

# Candida spp.

Candidosi muco-cutanee e sistemiche

# IL GENERE CANDIDA

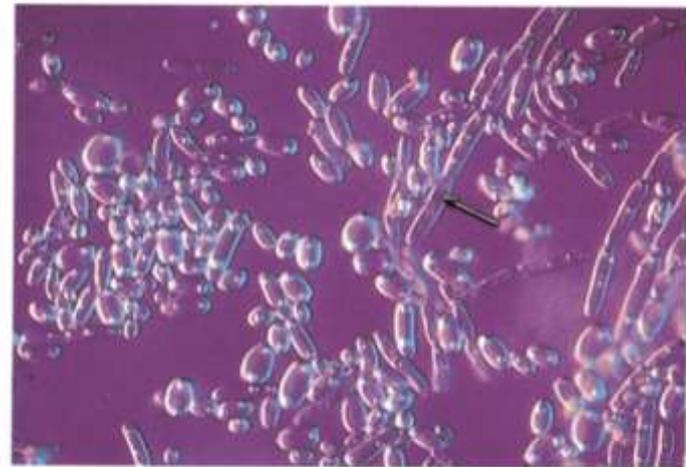
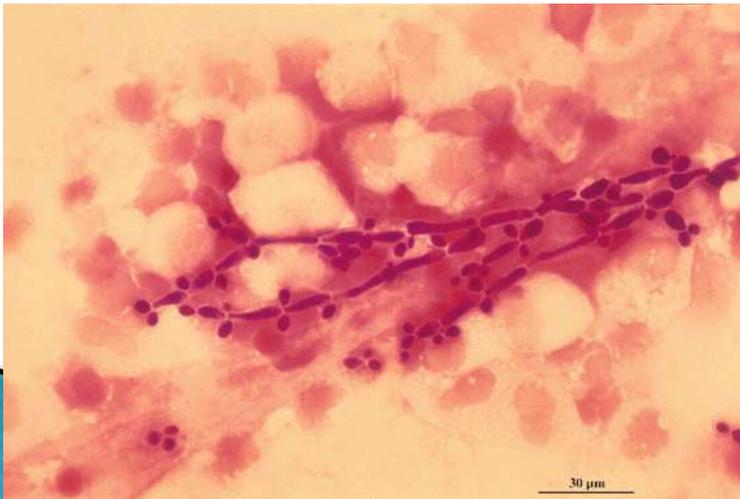
Micete **dimorfo**.

Agente eziologico delle micosi più diffuse nell'uomo.

**Commensale** di membrane mucose del tratto digestivo, della cute, della mucosa orale e della mucosa vaginale (infezione primaria viene contratta al momento del passaggio attraverso il canale del parto).

Gli **elementi lieviformi** formano **pseudoife**.

**Contrariamente a tutti gli altri funghi dimorfi *C. albicans* cresce in vivo sotto forma di ifa, e anche le altre specie patogene di *Candida* hanno un'elevata tendenza in vivo a formare pseudoife.**



**TAVOLA 26** Formazione di pseudoife in *Candida* (freccia) vista tramite microscopia in contrasto di fase di Nomarski. (× 400.) (Da M. Ogawa et al., *Appl. Environ. Microbiol.* 46:912, 1983.)

# IL GENERE CANDIDA

Come **commensale** vive in equilibrio con altri microrganismi (soprattutto batteri).

L'infezione è **ENDOGENA** e **OPPORTUNISTICA**:

Fattori predisponenti sono **fisiologici** (età, gravidanza) o **patologici** (macerazione della cute, traumi cutanei, ustioni, cateterismi, alimentazione parenterale, trapianti d'organo, neoplasie, diabete, trattamento con cortisonici o chemioterapici)

Dati sperimentali confermano tale ipotesi: topi trattati con cortisone risultano insolitamente suscettibili a infezioni mortali da *C.albicans*

# CANDIDA COME RESPONSABILE DI INFEZIONI NOSOCOMIALI

Pazienti a più alto rischio di contrarre candidosi sistemica:

- ▶ Nati prematuri
- ▶ Anziani
- ▶ Neutropenici
- ▶ Leucemici
- ▶ Sottoposti a trattamenti chirurgici del tratto gastro-intestinale

# DIFFERENZIAZIONE DEL GENERE CANDIDA

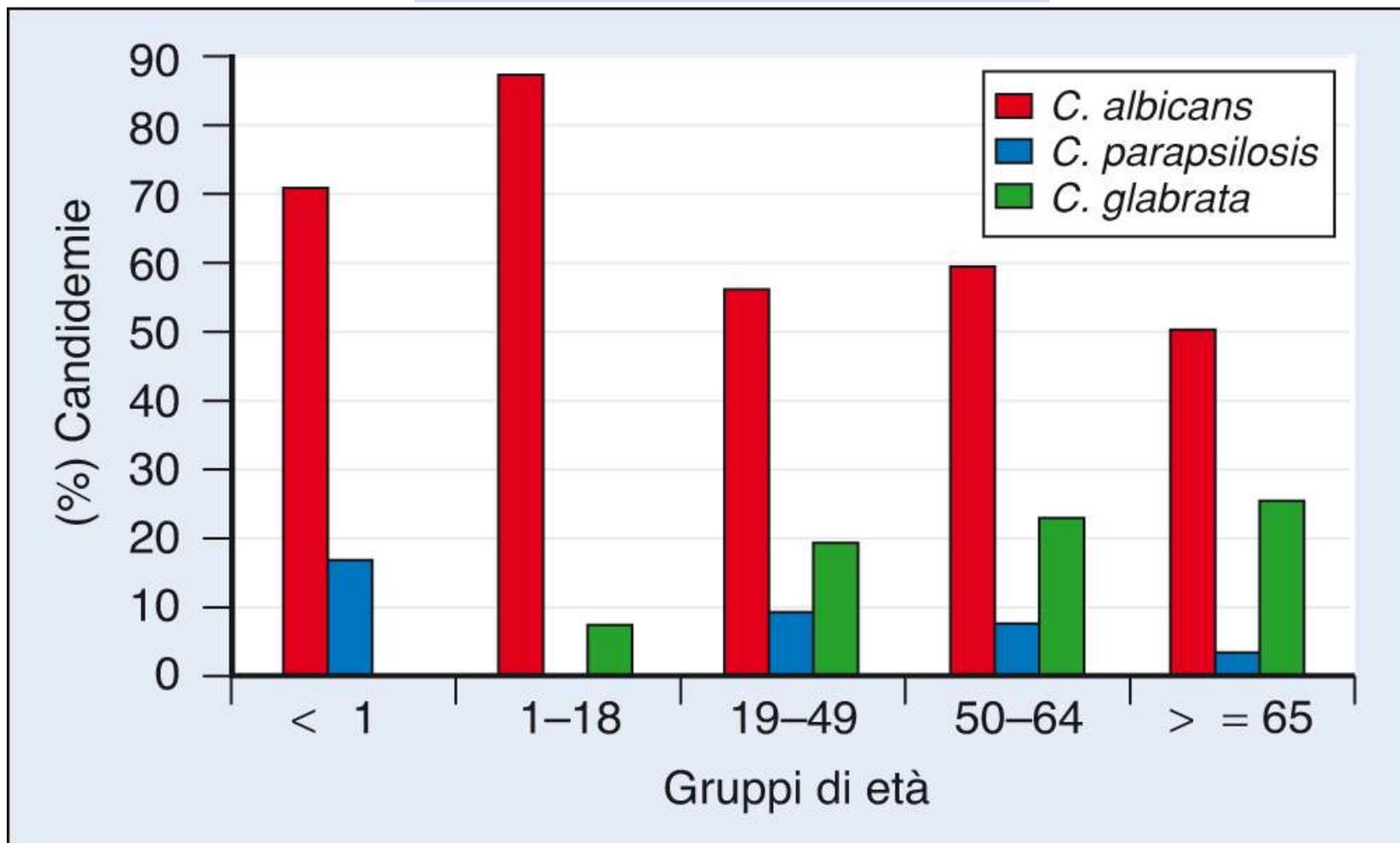
In base alla morfologia delle colonie, al tipo di fermentazione degli zuccheri e alle reazioni sierologiche sono state descritte **6 specie** di Candida in grado di dare **malattia sistemica** nell'uomo:

1. *albicans*
2. *tropicalis*
3. *krusei*
4. *parakrusei*
5. *parapsilosis*
6. *glabrata (Torulopsis)*

Inoltre altre 5, di recente identificazione, sono correlate a **infezioni nosocomiali**:

- ▶ *kefyr*
- ▶ *guilliermondii*
- ▶ *lusitaniae*
- ▶ *dublinsiensis*
- ▶ *rugosa*

# CANDIDEMIE



Da: Microbiologia

Murray P.R., Rosenthal K.S., Kobayashi G.S., Pfaller M.

EdiSES

# SPECIE DEL GENERE CANDIDA

*C. albicans* e *C. parapsilosis* sono le specie che più frequentemente causano infezioni sistemiche nei **neonati** e nei **bambini**.

*C. glabrata* è la specie che più frequentemente causa infezioni sistemiche nell'**adulto**.

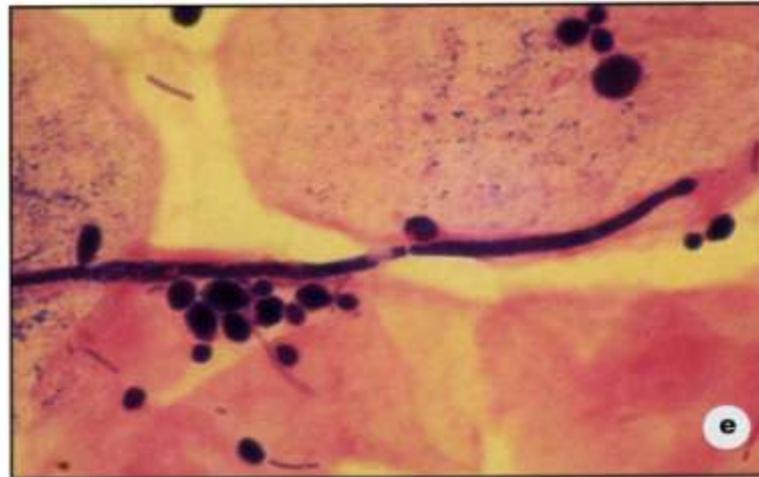
*C. parapsilosis* è la specie più frequentemente isolata dalle mani degli **operatori sanitari** e causa della fungemia correlata all'uso dei cateteri.

# *Candida albicans*

Può essere isolata da **cavo orale**, tratto **gastro-intestinale** e **vagina**.

Può diventare patogena provocando la **candidosi**, che si può presentare come affezione del **cavo orale** (mughetto), **vaginale** o della **pelle**.

In condizioni predisponenti (immunodepressione, lunghe cure antibiotiche), può dare infezioni **sistemiche**, raggiungendo il sangue e provocando **candidemia**.



Blastoconidi e pseudoife in essudato vaginale dopo colorazione di Gram

# CANDIDOSI MUCO-CUTANEA

**E' la più frequente manifestazione clinica di micosi causata da specie del genere Candida.**

Per candidosi muco-cutanea si intende **l'invasione primaria dei tessuti dall'esterno**, non comprendendo le disseminazioni cutanee delle micosi profonde.

Si manifesta con lesioni che variano da **papule eritematose** alla **porpora**, mentre **forme nodulari e follicolari** possono essere osservate nei tossicodipendenti.

C'è anche una forma **congenita** che può presentarsi nei neonati immaturi, nati da madri portatrici di lieviti in vagina al momento del parto.

# TIPIT DI CANDIDOSI MUCO-CUTANEE

- ▶ **candidosi intertriginosa**
- ▶ **dermatite da pannolino**
- ▶ **candidosi ungueale**
- ▶ **candidosi del cavo orale**
- ▶ **candidosi esofagea**
- ▶ **stomatite da dentiera**
- ▶ **candidosi vulvo-vaginale**

# CANDIDOSI INTERTRIGINOSA

Infezione a carico di zone cutanee continuamente **bagnate** e **macerate**.

Si manifesta soprattutto sulle mani di soggetti sottoposti a prolungare immersioni nell'acqua (malattia professionale), ma anche a livello del perineo e nelle plliche mammarie



# DERMATITE DA PANNOLINO

Frequente nel **neonato** a causa di contaminazione fecale.

Dermatite da contatto mediata da molecole tossiche prodotte dal lievito che penetrano oltre lo strato corneo dell'epitelio, mentre nei tessuti sottocutanei possono formarsi pustole con infiltrati di PMN.

Si presenta con uno stato pruriginoso e successiva produzione di pustole eritematose e macule confluenti.



# CANDIDOSI UNGUEALE

- ▶ E' per lo più malattia **professionale** (casalinghe, lavapiatti, itticoltori)
- ▶ Caratteristica è la lesione ungueale riscontrabile nei bambini avvezzi a succhiarsi il dito
- ▶ Va distinta dalle onicomicosi da dermatofiti
- ▶ Le unghie infette sono caratterizzate da **screpolatura, lisi, pigmentazione nerastra e rilievo dei margini, spesso dolenti**



# CANDIDOSI DEL CAVO ORALE

Il **mughetto** o **candidosi pseudomembranosa acuta** è una malattia tipica degli individui **immunodepressi** caratterizzati da sistemi immunitari incompleti (neonati) o senescenti (anziani) o compromessi (malati terminali).

La micosi è caratterizzata da **placche biancastre della mucosa orale e della lingua** confluenti talvolta in pseudomembrane che, rimosse, possono causare sanguinamento.

Le placche sono costituite da **materiale necrotico ed epitelio desquamato, parassitato da cellule lieviformi e da elementi filamentosi** che invadono massivamente la strato corneo, ma non oltrepassano quello spinoso.

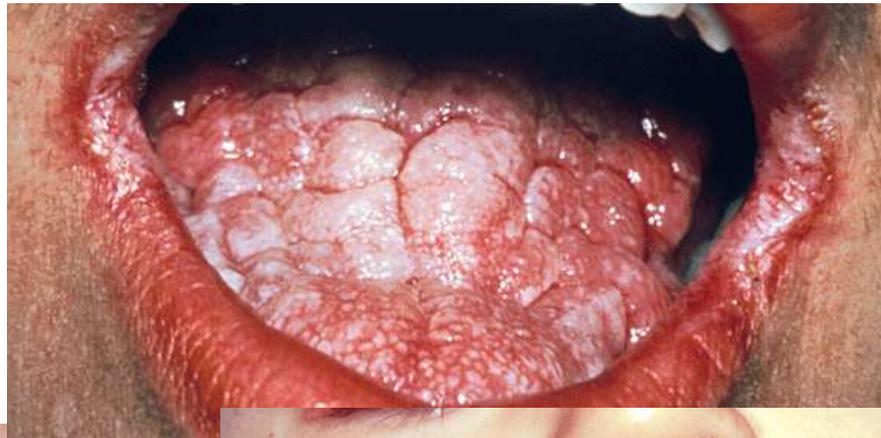
La risposta infiammatoria, mediata da infiltrazione di leucociti PMN, può essere rilevante.

La micosi non è generalmente dolorosa anche se l'erosione può provocare vere e proprie ulcerazioni.

# CANDIDOSI DEL CAVO ORALE

Il mugugno può talvolta degenerare in **lesioni delle mucose adiacenti** (tratto respiratorio superiore ed esofago) soprattutto nei pazienti affetti da AIDS.

La **candidosi esofagea** si presenta generalmente come dolore retrosternale. Molto frequente nei pazienti affetti da AIDS, può evolvere in ascessi paraesofagei, perforazione esofagea, fistolizzazione aortico-esofagea ed emorragie gastrointestinali.



# STOMATITE DA DENTIERA

Riscontrata solo in tempi recenti interessa il **palato superiore** di circa il 50% dei portatori di protesi dentaria, soprattutto donne.

- ▶ Determina **iperemia puntiforme** associata ad **iperplasia epiteliale** e **lesioni nodulari e/o granulari**

L'infiammazione è la risposta ad una **massiva crescita di lieviti che aderiscono al materiale plastico della protesi**

Vi è correlazione diretta tra attività proteolitica dei ceppi lievitiforimi e gravità dell'infezione, che sembra essere anche riferibile a piccoli traumi prodotti meccanicamente dalla dentiera.

# CANDIDOSI VULVO-VAGINALE

Si sviluppa prevalentemente durante la **gravidanza** e nelle donne affette da **diabete**.

I sintomi sono **prurito** (soprattutto durante la minzione, i rapporti sessuali e gli esami ginecologici e prevalentemente nel periodo premestruale) e **perdite biancastre**.

**I lieviti diffondono in vagina a partire dal tratto gastro-intestinale.**

La trasmissione per via sessuale è possibile ma non prevalente (infatti in partners sessuali vengono spesso isolati biotipi diversi di ceppi della stessa specie). Poco frequenti le infezioni nell'uomo, dove l'infezione viene contratta prevalentemente per via sessuale.

Aumentata incidenza negli ultimi anni in relazione all'uso di anticoncezionali orali e di antibiotici.

# CANDIDOSI PROFONDE

In soggetti particolarmente suscettibili si può avere **invasione sistemica**.

**Fattori predisponenti:** età (neonato), gravidanza, macerazione della cute, traumi, ustioni, alimentazione parenterale, trapianti d'organo, neoplasie, diabete, corticosteroidi, farmaci immuno-soppressori, antibiotici ad ampio spettro, chemioterapia o la radioterapia hanno indotto danneggiamento delle barriere mucose dell'oro-faringe o del tratto gastro-intestinale.

*Candida albicans* è la più virulenta delle specie patogene di Candida e quella **più frequentemente associata** con episodi d'invasione sistemica, seguito nell'ordine da *C.glabrata*, *C. tropicalis*, *C.parapsilosis* e *C. krusei*.

# CANDIDOSI PROFONDE

Possono colpire **qualsiasi organo o apparato**, dando **necrosi tissutale** con vari gradi di infiltrazione neutrofila e formazione di **microascessi**, specialmente nel rene, cervello, cuore e polmone.

Nelle candidosi sistemiche acute si osserva quasi sempre **ENDOFTALMITE** (massa bianca di cellule di *Candida* osservabili all'esame del fondo oculare).

Forme:

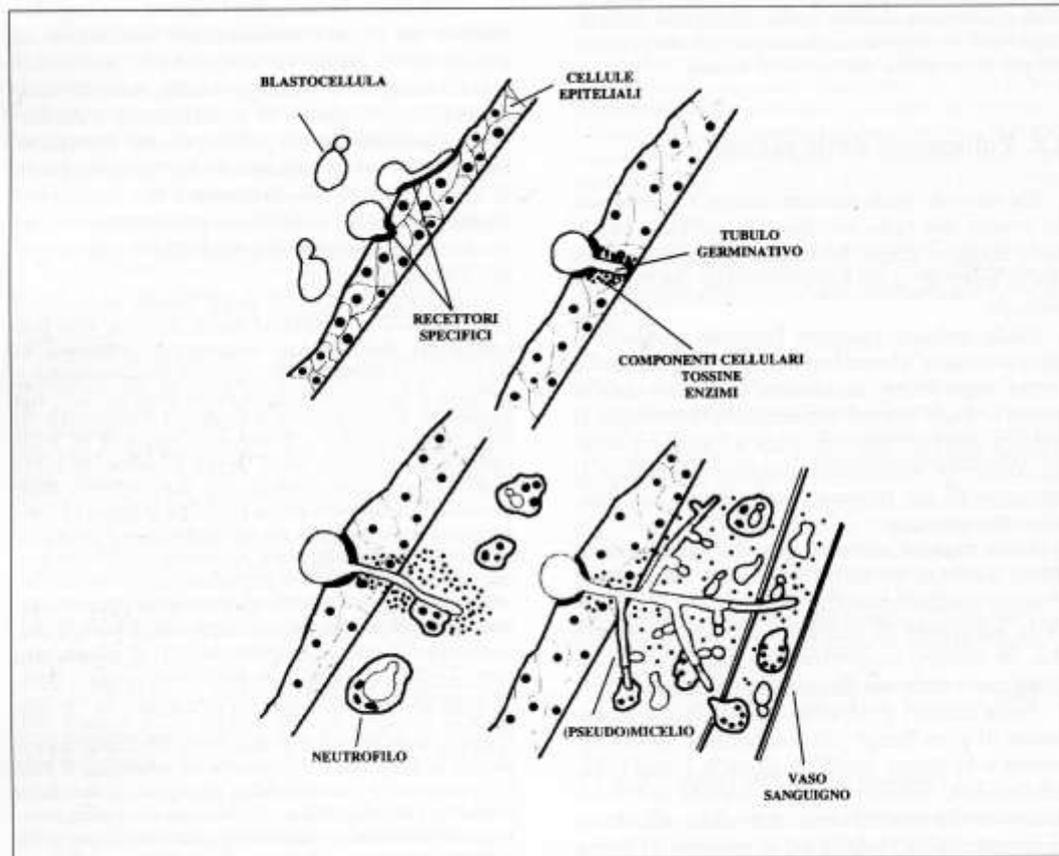
- ▶ **Candidosi respiratorie**
  - ▶ **Candidosi renale**
- ▶ **Endocardite/Miocardite/Pericardite**
  - ▶ **Candidosi oculari**
  - ▶ **Meningiti/encefaliti**
  - ▶ **Artriti/Osteomieliti**

# PATOGENESI DELLE CANDIDOSI PROFONDE

**Il passaggio da una candidosi muco-cutanea ad una infezione disseminata include:**

- ▶ **Aderenza** dei lieviti alla mucosa
- ▶ **Prolifera**zione e produzione del **tubo germinativo (forma ifale)**
- ▶ Produzione di **acidi** (piruvico, acetico) quali cataboliti del metabolismo degli zuccheri
- ▶ **Irritazione** della mucosa dovuta all'acidificazione dell'ambiente
- ▶ Attivazione delle **proteasi** del micete attive sulle IgA secretorie, che inibiscono l'adesività del micete mediante il rivestimento della mucosa
- ▶ **Perforazione della membrana basale** dell'epitelio (favorita dalla reazione infiammatoria tissutale)
- ▶ **Adesione** ai coaguli di fibrina e alle cellule endoteliali
- ▶ **Disseminazione** sistemica mediante il circolo ematico e linfatico

# PATOGENESI DELLE CANDIDOSI PROFONDE



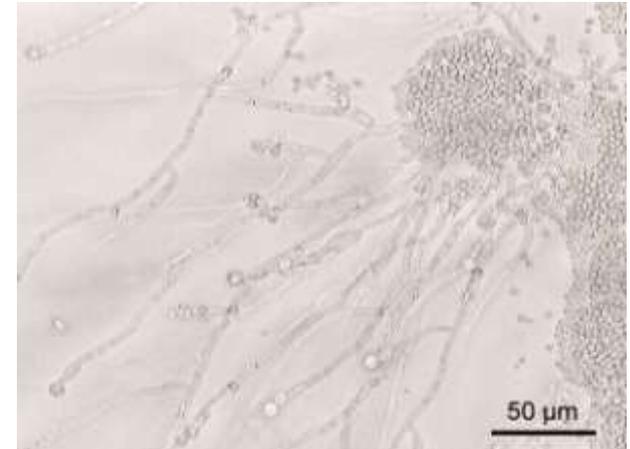
**Fig. 3.1.**  
Schema della patogenesi delle candidosi sistemiche

# Diagnosi delle candidosi

# DIAGNOSI DI CANDIDOSI MUCO-CUTANEA

Viene fatta su materiale patologico prelevato dal sito di infezione, osservato a fresco o dopo colorazione.

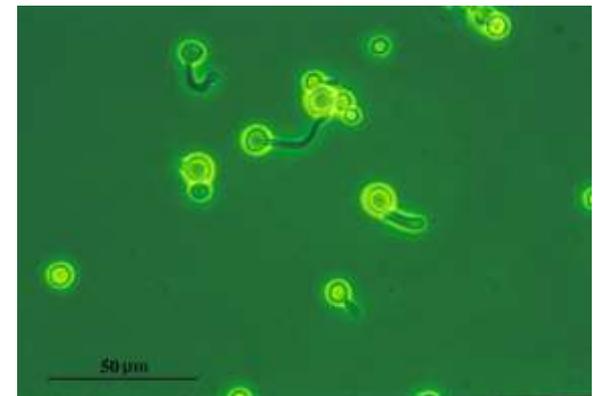
Vengono evidenziate cellule lievitiforimi ovali o rotondeggianti del diametro di 3-5 $\mu$ m, spesso associate a pseudo-micelio ialino.



L'isolamento colturale si effettua su **terreno selettivo** (agar-destrosio di **Sabouraud+CAF**).

L'identificazione di specie del genere *Candida* si basa sulla determinazione delle caratteristiche biochimiche (**gallerie API-Aux**).

Recentemente sono stati perfezionati metodi rapidi di identificazione delle specie del genere *Candida* di interesse clinico più frequentemente riscontrabili che prevedono l'utilizzazione di **antisieri monospecifici**.



# Differenziazione *Candida spp.*

L'aggiunta di **soluzioni cromogeniche** a particolari substrati colturali può consentire una particolare caratterizzazione morfologico-tintoriale e strutturale a livello di specie e sottospecie.



# DIAGNOSI DI CANDIDOSI SISTEMICA

Necessaria diagnosi microbiologica perché sintomi clinici non specifici.

## Isolamento di *Candida* dal sangue (**emocoltura**)

Rilevamento di **antigene mannanico** (parietale) circolante di *Candida* o particolari antigeni citoplasmatici (**enolasi**) tramite reazioni immunoenzimatiche (ELISA) o di western-blotting, agglutinazione di particelle di latex ricoperte da anticorpi anti-*Candida*.

# TERAPIA DELLE CANDIDOSI MUCO-CUTANEE

Derivati polienici (Amphotericina B e nystatina) per via sistemica

Derivati azolici (econazolo, miconazolo ) per via topica

Ketoconazolo per os raggiunge buone concentrazioni nello strato corneo e nelle unghie

Nystatina e miconazolo viene impiegata nel trattamento delle micosi vulvo-vaginali

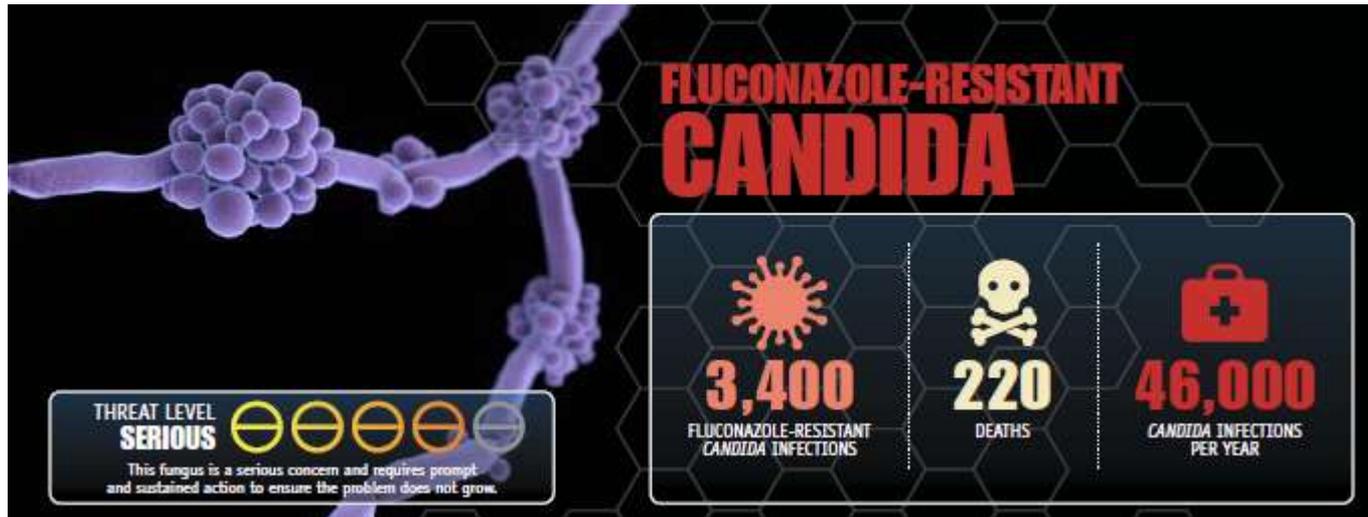
# TERAPIA DELLE CANDIDOSI SISTEMICHE

Amphotericina B e 5-fluorocitosina eventualmente associate, costituiscono il trattamento terapeutico di scelta delle candidosi profonde.

I ceppi isolati in corso di terapia dovrebbero essere sistematicamente indagati per la determinazione della sensibilità *in vitro* agli antifungini (resistenza).

Nelle endocarditi il trattamento antifungino sistemico deve essere associato ad intervento chirurgico in quanto la proliferazione cellulare del micete può impedire la diffusione del farmaco.

# RESISTENZE



## The Underlying Structure of Adaptation under Strong Selection in 12 Experimental Yeast Populations

Linda M. Kohn, James B. Anderson

Department of Biology, University of Toronto, Mississauga, Ontario, Canada

Received 16 May 2014; Accepted 8 July 2014

Published ahead of print 11 July 2014

Nelle cellule eucariotiche a riproduzione asessuale, l'adattamento è associato alla frequenza e caratteristiche delle mutazioni spontanee, ed è quindi direttamente correlato alle dimensioni della popolazione e al tasso di mutazione.