

Dominika Grondalska^{1*}, Wioletta Kmieciak¹

¹Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej i Diagnostyki Mikrobiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Wpłynęło w grudniu 2016 r.
Zaakceptowano w maju 2017 r.

1. Wprowadzenie. 2. Zakażenia *Candida* spp. 3. Nowy patogen grzybiczy – *Candida auris*. 3.1. Epidemiologia i chorobotwórczość. 3.2. Problemy identyfikacyjne. 3.3. Czynniki chorobotwórczości. 3.4. Lekooporność szczepów *C. auris*. 4. Działania prewencyjne. 5. Podsumowanie

Candida auris – emerging fungal pathogen

Abstract: In recent years, the incoming information about the emergence of new superbacteria and superviruses has been causing growing anxiety. However, also fungi are with increasing frequency reported as the sources of intercontinental microbiological hazards. According to the latest reports, quickly spreading, multidrug-resistant and difficult to identify yeast *Candida auris* may soon become the center of attention for clinicians, laboratory diagnosticians and the groups of advisers on the hospital-acquired infections, also in Poland. Unfortunately, the methods employed in routine microbiological diagnostics in the Polish medical laboratories cannot reliably identify this dangerous species. It is, therefore, necessary to implement measures to develop this field.

1. Introduction. 2. *Candida* spp. infections. 3. New fungal pathogen – *Candida auris*. 3.1. Epidemiology and pathogenicity. 3.2. Difficulties with identification. 3.3. Virulence factors. 3.4. Drug resistance of *C. auris*. 4. Preventive actions. 5. Summary

Słowa kluczowe: *Candida auris*, grzybnice, kandydozy

Key words: *Candida auris*, fungemia, candidiasis

1. Wprowadzenie

Wirus świńskiej grypy A/H1N1 [20], wirusy ptasiej grypy (H5N1, H7N9, H5N8) [16, 44], wirus Ebola [43, 44], wirus Zika [17], *Klebsiella pneumoniae* New Delhi [30], powrót *Bacillus anthracis* na Syberii [45] – to o tych patogenach coraz częściej słyszymy w ostatnim czasie w kontekście nowych, globalnych zagrożeń, którym stawić czoła muszą lekarze klinicyści, ale także diagnostycy laboratoryjni. W Polsce szczególny niepokój wzbudziły zwłaszcza niedawne doniesienia o pojawieniu się i rozprzestrzenianiu odpornej na antybiotyki superbakterii *K. pneumoniae* New Delhi [12]. Ostatnimi czasy do szczególnie niebezpiecznych mikroorganizmów o istotnym klinicznie znaczeniu coraz częściej zalicza się także grzyby.

W Polsce wśród najczęstszych czynników etiologicznych zakażeń grzybiczych człowieka zalicza się najczęściej grzyby z rodzajów *Trichophyton* oraz *Microsporum*, a także *Candida*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Trichosporon*, *Geotrichum*. Zwykle zakażenia te charakteryzują się uciążliwym przebiegiem, ale w większości przypadków gatunki grzybów stanowiące ich przyczynę nie dorównują swoją zjadliwością szczepom bakteryjnym, dlatego też zakażenia grzybicze niejednokrotnie są postrzegane jako mniejsze zagrożenie w porównaniu z bakteryjnymi, a czasem wręcz lekceważone. Tymczasem ostatnio, zwłaszcza w środowisku szpitalnym, mamy do czy-

nienia z zakażeniami wywoływanymi grzybami wielolekoopornymi, które stanowią bezpośrednie zagrożenie życia pacjentów. Do najczęściej spotykanych czynników etiologicznych fungemii należą *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* [9].

2. Zakażenia *Candida* spp.

Grzyby z rodzaju *Candida* stanowią element mikrobioty jelit i jamy ustnej, jednak w sprzyjających okolicznościach, w przypadku wystąpienia określonych czynników mogą stać się źródłem grzybic o skomplikowanym przebiegu [43]. Grupę ryzyka najbardziej narażoną na kandydozy stanowią pacjenci poddawani długotrwałej hospitalizacji, w szczególności na oddziałach zabiegowych i intensywnej terapii (OIT). Pacjentami predysponowanymi do rozwoju tego typu infekcji są także osoby po lub w trakcie długotrwałej i szeroko-widmowej antybiotykoterapii przeciwbakteryjnej, ale także leczenia przeciwgrzybiczego czy po przebytych zakażeniach wirusowych, osoby z obniżoną odpornością, przewlekłymi chorobami towarzyszącymi, pacjenci w immunosupresji, z HIV/AIDS, poddawani inwazyjnym zabiegom leczniczym czy diagnostycznym [2, 11, 26, 40]. Gdy równowaga mikrobiologiczna organizmu zostaje zaburzona, otwierając wrota dla kolonizacji organizmu przez patogeny, często dochodzi do rozwoju zakażeń grzybiczych, które mogą przebiegać bezobja-

* Autor korespondencyjny: Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej i Diagnostyki Mikrobiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Pomorska 137, 90-235 Łódź; tel. 42 677 93 00; e-mail: dominika.grondalska@umed.lodz.pl

wowo lub powodować zróżnicowane manifestacje kliniczne – począwszy od zakażeń powierzchniowych, po układowe czy ogólnoustrojowe [41], zagrażające życiu pacjenta. Najczęstszym źródłem zakażeń grzybami z rodzaju *Candida* w Polsce jest gatunek *C. albicans*. Śmiertelność kandydoz nim wywołanych plasuje się na wysokim poziomie, np. u pacjentów z immunosupresją sięga ona rzędu 30–70% [40]. Coraz częściej z przypadków klinicznych izolowane są również inne gatunki, m.in. odporne na flukonazol *C. glabrata* i *C. krusei*, a także *C. parapsilosis* czy *C. tropicalis* [28, 31, 40].

3. Nowy patogen grzybiczy – *Candida auris*

Grzyby z gatunku *Candida auris* są filogenetycznie spokrewnione z gatunkami *C. haemulonii* oraz *C. ruelliae*. Po raz pierwszy *C. auris* został zidentyfikowany w 2009 r. w Japonii, obecnie natomiast kolejne przypadki zakażeń wywołanych tym gatunkiem pojawiają się już na całym świecie. Nazwa gatunkowa tego taksonomu (łac. *auris* – ucho) odnosi się do miejsca izolacji, bowiem pierwsze izolaty pochodziły z przypadków infekcji ucha zewnętrznego u ludzi [36].

3.1. Epidemiologia i chorobotwórczość

Ekspansja na kolejne tereny *C. auris* rozpoczęła się od Azji Wschodniej, a konkretnie Japonii i do 2014 r. szczepy tego gatunku izolowane były wyłącznie na terenach azjatyckich: w Korei Południowej jako czynnik etiologiczny grzybic układowych u chorych z zapaleniem płuc i pacjentów onkologicznych, poddawanych inwazyjnym zabiegom i długotrwałej antybiotykoterapii [26], kandydemii u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami przewlekłymi [11]. W Indiach opisano zakończony zgonem przypadek grzybiczego zapalenia osierdzia u pacjenta z przewlekłym schorzeniem wątroby [22]. W 2014 r. pojawiło się doniesienie o izolacji *C. auris* w Afryce Południowej, gdzie zidentyfikowany został w przypadkach inwazyjnej kandydemii [27] oraz w Azji Mniejszej (Kuwejt), gdzie stał się źródłem kandydemii w przewlekłej niewydolności nerek [14]. Rok 2015 przyniósł kolejne doniesienia izolacji *C. auris* z Pakistanu [7] i Indii, gdzie szczepy te powodowały zakażenia pochwy i sromu [24]. Do Ameryki Północnej (Stany Zjednoczone) *C. auris* dotarł w 2015 r. i izolowany był z przypadków inwazyjnej kandydemii u dzieci i dorosłych po inwazyjnych zabiegach i długotrwałej antybiotykoterapii [4]. W tym samym roku zakażenia wywołane tym gatunkiem grzyba zostały opisane również w Ameryce Południowej (Kolumbia, Wenezuela) [7]. Kathuria i wsp. sugerują, że infekcje wywoływane przez *C. auris* występowały na tych terenach już wcześniej, ale ze względu na trudności diag-

nostyczne grzyby te mogły być niewłaściwie zidentyfikowane [21]. W Europie pierwsze przypadki zakażeń *C. auris* stwierdzono w 2016 r. w Wielkiej Brytanii [34]. W związku z przebywaniem w tym kraju licznej mniejszości narodowości polskiej, może to stwarzać ryzyko szybkiej transmisji tego patogenu z Wysp Brytyjskich do Polski. Czynniki predestynującymi do rozpowszechnienia tych zakażeń w naszym kraju będą też z pewnością: nadużywanie w leczeniu antybiotyków i chemioterapeutyków, szczególnie szerokowidmowych, a także podobnie jak w całej Europie – starzenie się społeczeństwa.

Grzyby gatunku *C. auris* mogą być przyczyną poważnych zakażeń ran oraz układów moczowego czy oddechowego, zakażeń ogólnoustrojowych, zwłaszcza u pacjentów cewnikowanych, a także u pacjentów ze współistniejącymi chorobami przewlekłymi (np. HIV/AIDS, cukrzyca) [26, 31].

Szczególne uwagę należy zwrócić na fakt szerokiego zakresu patogenności *C. auris*, gdyż szczepy tego gatunku, pierwotnie odpowiedzialne za infekcje uszu, w zaskakująco szybkim tempie zaczęły być izolowane także z przypadków poważnych grzybic układowych, zagrażających życiu pacjenta. Śmiertelność tych zakażeń jest wysoka, jednak ocena jej rzeczywistego wymiaru wydaje się trudna do określenia ze względu na inne schorzenia, często współistniejące u tych chorych. Jak podają Chawdry i wsp. śmiertelność w wyniku zakażeń *C. auris* wynosić może nawet 66% [11].

3.2. Problemy identyfikacyjne

Identyfikacja mikologiczna nowego patogenu grzybiczego, jakim jest *C. auris*, stanowi ogromne wyzwanie diagnostyczne. W związku z niewystarczającą specyfikacją testów, może dochodzić do błędnej identyfikacji patogenu, a co za tym idzie, także niewłaściwej terapii. W tej sytuacji potrzebne jest zaktualizowanie wiedzy na ten temat, zarówno personelu medycznego (lekarze, diagnostów laboratoryjnych), jak również producentów testów diagnostycznych. Klasyczne metody dedykowane grzybom z rodzaju *Candida* mogą w tym przypadku okazać się niewystarczające. W testach biochemicznych fenotyp *C. auris* w znacznej mierze przypomina *C. haemulonii* [36], a szeroko dostępne, stosowane do rutynowej identyfikacji komercyjne testy jak dotąd nie pozwalają na wyodrębnienie gatunku *C. auris*, który jest błędnie zidentyfikowany jako *C. haemulonii*, *C. famata*, *Rhodotorula glutinis* czy *Saccharomyces cerevisiae* [21].

Makroskopowo na agarze Sabourauda z dekstrozą (SDA) *C. auris* wzrasta w postaci gładkich, kremowych kolonii, zaś na podłożu chromogennym CHROMagar Candida Medium (BD) kolonie przyjmują barwę różową. W preparatach mikroskopowych *C. auris* ma postać jajowatych, lekko wydłużonych komórek,

układających się pojedynczo lub parami. Na podłożu ryżowym z Tween 80 gatunek ten nie wytwarza pseudostrzępek po 96–192-godzinnej hodowli w temperaturze 28°C. *C. auris* wzrasta również w hodowli prowadzonej w temperaturze 37°C i 42°C. Te cechy odróżniają go od *C. haemulonii* i *C. duobshaemulonii*, które z kolei wytwarzają pseudostrzępki z blastokonidiami w temperaturze 28°C i nie wykazują wzrostu w temperaturze 42°C [21, 36].

Hodowla drobnoustroju oraz określenie jego cech fenotypowych stanowiące podstawę identyfikacji wymagają czasu, którego bardzo często brakuje w rutynowej diagnostyce mikrobiologicznej, zwłaszcza przy uwzględnieniu pogarszającego się stanu zdrowia pacjenta. Ze względu na brak szeroko dostępnych, wiarygodnych metod fenotypowych do szybkiej identyfikacji *C. auris*, jak również braku powszechnego dostępu do metod molekularnych, uzasadnione wydaje się przypuszczenie, że rzeczywista wykrywalność izolatów tego gatunku jest znacznie zaniżona. Lee i wsp. opisali przypadki błędnej identyfikacji *C. auris* przez systemy VITEC-2 i API 20c. W systemie VITEC-2 szczepy *C. auris* określane są jako *C. haemulonii* [26], natomiast system API 20c również nie jest w stanie sprostać prawidłowej identyfikacji gatunku *C. auris*, który jest błędnie oznaczany jako *Rhodotorula glutinis* [23]. Jak zauważono, cechami biochemicznymi, które mogą być pomocne w prawidłowej identyfikacji *C. auris* są asymilacja d-melecytozy (MLZ) i N-acetyloglukozaminy (NAG). U *C. auris* próba przyswajania MLZ jest dodatnia, zaś NAG ujemna, podczas gdy np. w przypadku *C. pseudohaemulonii* próby te dają odwrotne wyniki (próba MLZ jest ujemna, a NAG dodatnia) [26]. Podobnie przedstawia się próbę asymilacji bursztynianu i glukonianu (dodatnia dla *C. auris*, ujemna dla *C. haemulonii* i *C. duobshaemulonii* [21]. Na podstawie danych przedstawionych w tabeli I nie można jednoznacznie stwierdzić, aby cechy te (pokazane w oznaczonych wierszach) stanowiły wyróżniki warunkujące wiarygodną identyfikację *C. auris*. Autorzy publikacji dotyczących identyfikacji i różnicowania *C. auris* oraz gatunków podobnych nie są bowiem zgodni w kwestii wielu cech oznaczanych u analizowanych gatunków grzybów.

Producenci, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom lekarzy i diagnostów, proponują coraz bardziej zaawansowane metody identyfikacji drobnoustrojów. Techniki biologii molekularnej (PCR, sekwencjonowanie RNA rybosomalnego) w coraz większym wymiarze znajdują zastosowanie w diagnostyce mikrobiologicznej. Według najnowszych doniesień prawidłowa identyfikacja gatunku *C. auris* jest możliwa z zastosowaniem metody MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization – Time of Flight Analysis) [18, 19, 33] oraz technik molekularnych [4, 13, 33], które mimo wysokiej czułości i swoistości oraz coraz szerszego zastosowania

ciągle nie stanowią stałego elementu procedur rutynowej diagnostyki mikologicznej. MALDI-TOF wprowadzona po raz pierwszy w 1988 r. stanowi połączenie jonizacji próbki z pomiarem jej masy przy użyciu spektrometru masowego. Umożliwia identyfikację drobnoustroju, określenie jego wrażliwości na antybiotyki, jak również ocenę czynników wirulencji poprzez określenie profilu białkowego badanego drobnoustroju – niepowtarzalnego i charakterystycznego dla gatunku – a następnie porównanie go z bazą danych aparatu. Bazy danych dotyczące analizy białek, na których oparta jest metoda MALDI-TOF MS, są stale aktualizowane i poszerzane, aby wykonywana diagnostyka była nie tylko szybka, ale i jak najbardziej wiarygodna, co stanowi dodatkowy argument przemawiający za skutecznością aparatury wykorzystującej ten system identyfikacji [29]. Automatyczne spektrometry masowe produkowane przez Biomerieux i Bruker, przeznaczone do szybkiej identyfikacji drobnoustrojów, wykorzystujące technologię MALDI-TOF, jak donoszą Girard i wsp. oraz Prakash i wsp., mogą umożliwiać prawidłowe oznaczenie *C. auris* [19, 33]. Warunkiem prawidłowej identyfikacji szczepów tego gatunku jest jednak odpowiednia baza danych tych analizatorów obejmująca profil białkowy swoisty dla *C. auris*. W Polsce tylko nieliczne laboratoria diagnostyczne mające pracownię mikologiczną czy mikrobiologiczną prowadzącą diagnostykę mikologiczną są wyposażone w ten sprzęt.

3.3. Czynniki chorobotwórczości

Problemy, jakie nastroczają klinicyzom inwazyjne kandydozy (IC) zmuszają do dokładnego poznania mechanizmów rozwoju tych zakażeń. Grzyby z gatunku *C. auris* prezentują szereg cech umożliwiających skuteczną inwazję organizmu gospodarza, jak i ochronę komórek przed stosowaną terapią. Do głównych czynników warunkujących chorobotwórczość *C. auris* oraz sprzyjających rozwojowi zakażenia zalicza się enzymy hydrolityczne: proteazy aspartylowe, fosfolipazy oraz hemolizyny [24]. Chatterjee i wsp., analizując genom *C. auris* metodą sekwencjonowania jego fragmentów, ujawnili szereg innych czynników: lipaz, transporterów oligopeptydów, transferaz mannozylowych, czynników transkrypcyjnych czy białek rybosomalnych, które mogą mieć istotny wpływ na jego zjadliwość i oporność na leki [10]. Pozostała jeszcze nie scharakteryzowana część genomu może kryć jeszcze więcej informacji stanowiących o jej zjadliwości. Sharma i wsp. w swoich badaniach dotyczących porównania opisanej części genomu *C. auris* i genomu *C. albicans* wykazali obecność wspólnych dla obu gatunków czynników wirulencji. Zaliczają się do nich ortologi kodujące enzymy hydrolityczne, transportery jonowe, przenośniki aminokwasów i metabolitów oraz liczne adhezyny [38].

Tabela I
Cechy fenotypowe *Candida auris* i gatunków podobnych

| Cecha | <i>C. auris</i> | <i>C. haemulonii</i> | <i>C. duobshae- mulonii</i> | <i>C. pseudo- haemulonii</i> | <i>C. albicans</i> | <i>C. ruelliae</i> |
|---|-------------------------|---|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------|--------------------|
| Pseudostrzępki | – [36] [21] | + [36] [21] | + [21] | + [36] | + [1] [25] | + [36] |
| Wzrost w 40°C | + [36] | – [35] | BD | – [35] [5] | + [1] NW ^[25] | + [35] [5] |
| Wzrost w 42°C | + [36] [21] | – [21] [35] | – [21] | – [35] | NW ^[1] | + [35] |
| Wzrost w 37°C | + [5] [36] [21] | OD ^[5] | + [5] | + [5] | + [25] | BD |
| Wzrost w obecności 0.01% cykloheksimidu | – [36] | + [35] | BD | NW ^[35] | + [1] [25] | – [35] |
| Fermentacja cukrów | | | | | | |
| Glukoza | + [36] | + [25] | BD | BD | + [1] [25] | BD |
| Sacharoza | S ^[36] + [5] | + [5] [25] | + [5] | – [5] | Z ^[1] [25] | BD |
| Trehaloza | S ^[36] | +/S/OD ^[35] [25] | BD | – [35] | Z ^[1] [25] | – [35] |
| Galaktoza | – [36] | – [25] | BD | BD | Z ^[1] [25] | BD |
| Maltoza | – [36] | –/S/OD ^[35] [25] | BD | – [35] | + [1] [25] | – [35] |
| Laktoza | – [36] | – [25] | BD | BD | – [1] [25] | BD |
| Rafinoza | – [36] [5] | – [5] [25] S/OD ^[35] | + [5] | – [35] [5] | – [25] | – [35] |
| Asymilacja | | | | | | |
| Glukoza | + [36] | + [25] | BD | BD | + [1] [25] | BD |
| Sacharoza | + [36] | + [25] | BD | BD | + [1] Z ^[25] | BD |
| Maltoza | + [36] | + [25] | BD | BD | + [1] [25] | BD |
| D-trehaloza | + [36] | + [35] [25] | BD | – [35] | + [1] Z ^[25] | + [35] |
| D-rafinioza | + [36] | + [35] | BD | + [35] | – [1] [25] | – [35] |
| D-melecytoza (MLZ) | + [36] [5] [26] | +/O ^[5] + [25] | + [5] | + [5] – [26] | – [1] Z ^[25] | NW |
| Inulina | S ^[36] [5] | –/S ^[5] [25] | + [5] | – [5] | – [25] | BD |
| Skrobia rozpuszczalna | + [36] | – [35] [25] | BD | + [35] | + [1] [25] | – [35] |
| Rybitol | S ^[36] | OD ^[35] + [25] | BD | + [35] | Z ^[1] [25] | + [35] |
| Galaktytol | + [36] | +/OD ^[35] – [25] | BD | BD | – [1] [25] | BD |
| D-mannitol | + [36] | + [25] | BD | BD | + [1] [25] | BD |
| Sorbitol | + [36] | BD | BD | BD | + [1] | BD |
| Cytrynian | + [36] | BD | BD | BD | + [25] | BD |
| D-galaktoza | – [36] [5] | + [5] [25] | + [5] | + [5] | + [1] [25] | BD |
| L-sorboza | – [36] [5] | – [5] [25] V ^[35] | + [5] | OD ^[35] + [5] | Z ^[25] | + [35] |
| D-celobioza | – [36] | – [35] [25] | BD | – [35] | – [1] [25] | + [35] |
| Laktoza | – [36] | – [25] | BD | BD | – [1] [25] | BD |
| Melibioza | – [36] | – [25] | BD | BD | – [25] | BD |
| D-ksyloza | – [36] | OD ^[35] – [25] | BD | OD ^[35] | + [1] [25] | – [35] |
| L-arabinoza | – [36] [5] | – [35] [5] [25] | S ^[5] | Z ^[5] | Z ^[1] [25] | BD |
| D-arabinoza | – [36] [5] | – [5] [25] | Z ^[5] | Z ^[35] – [5] | Z ^[1] [25] | + [35] |
| Ryboza | – [36] | OD ^[35] [25] | BD | + [35] | Z ^[1] [25] | + [35] |
| L-mannoza | – [36] | BD | BD | BD | – [1] | BD |
| D-glukozamina | – [36] | + [35] [5] – [21] | BD | + [35] [5] | Z ^[1] [25] | – [35] |
| N-acetyloglukozamina (NAG) | – [36] [26] + [21] | – [21] | – [21] | + [26] | + [1] Z ^[25] | NW |
| Metanol | – [36] [5] | S/– [5] – [25] | S/– [5] | – [5] | – [25] | BD |
| Etanol | – [36] [5] | +/NW ^[5] + S/OD ^[35] – [25] | S/NW ^[5] | OD ^[35] [5] | + [25] | + [35] |
| Glicerol | – [36] [5] | + [5] [25] | + [5] | + [5] | Z ^[1] [25] | BD |
| Erytrytol | – [36] | – [25] | BD | BD | – [25] | BD |
| A-metyl-D-glukoza | – [36] | – [25] | BD | BD | Z ^[1] [25] | BD |

Tabela I c.d.

| Cecha | <i>C. auris</i> | <i>C. haemulonii</i> | <i>C. duobshae- mulonii</i> | <i>C. pseudo- haemulonii</i> | <i>C. albicans</i> | <i>C. ruelliae</i> |
|--------------------|-------------------|--|---------------------------------|----------------------------------|--------------------|--------------------|
| Salicyn | – [36] | Z ^[35] [25] | BD | – [35] | – [25] | + [35] |
| D-glukonian | – [36] [5] + [21] | + [5] – [21] | + [5] – [21] | + [5] | – [1] Z [25] | BD |
| DL-mleczan | – [36] | BD | BD | BD | NDA | BD |
| Bursztynian | – [36] [5] + [21] | + [5] – [21] | + [5] – [21] | + [5] | + [25] | NW |
| Inozytol | – [36] | BD | BD | BD | – [1] [25] | BD |
| Heksadekan | – [36] | BD | BD | BD | Z ^[25] | BD |
| 2-keta-D-glukonian | – [36] [5] | BD | BD | BD | + [1] [25] | BD |
| Ksylitol | – [36] [5] | S/+ /NW ^[5] OD ^[35] | + [5] | + [35] [5] | + [1] Z [25] | + [35] |
| Arbutyna | NW ^[5] | – [5] | + [5] | NW ^[35] [5] | BD | + [35] |
| L-ramnoza | – [5] | + [5] [25] | S [5] | + [5] | – [25] | BD |
| Źródło N | | | | | | |
| Siarczan amonu | + [36] | BD | BD | BD | BD | BD |
| Kadaweryna | + [36] | BD | BD | BD | BD | BD |
| L-lizyna | + [36] | BD | BD | BD | + [25] | BD |
| Azotan sodu | – [36] | BD | BD | BD | BD | BD |
| Azotan potasu | – [36] | BD | BD | BD | BD | BD |
| Etylamina | – [36] | BD | BD | BD | + [25] | BD |

NW – nieustalony wynik, S – słaba reakcja, O – reakcja opóźniona, Z – reakcja zmienna, S/O – reakcja słaba i opóźniona, OD – opóźniona reakcja dodatnia, BD – brak danych

Wymienione elementy stanowią ważne ogniwo procesu kolonizacji i rozwoju zakażenia. Ich obecność wpływa także, jak uważają autorzy, na zdolność *C. auris* do tworzenia struktury biofilmu. Bytowanie w organizmie *C. auris* w postaci biofilmu może stanowić kolejny istotny problem terapeutyczny. Komórki *Candida* spp. otoczone matrix/słuzem są dodatkowo chronione przed działaniem antybiotyków, jak i komórek układu odpornościowego gospodarza. Oh i wsp. [32] w swoich badaniach nie potwierdzili wyników Chatterjee i wsp. [10], bowiem nie stwierdzili w badaniach *in vitro* wytwarzania struktury biofilmu przez *C. auris*. Porównywali oni szczepy od pacjentów hospitalizowanych w szpitalach w Korei Południowej: *C. haemulonii* i *C. pseudohaemulonii* izolowane z przypadków bakteriemii, które charakteryzowała wysoka zdolność do tworzenia biofilmu, ze szczepami *C. auris* izolowanymi z ucha zewnętrznego [32]. Dokładne poznanie biologii biofilmów tego gatunku z pewnością wymaga jednak dalszych analiz.

3.4. Lekooporność szczepów *C. auris*

Gatunek *C. auris* stanowi poważne wyzwanie dla lekarzy klinicyistów także ze względu na brak skutecznych metod leczenia. Wykazuje on oporność na dostępne preparaty przeciwgrzybicze nie tylko pierwszego rzutu, ale również „ostatniej szansy” – echinokandyny. Wiele szczepów tego gatunku cechuje wielo-

lekowa oporność (multidrug resistance, MDR), zaś wartości minimalnego stężenia hamującego (minimal inhibitory concentration, MIC) dla *C. auris* są podwyższone dla wszystkich trzech klas leków przeciwgrzybiczych [3, 4, 10, 11, 21, 33, 37]. Lee i wsp. w swoich badaniach wykazali u badanych szczepów *C. auris* wyższą oporność na flukonazol w porównaniu z innymi szczepami *Candida* spp. [26]. Podobnych spostrzeżeń dokonał Prakash i wsp. [33] oraz Khillan i wsp. [22]. Chowdhary i wsp. w przeprowadzonych przez siebie oznaczeniach obejmujących 15 szczepów określili lekooporność szczepów *C. auris* na następujących poziomach: flukonazol – 100%, worykonazol – 73%, flucytozyna – 47%. Wykazali przy tym dla 40% szczepów MIC dla kaspofunginy na poziomie $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ [11]. Mimo to echinokandyny wciąż są lekami z wyboru w terapii zakażeń wywołanych *C. auris*, natomiast w skrajnych przypadkach (zgodnie z zaleceniami CDC) stosowane są koktajle z różnych klas leków przeciwgrzybiczych w dawkach większych niż stosowane rutynowo [8]. Według Sharma i wsp. jedną z przyczyn oporności *C. auris* na szereg antybiotyków może być obecność transporterów ABC (ATP-binding cassette) i MFS (major facilitator superfamily) [38].

Zgodnie z wytycznymi CDC w przypadku zakażeń grzybiczych wywołanych przez *C. auris* przed podjęciem terapii zaleca się wykonanie mykogramu. Rekomenduje się także ponowne jego wykonanie w przypadku

braku skuteczności leczenia przeciwgrzybiczego w celu ewentualnej modyfikacji stosowanej terapii. Niepokojące są jednak doniesienia Khillan i wsp. o trudnościach w oznaczaniu lekooporności *C. auris*. Podobnie, jak w przypadku identyfikacji patogenu, oznaczanie lekooporności grzybów tego gatunku przy użyciu aparatu VITEC-2 oraz metodą wg zaleceń CLSI (The Clinical & Laboratory Standards Institute) może generować różne wyniki. Stanowi to realne zagrożenie dla pacjentów poddawanych terapii celowanej na podstawie różnych metod oznaczenia [22]. Kathurla i wsp. także wskazują na rozbieżności w wynikach oznaczania lekooporności uzyskanych trzema metodami: referencyjną CLSI, E-testem i przy użyciu aparatu VITEC-2 [21].

4. Działania prewencyjne

W świetle ostatnich doniesień epidemiologicznych na temat nowego gatunku *C. auris* pojawia się konieczność pogłębienia badań dotyczących rozprzestrzeniania się szczepów tego gatunku w placówkach medycznych oraz w środowisku [4, 11], a także opracowanie w jak najbliższym czasie strategii działań prewencyjnych prowadzących do eliminacji zagrożeń mikrobiologicznych ze szczególnym uwzględnieniem patogenów mikrobiologicznych w środowisku szpitalnym oraz wśród personelu. W krajach, gdzie *C. auris* jest już obecny, grzyb ten stanowi poważny problem, a procedury ulegają zaostrzeniu. W Wielkiej Brytanii wprowadzone zostały zalecenia dla placówek służby zdrowia dotyczące prewencji i monitorowania zakażeń szpitalnych wywołanych przez *C. auris* [34]. Również w USA Centra Kontroli i Prewencji Chorób (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) wydały specjalne zalecenia mające na celu zwiększenie czujności wobec zakażeń wywołanych szczepami tego gatunku. Nacisk położony jest na izolację pacjentów zakażonych *C. auris*, minimalizację kontaktów z personelem medycznym oraz innymi pacjentami [6].

5. Podsumowanie

Zakażenia grzybicze, mimo iż obarczone są często wysoką śmiertelnością [15], nadal nie są postrzegane jako istotne klinicznie czynniki etiologiczne chorób zakaźnych oraz przyczyna zgonów z nimi związanych. Mimo ogromnych postępów współczesnej medycyny zjawisko rozpowszechniających się zakażeń grzybiczych wciąż stanowi poważny problem, zarówno w kontekście zdrowotnym, epidemiologicznym, jak i ekonomicznym. *C. auris* jest tego najświeższym przykładem jako gatunek łatwo rozprzestrzeniający się, charakteryzujący się szeroką opornością na dostępne środki przeciwgrzybi-

cze oraz wyposażony w liczne czynniki chorobotwórczości. W tym kontekście pojawia się rzadko dotąd rozpatrywane ryzyko przekazywania genów oporności innym patogenom grzybiczym. Wszystkie te czynniki sprawiają, że *C. auris* stanowi znaczące zagrożenie dla zdrowia i życia ludzi. Wraz z odkryciem tego patogenu równolegle pojawił się problem skutecznej z nim walki. Ze względu na szybkie, międzykontynentalne rozprzestrzenianie się *C. auris*, należy wziąć pod uwagę prawdopodobne ryzyko jego transmisji także do Polski.

Piśmiennictwo

1. API 20c AUX, bioMerieux, instrukcja zestawu do identyfikacji drożdżaków (2007)
2. Ben-Ami R., Giladi M. i wsp.: Antibiotic exposure as a risk factor for fluconazole-resistant *Candida* bloodstream infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* **56**, 2518–2523 (2012)
3. Britz E., Govender N.P.: Global emergence of a multi-drug resistant fungal pathogen. *South. African J. Infect. Dis.* **31**, 69–70 (2016)
4. Calvo B., Melo A.S.A., Perozo-Mena A., Hernandez M., Francisco E.C., Hagen F., Meis J.F., Colombo A.L.: First report of *Candida auris* in America: Clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J. Infect.* **73**, 369–374 (2016)
5. Cendejas-Bueno E., Kolecka A., Alastruey-Izquierdo A., Theelen B., Groenewald M., Kostrzewa M., Cuenca-Estrella M., Gómez-López A., Boekhout T.: Reclassification of the *Candida haemulonii* complex as *Candida haemulonii* (*C. haemulonii* Group I), *C. duobushaemulonii* sp. nov. (*C. haemulonii* Group II), and *C. haemulonii* var. *vulnera* var. nov.: Three multiresistant human pathogenic yeasts. *J. Clin. Microbiol.* **50**, 3641–3651 (2012)
6. Centers for Disease Control and Prevention. *Candida auris* Interim Recommendations for Healthcare Facilities and Laboratories., 08.12.2016, <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/recommendations.html> (20.12.2016)
7. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical Alert to U.S. Healthcare Facilities-June 2016 – Global Emergence of Invasive Infections Caused by the Multidrug-Resistant Yeast *Candida auris*. 24.06.2016, <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/candida-auris-alert.html> (20.12.2016)
8. Centers for Disease Control and Prevention: *Candida auris* Questions and Answers. 04.11.2016, <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/candida-auris-qanda.html> (20.12.2016)
9. Chang A., Neofytos D., Horn D.: Candidemia in the 21st century. *Future Microbiol.* **3**, 463–472 (2008)
10. Chatterjee S., Alampalli S.V., Nageshan R.K., Chettiar S.T., Joshi S., Tatu U.S.: Draft genome of a commonly misdiagnosed multidrug resistant pathogen *Candida auris*. *BMC Genomics*, **16**, 686 (2015)
11. Chowdhary A., Meis J. F. i wsp.: Multidrug-resistant endemic clonal strain of *Candida auris* in India. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **33**, 919–926 (2014)
12. Czekał T., Ciszewski M.: *Klebsiella pneumoniae* NDM – nowa superbakteria. *Med. Rodz.* **1**, 23–27 (2015)
13. De Almeida J. N., Bernard G. i wsp.: *Candida haemulonii* complex species, Brazil, January 2010–March 2015. *Emerg. Infect. Dis.* **22**, 561–563 (2016)
14. Emara M., Ahmad S., Khan Z., Joseph L., Al-obaid I., Purohit P., Bafna R.: *Candida auris* candidemia in Kuwait, 2014. *Emerg. Infect. Dis.* **21**, 1091–1092 (2015)

15. Enoch D.A., Yang H., Aliyu S.H., Micallef C.: The changing epidemiology of invasive fungal infections: new threats. *Int. J. Antimicrob. Ag.* **27**, 3–6 (2006)
16. Fan S., Zhou L., Wu D., Gao X., Pei E., Tianhou W., Yuwei G., Xianzhu X.: A novel highly pathogenic H5N8 avian influenza virus isolated from a wild duck in China. *Influenza Other Respi. Viruses*, **8**, 646–653 (2014)
17. Fauci A.S., Morens D.M.: Zika virus in the Americas – yet another arbovirus threat. *N. Engl. J. Med.* **363**, 1–3 (2010)
18. Ghosh A.K., Paul S., Sood P., Rudramurthy S.M., Rajbanshi A., Jillwin T.J., Chakrabarti A.: Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry for the rapid identification of yeasts causing bloodstream infections. *Clin. Microbiol. Infect.* **21**, 372–378 (2015)
19. Girard V., Mailler S., Chetry M., Vidal C., Durand G., Girard V., VanBelkum A., Colombo A.L., Hagen F., Meis J.F., Chowdhary A.: Identification and typing of the emerging pathogen *Candida auris* by matrix-assisted laser desorption ionisation time of flight mass spectrometry. *Mycoses*, **59**, 535–538 (2016)
20. Ilyicheva T., Abdurashitov M., Durymanov A., Suslopov I., Goncharova N., Kolosova N., Mikheev V., Ryzhikov A.: Herd immunity and fatal cases of influenza among the population exposed to poultry and wild birds in Russian Asia in 2013–2014. *J. Med. Virol.* **88**, 35–44 (2016)
21. Kathuria S., Singh P. K., Sharma C., Prakash A., Masih A., Kumar A., Meis J.F., Chowdhary A.: Multidrug-resistant *Candida auris* misidentified as *Candida haemulonii*: Characterization by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry and DNA sequencing and its antifungal susceptibility profile variability by Vitek 2, CLSI Broth Microdilution, and E-test method. *J. Clin. Microbiol.* **53**, 1823–1830 (2015)
22. Khillan V., Rathore N., Kathuria S., Chowdhary A.: A rare case of breakthrough fungal pericarditis due to fluconazole-resistant *Candida auris* in a patient with chronic liver disease. *JMM Case Reports*, **1**, 1–5 (2014)
23. Kim M., Ryang D.W. i wsp.: *Candida haemulonii* and closely related species at 5 university hospitals in Korea: identification, antifungal susceptibility, and clinical features. *Clin. Infect. Dis.* **48**, e57–61 (2009)
24. Kumar D., Banerjee T., Pratap C.B., Tilak R.: Itraconazole-resistant *Candida auris* with phospholipase, proteinase and hemolysin activity from a case of vulvovaginitis. *J. Infect. Dev. Ctries.* **9**, 435–437 (2015)
25. Kurtzman C. P., Fell J. W., Boekhout T.: Summary of species characteristics (w) The yeasts: a taxonomic study, Elsevier, 2011, s. 223–278
26. Lee W.G., Shin J.H., Uh Y., Kang M.G., Kim S.H., Park K.H., Jang H.: First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. *J. Clin. Microbiol.* **49**, 3139–3142 (2011)
27. Magobo R.E., Corcoran C., Seetharam S., Govender N.P.: *Candida auris* – associated candidemia, South Africa. *Emerg. Infect. Dis.* **20**, 1250–1251 (2014)
28. Marchlik W.D., Kurnatowski P.: Grzyby jako czynniki etiologiczne zakażeń szpitalnych. *Otolaryngologia*, **9**, 50–54 (2010)
29. Mimica M.J., Martino M.D.V., Pasternak J.: MALDI-TOF MS in the clinical microbiology laboratory. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* **49**, 256–259 (2013)
30. Mochon A.B., Garner O.B., Hindler J.A., Krogstad P., Ward K.W., Lewinski M.A., Rasheed J.K., Anderson K.F., Limbago B.M., Humphries R.M.: New Delhi metallo- β -lactamase (NDM-1)-producing *Klebsiella pneumoniae*: Case report and laboratory detection strategies. *J. Clin. Microbiol.* **49**, 1667–1670 (2011)
31. Nigar I., Tarafder S., Razzak Khan R., Ahmed S.M.A., Abu Saleh A.: Species identification of *Candida* isolated from clinical specimens in a tertiary care hospital. **9**, 20–25 (2016)
32. Oh B.J., Shin J.H., Kim M.N., Sung H., Lee K., Joo M.J., Shin M.G., Suh S.P., Ryang D.W.: Biofilm formation and genotyping of *Candida haemulonii*, *Candida pseudohaemulonii*, and a proposed new species (*Candida auris*) isolates from Korea. *Med. Mycol.* **49**, 98–102 (2011)
33. Prakash A., Sharma C., Singh A., Kumar Singh P., Kumar A., Hagen F., Govender N. P., Colombo A.L., Meis J.F., Chowdhary A.: Evidence of genotypic diversity among *Candida auris* isolates by multilocus sequence typing, matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry and amplified fragment length polymorphism. *Clin. Microbiol. Infect.* **22**, e1–9 (2016)
34. Public Health England, Research and analysis – HPR. *Candida auris* identified in England., 01.07.2016, <http://www.gov.uk/government/publications/candida-auris-emergence-in-england/candida-auris-identified-in-england> (20.12.2016)
35. Saluja P., Prasad G.S.: *Candida rueliae* sp. nov. a novel yeast species isolated from flowers of *Ruellia* sp. (*Acanthaceae*). *FEMS Yeast Res.* **8**, 660–666 (2008)
36. Satoh K., Makimura K., Hasumi Y., Nishiyama Y., Uchida K., Yamaguchi H.: *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol. Immunol.* **53**, 41–44 (2009)
37. Sharma C., Kumar N., Meis J.F., Pandey R., Chowdhary A.: Draft genome sequence of a fluconazole-resistant *Candida auris* strain from a candidemia patient in India. *Genome Announc.* **3**, e00722–715 (2015)
38. Sharma C., Kumar N., Pandey R., Meis J.F., Chowdhary A.: Whole genome sequencing of emerging multidrug resistant *Candida auris* isolates in India demonstrates low genetic variation. *New Microbes New Infect.* **13**, 77–82 (2016)
39. Spengler J.R., Ervin E.D., Towner J.S., Rollin P.E., Nichol S.T.: Perspectives on West Africa Ebola virus disease outbreak, 2013–2016. *Emerg. Infect. Dis.* **22**, 956–963 (2016)
40. Staniszewska M., Bondaryk M., Kowalska M., Magda U., Łuka M., Ochal Z., Kurzątkowski W.: Patogeneza i leczenie zakażeń *Candida* spp. *Post. Mikrobiol.* **53**, 229–240 (2014)
41. Traboulsi R., Ghannoum M.A.: Antifungal therapy, CRC Press Book, 2009, s. 278–292
42. Ullmann A.J., Cuenca-Estrella M. i wsp.: ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin. Microbiol. Infect.* **18**, 53–67 (2012)
43. Vallabhaneni S., Mody R.K., Walker T., Chiller T.: The global burden of fungal diseases. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **30**, 1–11 (2016)
44. Wu J., Liu L., Wang G., Lu J.: One Health in China. *Infect. Ecol. Epidemiol.* **1**, 1–8 (2016)
45. “Zombie” anthrax outbreak in Siberia: How does it kill? 02.08.2016, <http://www.livescience.com/55621-zombie-anthrax-kills-in-siberia.html> (20.12.2016)