

Rok Erzar¹

Ko glive zavzamejo več kot kruh

Šestletna deklica je decembra 2024 prišla v urgentno ambulanto zaradi vročine v zadnjih petih dneh, ki je kljub uporabi antipiretikov vztrajno naraščala. Poleg tega so starši poročali, da je večino časa zelo utrujena in neješča. Navajajo tudi, da deklico obliva občasna vročica, ki jo spremlja pospešeno dihanje. Starši so dan pred tem opazili tudi, da je deklici koža na mestu predhodnega operativnega posega pordeela.

Deklica je bila pred tremi tedni hospitalizirana zaradi vnetega slepiča. Načrtovana je bila laparoskopska odstranitev slepiča, ampak je bila zaradi zapletov med operacijo izvedena odprta operacija. Pred operacijo je imela deklica vstavljen osrednji venski kateter v subklavijsko veno, po katerem je tudi po operaciji preventivno pet dni prejemale antibiotično terapijo. V bolnišnici je prejemale intravenozno ceftriakson in metronidazol, po odpustu je prešla na per os zdravljenje z Augmentinom® (amoksicilin in klavulanska kislina). Deklica je bila odpuščena pet dni po operaciji, poleg antibiotikov je prejela tudi antiemetično in analgetično zdravljenje. V tednu pred nastankom novih simptomov ni bilo prisotnega kašlja, bruhanja ali driske. V zadnjih šestih mesecih družina ni nikamor potovala in nihče v družini ni imel podobnih simptomov.

Ob sprejemu v urgentno ambulanto je bila deklica neorientirana v času in prostoru ter je odgovarjala upočasnjeno, vendar ustrezno. Njen krvni tlak je znašal 95/60 mmHg, telesna temperatura aksilarno 39,4 °C, frekvenca srca je bila 125/min, kapilarni povratek nad 3 sekunde, frekvenca dihanja 24/min in saturacija hemoglobina v krvi 94 % brez dodanega kisika. Koža je bila hladna, potna in marmorirana. Pri pregledu trebuha je bila vidna dehiscirana pooperativna rana v desnem spodnjem kvadrantu. Koža v področju rane je bila pordeela, ob rani so bile vidne belo sive obloge. Palpatorno je bil trebuh napet in izrazito boleč na dotik. Opravljen je bil CT trebuha s kontrastnim sredstvom, na katerem je bilo vidnih več abscesov v spodnjem desnem kvadrantu trebušne votline.

Opravljene so bile osnovne laboratorijske preiskave krvi, ki so pokazale zmerno povišano koncentracijo prokalcitonina (0,8 ng/ml) z minimalno povišano koncentracijo C-reaktivne beljakovine (angl. C-reactive protein, CRP; 8,5 mg/l). Serumska koncentracija laktata je bila povišana (4,4 mmol/l). V krvni sliki sta izstopali eozinofilija ($2,5 \times 10^9/l$) in zmerna levkocitoza ($12,5 \times 10^9/l$), prisotna je bila tudi trombocitopenija ($98,5 \times 10^9/l$).

Lečeči zdravnik se je na podlagi izvidov odločil za odvzem krvi za hemokulture ter kultivacijo brisa iz pooperativne rane na mikrobiološkem gojišču. Hemokulture so bile pozitivne na glivne mikrobe. Poleg tega so odvzeli kri še za določitev antigenih testov na manan, galaktomanan in β -D-glukan. Pozitivna sta bila testa na manan in β -D-glukan. Test na galaktomanan je bil negativen.

Deklico so hemodinamsko stabilizirali ter jo napotili na kirurško odstranitev abscesov v trebušni votlini. Od sprejema naprej je prejemale intravenozno ehinokandine (kapsfundin). Stanje se ji je po dveh dneh izboljšalo, po enem tednu v krvi ni bilo več mogoče zaznati manana in β -D-glukana. Kontrolne hemokulture so bile negativne na glivne mikrobe.

¹ Rok Erzar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; rok.erzar@medrazgl.si

Vprašanja

1. Kakšna bi bila delovna diagnoza in kateri bi bili prvi ukrepi zdravljenja?
2. Na katere diferencialne diagnoze je treba še biti pozoren?
3. Kako bi na podlagi nekultivacijskih metod še lahko potrdili diagnozo?
4. Ali se okužba z iskanim mikrobov vedno izraža v tako hudi klinični sliki? Kakšne so bolj pogoste oblike okužbe?
5. Kako poteka zdravljenje iskane bolezni?

Odgovori

1. Na osnovi klinične slike in laboratorijskih izvidov posumimo na okužbo v trebuhu. Zaradi kliničnih znakov sepse in mikrobioloških izvidov postavimo delovno diagnozo invazivne kandidoze. To okužbo povzročajo dimorfne glive kvasovke iz rodu *Candida*, najpogosteje *Candida albicans*. To je vrsta kvasovk, ki je del normalne človeške mikrobiote. Pogosto jo najdemo na koži, v ustni votlini ter v prebavnem traktu. Čeprav je običajno neškodljiva, lahko pri določenih pogojih povzroča življenje ogrožajočo okužbo, za za katere so glavni naslednji dejavniki tveganja: (1, 2):
 - dolgotrajno zdravljenje v enotah intenzivne terapije,
 - dolgotrajno vstavljeni osrednji venski katetri,
 - imunsko oslabljeni bolniki,
 - intravenski uživalci drog itd.

Invazivna kandidoza zajema tako kandidemijo (tj. okužbe krvnega obtoka s kandidami) kot globoko tkivno okužbo, ki izvira iz diseminirane okužbe primarno sterilnega organa. Okužbe notranjih organov in srčno-žilnega sistema so običajno precej hude in lahko vodijo v sepso in septični šok (3). V primeru naše bolnice lahko glede na visoko vročino, hipotenzijo, motnjo zavesti in tahipnejo sklepamo, da je bila v stanju sepse. Na podlagi te ugotovitve je hitrost zdravljenja izjemnega pomena. V sklopu zdravljenja moramo nasloviti tako hemodinamsko nestabilnost kot samo okužbo, zato moramo čim prej najti mesto in povzročitelja okužbe. Z nadomeščanjem tekočin in uporabo vazoaktivnih zdravil poskušamo bolnico čim hitreje hemodinamsko stabilizirati. Ko je sum na sepso postavljen, moramo s protiglivnim zdravljenjem začeti čim hitreje, najkasneje eno uro od postavljenega suma. Ker ima bolnica znake okužbe na mestu predhodne operacije, se priporoča tudi kirurška oskrba žarišča okužbe (4).

2. Pri glivni sepsi je ključnega pomena izključiti bakterijsko sepso. Obe stanji se izrazita z znaki sepse, torej visoko vročino, hipotenzijo, tahikardijo in tahipnejo. To prekrivanje lahko vodi do napačne začetne diagnoze, kar odloži ustrezno zdravljenje. Pri razlikovanju med bakterijami in glivami so bistvenega pomena hemokulture. V primeru bolnice so bile hemokulture pozitivne na glivne mikrobove. Težava je, da glivne kulture pogosto potrebujejo daljši čas do zaznave rasti (5). Zato si pogosto pomagamo s posrednimi pokazatelji glivnih okužb, kot so antigenski testi in drugi glivni označevalci, ki jih lahko določamo v krvi ali drugih telesnih tekočinah in vzorcih. V začetnih fazah invazivne kandidemije bosta najpomembnejša antigena β -D-glukana in manana v krvi. Oba sta bila v primeru naše bolnice pozitivna. Približno oceno vzroka nam

lahko podajo tudi vrednosti osnovnih laboratorijskih preiskav krvi. Koncentracije prokalcitonina so običajno močno povišane pri bakterijski sepsi, medtem ko so pri glivni sepsi lahko tudi normalne oz. le blago povišane. Prav tako je v primeru bakterijske sepse večinoma prisotna izrazita levkocitoza, ki ni tako pogosta pri glivnih okužbah. Pri glivnih sepsah je pogosta izrazita eozinofilija, ki je bila prisotna tudi pri naši bolnici (6, 7).

3. Zlati standard za diagnozo invazivne kandidoze je osamitev gliv iz krvi (hemokulture), drugih sterilnih tekočin ali tkiv in histološka preiskava vzorcev, odvzetih z običajno sterilnih mest (tj. krvni obtok in mesto operacije naše bolnice). Pri invazivnih okužbah organov so zaradi manjše občutljivosti lahko hemokulture negativne, stanje bolnikov pa ne dopušča invazivne diagnostike z odvzemom tkiva za mikrobiološke preiskave. V teh primerih si lahko pomagamo z določanjem glivnih označevalcev v krvi in nekaterih drugih telesnih tekočinah. Osrednji označevalci pri invazivnih glivnih okužbah so β -D-glukan, manan in galaktomanan. β -D-glukan je polisaharid celične stene mnogih gliv, in če je prisoten v krvi, nakazuje na prisotnost glivne okužbe, vendar ni specifičen za določen mikrob. Manan je specifičen antigen za rod *Candida* in je ob invazivni kandidozi prisoten v krvi. V celični steni gliv rodu *Aspergillus* pa najdemo polisaharid galaktomanan, ki je njihov specifičen označevalec. V primeru naše bolnice smo dobili pozitiven test na β -D-glukan in manan, kar nas usmerja v diagnozo invazivne kandidoze. V zadnjih letih se vedno pogosteje uporablja za dokazovanje invazivnih glivnih okužb tudi verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) (8, 9).
4. Kot omenjeno, so invazivne okužbe s kandidami precej redke. V večini primerov se okužbe izražajo v bolj lokalnih, površinskih okužbah, pogoste so tudi kolonizacije predvsem zgornjega dela prebavil, sečil in spolovil. Razrast in kolonizacija kandidate se pojavi, kadar pride do neravnovesja v telesni mikrobioti, ki sicer v normalnih razmerah razrast zaustavljajo. Do neravnovesja pride ob oslabiljenem imunskem sistemu in ob jemanju določenih zdravil. Najpogostejše oblike povrhnjih kandidoz so:
 - vaginalna kandidoza,
 - oralna kandidoza ali soor in
 - orofaringealna kandidoza.

Za vaginalno kandidozo je značilno srbenje, draženje ter gost bel izcedek. Prizadene številne ženske, zlasti med nosečnostjo, ali tiste, ki jemljejo oralne kontraceptive, ali med zdravljenjem z antibiotiki. Oseba z oralno kandidozo ima v ustni votlini odstranljive bele obloge (t. i. psevdomembrane) ter rdečo in otečeno sluznico. Pri orofaringealni kandidozi se pojavljajo podobne obloge in razdražena sluznica s pridruženo bolečino ob požiranju. Zadnja je pogosta pri bolnikih z aidsom in ostalih stanjih, ki oslabijo imunski odziv. Čeprav so naštetje oblike kandidoze neprijetne, so s protiglivnim zdravljenjem in ustreznimi higienskimi navadami uspešno zdravljene (10).

5. Pri prvem vprašanju smo že naslovili podporno zdravljenje septičnega šoka, ki ohranja bolnico pri življenju. Vendar je v primeru invazivne kandidoze potrebno tudi takojšnje in agresivno zdravljenje vzroka bolezni. Ker okužba prizadene krvni obtok in vitalne organe, se protiglivna zdravila dajejo intravensko. Tako se zagotovi visoka koncentracija zdravila v krvi ter hitra in učinkovita porazdelitev po telesu. Izbira protiglivnega zdravljenja je odvisna od več dejavnikov, vključno s starostjo bolnika, mestom in

resnostjo okužbe ter stanjem imunskega sistema. Pri bolnikih s kliničnimi znaki sepsa ali septičnega šoka praviloma pričnemo zdravljenje z ehinokandini (anidulafungin, kaspofungi ali mikafungin). Po odstranitvi izvora okužbe, umiritvi klinične slike in ob občutljivosti kandid lahko preidemo na zdravljenje s flukonazolom, ki ga lahko bolniki prejemajo tudi *per os*. Najboljši rezultati zdravljenja so doseženi takrat, ko opravimo zgodnjo odstranitev izvora okužbe (kirurško zdravljenje, odstranitev okuženega osrednjega žilnega katetra itd.). Prognoza je bistveno slabša pri bolnikih s številnimi pridruženimi boleznimi, bolnikih z imunsko oslabelelostjo in ob ne v celoti odstranjenem vnetnem žarišču (2, 9).

Zahvala

Za strokovno pomoč in dragocene nasvete pri sestavi diagnostičnega izziva se iskreno zahvaljujem doc. dr. Mateji Logar.

LITERATURA

1. Barantsevich N, Barantsevich E. Diagnosis and treatment of invasive candidiasis. *Antibiotics* (Basel). 2022; 11 (6): 718. doi:10.3390/antibiotics11060718
2. Cleveland Clinic: Invasive candidiasis [internet]. Cleveland: Cleveland Clinic; c2023 [citirano 2025 Feb 10]. Dosegljivo na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22308-invasive-candidiasis>
3. Soriano A, Honore PM, Puerta-Alcalde P, et al. Invasive candidiasis: Current clinical challenges and unmet needs in adult populations. *J Antimicrob Chemother*. 2023; 78 (7): 1569–85. doi:10.1093/jac/dkad139
4. Blinc A. Simptomi, znaki bolezni in nekatere laboratorijske nenormalnosti: Sepsa. In: Košnik M, Štajer D, Jug B, et al, eds *Interna medicina*. Ljubljana: Buča, Medicinska Fakulteta Univerze v Ljubljani, Slovensko zdravniško društvo; 2022. p. 71–4.
5. Medscape: Invasive candidiasis overview [internet]. New York: Medscape; c2023 [citirano 2025 Feb 10]. Dosegljivo na: <https://emedicine.medscape.com/article/234587-overview>
6. Brodská H, Maličková K, Adámková V, et al. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate gram-negative sepsis from gram-positive and fungal sepsis. *Clin Exp Med*. 2013; 13 (3): 165–70. doi:10.1007/s10238-012-0191-8
7. Theel ES, Doern CD. β -D-glucan testing is important for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol*. 2013; 51 (11): 3478–83. doi:10.1128/JCM.01737-13
8. Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence*. 2014; 5 (1): 161–9. doi:10.4161/viru.26187
9. Bassetti M, Vena A, Russo A. Management of patients with septic shock due to *Candida* infection. *Hosp Pract* (1995). 2018; 46 (5): 258–65. doi:10.1080/21548331.2018.1518104
10. Cleveland Clinic: Candidiasis [internet]. Cleveland: Cleveland Clinic; c2023 [citirano 2025 Feb 10]. Dosegljivo na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/23198-candidiasis>