

Η καντιντίαση του στόματος σε ασθενείς με κακοήθη αιματολογικά νοσήματα

ΣΚΟΠΟΣ Η μελέτη των κλινικών μορφών της στοματοφαρυγγικής καντιντίασης σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Στη μελέτη περιελήφθησαν 88 ασθενείς ηλικίας 18–88 ετών, οι οποίοι νοσηλεύονταν στο ΠΓΝΑ «Λαϊκό» για την αντιμετώπιση κακοήθων αιματολογικών νοσημάτων. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εβδομαδιαίες ενδοστοματικές εξετάσεις. Αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της μελέτης ελάμβαναν 36 ασθενείς. Στις περιπτώσεις κλινικής διάγνωσης καντιντίασης ελήφθη επίχρισμα, ενώ χορηγήθηκε αντιμυκητιασική αγωγή από το στόμα. Η θετική ανταπόκριση των ασθενών επιβεβαίωσε την κλινική και εργαστηριακή διάγνωση σε κάθε περίπτωση. Η επεξεργασία και η μελέτη των κλινικών δειγμάτων έγινε στο Κέντρο Αναφοράς Μυκητιάσεων, Εργαστήριο Μικροβιολογίας, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Παρατηρήθηκαν 22 περιπτώσεις καντιντίασης σε 19 (25%) από τους 88 ασθενείς. Καντιντίαση εμφάνισαν 12 από τους 36 ασθενείς που ελάμβαναν χημειοθεραπεία και 7 από τους 52 ασθενείς που δεν ελάμβαναν χημειοθεραπεία ($P=0,035$). Ψευδομεμβρανώδης καντιντίαση, κυρίως με τη μορφή εστιακών σταγόνων, διαγνώστηκε σε 13 ασθενείς. Διάχυτες ψευδομεμβράνες καντιντίασης, με τη μορφή του thrush, δεν παρατηρήθηκαν σε καμία περίπτωση. Ερυθηματώδης καντιντίαση και καντιντιασική συχειλίτιδα παρατηρήθηκαν σε 6 ασθενείς. Στελέχη *Candida albicans* απομονώθηκαν σε 20 περιπτώσεις, ενώ *C. tropicalis* απομονώθηκε από 2 κλινικά δείγματα. Όλοι οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν καλά στην αντιμυκητιασική αγωγή. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Η καντιντίαση –ψευδομεμβρανώδης, ερυθηματώδης και καντιντιασική συχειλίτιδα– ήταν η πλέον συχνή λοίμωξη του βλεννογόνου του στόματος. Το συνολικό ποσοστό καντιντίασεων, συμπεριλαμβανομένων και των υποτροπών, ανήλθε στο 25%. Η χορήγηση της αντινεοπλασματικής χημειοθεραπείας αποτέλεσε σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη της καντιντίασης. Η εμφάνιση της στοματοφαρυγγικής καντιντίασης στους ασθενείς της παρούσας μελέτης υποδεικνύει την ανάγκη συστηματικής εξέτασης του βλεννογόνου του στόματος κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες, είτε λαμβάνουν αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία είτε όχι, ενώ η καλή ανταπόκριση στην αντιμυκητιασική αγωγή υποδηλώνει τη σπουδαιότητα της έγκαιρης διάγνωσης της στοματοφαρυγγικής καντιντίασης, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης συστηματικής καντιντίασης.

Η αιματογενής συστηματική καντιντίαση αποτελεί σήμερα σημαντική λοίμωξη στο νοσοκομείο.¹ Σύμφωνα με τα ευρήματα των Wey et al,² κατά την οκταετία 1977–1984 η συχνότητα της αιματογενούς καντιντίασης στις ΗΠΑ τριπλασιάστηκε, ενώ, σύμφωνα με άλλη μελέτη,³ η ηπατοσπληνική καντιντίαση σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία αυξήθηκε στο πενταπλάσιο. Η αιματογενής κα-

ντιντίαση είναι η 4η πιο συχνή αιτία νοσοκομειακής αιματογενούς λοίμωξης στις ΗΠΑ.⁴

Η πρόγνωση της διηθητικής καντιντίασης σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες είναι γενικά πτωχή.^{5–8} Σε πολλές περιπτώσεις, η μη καλή θεραπευτική ανταπόκριση των ασθενών με συστηματική καντιντίαση έχει συνδεθεί με καθυστέρηση στη διάγνωση. Κύρια εμπόδια

Ο. Νικολιάτου-Γαλιήτη,¹
Σ. Πάικος,²
Σ. Κοκόρη,³
Ν. Σύψας,³
Π. Οικονομοπούλου,¹
Α. Βελλεγράκη⁴

¹Κλινική Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών

²Οδοντιατρικό Τμήμα, ΠΓΝΑ «Λαϊκό»

³Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, ΠΓΝΑ «Λαϊκό»

⁴Τμήμα Μυκητιάσεων, Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Oral candidiasis in patients with hematological malignancies

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αιματολογικές κακοήθειες
Καντιντίαση του στόματος

Υποβλήθηκε 24.1.2002
Εγκρίθηκε 15.5.2002

στη διάγνωση της αιματογενούς καντιντίασης αποτελούν η δυσκολία απομόνωσης του μύκητα από αιμοκαλλιέργειες και η αδυναμία διενέργειας βιοψίας ή άλλης επεμβατικής μεθόδου, είτε λόγω των διαταραχών πήκτικότητας του αίματος, είτε λόγω του χαμηλού αριθμού των αιμοπεταλίων στους ασθενείς αυτούς.

Διάφορες μελέτες^{6,9-11} έχουν δείξει ότι η αιματογενής καντιντίαση στους ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες αποτελεί ενδογενή λοίμωξη ή αυτολοίμωξη, κατόπιν ε-ποικισμού.

Η κοιλότητα του στόματος αποτελεί την κύρια θέση εποικισμού από *Candida*. Ο εποικισμός του επιθηλίου του στόματος κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας ανέρχεται στο 70–80%,^{12,13} ενώ ανάπτυξη στοματοφαρυγγικής καντιντίασης σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία, κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, έχει αναφερθεί σε ποσοστά που κυμαίνονται από 20–62%.^{14,15} Κατά τη διάρκεια αντιλευχαιμικής χημειοθεραπείας, στη μελέτη των DeGregorio et al,¹⁵ αιματογενής συστηματική καντιντίαση αναπτύχθηκε σχεδόν αποκλειστικά σε ασθενείς με προηγηθείσα στοματοφαρυγγική καντιντίαση. Σύμφωνα με τα ευρήματα της παραπάνω μελέτης, κατά τη διάρκεια της αντιλευχαιμικής χημειοθεραπείας οι ασθενείς με στοματοφαρυγγική καντιντίαση εμφανίζουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης συστηματικής λοίμωξης, ενώ οι ασθενείς χωρίς στοματοφαρυγγική καντιντίαση διατρέχουν πολύ μικρό κίνδυνο ανάπτυξης αιματογενούς συστηματικής καντιντίασης.

Η προαναφερθείσα^{14,15} μεγάλη διαφορά στη συχνότητα ανάπτυξης της στοματοφαρυγγικής καντιντίασης πιθανόν να οφείλεται σε διαφορετικά κλινικά διαγνωστικά κριτήρια και στην ποικιλία των κλινικών μορφών της καντιντίασης. Η χημειοβλεννογονίτιδα και άλλες ενδοστοματικές λοιμώξεις, που τυχόν αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της αντινεοπλασματικής χημειοθεραπείας, καθιστούν δύσκολη τη διαφορική διάγνωση από τις ποικίλες μορφές καντιντίασης. Είναι επίσης χαρακτηριστικό ότι τα κλινικά κριτήρια που αναφέρουν οι Winston et al¹⁶ για τη διάγνωση των επιφανειακών μυκητιάσεων είναι μη ειδικά και περιλαμβάνουν «σημεία φλεγμονής, εξέλκωσης, πλακών ή εξιδρώματος, που δεν ερμηνεύονται ως σχετιζόμενα με άλλα παθογόνα». Ακόμη, μόλις το 1993 τέθηκαν τα κριτήρια της διάγνωσης των μορφών καντιντίασης σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη,¹⁷ όπου ο στοματικός βλεννογόνος δεν έχει αλλοιωθεί από την τοξική επίδραση προηγηθείσας χημειοθεραπείας. Σύμφωνα με τα παραπάνω διαγνωστικά κριτήρια, η καντιντίαση¹⁷ ταξινομείται σε τρεις μορφές, την ψευδομεμβρανώδη καντιντίαση (ψευδομεμβράνες που αποκολλώ-

νται), την ερυθρηματώδη καντιντίαση (ερυθροί λεκέδες στο βλεννογόνο) και την καντιντιασική χειλίτιδα (γραμμοειδείς εξελκώσεις ή ραγάδες στα χείλη). Ειδικά κλινικά κριτήρια για τη διάγνωση της στοματοφαρυγγικής καντιντίασης κατά τη διάρκεια της αντινεοπλασματικής ακτινοθεραπείας κακοήθων όγκων κεφαλής-τραχήλου, με ή χωρίς σύγχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας, περιέγραψαν πρόσφατα οι Nicolatou-Galitis et al.¹⁸ Τα κριτήρια αυτά περιλαμβάνουν θετική κλινική εικόνα καντιντίασης, άμεση θετική μικροσκοπική παρατήρηση του μύκητα και, οπωσδήποτε, θετική κλινική ανταπόκριση της βλάβης στην αντιμυκητιασική αγωγή. Με τα κριτήρια αυτά μπορούν να διαφοροδιαγνωστούν οι νεκρωτικές ψευδομεμβράνες της χημειο- και ακτινο-βλεννογονίτιδας από τις ψευδομεμβράνες της ψευδομεμβρανώδους καντιντίασης. Ακόμη, σύμφωνα με την παραπάνω μελέτη, η μόνη ενδοστοματική μορφή καντιντίασης που μπορεί να διαγνωστεί με βεβαιότητα στους ανωτέρω ασθενείς είναι η ψευδομεμβρανώδης καντιντίαση και η καντιντιασική συχειλίτιδα, στα χείλη. Η ερυθρηματώδης καντιντίαση δεν μπορεί να διαφοροδιαγνωστεί από την τοξική επίδραση της αντινεοπλασματικής ακτινοθεραπείας στο στοματικό βλεννογόνο.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη των κλινικών μορφών της στοματοφαρυγγικής καντιντίασης σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, είτε ελάμβαναν αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία είτε όχι, με στόχο την πρώιμη διάγνωση, εφόσον η πρώιμη διάγνωση και θεραπεία της επιφανειακής στοματοφαρυγγικής καντιντίασης, σύμφωνα με τους DeGregorio et al,¹⁵ μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης συστηματικής καντιντίασης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ασθενείς

Στη μελέτη περιελήφθησαν 88 ασθενείς νοσηλευόμενοι στην Κλινική της Παθολογικής Φυσιολογίας του ΠΓΝΑ «Λαϊκό», 45 άνδρες και 43 γυναίκες, ηλικίας 18–88 ετών, με μέση ηλικία τα 63 έτη. Hickman, υποκλείδιο ή καθετήρα σε περιφερική φλέβα έφεραν όλοι οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Τα αιματολογικά νοσήματα από τα οποία έπασχαν οι παραπάνω ασθενείς φαίνονται στον πίνακα 1.

Κατά την ημέρα της ενδοστοματικής εξέτασης, 36 ασθενείς ελάμβαναν χημειοθεραπεία, 3 βρίσκονταν σε φάση μυελικής απλασίας, 40 είχαν λάβει χημειοθεραπεία στο παρελθόν και 9 ασθενείς αποτελούσαν νέα διάγνωση. Κανένας δεν ελάμβανε προφυλακτική αντιμυκητιασική αγωγή.

Πίνακας 1. Αιματολογικά νοσήματα των 88 ασθενών της μελέτης.

Νοσήματα	Αριθμός ασθενών
Μη-Hodgkin λέμφωμα	17
Οξεία μυελογενής λευχαιμία	15
Πολλαπλούν μυέλωμα	13
Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο	13
Χρονία μυελογενής λευχαιμία	10
Χρονία λεμφογενής λευχαιμία	8
Οξεία λεμφογενής λευχαιμία	5
Λέμφωμα Hodgkin	5
Λευχαιμία τριχωτών κυττάρων	1
Χρονία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία	1

Μέθοδος

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε 1-12 εβδομαδιαίες ενδοστοματικές εξετάσεις, με φορητό ενδοστοματικό φακό. Στις περιπτώσεις κλινικής διάγνωσης καντιντίασης^{19,20} ελήφθη από τις βλάβες επίχρισμα, ενώ χορηγήθηκε αντιμυκητιασική αγωγή από το στόμα. Η θετική φαρμακευτική ανταπόκριση των ασθενών επιβεβαίωσε την κλινική και εργαστηριακή διάγνωση σε κάθε περίπτωση.

Η επεξεργασία και μελέτη των κλινικών δειγμάτων έγινε στο Κέντρο Αναφοράς Μυκητιάσεων του Εργαστηρίου Μικροβιολογίας της Ιατρικής Σχολής Αθηνών. Κάθε δείγμα εξετάζοταν μικροσκοπικά με χρώση λακτοφαινόλης-κυανού του βάμβακα για την αναζήτηση ψευδοφών ή και κυττάρων ζυμομυκήτων. Οι καλλιέργειες των δειγμάτων έγιναν σε CHROMagar Candida (CHROMagar, Paris, France), για την ταχεία απομόνωση περισσότερων από ένα είδη *Candida*, που ενδεχομένως να υπήρχαν στο ίδιο δείγμα, και σε malt extract

agar (DUCHEFA, Haarlem, The Netherlands) με 0,05 mg/L κλωραμφαινικόλη. Η ταυτοποίηση των ειδών *Candida* έγινε με API 32ID (BioMerieux, Marcy l' Etoile, Γαλλία). Η ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα της ιτρακοναζόλης και φλουконаζόλης προσδιορίστηκε με E-test® (AB Biodisk, Solna, Σουηδία), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

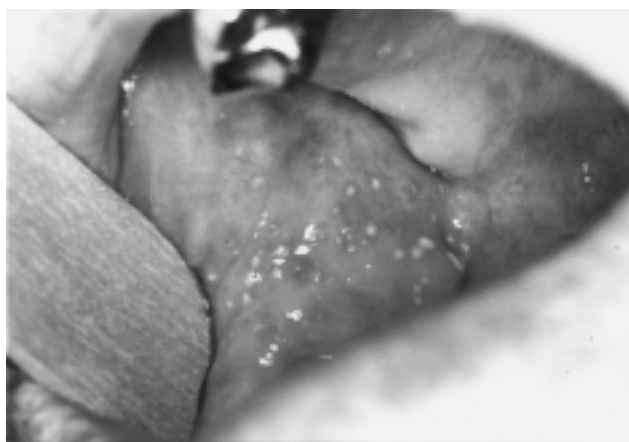
Η στατιστική επεξεργασία του αριθμού των ασθενών που ελάμβαναν χημειοθεραπεία και εμφάνισαν καντιντίαση του στόματος, σε σχέση με τους ασθενείς που εμφάνισαν στοματοφαρυγγική καντιντίαση χωρίς να βρίσκονται υπό αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία, έγινε με τη μέθοδο Fisher's exact test.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά, παρατηρήθηκαν και τεκμηριώθηκαν 22 περιπτώσεις καντιντίασης σε 19 από τους 88 ασθενείς της μελέτης (ποσοστό 25%). Καντιντίαση παρατηρήθηκε σε 12 από τους 36 ασθενείς που ελάμβαναν χημειοθεραπεία και σε 7 από τους 52 ασθενείς που δεν ελάμβαναν χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της ενδοστοματικής εξέτασης (P=0,035).

Ψευδομεμβρανώδης καντιντίαση παρατηρήθηκε σε 13 ασθενείς, 11 από τους οποίους ελάμβαναν χημειοθεραπεία. Σε απλασία, κατά τη διάρκεια της ενδοστοματικής εξέτασης, βρίσκονταν δύο από αυτούς τους ασθενείς. Δύο από τους 13 ασθενείς εμφάνισαν, αντίστοιχα, μία και δύο υποτροπές, σε επανεξέταση κατά τη διάρκεια της μελέτης.

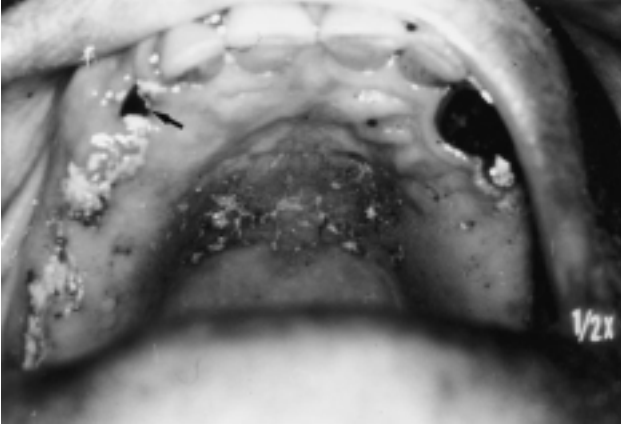
Οι ψευδομεμβράνες καντιντίασης είχαν τη μορφή λεπτών ή παχύτερων σταγόνων¹⁹ σε ερυθματώδη βάση (εικόνες 1-5). Εκτεταμένες ψευδομεμβράνες με τη μορφή του thrush δεν ανευρέθηκαν.



Εικόνα 1. Πρώιμη ψευδομεμβρανώδης καντιντίαση με τη μορφή λεπτών κόκκων μεγέθους κεφαλής καρφίτσας, διάχυτα στην παρειά, σε ασθενή 80 ετών, ο οποίος ελάμβανε χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση μη-Hodgkin λεμφώματος.



Εικόνα 2. Ψευδομεμβρανώδης καντιντίαση με τη μορφή λευκών σταγόνων που συρρέουν στην παρειά, σε ασθενή 67 ετών, ο οποίος έπασχε από χρόνια λεμφογενή λευχαιμία.



Εικόνα 3. Λεπτές σταγόνες ψευδομεμβρανώδους καντιντίασης διάχυτα στην υπερώα και τη φατνιακή απόφυση ασθενούς 59 ετών, ο οποίος ελάμβανε χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση οξείας μυελογενούς λευχαιμίας. Αιμορραγικές βλάβες παρατηρούνται διάσπαρτα στο βλεννογόνο. Το βέλος δείχνει μη επουλωμένο φατνίο, μετά από οδοντική εξαγωγή. Η μετεξακτική αιμορραγία ήταν η αρχική εκδήλωση που οδήγησε στη διάγνωση της λευχαιμίας.

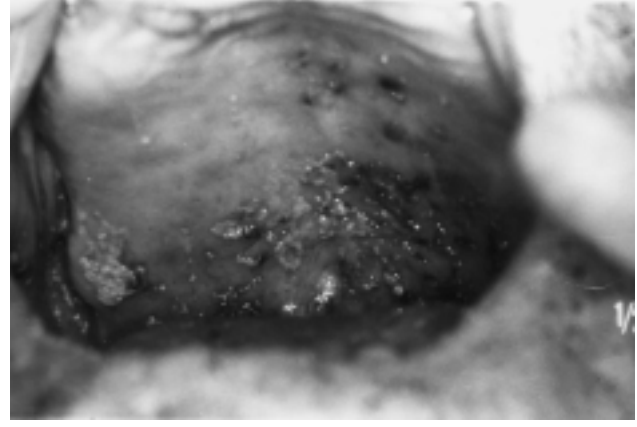
Ερυθρηματώδης καντιντίαση, με τη μορφή λείας, εξέρυθρης γλώσσας, και καντινιασική συγχειλίτιδα παρατηρήθηκαν σε 6 ασθενείς. Ένας από αυτούς ελάμβανε αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία και βρισκόταν σε απλασία, με λευκά $<1000/\mu\text{L}$. Στην περίπτωση αυτή, η αμφοτερόπλευρη καντινιασική συγχειλίτιδα συνέβαλε στη διαφορική διάγνωση της καντιντίασης από την τοξική επίδραση της χημειοθεραπείας στο στοματικό βλεννογόνο.

Δυσκαταποσία, δυσγευσία και ξηροστομία ήταν τα κύρια συμπτώματα που αναφέρθηκαν σε σχέση με την καντιντίαση από τους παραπάνω ασθενείς.

Σε όλες τις περιπτώσεις συστήθηκε χορήγηση φλουκοναζόλης από το στόμα (200 mg/ημέρα), με καλή ανταπόκριση, όπως διαπιστώθηκε κατά την επανεξέταση μία εβδομάδα αργότερα.

Στελέχνη *C. albicans* απομονώθηκαν σε 20 περιπτώσεις, ενώ *C. tropicalis* απομονώθηκε από 2 κλινικά δείγματα. Όλα τα στελέχνη ήταν ευαίσθητα στις αζόλες, φλουκοναζόλη και ιτρακοναζόλη.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης παρατηρήθηκαν ακόμη 11 ερπητικές λοιμώξεις στο βλεννογόνο του στόματος (εικ. 5) και τα χείλη και δύο οδοντικά αποστήματα. Επίσης, αιμορραγικές βλάβες στο βλεννογόνο του στόματος διαπιστώθηκαν σε 16 ασθενείς, επώδυνα έλκη σχετιζόμενα με οξύαιμα, τερηδονισμένα δόντια σε 5 ασθενείς, λευχαιμική διόγκωση των ούλων σε 4 ασθενείς, παρανεοπλασματική πέμφιγα σε 1 ασθενή και ακτινο-



Εικόνα 4. Πρώιμη ψευδομεμβρανώδης καντιντίαση και αιμορραγικές βλάβες στην υπερώα και το στοματοφάρυγγα ασθενούς 65 ετών, ο οποίος νοσηλεύεται για τη θεραπεία μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου.

διαυγαστικές, λυτικές περιοχές στις γνάθους σε μία ασθενή με πολλαπλούν μυέλωμα. Βλεννογονίτιδα με ελκώσεις δεν παρατηρήθηκε σε κανέναν ασθενή.

Από τις ενδοστοματικές εκδηλώσεις, μία περίπτωση διόγκωσης των ούλων, δύο μετεξακτικές αιμορραγίες και οι λυτικές βλάβες των γνάθων είχαν παρατηρηθεί από την αρχή και είχαν συμβάλει στη διάγνωση του αιματολογικού νοσήματος σε 4 ασθενείς.

Συνολικά, σε 41 από τους 88 ασθενείς της μελέτης παρατηρήθηκαν 61 ενδοστοματικές βλάβες, από τις οποίες οι 35 ήταν λοιμώξεις. Η καντιντίαση (ψευδομεμβρανώδης καντιντίαση, ερυθρηματώδης καντιντίαση και καντινιασική συγχειλίτιδα) ήταν η πλέον συχνή λοίμωξη, η οποία διαγνώστηκε σε 19 ασθενείς. Καντιντίαση διαγνώστηκε πιο συχνά σε ασθενείς που ελάμβαναν χημειοθεραπεία ($P=0,035$).

Οι πρώιμες εστιακές λευκές ψευδομεμβράνες καντιντίασης ήταν εύκολα αναγνωρίσιμες σε όλες τις περιπτώσεις, ενώ συμμετρικές, αμφοτερόπλευρες καντινιασικές βλάβες συνέβαλαν στη διαφορική διάγνωση από την τοξική επίδραση της αντινεοπλασματικής χημειοθεραπείας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στους ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, η αιματογενής συστηματική καντιντίαση θεωρείται σοβαρή λοίμωξη, με αυξημένη νοσηρότητα και υψηλά ποσοστά θνητότητας.^{1-3,5,6} Η συστηματική καντιντίαση, στους ασθενείς αυτούς, αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα για την πρόβλεψη της παρατεταμένης παραμονής στο νοσοκομείο και του κινδύνου θανάτου.²



Εικόνα 5. Εστιακές παχιές ψευδομεμβράνες καντιντίασης στα πλάγια χείλη της γλώσσας (βέλος) ασθενούς 54 ετών, ο οποίος ελάμβανε χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση μη-Hodgkin λεμφώματος. Στα χείλη παρατηρούνται πολλαπλές βλάβες επιχείλιου έρπητα, ενώ στη ράχη της γλώσσας (κεφαλή βέλους) παρατηρούνται τυπικές ερπητικές φυσαλίδες.

Εποικισμός ή επιφανειακή λοίμωξη προηγούνται της αιματογενούς συστηματικής καντιντίασης στους παραπάνω ασθενείς, περίπου μία εβδομάδα πριν από την ανάπτυξη της συστηματικής λοίμωξης, όπως έχει δειχθεί σε διάφορες μελέτες, με διερευνητικές καλλιέργειες.^{6,9-11} Όμοια στελέχη *Candida* απομονώθηκαν από διερευνητικές καλλιέργειες και ακόλουθη καντινταιμία, σε ποσοστά που ανέρχονται σε 84–94%, τόσο σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες¹⁰ όσο και σε μη ουδετεροπενικούς ασθενείς.¹¹

Το γαστρεντερικό αποτελεί τη μόνη πιθανή πύλη εισόδου σε ασθενείς με ουδετεροπενία και συστηματική καντιντίαση, στην περίπτωση που δεν έχει τοποθετηθεί ενδοφλέβιος καθετήρας, ενώ η παρουσία ψευδομεμβρανώδους στοματικής καντιντίασης ή η δυσκολία στην κατάποση λόγω υποκείμενης οισοφαγίτιδας αποτελούν ενδεικτικά σημεία πιθανής συστηματικής λοίμωξης.¹

Η στοματική κοιλότητα είναι εποικισμένη από *Candida* σε ποσοστό έως και 80%,^{12,13} ενώ η στοματοφαρυγγική καντιντίαση είναι η κύρια ή η μόνη επιφανειακή καντιντίαση που έχει περιγραφεί, κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία ή άλλα κακοήθη αιματολογικά νοσήματα.^{14,15} Ακόμη, σε πρωτόκολλα όπου έχει χορηγηθεί προφυλακτική αντιμυκητιασική αγωγή,^{16,21-23} η στοματοφαρυγγική καντιντίαση είναι επίσης η πλέον συχνή ή η μόνη επιφανειακή καντιντίαση που έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Είναι χαρακτηριστικό ότι, στη μελέτη των DeGregorio et al,¹⁵ συστηματική καντιντίαση αναπτύχθηκε σχεδόν αποκλειστικά σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως εμφανίσει στοματοφαρυγγική καντιντίαση.

Πρώιμη αναγνώριση, διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση της στοματοφαρυγγικής καντιντίασης είναι, επομένως, δυνατό να συμβάλει στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης της αιματογενούς συστηματικής καντιντίασης. Για το λόγο αυτόν, η πρώιμη διάγνωση της καντιντίασης σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, είτε κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας είτε σε αυτούς που δεν λαμβάνουν αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία, αποτέλεσε το αντικείμενο της παρούσας μελέτης.

Για τη διάγνωση της καντιντίασης στο στόμα είναι απαραίτητη η γνώση των κλινικών μορφών με τις οποίες μπορεί να εμφανιστεί η καντιντίαση. Η ψευδομεμβρανώδης καντιντίαση, η ερυθρηματώδης καντιντίαση και η καντιντιασική συχειλίτιδα αποτελούν τις τρεις βασικές κλινικές μορφές καντιντίασης.^{17,19,20,24-26} Οι παραπάνω κλινικές μορφές είναι αναγνωρίσιμες και μπορούν να διαγνωστούν με σχετική ευκολία στους HIV-οροθετικούς ασθενείς, όπου ο στοματικός βλεννογόνος δεν είναι αλλοιωμένος και από άλλες βλάβες. Κατά τη διάρκεια όμως της αντινεοπλασματικής χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας, η διαφορική διάγνωση των ψευδομεμβρανών της καντιντίασης από τις νεκρωτικές ψευδομεμβράνες της χημειο- και ακτινο-βλεννογονίτιδας είναι δύσκολη.^{18,20} Στις περιπτώσεις αυτές, τα ειδικά κλινικά κριτήρια που έχουν περιγράψει πρόσφατα οι Nicolatou-Galitis et al,¹⁸ μαζί με τη συστηματική παρακολούθηση των ασθενών και τον τακτικό έλεγχο του στοματικού βλεννογόνου, θα συμβάλουν στη διαφορική διάγνωση πρώιμων βλαβών ψευδομεμβρανώδους καντιντίασης. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη μελέτη των Samaranayake et al¹² και Wahlin & Holm,¹³ παρόλο που διερευνήθηκε η φορεία και ο εποικισμός του στόματος από στελέχη *Candida* σε ασθενείς που ελάμβαναν αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία, δεν περιγράφηκε η κλινική ανάπτυξη καντιντίασης. Στην παραπάνω δυσκολία διαφορικής διάγνωσης των κλινικών μορφών καντιντίασης από τις βλάβες που αναπτύσσονται στο βλεννογόνο του στόματος ως αποτέλεσμα της χημειοθεραπείας φαίνεται πως ευθύνεται, κατά κύριο λόγο, η μεγάλη διαφορά της συχνότητας ανάπτυξης της στοματοφαρυγγικής καντιντίασης σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία, κατά τη διάρκεια της αντινεοπλασματικής χημειοθεραπείας, η οποία κυμαίνεται από 20%¹⁴ (Dreizen et al 1986) έως 62%¹⁵ (DeGregorio et al 1982).

Στην παρούσα μελέτη, για τη διάγνωση της καντιντίασης στο στόμα εφαρμόστηκαν τα κριτήρια που έχουν περιγραφεί στη μελέτη των Nicolatou-Galitis et al¹⁸ και τα οποία περιλαμβάνουν, εκτός από την κλινική εικόνα

και την άμεση εργαστηριακή παρατήρηση, τη θετική κλινική ανταπόκριση των βλαβών στην αντιμυκητιασική αγωγή. Αξίζει να σημειωθεί ότι όλες οι περιπτώσεις ψευδομεμβρανώδους καντιντίασης είχαν τη μορφή εστιακών ψευδομεμβρανών, ενώ δεν παρατηρήθηκε η ανάπτυξη thrush, προφανώς λόγω της τακτικής παρακολούθησης των ασθενών και της πρώιμης διάγνωσης. Η ακόλουθη έγκαιρη χορήγηση της αντιμυκητιασικής αγωγής είχε ως αποτέλεσμα την καλή ανταπόκριση των ασθενών, όπως διαπιστώθηκε μία εβδομάδα αργότερα.

Η ψευδομεμβρανώδης καντιντίαση ήταν η πλέον συχνή μορφή καντιντίασης που παρατηρήθηκε στους ασθενείς της παρούσας μελέτης, ενώ ικανός αριθμός ασθενών ανέπτυξαν ερυθματώδη καντιντίαση και καντιντιασική συγγειλίτιδα. Σε προηγούμενη πιλοτική μελέτη μας,²⁷ η ψευδομεμβρανώδης καντιντίαση ήταν επίσης η κύρια κλινική μορφή που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με κακοήθη αιματολογικά νοσήματα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, ενώ η ερυθματώδης καντιντίαση παρατηρήθηκε πιο συχνά σε ασθενείς που βρίσκονταν σε ύφεση του νοσήματος και δεν νοσηλεύονταν. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τα ευρήματα από μελέτες της καντιντίασης σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη,^{24,28} όπου η ψευδομεμβρανώδης καντιντίαση χαρακτηρίζει τα στάδια με βαρύτερη ανοσοανεπάρκεια, ενώ η ερυθματώδης καντιντίαση παρατηρείται πιο συχνά σε πρώιμα στάδια του συνδρόμου.

Το κύριο είδος *Candida* που απομονώθηκε από τις βλάβες της στοματοφαρυγγικής καντιντίασης, στην παρούσα μελέτη, ήταν η *C. albicans*, σε ποσοστό 91% (20 από τις 22 περιπτώσεις), ενώ στελέχη *C. tropicalis* απομονώθηκαν από τις υπόλοιπες 2 περιπτώσεις. Ανάλογα είναι και τα ευρήματα των Samaranyake et al,¹² όπου στελέχη *C. albicans* απομονώθηκαν από τη στοματική κοιλότητα στο 88% των ασθενών που ελάμβαναν αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία, ενώ η *C. tropicalis* ήταν

το αμέσως επόμενο απομονούμενο στέλεχος. Ακόμη, η *C. albicans* ήταν το κύριο στέλεχος που απομονώθηκε από βλάβες στοματοφαρυγγικής καντιντίασης, η οποία αναπτύχθηκε ως η κύρια επιφανειακή μυκητίαση, σε ασθενείς κατά τη διάρκεια πρωτοκόλλων προφυλακτικής αντιμυκητιασικής αγωγής,^{16,21} αλλά και σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αντινεοπλασματική ακτινοθεραπεία όγκων κεφαλής-τραχήλου.¹⁸ Τα ευρήματα από τις παραπάνω μελέτες, συμπεριλαμβανομένης και της παρούσας, υποδηλώνουν ότι η *C. albicans* αποτελεί το κύριο παθογόνο αίτιο της στοματοφαρυγγικής καντιντίασης. Η μη ανεύρεση αντοχών, στο δείγμα των ασθενών που μελετήθηκαν κατά τη διάρκεια ενός χρόνου, είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον στοιχείο, παρόλο που δεν καταγράφηκε τυχόν προηγούμενη λήψη αντιμυκητιασικών.

Συμπερασματικά, η πρώιμη διάγνωση της καντιντίασης στο βλεννογόνο του στόματος και η έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση είχε ως αποτέλεσμα καλή και άμεση ανταπόκριση των ασθενών, η οποία αναμένεται να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης συστηματικής καντιντίασης. Ακόμη, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υποδηλώνουν την ανάγκη συστηματικής εξέτασης του βλεννογόνου του στόματος κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες, είτε λαμβάνουν αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία είτε όχι. Η χορήγηση χημειοθεραπείας φαίνεται πως αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη της καντιντίασης, μαζί με τους λοιπούς γνωστούς παράγοντες, όπως η χορήγηση αντιμικροβιακών κ.ά.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εργασία επιχορηγήθηκε από τον Ειδικό Λογαριασμό Κονδυλίων Έρευνας του Πανεπιστημίου Αθηνών, Κ.Α. 70/4/4959.

ABSTRACT

Oral candidiasis in patients with hematological malignancies

O. NICOLATOU-GALITIS,¹ S. PAIKOS,² S. KOKORI,³ N. SYPSAS,³ P. ECONOMOPOULOU,¹ A. VELEGRAKI⁴
¹Department of Oral Pathology and Medicine, School of Dentistry, University of Athens, ²Department of Dentistry, "Laiko" Hospital, ³Department of Pathologic Physiology, "Laiko" Hospital, ⁴Mycology Reference Laboratory, Department of Microbiology, School of Medicine, University of Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2003, 20(1):49-56

OBJECTIVE Study of the clinical forms of oropharyngeal candidiasis in patients with hematological malignancies during their hospitalization. **METHOD** Eighty-eight patients aged between 18-88 years were included in

the study. The patients were hospitalized in the “Laiko” Hospital for the treatment of hematological malignancies. Their oral mucosa was examined weekly. Antineoplastic chemotherapy was administered during the study to 36 patients. Smears were taken from the lesions when oral candidiasis was diagnosed clinically, and antimycotic treatment was administered per os. The clinical diagnosis was confirmed in every case by the laboratory findings and by the clinical response of the patients to antimycotic treatment. The smears were studied in the Mycology Reference Laboratory of the Department of Microbiology, at the University of Athens School of Medicine. **RESULTS** Twenty-two cases of oral candidiasis were diagnosed in 19 (25%) of the 88 patients. Candidiasis developed in 12 of the 36 patients who were under antineoplastic chemotherapy at the time of oral examination and in 7 of the 52 patients who did not receive chemotherapy ($P=0.035$). Drop-like pseudomembranous candidiasis was diagnosed in 13 patients, while erythematous oral candidiasis and angular cheilitis were observed in 6 patients. *Candida albicans* was isolated from 20 clinical specimens and *C. tropicalis* from two specimens. All of the patients responded well to antimycotic treatment. **CONCLUSIONS** Pseudomembranous, erythematous candidiasis and angular cheilitis were the most common oral mucosal infections. The total incidence of oral candidiasis, including recurrences, was 25%. Antineoplastic chemotherapy significantly increased the risk of development of oral candidiasis. The development of oropharyngeal candidiasis in the patients of this study denotes the need for constant surveillance of the oral mucosa of patients with hematological malignancies during their hospitalization, irrespective of administration of chemotherapy. The good response of the patients to antimycotic treatment underlines the importance of early diagnosis, which is expected to reduce the risk of hematogenous systemic candidiasis.

Key words: Hematological malignancies, Oral candidiasis

Βιβλιογραφία

1. ΓΙΑΜΑΡΕΛΛΟΥ Ε, ΑΝΤΩΝΙΑΔΟΥ Α. Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις. *Ιατρική* 1999, 76:123–134
2. WEY SB, MORI M, PFALLER MA, WOOLSON RF, WENZEL RP. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988, 148:2642–2645
3. ANTILLA VJ, ELONEN E, NORDLING S, SIVONEN A, RUUTU T, RUUTU P. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia: incidence and prognostic implications. *Clin Infect Dis* 1997, 24:375–380
4. JARVIS WR, MARTONE WJ. Predominant pathogens in hospital infections. *J Antimicrob Chemother* 1992, 29(Suppl A):19–24
5. BROWN AE. Neutropenia, fever and infection. *Am J Med* 1984, 76:421–428
6. VERFAILLIE C, WEISDORF D, HAAKE R, HOSTETTER M, RAMSAY NK, McGLAVE P. *Candida* infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1991, 8:177–184
7. GOODMAN JL, WINSTON DJ, GREENFIELD RA, CHANDRASEKAR PH, FOX B, KAIZER H ET AL. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992, 326:845–851
8. ANAÏSSIE EJ, VARTIVARIAN SE, ABI-SAÏD D, UZUN O, PINCZOWSKI H, KONTOYIANNIS DP ET AL. Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: A matched cohort study. *Am J Med* 1996, 101:170–176
9. WEY SB, MORI M, PFALLER MA, WOOLSON RF, WENZEL RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia: a matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989, 149:2349–2353
10. REAGAN DR, PFALLER MA, HOLLIS RJ, WENZEL RP. Characterization of the sequence of colonization and nosocomial candidemia using DNA fingerprinting and a DNA probe. *J Clin Microbiol* 1990, 28:2733–2738
11. VOSS A, HOLLIS RJ, PFALLER MA, WENZEL RP, DOEBBELING BN. Investigation of the sequence of colonization and candidemia in non-neutropenic patients. *J Clin Microbiol* 1994, 32:975–980
12. SAMARANAYAKE LP, CALMAN KC, FERGUSON MM, KAYE SB, MACFARLANE TW, MAIN B ET AL. The oral carriage of yeasts and coliforms in patients on cytotoxic therapy. *J Oral Pathol* 1984, 13:390–393
13. WAHLIN YB, HOLM AK. Changes in the oral microflora in patients with acute leukemia and related disorders during the period of induction therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988, 65:411–417
14. DREIZEN S, MCCREDIE KB, BODEY GP, KEATING MJ. Quantitative analysis of the oral complications of antileukemia chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986, 62:650–653
15. DEGREGORIO MW, LEE WMF, RIES CA. *Candida* infection in patients with acute leukemia: ineffectiveness of nystatin prophylaxis and relationship with oropharyngeal and systemic candidiasis. *Cancer* 1982, 50:2780–2784
16. WINSTON DJ, CHANDRASEKAR PH, LAZARUS HM, GOODMAN JL, SILBER JL ET AL. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Ann Intern Med* 1993, 118:495–503

17. AXELL T, AZUL AM, CHALLACOMBE SJ. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV-infection. *J Oral Pathol Med* 1993, 22:289–291
18. NICOLATOU-GALITIS O, DARDOUFAS K, MARKOULATOS P, SOTIROPOULOU-LONTOU A, KYPRIANOU K, KOLITSI G ET AL. Oral pseudomembranous candidiasis, herpes simplex virus-1 infection, and oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) mouthwash. *J Oral Pathol Med* 2001, 30:471–480
19. SAMARANAYAKE LP, MACFARLANE TW. *Oral candidosis*. Wright, London, 1990:129
20. ΝΙΚΟΛΑΤΟΥ-ΓΑΛΙΤΗ Ο. *Οι βλάβες του στόματος στον ογκολογικό ασθενή*. Εκδόσεις Μπονισέλ, Αθήνα, 2001:77–80
21. PHILPOTT-HOWARD JN, WADE JJ, MUFTI GJ, BRAMMER KW, EHNINGER G. Randomized comparison of oral fluconazole versus oral polyenes for the prevention of fungal infection in patients at risk of neutropenia. *J Antimicrob Chemother* 1993, 31:973–984
22. MORGENSTERN GR, PRENTICE AG, PRENTICE HG, ROPNER JE, SCHEY SA, WARNOCK DW. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with hematological malignancies. *Br J Haematol* 1999, 105:901–911
23. MENICHETTI F, DEL FAVERO A, MARTINO P, BUCANEVE G, MICOZZI A, GIRMENIA C ET AL. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center trial. *Clin Infect Dis* 1999, 28:250–255
24. NICOLATOU O, THEODORIDOU M, MOSTROU G, VELEGRAKI A, LEGAKIS NJ. Oral lesions in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *J Oral Pathol Med* 1999, 28:49–53
25. VELEGRAKI A, NICOLATOU O, THEODORIDOU M, MOSTROU G, LEGAKIS NJ. Pediatric AIDS-related linear gingival erythema: a form of erythematous candidiasis? *J Oral Pathol Med* 1999, 28:178–182
26. ΠΙΠΕΡΗ Ε, ΝΙΚΟΛΑΤΟΥ-ΓΑΛΙΤΗ Ο, ΚΟΥΚΟΥΡΑ Ο, ΒΕΛΕΓΡΑΚΗ Α, ΚΙΤΡΑ Β. Ερυθματώδης καντιντίαση του στόματος σε παιδί με β-ομόζυγη μεσογειακή αναιμία, μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΚ). Παρουσίαση περίπτωσης. *Παιδοδοντία* 1999, 13:136–141
27. NICOLATOU-GALITIS O, BAKIRI M, BELEGRAKI M, NIKOLATOS G, SPYROPOULOS C, FISFIS M ET AL. Oropharyngeal candidiasis in patients with hematological immunosuppression. A pilot study. *Arch Hell Med* 1999, 16:170–176
28. SAMARANAYAKE LP, HOLMSTRUP P. Oral candidiasis and human immunodeficiency virus infection. *J Oral Pathol Med* 1989, 18:554–564

Corresponding author:

O. Nicolatou-Galitis, 41 Bouboulinas street,
GR-154 51 N. Psyhico, Greece