

ČIMBENICI RIZIKA I DIJAGNOSTIKA INVAZIVNIH GLJIVIČNIH BOLESTI U DJECE

ERNEST BILIĆ¹, NATAŠA MARGARETIĆ¹, IVA MARTINA ŠTRAJHER¹, SUNČICA VUKOVIĆ¹, PAŠKO KONJEVODA², RANKA FEMENIĆ¹, JOSIP KONJA¹, GORAN TEŠOVIĆ³, LJUBICA RAJIĆ¹

Učestalost invazivnih gljivičnih bolesti (IGB) u djece je u porastu i predstavlja veliki problem u imunokompromitirane djece i novorođenčadi. Podaci o dijagnostici i ishodu IGB u djece su ograničeni. Cilj ovog rada je bio opisati čimbenike rizika, dijagnostiku i ishod IGB u djece. U današnje vrijeme liječnici imaju različite mogućnosti izbora antimikotika koji dodatno ne ugrožavaju zdravlje bolesnika.

Deskriptori: DJECA, GLJIVIČNE INFEKCIJE - RIZIČNI ČIMBENICI

Broj imunokompromitirane djece je u porastu. Jedan od najvećih problema koji ta stanja uzrokuju su infekcije. Napretkom u liječenju djeca s malignim bolestima imaju manji morbiditet i mortalitet vezan uz terapiju same maligne bolesti, ali su zato pod povećanim rizikom obolijevanja od infektivnih komplikacija, među njima i gljivičnih infekcija (1).

Gljivične infekcije poseban su problem zbog teškoća pri postavljanju dijagnoze, sve češće prisutne rezistencije na dostupne antifungike i nedovoljnih podataka o djelotvornosti novih generacija antifungika u pedijatrijskoj populaciji. Među najčešćim uzročnicima spominju se *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* i gljive iz roda *Zigomiceta - Mucor* i *Rhizopus* (2, 3).

KLINIČKE MANIFESTACIJE GLJIVIČNIH INFEKCIJA

Kandidoza

Kandida je čest uzročnik gljivičnih bolesti u imunokompromitirane djece. Najčešće zahvaća sluznicu usne šupljine, probavni sustav i perianalno područje, a u djevojčica može uzrokovati vaginitis. Invazivna kandidoza sve je češća bolnička infekcija, osobito kao posljedica invazivnih zahvata u jedinicama intenzivne njege (2, 3). Invazivna kandidoza može se pojaviti u nekoliko oblika. Endokarditis i infekcije krvotoka su posebno povezane s primjenom venskih katetera. Klinička slika endokarditisa ne razlikuje se od onih uzrokovanih drugim uzročnicima osim što su vegetacije veće i nastaju embolizacije arterija, dok se infekcije krvotoka mogu očitovati slikom febrilnog stanja ili sepse, sve do septičkog šoka. Kod fungemije kandida je najčešće izolirani uzročnik (čak u 85% slučajeva) (4, 5). Kandidoza središnjeg živčanog sustava (SZS) može se očitovati kao meningitis, i to češće kronični ili kao cerebritis, koji je karakteriziran stvaranjem apscesa (4).

Aspergiloza

Invazivna aspergiloza je druga po učestalosti, ali najopasnija invaziv-

na gljivična bolest. Česta je u djece s akutnim leukemijama, posebno u one s TKMS (6, 7). Incidencija invazivne aspergiloze raste proteklih desetljeća. Smrtnost djece oboljele od leukemije koja su razvila invazivnu aspergilozu je veća od 50% (7). Pojavljuje se u obliku plućne aspergiloze, aspergiloze SZS-a, te aspergiloze u paranazalnim sinusima. Plućna aspergiloza očituje se u početku kašljem i subfebrilitetom ili visokom vrućicom (preko 39°C). Ostali simptomi su dispneja, pleuralna bol, hemoptoa. Tahidispneja i hipoksija mogu progredirati sve do respiratornog zatajenja i potrebe za strojnom ventilacijom. Aspergiloza SZS-a povezana je s vrlo visokom smrtnosti koja u različitim centrima iznosi od 58 do 88%. Očituje se visokim febrilitetom, glavoboljom, žarišnim neurološkim ispadima, te poremećajem svijesti i konvulzijama (8). Paranazalni sinusi kao izvorište aspergiloze su mjesto na koje se rijetko misli, a zbog opasnosti od intrakranijskog širenja može završiti fatalno (6).

Zigomikoze

U ovu skupinu spadaju mikoze koje su najčešće uzrokovane gljivicama iz roda *Mucor spp.* i *Rhizopus spp.* Infekcije su povezane s visokim mortalitetom i u zadnje su vrijeme u porastu, naročito u

neutropenične djece, djece s dijabetesom i u nedonoščadi. Najčešći oblici infekcija su kožni (27%), gastrointestinalni (21%), rinocerebralni (18%) i plućni (16%). Kožne infekcije dijelimo u tri grupe. One koje zahvaćaju kožu i potkožno tkivo opisuju se kao lokalizirane. Proširene su one koje prodiru u mišiće, tetive i kosti, a diseminirane one koje se šire i na ostale organe. Na koži se mogu pojaviti eritematozne papule, čvorovi ili plakovi koji mogu progredirati do nekroze. Gastrointestinalne zigomikoze pojavljuju se češće u djece nego u odraslih. Osobito su česte u prematurusa, u kojih se ponekad mogu zamijeniti s nekrotizirajućim enterokolitisom (9).

DIJAGNOSTIKA GLJIVIČNIH INFEKCIJA

Definicije invazivnih gljivičnih bolesti i dijagnostičke metode

Standardne definicije invazivnih gljivičnih bolesti (IGB) koje se najčešće koriste su one donesene od European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group (EORTC) i National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (MSG) namijenjene za klinička i epidemiološka istraživanja. Ove definicije razlikuju 3 stupnja vjerojatnosti dijagnoze IGB u imunokompromitiranih bolesnika s karcinomom i onih s TKMS - dokazanu, vjerojatnu i moguću IGB. Kod dokazane IGB, gljiva mora biti dokazana histološki ili kulturom u uzorku tkiva uzetom s mjesta infekcije; u slučaju *Cryptococcus neoformans* dovoljna je detekcija kapsularnog antigena ili pozitivni tuš preparat likvora. Naprotiv, vjerojatna i moguća IGB temelji se na 3 elementa - čimbenicima domaćina kojima se identificiraju bolesnici predisponirani za nastanak bolesti, odgovarajućim kliničkim znakovima i simptomima i mikološkim dokazima koji uključuju kulturu, mikroskopiju i indirektno testove - detekciju galaktomanana (Platelia™ *Aspergillus* EIA, Bio-Rad, France) i β-D-glukana (Fungitell assay; Associates of Cape Cod, Inc.). Galaktomanan je antigen *Aspergillus* koji se može određivati u uzorcima seruma, plazme, likvora i bronhoalveolarnog lavata (BAL). β-D-glukan je kompo-

nenta gljivičnog staničnog zida čijom se detekcijom osim *Aspergillus* otkrivaju i ostale vrste gljiva (osim *Zigomiceta* koje ga ne sadrže). Oba su kao biljezi uključeni u dijagnostičke kriterije za vjerojatnu IGB. Navedene klasične dijagnostičke metode imaju brojne nedostatke koji otežavaju dijagnozu većine IGB, a osobito invazivne aspergiloze. Kultura ima nisku osjetljivost, radiološke metode su korisne, ali s nespecifičnim i prolaznim rezultatima. Histologija, unatoč tome što omogućuje definitivni dokaz IGB ne omogućuje uvijek identifikaciju uzročnika. Što se tiče odabira slikovne metode postoje razlike ovisno o lokalizaciji koja nas zanima. Obzirom da je najčešća lokalizacija u plućima, u ranoj fazi valja snimiti CT bez uporabe kontrasta, ali uz digitalno očitavanje nalaza. U kasnijoj fazi MR je bolji izbor jer bolje karakterizira apscese i druge promjene. RTG pluća nije dovoljno pouzdan ni u kojoj fazi. Za ekstrapulmonalne lokacije, prvenstveno sinuse i orbitu koristimo CT, dok je za mozak prvi izbor MR. CT je prvi izbor i za abdominalne lokalizacije osim za snimanje jetre kod sumnje na kroničnu diseminiranu kandidozu kada je MR bolja tehnika. S obzirom da je rano postavljanje dijagnoze presudno jer se u protivnom povećava mortalitet, danas se pokušavaju razviti molekularne metode koje će poboljšati dijagnostiku IGB u smislu osjetljivosti i specifičnosti. Prisutne su brojne dvojbe o tome koliko su ove metode stvarno korisne. Molekularne metode, odnosno PCR kao najčešće korištena, još nisu uključene u dijagnostičke kriterije za IGB jer nisu standardizirane niti klinički validirane (10).

Aspergiloza

U imunokompromitirane djece s neutropenijom u slučajevima nejasnog febriliteta treba posumnjati na aspergilozu i napraviti CT prsnog koša. Sumnju može pobuditi i porast fibrinogena u serumu (>3,5 g/L), a moguće je i dokazati antigen *Aspergillus*, galaktomanan (GM). Unatoč ograničenim podacima na pedijatrijskoj populaciji, preporuča se prospektivno nadziranje razine GM-a u serumu svaka 3 do 4 dana, u djece koja su pod povećanim rizikom nastanka invazivne aspergiloze (djeca koja boluju

od AML, ALL, te nakon alogene transplantacije krvotvornog tkiva). Granična vrijednost GM-a u serumu iznosi 0.5 jedinica optičkog indeksa gustoće, u bronhoalveolarnom lavatu 1,0 jedinica, a u cerebrospinalnom likvoru 0,5 jedinica. Ako postoji sumnja na aspergilozu SZS-a, potrebno je napraviti CT ili MR mozga koji će pokazati apsces s izraženim edemom oko žarišne promjene. Konačna dijagnoza bi se mogla postaviti biopsijom mozga, što se rijetko u praksi radi (8). Aspergilozni rinosinuitis se može dokazati obriskom nosa (6).

Kandidoza

U imunokompromitirane djece sa znakovima infekcije, sumnju na kandidu pobuđuju negativne bakteriološke pretrage. Kandidemija je prisutna u samo 50% bolesnika s invazivnom kandidozom pa su potrebne invazivnije dijagnostičke pretrage (biopsija organa) (4). Kako dijagnoza i monitoring kliničkog tijeka gljivičnih infekcija u imunokompromitiranih bolesnika još uvijek predstavljaju izazov za kliničare, potreba za novim dijagnostičkim metodama svakodnevno raste. U literaturi se spominje vrijednost određivanja PTX-3 proteina. PTX-3 pripada superobitelji proteina koji sudjeluju u imunološkom odgovoru na patogene. Smatra se da je važan u otkrivanju gljivičnih infekcija. U istraživanju provedenom u Italiji mjere su vrijednosti PTX-3 u zdrave djece, u imunokompetentne djece s bakterijskim infekcijama, u bolesnika s ALL i u onih s leukemijom i prisutnom gljivičnom infekcijom. Dobivene su sljedeće vrijednosti (medijani): zdrava djeca 1,54 ng/mL, imunokompetentna djeca s bakterijskom infekcijom 3,62 ng/mL, djeca s ALL 2,9 ng/mL, djeca s leukemijom i gljivičnom infekcijom 19,41 ng/mL (3). Budući da je postavljanje dijagnoze gljivičnih infekcija često problematično i počiva samo na vjerojatnosti, PTX-3 bi se mogao pokazati kao korisno sredstvo u potvrđivanju sumnje na gljivičnu infekciju.

LJEČENJE GLJIVIČNIH INFEKCIJA

Mogućnost liječenja gljivičnih infekcija dugo je vremena bila ograničena zbog toksičnosti lijekova, slabe djelo-

¹KBC Zagreb Klinika za pedijatriju

²Institut "R. Bošković" Zagreb

³Klinika za infektivne bolesti

"dr. F. Mihaljević" Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Ernest Bilić

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb, Klinika za pedijatriju

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

E-mail: ernest.bilic@zg.t-com.hr

tvornosti prema nekim gljivama te pojavom rezistencije na klasične antifungike. Navedeni problemi postupno se prevladavaju novim pripravcima klasičnih antifungika, novim lijekovima i različitim kombinacijama navedenih. Od lijekova u terapiji gljivičnih infekcija upotrebljavaju se azoli, amfotericin B i ehinokandini (11).

Azoli inhibiraju citokrom P450 14- α -demetilazu koja je važna u sintezi ergosterola. U odnosu na amfotericin B prednost im je visoka klinička djelotvornost uz značajno manju toksičnost. Nedostaci azola su mnogobrojne interakcije s ostalim lijekovima (benzodiazepini, varfarin, ciklosporin...) koje uzrokuju neželjene nuspojave te razvoj rezistencije (11). Stoga prije uporabe azola treba utvrditi koju terapiju bolesnici uzimaju, da se prevenira moguće toksično djelovanje lijekova. Azole dijelimo u imidazole i triazole. Stariji preparati imidazola su mikonazol, ketokonazol i klotrimazol. Starijim triazolima pripadaju i trakonazol i flukonazol. S flukonazolom su postignuti odlični rezultati u liječenju orofaringealne kandidoze i kandidoze jednjaka. Zabilježena je povećana rezistencija na odjelima intenzivnog liječenja (12-14). Itrakonazol ima slično djelovanje kao flukonazol, ali je djelotvorniji prema aspergillusu. Preporuka je da se rabi u nastavku liječenja aspergiloze u imunokompromitiranih bolesnika nakon provedene terapije amfotericinom B (tzv. "step down therapy") (11). Triazoli nove generacije su vorikonazol, ravukonazol i posakonazol. Vorikonazol pokazuje vrlo dobro fungistatsko i fungicidno djelovanje protiv *Aspergillus* spp. uključujući *Aspergillus terreus* koji je rezistentan na amfotericin B. Lijek je izbora za teže infekcije aspergillusom. Nije djelotvoran protiv zigomiceta. Djelotvoran je i protiv manje učestalih uzročnika uključujući *Trichosporon* spp. i *Fusarium* spp. U literaturi su opisani i slučajevi uspješnog liječenja infekcija uzrokovanih *Blastomyces* spp (15). Najčešće nuspojave su oštećenje jetrene funkcije, promjene vida (fotofobija i zamućenje vida) te kožne reakcije (16). Zbog nedovoljnog broja kliničkih studija ne preporuča se primjena u djece mlađe od dvije godine života. Posakonazol je slične djelotvornosti kao

vorikonazol, ali uglavnom djelotvoran i protiv zigomiceta. Može se davati peroralno, njegova se primjena preporuča samo u djece starije od 13 godina, jer na mladoj djeci nije ispitan. Često se vrlo uspješno daje nakon alogene TKMS (16).

Amfotericin B se veže na ergosterol citoplazmatske membrane gljive i uzrokuje stvaranje pora koje na kraju uzrokuju lizu stanice (12). Učinkovit je protiv većine gljivičnih infekcija iz roda *Candida* i mnogih drugih gljivičnih infekcija (kriptokokoza, fuzarioza, histoplazmoza, mukormikoza i blastomikoza). Zabilježena je rezistencija u nekoliko patogenih rodova, uključujući i *Aspergillus*. Daje se kod težih sustavnih gljivičnih infekcija, gljivičnog meningitisa, peritonitisa i infekcije mokraćnog mjehura. Iako se uglavnom dobro podnosi, ima brojne nuspojave od kojih je najvažnije spomenuti nefrotoksičnost, abnormalnosti elektrolita (kalipenija) i hiperpireksiju (17). Rizični čimbenici koji pogoduju većoj učestalosti nuspojave su kumulativna doza, dugotrajno liječenje i istodobna primjena nefrotoksičnih lijekova (ciklosporin, aminoglikozidi, diuretici, takrolimus, cisplatin, ifosfamid). Učestalost nefrotoksičnosti smanjuje se upotrebom lipidnih pripravaka poput amfotericina B lipidnog kompleksa, amfotericin koloidne disperzije i liposomalnog amfotericina B. Oni su značajno manje nefrotoksični, ali koloidna disperzija može uzrokovati hiperpireksiju i konvulzije. Lipidni pripravci djeluju tako što stabiliziraju amfotericin i sprječavaju njegovu interakciju s kolesterolom u membranama humanih stanica. Glavno ograničenje njihova korištenja je visoka cijena u usporedbi s konvencionalnim amfotericinom B deoksikolatom (18). Osim korištenja lipidnih formulacija u prevenciji nefrotoksičnosti preporuča se infuzija 10-15 mL/kg fiziološke otopine neposredno prije primjene amfotericina. Brojna neželjena djelovanja mogu se djelomično ublažiti i vrlo sporim infuzijama lijeka (4-8h) (17).

Ehinokandini su kaspofungin, mikafungin i anidulafungin. Kaspofungin je noviji antifungik iz skupine ehinokandina lijek izbora u liječenju invazivne kandidoze, te kod aspergiloze u bolesnika u kojih je prethodna terapija vorikona-

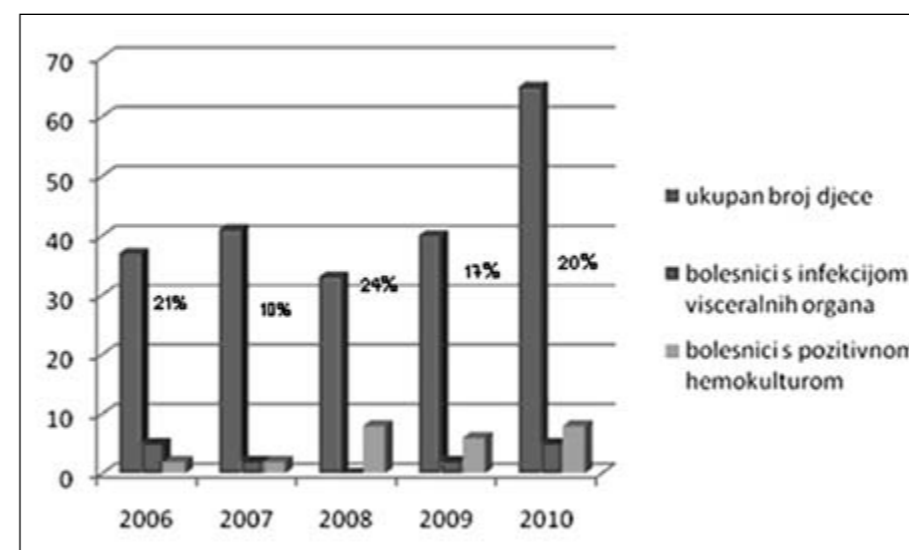
zolom ili amfotericinom B bila neuspješna (11). Inhibira sintezu β -1,3-D-glukana koji je važna komponenta staničnog zida većine gljiva, a nije prisutan u humanim stanicama. Djelotvoran je protiv *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis* i *Histoplasma capsulatum*, a nije dokazana djelotvornost kod zigomiceta, *Fusarium* spp., *Trichosporon* spp. i *C. neoformans*. Nuspojave se rijetko javljaju, a mogu biti u obliku poremećaja jetrenih enzima te vrlo rijetko vrućica, osip i glavobolja (16). U literaturi se spominje uspješna upotreba kaspofungina u kombinaciji s liposomalnim amfotericinom B u slučajevima invazivne aspergiloze u djeteta s ALL (7). Prije nego što bi se ta kombinacija mogla rutinski primjenjivati potrebne su veće randomizirane studije. Mikafungin je sličnog spektra djelovanja kao kaspofungin u liječenju invazivne kandidoze i aspergiloze (19). Najčešće nuspojave su vrućica, abdominalna bol, mučnina, proljev, glavobolja i leukopenija. Anidulafungin, in vitro vrlo aktivan protiv većine *Candida* spp., uključujući i azol-rezistentne sojeve *C. glabrata* i *C. krusei*, s iznimkom za *C. parapsilosis* i *C. guilliermondii*, za koje su potrebne veće vrijednosti MIC. Također pokazuje i fungistatsku aktivnost protiv *Aspergillus* spp. Najčešće nuspojave su vrućica, glavobolja i tromboflebitis. Ovaj lijek do sada nije ispitan na mlađima od 16 godina (16).

5-flucitozin se u današnje vrijeme rjeđe upotrebljava, i to uglavnom u kombinaciji s amfotericinom. Ako se primjenjuje samostalno, često uzrokuje rezistenciju na taj lijek. Ponekad se primjenom interferona γ i čimbenika stimulacije granulocita (GM-CSF i G-CSF) u oboljelih od kronične granulomatozne bolesti pokušava poboljšati imunološki odgovor organizma (20).

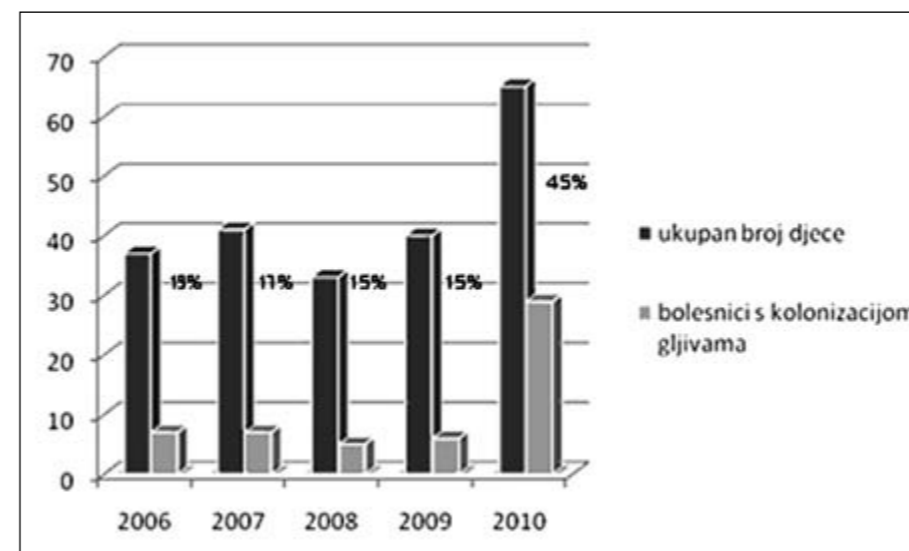
U ovom radu pokazujemo i vlastite rezultate, i to 216 bolesnika (130 imalo je ALL, 22 Hodgkinov limfom, 20 AML, 18 ne Hodgkinov limfom, 15 solidne tumore, te 11 bolesnika oboljelih od drugih malignih bolesti). Svi su liječeni kemoterapijskim protokolima u Zavodu za hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju KBC Zagreb u razdoblju od 1. 01. 2006. do 31. 12. 2010. Utjecaj kombinacije čimbenika na pojavu gljivične

Tablica 1.
Razdioba bolesnika po godinama i pobolu od gljivičnih infekcija

| GODINA | UKUPAN BROJ DJECE | BROJ DJECE S IZOLIRANIM GLJIVICAMA | SKUPINA 1 kolonizacija nosa, usta i GI trakta gljivicama | SKUPINA 2 pozitivne hemokulture | SKUPINA 3 infekcija visceralnih organa |
|--------|-------------------|------------------------------------|--|---------------------------------|--|
| 2006. | 37 | 15 (41%) | 7 (19%) | 2 (5%) | 6 (16%) |
| 2007. | 41 | 11 (27%) | 7 (17%) | 2 (5%) | 2 (5%) |
| 2008. | 33 | 13 (39%) | 5 (15%) | 8 (24%) | 0 |
| 2009. | 40 | 13 (33%) | 6 (15%) | 6 (15%) | 1 (2%) |
| 2010. | 65 | 42 (65%) | 29 (45%) | 8 (12%) | 5 (8%) |
| ukupno | 216 | 94 (44%) | 54 (25%) | 26 (12%) | 14 (7%) |



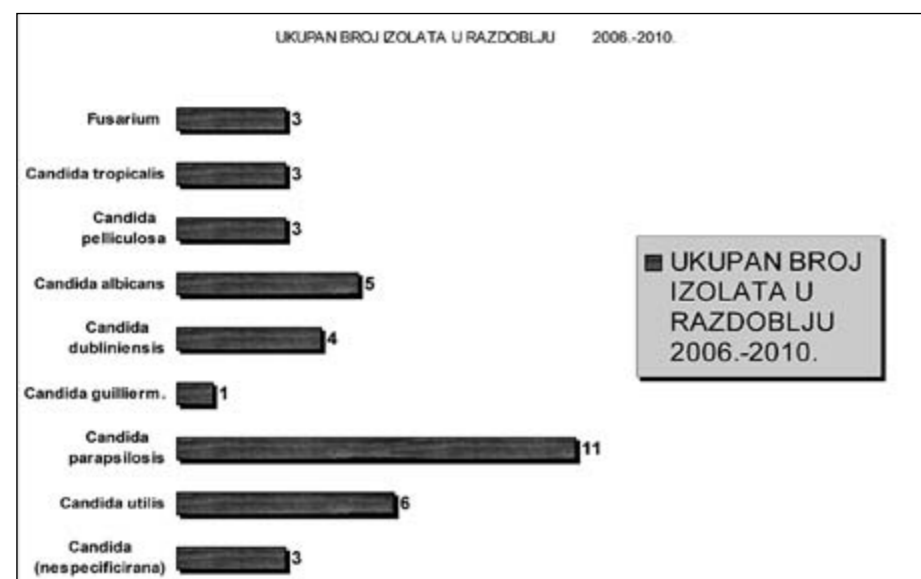
Slika 1.
Djeca liječena u razdoblju 2006.-2010.g. s IGB



Slika 2.
Djeca liječena u razdoblju 2006.-2010.g. s kolonizacijom gljiva

infekcije analiziran je uporabom J4.8 algoritma, metode umjetne inteligencije koja izradom klasifikacijskog algoritma pokušava objasniti razliku između unaprijed definiranih skupina (20, 21). U primjeru naših bolesnika to su bila djeca s ili bez gljivičnih infekcija (Tablica 1, Slike 1, 2, 3 i 4).

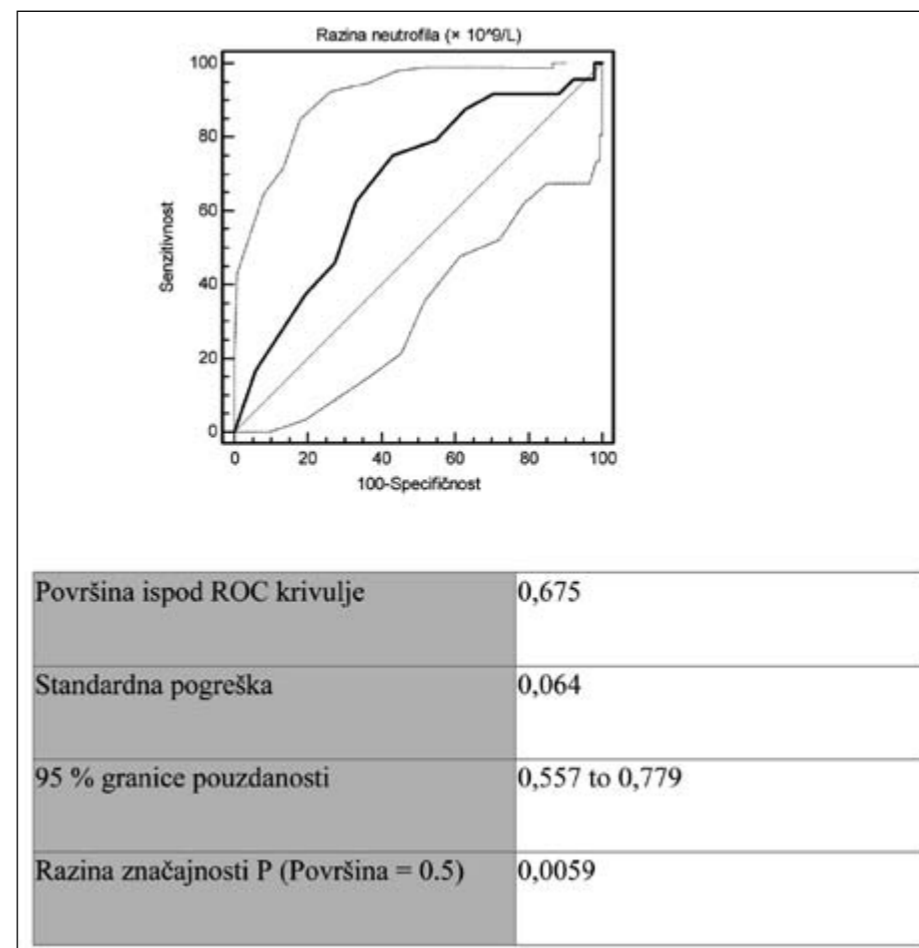
Infekcije su oduvijek predstavljale veliki problem u liječenju bolesnika s teškom imunosupresijom. Početkom osamdesetih godina prošlog stoljeća uvođenjem aciklovira u kliničku uporabu značajno je smanjen mortalitet imunokompromitiranih uzrokovan varicela zoster i herpes virusima, a uvođenjem karbapenema značajno je smanjen mortalitet uzrokovan bakterijskim infekcijama. Početkom devedesetih godina granulocitni poticatelji rasta, te bolja dijagnostika i terapija CMV infekcija bile su dodatni napredak u liječenju infekcija u imunokompromitiranih bolesnika. Napredak u liječenju bakterijskih i virusnih infekcija nije bio praćen i jednako uspješnim liječenjem gljivičnih infekcija. Početkom devedesetih godina prošlog stoljeća u terapiju gljivičnih infekcija uveden je flukonazol, kao predstavnik prve generacije triazola. Nakon toga je slijedilo uvođenje u kliničku uporabu liposolubilne i koloidne otopine amfotericina B, a početkom ovog stoljeća i ehinokandina, te druge generacije triazola. Na žalost još uvijek su u djece koja se liječe kemoterapijom gljivične infekcije povezane sa značajnim morbiditetom i mortalitetom, te dužim boravkom u bolnici i često predstavljaju nerješiv problem (22). Učestalost IGB-a u djece liječene zbog malignih bolesti se kreće od 5 do 24%, a



Slika 3.
IGB-izolati iz hemokultura

najveću učestalost IGB imaju djeca oboljela od AML i to čak 24% (23, 24). IGB su uglavnom u djece bile uzrokovane kandidom, ali zadnjih desetljeća postupno raste udio invazivnih infekcija aspergilusom. IGB uzrokovane aspergilusom imaju smrtnost 33-56% (25, 26). Iz naših rezultata vidljiv je relativno visok postotak IGB-a od 19%, što se može protumačiti velikim udjelom djece oboljele od ALL, AML i NHL, koja čine 75,3% svih bolesnika u ovoj studiji. Upravo oboljela djeca od navedenih bolesti primaju najintenzivniju kemoterapiju. Ako ne računamo prijetransplantacijsku miješaloablativnu terapiju, onda su neki od kemoterapijskih protokola za visokorizičnu djecu oboljela od ALL, AML i NHL najintenzivnija kemoterapija u cjelokupnoj humanoj medicini. Zbog navedenog djeca nakon kemoterapijskog liječenja imaju dugotrajnu mijelosupresiju i tešku granulocitopeniju, što je jedan od najznačajnijih predisponirajućih čimbenika za nastanak IGB. Postavljanje dijagnoze IGB u djece praćeno je s brojnim poteškoćama. CT snimanje zahtjeva sedaciju mlađe djece budući se zbog miciranja djeteta često snimke moraju ponavljati, pa se povećava doza zračenja. Radiološki znaci IGB u djece su manje specifični nego u odraslih (26). Određivanje galaktomanana ima značajno manju specifičnost nego u odraslih. To je uzrokovano velikim udjelom lažno pozitivnih nalaza zbog utjecaja prehrane djeteta na rezultat

testa, križne reaktivnosti testa s nekim beta laktamskim antibioticima, te križnom reakcijom s bifidobakterijama u



Slika 4.
Odnos razine neutrofila i pojave gljivične infekcije analiziran je uporabom ROC krivulje

crijevnoj flori djeteta. Podaci o korisnosti PCR i 1-3 β -D-glucan testova u djece su nedostadni (27). Navedene poteškoće s postavljanjem dijagnoze IGB su rezultirale činjenicom da se prema nekim podacima čak 67% IGB dijagnosticira prilikom obdukcije (28). U naših bolesnika analizirano je i trajanje neutropenije (UBG $<0,5 \times 10^9/L$) te je nađena statistički značajna povećana incidencija IGB u djece koja su dulje od 8 dana bila neutropenična, a također je nađena i značajna povezanost najniže vrijednosti ukupnog broja granulocita i učestalosti IGB. ROC analizom dobiven je podatak da je broj neutrofila jednak ili manji od $0,5 \times 10^9$ povezan s pojavom gljivične infekcije. Površina ispod ROC krivulje iznosila je 0,675, što je statistički značajno, ali ujedno i osrednji kriterij (idealna vrijednost bila bi 1). Od 216 djece koja su praćena 40 djece je imalo dokazanu IGB, a njih 10 je umrlo. To je 4,6% od ukupnog broja djece, odnosno 25% oboljelih od IGB.

Od navedenih 10 bolesnika od istodobne bakterijske infekcije (sepsa) bolovalo je sedmero djece, u jednog djeteta neposredan uzrok smrti bilo je krvarenje u pluća. U 13 (6%) djece učinjena je alogenična TKMS. Od toga je kod 4 (30%) ustanovljena invazivna gljivična bolest (u dvoje sepsa, a u dvoje invazivna gljivična bolest pluća). Šestero transplantirane djece je imalo moguću gljivičnu bolest, dok svega troje nije imalo znakova gljivične bolesti. Od djece koja nisu transplantirana, a liječena su kemoterapijom, učestalost IGB je bila 19%, što je statistički značajno manje u odnosu na transplantiranu djecu. Navedeni rezultati su slični i u drugim radovima (29-32).

Sklonosti učestalosti gljivičnih infekcija u hematoloških bolesnika, doprinosi i anemija (33). Infekcija s *C. parapsilosis* je nakon *C. albicans* u djece na drugom mjestu po učestalosti od uzročnika gljivične sepsa i češća je u mlađe djece i u bolesnika s ugrađenim SVK-om. Kandidom uzrokovane sepsa su na četvrtom mjestu po učestalosti od svih uzročnika sepsi u djece, iza koagulaza negativnih stafilokoka, enterokoka, te zlatnog stafilokoka (34).

U posljednjih dvadesetak godina liječenje je značajno napredovalo te povećalo uspješnost liječenja djece oboljele od malignih bolesti. Taj terapijski uspjeh uzrokovan je intenzivnijom kemoterapijom i usavršavanjem metoda TKMS. Rezultat intenzivne kemoterapije i posljedične mijelosupresije je i povećanje broja infekcija rezistentnim bakterijama i IGB. Na IGB se mora posumnjati ako je imunokompromitirani bolesnik visokofebrilan najmanje pet dana, neutropeničan, a pri tom antibiotici širokog spektra ne poboljšavaju opće stanje, uz uredne nalaze bakterioloških i virusoloških pretraga. U tom slučaju opravdano je uvesti antifungalnu terapiju (35).

Rješenje ovih problema su svakako bolje higijenske mjere i primarna profilaksa te u konačnici otkrivanje novih terapijskih mogućnosti ciljanog liječenja tumorskih bolesti, koje neće za posljedicu imati ovakve neželjene nuspojave kao što imaju sadašnje terapijske mogućnosti (36).

Zahvala

Zahvaljujemo se prim. dr. sc. Mariji Jandrić i doc. dr. sc. Ivani Mareković na pomoći prilikom prikupljanja laboratorijskih podataka.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa.
Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

- Begovac J, Labar B, Premužić I. Infekcije u imunokompromitiranih bolesnika. U: Begovac J, Božinović D i sur. Infektologija: Zagreb: Profil; 2006; 320-5.
- Prasad PA, Coffin SE, Leckerman KH, Walsh TJ, Zaoutis TE. Pediatric antifungal utilization. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 1083-8.
- Biagi E, Col M, Migliavacca M, i sur. PTX 3 as a potential novel tool for the diagnosis and monitoring of pulmonary fungal infections in immunocompromised pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 881-5.
- Baršić B. Invazivna kandidoza. U: Begovac J, Božinović D i sur. Infektologija: Mikoze. Zagreb: Profil; 2006; 670-2.
- Wertz KK, Pretzlaff RK. Caspofungin in a pediatric patient with persistent candidemia. *Pediatr Crit Care* 2004; 5: 181-3.
- Vlaardinkbroek H, van der Flier M, Borgstein JA, Lequin MH, van der Sluis IM. Fatal aspergillus rhinosinusitis during induction chemotherapy in a child with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 367-9.
- Elanjikal Z, Sorensen J, Schmidt H, i sur. Combination therapy with caspofungin and liposomal amphotericin B for invasive aspergillosis. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22 (7): 653-6.
- Baršić B. Invazivna aspergiloza. U: Begovac J, Božinović D i sur. Infektologija: Mikoze. Zagreb: Profil; 2006; 672-4.
- Zaoutis TE, Roilides E, Chiuo CC, i sur. Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 723-7.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, i sur. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-2.
- Baršić B. Antifungici. U: Begovac J, Božinović D i sur. Infektologija: Mikoze. Zagreb: Profil; 2006; 105-9.
- Rang HP, Dale MM, Riter JM, Moore PK. *Pharmacology*. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2003; 666-71.
- Leroy O, Mira JP, Montravers P, i sur. Invasive candidiasis in ICU: analysis of antifungal treatments in the French study AmarCand. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008; 27: 999-1007.
- Slavin MA, Sorrell TC, Marriott D, i sur. Candidaemia in adult cancer patients: risks for fluconazole-resistant isolates and death. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1042-51.
- Panicker J, Walsh T, Kamani N. Recurrent central nervous system blastomycosis in an immunocompetent child treated successfully with sequential liposomal amphotericin B and voriconazole. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 377-9.
- Antachopoulos C, Walsh TJ. New agent for invasive mycoses in children. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 78-87.
- Goldman RD, Koren G. Amphotericin B nephrotoxicity in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 421-6.
- Herbrecht R, Natarajan-Ame S, Nivoix Y, Letscher-Bru V. The lipid formulations of amphotericin B. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 1277-87.
- Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, i sur. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 820-6.
- Abzug MJ, Walsh TJ. Interferon γ and colony-stimulating factors as adjuvant therapy for refractory fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 769-73.
- Motulsky H. *Intuitive Biostatistics*. Oxford, Oxford University Press. 1995.
- Rowe P. *Essential statistics in the pharmaceutical sciences*. Chichester, John Wiley & Sons Ltd. 2007.
- Maertens J. Evaluating prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. *Eur J Haematol* 2007; 78: 275-82.
- Castagnola E, Cesaro S, Giacchino M, i sur. Fungal infections in children with cancer: a prospective, multicenter surveillance study. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 634-9.
- Hale KA, Shaw PJ, Dalla-Pozza L, i sur. Epidemiology of paediatric invasive fungal infections and a case-control study of risk factors in acute leukaemia or post stem cell transplant. *Br J Haematol* 2010; 149: 263-72.
- Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, i sur. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics* 2008; 121: 1286-94.
- Castagnola E, Furfaro E, Caviglia I, i sur. Performance of the galactomannan antigen detection test in the diagnosis of invasive aspergillosis in children with cancer or undergoing haemopoietic stem cell transplantation. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1197-203.

28. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, i sur. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica* 2006; 91: 986-9.
29. Horn DL, Neofytos D, Annaissie DL, i sur. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1695-703.
30. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, i sur. 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.
31. Ferrara JJ, MacDougall C, Gallagher JC. Empiric Antifungal Therapy in Patients with Febrile Neutropenia. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 369-85.
32. Chai L, Vonk AG, Kullberg BJ, i sur. Immune Response to *Aspergillus fumigatus* in Compromised Hosts: From Bedside to Bench. *Future Microbiol* 2011; 6: 73-83.
33. Jakovljević G, Tješić-Drinković D, Rajić Lj, Femenić R, Konja J, Bilić E. Sideropenična anemija u dojenačkoj i dobi malog djeteta. *Liječ Vjesn* 2001; 123: 26-30.
34. Steinbach WJ. Epidemiology of invasive fungal infections in neonates and children. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1321-27.
35. Blyth CC, Hale K, Palasanthiran P, O'Brien T, Bennet MH. Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. *Cochrane Data Syst Rev* 2010.
36. Dvorak CC, Fisher BT, Sung L, i sur. Antifungal prophylaxis in pediatric hematology/oncology: new choices and new data. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59 (1): 21-6.

Summary

RISK FACTORS AND DIAGNOSTICS OF INVASIVE FUNGAL INFECTIONS IN CHILDREN

E. Bilić, N. Margaretić, I. Martina Štrajher, S. Vuković, P. Konjevoda, R. Femenić, J. Konja, G. Težović, Lj. Rajić

The prevalence of invasive fungal infections (IFI) is increasing and the infections are becoming a major problem in immunocompromised children and neonates. Data on the diagnostics and outcome of IFI in children are limited. The aim of the paper was to delineate the risk factors, diagnostics, clinical features and outcome of IFI in this population. Clinicians now have the opportunity to choose from several antifungal classes with decreased risk of compromising patient safety.

Descriptors: CHILDREN, FUNGAL INFECTIONS-RISK FACTORS

Primljeno/Received: 9. 2. 2013.

Prihvaćeno/Accepted: 26. 3. 2013.