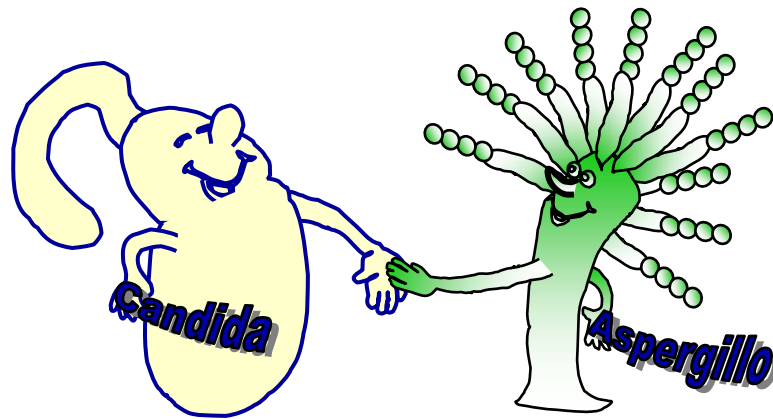




LE INFEZIONI FUNGINE

Premessa. In seguito all'incremento del numero di pazienti immunocompromessi, le infezioni micotiche sono progressivamente aumentate, rappresentando oggi un'importante causa di morbidità e mortalità. Il fenomeno è riferibile non solo all'avvento dell'AIDS, ma anche allo sviluppo delle pratiche diagnostiche che da un lato hanno permesso un significativo miglioramento prognostico delle patologie di base, dall'altro sono diventate un fattore di rischio da associare all'uso sempre più frequente di cateteri intravascolari, trattamenti antitumorali, terapie antibiotiche e corticosteroidi. È importante sottolineare che, per quanto i miceti siano microrganismi patogeni opportunisti generalmente controllabili dai meccanismi di difesa dell'ospite, molto spesso le complicanze infettive, soprattutto se sistemiche, sono asintomatiche e si manifestano clinicamente solo in fase terminale. Per questo motivo, eseguire un'attenta e puntuale sorveglianza sui pazienti ad alto rischio diventa indispensabile se si vuole fare una diagnosi precoce e intervenire con una terapia mirata.

Aspetti microbiologici. I miceti sono organismi eucariotici, unicellulari (lieviti) o pluricellulari (muffe) con riproduzione sessuata o asessuata, privi di clorofilla, ubiquitari, eterotrofi, immobili, aerobi o anaerobi facoltativi. Sono tassonomicamente collocati nel "Regno dei Funghi", suddiviso in phyla (o Divisioni), classi, ordini, famiglie, generi e specie.

La parete fungina è costituita da chitina, chitosano, glucani, mannani e glicoproteine in varie combinazioni; caratterizza la forma cellulare, ha proprietà antigeniche e media i complessi rapporti tra fungo e ambiente esterno.

In laboratorio, su specifici terreni di coltura la colonia dei lieviti appare mucosa e poco consistente, mentre quella delle muffe è costituita da un fitto intreccio di ife che formano il micelio (o tallo). Questo può essere settato, come nella maggior parte dei funghi patogeni opportunisti, o cenocitico,

come negli zigomiceti. Inoltre, si distingue in vegetativo (quello adeso al substrato) e riproduttivo (quello aereo). La colonia delle muffe appare compatta e può presentare aspetti fenotipici differenti e significativi per una corretta identificazione (aspetto della superficie e del verso, presenza o assenza di pigmento diffusibile, etc).

Cenni epidemiologici. Da un punto di vista epidemiologico, *Candida* e *Aspergillus* sono gli agenti etiologici più frequenti nelle infezioni fungine invasive, ma altri patogeni emergenti sono sempre più spesso riscontrati, tra cui specie appartenenti ai generi *Acremonium*, *Fusarium*, *Geotrichum*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Scedosporium*, *Trichosporon*. La diagnosi micologica di infezione invasiva risulta particolarmente problematica per la diffusione ambientale di questi microrganismi, la fisiologica colonizzazione fungina delle prime vie aeree (*Aspergillus* spp) e delle mucose umane (*Candida albicans*), la difficoltà di ottenere campioni clinici idonei e di poter effettuare una diagnosi clinica differenziale.

I lieviti sono responsabili della maggior parte delle infezioni fungine umane. Possono essere isolati da materiali clinici provenienti da qualsiasi distretto anatomico, ma il loro isolamento ha valore diagnostico solo se effettuato da materiali clinici sterili (per es. sangue e liquido cefalo-rachidiano). In particolare, *Candida* spp oggi rappresenta la 4^a causa di infezione sistemica nosocomiale negli USA e la 5^a-7^a in Europa, con una letalità compresa tra il 14 e il 70% (fino a raggiungere l'80% nel paziente neutropenico). Con la sola eccezione di *Cryptococcus neoformans*, l'isolamento dello stesso lievito ottenuto da materiali clinici provenienti da siti anatomici possibilmente colonizzati (le mucose umane sono molto spesso colonizzate da *Candida* spp) può comportare la necessità di accertamenti diagnostici supplementari.

Per quanto riguarda i funghi filamentosi, la loro diffusione nel suolo o in materiali organici in decomposizione è causa costante di contaminazione ambientale: conidi e/o spore fungine possono essere inalate, causando infezioni opportunistiche a livello respiratorio. Di conseguenza, l'isolamento colturale di funghi filamentosi da materiali clinici potrebbe essere legato alla contaminazione dell'ambiente. Il rischio più elevato di infezione invasiva da funghi filamentosi riguarda i pazienti affetti da neoplasie ematologiche o sottoposti a trapianto di midollo o di organo solido. Per le infezioni da zigomiceti, sussistono ulteriori fattori di rischio, non necessariamente correlati al sistema immunitario dell'ospite (per es. diabete).

Per una corretta diagnosi, quindi, devono essere valutati i dati anamnestici del paziente, la situazione clinica riportabile ad un sospetto di infezione fungina e, non meno importante, l'epidemiologia locale. Infatti, una buona conoscenza delle nicchie ecologiche e della distribuzione

geografica dei vari agenti eziologici può risultare un elemento importante per una corretta diagnosi di micosi.

COMPETENZE DELL'OSSERVATORIO EPIDEMIOLOGICO REGIONALE

Presso la Sezione di Igiene del Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, il Laboratorio di batteriologia e micologia effettua un'assidua sorveglianza micologica nei pazienti ad alto rischio (oncologici, oncoematologici adulti e pediatrici, trapiantati, neonati pretermine, sottoposti a chirurgia addominale o ricoverati in ICU).

Le indagini di laboratorio che sono effettuate *in routine* si basano fondamentalmente su metodi diretti o indiretti:

- osservazione microscopica su materiali clinici;
- isolamento e identificazione dell'agente eziologico da materiali clinici e/o ambientali;
- ricerca di antigeni specifici nei fluidi biologici;
- ricerca di anticorpi specifici;
- saggi di sensibilità *in vitro* ai farmaci antifungini di comune impiego.

RIFERIMENTI REGIONALI

Montagna Maria Teresa

Professore Ordinario di Igiene, Università degli Studi di Bari
Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana – Sezione di Igiene
Tel/Fax: 080/5478476
E-mail: montagna@igiene.uniba.it

Giuseppina Caggiano

Ricercatore di Igiene, Università degli Studi di Bari
Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana – Sezione di Igiene
E-mail: caggianog@igiene.uniba.it

RISULTATI DELLA SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA IN PUGLIA

Premessa. I dati epidemiologici riguardanti le infezioni micotiche risultano poco omogenei e si riferiscono per lo più a studi condotti su singoli ospedali o su una sola tipologia di paziente. In realtà, le indicazioni epidemiologiche sono strettamente legate alla realtà territoriale, per cui risulta

importante conoscere l'incidenza di queste patologie ed i fattori di rischio ad esse correlate, allo scopo di contenere la diffusione di complicanze infettive ancora oggi di difficile risoluzione e del tutto sottostimate.

Nel periodo 1998-2004 è stata condotta un'indagine sulle infezioni sistemiche da *Candida* spp che si sono verificate in alcuni reparti del Policlinico di Bari. Dallo studio è emerso che si è verificata una sensibile ma progressiva riduzione dei casi negli anni (Fig.1), coincisa con l'adozione di protocolli di sorveglianza più attenti e puntuali.

La Figura 2 mostra la distribuzione dei casi di candidemia nei reparti esaminati.

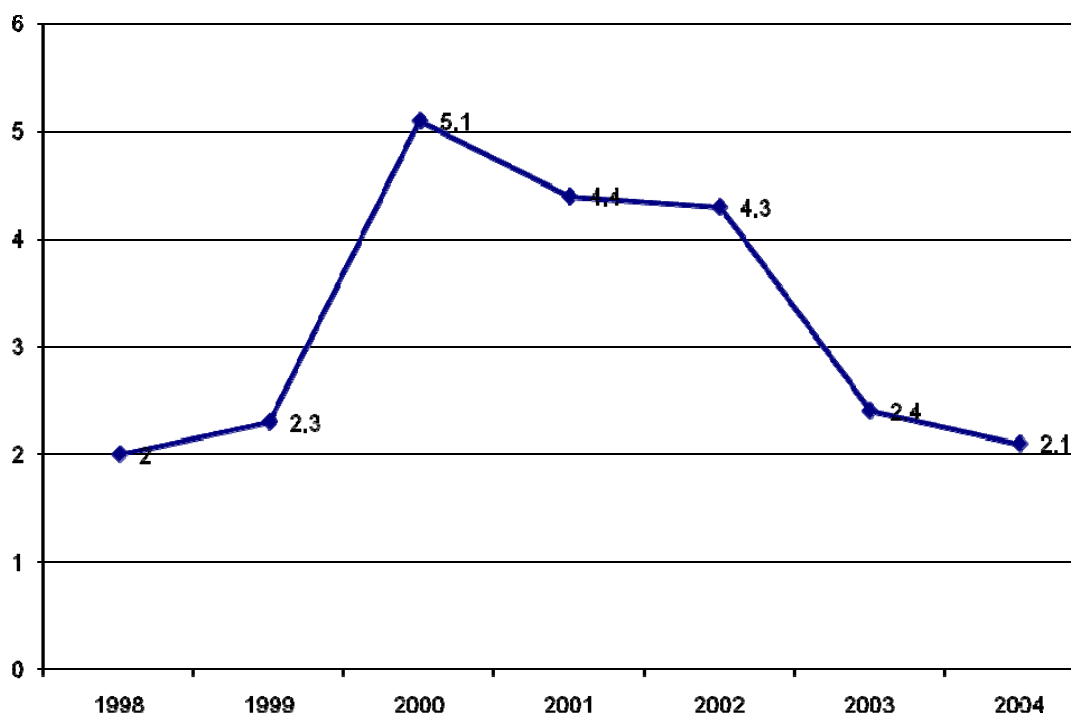
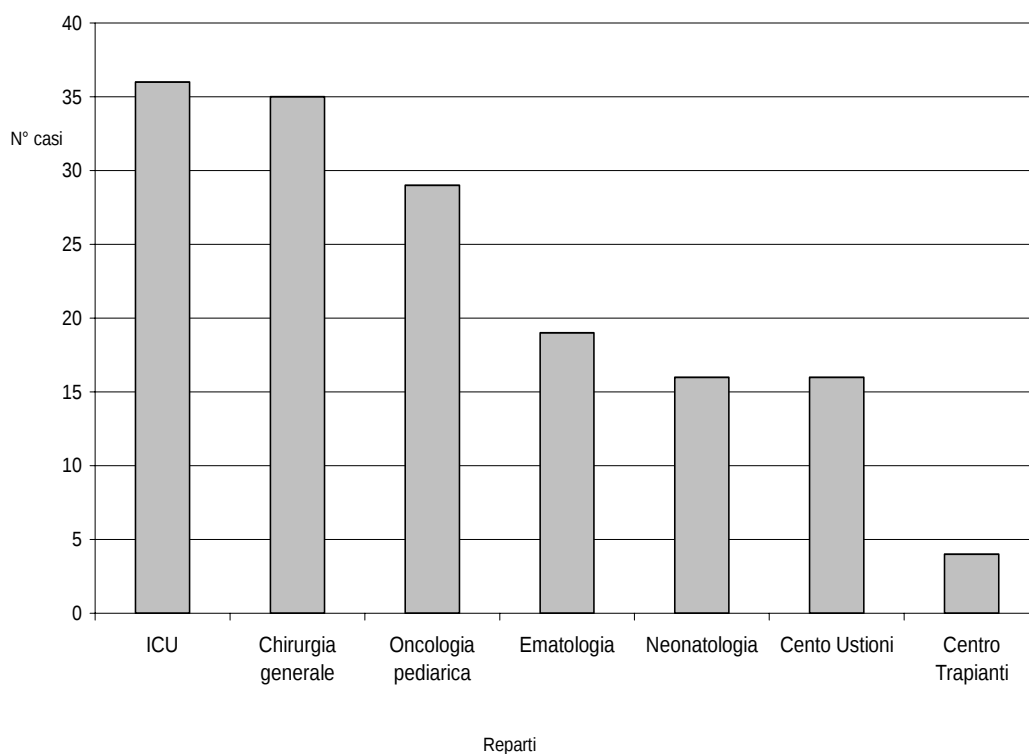


Fig. 1 Trend dei casi di candidemia nel Policlinico di Bari negli anni 1998-2004

Figura 2. Distribuzione dei casi di candidemia nei reparti esaminati negli anni 1998- 2004



Sulla base di questi dati e considerato che in Italia manca un sistema centralizzato di sorveglianza, l'Osservatorio Epidemiologico Regionale e l'AReS Puglia nel 2007 hanno promosso il PROGETTO AURORA, uno studio di sorveglianza attiva sulle infezioni fungine gravi, coordinato dalla prof.ssa Maria Teresa Montagna.

Il progetto ha coinvolto gli ospedali pugliesi dotati di reparti di Rianimazione e/o Onco-Ematologia (pz adulti e pediatrici) e/o Terapia intensiva neonatale (UTIN), affiancati da un Laboratorio di Microbiologia. Scopo del progetto è stato quello di:

- attivare in Puglia una rete di sorveglianza delle Infezioni Fungine Invasive (IFI, oggi definite IFD, *invasive fungal disease*)
- verificare l'incidenza delle IFD in ciascuna realtà nosocomiale
- valutarne l'etiologia per un corretto approccio terapeutico
- identificare i relativi fattori di rischio
- promuovere misure e interventi di prevenzione

Percorso operativo. Complessivamente sono stati arruolati 20 ospedali comprendenti:

19 reparti di Rianimazione
9 reparti di terapia intensiva neonatale
9 reparti di onco-ematologia per adulti

4 reparti di onco-ematologia pediatrica
20 laboratori di microbiologia

Ogni ospedale ha indicato uno/due clinici per ciascun reparto coinvolto ed un microbiologo che ha effettuato le indagini di laboratorio: questi sono diventati i referenti locali di progetto.

Prima di avviare lo studio, il 19 febbraio 2007 è stato organizzato un Convegno regionale destinato a tutte le figure specialistiche coinvolte nella sorveglianza e a quanti interessati al tema. I microbiologi di riferimento, inoltre, allo scopo di standardizzare le tecniche di laboratorio, hanno partecipato ad un Corso di formazione che si è tenuto nel periodo 20-23 febbraio 2007 presso il Centro di Riferimento regionale (Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Sezione di Igiene). Subito dopo è stato avviato lo studio di sorveglianza attiva che ha avuto la durata di 18 mesi (febbraio 2007-agosto 2008).

Ciascun referente ha compilato e trasmesso al Centro di Riferimento una scheda riguardante i dati anamnestici, clinici e microbiologici dei pazienti arruolati. Gli stipiti isolati sono stati inviati periodicamente al Centro di Riferimento e qui testati nei confronti degli antifungini di più frequente impiego, compresi quelli di nuova generazione. Tutte le informazioni raccolte nel corso dello studio sono state inserite in un data-base e valutate statisticamente.

I risultati ottenuti saranno presentati ufficialmente il 19 giugno 2009 presso l'Aula "De Benedictis" del Policlinico di Bari. La partecipazione è gratuita.