tokom prvih 100 dana od TKS
- *Fusarium, Acremonium, Scedosporium spp* se najčešće javljau pose 100 dana od TKS
- Najveću smrtnost ima infekcija *Fusarium spp* (93.7%)

Svaka gljivična vrsta može da bude uzročnik infekcije kod imunokompromitovanih bolesnika



kontaminacija nije objašnjenje za pozitivan mikološki nalaz