

Candida

La **Candida** vive normalmente come **commensale** in moltissimi distretti dell'organismo umano sotto forma di lievito (un microrganismo formato da un'unica cellula). Per commensale si intende un organismo (in questo caso il fungo) che vive in stretta relazione con un altro organismo (il corpo umano) e che trae beneficio da esso senza che il corpo umano stesso abbia né benefici né svantaggi. Se non è patogena, è sempre sotto forma di lievito, sia a 37° C, che è la temperatura del corpo umano, sia a temperatura ambiente. Quando diventa patogena, emette delle estroflessioni dalla sua membrana e diventa un' **Ifa** (presenta cioè delle ramificazioni o dei filamenti filiformi che si allungano al loro apice); essa, ha la capacità di "appendersi" ai tessuti sottostanti, e diventa un **opportunist**a, cioè approfitta di una situazione di immunodepressione per proliferare in maniera esagerata e provocare la malattia candidosica. In questo caso viene definita anche **parassita**, cioè un organismo che vive sopra o dentro un ospite e da cui trae benefici senza dare nessun utile contributo in cambio, od addirittura provocando anche danno all'ospite. In alcuni organi interni, sempre come opportunist

a, la candida può anche ancorarsi sotto forma di micelio (cioè un insieme di ife), che è sinonimo di muffa.

La Candida comprende circa 150 specie, delle quali una decina potenzialmente patogene per l'uomo :

□ **Candida Albicans** : penetra nell'organismo generalmente attraverso ferite cutanee o alle mucose; è presente soprattutto nel cavo orale, nella vagina e nel tratto gastrointestinale. Le condizioni per cui Candida albicans diviene infettante sono molte e diverse. Innanzitutto vi sono le situazioni di carattere fisiologico: infanzia, vecchiaia, gravidanza, mestruazioni. Anche determinate terapie mediche (antibiotici, cortisonici, immunosoppressori, citostatici, contraccettivi orali, radioterapia) e chirurgiche (cateterismi, tracheostomia, infusioni prolungate) possono favorire l'evoluzione patogena di Candida albicans, così come determinate patologie (diabete, obesità, gotta, malnutrizione, ipotiroidismo, sindrome di Down), malattie debilitanti (tumori, malattie infettive croniche) e sindromi da insufficienza immunitaria (Aids, deficienza di mieloperossidasi, sindrome di George, di Nezelof ecc.). Infine vi sono i fattori locali: traumi (ferite, ustioni), protesi.

- **Candida Stellatoidea** ,
- **Candida Tropicalis** ,
- **Candida Parapsilosis** ,
- **Candida Pseudotropicalis** ,
- **Candida Guilliermondi** ,
- **Candida Krusei** ,
- **Candida Glabrata** , etc..

Tutte queste, in particolare *Candida albicans*, fanno parte della normale flora microbica dell'uomo e si ritrovano sulle superfici mucose sane della cavità orale, della

vagina, del tratto gastrointestinale e dell'area rettale. Fino all'80% della popolazione può presentare colonizzazione di queste sedi in assenza di malattia. Al contrario, il microrganismo viene ritrovato raramente sulla cute umana normale, ad eccezione di alcune aree chiamate intertiginose, cioè quelle superfici cutanee giustapposte come le ascelle o l'inguine. In certe condizioni, per esempio quando le mucose sono danneggiate per infiammazioni secondarie alla chemioterapia o quando vengono contaminati cateteri endovenosi o siringhe, questi microrganismi raggiungono il torrente sanguigno e vengono portati ad organi come il polmone, la milza, il fegato, i reni, il cuore, il cervello ed il bulbo oculare. In tutte queste sedi, la Candida può provocare infezioni. Le lesioni della cute possono presentarsi nel 10-30% dei pazienti che hanno infezioni disseminate.

La **candidosi (o candidasi)** è la più frequente micosi (infezione da funghi) umana e costituisce uno dei problemi più importanti del soggetto immunocompromesso. **Le conseguenze** della candidiasi sono infezioni alla mucosa orale (il mugugno, caratteristica nei bambini), vulvovaginiti, eritema, fissurazioni simili alle ragadi; la malattia tende a diventare cronica e la sua diffusione nel sangue può provocare patologie gravi, come endocarditi, ascessi polmonari e cerebrali, meningiti, frequentemente causa di morte nei soggetti immunodepressi. La terapia farmacologica prevede l'utilizzo di antimicotici locali e generali.

Le condizioni sottostanti che fanno sì che Candida, da normale commensale, si trasformi in parassita opportunistica, sono tutte quelle situazioni che determinano un'immunosoppressione del soggetto, e quindi un deficit della funzione del sistema immunitario:

- **Cause meccaniche** : traumi od occlusioni; ustioni; utilizzi di cateteri intravascolari od urinari.
- **Farmaci** : terapie antibiotiche, soprattutto per lunghi periodi e con antibiotici ad ampio spettro; contraccettivi estroprogestinici, che alterano la normale flora batterica vaginale; farmaci immunosoppressori utilizzati come terapia antirigetto nei pazienti trapiantati; abuso di droghe endovenose.
- **AIDS** ; malattie autoimmunitarie (Lupus, Artrite reumatoide, sindrome di Sjogren ed altre); malattie endocrine (ipoparatiroidismo, iposurrenalismo, ipotiroidismo); diabete mellito; carenze vitaminiche; gravidanza; nascita prematura.
- **situazioni di carattere Fisiologico** : infanzia, vecchiaia, gravidanza, mestruazioni.

Sindromi cliniche

Lo spettro di infezioni causate da microrganismi del genere Candida include malattie localizzate della cute e delle unghie; malattie che colpiscono le superfici mucose di bocca, vagina, esofago ed albero bronchiale; inoltre, infezioni che si disseminano

coinvolgendo molti organi. In tutti i casi, la diagnosi deve essere sostenuta dall'osservazione microscopica dei funghi nel materiale proveniente direttamente dalle lesioni e deve essere confermata dalla coltura del microrganismo.

Candidosi della pelle e delle unghie

L'infezione candidosica può provocare lesioni pruriginose delle pieghe cutanee (lesioni intertiginose). A carico delle unghie, si può avere la formazione di pus a livello del bordo ungueale (**perionissi**) od una infezione vera e propria dell'unghia (**onissi**), che diventa opaca e giallastra. Una forma grave è la candidosi muco-cutanea cronica (CMC), costituita da un eterogeneo gruppo di sindromi cliniche caratterizzate da infezioni da *Candida* superficiali, croniche e resistenti alla terapia, che colpiscono la cute, le unghie e la cavità orale. Nonostante l'esteso coinvolgimento della cute, non c'è nella CMC alcuna tendenza alla candidosi viscerale disseminata. La CMC si osserva quasi esclusivamente nei soggetti immunocompromessi, nei soggetti affetti da malattie del sistema endocrino, malattie autoimmunitarie con presenza di autoanticorpi circolanti e, nell'adulto, alla presenza di un timoma (tumore del timo). Essa è caratterizzata clinicamente da lesioni granulomatose (granulomi), ipercheratosiche (aumento dello spessore della cute) e verrucose (verruche) sulla cute e sulle mucose della bocca, della laringe e dell'esofago.

Candidosi dell'apparato digerente

La più comune manifestazione è il **mughetto**, frequente nel lattante, caratterizzato da un arrossamento del cavo orale e dalla comparsa di una patina biancastra friabile sulla parte interna delle guance, della lingua e sul palato. Nei soggetti HIV-positivi in fase precoce, la candidosi orale è presente nel 20-30% dei casi e può avere un certo significato come indice di evoluzione della malattia; è quasi costante nell'AIDS conclamato.

La candidosi dell'esofago è generalmente, ma non sempre, associata alla candidosi orale e provoca deglutizione dolorosa (**odinofagia**), difficoltà di deglutizione (**disfagia**), bruciore retrosternale, ma può anche essere asintomatica. Costituisce una delle più frequenti infezioni che consentono la diagnosi di AIDS. L'accertamento si basa sull'esecuzione di una endoscopia, che rivela la presenza di membrane biancastre sulla mucosa dell'esofago, dalle quali viene prelevato un campione che, messo poi in coltura, evidenzierà la crescita delle colonie di *Candida*.

Più rare, e meno ben precisate, sono le enteriti e le coliti da *Candida* che, in ogni caso, possono essere diagnosticate solo su base istologica (prelevando del tessuto intestinale ed andandolo ad analizzare al microscopio), perché il riscontro di *Candide* nelle feci non ha alcun significato patologico.

Candidosi dell'apparato uro-genitale

La vulvo-vaginiti da *Candida* molto frequenti, soprattutto in gravidanza ed in corso di trattamenti estroprogestinici od antibiotici. Sono caratterizzate da arrossamento

della mucosa vaginale, presenza di placche biancastre, secrezioni vaginali, prurito e bruciore. Nell'uomo si possono avere un eritema del solco balano-prepuziale con prurito e bruciore. Più rare sono le infezioni delle vie urinarie, che possono manifestarsi con la presenza di placche bianco-giallastre sulla parete vescicole.

Candidosi respiratoria

Sono frequenti nei soggetti immunodepressi, soprattutto nei pazienti affetti da malattie acute del sangue (anemie, leucemie, piastrinopenie), ma raramente in corso di AIDS.

Sepsi ed endocarditi

Le sepsi (infezioni disseminate a tutto l'organismo) da candida, oltre che nei soggetti con gravi deficit del sistema immunitario, si osservano in portatori di cateteri ed in corso di nutrizione parenterale totale (alimentazione con flebo). L'endocardite (processo infettivo dell'endocardio, che è formato dalle valvole cardiache e dal rivestimento più interno del cuore) si impianta su valvole già lese e può essere secondaria ad interventi di cardiocirurgia. Le vegetazioni di candida che si depositano sulle valvole possono talvolta frammentarsi, e da esse possono staccarsi dei frammenti (emboli) che possono andare ai vasi, anche di medio calibro, del circolo polmonare o sistemico (periferia) occludendoli, con conseguente morte dei tessuti irrorati dagli stessi vasi che sono stati occlusi.

Altre localizzazioni

Sono riferiti casi eccezionali di meningiti, osteomieliti (infezioni dell'osso), endoftalmiti (infezioni oculari), peritoniti, ascessi a varia localizzazione.

Candidosi disseminata

Essendo in genere diffusa per via ematica (torrente sanguigno), coinvolge molti organi. Una severa neutropenia (deficit dei granulociti neutrofili, importanti cellule della risposta immunitaria) è considerata il più importante fattore predisponente per infezioni potenzialmente letali. L'incidenza di questa forma di candidosi sta crescendo rapidamente, poiché un numero sempre crescente di pazienti con leucemie gravi viene trattato aggressivamente con potenti farmaci immunosoppressori e poiché sempre più numerosi sono i pazienti sottoposti a trapianti di midollo osseo o di altri organi.

Diagnosi

Le specie più spesso responsabili di candidosi comprendono *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida kefyr*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*.

Solitamente la diagnosi viene effettuata prelevando del materiale direttamente dalle lesioni che esse procurano ed analizzandolo al microscopio ottico ed in coltura.

Quest'ultima consiste nel seminare il materiale prelevato su terreni solidi (il più usato è quello di Sabouraud), sui quali si sviluppano, in circa 24 ore, colonie lisce, biancastre o color crema, con aspetto opaco e pastoso. È necessario identificare le specie di

tutti i lieviti coltivati dal sangue, dal liquido cerebrospinale e dai prelievi chirurgici (fonti sterili). Devono inoltre essere stabiliti degli standard di laboratorio per l'identificazione dei lieviti dall'espettorato, dalle urine, dal tampone vaginale e da altre fonti non sterili, perché i lieviti possono far parte della normale flora microbica od essere dei colonizzatori transitori. Esiste anche un test rapido (qualche minuto) ed affidabile per l'identificazione di *Candida albicans*, chiamato **test di filamentizzazione**.

Terapia, profilassi e controllo

Nel paziente immunocompetente, la terapia topica (in pomata) viene in genere preferita per la malattia della cute e delle mucose, ed eccetto per la micosi delle unghie (onicomicosi), solitamente si osserva una buona risposta clinica.

Nella candidosi cutanea, orale e vulvo-vaginale sono generalmente sufficienti terapie locali con **nistatina**, **miconazolo** o, nei casi resistenti, altri antimicotici derivati azolici somministrati per via orale come il **ketoconazolo** ed il **fluconazolo**. Bisogna però tener presente che tutti i derivati azolici sono *fungostatici* (ovvero non eliminano il fungo, ma ne bloccano la replicazione e la moltiplicazione, dando tempo al sistema immunitario del soggetto di eliminarlo) e la malattia può recidivare dopo che la terapia viene interrotta.

Nell'infezione candidosica dell'esofago, buoni risultati si ottengono con gli azolici per via orale (**ketoconazolo**, **fluconazolo**, **itraconazolo**).

Nella candidosi muco-cutanea cronica il trattamento con azolici è spesso efficace, ma quasi costanti sono le recidive.

Molto importante, quando si debbano effettuare delle terapie con antibiotici, soprattutto per lunghi periodi, assumere durante tutta la durata della terapia e durante la successiva settimana, degli integratori di fermenti lattici (lattobacilli) per via orale e, nelle donne, sotto forma di ovuli vaginali a scopo preventivo, per riequilibrare la flora batterica gastrointestinale e vaginale e prevenire l'insorgenza della candidosi. Negli individui recidivanti od immunodepressi e nelle donne particolarmente predisposte a sviluppare vulvo-vaginite da *Candida*, si possono anche assumere, contemporaneamente alla terapia antibiotica, dei derivati azolici a basso dosaggio somministrati per via orale per tutta la durata della terapia antibiotica, sempre a scopo preventivo.

La terapia per la malattia sistemica varia a seconda dell'organo coinvolto e dello stato immunitario del paziente. Per la malattia sistemica, soprattutto nelle gravi forme polmonari e nelle sepsi, si deve ricorrere all'**amfotericina B**, da sola od in combinazione con la **5-fluorocitosina**.

Nell'endocardite è generalmente necessaria la terapia chirurgica.

Le infezioni micotiche nei pazienti immunocompromessi danno molti più problemi, perché le condizioni sottostanti che portano all'immunosoppressione devono essere corrette per ottenere la massima risposta dal trattamento antifungino. I pazienti intubati o con cateteri devono essere seguiti con particolare cura; cateteri e tubi di

infusione devono essere cambiati frequentemente per evitare contaminazioni e la formazione di foci di colonizzazione.

Nell'AIDS la sospensione del trattamento è seguita da recidive, ma la profilassi continuativa può provocare l'acquisizione di resistenza da parte di *Candida albicans* o la selezione di varietà di *Candida* scarsamente sensibili agli antimicotici (*Candida krusei*, *Candida glabrata*) per cui è preferibile praticare la profilassi periodicamente alternando periodi di sospensione.