- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.188.61.223 Thu, 18 Apr 2024, 06:14:48

Candida auris - Scheda tecnica

Candida auris – Data Sheet

Gaia Ortalli, Claudio Farina
UOC Microbiologia e Virologia, ASST "Papa Giovanni XXIII", Bergamo

L'alert mondiale

Candida auris è un lievito patogeno emergente che rappresenta un serio problema per la salute pubblica globale.[1] Il nome deriva dal latino "Auris, is", orecchio, anche se questo patogeno colpisce molti distretti corporei e può causare infezioni invasive.

Il primo isolamento di *C. auris* è avvenuto nel 2009 in Giappone, anche se studi retrospettivi di identificazione su stipiti conservati nelle ceppoteche di laboratorio hanno evidenziato la presenza del patogeno in Corea del Sud fin dal 1996. *Candida auris* viene, comunque, considerato un patogeno emergente, agente eziologico di infezioni invasive in pazienti ospedalizzati, a causa del numero sempre crescente di infezioni che sono state recentemente segnalate in molte strutture ospedaliere. Le infezioni causate da *C. auris* sono state registrate in molti Paesi tra cui Canada, Colombia, Germania, India, Israele, Giappone, Kenya, Kuwait, Norvegia, Pakistan, Spagna, Sud Africa, Corea del Sud, Regno Unito, Venezuela e Stati Uniti.[2] Poiché l'identificazione di questo lievito richiede specifiche metodiche di laboratorio, alcuni casi potrebbero non essere stati individuati correttamente.

Il *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) di Atlanta, USA ha eseguito il sequenziamento dell'intero genoma di stipiti fungini originari di quattro regioni del globo: Estremo Oriente, Asia Meridionale, Sud Africa e America Latina. Lo studio ha consentito di concludere che gli isolati presentano sostanziali differenze in funzione della regione di provenienza: si può quindi affermare che il patogeno sia emerso in maniera indipendente in queste zone. L'epidemia mondiale di *C. auris* ha pertanto indotto il CDC, in data 24 Agosto 2017, a emettere un comunicato su questo inaspettato patogeno. Le motivazioni che accompagnano il documento sono tre:

1. il lievito è spesso resistente ai comuni antifungini utilizzati per trattare le infezioni causate da miceti appartenenti al genere *Candida*;
2. l'identificazione in laboratorio risulta complessa: inoltre senza l'impiego di tecnologie specifiche può essere confuso con altre specie dello stesso genere;
3. è responsabile di epidemie in strutture sanitarie. Per tale motivo è necessaria un'identificazione corretta e quanto

Figura 1 – Paesi in cui è stata rilevata un'infezione da *Candida auris*: dati aggiornati al 31 ottobre 2017. (Fonte: CDC, Atlanta, https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/tracking-c-auris.html).

È stato registrato un singolo isolamento in Germania, Giappone, Kuwait e Norvegia. Al contrario, numerosi casi sono stati rilevati in Canada, Colombia, India, Israele, Kenya Oman, Pakistan, Panama, Corea del Sud, Sud Africa, Spagna, Venezuela, Regno Unito e Stati Uniti, con prevalenza per l'area metropolitana di New York e il New Jersey. In alcuni dei Paesi citati la trasmissione è stata documentata in più di una struttura ospedaliera. La casistica riguarda pazienti ricoverati di recente in strutture sanitarie in India, Pakistan, Sud Africa e Venezuela, in cui è stata inoltre verificata la trasmissione. Nei Paesi non evidenziati non vi sono stati casi rilevati o segnalati di *C. auris*.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.188.61.223 Thu, 18 Apr 2024, 06:14:48

più rapida possibile, al fine di adottare tempestivamente le opportune misure di sicurezza correlate all'assistenza.

A tale nota, sono seguite due successive comunicazioni. La prima, pubblicata in data 18 settembre 2017, "*Updated recommendations on identification, treatment, and infection control*", si articola in indicazioni da linea-guida in merito alle procedure di identificazione, trattamento e controllo dell'infezione relativi a questo patogeno. A questa ha, poi, fatto seguito un ulteriore aggiornamento, datato 25 settembre 2017, in cui il CDC ha raccomandato a tutti i laboratori statunitensi di notificare tempestivamente l'isolamento di *C. auris* alle autorità pubbliche locali e al loro stesso istituto. È stata a tal proposito istituita una sezione telematica *ad hoc*, che risponde all'indirizzo candidaauris@cdc.gov. I casi riportati, fino alla data del 17 novembre 2017, come pubblicato sullo stesso sito del CDC, ammontano a 186 in tutti gli Stati Uniti. Questo suggerisce come sia necessaria la creazione di una rete di notifica e di controllo di questo patogeno anche nel nostro Paese, o ancora meglio, come istituzione europea.

Note di epidemiologia

I principali fattori di rischio che predispongono all'acquisizione di un'infezione da *C. auris* risultano essere:

1. il posizionamento di cateteri venosi centrali
2. degenze di lungo periodo
3. trattamenti antibiotici o antimicotici prolungati.

Le modalità di trasmissione di *C. auris* ad oggi note sono il contatto con superfici e dispositivi medici contaminati o, anche, il contatto interumano:[3] questo lievito presenta fattori di virulenza e un tropismo per le superfici che lo rendono unico per persistenza nell'ambiente e sulla cute, esaltandone, quindi, la capacità di trasmissione. L'incremento del numero di isolamenti - inclusi quelli da urine - di *Candidae* non identificate a livello di specie in Unità di Terapia Intensiva dovrebbe indurre il sospetto di un coinvolgimento di *C. auris*, data la spiccata capacità di diffusione nelle strutture ospedaliere.[4]

Un recente studio di Abdolrasouli A *et al*[5] ha valutato l'efficacia di alcune sostanze ad attività disinfettante nei confronti di *C. auris*. I risultati evidenziano che clorexidina, iodopovidone e perossido di idrogeno vaporizzato manifestano un effetto di *killing* contro *C. auris*, in un ambito compreso tra il 96 ed il 100%. Tutti gli isolati impiegati nello studio sono stati uccisi dalla clorexidina gluconato a concentrazioni di 0,125 – 1,5% e da iodopovidone concentrato allo 0,07 – 1,25%, ovvero alle concentrazioni di solito in uso nella pratica clinica.

Le infezioni da *C. auris* possono rivelarsi fatali, tuttavia non è stato ancora definito se la virulenza di questo patogeno sia o meno superiore a quella di altre specie del genere *Candida*. Il tasso di mortalità ad oggi, anche se si tratta di statistiche con numeri ridotti, può arrivare fino al 60%, considerando anche eventuali comorbidità che si possono presentare in alcuni pazienti.

Diagnosi di laboratorio

Circa il 54% degli isolamenti di *C. auris* si osserva da campioni ematici per emocoltura, mentre il restante 46% è stato registrato da materiali biologici - quali urine, bile, espettorato e pus da ferite - provenienti da altri distretti corporei, interpretabile spesso con significato di colonizzazione e non di malattia da infezione. Tuttavia anche la sola colonizzazione da *C. auris*, seppur da un sito corporeo non sterile, rappresenta un campanello di allarme per la possibile trasmissione del patogeno. Devono quindi essere messe in atto tutte le misure di precauzione per il controllo di tale infezione.

Dal punto di vista della tecnica di laboratorio, il riscontro in coltura di *C. auris* non evidenzia aspetti distintivi o significativi che consentano di porne il sospetto eziologico.

Inoltre, la morfologia fungina sui terreni cromogenici quali CHROMagar non è patognomonica per *C. auris* dal momento che le colonie, che pure si sviluppano senza particolari criticità a 40 – 42°C, risultano bianche, rosa o rosse, ponendo quindi un quesito di diagnosi differenziale con altre specie di *Candida*, come ad esempio *C. glabrata*. *Candida auris* può quindi non essere correttamente identificata dalle metodiche solitamente in uso nei Laboratori di Microbiologia (e.g. VITEK2 YST, API 20C, BD Phoenix yeast identification system e MicroScan), come risulta dalla seguente tabella, tratta dal sito del CDC.

Il CDC ha proposto un documento con gli algoritmi diagnostici per *C. auris*, in funzione dei metodi analitici più diffusi presso i Laboratori, consultabile al link: https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/pdf/Testing-algorithm-by-Method-temp.pdf.

Gli strumenti diagnostici basati sulla tecnologia MALDI-TOF (*Matrix Assisted Desorption Ionization – Time Of Flight*) sono in grado di differenziare *C. auris* dalle altre specie di *Candida*, ma non tutti i *database* di riferimento degli spettrometri MALDI-TOF includono la specie. Attualmente, un'accurata identificazione con MALDI-TOF può essere ottenuta utilizzando sia Bruker Biotyper IVD sia VITEK MS RUO bioMérieux (con *database* Saramis Ver 4.14 e *update* sulle *Saccharomycetaceae*). Trovano un ottimo impiego anche le metodiche molecolari basate sul sequenziamento delle regioni D1 e D2 del rDNA 28S o della regione ITS. È quindi consigliabile un con-

Tabella 1 – Identificazioni errate di *C. auris* con le principali strumentazioni in uso nei Laboratori.

Metodo di identificazione	Organismo che può essere erroneamente identificato come *C. auris*
Vitek 2 YST	*Candida haemulonii* *Candida duobushaemulonii*
API 20C	*Rhodotorula glutinis* (non è presente il caratteristico colore rosso) *Candida sake*
Sistema di identificazione dei lieviti BD Phoenix	*Candida haemulonii* *Candida catenulata*
Microscan	*Candida famata* *Candida guilliermondii* *Candida lusitaniae* *Candida parapsilosis*

Candida guilliermondii, *C. lusitaniae* e *C. parapsilosis* sono solite produrre ife e pseudoife su CornMeal agar. Se esse non sono presenti su questo terreno, si può sospettare *C. auris*, che tipicamente non presenta queste strutture, anche se sono state riscontrate in alcuni isolati della specie. Inoltre, è prudente considerare ogni isolato con MicroScan, identificato come *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* e *C. parapsilosis* come una possibile *C. auris* e procedere con ulteriori conferme identificative (Fonte CDC, Atlanta: https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/recommendations.html).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.188.61.223 Thu, 18 Apr 2024, 06:14:48

tinuo e costante aggiornamento delle piattaforme di queste strumentazioni. Qualora si abbia un'identificazione dubbia, gli isolati devono essere spediti, a temperatura ambiente, su agar sangue o cioccolato, al CDC o agli organismi che a livello nazionale sono competenti della conferma identificativa. Le indicazioni statunitensi riportano che tutti gli isolati confermati di *C. auris* devono essere segnalati alle autorità sanitarie locali e statali e al CDC al seguente indirizzo candidaauris@cdc.gov. Per opportuna conoscenza si segnala che i CDC statunitensi propongono, nel loro documento, gli algoritmi diagnostici resi disponibili dai fornitori.

Tutti i ceppi di *C. auris* da isolamento clinico devono essere sottoposti ai test di suscettibilità agli antifungini: anche se *C. auris* risulta solitamente resistente alla maggior parte degli antifungini, i livelli di resistenza possono variare ampiamente tra i diversi isolati. Ad oggi, non sono ancora stati definiti i *breakpoint* di sensibilità né da CLSI né da EUCAST. Sono quindi impiegati i *breakpoint* in uso per le specie di *Candida* strettamente correlate, con la valutazione critica dell'esperto micologo. La correlazione tra *breakpoint* microbiologici ed esito clinico non è ad oggi nota. Per tale motivo, le informazioni di seguito riportate devono essere considerate come indicative e non come *breakpoint* che definiscono la resistenza. Inoltre, una MIC elevata non preclude l'impiego del farmaco, in particolar modo se gli antifungini precedentemente utilizzati sono risultati inefficaci. Circa il 90% degli isolati di *C. auris* riscontrati negli Stati Uniti sono resistenti al fluconazolo, il 30% all'amfotericina B e il 5% alle echinocandine; le proporzioni variano per gli isolati riscontrati al di fuori degli Stati Uniti, che spesso risultano essere resistenti alla maggior parte degli antimicotici.

Nella terapia empirica delle infezioni da *C. auris* si utilizzano prevalentemente le echinocandine. Tuttavia, alcuni stipiti si sono dimostrati resistenti a tutte le tre categorie di antimicotici, rendendo difficile il trattamento di queste infezioni: l'approccio in questi casi è quello di una terapia in associazione, ad alte dosi.

Conclusioni

La facilità con cui *C. auris* diffonde nelle strutture sanitarie, attraverso il contatto con superfici o attrezzature ambientali contaminate oppure da persona a persona, comporta la necessità che, oltre ad un ulteriore lavoro per comprenderne meglio i meccanismi di diffusione, sia standardizzata, da parte dei laboratori, la notifica degli eventuali isolati alle autorità sanitarie perché si proceda alla messa in atto delle adeguate misure di prevenzione per il controllo delle infezioni.[6] ■

Bibliografia

1. Spivak ES, Hanson KE. *Candida auris*: an emerging fungal pathogen. J Clin Microbiol 2017 Nov 22. pii: JCM.01588-17. doi: 10.1128/JCM.01588-17.
2. Sears D, Schwartz BS. *Candida auris*: an emerging multidrug-resistant pathogen. Int J Infect Dis 201;63:95-8. doi: 10.1016/j.ijid.2017.08.017. Epub 2017 Sep 6.
3. Tsay S, Kallen A, Jackson BR, Chiller TM, Vallabhaneni S. Approach to the investigation and management of patients with *Candida auris*, an emerging multidrug-resistant yeast. Clin Infect Dis 2017 Aug 17. doi: 10.1093/cid/cix744.
4. Colombo AL, Junior JNA, Guinea J. Emerging multidrug-resistant *Candida* species. Curr Opin Infect Dis 2017 Dec;30(6): 528-38. doi: 10.1097/QCO.0000000000000411
5. Abdolrasouli A, Armstrong-James D, Ryan L, Schelenz S. In vitro efficacy of disinfectants
6. McCarthy MW, Walsh TJ. Containment strategies to address the expanding threat of multidrug-resistant *Candida auris*. Expert Rev Anti Infect Ther 2017;13:1-5. doi:10.1080/14787210.2017.1402678.
7. www.cdc.gov
8. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed

Tabella 2 – *Breakpoint* presunti per *C. auris*.

Classe/farmaco	Breakpoint di MIC provvisori (µg/mL)	Commenti
Triazoli		
Fluconazolo	≥32	La concentrazione minima inibitoria modale (MIC) a fluconazolo tra gli isolati testati dai CDC era ≥256; gli isolati con MIC ≥32 hanno mostrato una mutazione di resistenza nel gene Erg11, che i rende improbabile la risposta al fluconazolo.
Voriconazolo e altri triazoli di seconda generazione	N/D	Considerare l'uso della sensibilità al fluconazolo come surrogato per la valutazione della suscettibilità al triazoli di seconda generazione. Tuttavia, gli isolati resistenti al fluconazolo possono occasionalmente rispondere ad altri triazoli. La decisione di trattare con un altro triazolo dovrà essere presa caso per caso.
Polieni		
Anfotericina B	≥2	La recente analisi farmacocinetica / farmacodinamica di *C. auris* in un modello murino di infezione indica che sotto dosaggio standard, il *breakpoint* per l'anfotericina B dovrebbe essere 1 o 1,5, simile a quello che è stato determinato per altre specie di *Candida*. Pertanto, gli **isolati con MIC ≥2** dovrebbero essere considerati resistenti. Se si utilizza Etest per anfotericina B e si determina una MIC di 1,5, tale valore deve essere arrotondato a 2.
Echinocandine		
Anidulafungina	≥4	I breakpoint provvisori si basano sulla distribuzione modale delle MIC per le echinocandine di circa 100 isolati da diverse aree geografiche.
Caspofungina	≥2	
Micafungina	≥4	

N/D: non disponibile (Fonte CDC, Atlanta: https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/recommendations.html).