

Vulvovaginitis candidosában előforduló sarjadzógomba-speciesek

Nemes-Nikodém Éva ■ Tamási Béla dr.
Mihalik Noémi dr. ■ Ostorházi Eszter dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

Bevezetés: A leggyakoribb gombás megbetegedés a vulvovaginitis candidosa, de kevés információ áll rendelkezésre a kórokozók antimikrobiális érzékenységéről. **Célkitűzés:** A szerzők összehasonlítják a vulvovaginitis candidosából kitenyészett sarjadzógomba-speciesek hagyományos, „gold standard” módszerrel és a Semmelweis Egyetemen bevezetésre került új molekuláris eljárással történő azonosítását. **Módszer:** Vulvovaginitis candidosából izolált 370 sarjadzógomba-tenyészet fenotipikus és Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight (MALDITOF)-módszerrel történő azonosítása. **Eredmények:** Leggyakoribb kórokozó a *Candida albicans* volt (85%), utána a *Candida glabrata*, majd egyéb Candida speciesek következtek. A MALDITOF-módszer segítségével azonosítható volt a flukonazolérzékeny *Candida albicans*tól. **Következtetések:** Jelenleg nincs ajánlás a vulvovaginitisben előforduló patogén sarjadzó gombák antifungális érzékenységének értékelésére, csak a különböző speciesek természetes rezisztenciája ismert. Ezért lényeges a ritkább Candida speciesek felismerése és azonosítása is, amelyre elsősorban a MALDITOF-módszer alkalmas. Orv. Hetil., 2015, 156(1), 28–31.

Kulcsszavak: vulvovaginitis candidosa, Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight identifikálási módszer, flukonazolrezisztens *Candida dubliniensis*

Yeast species in vulvovaginitis candidosa

Introduction: Vulvovaginal candidiasis is the most common mycosis, however, the available information about antifungal susceptibilities of these yeasts is limited. **Aim:** To compare the gold standard fungal culture with a new molecular identification method and report the incidence of yeast species in vulvovaginitis candidosa. **Method:** The authors studied 370 yeasts isolated from vulvovaginal candidiasis and identified them by phenotypic and molecular methods. **Results:** The most common species was *Candida albicans* (85%), followed by *Candida glabrata*, and other Candida species. **Conclusion:** At present there are no recommendations for the evaluation of antifungal susceptibility of pathogenic fungal species occurring in vulvovaginal candidiasis and the natural antifungal resistance of the different species is known only. Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight identification can be used to differentiate the fluconazole resistant *Candida dubliniensis* and the sensitive *Candida albicans* strains.

Keywords: vulvovaginitis candidosa, Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight identification method, fluconazole resistant *Candida dubliniensis*

Nemes-Nikodém, É., Tamási, B., Mihalik, N., Ostorházi, E. [Yeast species in vulvovaginitis candidosa]. Orv. Hetil., 2015, 156(1), 28–31.

(Beérkezett: 2014. október 20.; elfogadva: 2014. november 13.)

A vulvovaginitis candidosa a hüvely Candida fajok által okozott gyulladása, világszerte előforduló leggyakoribb sarjadzó gombás fertőzés, a második leggyakoribb vaginitis-kórforma a bakteriális vaginosis után [1]. A Candida fajok tagjai a normál női genitális traktusnak: fogam-

zóképes nők 10–20%-ban, klimaktérium időszakában 6–7%-ban és prepubertás korban 3–6%-ban kimutathatók a hüvelyben [2, 3]. A vulvovaginitis candidosa diagnózis felállításához ezért feltétlenül szükséges a tünetek jelenléte a gomba kimutatása mellett. A sarjadzó gomba

jellemzően a rectumból a perianalis régió át jut a hüvelybe [4], ettől sokkal ritkább a szexuális úton való terjedés. Tünetekkel járó kórképet a gomba felszaporodása és a hüvelynyálkahártya epithelsejtjein való penetrációja okozza.

A vulvaginitis candidosa esetek hátterében 80–90%-ban *Candida albicans* igazolódik, amelyet gyakoriságban a *C. glabrata* követ [5, 6]. Mindazonáltal egyre több klinikus számol be a nonalbicans fajok terjedéséről, amely szelektálódás a széles körben és nem megfelelő ideig alkalmazott antimikotikus terápiának köszönhető.

Kockázati és hajlamosító tényezők közé tartozik a diabetes mellitus, széles spektrumú antibiotikus kezelés (a normál hüvelyflóra gátlása miatt), emelkedett ösztrogénszint (orális kontraceptívum szedése, terhesség, ösztrogénkezelés), immunszuppresszió (glükokortikoidkezelés, HIV-fertőzés), intrauterin fogamzásgátló eszköz használata [7, 8].

Klinikai tünetei a viszkető, égő érzés a vulván, fájdalom, irritáció, amely dysuriával és dyspareuniával társulhat. A tünetek jellemzően a menstruációt megelőzően kifejezettebbek. Fizikális vizsgálat során a vulván és a hüvely nyálkahártyáján erythemát és oedemát látunk. Gyakran fordulnak elő exoriatiók és fissurák is, valamint ha van, akkor fehér, adherens, túrószerű fluor jellemzi. A cervix általában eltérés nélküli [6, 9, 10, 11]. Egy éven belül legalább négyszer előforduló tünetes fertőzés esetén rekurráló vulvovaginitis candidosáról beszélünk, amely a legtöbb nőbeteg esetében endogén reinfekció, valamint perzisztáló Candida-hordozás eredményeként jön létre [12, 13, 14]. Nem komplikált vulvovaginitis candidosáról beszélünk, ha a betegség egészséges, nem várandós nőbeteg esetében kevesebb mint háromszor fordul elő egy évben, valamint enyhe vagy közepes súlyos tünetek jellemzik. A *C. albicans* a leggyakrabban kimutatható kórokozó. A komplikált vulvovaginitis candidosát súlyosabb tünetek jellemzik, amely évente legalább négyszer előfordul. Továbbá ide sorolható a várandós nők, a nem megfelelően kontrollált diabeteses betegek, valamint az immunszuppresszió alatt álló betegek sarjadzógomba-fertőzése. A kezelés elsősorban a gombaspecieinek meghatározása, valamint a fertőzés gyakorisága (nem komplikált vulvovaginitis candidosa vagy rekurráló vulvovaginitis candidosa) alapján történik, amely szerint lokális és szisztémás kezelést alkalmazhatunk, amely jelenleg Magyarországon a Bőrgyógyászati Útmutató, Klinikai Irányelvek 2011. évi ajánlása alapján történik [15].

Módszer

2013. január 1. és 2014. július 31. között a Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika STD Centrumában 370 nőbeteget vizsgáltunk igazolt vulvovaginitis candidosa fertőzéssel. A betegek anamnéziséből az életkor, diabetes mellitus, antibiotikumszedés, orális fogamzásgátló használata, egyéb hajlamosító tényező, mint például hypothyreosis, hüvelyirrigáló hasz-

nálata, vashiány, polycystás ovarium szindróma paramétereit kerestük ki. A diagnózist a meglévő klinikai tünetek mellett a laboratóriumi diagnosztika első lépéseként használt metilénkéssel és/vagy Gram szerint festett hüvelyváladékból készült kenetben kimutatható sarjadzó sejtek és/vagy pseudohyphák jelenlététől függően állítottuk fel. Második lépésben a hüvelyváladék került levételre tenyésztésre, amely Sabouraud chloramphenicol táptalajon, 37 °C-on közönséges termosztátban 48 óráig történt. Az izolált gombatorzs speciesszintű meghatározását Chrom agaron, keményítőtartalmú kukoricaagaron (*1. ábra*) és cukorbontáson alapuló Auxacolor teszttel végeztük, valamint 2014-ben bevezetésre került a MALDITOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight) módszerrel történő diagnosztika is.



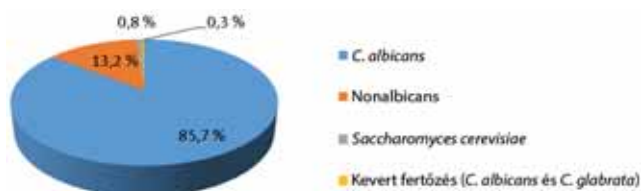
1. ábra | *Candida albicans* chlamydoconiaképzés kukoricaagaron, agarblokk vizsgálata mikroszkóppal

Eredmények

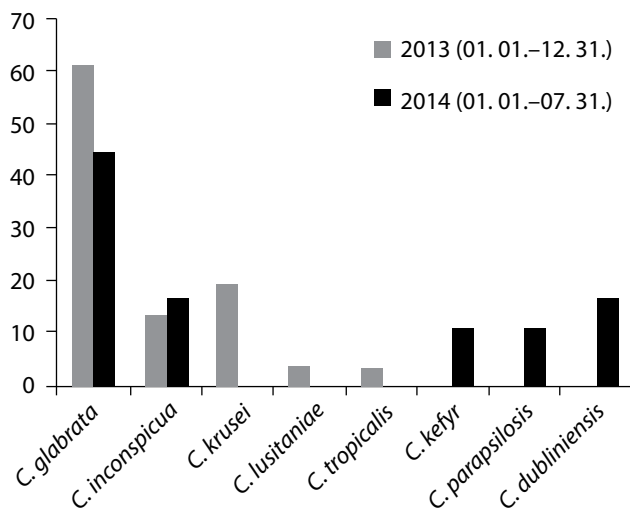
A Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán működő STD Centrumban vizsgált 370 nőbeteg átlagéletkora 30 év volt, 4,3%-uknál volt igazolhatóan diabetes mellitus, 20,2% használt orális fogamzásgátló szert, 13% részesült antibiotikumkezelésben. Egyéb hajlamosító tényezők közül 2,8%-uknak volt hypothyreosis, 4,3%-uk használt hüvelyirrigálást, 4,3%-uk szenvedett vashiányban és 1,4%-uk polycystás ovarium szindrómában.

2013-ban összesen 228 vulvovaginitis candidosa igazolódott. *Candida albicans* 195 esetben (85,53%), nonalbicanscsoport 31 esetben (13,59%), *Saccharomyces cerevisiae* 1 esetben (0,44%), kevert fertőzés, *C. albicans* és *C. glabrata* 1 esetben (0,44%) fordult elő. A nonalbicanscsoportban *C. glabrata* 19 esetben (61,29%), *C. inconspicua* 4 esetben (12,91%), *C. krusei* 6 esetben (19,36%), *C. lusitanae* 1 esetben (3,22%), *C. tropicalis* 1 esetben (3,22%) igazolódott.

2014. augusztus hónapig 142 vulvovaginitis candidosa igazolódott. *C. albicans* 122 esetben (85,92%), nonalbicanscsoport 18 esetben (12,67%), *Saccharomyces cerevisiae* 2 esetben (1,41%) fordult elő. A nonalbicanscsoportban *Candida glabrata* 8 esetben (44,46%), *C. kefyr* 2 esetben (11,11%), *C. parapsilosis* 2 esetben (11,11%), *C. inconspicua* 3 esetben (16,66%), *C. dubliniensis* 3 esetben (16,66%) igazolódott (2. és 3. ábra).



2. ábra | Vulvovaginitisben előforduló sarjadzó gombák megoszlása 2013. január 1. és 2014. július 31. közötti időszakban



3. ábra | Nonalbicans speciestek százalékos megoszlása

Megbeszélés

Jelen tanulmányunk alátámasztja a külföldi tapasztalatokat, miszerint a vulvovaginitis candidosa leggyakoribb hajlamosító tényezői a diabetes mellitus, orális fogamzásgátló szer használata, antibiotikumkezelés, illetve egyéb hajlamosító tényezők, mint például hypothyreosis, hüvelyirrigálás használata, vashiány és polycystás ovarium szindróma [7, 8]. A munkánk tükrözi a nemzetközi adatokban megjelent sarjadzó speciesteket és előfordulásuk gyakoriságát [16]. Saját vizsgálatunkban is a leggyakoribb előfordulású sarjadzó gomba a *Candida albicans* (85%), amely természetes rezisztenciával nem rendelkezik és az általunk jelenleg használatos antimikotikumok-

ra érzékeny. Gyakori előfordulása az epithelsejtekhez mutatott nagy affinitásával magyarázható. Második leggyakoribb species a *C. glabrata*, amely a *C. krusei*-val ellentétben nem fluconazolrezisztens, de dózisfüggő rezisztenciával rendelkezik. 2014-ben megjelent *C. dubliniensis*, amely természetes fluconazolrezisztenciával rendelkezik. Megjelenése a biztosabb azonosítási módszernek vagy terjedésének köszönhető. A tenyésztés és biokémiai módszerek segítségével a *C. albicans* és *C. dubliniensis* törzsek elkülönítő identifikálása bizonytalan, így a molekuláris identifikálás elengedhetetlen a helyes terápiás javaslat kiválasztásához. Jelenleg Magyarországon hivatalosan érzékenységi vizsgálatok eredményeit az Antimikrobiális Érzékenység Vizsgálatok Európai Bizottságának (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [EUCAST]) [17] ajánlása szerint szabad interpretálni, de ebben az ajánlásban csak szisztémás mycosis megbetegedésekre találhatunk határértékeket. Ezért fontos a minél pontosabb speciesszintű identifikálása a kórokozó gombáknak, hiszen a klinikusok a természetes rezisztencia ismerete alapján tudják a megfelelő hatékony kezelést elindítani.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: N-N. É., O. E.: Mikrobiológiai laboratóriumi diagnosztika, a közlemény megírása. T. B., M. N.: Mintavétel, a közlemény megírása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Workowski, K. A., Berman, S., Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm. Rep., 2010, 59(RR-12), 1-110.
- [2] Goldacre, M. J., Watt, B., Loudon, N., et al.: Vaginal microbial flora in normal young women. Br. Med. J., 1979, 1(6176), 1450-1453.
- [3] Tibaldí, C., Cappello, N., Latino, M. A., et al.: Vaginal and endocervical microorganisms in symptomatic and asymptomatic non-pregnant females: risk factors and rates of occurrence. Clin. Microbiol. Infect., 2009, 15(7), 670-679.
- [4] Bertholf, M. E., Stafford, M. J.: Colonization of *Candida albicans* in vagina, rectum, and mouth. J. Fam. Pract., 1983, 16(5), 919-924.
- [5] Odds, F. C.: Candidosis of the genitalia. In: Odds, F. C. (ed.): *Candida and Candidosis: A Review and Bibliography*. 2nd ed. Baillière Tindall, London, 1988.
- [6] Sobel, J. D.: Vulvovaginal candidosis. Lancet, 2007, 369(9577), 1961-1971.
- [7] Foxman, B.: The epidemiology of vulvovaginal candidiasis: risk factors. Am. J. Public Health, 1990, 80(3), 329-331.
- [8] Sobel, J. D.: *Candida* vaginitis. Infect. Dis. Clin. Pract., 1994, 3, 334.
- [9] Anderson, M. R., Klink, K., Cochrane, A.: Evaluation of vaginal complaints. JAMA, 2004, 291(11), 1368-1379.

- [10] *Eckert, L. O.*: Clinical practice. Acute vulvovaginitis. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355(12), 1244–1252.
- [11] *Eckert, L. O., Hawes, S. E., Stevens, C. E., et al.*: Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. *Obstet. Gynecol.*, 1998, 92(5), 757–765.
- [12] *Sobel, J. D.*: Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1985, 152(7 Pt 2), 924–935.
- [13] *Vazquez, J. A., Sobel, J. D., Demitriou, R., et al.*: Karyotyping of *Candida albicans* isolates obtained longitudinally in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *J. Infect. Dis.*, 1994, 170(6), 1566–1569.
- [14] *Lockhart, S. R., Reed, B. D., Pierson, C. L., et al.*: Most frequent scenario for recurrent *Candida* vaginitis is strain maintenance with “substrain shuffling”: demonstration by sequential DNA fingerprinting with probes Ca3, C1, and CARE2. *J. Clin. Microbiol.*, 1996, 34(4), 767–777.
- [15] *Kemény, L.*: Vulvovaginitis candidosa. In: Handbook of Clinical Guidelines: Dermatology. [Vulvovaginitis candidosa. In: Bőrgyógyászati Útmutató, Klinikai Irányelvek Kézikönyve.] Medition Kiadó, Budapest, 2011. [Hungarian]
- [16] *Gamarra, S., Morano, S., Dudiuk, C., et al.*: Epidemiology and antifungal susceptibilities of yeasts causing vulvovaginitis in a teaching hospital. *Mycopathologia*, 2014, 178(3–4), 251–258.
- [17] www.eucast.org

(Nemes-Nikodém Éva,
Budapest, Mária u. 41., 1085
e-mail: e.nikodem@gmail.com)

A rendezvények és kongresszusok híryanagának leadása

a lap megjelenése előtt legalább 40 nappal lehetséges, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryanagokat a következő címre kérjük:
Orvosi Hetilap titkársága: Budai.Edit@akkr.hu
Akadémiai Kiadó Zrt.