

Trzy siostry – *Candida glabrata* kompleks

Three sisters – *Candida glabrata* complex

dr n. med. Robert Kuthan¹, dr n. med. Magdalena Sikora², lek. med. Dariusz Domański³,
dr hab. n. med. Ewa Swoboda-Kopeć¹

¹ Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Zakład Mikrobiologii Stomatologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³ Salus Medycyna Medical Center, Siedlce

PDF TEXT www.gabinetprywatny.pl

■ **Słowa kluczowe:** *Candida glabrata*, flukonazol, antymikotyki, epidemiologia. **Streszczenie:** Jednokomórkowe, drożdżopodobne grzyby z grupy *non-albicans Candida* są coraz częściej identyfikowane jako czynniki etiologiczne zakażeń grzybiczych. *Candida glabrata* jest jednym z najważniejszych drożdżaków tej grupy. W wyniku rozwoju nowoczesnych metod biologii molekularnej okazało się, że *C. glabrata* nie jest jednorodny i stanowi kompleks kilku blisko spokrewnionych gatunków. Obecnie zalicza się do niego *C. glabrata sensu stricto* oraz nowe gatunki – *C. bracarensis* i *C. nivariensis*. Gatunki te powszechnie określa się mianem *C. glabrata sensu lato* lub *C. glabrata* kompleks. Nowe gatunki w kompleksie *C. glabrata* mogą być bardziej odporne na leki przeciwgrzybicze niż *C. glabrata s. s.* W artykule przedstawiono aktualną wiedzę na temat występowania, diagnostyki i możliwości terapeutycznych zakażeń wywołanych przez *C. glabrata* kompleks.

■ **Keywords:** *Candida glabrata*, fluconazole, antifungals, epidemiology. **Abstract:** Unicellular yeast-like fungi that belong to the *non-albicans Candida* are increasingly identified as etiological agents of fungal infections. *Candida glabrata* is one of the most important yeast-like fungi in this group. As a result of the development of new molecular biology techniques, it turned out that *C. glabrata* species is not homogeneous, and in fact is a complex of closely related species. Currently, it is composed of *C. glabrata sensu stricto*, and the new species – *C. bracarensis* and *C. nivariensis*. These species are commonly referred to as *C. glabrata sensu lato* or *C. glabrata* complex. The new species within *C. glabrata* complex can be more resistant to antifungals than *C. glabrata s. s.* This article presents current knowledge on the occurrence, diagnosis and therapeutic options of the infections caused by *C. glabrata* complex.

■ Wprowadzenie

Grzyby jednokomórkowe należące do rodzaju *Candida* stanowią składnik flory fizjologicznej zarówno organizmu człowieka, jak i zwierząt. Występują w przewodzie pokarmowym, na błonach śluzowych jamy ustnej i narządów płciowych oraz w wilgotnych obszarach skóry. Drobnoustroje te mogą wywoływać zakażenia powierzchniowe i głębokie. Należy pamiętać, że zawsze mają one charakter endogeny i dotyczą pacjentów, u których występują niedobory immunologiczne. Zakażenia mogą występować także w przypadkach zaniku bakteryjnej flory fizjologicznej w następstwie stosowania antybiotykoterapii szerokowidmowej.

■ *Candida glabrata*

Charakterystyka drobnoustroju

Po raz pierwszy *Candida glabrata* została opisana przez Andersona w 1917 r. i nazwana *Cryptococcus glabratus* [1]. Na przestrzeni lat nazwa ulegała zmianom – w latach 50. XX w. była to *Torulopsis glabrata*, obecna nazwa została wprowadzona w drugiej połowie lat 80. ubiegłego wieku.

Gatunek *C. glabrata* jest rozpowszechniony na całym świecie. Jednakże jego występowanie jest zróżnicowane geograficznie. Najczęściej występuje w Europie Północnej oraz Stanach Zjednoczonych Ameryki, w odróżnieniu od krajów Półwyspu Iberyjskiego i Ameryki Łacińskiej.

skiej, w których dominowały inne gatunki *non-albicans Candida*. [2].

W roku 2006 na podstawie badań molekularnych stwierdzono, że dotychczasowy gatunek *C. glabrata* jest w istocie kompleksem gatunków – *C. glabrata* kompleks [3,4].

W ramach tego kompleksu określanego także mianem *C. glabrata sensu lato* wyróżniono następujące gatunki: *C. glabrata sensu stricto*, *C. bracarensis* i *C. nivariensis*.

Znaczenie kliniczne i chorobotwórczość *C. glabrata sensu lato*

Gatunki *C. glabrata* s. l. są odpowiedzialne za kandydozy zarówno powierzchniowe, jak i uogólnione zakażenia w obrębie narządów wewnętrznych. Mogą powodować infekcje łożyska naczyniowego u osób z upośledzoną odpornością, a także u osób w wieku podeszłym. Ponadto mogą być przyczyną zakażeń w obrębie dróg moczowych i narządów płciowych oraz dolnych dróg oddechowych.

Z uwagi na występowanie *C. glabrata sensu lato* w składzie flory jelitowej drożdżaki te mogą być również przyczyną powikłań infekcyjnych, w wyniku translokacji, w przebiegu operacji w obrębie jamy brzusznej. Spośród czynników predysponujących do wystąpienia zakażenia o etiologii *C. glabrata* należy wymienić również chorobę nowotworową, przeszczepy narządowe, leczenie immunosupresyjne oraz neutropenię i cukrzycę typu 2 [5-7].

Czynniki wirulencji

W patogenie zakażeń wywołanych przez grzyby drożdżopodobne istotną rolę odgrywają liczne czynniki wirulencji. Dla gatunków *C. glabrata* s. s., *C. bracarensis* oraz *C. nivariensis* kluczowymi są zdolność do adhezji i namnażania się na powierzchniach biotycznych i abiotycznych, np. cewnikach naczyniowych. Pozostałe determinanty patogenności tych gatunków to tworzenie biofilmu, wydzielanie fosfolipazy, lipazy, hemolizyn oraz innych enzymów cytotoksycznych [8].

Epidemiologia

W retrospektywnym badaniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych w zachodniej Australii zespół Boan i wsp. oszacował występowanie gatunków *C. glabrata* kompleks. Spośród wszystkich analizowanych przez nich czynników etiologicznych kandydemii *C. glabrata sensu lato* stanowiły 30,6% wyhodowanych izolatów [9]. W badaniu przeprowadzonym w Indiach przez zespół Chouhan i wsp., dotyczącym kandydemii u cukrzyków, gatunki *C. glabrata* kompleks stanowiły dominującą grupę izolatów [10].

W literaturze powszechne są również doniesienia o izolacji gatunków z kompleksu *C. glabrata* jako czynników etiologicznych zakażeń chorych w szpitalach europejskich. Zespół Ryan i wsp. ustalił, że stanowiły one drugi co do częstości izolacji czynnik kandydemii. Począwszy od roku 2012 zanotowali wzrost zakażeń krwi o tej etiologii w ośrodku w Irlandii [11]. W badaniu wieloośrodkowym przeprowadzonym w Republice Czeskiej określono występowanie *C. glabrata* na drugim miejscu co do częstości izolacji z przypadków kandydemii. Gatunki te stanowiły 15,3% spośród wszystkich wyizolowanych gatunków *Candida spp* [12].

Z badań własnych wynika, że częstość izolacji *C. glabrata* z materiałów klinicznych wynosi od 15,6% do 21,7% i stanowi drugi po *C. albicans* czynnik etiologiczny zakażeń [13].

Diagnostyka laboratoryjna

W warunkach laboratoryjnych wzrost *C. glabrata* kompleks na rutynowo stosowanym podłożu dla grzybów uzyskuje się w ciągu 48 godzin. Podobny czas potrzebny jest do określenia lekowrażliwości. Nie istnieją metody serologiczne umożliwiające wykrycie swoistych dla danego gatunku antygenów. Mimo że gatunki *C. glabrata* kompleks hodowane są z materiałów klinicznych w toku rutynowej diagnostyki mykologicznej, identyfikacja do gatunków *C. glabrata sensu stricto*, *C. nivariensis* i *C. bracarensis* nie jest możliwa bez zastosowania technik biologii molekularnej.

■ Lekowrażliwość

Zgodnie z europejskimi i amerykańskimi rekomendacjami w zakresie terapii przeciwgrzybiczej do leków pierwszego wyboru należą **azole**. Jednakże w leczeniu zakażeń wywołanych przez *non-albicans Candida* z kompleksu Glabrata istnieje wiele ograniczeń. Są one konsekwencją naturalnej oporności *C. glabrata* kompleksu na flukonazol. Niejednokrotnie oporność ta wykazuje cechy oporności krzyżowej z innymi lekami z grupy azoli. Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów (ang. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) w leczeniu zakażeń *C. glabrata* s. l. wskazuje, że lek ten może być zastosowany tylko w sytuacji, gdy wartość minimalnego stężenia hamującego (ang. Minimal Inhibitory Concentration – MIC) wynosi 0,002 mg/L lub poniżej [14]. Za szczepy odporne na flukonazol uznaje się te wykazujące wartość MIC powyżej 32 mg/L. Należy zaznaczyć, że wytyczne te odnoszą się wyłącznie do *C. glabrata* s. s. Obecnie nie ma wytycznych dla gatunków *C. braccarensis* i *C. nivarensis*. W praktyce klinicznej bardzo często stosuje się ww. wytyczne dla całego kompleksu.

W odniesieniu do pozostałych leków z grupy azoli w rekomendacjach EUCAST nie podano interpretacji dla wartości MIC, co w praktyce

oznacza, że na wyniku badania mykologicznego powinna zostać podana jedynie wartość MIC bez interpretacji czy szczep jest wrażliwy, średnio wrażliwy czy też odporny.

Z uwagi na oporność *C. glabrata* kompleksu na azole w przypadkach zakażeń powierzchniowych (kandydoza błon śluzowych), które nie poddają się leczeniu, przy zastosowaniu tej grupy leków bezwzględnie powinno zostać wykonane badanie mykologiczne mające na celu identyfikację czynnika etiologicznego zakażenia i określenie jego lekowrażliwości na antymiotyki. Należy podkreślić, że w przypadku zakażeń w obrębie błon śluzowych wywołanych przez drożdżaki lekiem z wyboru powinna być należąca do polienów **nystatyna**.

W przypadkach zakażeń o charakterze uogólnionym o etiologii *C. glabrata* kompleksu lekami z wyboru są **echinokandyny**. Ich zastosowanie jest ograniczone do leczenia zakażeń w obrębie narządów wewnętrznych. Echinokandyny nie osiągają stężeń terapeutycznych w układzie moczowym.

■ Podsumowanie

W ostatnich latach notuje się wzrost liczby przypadków zakażeń grzybiczych u pacjentów z obniżoną odpornością i osób w skrajnych grupach wiekowych. Dużą ich liczbę stanowią pacjenci znajdu-

Tabela 1. Wytyczne EUCAST w zakresie interpretacji wartości MIC dla *C. glabrata* [14]

Antymikotyki		MIC (mg/L)		Lecznictwo	Droga podania
Grupa	Substancja czynna	Wrażliwy, gdy MIC ≤	Oporny, gdy MIC >		
Azole	flukonazol	0.002	32	otwarte i zamknięte	p.o., i.v.
	itrakonazol	b. d.	b. d.	otwarte i zamknięte	p.o.
	worikonazol	b. d.	b. d.	zamknięte	p.o., i.v.
	izawukonazol	b. d.	b. d.	zamknięte	p.o., i.v.
	pozakonazol	b. d.	b. d.	zamknięte	p.o., i.v.
Echinokandyny	anidulafungina	0.064	0.064	zamknięte	i.v.
	kaspofungina	*		zamknięte	i.v.
	mikafungina	0.032	0.032	zamknięte	i.v.
Polieny	amfoterycyna B	1	1	zamknięte	i.v.

b. d. – istnieje zbyt mało dowodów potwierdzających, że lek wykazuje aktywność wobec tej grupy drobnoustrojów

* Szczepy uważa się za wrażliwe na kaspofunginę w przypadku wrażliwości na anidula- i mikafunginę.

jący się pod opieką lekarską w warunkach ambulatoryjnych. Niejednokrotnie u pacjentów tych diagnozowane jest zakażenie grzybami drożdżopodobnymi, poddawane terapii empirycznej. Z uwagi na zróżnicowaną prevalencję poszczególnych gatunków *Candida* spp., w szczególności innych niż *Candida albicans*, wskazane jest wykonywanie badań mykologicznych mających na celu identyfikację i określenie lekowrażliwości mikroorganizmu odpowiedzialnego za zakażenie i wprowadzenie właściwej terapii celowanej. Ma to szczególne znaczenie w przypadku zakażeń wywołanych przez *C. glabrata* kompleks, którego gatunki cechują się naturalną opornością na flukonazol oraz niejednokrotnie na inne antymikotyki. © P

Piśmiennictwo:

1. Anderson HW. Yeast-like fungi of the human intestinal tract. J Infect Dis 1917;21:341-386.
2. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. Clin Microbiol Infect 2014;20 Suppl 6:5-10.
3. Correia A, Sampaio P i wsp. *Candida bracarensis* sp. nov., a novel anamorphic yeast species phenotypically similar to *Candida glabrata*. Int J Syst Evol Microbiol 2006;56(Pt 1): 313-317.
4. Alcoba-Flórez J, Méndez-Alvarez S i wsp. Phenotypic and molecular characterization of *Candida nivariensis* sp. nov., a possible new opportunistic fungus. J Clin Microbiol 2005;43(8):4107-4111.
5. Angoulvant A, Guitard J, Hennequin C. Old and new pathogenic *Nakaseomyces* species: epidemiology, biology, identification, pathogenicity and antifungal resistance. FEMS Yeast Res 2016;16(2):fov114.
6. Quindós G. Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. Rev Iberoam Micol 2014;31(1):42-48.
7. Bergamasco MD, Garnica M, Colombo AL, Nucci M. Epidemiology of candidemia in patients with hematologic malignancies and solid tumours in Brazil. Mycoses 2013;56(3): 256-263.
8. Rodrigues CF, Silva S, Henriques M. *Candida glabrata*: a review of its features and resistance. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014;33:673-688.
9. Boan P, Gardam D. Epidemiology and antifungal susceptibility patterns of candidemia from a tertiary centre in Western Australia J Chemother 2019;7:1-4.
10. Chouhan S, Kallianpur S i wsp. Candidal Prevalence in Diabetics and its Species Identification. Int J Appl Basic Med Res 2019;9(1):49-54.
11. Ryan P, Motherway C i wsp. Candidaemia in an Irish intensive care unit setting between 2004 and 2018 reflects increased incidence of *Candida glabrata*. J Hosp Infect. 2019; pii: S0195-6701(19)30045-3.
12. Kocmanová I, Lysková P i wsp. Nosocomial candidemia in the Czech Republic in 2012-2015: results of a microbiological multicentre study. Epidemiol Mikrobiol Imunol 2018;67(1): 3-10.
13. Domański D, Sikora A, Kuthan R, Augustynowicz-Kopeć E, Swoboda-Kopeć E. Nowe gatunki w obrębie kompleksów *Candida parapsilosis* i *Candida glabrata*. Med Dośw Mikrobiol 2019;71:51-57.
14. EUCAST, 2018. Antifungal Clinical Breakpoint v. 9.0. <http://www.eucast.org/>.

Autor korespondujący:
dr n. med. Robert Kuthan
rkuthan@yahoo.com

Nadesłano: 25.04.2019; Copyright© Medyk Sp. z o.o.