



Παθογένεια Μυκητιάσεων Αντιμυκητιασικά φάρμακα

Αριστέα Βελεγράκη
Επικ. Καθηγήτρια
Ιατρική Σχολή



Απλουστευμένη κατάταξη μυκήτων κατά Φύλο και ενδεικτικοί διαγνωστικοί χαρακτήρες εκπροσώπων τους με κλινική σημασία

Βασίλειο Μύκητες

Χρωμο-
μύκητες

Φύλο

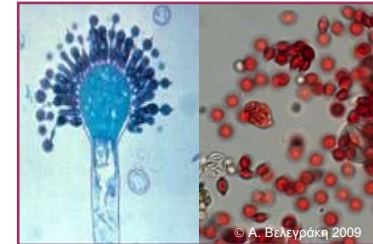
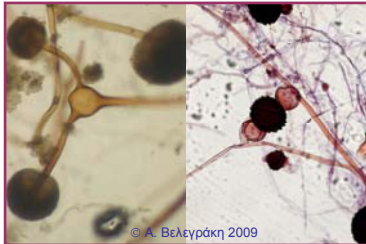
Ζυγομύκητες

Βασιδιομύκητες

Ασκομύκητες

Δευτερομύκητες

Ωομύκητες



Κλάση:
Mucorales.
Γένος: *Mucor*

Κλάση:
Mucorales.
Παραγωγή
ζυγοσπορίου

Κλάση:
Tremellales.
Τελειόμορφο: ¹

Κλάση:
Tremellales.
Ανάμορφο: ²
Σύμπλεγμα
Cryptococcus
neoformans

Κλάση:
Pezizales.
Ασκοσπόρια
εντός ασκών.

Κλάση:
Pleosporales.
Γένος: *Stemphylium*
Από αέρα
ΜΕΘ

Κλάση:
Eurotiales.
Ανάμορφο: *Aspergillus*
nidulans
Κονιδιοφόρος
& κυστίδιο

Κλάση:
Eurotiales.
Τελειόμορφο: *Emericella*
nidulans.
Ασκώματα
& κύτταρα
Hülle

Κλάση:
Hetero-
kontophyta.
Γένος: *Pythium*
Ζωοσπόρια,
Γαμεταγγεία &
ωοσπόρια

1. Τελειόμορφο στάδιο: εγγενής αναπαραγωγή στη φύση ή στο εργαστήριο.
2. Ανάμορφο στάδιο: αγενής αναπαραγωγή. Οι ανάμορφοι μύκητες απομονώνονται κυρίως από κλινικά υλικά.



Ιατρική Κατάταξη μυκήτων

- Ζυμομύκητες (Παθογόνα είδη: π.χ *Candida*, *Saccharomyces*, *Cryptococcus* spp.)
- Νηματοειδείς ή μυκηλιακοί μύκητες (Παθογόνα είδη: π.χ *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium/Pseudallescheria* spp., Ζυγομύκητες, Μαύροι μύκητες)
- Δίμορφοι μύκητες (Ευθύνονται για ενδημικές μυκητιάσεις και είναι πρωτοπαθώς παθογόνοι μύκητες: π.χ *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Blastomyces* spp.) – Στην Ελλάδα δεν ενδημούν, εισάγονται όμως από ταξιδιώτες στη Β. Αμερική, Ν. Αμερική, Αφρική και ΝΑ Ασία).

Οι μύκητες προσβάλλουν κυρίως ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (ασθενείς με αιματολογική κακοήθεια, με μεταμόσχευση μυελού των οστών ή συμπαγή όργανα, ασθενείς με HIV/AIDS).

Οι μύκητες που κατατάσσονται στους ενδημικούς είναι πρωτοπαθώς παθογόνοι

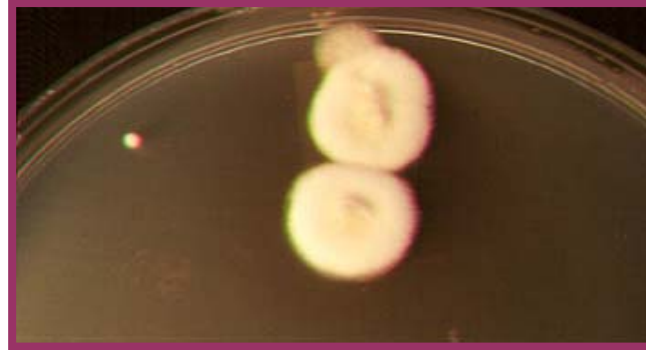


Στοιχεία Μορφολογίας: Ζυμομύκητες

Μονοκυττάριοι οργανισμοί

Μακροσκοπική μορφολογία:

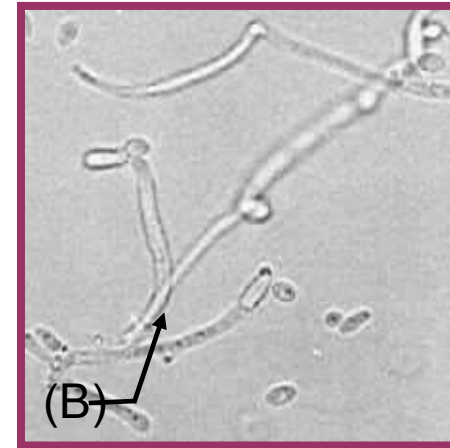
Λείες αποικίες (μοιάζουν με των βακτηρίων)



Μικροσκοπική μορφολογία:

Οβάλ ή σφαιρικά βλαστοκύτταρα (A)
(Διαμ: 3-15 μm)

Πολλαπλασιάζονται με εκβλάστηση (A) ή διχοτόμηση, ενίοτε δε και με μίτωση
Παράγουν ψευδοϋφές (B)



(A)

(B)



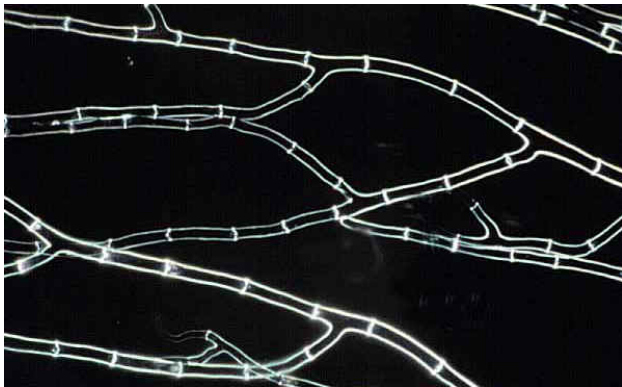
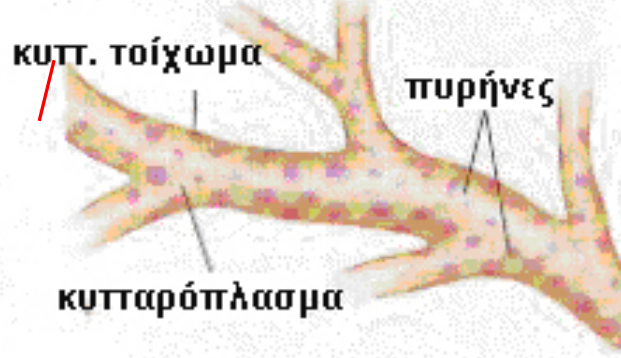
Στοιχεία Μορφολογίας: Νηματοιειδείς μύκητες

Κοινοκυττάρια υφές

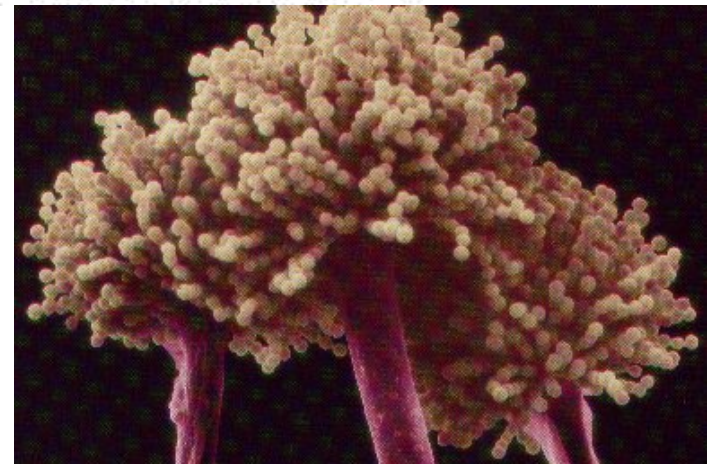
Υφές με εγκάρσια διαφράγματα



Υφές χωρίς διαφράγματα



Υφές με εγκάρσια διαφράγματα.
Το σύνολο των υφών ενός μύκητα ονομάζεται μυκήλιο



πχ. οι Ασπέργιλλοι παράγουν σπόρια (κονίδια).



Αδρή κατάταξη Μυκητιάσεων

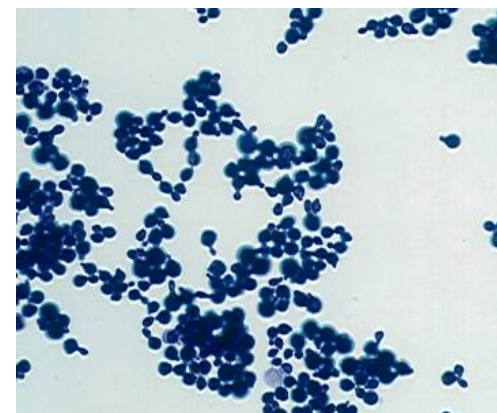
- **Επιπολής** (Τρίχες, Δέρμα, νύχια – (πικοιλόχρους πιτυρίαση, δερματοφυτίαση)
- **Υποδόριες** (χρωμοβλαστομυκητίαση, μυκητιακό μυκήτωμα, εντομοφθορομυκητίαση, φαιοϋφομυκητίαση, σποροτρίχωση, υποδόρια ζυγομυκητίαση, ρινοσποριδίαση, λοβομυκητίαση)
- **Ενδημικές** (Δίμορφοι μύκητες- ιστοπλάσμωση, κοκκιδιομυκητίαση, βλαστομυκητίαση)
- **Ευκαιριακές** (καντιντίαση, ασπεργίλλωση, φουζαρίωση, συστηματική ζυγομυκητίαση και άλλες σπάνιες μυκητιάσεις)



Επιπολής Μυκητίαση. Pityriasis versicolor

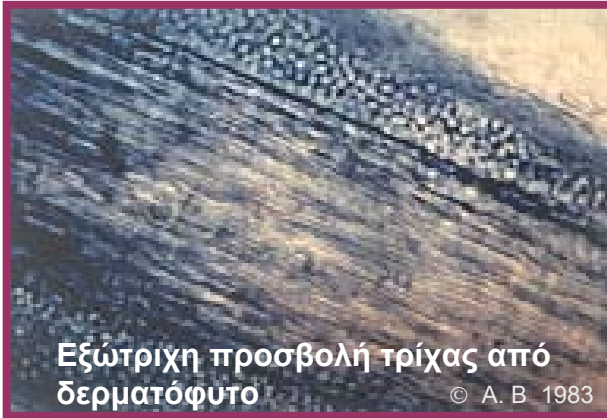


Αιτιολογικοί παράγοντες: Ζυμομύκητες του
Γένους *Malassezia*





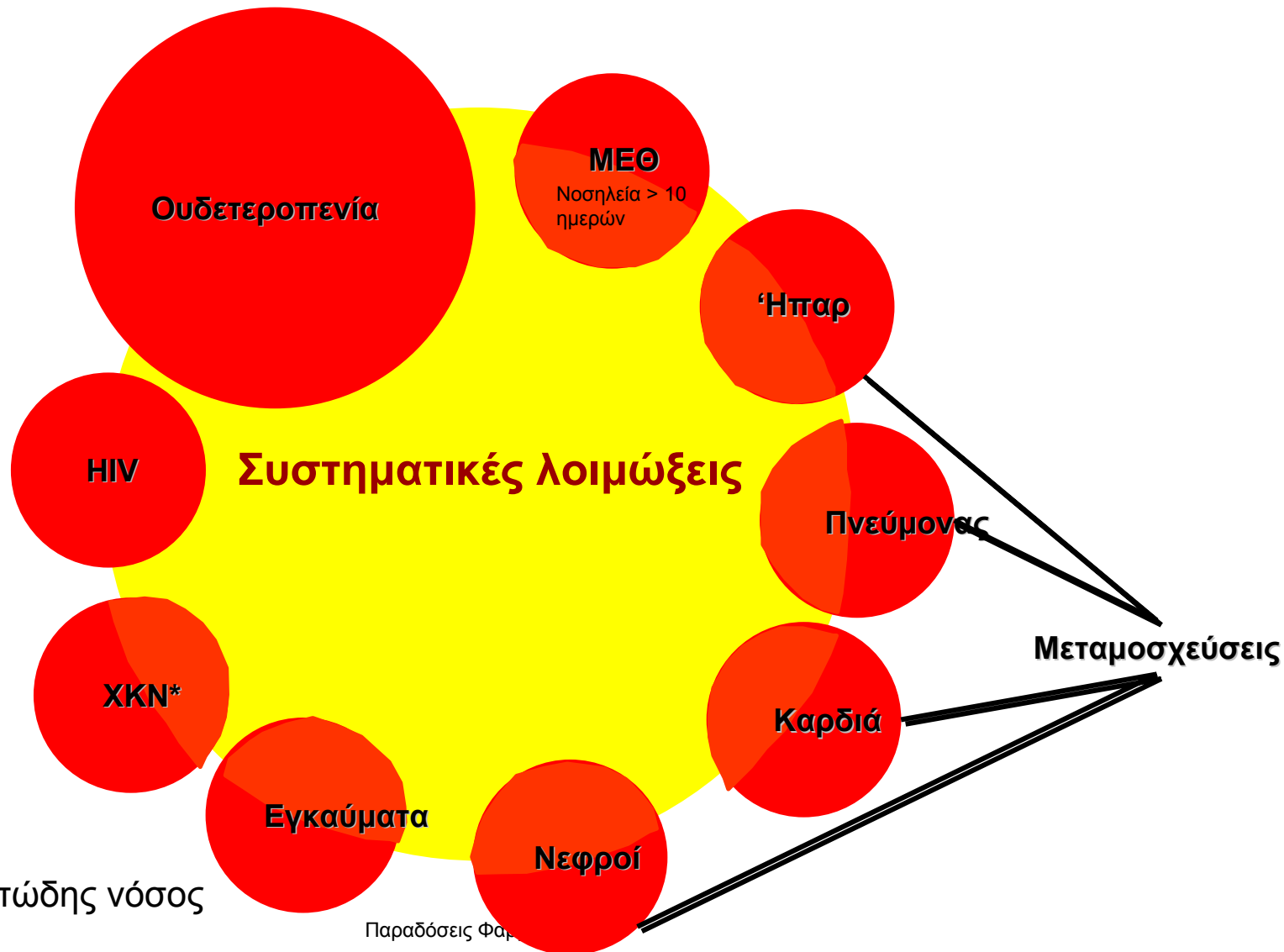
Επιπολής Μυκητιάσεις. Δερματοφυτίες και ονυχομυκητιάσεις



Τα δερματούφυτα προκαλούν βλάβες στο τριχωτό της κεφαλής, στο σώμα, στα πέλματα και στα νύχια χεριών και ποδών.



Ομάδες υψηλού κινδύνου για ευκαιριακές μυκητιάσεις



* Χρόνια κοκκιωματώδης νόσος



Καντιντίαση

- Το τρίτο συχνότερο παθογόνο που απομονώνεται από αιμοκαλλιέργειες στις ΗΠΑ¹ και το 4^ο στην Ελλάδα.
- Η συχνότητα μυκητιακής σήψης αυξήθηκε κατά **207%** μεταξύ 1979-2000².
- Το δεύτερο αίτιο θανάτου σε παιδιά (**13%**³).
- Η θνητότητα σε ενήλικες υπολογίζεται σε **30%**.

1 Wisplinghoff, *PIDJ* 2003

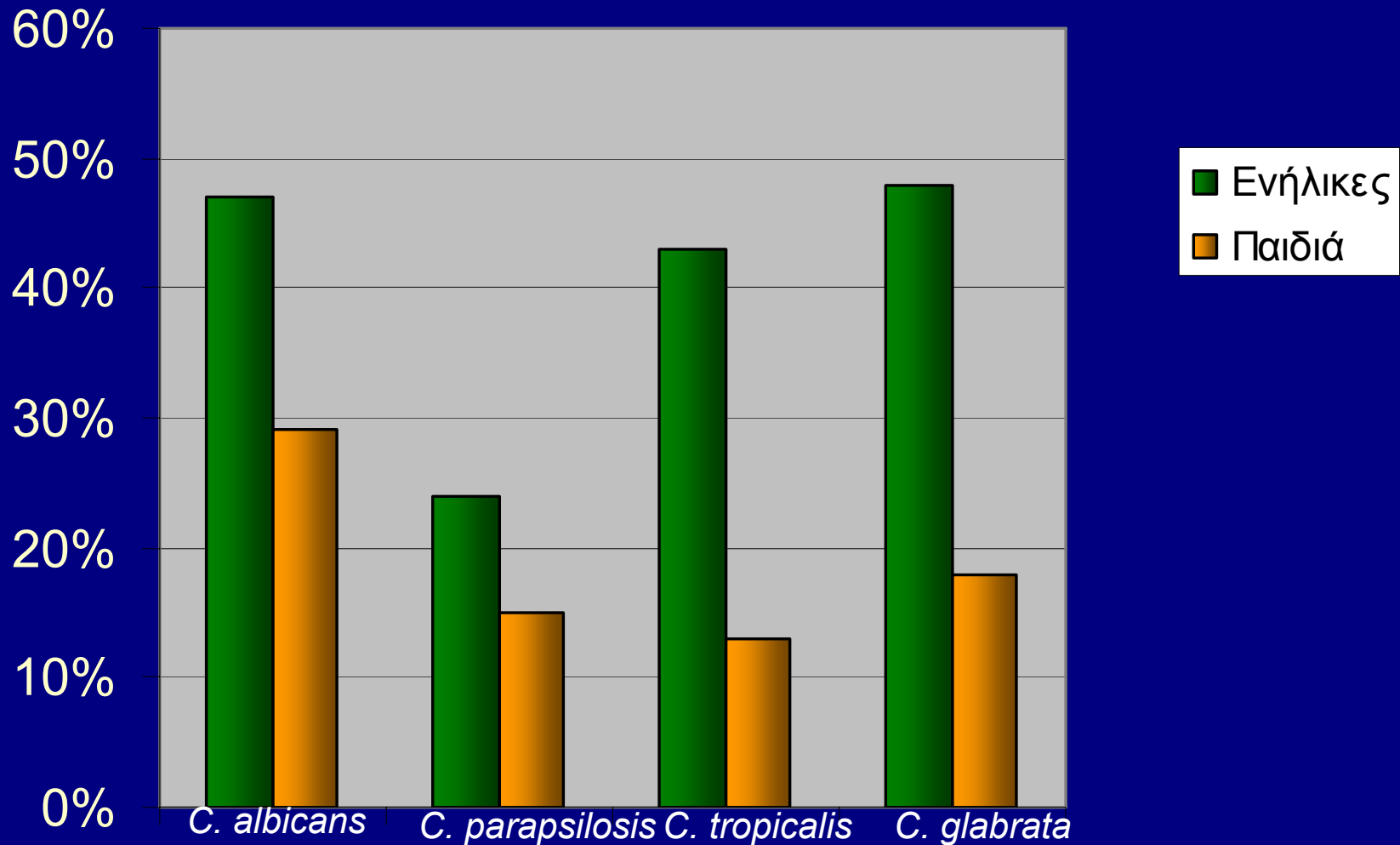
2 Martin, *NEJM* 2003

3 Watson, *AJRCCM* 2003

Ποσοστό θνητότητας ανά είδος *Candida*

Ενήλικες ασθενείς (N=1447)

Παιδιατρικοί ασθενείς (N=144)



Διαφάνεια ευγενική προσφορά Prof. T. Zaoutis & P. Pappas

Pappas PG, et al. *Clin Infect Dis*. 2003;37:634-643.



Κρυπτοκόκκωση στην Ελλάδα: 62% των περιστατικών εντοπίζονται σε ασθενείς με HIV/AIDS



Αποικία σε άγαρ Staib

(απομόνωση από καλλιέργεια αίματος)

Το χαρακτηριστικό γνώρισμα της αποικίας σε άγαρ Staib είναι η παραγωγή μελανίνης

Μικροσκοπική εικόνα *Cryptococcus* sp. σε εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Διακρίνεται το έλυτρο.



*Εκτός από συστηματικές λοιμώξεις όπως πνευμονική κρυπτοκόκκωση, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα ή σηψαιμία, είδη του γένους *Cryptococcus* ευθύνονται και για δερματικές βλάβες ανοσοκατασταλμένων ασθενών*

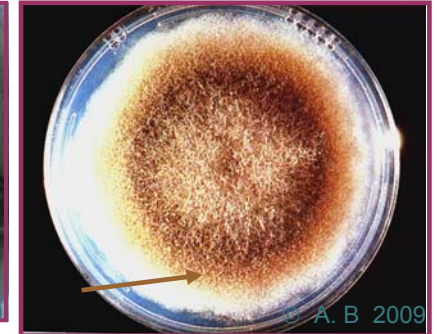


Νηματοειδείς ή Μυκηλιακοί μύκητες

Μακροσκοπική μορφολογία:

Επιφάνεια βαμβακοειδής, κοκκιώδης, βελουδοειδής.

Παραγωγή χρωστικής



Μικροσκοπική μορφολογία:

Υφές διαμέτρου 2-10 μm

Παράγονται σπόρια.

Κονίδια: Δευτερομύκητες (A)

Σποραγγειοσπόρια: Ζυγομύκητες (B)



A



B

Aspegillus sp. (Δευτερομύκητες)
Μικροσκόπηση με φθορίζουσα χρωστική (calcofluor white).

Rhizopus sp. (Ζυγομύκητες)
Μικροσκόπηση με γαλακτοφαινόλη.



Κατάταξη συχνότερων νόσων από Ασπέργιλλο

Κοινές ασπεργιλλώσεις:

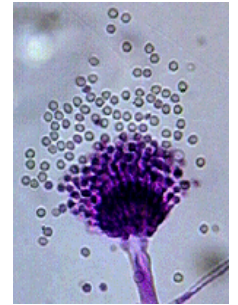
1. Αλλεργική (ασθενείς με άσθμα, κυστική ίνωση και ιγμορίτιδα).
2. Οξεία εν τω βάθει ή συστηματική ασπεργίλλωση (ασθενείς με ανοσοκαταστολή).
3. Διάσπαρτη συστηματική ασπεργίλλωση
4. Κερατίτις (κατόπιν ενοφθαλμισμού με τα χέρια ή με φακούς επαφής ή τραυματισμό του οφθαλμού)

**Κερατίτις από
Ασπέργιλλο**





Πηγές λοίμωξης από Ασπέργιλλο



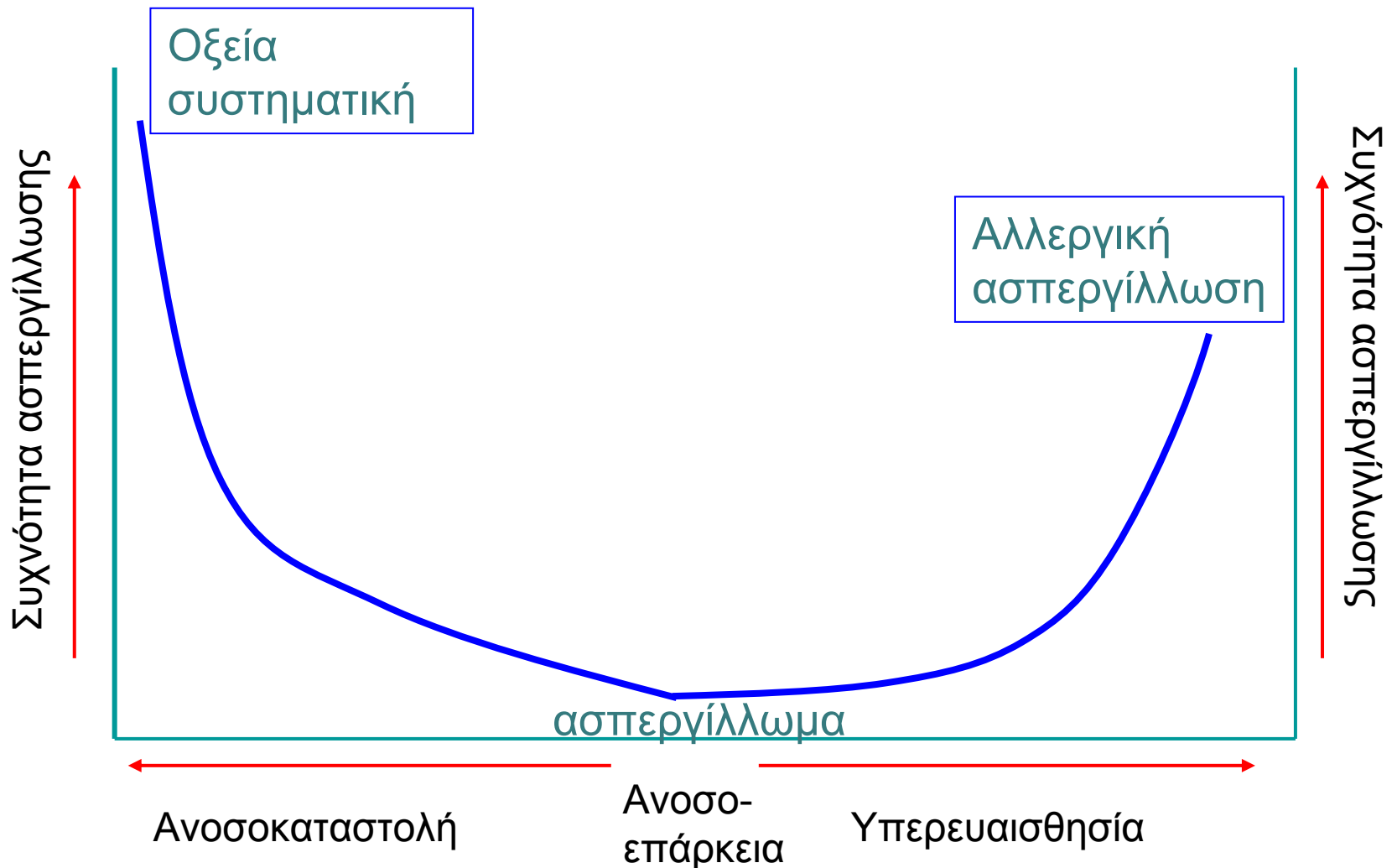
Κονιδιοφόρος,
κυστίδιο &
κονίδια
Aspergillus sp.

Είδη *Aspergillus* βρίσκονται σε:

- Χώμα
- Αέρα (εισπνοή κονιδίων)
- Νερό / Δοχεία, δεξαμενές ύδατος (ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑ)
- Τροφές
- Αποσυντιθέμενη οργανική ύλη και κοπριά
- Πυρίμαχα υλικά
- Στρώματα και μαξιλάρια
- Συστήματα εξαερισμού και κλιματιστικές συσκευές
- Ανεμιστήρες υπολογιστών

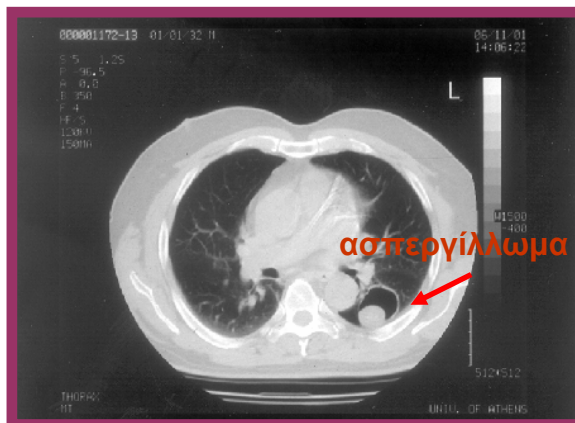
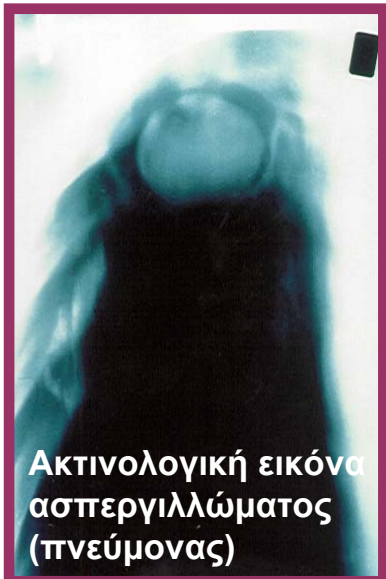


Λοιμώξεις από *Aspergillus* spp.





Παθογόνος δράση *Aspergillus* spp.



Αξονική τομογραφία πνεύμονος





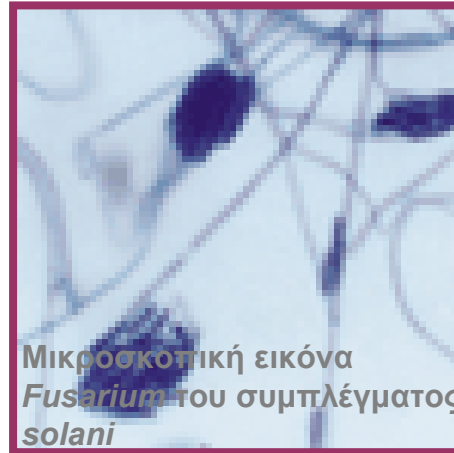
Μυκοτοξίνες *Aspergillus* spp.

- Οι μυκοτοξίνες είναι χημικά μεταβολικά προϊόντα των μυκήτων που προκαλούν νόσο στον άνθρωπο και τα ζώα και επιμολύνουν δημητριακά και ξηρούς καρπούς.
- Επανειλημμένη κατανάλωση αφλατοξινών από τον άνθρωπο έχει συσχετιστεί με καρκίνο του ήπατος.
- Οι αφλατοξίνες παράγονται κυρίως από τους *Aspergillus parasiticus* and *A. flavus* και συχνά δημιουργούν διεθνή προβλήματα δημόσιας υγείας.

Περισσότερα στον σύνδεσμο: <http://www.fao.org/agrippa/publications/4DMellonew-05.htm>

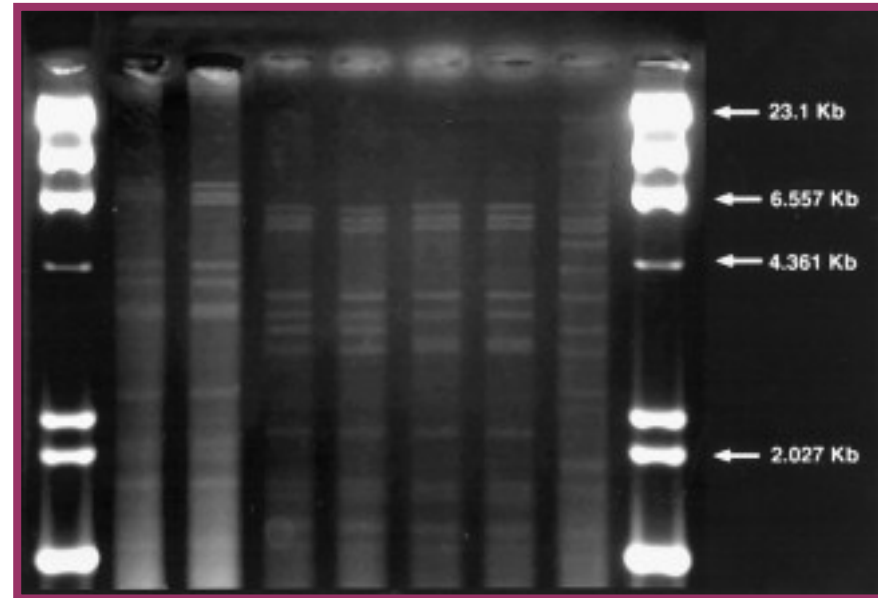


Παθογόνος δράση *Fusarium* spp.

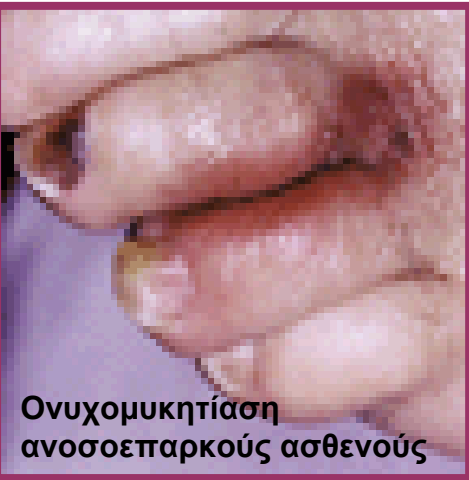


Μικροσκοπική εικόνα *Fusarium* του συμπλέγματος *solani*

Μοριακή ταυτοποίηση ειδών *Fusarium* spp.



Η αναγνώριση του απομονωθέντος είδους γίνεται και μετά από ενίσχυση της περιοχής ITS (rDNA) με PCR και ενδονουκλεολυτική πέψη (με περιοριστικές ενδονουκλεάσες) του προϊόντος ενίσχυσης.



Ονυχομυκητίαση ανοσοεπαρκούς ασθενούς



Νεκρωτική βλάβη διαβητικού ασθενούς



Έλκος διαβητικού ασθενούς

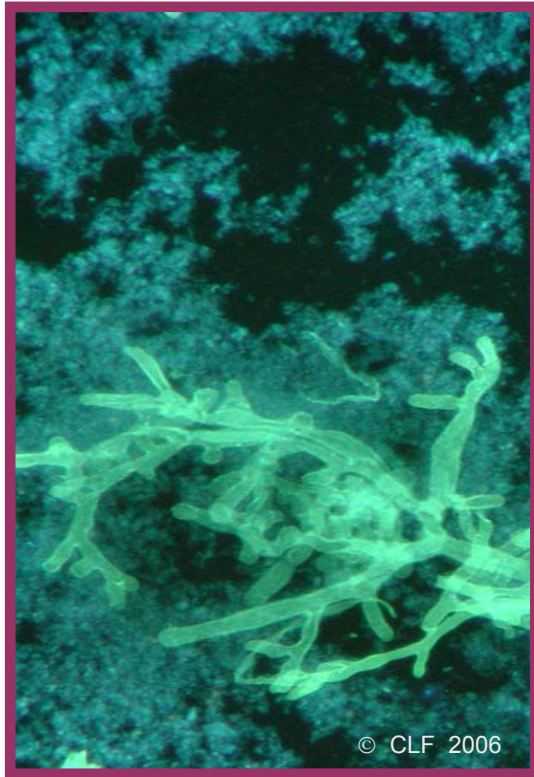


Παθογόνος δράση Ζυγομυκήτων

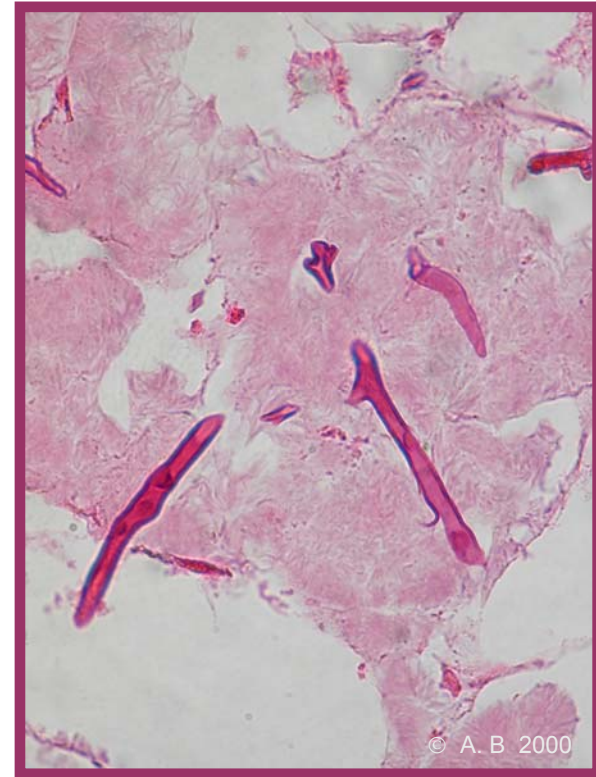
- Προδιαθεσικοί παράγοντες ζυγομυκητίασης αποτελούν: ο ο μη-ελεγχόμενος διαβήτης, η υπεργλυκαιμία, αιματολογικές κακοήθειες, λέμφωμα, η μεταμόσχευση νεφρού και η ακόλουθη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Προσβάλλουν κυρίως την υπερώα, τα παραρίνια και τους πνεύμονες μετά την εισπνοή και εγκατάσταση των σποραγγειοσπορίων. Ανάλογα με την εντόπιση οι ζυγομυκητιάσεις κατατάσσονται σε:
 1. Ρινοεγκεφαλικές
 2. Πνευμονικές
 3. Γαστρεντερικές
 4. Δερματικές
 5. Διάσπαρτες και
 6. Ζυγομυκητιάσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)



Ζυγομυκητιάσεις



Κοινοκυττάρια υφές σε πτύελα διαβητικού ασθενούς. Άμεσο παρασκεύασμα με φθορίζουσα χρωστική



Κοινοκυττάρια υφές σε ιστολογικό παρασκεύασμα δέρματος πολυτραυματία (ανοσοεπαρκής ασθενής).



Ενδημικές μυκητιάσεις

- Κοκκιδιοϊδομυκητίαση
(ασυμπτωματική, οξεία πνευμονική, χρόνια πνευμονική, αρθρώσεων και οστών, συστηματική)
- Ιστοπλάσμωση
(ασυμπτωματική, δερματική, οξεία ή χρόνια πνευμονική, περικαρδίτιδα, συστηματική)
- Παρακοκκιδιοϊδομυκητίαση
(ασυμπτωματική, βλεννογόνων, πνευμονική, δερματική, συστηματική)

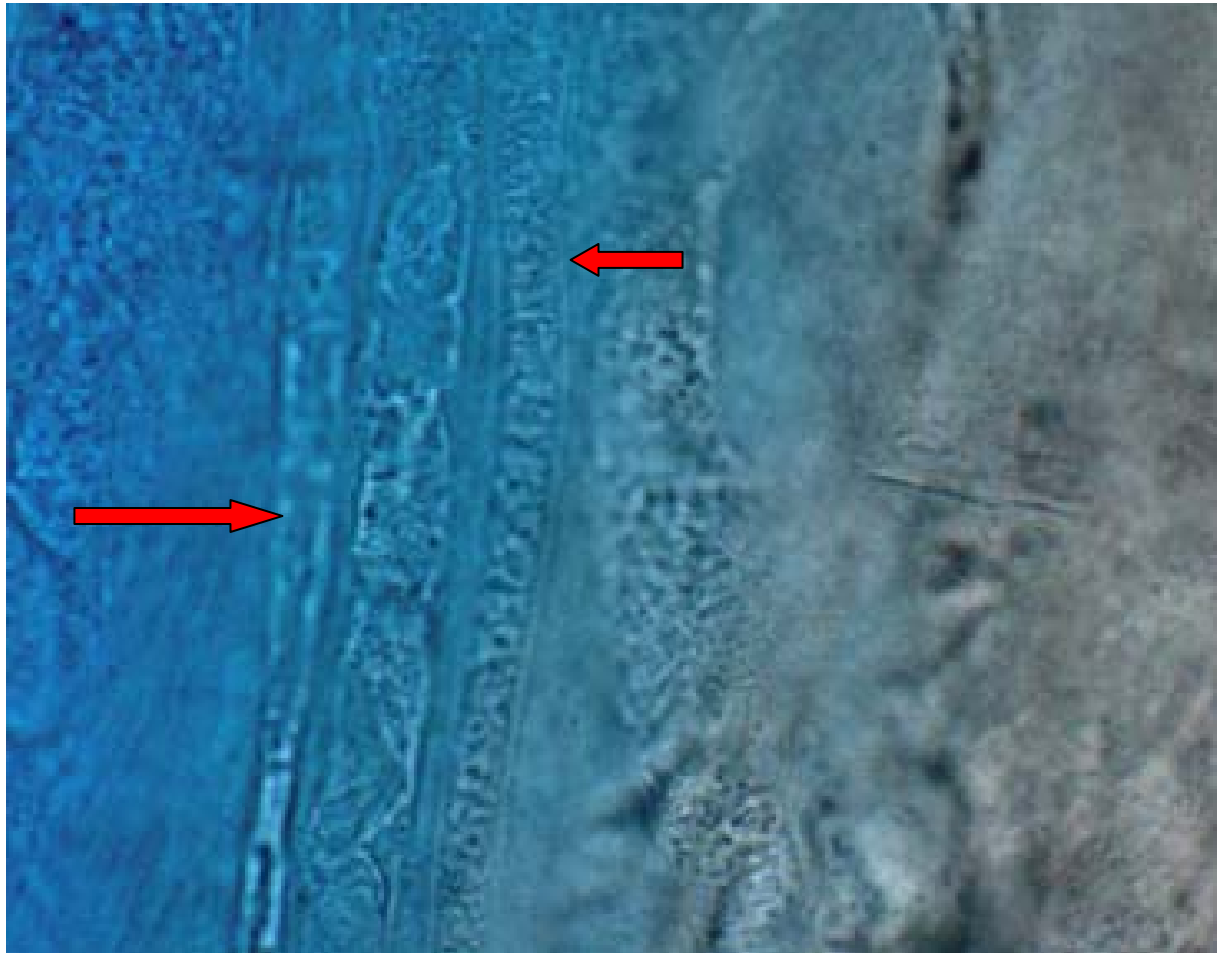




(1) Ιστολογικό παρασκεύασμα βλαβών ιγμορίου ασθενούς με μη ελεγχόμενο διαβήτη.

Οι υφές (βέλη) που διακρίνονται είναι:

(α) ψευδοϋφές (β) κοινοκυττάριας (γ) με εγκάρσια διαφραγμάτια



Η απάντηση στην τελευταία διαφάνεια



(2) Πώς ονομάζεται η μυκητίαση;

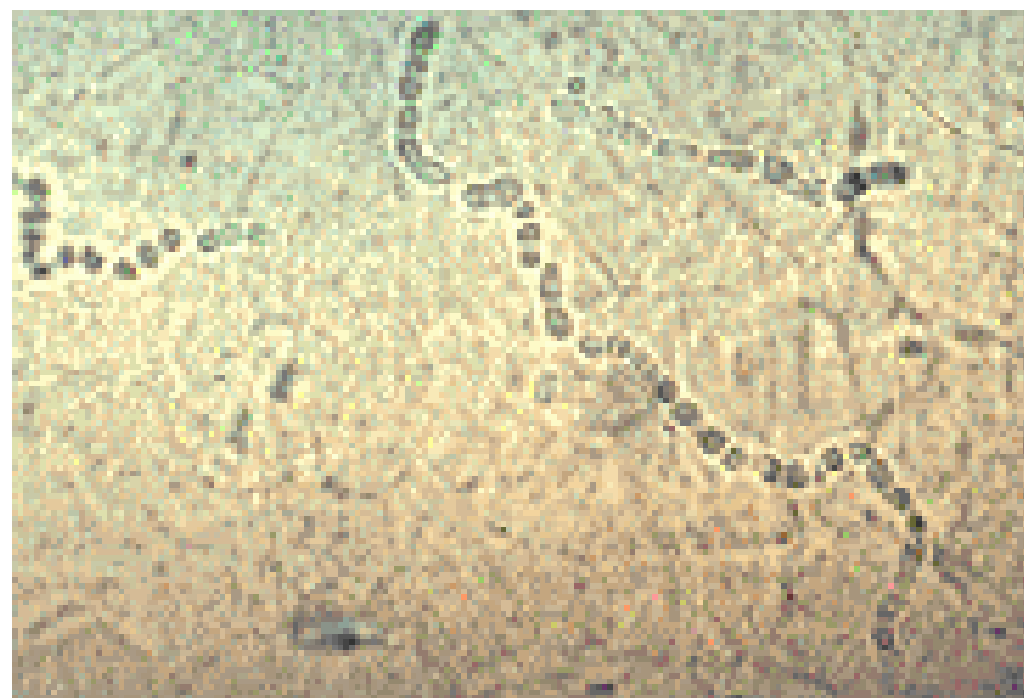


- (α) δερματοφυτία
- (β) επιπολής μυκητίαση
- (γ) ονυχομυκητίαση

Η απάντηση στην τελευταία διαφάνεια



(3) Αναγνωρίστε τον τύπο των υφών στο παρασκεύασμα ρινισμάτων ονύχων



- (α) ψευδοϋφές
- (β) κοινοκυττάριας
- (γ) αληθείς υφές με εγκάρσια διαφράγματα

Η απάντηση στην τελευταία διαφάνεια



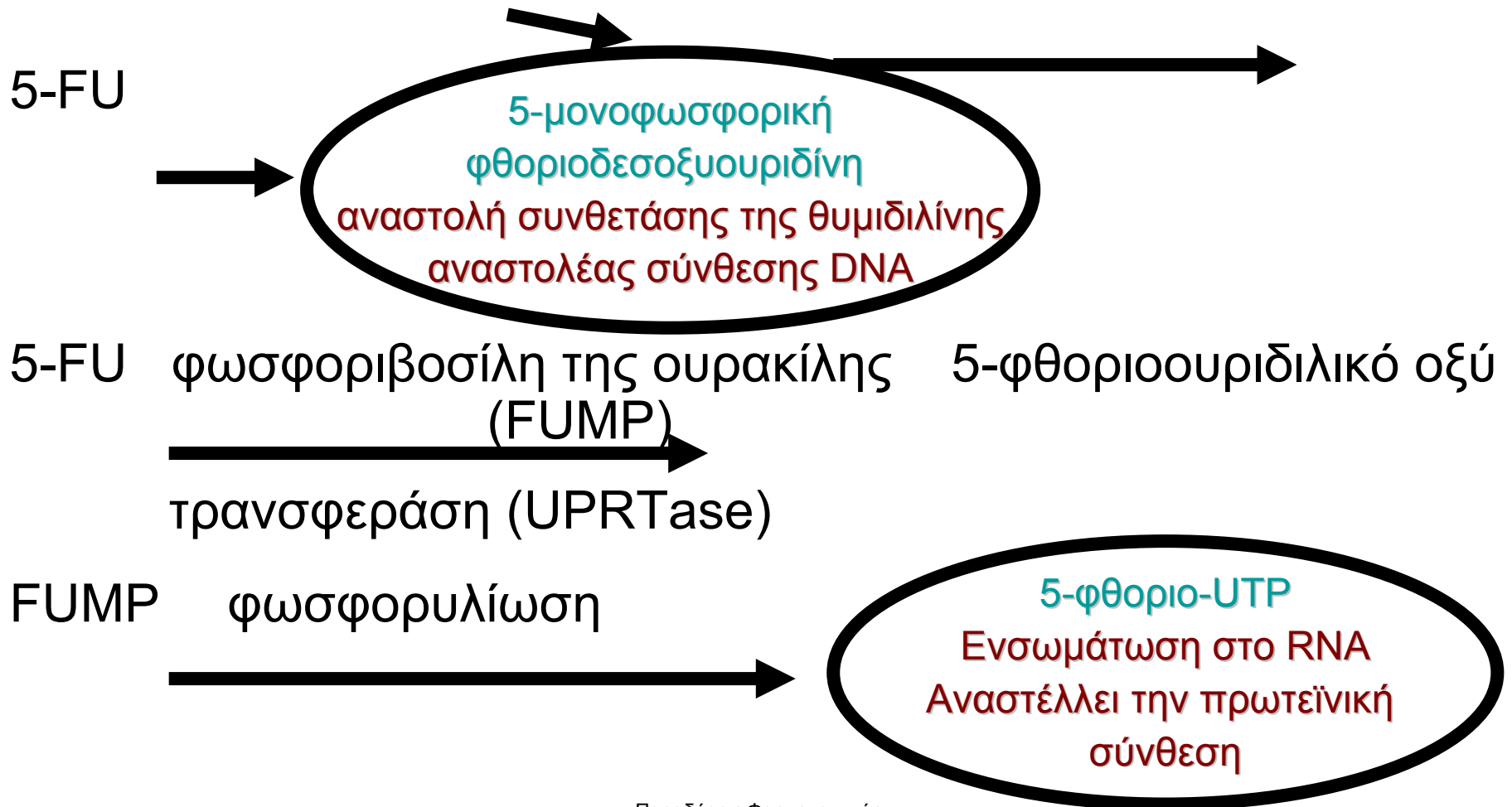
Κατάταξη αντιμυκητιασικών φαρμάκων σύμφωνα με τη χημική δομή τους

- **Πολυένια**
Amphotericin B, nystatin
- **Αζόλες**
Ιμιδαζόλες: Ketoconazole..
Τριαζόλες: Fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, ravuconazole
- **Αλλυλαμίνες**
Terbinafine, butenafine
- **Μορφολίνες**
Amorolfine
- **Φθοριωμένες πυριμιδίνες**
Flucytosine
- **Εχινοκανδίνες**
Caspofungin, anidulafungin, micafungin
- **Πεπτίδια-νουκλεοσίδια**
Nikkomycin Z
- **Παράγωγα τετραϋδροφουράνης**
Sordarins, azasordarins
- **Άλλα**
Griseofulvin



Flucitosine (5-fluorocytosine)

Περμεάση κυττοσίνης 5-FC αποαμινάση κυττοσίνης 5-FU





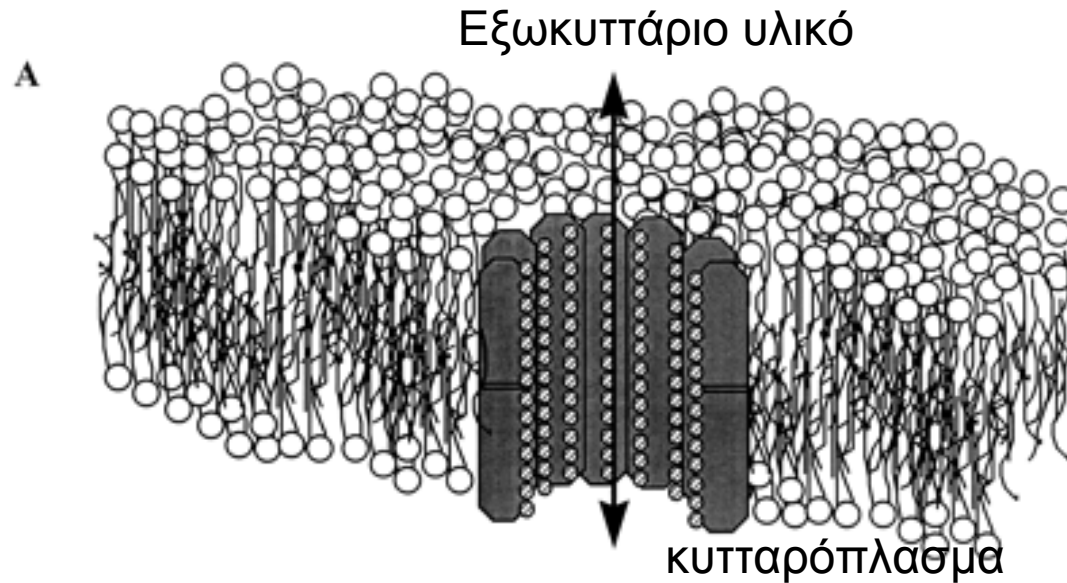
Αντοχή στη Flucytosine

- **Πρωτογενής** μη - *C. albicans*
C. neoformans
Aspergillus (υψηλότερη)
- **ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ** *C. albicans*
C. neoformans

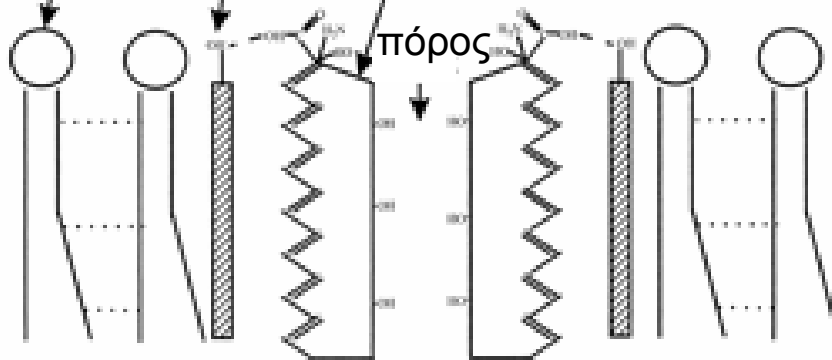
❁ Η δευτερογενής αντοχή ακολουθεί τη μονοθεραπεία με flucytosine.



Η αμφοτερικίνη Β προκαλεί πόρους στη μυκητιακή μεμβράνη



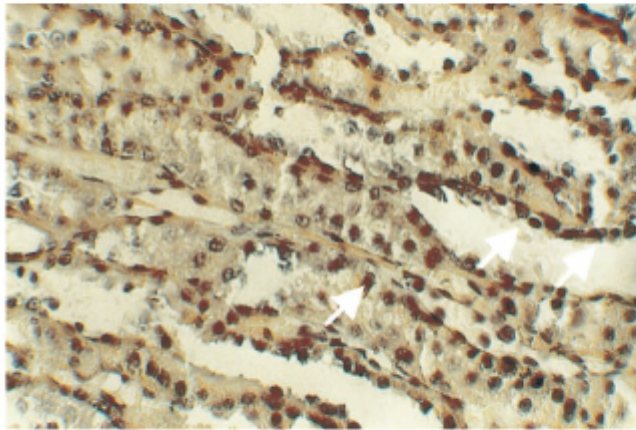
Φωσφολιπίδιο χοληστρόλη αμφοτερικίνη Β





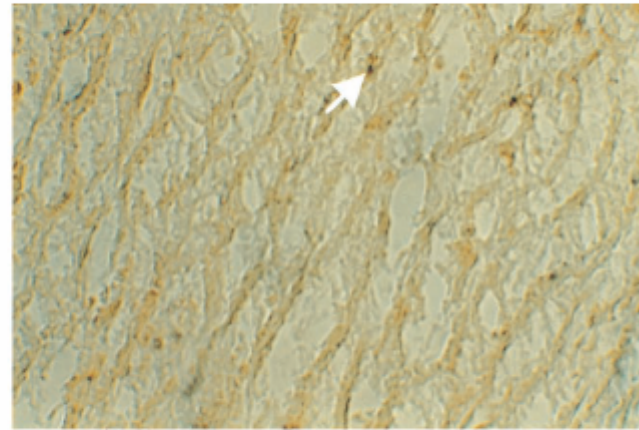
Η αμφοτερικίνη Β προκαλεί νεφροτοξικότητα μέσω απόπτωσης

Σωληνοειδή επιθηλιακά κύτταρα



AmB

5 mg / kg



**AmB
rhIGF-1**

**5 mg / kg
4 mg / kg**

Antimicrob Agents Chemother
45:679-685

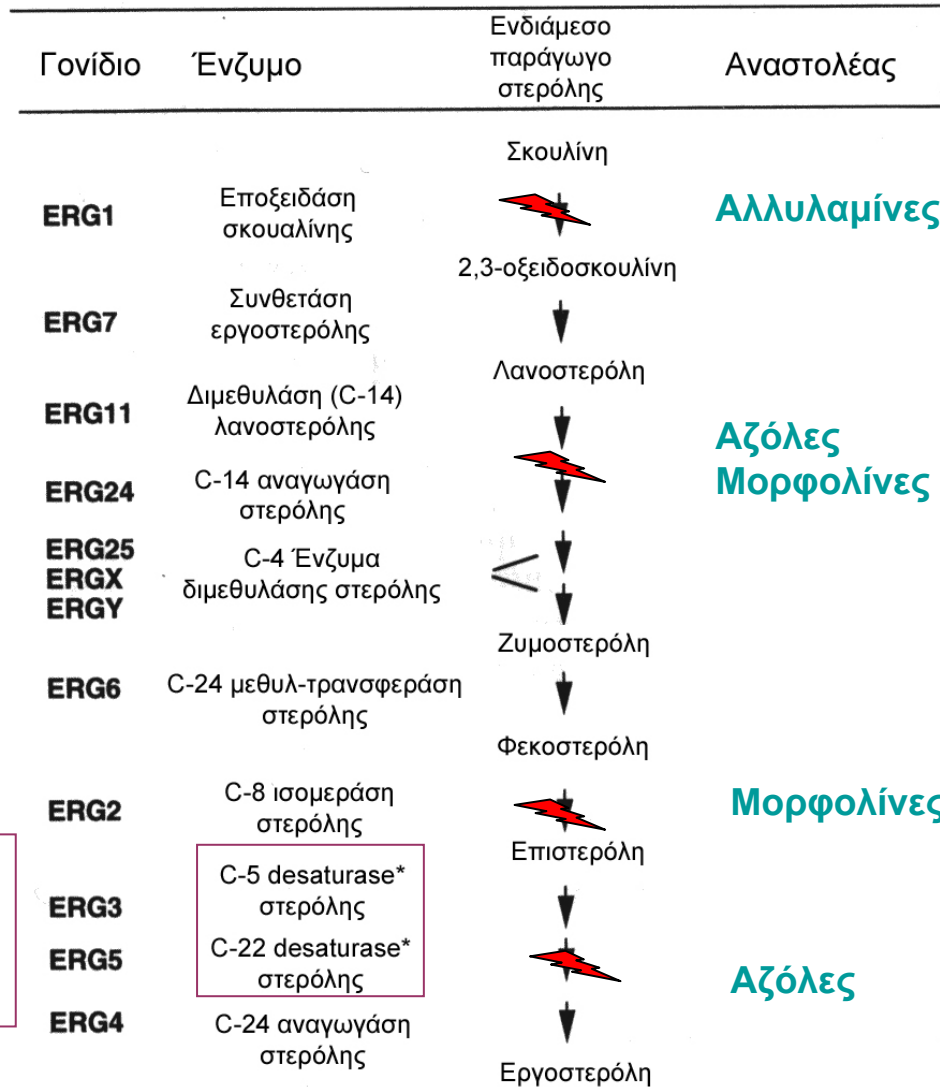


Μηχανισμοί αντοχής στην αμφοτερικίνη Β

- Μειωμένη παραγωγή εργοστερόλης (βλάβη στα γονίδια ERG2 ή ERG3)
- Μεταβολές στην περιεκτικότητα εργοστερόλης (fecosterol, episterol: μειώνουν τη συγγένεια προς το φάρμακο)
- Μεταβολές στο λόγο εργοστερόλης/φωσφολιπιδίων
- Δομικές αλλαγές στην εργοστερόλη
- Σταθερή φάση ανάπτυξης
- Προηγούμενη θεραπεία με αζόλες (;)



Οι αζόλες, αλλουλαμίνες (τερβιναφίνη™) & μορφολίνες (Ioceryl™) αναστέλλουν ειδικά ένζυμα της οδού βιοσύνθεσης της εργοστερόλης

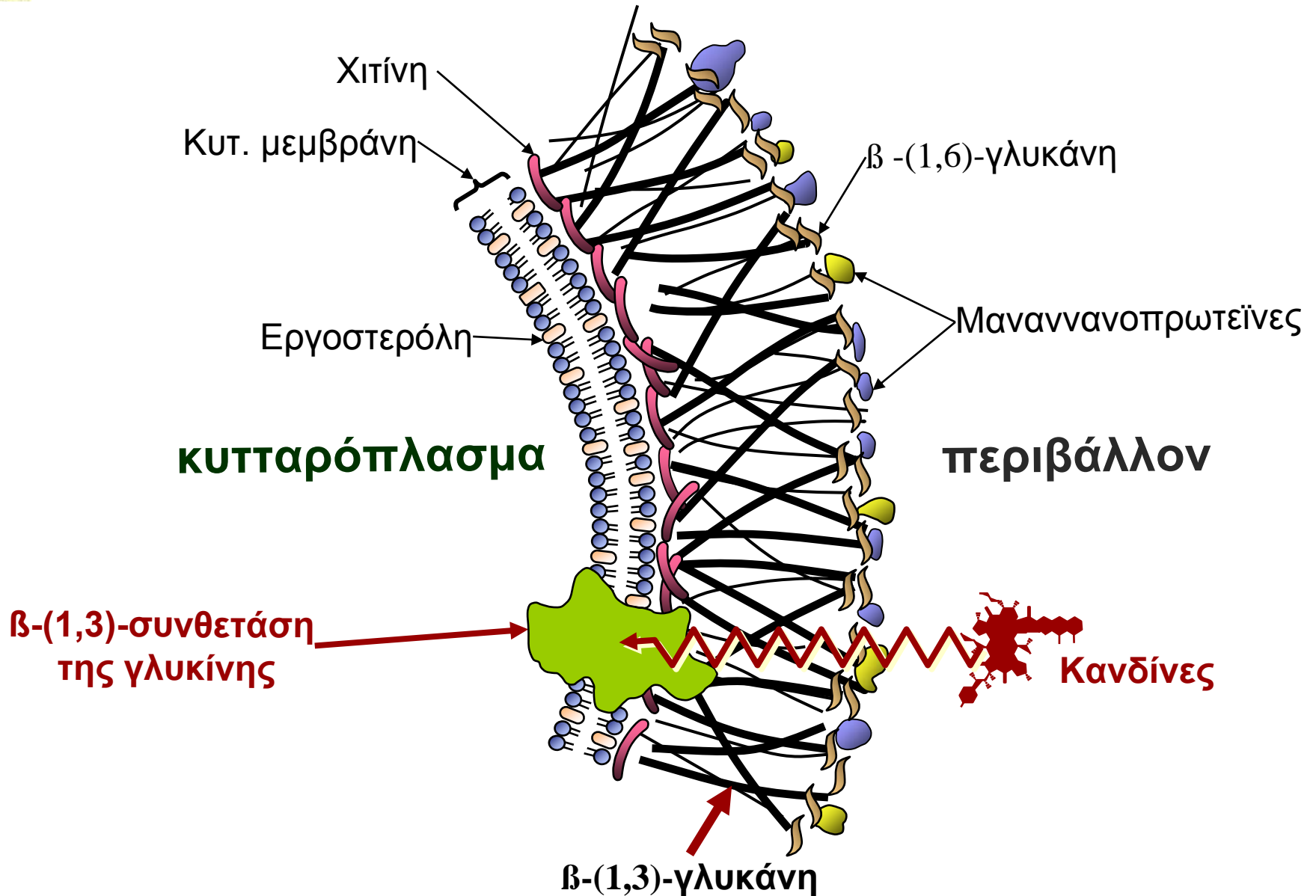


* Αφαιρούνται 2 άτομα υδρογόνου και δημιουργούνται διπλοί δεσμοί άνθρακα με άνθρακα

C-5 desaturase* στερόλης
C-22 desaturase* στερόλης

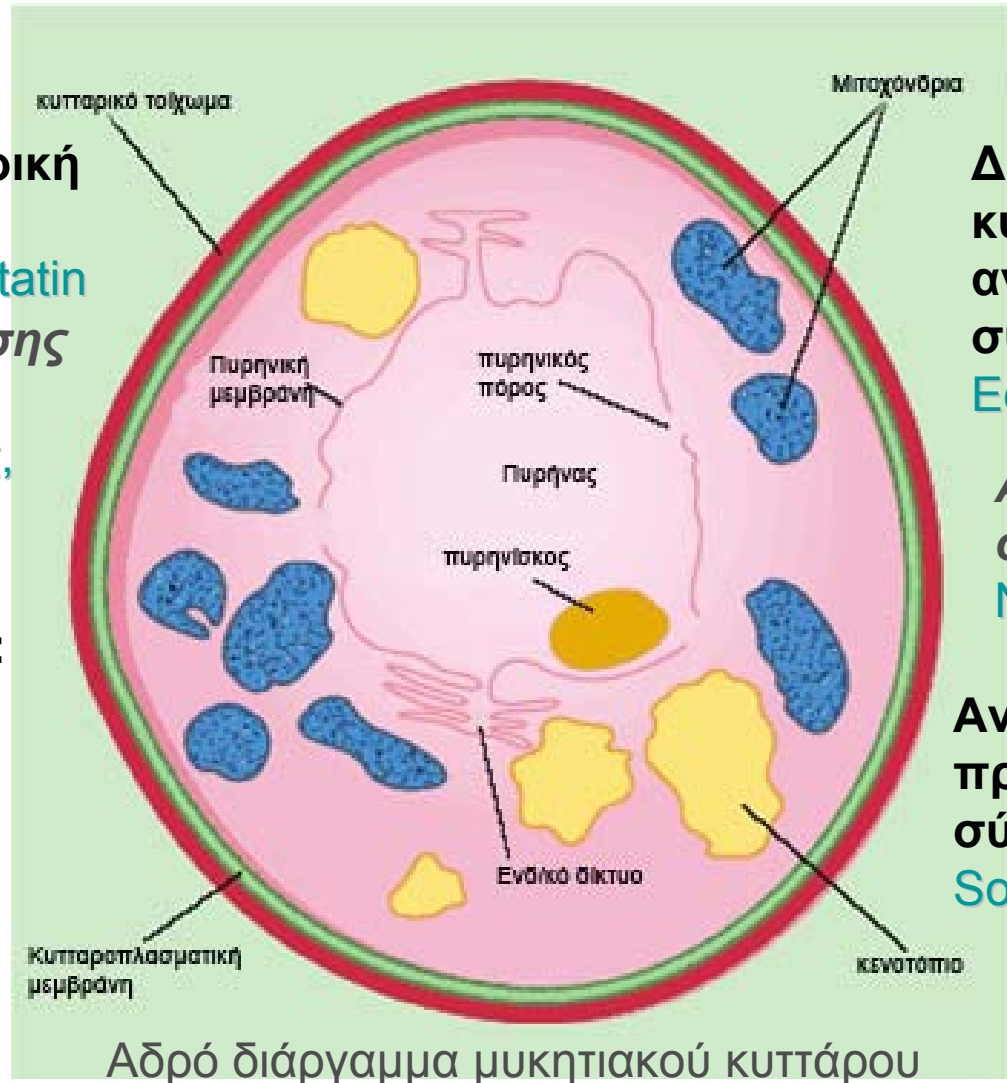


Μηχανισμός δράσης Κανδινών





Επιτομή: Στόχοι αντιμυκητιασικών φαρμάκων



Δρουν στην κυτταρική μεμβράνη:

Amphotericin B, nystatin

Αναστολείς σύνθεσης εργοστερόλης

αζόλες, αλλυλαμίνες, μορφολίνες

Αναστολείς

νουκλεϊκών οξέων:

Flucytosine

Αντι-μιτωτικά

(αποδιατάσσουν την άτρακτο):

Griseofulvin

Δρουν στο κυτταρικό τοίχωμα, αναστολείς σύνθεσης γλυκάνης
Echinocandins

Αναστολείς σύνθεσης χιτίνης
Nikkomycin

Αναστολείς πρωτεϊνικής σύνθεσης
Sordarins, azasordarins



Απαντήσεις ερωτήσεων

(1) (β)

(2) (γ)

(3) (γ)