

# ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

## Καντινταιμία

Τα τελευταία χρόνια εκδηλώνεται διεθνώς αυξημένο ενδιαφέρον για τη μελέτη και την αντιμετώπιση της καντινταιμίας, καθώς αυτή αποτελεί συχνό αίτιο νοσοκομειακής σηψαιμίας σε ανοσοκατασταλμένους και ανοσοεπαρκείς ασθενείς. Καταλαμβάνοντας την 3η-4η θέση στις ΗΠΑ και την 8η θέση στην Ευρώπη, χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερα υψηλή θνητότητα (38-57% στους ενήλικες και 24-31% στους παιδιατρικούς ασθενείς). Η χορήγηση συνδυασμών αντιμικροβιακών παραγόντων ευρέος φάσματος, η τοποθέτηση κεντρικών ενδοφλέβιων καθετήρων και ο αποικισμός των ασθενών από *Candida* αποτελούν τους συχνότερους προδιαθεσικούς παράγοντες καντινταιμίας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Η έλλειψη χαρακτηριστικών σημείων/συμπτωμάτων και η συχνά καθυστερημένη εργαστηριακή τεκμηρίωση της καντινταιμίας οδήγησε στην κατάρτιση κλινικών κριτηρίων αλλά και οδηγιών για την εργαστηριακή διάγνωσή της. Βάσει αυτών, σε κάθε επεισόδιο καντινταιμίας θεωρείται απαραίτητη η ταυτοποίηση κατά είδος του ενεχόμενου αιτιολογικού παράγοντα και ο έλεγχος ευαισθησίας αυτού στα αντιμικητιασικά φάρμακα. Διεθνώς, συχνότερος αιτιολογικός παράγοντας καντινταιμίας παραμένει το είδος *C. albicans*, με διαρκή όμως αύξηση της σχετικής συχνότητας ειδών μη *C. albicans*, όπως *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae* και *C. dubliniensis*, τα οποία ενίοτε εμφανίζουν αντοχή στους αντιμικητιασικούς παράγοντες. Η αφαίρεση και η αντικατάσταση των κεντρικών φλεβικών καθετήρων θεωρείται πρωταρχικό βήμα για την αντιμετώπιση επεισοδίων καντινταιμίας, ανεξαρτήτως αιτιακής σχέσης μεταξύ των δύο. Σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες, η αμφοτερικίνη Β (κλασική και λιπιδιακή), η φλουκοναζόλη και η κασποφουνγκίνη αποτελούν πρώτης εκλογής αντιμικητιασική αγωγή, η έναρξη της οποίας συνιστάται τις πρώτες 48 ώρες από τη διάγνωση της καντινταιμίας. Ιδιαίτερα για σοβαρές μορφές καντινταιμίας, στις οποίες ενέχονται στελέχη *Candida* με αντοχή στη φλουκοναζόλη, η βορικοναζόλη προτείνεται ως αποτελεσματική αγωγή, επειδή έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από την αμφοτερικίνη Β. Η εφαρμογή πρότυπης μεθοδολογίας και ποιοτικού ελέγχου των εξετάσεων για τη διάγνωση της καντινταιμίας στο κλινικό εργαστήριο και η έγκαιρη έναρξη αιτιολογικής αντιμικητιασικής αγωγής, σε συνδυασμό με την κλινικοεργαστηριακή επιτήρηση των νοσηλευτικών χώρων, θεωρείται ότι συμβάλλουν στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της καντινταιμίας.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια, έχουν διευρυνθεί οι ομάδες ασθενών που υπόκεινται σε αυξημένο κίνδυνο για καντινταιμία, περιλαμβάνοντας τόσο ανοσοκατασταλμένους (λόγω νόσου ή θεραπείας), όσο και ανοσοεπαρκείς ασθενείς (πάσχοντες από παγκρεατίτιδα, ηπατίτιδα, κίρρωση ήπατος, ουραιμία, ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου κ.ά.). Παρότι οι εξελίξεις στη θεραπευτική της βασικής νόσου των ασθενών βελτίωσαν σημαντικά την πρόγνωση αυτής, ορισμένες θεραπείες επιφέρουν ελάττωση των αμυντικών μηχανισμών

των ασθενών, καθιστώντας τους ιδιαίτερα ευαίσθητους σε σοβαρές και συχνά θανατηφόρες ευκαιριακές λοιμώξεις.

Στις ΗΠΑ, κατά το πρώτο ήμισυ της δεκαετίας του 1990 η καντινταιμία αναφερόταν στην 5η θέση των νοσοκομειακών σηψαιμιών, ενώ από το 1995 έως και σήμερα καταλαμβάνει την 4η θέση (8-15%), μετά τα βακτήρια *S. epidermidis*, *S. aureus* και *Enterococcus* spp.<sup>1,2</sup> Στην Ευρώπη, αντίστοιχα, η καντινταιμία ευθύνεται για 2,8% των σηψαιμιών (8η θέση).<sup>3</sup> Η αύξηση της επίπτωσης αυτής της νοσολογικής οντότητας, τις τελευταίες δύο δεκαετίες (1980 και 1990),

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2008, 25(1):41-59  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2008, 25(1):41-59

Κ. Κόλλια,<sup>1,2</sup>  
Α. Βελεγράκη<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ειδικό Εργαστήριο Μυκητολογίας, Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα  
<sup>2</sup>Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικόν», Χαϊδάρη

Candidemia

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Αιτιολογία  
Αντιμικητιασικοί παράγοντες  
Διάγνωση  
Καντινταιμία  
Λοιμογόνοι παράγοντες

Υποβλήθηκε 24.11.2006  
Εγκρίθηκε 24.1.2007

εκτιμάται διεθνώς σε 217–500%.<sup>4–7</sup> Η καντινταιμία θεωρείται κατεξοχήν νοσοκομειακή λοίμωξη, επειδή το 90% των κρουσμάτων εκδηλώνεται μετά από τις πρώτες 48 ώρες νοσηλείας. Όμως, επεισόδια της καταγράφονται και στην κοινότητα (10% των κρουσμάτων εκδηλώνονται πριν από την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο ή την πρώτη ημέρα νοσηλείας). Βασική προϋπόθεση για την έγκαιρη διάγνωση και την αιτιολογική θεραπευτική αντιμετώπιση της καντινταιμίας αποτελεί η γνώση της παθογένειας και της επιδημιολογίας των καντινταιμιών, καθώς και των παραγόντων που επηρεάζουν την κλινική και *in vitro* ευαισθησία των ειδών *Candida* στα αντιμυκητιασικά φάρμακα.<sup>4,8</sup>

## 2. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η χορήγηση συνδυασμών αντιμικροβιακών παραγόντων ευρέος φάσματος, η τοποθέτηση ενδοφλέβιων καθετήρων και ο αποικισμός των ασθενών από μύκητες του γένους *Candida* αποτελούν τους συχνότερους προδιαθεσικούς παράγοντες καντινταιμίας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (πίν. 1).<sup>11</sup> Μελέτες σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς αναφέρουν 35–80% πιθανή ή αποδεδειγμένη συσχέτιση των επεισοδίων καντινταιμίας με τους ενδοφλέβιους καθετήρες, κυρίως κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες και καθετήρες τύπου Hickman.<sup>11</sup> Αν και το είδος *C. parapsilosis* ενέχεται συχνότερα σε αυτά τα επεισόδια,<sup>14,15</sup> ανάλογη συσχέτιση αναφέρεται για τα είδη *C. albicans*<sup>16–18</sup> και *C. dubliniensis*.<sup>19</sup> Η ικανότητα προσκόλλησης των ανωτέρω ειδών σε συνθετικά υλικά αποδίδεται κατεξοχήν στο σχηματισμό μεμβρανών και την παραγωγή βλέννης (slime) και λιγότερο στην αλληλεπίδραση υδρόφοβων επιφανειακών πρωτεϊνών των μυκήτων με το (υδρόφοβο) υλικό των καθετήρων.<sup>19–21</sup>

Σημειώνεται ότι ενώ μόλις 5–15% των βαρέως πάσχόντων παρουσιάζουν αποικισμό από *Candida* κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο, το ποσοστό αυτό αυξάνει σε 50–86% κατά τη διάρκεια μακράς παραμονής τους σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) (>7 ημέρες) και 5–30% των αποικισμένων ασθενών αναπτύσσουν σοβαρή μορφή καντινταιμίας.<sup>22</sup> Η χρήση του δείκτη αποικισμού Pittet,<sup>22</sup> ως κριτήριο διαλογής για την έναρξη εμπειρικής αντιμυκητιασικής αγωγής σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, οδήγησε σε σημαντικότερη μείωση των επεισοδίων καντινταιμίας σε ΜΕΘ.<sup>11</sup> Παρότι ο στοματοφάρυγγας αποτελεί πολύ συχνό σημείο αποικισμού, έχει συσχετιστεί με καντινταιμία μόνο στους πάσχοντες από σοβαρή έκπτωση της κυτταρικής ανοσίας (AIDS). Αντιθέτως, ο αποικισμός του κατώτερου γαστρεντερικού συστήματος αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου σε καρκινοπαθείς και νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης.<sup>11</sup> Επιπλέον, βάσει πληθώρας δεδομένων που αναφέρουν ότι η καντιντουρία μπορεί να αποτελεί

## Πίνακας 1. Προδιαθεσικοί παράγοντες καντινταιμίας.

---

Αντιμικροβιακοί παράγοντες ευρέος φάσματος
Ενδοφλέβιοι καθετήρες
Αποικισμός από <i>Candida</i> (>2 ανατομικά σημεία)
Ουδετεροπενία (ουδετερόφιλα <1000/mm <sup>3</sup> )
Νεοπλασματική νόσος (αίματος ή συμπαγών οργάνων)
Μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις
Εκτεταμένη ιστική καταστροφή (τραυματισμός, έγκαυμα)
Ολική παρεντερική διατροφή
Χημειοθεραπεία
Κορτικοστεροειδή (παρατεταμένη χορήγηση)
Τεχνητή αναπνευστική υποστήριξη
Νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας (>7 ημέρες)
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια (χρήζουσα αιμοκάθαρσης)
Υποσιτισμός
Ηλικία (>40 έτη και <32 εβδομάδες)
Βαριά γενική κατάσταση του ασθενούς

---

τη μοναδική ένδειξη καντινταιμίας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς και σε ασθενείς των ΜΕΘ (1,3–10,4%), αποδίδεται σήμερα ιδιαίτερη σημασία στη διερεύνηση αποικισμού του ουροποιητικού συστήματος.<sup>23–25</sup>

## 3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η καντινταιμία αποτελεί μια από τις σοβαρότερες καντιντιακές λοιμώξεις, οι οποίες στο σύνολό τους διαχωρίζονται στις ακόλουθες κατηγορίες: (α) επιπολής λοιμώξεις, (β) εντοπισμένες λοιμώξεις, (γ) λοιμώξεις κυρίων οργάνων, (δ) διάσπαρτες λοιμώξεις και (ε) καντινταιμία. Ομάδες ερευνητών προκρίνουν τον όρο «καντινταιμία» –έναντι του όρου «σηψαιμία από μύκητες του γένους *Candida*»– καθώς αποφεύγεται η λανθασμένη εντύπωση ότι αυτή αφορά σε λοίμωξη περιορισμένη στην κυκλοφορία του αίματος.<sup>9</sup> Η κλινική εικόνα της καντινταιμίας περιλαμβάνει ευρύ φάσμα συμπτωμάτων και αντικειμενικών σημείων, όπως πυρετό >37 °C (με ένα ή περισσότερα πυρετικά κύματα στη διάρκεια του 24ώρου) που δεν υποχωρεί παρά τη χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, μυαλγίες, σημεία σήψης, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, υπόταση, διαταραχή της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας, διανοητική σύγχυση και, τέλος, πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατο. Συχνά, η καντινταιμία συνυπάρχει τόσο με διάχυτη λοίμωξη, όσο και με εντοπισμένες εκδηλώσεις' σε εν τω βάθει όργανα (πίν. 2).

Η κλινικοεργαστηριακή εικόνα της χρόνιας διάχυτης καντινταιμίας (ηπατοσπληνική καντινταιμία) εκδηλώνεται

**Πίνακας 2.** Αιματογενείς καντιντίασεις.

Ενδοφθαλμίτιδα	Μηνιγγίτιδα
Σηπτική θρομβοφλεβίτιδα	Εγκεφαλίτιδα
Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα	Πυελονεφρίτιδα
Αρθρίτιδα	Πνευμονία
Οστεομυελίτιδα	Ηπατοσπληνική καντιντίαση
Σπονδυλοδίσκίτιδα	Περιτονίτιδα
Μυοσίτιδα	Δερματικά οξίδια

συνήθως με πυρετό >38 °C που δεν υποχωρεί παρά τη χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, βύθιο ή οξύ κοιλιακό άλγος διάχυτο ή εντοπιζόμενο στο δεξιό υποχόνδριο, ναυτία, έμετο, ηπατοσπληνομεγαλία, αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης ορού, άνοδο ηπατικών βιοχημικών παραμέτρων και λευκοκυττάρωση. Χαρακτηριστική είναι η ικανότητα των μυκήτων του γένους *Candida* να προκαλούν κατά την καντινταιμία και ένεκα αιματογενούς διασποράς πολλαπλά αποστήματα και σηπτικά έμβολα σε συμπαγή όργανα (ήπαρ, σπλήνα, νεφρούς), στο δέρμα (*C. tropicalis*), στον εγκέφαλο και στα κάτω άκρα. Οι βλάβες συνεπεία σηπτικών εμβόλων έχουν συχνά τη μορφή διάσπαρτων ή εντοπισμένων οξιδίων ρόδινης/ερυθρής χροιάς, σαφώς περιγεγραμμένων (όταν εντοπίζονται στο δέρμα) ή διακρίνεται νεκρωτικό κέντρο και αιμορραγική περιφερική άλως (όταν εντοπίζονται σε εν τω βάθει όργανα).<sup>1,10</sup> Η παρουσία ή μη ιστικών αλλοιώσεων θεωρείται ότι σχετίζεται με την οδό πρόκλησης καντινταιμίας. Για παράδειγμα, όταν προηγείται αποικισμός του γαστρεντερικού συστήματος είναι συχνή η παρουσία ηπατοσπληνικού αποστήματος, ενώ όταν το επεισόδιο σχετίζεται με ενδοφλέβιο καθετήρα συνοδεύεται πολλές φορές από ενδοκαρδίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία.<sup>1,11</sup>

Οι ηπατοσπληνικές αλλοιώσεις απαντούν κυρίως σε ουδετεροπενικούς ασθενείς, είναι όμως δυνατόν να μην απεικονίζονται στο συνήθη έλεγχο κατά τη διάρκεια της ουδετεροπενίας. Συχνότερο αίτιο στις περιπτώσεις αυτές αποτελεί το είδος *C. albicans*, ακολουθούμενο από τα είδη *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. lusitanae* και *C. guilliermondii*.<sup>10</sup> Η ενδοκαρδίτιδα από μύκητες του γένους *Candida* παρουσιάζει ιδιαίτερη βαρύτητα και διαλανθάνει συχνά της έγκαιρης διάγνωσης (κατά πλειοψηφία οι αιμοκαλλιέργειες παραμένουν αρνητικές για ζυμομύκητες). Οι μεγάλες ενδοκαρδιακές εκβλαστήσεις, που οδηγούν σε προοδευτική ανεπάρκεια των βαλβίδων και στη συνέχεια σε καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς και η συχνή παρουσία περιφερικών σηπτικών εμβόλων που οδηγούν σε πολυοργανική ανεπάρκεια, καθιστούν την πρόγνωση της λοίμωξης εξαιρετικά δυσμενή.<sup>1,12,13</sup> Σε ποσοστό έως

και 25% η ενδοφθαλμίτιδα, με τη μορφή χοριοαμφιβληστροειδίτιδας, συνυπάρχει με καντινταιμία και συνεπώς η ενδοφθαλμίτιδα εγείρει υποψία πιθανής καντινταιμίας. Τα συμπτώματά της ποικίλλουν, από σκοτώματα και θάμβος όρασης έως πλήρη απώλεια αυτής, ενώ τα ευρήματα της βυθοσκόπησης κυμαίνονται από φυσιολογική εικόνα (σε ουδετεροπενικούς ασθενείς) έως λευκωπά βαμβακόμορφα εξιδρώματα του αμφιβληστροειδούς, τα οποία μπορεί να επεκτείνονται στο οπίσθιο υαλώδες σώμα.<sup>9</sup>

## 4. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

### 4.1. Είδη *Candida* ως αίτια καντινταιμίας

Το γένος *Candida* περιλαμβάνει περίπου 200 είδη, από τα οποία 20 (π.χ. *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*) απομονώνονται συχνότερα από επεισόδια καντινταιμίας. Σε διεθνείς μελέτες –πρωτίστως αναδρομικές και δευτερευόντως προοπτικές– αναφέρεται ότι αν και το είδος *C. albicans* παραμένει ο συχνότερος αιτιολογικός παράγοντας καντινταιμίας, αυξάνει διαρκώς η συχνότητα των ειδών μη *C. albicans*, ενώ στη μελέτη επιμέρους ομάδων ασθενών παρατηρείται ελαφρά διακύμανση της κατανομής αυτών των ειδών (πίν. 3).<sup>4,8,12,26–48</sup> Κοινή παρατήρηση επίσης αποτελεί η σταδιακή αύξηση των ειδών *C. glabrata* και *C. krusei*, σε βάρος των ειδών *C. albicans* και *C. tropicalis*. Δεδομένου ότι τα είδη μη *C. albicans* με αντοχή στη φλουκοναζόλη, όπως *C. glabrata* και *C. krusei*, απομονώνονταν και κατά τα προγενέστερα χρόνια, τίθεται υπό συζήτηση εάν η προφυλακτική χορήγηση φλουκοναζόλης αρκεί για να ερμηνεύσει την αυξημένη συχνότητά τους μέσω μηχανισμού επιλογής ανθεκτικών ειδών. Τα δεδομένα αυτών των μελετών αφορούν κατεξοχήν σε ανοσοκατασταλμένους και βαρέως πάσχοντες ασθενείς, ανάλογα όμως στοιχεία καταγράφονται και για τους ανοσοεπαρκείς ασθενείς που νοσηλεύονται σε κλινικές εκτός της ΜΕΘ.<sup>4,8,32,33,49</sup>

Σε αντίθεση με τους ενήλικες, οι παιδιατρικοί ασθενείς αναπτύσσουν συχνότερα καντινταιμία από τα είδη *C. albicans* (49%) και *C. parapsilosis* (34%).<sup>4,12</sup> Όσον αφορά στην κατανομή των αιτιολογικών παραγόντων καντινταιμίας στην Ελλάδα, τα δεδομένα μελετών σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς γενικά συμφωνούν με τα διεθνή στοιχεία των αντίστοιχων χρονικών περιόδων.<sup>50–52</sup>

### 4.2. Λοιμογόνοι παράγοντες μυκήτων του γένους *Candida*

Η καντινταιμία εξαρτάται από παράγοντες της ανοσολογικής κατάστασης του ξενιστή και από τη λοιμογόνο ικανότητα των μυκήτων του γένους *Candida*. Για τα περισσότερα είδη

**Πίνακας 3.** Διεθνής κατανομή (%) αιτιολογικών παραγόντων καντινταιμίας.

Συγγραφέας	Χώρα	Έτος δημοσίευσης	Έτος συλλογής	Π ή Α	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. guilliermondii</i>	<i>C. famata</i>	<i>C. lusitanae</i>	Σύνολο στελεχών
Hajjeh et al <sup>4</sup>	ΗΠΑ	2004	1998–2000	Π	45,0	13,0	24,0	12,0	2,0			1,0	1143
Pappas et al <sup>12*</sup>	ΗΠΑ	2003	1995–1997	Π	45,0	12,0	21,0	12,0	2,0	<1,0		<1,0	1449
Diekema et al <sup>32</sup>	ΗΠΑ	2002	1998–2001	Π	58,0	7,0	20,0	11,0	2,0				254
Safdar et al <sup>42</sup>	ΗΠΑ	2002	1993–1998	Α	44,8	36,1	19,5	27,8	10,5				241
Trick et al <sup>33</sup>	ΗΠΑ	2002	1989–1999	Α	59,0	11,0	12,0	10,0	1,2	<1,0		<1,0	2358
Uzun et al <sup>43</sup>	ΗΠΑ	2001	1988–1992	Α	42,1	17,5	11,0	17,7	4,1	0,6		1,6	479
Edmond et al <sup>38</sup>	ΗΠΑ	1999	1995–1996	Π	53,0	10,0	20,0	12,0	3,0				929
Kao et al <sup>8</sup>	ΗΠΑ	1999	1992–1993	Π	52,0	21,0	12,0	10,0	4,0	2,0	0,1	0,6	837
Nguyen et al <sup>27</sup>	ΗΠΑ	1996	1990–1994	Π	51,7	11,1	6,3	15,0	4,3			1,1	460
Colombo et al <sup>47</sup>	Βραζιλία	2000	1995–1996	Α	37,0	25,0	4,0	24,0	1,0	2,0			145
Richet et al <sup>29</sup>	Γαλλία	2002	1995	Π	52,5	15,8	11,4	9,5	4,4				156
Bruun et al <sup>39</sup>	Δανία	1995	1989–1994		72,0	4,0	8,0	8,0	4,0			2,0	206
Pfaller et al <sup>44</sup>	Ευρώπη	1999	1997	Π	53,0	21,0	12,0	6,0	1,0	4,0			170
Viscoli et al <sup>28</sup>	Ευρώπη	1999	1992–1994	Π	49,0	11,0	10,0	11,0	9,0	4,0		2,0	249
Takakura et al <sup>30</sup>	Ιαπωνία	2004	2001–2002	Π	40,7	23,0	17,9	11,6	2,4	1,3	0,7	0,6	535
Chakrabarti et al <sup>40</sup>	Ινδία	1996	1991–1995		25,0	6,0	2,0	42,0	10,0	15,0			579
Rodriguez-Tudela et al <sup>46</sup>	Ισπανία	1999	1997	Π	41,0	37,0	6,0	7,0	4,0	3,0		1,0	143
Nolla-Sallas et al <sup>45</sup>	Ισπανία	1997	1991–1992	Π	60,0	17,0	2,0	9,0	2,0				47
Pagano et al <sup>36</sup>	Ιταλία	1999	1988–1997	Α	42,0	5,0	5,0	24,0	15,0	5,0			76
Girmenia et al <sup>37</sup>	Ιταλία	1996	1991–1994	Α	30,5	29,5		12,0	11,5	12,0			113
Rennert et al <sup>48</sup>	Ισραήλ	2000	1994	Α	53,6	11,9	6,5	10,9	0,7	0,3			298
Sandven et al <sup>31</sup>	Νορβηγία	1998	1991–1996	Π	68,0	8,0	13,0	6,5	2,0	0,8		0,2	560
Voss et al <sup>35</sup>	Ολλανδία	1996	1987–1995	Π	67,0	4,3	9,0	3,3	1,5				626
Krcmery et al <sup>34</sup>	Σλοβακία	2000	1989–1998	Π	61,6	9,7	3,2	4,5	5,8	1,9		0,9	310
Cheng et al <sup>41</sup>	Ταϊβάν	2004	1996–1999	Π	55,6	17,5	5,2	16,5		2,3	0,8		383
Roilides et al <sup>52**</sup>	Ελλάδα	2004	1994–2000	Π	65,5	15,5	2,0	7,0		3,0		5,0	58
Michalopoulos et al <sup>57</sup>	Ελλάδα	2003	1999–2002	Π	70,0	10,0	6,7	6,7	6,7				30
Ελληνική Ομάδα Μελέτης καντινταιμίας <sup>50</sup>	Ελλάδα	1999	1998	Π	50,0	10,4	8,3	14,6	2,0		4,2	2,0	48

Π: Προοπτική, Α: Αναδρομική. \* Τα αναφερόμενα ποσοστά αφορούν στους ενήλικες ασθενείς της μελέτης \*\* Η μελέτη αφορά σε παιδιατρικό πληθυσμό

*Candida* έχει περιγραφεί ο αποικισμός ως βασικός μηχανισμός πρόκλησης καντινταιμίας, η οποία χαρακτηρίζεται ενδογενής. Οι κυριότεροι επιμέρους λοιμογόνοι παράγοντες, που σχετίζονται με την παθογονικότητα των μυκήτων του γένους *Candida*, περιγράφονται στη συνέχεια.

**4.2.1. Προσκόλληση.** Στην προσκόλληση των μυκήτων του γένους *Candida* στις επιφάνειες σημαντικό ρόλο παίζουν τα κύρια δομικά συστατικά του κυτταρικού τοιχώματος και της

κυτταροπλασματικής μεμβράνης, όπως γλυκάνες, μαννανοπρωτεΐνες, πρωτεΐνες, λιπίδια και χιτίνη. Οι μαννανοπρωτεΐνες λειτουργούν ως σημεία πρόσδεσης με διάφορα μόρια της επιφάνειας των επιθηλιακών κυττάρων του ξενιστή, όπως ινωδογόνο, φιμπρονεκτίνη του συνδετικού ιστού, λαμινίνη της βασικής μεμβράνης των επιθηλίων, προάγοντας την προσκόλληση και συνεπώς τη διείσδυση στους ιστούς. Στα είδη *C. albicans* και *C. glabrata*, τα οποία εμφανίζουν

τη μεγαλύτερη ικανότητα προσκόλλησης συγκριτικά με άλλα είδη *Candida*, οι προσκολλητικές μαναννοπρωτεΐνες κωδικοποιούνται από τα γονίδια *ALS* και *EPA*, αντίστοιχα.<sup>53</sup> Δομές, όπως τα ινίδια που παρατηρούνται στο χνοώδη φαινότυπο του είδους *C. albicans*, επηρεάζουν την προσκόλληση, την εκφυγή φαγοκυττάρωσης και κατ'επέκταση τη λοιμογόνο δράση αυτού του είδους. Μετά την είσοδο των μυκήτων του γένους *Candida* στην κυκλοφορία του αίματος, η προσκόλλησή τους στο τοίχωμα των αγγείων διευκολύνεται από τη δυνατότητά τους να προσελκύνουν τα αιμοπετάλια, ενώ η προσκόλληση σε εν τω βάθει όργανα του ξενιστή επιτυγχάνεται μέσω των υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων.<sup>54,55</sup>

**4.2.2. Σχηματισμός μεμβρανών.** Οι μεμβράνες συνιστούν τρισδιάστατες δομές που ποικίλλουν στη σύνθεσή τους, αποτελούμενες είτε από μια βασική στιβάδα βλαστοκυττάρων και υφών που περιβάλλονται από πολυσακχαριδικής φύσης μεσοκυττάρια θεμέλια ουσία (στα είδη *C. albicans* και *C. dubliniensis*), είτε από συσσωματώματα βλαστοκυττάρων (στο είδος *C. parapsilosis*).<sup>17-19</sup> Η ιδιότητα αυτή έχει μελετηθεί εκτενώς στο είδος *C. albicans* (το οποίο παρουσιάζει τις πλουσιότερες και πολυπλοκότερες μεμβράνες), όπου έχουν παρατηρηθεί τρία διακριτά στάδια ανάπτυξης: (α) η πρώιμη φάση (0–11 ώρες), που σχετίζεται με την προσκόλληση σε κάποιο υπόστρωμα, (β) η ενδιάμεση φάση (12–30 ώρες), στη διάρκεια της οποίας τα βλαστοκύτταρα, πολλαπλασιάζονται, συναθροίζονται και αρχίζουν να παράγουν την πλούσια σε υδατάνθρακες εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και (γ) η φάση ωρίμανσης (31–72 ώρες), κατά την οποία τα κύτταρα των μυκήτων περιβάλλονται πλήρως από πυκνό στρώμα θεμέλιας ουσίας.<sup>21</sup>

Οι μεμβράνες έχουν την ιδιότητα να προσκολλώνται σταθερά σε συνθετικά υλικά (ενδοφλέβιων καθετήρων, προσθετικών καρδιακών βαλβίδων και βηματοδοτών, ενδοτραχειακών σωλήνων, προθετικών υλικών ορθοπαιδικών και αγγειοχειρουργικών επεμβάσεων), προκαλώντας επίμονες μορφές καντινταιμίας. Η ιδιαιτερότητα αυτών των δομών έγκειται στην αντοχή που παρουσιάζουν έναντι πολλών αντιμυκητιασικών παραγόντων (πολυένια, φλουκοναζόλη), χωρίς να έχουν διευκρινιστεί πλήρως οι μηχανισμοί που τη διέπουν. Είναι πιθανόν η αντοχή αυτή να οφείλεται σε πιο αργό ρυθμό πολλαπλασιασμού των μικροοργανισμών που σχηματίζουν μεμβράνες, στην ελαττωμένη συγκέντρωση εργοστερόλης της κυτταροπλασματικής μεμβράνης ή στην προστασία τους από την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και, τέλος, σε μεταλλάξεις των γονιδίων (*EAP1*, *ALS*, *INT1* και *HWP1*) που ρυθμίζουν τη συγκρότηση των μεμβρανών. Οι μεταλλάξεις αυτές στερούν σημεία πρόσδεσης των αντιμυκητιασικών παραγόντων.<sup>17,18,21,53,56</sup>

**4.2.3. Διμορφισμός μυκήτων και δυνατότητα σχηματισμού αληθών υφών ή ψευδοϋφών.** Την ικανότητα σχηματισμού ψευδοϋφών διαθέτουν όλα τα είδη *Candida* –εκτός από το είδος *C. glabrata*, που απαντάται μόνο με τη μορφή βλαστοκυττάρων σε όλες τις συνθήκες ανάπτυξης– αληθείς υφές όμως παράγουν τα είδη *C. albicans* και *C. dubliniensis*.<sup>57,58</sup> Ο σχηματισμός των ψευδοϋφών/υφών, που κωδικοποιείται από το γονίδιο *cAMP-Efg*,<sup>1</sup> ρυθμίζεται από ποικίλους παράγοντες, όπως θερμοκρασία, pH, συστατικά του ορού, ύπαρξη πηγών άνθρακα, μερική τάση CO<sub>2</sub>, κυτταροκίνες (INF-γ, προσταγλανδίνες E<sub>2</sub>) και έκθεση στα αντιμυκητιασικά φάρμακα.<sup>59,60</sup>

Για τους μύκητες του γένους *Candida*, η ανάπτυξη ψευδοϋφών/υφών αποτελεί σημαντικό παράγοντα παθολογικότητας, αφενός προάγοντας τη διείσδυσή τους και αφετέρου εμποδίζοντας τη δράση των ουδετεροφίλων/μακροφάγων του ξενιστή λόγω του μεγέθους της υφής, που δυσχεραίνει τη φαγοκυττάρωση. Ανάλογη σημασία αποδίδεται στο σχηματισμό βλαστικού σωλήνα, ιδιότητα που χαρακτηρίζει τα είδη *C. albicans* και *C. dubliniensis*.<sup>57,59,61</sup> Υποστηρίζεται ότι η παρουσία υφών συσχετίζεται θετικά με τη διεισδυτικότητα των στελεχών στους ιστούς, ενώ η παρουσία μόνο ή κυρίως βλαστοκυττάρων σχετίζεται και με αποικισμό, χωρίς όμως ύπαρξη μονοσημαντότητας σε οποιαδήποτε από τις δύο ανωτέρω παρατηρήσεις. Ορισμένες όμως έρευνες υποστηρίζουν ότι η παρουσία υφών στα αρχικά στάδια συστηματικής λοίμωξης σχετίζεται κυρίως με διείσδυση στους ιστούς, ενώ η παρουσία βλαστοκυττάρων σχετίζεται με τη διασπορά στην κυκλοφορία του αίματος.<sup>62</sup> Ανεξαρτήτως διαφοροποιήσεων ως προς τις επικρατούσες απόψεις περί ορισμού αποικισμού και λοίμωξης, γεγονός παραμένει ότι η διείσδυση στα επιθηλιακά κύτταρα είναι το δεύτερο σημαντικότερο στάδιο –μετά την προσκόλληση– για την περαιτέρω ανάπτυξη της εν τω βάθει λοίμωξης και πιθανόν αποτελεί παράγοντα που συμβάλλει τόσο στην υποτροπή των λοιμώξεων, όσο και στην αντίσταση στη φαγοκυττάρωση αλλά και στην αντοχή στα αντιμυκητιασικά φάρμακα.

**4.2.4. Έκκριση λυτικών ενζύμων και τοξινών.** Οι πρωτεΐνες που παράγονται από τους μύκητες του γένους *Candida* συμμετέχουν στη διαδικασία διείσδυσης στα κερατινοκύτταρα της επιδερμίδας, ενώ παράλληλα μπορεί να αυξήσουν τη διαπερατότητα του αγγειακού τοιχώματος μέσω ενεργοποίησης του συστήματος καλλικρεΐνης-κινίνης.<sup>1</sup> Όσον αφορά στο είδος *C. albicans*, η πρωτεολυτική δράση αυτών των ενζύμων, που κωδικοποιούνται από τα γονίδια *SAP1-SAP9*, με σημαντικότερο από αυτά το *SAP2*, προάγει κατεξοχήν την ανάπτυξη επίμονων επιπολής καντιντιάσεων, πιθανόν προκαλώντας διάσπαση πρωτεϊνικών μορίων

του ξενιστή (κερατίνη, κολλαγόνο, ένζυμα-αναστολείς των μακροφάγων).<sup>63</sup> Παραγωγή πρωτεϊνών έχει τεκμηριωθεί επίσης στα είδη *C. dubliniensis*, *C. tropicalis* και *C. parapsilosis*, ενώ υπό ορισμένες συνθήκες (π.χ. αυξημένο pH) την ιδιότητα αυτή εμφανίζουν και τα είδη *C. lusitanae* και *C. guilliermondii*.<sup>64</sup> Επιπλέον, οι λιπάσες και οι φωσφολιπάσες του είδους *C. albicans* (μοναδικές σε σχέση με τα υπόλοιπα είδη *Candida*) διευκολύνουν τη διείσδυση αυτού στους ιστούς και δραματίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στην παθογένεια, όσο και στην εξέλιξη των συστηματικών καντιντιάσεων.<sup>65</sup>

Στελέχη του είδους *C. albicans* παράγουν ποικίλες τοξίνες, που διακρίνονται σε (α) υψηλού μοριακού βάρους (την καντιτοξίνη, η οποία μπορεί να προκαλέσει το θάνατο σε πειραματόζωα μέσω αναφυλακτικού shock, και τοξίνες γλυκοπρωτεϊνικής φύσης) και σε (β) χαμηλού μοριακού βάρους, οι οποίες είναι τοξικότερες των προηγούμενων και μειώνουν τη χημειοταξία ως προς την *C. albicans* και συνεπώς τη φαγοκυττάρωση της τελευταίας.<sup>1</sup>

**4.2.5. Επίδραση στην ανοσία του ξενιστή.** Στην επιφάνεια των μυκήτων του γένους *Candida* έχουν αναγνωρισθεί μαννάνες, τα κυκλοφορούντα αντισώματα έναντι των οποίων ανιχνεύονται σε ασθενείς με διάσπαρτη λοίμωξη, με μεθόδους ανοσοενζυμικές, ανοσοδιάχυσης, αναστροφής ανοσοηλεκτροφόρησης, συγκόλλησης latex.<sup>66</sup> Ορισμένες μαννάνες σχηματίζουν συμπλέγματα με τις μυελοϋπεροξειδάσες των ουδετεροφίλων και αναστέλλουν τη δράση των τελευταίων. Αντιθέτως, μαννανοπρωτεΐνες του είδους *C. albicans* μπορούν να διεγείρουν τόσο την τοξική δράση των μονοκυττάρων του περιφερικού αίματος, όσο και την παραγωγή αντιγόνων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξης I (HLA I).<sup>1</sup>

Αναφέρεται επίσης ότι στελέχη του είδους *C. albicans* μπορούν να προκαλέσουν κλωνική αναπαραγωγή των T-κατασταλτικών λεμφοκυττάρων, τα οποία με τη σειρά τους αναστέλλουν τη λειτουργία των T-κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων και την παραγωγή αντισωμάτων από τα B-λεμφοκύτταρα. Σε ασθενείς με χρόνια καντιντίαση των βλεννογόνων (ιδιαίτερα του γεννητικού συστήματος) από το είδος *C. albicans* έχουν παρατηρηθεί αυτοάνοσης αιτιολογίας σύνδρομα πολλαπλής ανεπάρκειας των ενδοκρινών αδένων, καθώς και παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι των T-λεμφοκυττάρων.<sup>1,12</sup> Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα έχουν δείξει ότι το είδος *C. albicans* αναστέλλει την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) από τα μακροφάγα (το NO είναι μυκητοκτόνο έναντι βλαστοκυττάρων και υφών), ανεξάρτητα από την παρουσία κατασταλτικών κυτταροκινών, όπως η IL-10.<sup>67</sup>

Τέλος, πρόσθετους λοιμογόνους παράγοντες των μυ-

κήτων του γένους *Candida* αποτελούν η συνεργιστική δράση με βακτήρια και ιούς (π.χ. *E. coli*, σταφυλόκοκκοι, κυτταρομεγαλοϊός), που προάγει ενίοτε την προσκόλληση των *Candida* στους βλεννογόνους του ξενιστή, καθώς και η φαινοτυπική μεταστροφή αυτών, που επιφέρει εκτροπή στο αμυντικό σύστημα του ξενιστή και μειώνει την αποτελεσματικότητα των αντιμυκητιασικών φαρμάκων.<sup>1,68,69</sup>

## 5. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΜΥΝΑΣ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥΣ ΠΟΥ ΠΡΟΑΓΟΥΝ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΝΤΙΝΤΑΙΜΙΑΣ

### 5.1. Φραγμός δέρματος και βλεννογόνων

Η ακεραιότητα των επιθηλιακών μεμβρανών και του δέρματος εμποδίζει τη διείσδυση των μυκήτων του γένους *Candida*, των οποίων η απομάκρυνση επιτυγχάνεται μέσω της διαρκούς απόπτωσης και αναγέννησης των κυττάρων της επιπολής στιβάδας της επιδερμίδας. Σε αντίθεση με την τοπική υγρασία και τη διαταραχή της μικροκυκλοφορίας (π.χ. διαβητική μικροαγγειοπάθεια),<sup>70</sup> που ευνοούν τον αποικισμό του δέρματος, τα λιπίδια του τον αναστέλλουν.<sup>1</sup> Η λύση της συνέχειας του δέρματος (συνεπεία τραυματισμού ή εγκαύματος) και του φραγμού του, με τη χρήση ενδοφλέβιων καθετήρων, αποτελεί σημαντική οδό πρόκλησης καντινταιμίας.<sup>11,12,16,30-40</sup>

Σε σύγκριση με το δέρμα, οι βλεννογόνοι, διαθέτοντας λιγότερους αμυντικούς μηχανισμούς, αποτελούν συχνές θέσεις αποικισμού από μύκητες του γένους *Candida* (σε ανοσοεπαρκείς και ανοσοκατασταλμένους ασθενείς). Ο βλεννογόνος του γαστρεντερικού συστήματος αποτελεί μείζονος σημασίας ανατομικό σημείο αποικισμού, ακολουθούμενος από το γεννητικό σύστημα για τις γυναίκες και το ουροποιητικό σύστημα για τους ασθενείς που φέρουν καθετήρα ουροδόχου κύστης (Foley).<sup>11</sup> Τα ανατομικά αυτά σημεία αποτελούν τις συχνότερες πύλες εισόδου για την ανάπτυξη καντινταιμίας, ενώ ως σπανιότερη πύλη εισόδου αναφέρεται ο οφθαλμικός επιπεφυκότας για τα νεογνά.<sup>71</sup> Ο αποικισμός του γαστρεντερικού συστήματος προάγεται από παράγοντες που είτε ευνοούν την υπερανάπτυξη των μυκήτων του γένους *Candida* (αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, απώλεια γαστρικής οξύτητας, ουδετεροπενία, έκπτωση της κυτταρικής ανοσίας), είτε οδηγούν σε διαταραχή της ακεραιότητας του βλεννογόνου (νεοπλασία, κορτικοστεροειδή, χημειοθεραπεία, ολική παρεντερική διατροφή, σακχαρώδης διαβήτης).<sup>11</sup>

Ο φραγμός της βλέννης του αναπνευστικού συστήματος, καθώς και τοπικοί παράγοντες (pH, συνυπάρχουσα βακτηριακή λοίμωξη), αναστέλλουν την προσκόλληση και τον πολλαπλασιασμό μυκήτων του γένους *Candida* στο

αναπνευστικό επιθήλιο. Παρότι μικροοργανισμοί, όπως οι στρεπτόκοκκοι και τα αναερόβια βακτήρια, ανταγωνίζονται αυτούς τους μύκητες, ορισμένα βακτήρια και ιοί (*E. coli*, σταφυλόκοκκοι, κυτταρομεγαλοϊός) συνεργούν στην προσκόλληση και ανάπτυξη τους.<sup>22</sup>

Το όξινο pH (3–4), που επικρατεί στο βλεννογόνο του γεννητικού συστήματος, δρα προστατευτικά, σε αντίθεση με το ουδέτερο ή βασικό pH (συνεπεία κύησης, έμμηνης ρύσης, χρήσης τοπικών αντισηπτικών-αντιμικροβιακών, βακτηριακής λοίμωξης), που προάγει την υπερανάπτυξη μυκητιακών πληθυσμών. Ορμονικοί παράγοντες που επηρεάζουν το επιθήλιο και την τοπική ανοσία έχουν ενοχοποιηθεί για αυξημένη συχνότητα ασυμπτωματικού αποικισμού ή καντιντίασης του γεννητικού συστήματος από το είδος *C. albicans*. Χωρίς να έχουν βρεθεί έως σήμερα ειδικοί υποδοχείς οιστρογόνων στο είδος αυτό, αναφέρεται ότι τα οιστρογόνα, ιδιαίτερα η 17-β-οιστραδιόλη, προάγουν τον πολλαπλασιασμό του, την παραγωγή τοξινών και το σχηματισμό βλαστικού σωλήνα.<sup>39</sup>

Τα αντιβιοτικά ευρέος φάσματος προάγουν την επικράτηση των μυκήτων του γένους *Candida* επί της φυσιολογικής χλωρίδας του γαστρεντερικού συστήματος και μειώνουν την τοξική δράση των ουδετεροφίλων.<sup>1</sup> Επιπλέον, η προφυλακτική χορήγηση αντιμυκητιασικών παραγόντων (ιδίως κετοконаζόλης και φλουконаζόλης) οδήγησε τα τελευταία χρόνια σε αυξημένη συχνότητα ειδών μη *C. albicans* με αντοχή σε αυτούς, όπως *C. glabrata* και *C. krusei*.<sup>11</sup> Εκτός από το είδος του αντιβιοτικού (κατεχοχίνη τα β-λακταμικά παράγωγα, οι κεφαλοσπορίνες και τα έχοντα αντι-αναερόβια δράση), παίζουν ρόλο τόσο η διάρκεια και η οδός χορήγησής του, όσο και η δοσολογία του.<sup>26</sup> Τονίζεται όμως ότι τα αντιβιοτικά αυτά καθαυτά ευθύνονται κυρίως για αποικισμό ή επιπολής λοιμώξεις και απαιτούν τη συνύπαρξη άλλων παραγόντων (π.χ. ανοσοκαταστολή) για την πρόκληση καντινταιμίας.<sup>1</sup>

## 5.2. Ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα

Τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα έχουν τη δυνατότητα να φαγοκυτταρώνουν και να καταστρέφουν *in vitro* το είδος *C. albicans*, αποτελώντας τη δεύτερη –μετά τους βλεννογόνους– γραμμή άμυνας του ξενιστή.<sup>1</sup> Ουδετεροπενικοί ασθενείς (ουδετερόφιλα <1000/μL) παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη εν τω βάθει καντιντίασης, ακόμα και από περιβαλλοντικά, γνωστά και ως μη παθογόνα στελέχη *Candida* (μέσω αερομεταφοράς και αποικισμού του δέρματος, του ουρογεννητικού και του γαστρεντερικού συστήματος). Η ανάπτυξη των ανωτέρω λοιμώξεων σχετίζεται με τη διάρκεια της ουδετεροπενίας και εμφανίζεται σπάνια, όταν αυτή διαρκεί 9–14 ημέρες

(ακόμα και όταν οι ασθενείς εκτίθενται σε περιβάλλον με αυξημένο μυκητιακό φορτίο). Πέραν των ποσοτικών διαταραχών των ουδετεροφίλων (π.χ. λευχαιμία, κυτταροστατικά φάρμακα), οι ποιοτικές διαταραχές αυτών (π.χ. χρόνια κοκκιωματώδης νόσος) σχετίζονται επίσης με την ανάπτυξη συστηματικής καντιντίασης.<sup>1,12</sup>

## 5.3. Μακροφάγα και συμπλήρωμα

Τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος και τα ιστικά μακροφάγα (του ήπατος, του σπλήνα, των κυψελίδων) δρουν ως κύτταρα-φονείς για τους μύκητες του γένους *Candida*, μέσω των μυελοϋπεροξειδασών και άλλων οξειδωτικών και μη συστημάτων. Τα μακροφάγα του ήπατος (κύτταρα Kupffer) αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας για τους μύκητες που εισδύουν στην πυλαία κυκλοφορία από το γαστρεντερικό, τα μακροφάγα του σπλήνα τους καθαίρουν από τη συστηματική κυκλοφορία, ενώ τα κυψελιδικά μακροφάγα δρουν σε όσους μύκητες φθάνουν στους πνεύμονες με την εισπνοή ή με αιματογενή διασπορά. Υποβάθμιση της λειτουργίας των ανωτέρω κυττάρων από φάρμακα (π.χ. κορτικοστεροειδή) ή ιογενείς λοιμώξεις (ινφλουέντζα, κυτταρομεγαλοϊός) μπορεί να οδηγήσει σε χρόνιες επιπολής κυρίως καντιντιάσεις, οι οποίες υπό ορισμένες συνθήκες μπορεί να εξελιχθούν σε συστηματικές λοιμώξεις.<sup>1</sup>

Το συμπλήρωμα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην άμυνα του ξενιστή, τόσο μέσω διέγερσης της χημειοταξίας και οψωνοποίησης των ουδετεροφίλων, όσο και μέσω άμεσης τοξικής δράσης έναντι των μυκήτων. Μελέτες σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα στον ορό των τελικών παραγόντων του συμπληρώματος (C6/C7) αναφέρουν μείωση στη λοιμογόνο δράση του είδους *C. dubliniensis*.<sup>22</sup> Αντίθετα, σε νοσολογικές οντότητες που συνοδεύονται από συγγενή ή επίκτητη ένδεια παραγόντων του συμπληρώματος, έχουν παρατηρηθεί χρόνιες επιπολής ή διεισδυτικές καντιντιάσεις.

## 5.4. Κυτταρική και χυμική ανοσία

Η έκπτωση της λειτουργίας των Τ-λεμφοκυττάρων (π.χ. σε νόσο Hodgkin, μη Hodgkin λεμφώματα, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία) προάγει κατεχοχίνη την ανάπτυξη χρόνιας επιπολής καντιντίασης (δέρματος, στοματοφάρυγγα, οισοφάγου), επιτρέποντας αρχικά τον αποικισμό. Εξαιρεση αποτελούν οι HIV(+) ασθενείς με CD4 <100/μL, οι οποίοι αναπτύσσουν σοβαρές διεισδυτικές λοιμώξεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι η πρόσκαιρη διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας που παρατηρείται σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς με καντιντίαση είναι μάλλον αποτέλεσμα παρά αίτιο της νόσου.<sup>1</sup>

Αν και η συμμετοχή της χυμικής ανοσίας στην προφύλαξη από καντιντιάσεις είχε υποεκτιμηθεί τα προηγούμενα χρόνια, νεότερες μελέτες αποδεικνύουν τη σημασία της, αναδεικνύοντας ποικίλα αντισώματα έναντι των μυκήτων του γένους *Candida*. Για το είδος *C. albicans* αναγνωρίζονται μη προστατευτικά αντισώματα ( $\alpha$ -Abs έναντι των  $\alpha$ -μαννανών του κυτταρικού τοιχώματος) και προστατευτικά αντισώματα ( $\beta$ -Abs έναντι των  $\beta$ -μαννανών, IgG αντισώματα, αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης heat shock 90).<sup>74</sup> Η χορήγηση  $\beta$ -Abs σε πειραματικά μοντέλα συστηματικής καντιντίασης οδηγεί σε ταχύτερη σύνδεση του C3 στα βλαστοκύτταρα του είδους *C. albicans* και, στη συνέχεια, σε ταχεία οψωνοποίησή τους από τα φαγοκύτταρα. Η παρουσία των  $\beta$ -Abs στον ορό του ξενιστή αποκτά μεγαλύτερη σημασία στους ουδετεροπενικούς ασθενείς, στους οποίους επιπλέον διεγείρει τα μακροφάγα, επάγοντας την κλασική οδό ενεργοποίησης του συμπληρώματος.<sup>66</sup> Τα IgG αντισώματα, χορηγούμενα σε ασθενείς με σοβαρή υπογαμμασφαιριναιμία, προσυλλάσσουν από την προσκόλληση του είδους *C. albicans* σε προσθετικά υλικά.<sup>75</sup> Ανάλογη προστατευτική δράση, σε HIV(+) ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένη επιβίωση μετά από διάχυτη καντιντίαση, προσφέρουν αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης heat shock 90 του είδους *C. albicans*.<sup>74</sup> Ασθενείς που πάσχουν από Β-λεμφοκυτταρικές ή πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες (πολλαπλούν μυέλωμα, χρόνια λεμφογενή λευχαιμία), οι οποίες συνοδεύονται από ποσοτικές ή ποιοτικές διαταραχές των ανοσοσφαιρινών, εμφανίζουν αυξημένη νοσηρότητα από μύκητες του γένους *Candida*.<sup>11</sup>

### 5.5. Κυτταροκίνες

Κυτταροκίνες που συνιστούν την αντίδραση τύπου-1 και συμμετέχουν στην άμυνα του ξενιστή έναντι των μυκητιάσεων αποτελούν η ιντερφερόνη  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), που διεγείρει τα μακροφάγα, η ιντερλευκίνη-2 (IL-2), που δρα στα λεμφοκύτταρα, η ιντερλευκίνη-12 (IL-12), που παράγεται από τα CD4+ λεμφοκύτταρα, ο παράγοντας- $\alpha$  νέκρωσης όγκων (TNF- $\alpha$ ), που παράγεται από τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα, και ο αυξητικός παράγοντας των μακροφάγων. Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα έχουν δείξει ότι ανεπαρκής παραγωγή ή δυσλειτουργία των ανωτέρω κυτταροκινών αυξάνει την ευαισθησία του ξενιστή στην ανάπτυξη συστηματικών καντιντιάσεων, ενώ αποκατάστασή της μειώνει την εμφάνιση ανάλογων λοιμώξεων. Αντιθέτως, οι ιντερλευκίνες IL-4, IL-5, IL-10 και τα αντισώματα IgA και IgE, που συνιστούν την αντίδραση τύπου-2, ευθύνονται για την ευαισθησία του στην ανάπτυξη συστηματικής λοίμωξης.<sup>76</sup>

### 5.6. Άλλοι παράγοντες του ξενιστή

Η ανάπτυξη καντιντίασης προάγεται από παράγοντες

του πλάσματος του ξενιστή, όπως αυξημένα επίπεδα ιόντων σιδήρου και χαμηλά επίπεδα πρωτεϊνών, ενώ κατασταλτικά δρα η βιταμίνη Α, πιθανόν μέσω ενίσχυσης του φραγμού του δέρματος, όπου προάγει την κερατινοποίησή του. Η παρουσία ιόντων σιδήρου καταλύει αντιδράσεις παραγωγής υπεροξειδίων και ενζύμων από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, κατά τη διάρκεια της φαγοκυττάρωσης ζώντων μυκήτων, με συνέπεια τη βλάβη του ενδοθηλίου. Μελέτες με τη χορήγηση σιδηροδεσμευτικών ουσιών (δεσφεριοξαμίνη) έχουν δείξει ότι οι ανωτέρω αντιδράσεις περιορίζονται σημαντικά, μειώνοντας τη λοιμογόνο ικανότητα των μυκήτων.<sup>77</sup>

Η χρόνια λήψη κορτικοστεροειδών παρακωλύει τη λειτουργία των μακροφάγων, ελαττώνει την παραγωγή ανοσοσφαιρινών, καταστέλλει τους παράγοντες της φλεγμονώδους αντίδρασης, παρεμποδίζει την απομάκρυνση ξένων σωματιδίων, παρατείνει την επούλωση των τραυμάτων και προάγει την υπερανάπτυξη μυκήτων του γένους *Candida* (ιδιαίτερα στο γαστρεντερικό σύστημα).<sup>1</sup>

## 6. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η καντινταιμία αποτελεί νοσολογική οντότητα χωρίς χαρακτηριστικά κλινικά σημεία, η διάγνωση της οποίας θεωρείται δυσχερής και περιλαμβάνει επισταμένη κλινική εξέταση του ασθενούς, οφθαλμολογική εξέταση, εργαστηριακές εξετάσεις (μικροβιολογικές και ειδικές μυκητολογικές, αιματολογικές, βιοχημικές, ορολογικές), απεικονιστικό έλεγχο και βρογχοσκόπηση (επί συμμετοχής εν τω βάθει οργάνων), βιοψία ιστού (επί ενδείξεων διάχυτης νόσου) και, το κυριότερο όλων, απομόνωση του ενεχόμενου αιτιολογικού παράγοντα από καλλιέργεια αίματος και ταυτοποίηση αυτού κατά είδος. Ιδιαίτερη σημασία αποδίδεται στην οφθαλμολογική εξέταση, καθώς τα ευρήματά της ενδέχεται να αποτελούν είτε την πρώτη εκδήλωση της νόσου, είτε την επιπλοκή της με εντοπισμένες εκδηλώσεις. Ως εκ τούτου, στα πλαίσια διερεύνησης επιπλοκών συνεπεία αιματογενούς διασποράς, η εξέταση συνιστάται σε κάθε ασθενή με καντινταιμία, κατά προτίμηση κατά τα αρχικά στάδια αυτής ή κατά την περίοδο που η καντινταιμία ελέγχεται από την εφαρμοζόμενη θεραπεία. Εξαίρεση αποτελούν οι ουδετεροπενικοί ασθενείς, στους οποίους ενδέχεται να μην υπάρχουν ορατά σημεία προσβολής, οπότε θα πρέπει να διενεργείται οφθαλμολογική εξέταση μετά από την ανάκαμψη του αριθμού των ουδετεροφίλων.<sup>78</sup>

Αν και η αιμοκαλλιέργεια είναι κρίσιμη για τη διάγνωση καντινταιμίας, αφενός μεν παραμένει συχνά αρνητική (40–60%) και αφετέρου απαιτεί μεγάλο χρονικό διάστημα για τη θετικοποίησή της, γεγονός που μπορεί να καταστεί απειλητικό για τη ζωή του ασθενούς. Ενίοτε, θετικές αιμο-



καλλιέργειες που έχουν ληφθεί μέσω κεντρικού φλεβικού καθετήρα (χωρίς παράλληλη λήψη αιμοκαλλιέργειας από περιφερική φλέβα) είναι αποτέλεσμα επιμόλυνσης και θα πρέπει να αξιολογούνται πάντα σε σχέση με τα συμπτώματα του ασθενούς.<sup>9</sup> Οι συμβατικές μέθοδοι μελέτης φαινοτυπικών χαρακτηριστικών, που θεωρούνται δόκιμες για την ταυτοποίηση των αιτιολογικών παραγόντων κατά είδος, απαιτούν ορισμένες φορές μακρό χρόνο διεξαγωγής και εξειδικευμένο προσωπικό, αδυνατώντας επιπλέον να διαχωρίσουν στελέχη του ίδιου είδους (πράγμα απαραίτητο για την αναγνώριση μικροεπιδημιών).<sup>12,13</sup>

Ορολογικές δοκιμασίες που ανιχνεύουν μόρια των μυκήτων του γένους *Candida* (πρωτεΐνες, μαννάνες, γλυκάνες) ή αντισώματα έναντι αυτών, θετικοποιούνται νωρίτερα από την αιμοκαλλιέργεια. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η αντιγοναιμία προηγείται κατά 24 τουλάχιστον ώρες της εμφάνισης των αντισωμάτων και τουλάχιστον 6 ημέρες από την πρώτη θετική αιμοκαλλιέργεια, ευαισθητοποιώντας τους κλινικούς ιατρούς για έναρξη εμπειρικής αντιμυκητιασικής αγωγής, ωστόσο –και εφόσον– καταστεί δυνατή η απομόνωση του ενεχόμενου αιτιολογικού παράγοντα από καλλιέργεια αίματος. Η συμβολή των ορολογικών δοκιμασιών στην έγκαιρη διάγνωση καντινταιμίας αναγνωρίστηκε με την εφαρμογή διαδοχικού ελέγχου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με σημεία σηψαιμίας (δύο φορές εβδομαδιαίως κατά την περίοδο ανοσοκαταστολής).<sup>79</sup> Αν και μη προτεινόμενη ακόμη από τις διεθνείς οδηγίες, η εφαρμογή ταχέων μη καλλιεργητικών μεθόδων (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης, PCR) προσφέρει τη δυνατότητα ανίχνευσης απειροελάχιστης ποσότητας μυκητιακού φορτίου (3 κύτταρα/0,1 mL αίματος). Η υψηλή ευαισθησία της PCR (>93% έναντι 70% της αιμοκαλλιέργειας), σε συνδυασμό με την αναμενόμενη προτυποποίηση της μεθόδου, πρόκειται να συμβάλει στην έγκαιρη διάγνωση της καντινταιμίας, ιδιαίτερος των επεισοδίων με αρνητική αιμοκαλλιέργεια (παρότι στα επεισόδια αυτά δεν είναι δυνατός ο έλεγχος ευαισθησίας των μυκήτων στα αντιμυκητιασικά).<sup>13,80</sup>

Άλλοι διαγνωστικοί δείκτες καντινταιμίας που έχουν προταθεί, βασικά περιλαμβάνουν τους γενικούς δείκτες φλεγμονής, όπως την προκαλσιτονίνη (PCT) και τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP). Σε πρόσφατη αξιολόγηση της PCT διαπιστώθηκε εξαιρετικά χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα της δοκιμασίας ελέγχου αυτής και, ως εκ τούτου, ελάχιστης συμβολής της ως διαγνωστικού δείκτη.<sup>81</sup> Επιπλέον, σε παρελθούσα της ανωτέρω αξιολόγησης μελέτη, διαπιστώθηκε ότι χαμηλά επίπεδα PCT και CRP στον ορό κατά την έναρξη πυρετού ουδετεροπενικών ασθενών ενδέχεται να υποδηλώνουν μυκητιασική λοίμωξη εφόσον αξιολογηθούν παράλληλα με αυξημένους τίτλους αντιγόνων μαννάνης.<sup>82</sup>

## 6.1. Διαγνωστικά κριτήρια καντινταιμίας

Η διεθνής προσπάθεια θέσπισης κριτηρίων για τη διάγνωση των εν τω βάθει μυκητιάσεων, συμπεριλαμβανομένης και της καντινταιμίας, αποδείχθηκε ιδιαίτερα δύσκολη, λόγω της ετερογένειας των ασθενών που απαρτίζουν τις ομάδες υψηλού κινδύνου. Ελέγχοντας ασθενείς με καρκίνο και μεταμόσχευση μυελού των οστών, οι Ascioğlu et al<sup>9</sup> παρουσίασαν το 2002 την πρώτη ολοκληρωμένη πρόταση. Στον **πίνακα 4** περιγράφονται τα ισχύοντα κριτήρια που αφορούν στη διάγνωση καντινταιμίας.

Η βέβαιη διάγνωση καντινταιμίας βασίζεται στην ταυτόχρονη παρουσία σημείων/συμπτωμάτων καντινταιμίας και  $\geq 1$  θετικής καλλιέργειας αίματος για *Candida*, ενώ τα κλινικά κριτήρια δεν θεωρούνται απαραίτητα για τη διάγνωση πιθανής καντινταιμίας. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι σε ασθενείς με ουδετεροπενία, νόσο μωσχεύματος κατά ξενιστή ή παρατεταμένη λήψη κορτικοστεροειδών, η διάγνωση πιθανής καντινταιμίας μπορεί να τεθεί επί πυρετού  $>38$  °C άγνωστης αιτιολογίας (που επιμένει για  $>3$  ημέρες παρά τη χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος) και ταυτόχρονης θετικής αιμοκαλλιέργειας για *Candida*. Όταν στους ανωτέρω ασθενείς ανευρίσκεται θετική αιμοκαλλιέργεια για *Candida* ή πληροίται άλλο εργαστηριακό κριτήριο, χωρίς συνύπαρξη κλινικών σημείων ή συμπτωμάτων ή άλλου παράγοντα του ξενιστή, τίθεται η υπόνοια ενδεχόμενης καντινταιμίας. Καθώς η οντότητα της ενδεχόμενης καντινταιμίας παραμένει ασαφής, αυτή καλύπτει τα επεισόδια που δεν πληρούν τα ανωτέρω κριτήρια, για τα οποία, αν και δεν συνιστάται χορήγηση εμπειρικής αντιμυκητιασικής αγωγής στην καθημέρα ιατρική πράξη παρά μόνο σε επιδημιολογικές μελέτες, επισημαίνεται η ανάγκη θεραπευτικών χειρισμών.<sup>9</sup>

Τονίζεται ότι, γενικά, η καντινταιμία αποτελεί ισχυρή ένδειξη διάχυτης καντιντίασης. Σε ασθενείς που πληρούν τα κλινικά κριτήρια διάχυτης καντιντίασης, η βέβαιη διάγνωση της βασίζεται σε ταυτόχρονη θετική για *Candida* καλλιέργεια αίματος ή ανοσοενζυμική εξέταση αντιγόνων ορού ή ούρων, ενώ για την πιθανή διάγνωση απαιτείται  $\geq 1$  από τους παράγοντες του ξενιστή και  $\geq 1$  από τα υπόλοιπα εργαστηριακά κριτήρια. Σε ασθενείς με συμβατά κλινικά σημεία και απεικονιστικά ευρήματα χρόνιας διάχυτης καντιντίασης (ηπατοσπληνικής καντιντίασης), η βέβαιη διάγνωση βασίζεται σε ταυτόχρονη θετική για *Candida* καλλιέργεια ή ιστοπαθολογική εξέταση σε βιοπτικό υλικό στείρου ανατομικού σημείου. Καθώς όμως δεν είναι συνηθής η εργαστηριακή τεκμηρίωση χρόνιας διάχυτης καντιντίασης, εγείρεται υπόνοια για πιθανή διάγνωση της νόσου σε ασθενείς που πληρούν τα κλινικά κριτήρια και  $\geq 1$  από τους παράγοντες του ξενιστή. Παρότι οι ου-

**Πίνακας 4.** Διαγνωστικά κριτήρια και καθορισμός καντινταιμίας.

<b>Διάγνωση καντινταιμίας</b>	
Αποδεδειγμένη καντινταιμία	≥1 αιμοκαλλιέργεια θετική για <i>Candida</i> , συνδεόμενη με κλινικά σημεία και συμπτώματα συμβατά με τον απομονωθέντα αιτιολογικό παράγοντα
Πιθανή καντινταιμία	≥1 αιμοκαλλιέργεια θετική για <i>Candida</i> και ≥2 παράγοντες ξενιστή. Απαραίτητη η ύπαρξη ενός από τους κάτωθι παράγοντες (1, 4, 5)
Ενδεχόμενη καντινταιμία	Δεν έχει καθοριστεί
<b>Τύπος κριτηρίων</b>	<b>Κριτήρια</b>
Παράγοντες ξενιστή	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ουδετεροπενία (&lt;500 ουδετερόφιλα/mm<sup>3</sup>) για &gt;10 ημέρες</li> <li>2. Πυρετός που επιμένει για &gt;96 ώρες παρά τη χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου</li> <li>3. Θερμοκρασία &gt;38 °C ή &lt;36 °C και οποιοσδήποτε ένας ή περισσότεροι από τους ακόλουθους προδιαθεσικούς παράγοντες: Παρατεταμένη ουδετεροπενία (&gt;10 ημέρες) τις προηγούμενες 60 ημέρες, τρέχουσα ή πρόσφατη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων τις προηγούμενες 30 ημέρες, αποδεδειγμένη ή πιθανή εν τω βάθει μυκητίαση κατά τη διάρκεια προηγούμενης περιόδου ουδετεροπενίας, παρουσία συμπτωματικής νόσου AIDS</li> <li>4. Σημεία ή συμπτώματα ενδεικτικά νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή, ιδιαίτερος σοβαρής (grade ≥2) ή χρόνιας εκτεταμένης νόσου</li> <li>5. Παρατεταμένη (&gt;3 εβδομάδες) λήψη κορτικοστεροειδών τις προηγούμενες 60 ημέρες</li> </ol>
Εργαστηριακά ευρήματα	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Καλλιέργεια αίματος θετική για <i>Candida</i></li> <li>2. Θετική κυτταρολογική ή άμεση μικροσκοπική εξέταση για <i>Candida</i>, σε στείρο κλινικό υλικό</li> <li>3. ≥2 θετικές καλλιέργειες ούρων για <i>Candida</i> (απουσία Foley)</li> <li>4. Παρουσία συσσωματωμάτων <i>Candida</i> στα ούρα (απουσία Foley)</li> </ol>
Κλινικά σημεία και απεικονιστικά ευρήματα	Δεν είναι απαραίτητα για διάγνωση πιθανής ή ενδεχόμενης καντινταιμίας
Διάχυτη καντιντίαση	Διάχυτες ή οζώδεις δερματικές βλάβες, μη δυνάμενες να αποδοθούν σε άλλη αιτία, σημεία ή ευρήματα ενδεικτικά αιματογενούς καντινιακής χοριοαμφιβληστροειδίτιδας ή ενδοφθαλμίτιδας
Χρόνια διάχυτη καντιντίαση (ηπατοσπληνική καντιντίαση)	Περιφερικά «δίκην στόχου» μικροαποστημάτια ήπατος ή και σπλήνα (bull's-eye) απεικονιζόμενα σε αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία ή υπερηχογράφημα και αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ορού

δετεροπενικοί ασθενείς εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο αιματογενούς διασποράς στα πλαίσια καντινταιμίας, δεν συνιστάται διαχωρισμός τους από μη ουδετεροπενικούς ασθενείς, κατά την εφαρμογή των διαγνωστικών κριτηρίων καντινταιμίας.<sup>9</sup>

## 6.2. Διαγνωστικά κριτήρια καντινταιμίας σχετιζόμενης με ενδοφλέβιους καθετήρες

Η τεκμηρίωση της σχετιζόμενης με ενδοφλέβιους καθετήρες καντινταιμίας βασίζεται στην ύπαρξη ενός τουλάχιστον από τα παρακάτω κριτήρια:<sup>83</sup>

- Θετική ημιοσοτική (≥15 αποικίες ανά τμήμα καθετήρα) ή ποσοτική (≥10<sup>2</sup> αποικίες ανά τμήμα καθετήρα) καλλιέργεια τμήματος καθετήρα για συγκεκριμένο μικροοργανισμό, όταν ο ίδιος μικροοργανισμός –κατά είδος και αντιμυκητόγραμμα– απομονώνεται από καλλιέργεια αίματος (λήψη μέσω περιφερικής φλέβας)

- Ταυτόχρονη θετικοποίηση ποσοτικών καλλιεργειών αίματος (λήψη μέσω του υπεύθυνου ενδοφλέβιου καθετήρα και μέσω περιφερικής φλέβας), οι οποίες παρουσιάζουν αναλογία ανάπτυξης των αποικιών ≥5:1 (θεωρείται ως “gold standard” κριτήριο)

- Χρονική διαφορά στη θετικοποίηση ζεύγους αιμοκαλλιεργειών (λήψη μέσω του ενδοφλέβιου καθετήρα και μέσω περιφερικής φλέβας), με την καλλιέργεια που έχει ληφθεί μέσω του ενδοφλέβιου καθετήρα να θετικοποιείται τουλάχιστον 2 ώρες πριν από αυτή που έχει ληφθεί μέσω περιφερικής φλέβας.

Το τελευταίο –πρόσφατα αναγνωρισμένο– κριτήριο, εφαρμοζόμενο διεθνώς, αποδεικνύεται ιδιαίτερα χρήσιμο (ευαισθησία 91% και ειδικότητα 94%), αφενός λόγω της αδυναμίας εκτέλεσης ποσοτικών καλλιεργειών σε πολλά κλινικά εργαστήρια και αφετέρου λόγω της απλής εφαρμογής του, επειδή δεν είναι απαραίτητη η αφαίρεση ή η αντικατάσταση των κεντρικών φλεβικών καθετήρων.<sup>84</sup>

## 7. ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Παρά τη σημαντική πρόοδο των τελευταίων ετών στην αναγνώριση της καντινταιμίας, οι θεραπευτικές επιλογές των κλινικών ιατρών παραμένουν περιορισμένες. Οι αντιμυκητιασικοί παράγοντες διακρίνονται στις ακόλουθες ομάδες: (α) Πολυένια: νυστατίνη (χρησιμοποιείται σχεδόν αποκλειστικά για τοπική θεραπεία επιπολής λοιμώξεων) και αμφοτερικίνη Β [(AB), κλασική και λιπιδιακές μορφές], (β) Αζόλες: ιμιδαζόλες (κλωτριμαζόλη, μικοναζόλη, κετοконаζόλη) και τριαζόλες [φλουκοναζόλη (FZ), ιτρακοναζόλη (IZ), βορικοκοναζόλη (VRC), ποζακοναζόλη, ραβουκοναζόλη], (γ) Αντιμεταβολίτες: 5-φθοριοκυτοκίνη (5-FC) και (δ) Εχινοκανδίνες: κασποφουγγκίνη (Casp), μικαφουγγκίνη και αντιλαφουγγκίνη.<sup>12</sup>

## 8. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Βάσει διεθνών οδηγιών, οι στόχοι της θεραπευτικής προσέγγισης στην αποδεδειγμένη καντινταιμία είναι (α) η αρνητικοποίηση των αιμοκαλλιεργείων, (β) η αποδρομή των συμπτωμάτων σηψαιμίας και (γ) η απουσία ευρημάτων από τον αμφιβληστροειδή συνηγορούντων για καντιντιακή ενδοφθαλμίτιδα. Επιπλέον, σημαντική είναι η συνεισφορά της κλινικοεργαστηριακής επιτήρησης των ασθενών για την κάλυψη του ενδεχόμενου καθυστερημένης εμφάνισης εντοπισμένων εκδηλώσεων συνεπεία αιματογενούς διασποράς.<sup>15</sup>

Η αφαίρεση και η αντικατάσταση των κεντρικών φλεβικών καθετήρων θεωρείται πρωταρχικό βήμα για την αντιμετώπιση κάθε επεισοδίου καντινταιμίας, ανεξαρτήτως του αν η καντινταιμία συνδέεται άμεσα με αυτούς. Αυτό το βήμα επιταχύνει την αποδρομή των συμπτωμάτων καντινταιμίας και μειώνει τη θνητότητα και την εμφάνιση επιπλοκών.<sup>12,13,15,85-87</sup> Σε αντιδιαστολή, υποστηρίζεται ότι σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να σταθμίζεται το όφελος σε σχέση με τον κίνδυνο αυτής της ενέργειας, ο οποίος δεν

είναι αμελητέος. Ειδικά, ασθενείς με επιβαρυσμένη αναπνευστική λειτουργία εντάσσονται σε κατηγορία υψηλού κινδύνου για πνευμοθώρακα, στους δε καρκίνοπαθείς με θρομβοκυτταροπενία και διαταραχές της πήξης υπάρχει κίνδυνος για σοβαρή αιμορραγία. Στις περιπτώσεις όπου επιλέγεται παραμονή του καθετήρα (ιδιαίτερως των πολυκάναλων), συνιστάται διαίρεση της δόσης και χορήγηση της αντιμυκητιασικής αγωγής από κάθε αυλό ξεχωριστά.<sup>88</sup>

Οι νεότερες οδηγίες για τη θεραπευτική προσέγγιση στην καντινταιμία είναι βέβαιο ότι θα αποτελέσουν στο μέλλον σημαντικό εργαλείο για τους κλινικούς ιατρούς (πίν. 5).<sup>15</sup> Βάσει αυτών, η επιλογή αντιμυκητιασικής αγωγής για την αποδεδειγμένη καντινταιμία λαμβάνει υπόψη την κλινική κατάσταση του ασθενούς, την ολοκληρωμένη κατά είδος ταυτοποίηση του ενεχόμενου στελέχους *Candida*, τα αποτελέσματα του αντιμυκητογράμματος, τις ανεπιθύμητες ενέργειες του επιλεγόμενου φαρμάκου ή την παρουσία ανεπάρκειας οργάνου που θα επηρέαζε την κάθαρσή του, τα δεδομένα αποτελεσματικότητας του φαρμάκου για κάθε ομάδα ασθενών και, τέλος, την προηγούμενη έκθεση του ασθενούς σε αντιμυκητιασικούς παράγοντες. Οι επιλογές που προτείνονται είναι κοινές για ουδετεροπενικούς και μη ουδετεροπενικούς ασθενείς, με μόνη διαφοροποίηση την κατά περίπτωση προσαρμογή της δοσολογίας των φαρμάκων.<sup>15</sup> Ο χρόνος έναρξης αιτιολογικής αντιμυκητιασικής αγωγής (βάσει αποτελεσμάτων αντιμυκητογράμματος)<sup>89</sup> θεωρείται κρίσιμος για τον έλεγχο της καντινταιμίας και δεν θα πρέπει να ξεπερνά τις 48 ώρες από τη διάγνωση της.<sup>11,13,85-87</sup>

Εξαίρεση στη συνήθη θεραπευτική αντιμετώπιση αποτελεί η καντινταιμία από το είδος *C. lusitaniae*, λόγω της γνωστής αντοχής του στην AB, αλλά, συχνά, και σε άλλους αντιμυκητιασικούς παράγοντες.<sup>90,91</sup> Γενικότερα, προτιμάται η χορήγηση FZ<sup>15</sup> στις περιπτώσεις όπου ενέχονται στελέχη ευαίσθητα στη FZ, ενώ για στελέχη με αντοχή στη FZ ενδείκνυται<sup>92</sup> η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση 5-φθοριοκυτοκίνης (λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής

**Πίνακας 5.** Οδηγίες θεραπείας αποδεδειγμένης καντινταιμίας ενηλίκων (ουδετεροπενικών και μη).

Ασθενείς	Πρώτης εκλογής	Δεύτερης εκλογής
Μη ουδετεροπενικοί	AB (0,6–1,0 mg/kg/ημέρα IV) ή FZ (400–800 mg/ημέρα IV ή PO) ή Casp (70 mg IV την πρώτη ημέρα, κατόπιν 50 mg/ημέρα IV)*	AB (0,7 mg/kg/ημέρα) και FZ (800 mg/ημέρα) για 5–6 ημέρες, κατόπιν FZ (800 mg/ημέρα) ή VRC (6 mg/kg/ημέρα IV την πρώτη ημέρα, κατόπιν 3 mg/kg/ημέρα IV ή 200 mg/ημέρα PO)**
Ουδετεροπενικοί	AB (0,7–1,0 mg/kg/ημέρα IV) ή LFAB (3,0–5,0 mg/kg/ημέρα IV) ή Casp IV	FZ (6–12 mg/ημέρα IV ή PO)

AB: Αμφοτερικίνη Β, FZ: Φλουκοναζόλη, Casp: Κασποφουγγκίνη, LFAB: Λιποσωματική αμφοτερικίνη, VRC: Βορικοκοναζόλη, IV: Ενδοφλέβια, PO: Από του στόματος

\* Η ανωτέρω δοσολογία κασποφουγγκίνης (Casp) αφορά σε ενήλικες ασθενείς

\*\* Η βορικοκοναζόλη (VRC) προτείνεται ως δεύτερης εκλογής αντιμυκητιασική αγωγή<sup>15,85-87</sup> για τη θεραπεία σοβαρής καντινταιμίας με ενεχόμενα στελέχη *Candida* ανθεκτικά στη FZ σε μη ουδετεροπενικούς ασθενείς, καθώς και σε ασθενείς με δυσανεξία στην AB ή με έκπτωση της νεφρικής τους λειτουργίας

της) σε συνδυασμό με AB. Η συγχορήγηση μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης αντοχής στην 5-φθοριοκυτοκίνη, φαινόμενο που παρατηρείται συχνά όταν αυτή χορηγείται ως μονοθεραπεία.<sup>90</sup> Προκαταρκτικά δεδομένα αναφέρουν ευαισθησία του είδους *C. lusitaniae* στη βορικοναζόλη και στην κασποφουγγκίνη.<sup>15,91</sup>

Η διάρκεια θεραπείας της καντινταιμίας σε μη ουδετεροπενικούς ασθενείς απαιτεί τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά από την τελευταία θετική αιμοκαλλιέργεια και την αποδρομή των σημείων/συμπτωμάτων της λοίμωξης, ανεξάρτητα από την κατάσταση του ασθενούς. Για τους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς αναφέρεται συχνή συνύπαρξη εντοπισμένων εκδηλώσεων (κυρίως ηπατοσπληνικής καντινταιμίας), για την αντιμετώπιση των οποίων συνιστάται συνέχιση της αγωγής για τουλάχιστον 6 εβδομάδες ή >1 έτος, εάν κρίνεται αναγκαίο. Επί παρατεταμένης θεραπείας, εάν η αρχική επιλογή ήταν AB ή Casp, συνιστάται μετάβαση σε FZ [από του στόματος (PO) ή ενδοφλεβίως (IV)], εφόσον αυτό είναι δυνατό βάσει του αντιμυκητογράμματος.<sup>13,15,85,86</sup> Εάν πάλι η αρχική επιλογή ήταν VRC, η υψηλή βιοδιαθεσιμότητα του φαρμακευτικού προϊόντος, χορηγούμενο από του στόματος (96%), ως μη επηρεαζόμενη από τη γαστρική οξύτητα, επιτρέπει ασφαλή μετάβαση από την ενδοφλέβια στην από του στόματος χορηγούμενη μορφή.<sup>3</sup>

Για τη θεραπεία αποδεδειγμένης καντινταιμίας σχετιζόμενης με ενδοφλέβιους καθετήρες, θεωρείται απαραίτητη η αφαίρεση όλων των ενδοφλέβιων καθετήρων, εφόσον ο ασθενής παρουσιάζει σημεία σηψαιμίας ή φλεγμονή στο σημείο εξόδου του καθετήρα ή θετικές αιμοκαλλιέργειες. Η παραμονή του ενδοφλέβιου καθετήρα έχει καταδειχθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας εμμένουσας καντινταιμίας και αυξημένης θνητότητας.<sup>88</sup> Συνιστάται<sup>15,83,85,86</sup> η χορήγηση AB (0,5 mg/kg/ημέρα) για τουλάχιστον 14 ημέρες μετά από την τελευταία θετική αιμοκαλλιέργεια, ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν λάβει ήδη FZ ή όταν στο επεισόδιο ενέχεται το είδος *C. krusei*. Η FZ (400 mg/ημέρα) αποτελεί θεραπεία δεύτερης εκλογής, για ασθενείς που δεν έχουν λάβει προφύλαξη, καθώς και στις περιπτώσεις που απομονώνονται ευαίσθητα σε αυτήν στελέχη *Candida*. Εάν διαπιστώνεται ότι, παρά τη χορήγηση κατάλληλης αγωγής για >3 ημέρες, δεν υπάρχει βελτίωση της κλινικής εικόνας και οι αιμοκαλλιέργειες παραμένουν θετικές, απαιτείται διερεύνηση ενδεχόμενης σηπτικής θρομβοφλεβίτιδας ή ενδοκαρδίτιδας ή άλλων συστηματικών επιπλοκών.<sup>15</sup>

Προβληματική παραμένει η θεραπεία αποδεδειγμένης καντινταιμίας με ενεχόμενα μη ταυτοποιημένα κατά είδος στελέχη *Candida*. Στις περιπτώσεις αυτές, για κλινικά ασταθείς ασθενείς συνιστάται χορήγηση συνδυασμού AB ( $\geq 0,7$  mg/kg/ημέρα) και FZ (800 mg/ημέρα, για κάλυψη στελεχών με δοσοεξαρτώμενη ευαισθησία στη φλουκοναζόλη) για

5–6 ημέρες και στη συνέχεια μονοθεραπεία με FZ ή AB βάσει αντιμυκητογράμματος.<sup>15</sup> Η χορήγηση συνδυασμού υπερέρχει της μονοθεραπείας, όσον αφορά στην κάθαρση της καντινταιμίας (αποτυχία κάθαρσης 6% και 10–15%, αντίστοιχα), λιγότερο δε ως προς την έκβασή της.<sup>93</sup> Εναλλακτικά, προτείνεται η κλασική AB ( $\geq 0,7$  mg/kg/ημέρα) ή οι λιπιδιακές μορφές της ( $\geq 3$  mg/kg/ημέρα), ιδιαίτερα εάν υπάρχουν τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα για αυξημένη συχνότητα ειδών με αντοχή στη FZ.<sup>15</sup> Για ασθενείς με κλινική αντοχή στη χορηγούμενη αγωγή ή υποτροπή της καντινταιμίας, καθώς και για όσους εμφανίζουν δυσανεξία ή ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση των ανωτέρω θεραπευτικών σχημάτων, η κασποφουγγκίνη και η βορικοναζόλη αποδεικνύονται<sup>15,94</sup> εξίσου αποτελεσματικές και είναι καλύτερα ανεκτές από τους ασθενείς.

Η εμπειρική αντιμυκητιασική αγωγή τείνει να εφαρμόζεται σε ασθενείς με πιθανή ή ενδεχόμενη καντινταιμία (κατεχοχίν ουδετεροπενικούς, βαρέως πάσχοντες, μετεγχειρητικούς ή/και νοσηλεύόμενους επί μακρόν σε ΜΕΘ), στοχεύοντας στην υποχώρηση του πυρετού και στην πρόληψη πλήρους συνδρόμου καντινταιμίας. Η εμπειρική χορήγηση AB ή FZ σε μη ουδετεροπενικούς ασθενείς με πιθανή ή ενδεχόμενη καντινταιμία προτείνεται επί (α) αποικισμού τους από *Candida* σε  $\geq 2$  ανατομικά σημεία, (β) ύπαρξης πολλαπλών παραγόντων κινδύνου (λήψη αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, παρατεταμένη παραμονή σε ΜΕΘ, υψηλή βαθμολογία στην κλίμακα APACHE II, ύπαρξη κεντρικού φλεβικού καθετήρα, νεφρική ανεπάρκεια) και (γ) απουσίας άλλης αιτιολογίας του εμπυρέτου. Ακόμη και όταν δεν τεκμηριώνεται αποικισμός από μύκητες του γένους *Candida* στους ασθενείς αυτούς μπορεί να χορηγηθεί εμπειρική αγωγή, με καθυστέρηση όμως στην έναρξή της.<sup>15</sup> Επί αποτυχίας του αρχικού σχήματος θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο επιμόλυνσης ενδοφλέβιων καθετήρων ή ανοσοκαταστολής του ασθενούς (εάν δεν υπάρχει ανάλογο ιστορικό) ή, τέλος, το ενδεχόμενο αντοχής του ενεχόμενου αιτιολογικού παράγοντα στο επιλεγέν σχήμα.<sup>15</sup> Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται<sup>15,86</sup> συνέχιση της θεραπείας με αντιμυκητιασικό παράγοντα άλλης ομάδας, ενώ επί απομόνωσης στελέχους *Candida* θα πρέπει να καταβάλλεται κάθε προσπάθεια για την κατά είδος ταυτοποίησή του και για έλεγχο της ευαισθησίας του στους αντιμυκητιασικούς παράγοντες.

Για μετεγχειρητικούς ασθενείς μετά από διάτρηση εντέρου, η έναρξη εμπειρικής αντιμυκητιασικής αγωγής συνιστάται (α) όταν σε ενδοσκοπικό έλεγχο αναδεικνύονται υποτροπιάζοντα έλκη με κολλώδες περιεχόμενο ή διαφυγή από τις αναστομώσεις, (β) επί σημείων περιτονίτιδας και (γ) όταν συνυπάρχει ανοσοκαταστολή. Επί φυσιολογικού αριθμού ουδετεροφίλων, η επιλογή και η διάρκεια χορήγησης εμπειρικής αντιμυκητιασικής αγωγής είναι η ίδια με την αντιμετώπιση αποδεδειγμένης καντινταιμίας.

Για την εμπειρική αγωγή ουδετεροπενικών ασθενών (λόγω αυξημένης συχνότητας ειδών μη *C. albicans* με αντοχή στη FZ), πρώτης εκλογής<sup>15</sup> θεωρείται η κλασική AB (0,5–0,7 mg/kg/ημέρα), ενώ ισοδύναμη αποτελεσματικότητα με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφεται με τη λιποσωματική AB (μέση δόση 3 mg/kg/ημέρα)<sup>95</sup> και την IZ (200 mg /12ωρο IV για 2 ημέρες, κατόπιν 200 mg IV/ημέρα για 12 ημέρες και στη συνέχεια 400 mg PO ανά ημέρα). Εντούτοις, η αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας IZ στην καντινταιμία, παρότι συγκρίσιμη με αυτήν της FZ, δεν υποστηρίζεται παρά από ελάχιστες προκαταρκτικές κλινικές μελέτες.<sup>96</sup> Σε επιλεγμένες ομάδες ουδετεροπενικών ασθενών με πιθανή καντινταιμία (π.χ. όσοι έχουν υποβληθεί σε αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών ή όσοι βρίσκονται σε υποτροπή λευχαιμίας), η χορήγηση VRC προτείνεται ως θεραπεία πρώτης εκλογής,<sup>15</sup> λόγω υπεροχής της συγκριτικά με τη λιποσωματική AB όσον αφορά αφενός στην αποτελεσματικότητά της<sup>97</sup> και αφετέρου στην κάθαρση της καντινταιμίας (αποτυχία κάθαρσης 1,9% έναντι 5%).<sup>3</sup> Ιδιαίτερως για ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο καντινταιμίας από στελέχη *Candida* ανθεκτικά στη FZ, καθώς και για όσους δεν έχουν λάβει προφύλαξη με αζόλες, η FZ (400 mg/ημέρα) αποτελεί θεραπεία δεύτερης εκλογής.<sup>15</sup> Παρότι η διάρκεια εμπειρικής αγωγής στους ανωτέρω ασθενείς δεν έχει καθοριστεί έως σήμερα, κυμαίνεται σε 15–30 ημέρες ή παρατείνεται έως την υποχώρηση του πυρετού και την ανάκαμψη από την ουδετεροπενία.<sup>15</sup> Απαραίτητο θεραπευτικό χειρισμό σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με καντινταιμία αποτελεί η χορήγηση αυξητικών παραγόντων των λευκών αιμοσφαιρίων (GM-GSF για τα πολυμορφοπύρρηνα-μονοκύτταρα, M-GSF για τα μακροφάγα), ενώ για όσους λαμβάνουν επιπλέον κορτικοστεροειδή απαιτείται μείωση της χορηγούμενης δόσολογίας.<sup>15</sup>

Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει έως σήμερα η προφυλακτική χορήγηση αντιμυκητιασικών παραγόντων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για καντινταιμία. Δεδομένου όμως ότι η άσκοπη χορήγηση προφυλακτικής αντιμυκητιασικής αγωγής ενέχει τον κίνδυνο επικράτησης ανθεκτικών στελεχών, συνιστάται<sup>15</sup> αυστηρός περιορισμός της σε καθορισμένες ομάδες ασθενών καθόλη την περίοδο της ανοσοκαταστολής. Οι ομάδες αυτές περιλαμβάνουν ουδετεροπενικούς ασθενείς, HIV(+) ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων –ιδιαιτέρως ήπατος και παγκρέατος– που εμφανίζουν τουλάχιστον δύο παράγοντες κινδύνου (π.χ. προηγηθείσα μεταμόσχευση, κρεατινίνη ορού  $\geq 2$  mg/dL, χοληδοχονησιδική αναστόμωση, διεγχειρητική μετάγγιση  $\geq 40$  μονάδων παραγώγων αίματος, αποικισμός από *Candida* τουλάχιστον 2 ημέρες πριν ή 3 ημέρες μετά από τη μεταμόσχευση) και ασθενείς νοσηλευόμενους επί τουλάχιστον 3 ημέρες σε ΜΕΘ,<sup>98</sup> όπου έχει καταγραφεί αυξημένη επίπτωση συστηματικών καντιντιάσεων. Από

τους εγκεκριμένους έως σήμερα αντιμυκητιασικούς παράγοντες, ως αποτελεσματικοί προτείνονται η FZ (400 mg/ημέρα), η IZ (2,5 mg/kg/12ωρο) και η AB (10–20 mg/ημέρα), ενώ ως πιθανή μελλοντική επιλογή αναφέρεται η μικαφουνγκίνη.<sup>15,99</sup>

Στις αρχές της δεκαετίας του 1990 εφαρμόστηκε ευρέως προφυλακτική χορήγηση FZ σε ασθενείς με μεταμόσχευση μυελού των οστών, στοχεύοντας κυρίως στον περιορισμό αποικισμού από το είδος *C. albicans*, καθώς, εξαιτίας προϊόντος αποικισμού, είχε παρατηρηθεί αυξημένη επίπτωση εν τω βάθει καντιντιάσεων (2,8–12,3%) τις πρώτες 100 ημέρες μετά από τη μεταμόσχευση. Αξιολόγηση της προφυλακτικής χορήγησης FZ στους ασθενείς αυτούς κατά τη διάρκεια ουδετεροπενίας (400 mg/ημέρα PO τις πρώτες 75 ημέρες μετά από τη μεταμόσχευση) ανέδειξε μείωση τόσο του αποικισμού από το είδος *C. albicans* όσο και της θνητότητας της σχετιζόμενης με τις εν τω βάθει καντιντιάσεις.<sup>72</sup> Μεταγενέστερη συγκριτική μελέτη προφυλακτικής χορήγησης FZ (200 mg/ημέρα) και μικρών δόσεων AB (0,2 mg/kg/ημέρα) απέδειξε ότι η FZ είναι εξίσου αποτελεσματική, με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και ευκολότερη χορήγηση (PO έναντι IV) σε σχέση με την AB.<sup>100</sup>

## 9. ΕΚΒΑΣΗ

Η έκβαση της καντινταιμίας ενηλίκων, ανοσοκατασταλμένων<sup>3,5–7,12</sup> ή μη,<sup>4,32,33,49</sup> συνδέεται με θνητότητα 38–57%, πολύ υψηλότερη από αυτήν που αναφέρεται για σηψαιμία κάθε άλλης αιτιολογίας. Υπολογίζεται ότι η νοσοκομειακή νοσηλεία ασθενών με καντινταιμία διαρκεί τουλάχιστον 30 ημέρες, ενώ η μεγαλύτερη θνητότητα αφορά σε ασθενείς των ΜΕΘ. Ενθαρρυντικό όμως είναι το γεγονός ότι η αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση καντινταιμίας τα τελευταία χρόνια οδήγησε στη μείωση της συνολικής θνητότητας από 60% (στα τέλη της δεκαετίας του 1980) σε 38–40% στα τέλη της δεκαετίας 1990.<sup>8,12,27,32,33</sup> Σε αντιδιαστολή με τους ενήλικες, η έκβαση καντινταιμίας σε παιδιατρικό πληθυσμό είναι σαφώς ευμενέστερη, με καταγεγραμμένη σχετική και απόλυτη θνητότητα 31% και 24%, αντίστοιχα, και με μέση επιβίωση 76%.<sup>11,12</sup>

Ανασκοπήσεις που εξετάζουν την έκβαση καντινταιμίας σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς ενοχοποιούν ως ανεξάρτητους παράγοντες αυξημένης θνητότητας την καθυστέρηση θετικοποίησης των αιμοκαλλιεργειών και έκδοσης αποτελέσματος, την ουδετεροπενία, τη χορήγηση κορτικοστεροειδών, την αποτυχία της αντιμυκητιασικής αγωγής τις πρώτες 48 ώρες χορήγησής της, την παραμονή κεντρικών φλεβικών καθετήρων ή την αλλαγή τους μέσω συρμάτινου οδηγού.<sup>11</sup> Σημαντική παράμετρος για την έκ-

βαση της καντινταιμίας θεωρείται η συμμετοχή ειδών μη *C. albicans*, η παραμονή αρτηριακών καθετήρων, η ηλικία (νεογνά και ηλικία >60 ετών), η οξεία νεφρική ανεπάρκεια, η αιμοκάθαρση και η γενική κατάσταση του ασθενούς (APACHE II >18). Επίσης, η ταχεία εξέλιξη της υποκείμενης νόσου, η συμμετοχή των πνευμόνων, το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (ARDS), η καρδιακή ανεπάρκεια, η κίρρωση, η εγχείρηση κοιλιάς, η σπλαγχνική διασπορά, οι ιατρογενείς παρεμβάσεις, ο καρκίνος, το σηπτικό σύνδρομο και η μακρά παραμονή σε ΜΕΘ είναι παράγοντες που επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό την έκβαση της καντινταιμίας.<sup>11,43</sup> Ορισμένοι από τους ανωτέρω παράγοντες (ηλικία, υποκείμενα κακοήγη νοσήματα, απομόνωση ειδών μη *C. albicans*) αποτελούν σημαντικούς ανεξάρτητους παράγοντες, που μειώνουν το ποσοστό επιβίωσης και στους ανοσοεπαρκείς ασθενείς.<sup>32,33,49</sup>

## 10. ΠΡΟΛΗΨΗ

Η εφαρμογή μεθόδων μοριακής τυποποίησης αιτιολογικών παραγόντων καντινταιμίας συνέβαλε αφενός στην αναγνώριση του τρόπου διασποράς τους στα νοσοκομεία<sup>101</sup> και αφετέρου στην ανάδειξη προδιαθεσικών παραγόντων καντινταιμίας. Ιδιαίτερη σημασία αποδίδεται σήμερα στις συνθήκες καθαρισμού των χεριών του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού, για την αποφυγή οριζόντιας μετάδοσης μυκήτων τόσο από τους ίδιους, όσο και από ασθενή σε ασθενή.<sup>5,71</sup> Μελέτες σε ΜΕΘ αναφέρουν συχνή απομόνωση μυκήτων του γένους *Candida* από τα χέρια του ιατρικού/νοσηλευτικού προσωπικού (15–54%), γενετικά ταυτόσημων με τους αιτιολογικούς παράγοντες καντινταιμίας ασθενών που νοσηλεύονται στις ίδιες μονάδες.<sup>2</sup> Κατά κανόνα, πρόκειται για είδη μη *C. albicans* (85%), με συχνότερο το είδος *C. parapsilosis*. Για τα είδη *C. albicans* και *C. parapsilosis* που απομονώνονται από το νοσοκομειακό περιβάλλον, τονίζεται η ικανότητα επιβίωσής τους έως και 2 εβδομάδες, σε πορώδεις και μη πορώδεις επιφάνειες (σε θερμοκρασίες 22±2 °C), καθώς και στα χέρια του νοσηλευτικού προσωπικού (θερμοκρασίες 34±1 °C), ακόμα και μετά από σχολαστικό πλύσιμο και επάλειψη αυτών με διάλυμα αιθανόλης 70%.<sup>102</sup> Επιπλέον, διαπιστώνεται συχνά επιμόλυνση στείρων διαλυμάτων, ιατρικών οργάνων και ποικιλίας τροφών (κυρίως μη κονσερβοποιημένων φρούτων και λαχανικών που φυλάσσονται σε δοχεία αλουμινίου) από μύκητες του γένους *Candida* ενεχόμενους σε αποικισμό και καντινταιμία ορισμένων ομάδων ασθενών.<sup>1</sup>

Στα πλαίσια πρωτογενούς πρόληψης, ενέργειες που αποδεδειγμένα περιορίσαν την επίπτωση καντινταιμίας αποτελούν (α) η νοσηλεία ουδετεροπενικών ασθενών σε ιδιαίτερους θαλάμους, με αυστηρή χρήση μάσκας, γαντιών

και ολόσωμης ποδιάς μίας χρήσης από τους επισκέπτες, το ιατρικό και το νοσηλευτικό προσωπικό, (β) η αποφυγή κατάχρησης αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, (γ) η τοποθέτηση με αυστηρώς άσηπτες συνθήκες ενδοκυστικών ή κεντρικών ενδοφλέβιων καθετήρων, και μόνο στους ασθενείς όπου κρίνεται απολύτως αναγκαίο, (δ) η προφυλακτική χορήγηση αντιμυκητιασικής αγωγής σε καθορισμένες ομάδες ασθενών υψηλού κινδύνου για καντινταιμία, (ε) η συστηματική χορήγηση αυξητικών παραγόντων λευκών αιμοσφαιρίων σε ουδετεροπενικούς ασθενείς, καθόλη την περίοδο ουδετεροπενίας, και η εξαίρεση από το διαιτολόγιο ουδετεροπενικών ασθενών μη κονσερβοποιημένων φρούτων και λαχανικών.<sup>15,26,33,71,86,98,103</sup>

## 11. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η κλινική σημασία των καντιντιάσεων, καθώς και η εργαστηριακή πρακτική που ακολουθείται για την έγκαιρη και την αξιόπιστη διάγνωση αυτών, αποτελούν αντικείμενο διεθνούς ενδιαφέροντος και προβληματισμού, που οδήγησαν στην κατάρτιση κλινικών κριτηρίων και οδηγιών για την εργαστηριακή διάγνωση και την αξιολόγηση των εργαστηριακών εξετάσεων. Η παρούσα ανασκόπηση περιλαμβάνει την καταγραφή της διεθνούς εμπειρίας, όπως περιγράφεται στις εκδοθείσες οδηγίες για τον καθορισμό και την αντιμετώπιση των καντιντιάσεων.

Η ταχύτατη αναβάθμιση, η βελτίωση και η ανάπτυξη νέων ανοσοορολογικών, μοριακών και απεικονιστικών μεθόδων διάγνωσης, καθώς και η εισαγωγή νέων αντιμυκητιασικών παραγόντων στη θεραπευτική των καντιντιάσεων, οδήγησαν στην αναθεώρηση κριτηρίων, τα οποία θα δημοσιευτούν εντός του 2007 (Donnelly JP και Denning DW, προσωπική επικοινωνία), αλλά δεν θα συμπεριλαμβάνουν κριτήρια διάγνωσης με μεθόδους Μοριακής Βιολογίας (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης, PCR). Για την αξιολόγηση της PCR ως πρώιμου διαγνωστικού δείκτη καντιντιακής λοίμωξης έχει συσταθεί διεθνής ομάδα εργασίας, όπου συμμετέχει και το Ειδικό Εργαστήριο Μυκητολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών. Μόνο μετά τη διεθνή επικύρωση των εργαστηριακών πορισμάτων θα είναι εφικτή η κατάταξη των διαγνωστικών μεθόδων Μοριακής Βιολογίας στα διαγνωστικά κριτήρια καντινταιμίας. Ανεξάρτητα όμως από οποιοδήποτε μελλοντικές τροποποιήσεις, στοιχεία προκύπτοντα από τη χαρτογράφηση του νοσοκομειακού χώρου ως προς τα επικρατούντα είδη *Candida*, δεδομένα επί της αντοχής αυτών στα αντιμυκητιασικά φάρμακα και η ακριβής ταυτοποίηση του ενεχόμενου σε καντινταιμία είδους *Candida* θα εξακολουθήσουν να αποτελούν τα μη αναθεωρήσιμα σημεία οδηγιών και κριτηρίων.

## ABSTRACT

### Candidemia

K. KOLLIA,<sup>1,2</sup> A. VELEGRAKI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Mycology Laboratory, Department of Microbiology, Medical School, National University of Athens, Athens,*

<sup>2</sup>*2nd Department of Internal Medicine, "Attikon" University Hospital, Chaidari, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2008, 25(1):41–59*

The last decade has produced a vast body of literature pertaining to the epidemiology, management and control of candidemia, a clinical entity causing significant mortality in immunocompromised adult and pediatric patients (38–75% and 24–31%, respectively). *Candida* species currently comprise 10% of bloodstream infections and are considered the 3rd–4th most common agents of sepsis in hospitalized patients in the US, and the 8th most common cause of bloodstream infections in Europe. Administration of broad spectrum antibacterial chemotherapy, the presence of central venous catheters and colonization of sites with *Candida* species constitute some of the well-established predisposing factors for candidemia. The absence of typical signs and symptoms and the frequent delay in laboratory diagnosis have led the international scientific community to establish discriminatory clinical criteria and laboratory guidelines for diagnosing candidemia, according to which speciation and susceptibility testing of each *Candida* blood isolate against antifungal agents is imperative. The commonest agent of candidemia remains *C. albicans*, but in the last decade a shift in the relative prevalence of species has occurred, with a decrease in *C. albicans* and an increase in non-*albicans Candida* such as *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. lusitanae* and *C. dubliniensis*, which occasionally display resistance to antifungals. Removal and/or replacement of central venous catheters is considered critical for candidemia management, even if they are not directly associated with the candidemia episode. International guidelines maintain that amphotericin B and its lipid formulations, fluconazole, and caspofungin are first-line treatment choices, whereas for candidemia episodes where fluconazole resistant strains are involved, voriconazole is proposed as an alternative as it is better tolerated than amphotericin B. Following standard diagnostic procedures and monitoring in the laboratory, coupled with *Candida* surveillance systems operative in the hospital and timely administration of appropriate antifungal therapy are considered the optimum strategies for successful candidemia management and control.

**Key words:** Antifungal agents, Candidemia, Diagnosis, Etiology, Pathogenicity factors

## Βιβλιογραφία

- BODEY GP. *Candidiasis: Pathogenesis, diagnosis, and treatment*. 2nd ed. Raven Press, New York, 1993:1–20, 21–42, 59–84, 205–224, 279–329
- PFALLER MA. Epidemiology of candidiasis. *J Hosp Infect* 1995, 30(Suppl):329–338
- GHANNOUM MA, KUHN DM. Voriconazole: Better chances for patients with invasive mycoses. *Eur J Med Res* 2002, 7:242–256
- HAJJEH RA, SOFAIR AN, HARRISON LH, LYON GM, ARTHINGTON-SKAGGS BA, MIRZA SA ET AL. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and *in vitro* susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol* 2004, 42:1519–1527
- PFALLER MA. Nosocomial candidiasis: Emerging species, reservoirs, and modes of transmission. *Clin Infect Dis* 1996, 22(Suppl 2):89–94
- VOSS A, Le NOBLE JL, VERDUYN FM, FOUORAINE NA, MEIS JF. Candidemia in intensive care unit patients: Risk factors for mortality. *Infection* 1997, 25:8–11
- PFALLER MA, LOCKHART SR, PUJOL C, SWAILS-WENGER JA, MESSER SA, EDMOND MB ET AL. Hospital specificity, region specificity, and fluconazole resistance of *Candida albicans* bloodstream isolates. *J Clin Microbiol* 1998, 36:1518–1529
- KAO AS, BRANDT ME, PRUITT WR, CONN LA, PERKINS BA, STEPHENS DS ET AL. The epidemiology of candidemia in two United States cities: Results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis* 1999, 29:1164–1170
- ASCIIOGLU S, REX JH, De PAUW B, BENNETT JE, BILLE J, CROKAERT F ET AL. On behalf of the Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and the Infectious Diseases: Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. *Clin Infect Dis* 2002, 34:7–14
- MASOOD A, SALLAH S. Chronic disseminated candidiasis in

- patients with acute leukemia: Emphasis on diagnostic definition and treatment. *Leuk Res* 2005, 29:493–501
11. EGGIMANN P, GARBINO J, PITTET D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003, 3:685–702
  12. PAPPAS GP, REX JH, LEE J, HAMILL RJ, LARSEN RA, POWDERLY W ET AL. A prospective observational study of candidemia: Epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003, 37:634–643
  13. DENNING DW, KIBBLER CC, BARNES RA, BRITISH SOCIETY FOR MEDICAL MYCOLOGY. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infect Dis* 2003, 3:230–240
  14. LEVY I, RUBIN LG, VASISHTHA S, TUCCI V, SOOD SK. Emergence of *Candida parapsilosis* as the predominant species causing candidemia in children. *Clin Infect Dis* 1998, 26:1086–1088
  15. PAPPAS PG, REX JH, SOBEL JD, FILLER SG, DISMUKES WE, WALSH TJ ET AL. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004, 38:161–189
  16. REX JH. Catheters and candidemia. *Clin Infect Dis* 1996, 22:467–470
  17. KUMAMOTO CA. *Candida* biofilms. *Curr Opin Microbiol* 2002, 5:608–611
  18. KUHN OM, CHANDRA J, MUKHERJEE PK, GHANNOUM MA. Comparison of biofilms formed by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* on bioprosthetic surfaces. *Infect Immun* 2002, 70:878–888
  19. RAMAGE G, VANTE WALLE K, WICKES BL, LOPEZ-RIBOT JL. Biofilm formation by *Candida dubliniensis*. *J Clin Microbiol* 2001, 39:3234–3240
  20. CASSONE A, De BERNARDIS F, PONTIERI E, CARRUBA G, GIRMENIA C, MARTINO P ET AL. Biotypic diversity of *Candida parapsilosis* and its relationship to the clinical source and experimental pathogenicity. *J Infect Dis* 1995, 171:967–975
  21. MUKHERJEE PK, CHANDRA J, KUHN DM, GHANNOUM MA. Mechanism of fluconazole resistance in *Candida albicans* biofilms: Phase-specific role of efflux pumps and membrane sterols. *Infect Immun* 2003, 71:4333–4340
  22. PITTET D, MONOD M, SUTER PM, FRENK E, AUCKENTHALER R. *Candida* isolation and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994, 220:751–758
  23. FISHER JF, NEWMAN CL, SOBEL JD. Yeast in the urine: Solutions for a budding problem. *Clin Infect Dis* 1995, 20:183–189
  24. KAUFFMAN CA, VAZQUEZ JA, SOBEL JD, GALLIS HA, MCKINSEY JD, KARCHMER AW ET AL. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000, 30:14–18
  25. KAUFFMAN CA. Candiduria: Diagnostic and treatment conundrums. *Current Treatment Options in Infectious Diseases* 2002, 4:513–519
  26. WINGARD JR. Infections due to resistant *Candida* species in patients with cancer who are receiving chemotherapy. *Clin Infect Dis* 1994, 19(Suppl 1):49–53
  27. NGUYEN MH, PEACOCK JE, MORRIS AJ, TANNER DC, NGUYEN ML, SNYDMAN DR ET AL. The changing face of candidemia: Emergence of non-*Candida* species and antifungal resistance. *Am J Med* 1996, 100:617–622
  28. VISCOLI C, GIRMENIA C, MARINUS A, COLLETTE L, MARTINO P, VANDERCAM B ET AL. A prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999, 28:1071–1079
  29. RICHET H, ROUX P, Des CHAMPS C, ESNAULT Y, ANDREMONT A AND THE FRENCH CANDIDEMIA STUDY GROUP. Candidemia in French hospitals: Incidence rates and characteristics. *Clin Microbiol Infect* 2002, 8:405–412
  30. TAKATURA S, FUJIHARA N, SAITO T, KUDO T, IINUMA Y, ICHIYAMA S ET AL. National surveillance of species distribution in blood isolates of *Candida* species in Japan and their susceptibility to six antifungal agents including voriconazole and micafungin. *J Antimicrob Chemother* 2004, 53:283–289
  31. SANDVEN P. Epidemiology of candidemia. *Rev Iberoam Micol* 2000, 17:73–81
  32. DIEKEMA DJ, MESSER SA, BRUEGGEMANN AB, COFFMAN SL, DOERN GV, HERWALDT LA ET AL. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa Organisms Study. *J Clin Microbiol* 2002, 40:1298–1302
  33. TRICK WE, FRIDKIN SK, EDWARDS JR, HAJJEH RA, GAYNES PR AND THE NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE SYSTEM HOSPITALS. Secular trend of hospital-acquired candidemia among Intensive Care Unit patients in the United States during 1989–1999. *Clin Infect Dis* 2002, 35:627–630
  34. KRČMERY V Jr, KOVACICOVA G. Longitudinal 10-year prospective survey of fungaemia in Slovak Republic: Trends in etiology in 310 episodes. Slovak Fungaemia Study Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000, 36:7–11
  35. VOSS A, KLUYTMANS JA, KOELEMAN JG, SPANJAARD L, VANDENBROUCKE-GRAULS CM, VERBRUGH HA ET AL. Occurrence of yeast bloodstream infections between 1987 and 1995 in five Dutch university hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996, 15:909–912
  36. PAGANO L, ANTINORI A, AMMASSARI A, MELE L, NOSARI A, MELILLO L ET AL. Retrospective study of candidemia in patients with hematological malignancies. Clinical features, risk factors and outcome of 76 episodes. *Eur J Haematol* 1999, 63:77–85
  37. GIRMENIA C, MARTINO P, De BERNARDIS F. Rising incidence of *Candida parapsilosis* fungemia in patients with hematologic malignancies: Clinical aspects, predisposing factors, and differential pathogenicity of the causative strains. *Clin Infect Dis* 1996, 23:506–514
  38. EDMOND MB, WALLACE SE, McCLISH DK, PFALLER MA, JONES RN, WENZEL RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: A three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999, 29:239–244
  39. BRUUN B, WESTH H, STENDERUP J. Fungemia: An increasing problem in a Danish university hospital 1989 to 1994. *Clin Microbiol Infect* 1995, 1:124–126
  40. CHAKRABARTI A, GHOSH A, BATRA R, KAUSHAL A, ROY P, SINGH H. Antifungal susceptibility pattern of non-*albicans Candida*



- species and distribution of species isolated from candidemia cases over a 5 year period. *Indian J Med Res* 1996, 104:171–176
41. CHENG MF, YU KW, TANG RB, FAN YH, YANG YL, HSIEH KS ET AL. Distribution and antifungal susceptibility of *Candida* species causing candidemia from 1996–1999. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004, 48:33–37
  42. SAFDAR A, PERLIN DS, ARMSTRONG D. Hematogenous infections due to *Candida parapsilosis*: Changing trends in fungemic patients at a comprehensive cancer center during the last four decades. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002, 44:11–16
  43. UZUN O, ASCIOGLU S, ANAÏSSIE EJ, REX JA. Risk factors and predictors of outcome in patients with cancer and breakthrough candidemia. *Clin Infect Dis* 2001, 32:1713–1717
  44. PFALLER MA, JONES RN, DOERN GV, FLUIT AC, VERHOEF J, SADER HS ET AL. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species in the European SENTRY Program: Species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. SENTRY Participant Group (Europe). *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999, 35:19–25
  45. NOLLA-SALAS J, SITGES-SERRA A, LEON-GIL C. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: Analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU. *Intensive Care Med* 1997, 23:23–30
  46. RODRIGUEZ-TUDELA JL, CUENCA-ESTRELLA MA. Multicenter study on fungemia caused by yeasts in Spain (April–June, 1997). *Rev Clin Esp* 1999, 199:356–361
  47. COLOMBO AL. Epidemiology and treatment of hematogenous candidiasis: A Brazilian perspective. *Braz J Infect Dis* 2000, 4:113–118
  48. RENNERT G, RENNERT HS, PITLIK S, FINKELSTEIN R, KITZES-COHEN R. Epidemiology of candidemia – A nationwide survey in Israel. *Infection* 2000, 28:26–29
  49. SAFDAR A, BANNISTER TW, SAFDAR Z. The predictors of outcome in immunocompetent patients with hematogenous candidiasis. *Int J Infect Dis* 2004, 8:180–186
  50. ΠΑΝΙΑΡΑ Ο, ΦΡΑΓΓΟΥΛΗ Ε, ΣΤΥΛΙΑΝΕΑ-ΦΟΥΝΤΟΥΛΑΚΗ Α, ΔΑΝΙΗΛΙΔΗΣ Β, ΒΕΛΕΓΡΑΚΗ Α ΚΑΙ Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΩΝ ΜΥΚΗΤΙΑΣΕΩΝ. Επιδημιολογικές μελέτες για τις μυκητιάσεις στην Ευρώπη σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή Συνομοσπονδία Ιατρικής Μυκητολογίας. *Δελτ Ελλην Μικροβιολ Ετ* 1999, 44:573–581
  51. MICHALOPOULOS AS, GEROULANOS S, MENTZELOPOULOS SD. Determinants of candidemia and candidemia-related death in cardiothoracic ICU patients. *Chest* 2003, 124:2244–2255
  52. ROILIDES E, FARMAKI E, EVDORIDOU J, DOTIS J, HATZIOANNIDIS E, TSIVITANIDOU M ET AL. Neonatal candidiasis: Analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004, 23:745–750
  53. VERSTREPEN KJ, REYNOLDS TD, FINK GR. Origins of variation in the fungal cell surface. *Nature Reviews* 2004, 2:533–540
  54. HAZEN KC, WU JG, MASUOKA J. Comparison of the hydrophobic properties of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis*. *Infect Immun* 2001, 69:779–786
  55. SENET JM. *Candida* adherence phenomena, from commensalism to pathogenicity. *Int Microbiol* 1998, 1:117–122
  56. MUKHERJEE PK, ZHOU G, MUNYON R, GHANNOUM MA. *Candida* biofilm: A well-designed protected environment. *Med Mycol* 2005, 43:191–208
  57. KURTZMAN CP, FEL JW. *The yeasts, a taxonomic study*. 4th ed. Elsevier Science, Amsterdam, 1998:476–479
  58. SULLIVAN D, WESTERNENG TJ, HAYNES KA, BENNETT DE, COLEMAN DC. *Candida dubliniensis* sp nov: Phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. *Microbiology* 1995, 141:1507–1521
  59. HA KC, WHITE TC. Effects of azole antifungal drugs on the transition from yeast cells to hyphae in susceptible and resistance isolates of the pathogenic yeast *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999, 43:763–768
  60. KALO-KLEIN A, WITKIN SS. Prostaglandin E2 enhances and gamma interferon inhibits germ tube formation in *Candida albicans*. *Infect Immun* 1990, 58:260–262
  61. VELEGRAKI A, LOGOTHETI M. Presumptive identification of an emerging yeast pathogen: *Candida dubliniensis* (sp nov) reduces 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1998, 20:239–241
  62. SUDBERY P, GOW N, BERMAN J. The distinct morphogenic states of *Candida albicans*. *Trends Microbiol* 2004, 12:317–324
  63. KORTING HC, SCHALLER M, EDER G, HAMM G, ΒΦΗΜΕΡ U, HUBE B. Effects of the human immunodeficiency virus (HIV) proteinase inhibitors saquinavir and indinavir on *in vitro* activities of secreted aspartyl proteinases of *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999, 43:2038–2042
  64. SERDA KANTARCIOGLU A, YOCEL A. Phospholipase and protease activities in clinical *Candida* isolates with reference to the sources of strains. *Mycoses* 2002, 45:160–165
  65. GOTTFREDSSON M, JESSUP CJ, COX GM, PERFECT JR, GHANNOUM MA. Fungal phospholipase activity and susceptibility to lipid preparations of amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45:3231–3233
  66. HAN Y, KOZEL TR, ZHANG MX, MCGILL RS, CARROLL MC, CUTLER JE. Complement is essential for protection by an IgM and an IgG3 monoclonal antibody against experimental hematogenously disseminated candidiasis. *J Immunol* 2001, 167:1550–1557
  67. CHINEN T, QURESHI MH, KOGUCHI Y, KAWAKAMI K. *Candida albicans* suppresses nitric oxide (NO) production by interferon-gamma (IFN-gamma) and lipopolysaccharide (LPS)-stimulated murine peritoneal macrophages. *Clin Exp Immunol* 1999, 115:491–497
  68. VELEGRAKI A, PAPALAMBROU D, SOREMI S, LEGAKIS NJ. Variable antifungal susceptibility of wild-type *Candida albicans* phenotypes from neutropenic hosts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996, 15:854–860
  69. VELEGRAKI A. *In vitro* susceptibility to itraconazole and fluconazole of switch phenotypes of *Candida albicans* serotypes A and B, isolated from immunocompromised hosts. *J Med Vet Mycol* 1995, 33:83–85
  70. BELAZI M, VELEGRAKI A, FLEVA A, GIDARAKOU I, PAPANAUIM

- L, BAKA D ET AL. Candidal overgrowth in diabetic patients: Potential predisposing factors. *Mycoses* 2005, 48:192–196
71. LUPETTI A, TAVANTI A, DAVINI P, GHELARDI E, CORSINI V, MERUSI I ET AL. Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 2002, 40:2363–2369
  72. MARR KA, SEIDEL K, WHITE TC, BOWDEN RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: Evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 2000, 181:309–316
  73. TRIEBEL T, GRILLHOSL B, KACANI L, LELL CP, FUCHS A, SPETH C ET AL. Importance of the terminal complement components for immune defense against *Candida*. *Int J Med Microbiol* 2003, 292:527–536
  74. CASADEVALL A. Antibody immunity and invasive fungal infections. *Infect Immun* 1995, 63:4211–4218
  75. RODIER MH, IMBERT C, KAUFFMANN-LACROIX C, DANIAULT C, JACQUEMIN JL. Immunoglobulins G could prevent adherence of *Candida albicans* to polystyrene and extracellular matrix components. *J Med Microbiol* 2003, 52:373–377
  76. MANSOUR MK, LEVITZ SM. Interactions of fungi with phagocytes. *Curr Opin Microbiol* 2002, 5:359–365
  77. FRATTI RA, BELANGER PH, GHANNOUM MA, EDWARDS JE, FILLER SG. Endothelial cell injury caused by *Candida albicans* is dependent on iron. *Infect Immun* 1998, 66:191–196
  78. KRISHNA R, AMUH D, LOWDER CY, GORDON SM, ADAL KA, HALL G. Should all patients with candidemia have an ophthalmic examination to rule out ocular candidiasis? *Eye* 2000, 14:30–34
  79. YEAR H, SENDID B, FRANCOIS N, CAMUS D, POULAIN D. Contribution of serological tests and blood culture to the early diagnosis of systemic candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001, 20:864–870
  80. PFALLER MA. Molecular epidemiology in the care of patients. *Arch Pathol Lab Med* 1999, 123:1007–1010
  81. DORNBUSCH HJ, STRENGER V, KERBL R, LACKNER H, SCHWINGER W, SOVINZ P ET AL. Procalcitonin – a marker of invasive fungal infection? *Support Care Cancer* 2005, 13:343–346
  82. PETRIKOS GL, CHRISTOFILOPOULOU SA, TENTOLOURIS NK, CHARVALOS EA, COSMIDIS CJ, DAIKOS GL. Value of measuring serum procalcitonin, C-reactive protein, and mannan antigens to distinguish fungal from bacterial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005, 24:272–275
  83. MERMEL LA, FARR BM, SHERERTZ RJ, RAAD I, O'GRADY N, HARRIS JS ET AL. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001, 32:1249–1272
  84. RAAD I, HANNA HA, ALAKECH B, CHATZINIKOLAOU I, JOHNSON M, TARRAND J. Differential time to positivity: A useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med* 2004, 140:18–25
  85. SLAVIN MA, SZER J, GRIGG AP, ROBERTS AW, SEYMOUR JF, SA-SADEUSZ J ET AL. Guidelines for the use of antifungal agents in the treatment of invasive *Candida* and mould infections. *Intern Med J* 2004, 34:192–200
  86. ΒΟΗΜΕ Α, RUHNKE M, BUCHHEIDT D, KARTHAUS M, EINSELE H, GUTH S ET AL. Treatment of fungal infections in hematology and oncology. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003, 82(Suppl 2): S133–S140
  87. EGGIMANN P, GARBINO J, PITTET D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis* 2003, 3:772–785
  88. NUCCI M, ANAISSIE E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis* 2002, 34:591–599
  89. BADDLEY JW, PATEL M, JONES M, CLOUD G, SMITH AC, MOSER SA. Utility of real-time antifungal susceptibility testing for fluconazole in the treatment of candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004, 50:119–124
  90. SANGLARD D, ODDS FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: Molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis* 2002, 2:73–85
  91. KOLLIA K, ARABATZIS M, KOSTOULA O, KOSTOUROU A, VELEGRAKI A. *Clavispora (Candida) lusitanae* susceptibility profiles and genetic diversity in three tertiary hospitals (1998–2001). *Int J Antimicrob Agents* 2003, 22:458–460
  92. KARYOTAKIS NC, ANAISSIE EJ. Efficacy of continuous flucytosine infusion against *Candida lusitanae* in experimental hematogenous murine candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1996, 40:2907–2908
  93. REX JH, PAPPAS GP, KARCHMER AW, SOBEL J, EDWARDS JE, HADLEY S ET AL. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in non-neutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003, 36:1221–1228
  94. VELEGRAKI A, KOLLIA K, BELESIOU A, LAZOU A, PLATSOUKA E, TOUKAS D ET AL. Triazole-resistant candidemia isolates found vulnerable to voriconazole. *Current Anti-Infective Therapy* 2001, 21:1–6
  95. WALSH TJ, FINBERG RW, ARNDT C, HIEMENZ J, SCHWARTZ C, BODENSTEINER D ET AL. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999, 340:764–771
  96. BOOGAERTS M, WINSTON DJ, BOW EJ, GARBER G, REBOLI AC, SCHWARER AP ET AL. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy – a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001, 135:412–22
  97. WALSH TJ, PAPPAS P, WINSTON DJ, LAZARUS HM, PETERSEN F, RAFFALLI J ET AL. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002, 346:225–234
  98. REX JH, SOBEL JD. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2001, 32:1191–1200
  99. KANELLOPOULOU M, STAMOS G, PETINNELLI I, SAVALA M, TZIMOGIANNI A, LEGAKIS NJ ET AL. Subtyping and antifungal susceptibilities of *Candida* spp in the intensive care unit of a Greek general hospital. *Int J Antimicrob Agents* 2001, 18:179–183

100. KOH LP, KURUP A, GOH YT, F OOK-CHONG SMC, TAN PHC. Randomized trial of fluconazole versus low-dose amphotericin B in prophylaxis against fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2002, 71:260–267
101. ARABATZIS M, KOLLIA K, MENOUNOS P, LOGOTHETI M, VELEGRAKI A. Delineation of *Clavispora lusitaniae* clinical isolates by polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism analysis of the ITS I region: A retrospective study comparing five typing methods. *Med Mycol* 2004, 42:27–34
102. TRAORE O, SPRINGTHORPE VS, SATTAR SA. A quantitative study of the survival of two species of *Candida* on porous and non-porous environmental surfaces and hands. *J Appl Microbiol* 2002, 92:549–555
103. CLARK TA, HAJJEH RA. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Curr Opin Infect Dis* 2002, 15:569–574

*Corresponding author:*

A. Velegraki, 23 Aharnon street, GR-145 61 Kifissia, Greece  
e-mail: aveleg@med.uoa.gr

.....