Blóðsýkingar og aðrar ífarandi sveppasýkingar hjá börnum á Íslandi

Lena Rós Ásmundsdóttir[1],
Þórólfur Guðnason[2],
Fjalar Elvarsson[1],
Helga Erlendsdóttir[3],
Jóhann Heiðar Jóhannsson[4],
Ingibjörg Hilmarsdóttir[3],
Magnús Gottfreðsson[3,5]

Ágrip

Inngangur: Tíðni ífarandi sveppasýkinga fer vaxandi víðast hvar í hinum vestræna heimi. Fyrirburar og ónæmisbæld börn eru í hættu á að fá blóðsýkingar af völdum sveppa og í kjölfarið dreifðar sýkingar. Sýkingar af þessum toga hafa í för með sér háa dánartíðni. Þær hafa ekki verið rannsakaðar hjá börnum hérlendis.

Efniviður og aðferðir: Farið var yfir sjúkraskrár allra barna 16 ára og yngri á Íslandi er greindust með blóðsýkingar og/eða dreifðar sýkingar af völdum ger- og myglusveppa á árunum 1980-1999. Niðurstöður krufninga og vefjarannsókna voru einnig kannaðar. Skráðar voru upplýsingar um áhættuþætti, einkenni, meðferð og afdrif sjúklinga. Allir tiltækir sveppastofnar voru ræktaðir og næmi þeirra fyrir sveppalyfjum kannað.

Niðurstöður: Alls greindust 18 börn með 19 ífarandi sveppasýkingar á þessu 20 ára tímabili. Tólf blóðsýkingar greindust hjá 11 börnum og jókst nýgengið marktækt á rannsóknartímabilinu úr 0,28 í 1,90 sýkingar á 100.000 börn á ári (p=0,037). Tæpur helmingur barna með blóðsýkingu voru fyrirburar. Öll börn með sannaða blóðsýkingu voru með djúpa æðaleggi og flest höfðu fengið næringu í æð, sýklalyf og barkstera. *Candida albicans* ræktaðist í níu tilvikum af 12 (75%). Þrjú börn af 11 fengu dreifða sýkingu. Til viðbótar greindust þrjú börn með dreifða Candida sýkingu við krufningu eða vefjarannsókn. Að auki fengu tvö börn heilahimnubólgu af völdum *Candida albicans* án sannaðrar blóðsýkingar. Tvö börn greindust með ífarandi sýkingar af völdum myglusveppsins *Aspergillus fumigatus* og læknuðust þau bæði. Þrjú börn af þeim 16 sem fengu ífarandi Candida sýkingar létust.

Ályktanir: Þessi rannsókn á ífarandi sveppasýkingum hjá börnum er sú fyrsta er nær til heillar þjóðar. Veruleg hækkun hefur orðið á nýgengi sveppasýkinga í blóði hjá börnum hérlendis á síðastliðnum 20 árum. Greining alvarlegra sveppasýkinga er oft torveld og neikvæð blóðræktun útilokar ekki dreifða sýkingu. Í ljósi hækkandi nýgengis og hárrar dánartíðni er mikilvægt að hafa umræddar greiningar í huga hjá mikið veikum börnum.

[1]Læknadeild Háskóla Íslands, [2]Barnaspítali Hringsins, [3]sýklafræðideild Landspítala Hringbraut, [4]Rannsóknastofa Háskólans í meinafræði, [5]lyflækningadeild Landspítala Hringbraut. Fyrirspurnir, bréfaskipti: Magnús Gottfreðsson, lyflækningadeild Landspítala Hringbraut, 101 Reykjavík. Sími 560 1000; netfang: magnusgo@landspitali.is

Lykilorð: *blóðsýkingar, börn, nýburar, sveppasýkingar.*

ENGLISH SUMMARY

Ásmundsdóttir LR, Guðnason Þ, Elvarsson F, Erlendsdóttir H, Jóhannsson JH, Hilmarsdóttir I, Gottfreðsson M

Fungemia and other invasive fungal infections in Icelandic children. A nationwide study

Læknablaðið 2001; 87: 783-90

Introduction: Invasive fungal infections are increasing in incidence. Among those who are at increased risk of fungal blood stream infections (fungemia) and disseminated fungal infections are premature infants and immunosuppressed children. These infections are associated with high morbidity and mortality. Invasive fungal infections have not yet been studied in Iceland.

Material and methods: We studied all cases of fungemia and/or disseminated fungal infections in Icelandic children (≤16 years) during a 20 year period. Histopathology reports and autopsies were reviewed. Information on predisposing factors, symptoms, treatment and outcome was collected. All obtainable fungal blood stream isolates were subcultured and their susceptibility to common antifungals determined.

Results: In the 20 year period from 1980-1999, 19 episodes of invasive fungal infections were diagnosed in 18 infants and children in Iceland. Twelve episodes of fungemia occured in 11 children and the nationwide annual incidence increased from 0.28 to 1.90 cases/100,000/year (p=0.037) during the study period. Half of the children were premature infants. All patients had a central venous catheter at the time of blood culture and most had received intravenous antibiotics or corticosteroids. *Candida albicans* was the most commonly isolated species (nine of 12 episodes, 75%). In addition to patients with fungemia, three children were diagnosed with disseminated fungal infection by histology or autopsy. Two cases of fungal meningitis, without fungemia, were identified. Furthermore, two children had invasive infections with *Aspergillus fumigatus* and both patients survived. Three children (3/16; 19%) with invasive Candida-infections died.

Conclusions: In this study of invasive fungal infections among Icelandic children we demonstrate that the incidence of fungemia has risen significantly in the past 20 years. Diagnosis of invasive fungal infections can be complicated and negative blood cultures do not exclude disseminated infection. Given the high attributable mortality, timely diagnosis and aggressive treatment is extremely important.

Key words: *blood stream infections, fungemia, invasive fungal infections, children, neonates.*

Correspondence: Magnús Gottfreðsson. E-mail: magnusgo@landspitali.is

Inngangur

Á undanförnum árum hefur tíðni ífarandi sveppasýkinga aukist víðast hvar í hinum vestræna heimi (1,2). Af slíkum sýkingum eru blóðsýkingar af völdum Candida gersveppa langalgengastar. Meðal þeirra sem eru í aukinni hættu á að fá blóðsýkingar af völdum sveppa eru fyrirburar og börn með alvarlega sjúkdóma svo sem krabbamein, meltingarfærasjúkdóma og ónæmisgalla. Í Bandaríkjunum hefur orðið allt að ellefuföld aukning á nýgengi sveppasýkinga í blóði á undanförnum 20 árum hjá umræddum sjúklingahópi (1,3,4). Dánartíðni sem rekja má beint til sýkingarinnar er lægri hjá börnum en fullorðnum en er samt sem áður allhá eða allt að 26% (1,3). Er því í auknum mæli lögð áhersla á að koma í veg fyrir þessar sýkingar.

Algengasta smitleið gersveppa er frá húð í djúpa æðaleggi og þaðan í blóð, en einnig getur sýking átt sér stað ef rof verður í meltingarfæraslímhúð. Rannsóknir á ungbörnum hafa sýnt að algengast er að sýklun með Candida eigi sér stað eftir fæðingu en ekki frá móður við fæðingu. Gersveppir berast meðal annars frá höndum starfsfólks og með menguðum innrennslisvökvum (5). Í kjölfarið geta Candida gersveppir sýklað æðaleggi, þvagfæri og meltingarveg og er sýklun mikilvægur áhættuþáttur blóðsýkingar (6). Stór hluti barna sem sýkist hefur legið lengi á gjörgæsludeild/vökudeild, fengið breiðvirka sýklalyfjameðferð, haft djúpa æðaleggi og fengið næringu í æð (4,7).

Ef brugðist er skjótt við sýkingunni með viðeigandi meðferð er mögulegt að koma í veg fyrir að hún dreifist úr blóði til innri líffæra. Hins vegar getur greining dreifðrar sveppasýkingar verið torveld og meðferð seinkað af þeim sökum. Ónæmisbæld börn, svo sem fyrirburar og börn með illkynja sjúkdóma, eru í sérlega mikilli hættu á að fá dreifða sveppasýkingu (8) sem getur til að mynda borist til hjarta, nýrna, augna og lungna. Í kjölfar öflugri krabbameinslyfjameðferðar við bráðahvítblæði hefur sveppasýking í lifur og milta (hepatosplenic candidiasis) greinst í vaxandi mæli hjá þessum sjúklingum (9). Aðrar sýkingarmyndir virðast jafnframt hafa færst í vöxt. Börn sem haldin eru langvarandi miðtaugakerfissjúkdómum og hafa gengist undir skurðaðgerð á höfði eða fengið breiðvirka sýklalyfjameðferð eru í aukinni hættu á að fá heilahimnubólgu af völdum sveppa (10,11).

Aðrar alvarlegar sveppasýkingar, svo sem ífarandi sýkingar af völdum myglusveppa, oftast *Aspergillus fumigatus*, herja aðallega á börn með hvítkornafæð af völdum illkynja sjúkdóma. Sumar erlendar rannsóknir hafa sýnt að yfir 15% barna með bráðahvítblæði fá ífarandi Aspergillus sýkingar og eru horfur þeirra slæmar (12,13).

Tíðni alvarlegra sveppasýkinga hjá börnum hefur ekki verið könnuð á Íslandi en margt bendir til þess að hún fari vaxandi. Tilgangur þessarar rannsóknar var að rannsaka faraldsfræði og sýklafræði blóðsýkinga og annarra ífarandi sýkinga af völdum *Candida* sp. og *Aspergillus* sp. hjá börnum hérlendis.

Efniviður og aðferðir

Öflun upplýsinga og leyfa: Rannsóknin var afturskyggn. Tölvunefnd, vísindasiðanefnd, svo og yfirlæknar viðkomandi deilda veittu leyfi til aðgangs og notkunar á upplýsingum úr sjúkraskrám og gagnagrunnum rannsóknadeilda. Kannaðar voru klínískar upplýsingar um öll börn á Íslandi, 16 ára og yngri, sem greindust með sveppasýkingu í blóði eða heilahimnubólgu af völdum sveppa á árunum 1980-1999. Sjúklingar voru fundnir samkvæmt niðurstöðum blóð- og mænuvökvaræktana á sýklarannsóknadeildum Landspítala Hringbraut, Landspítala Fossvogi og Fjórðungssjúkrahússins á Akureyri á rannsóknartímabilinu. Niðurstöður krufninga og vefjarannsókna á Rannsóknastofu Háskólans í meinafræði voru einnig kannaðar fyrir sama tímabil. Skrár barna er greindust með sveppasýkingu í fylgju, lifur, milta, nýrum, lungum eða miðtaugakerfi voru skoðaðar nánar.

Sjúklingar: Farið var yfir sjúkraskrár og klínískar upplýsingar skráðar. Eftirfarandi atriði voru könnuð sérstaklega: Ástæða innlagnar, ástæður blóðræktunar og einkenni við blóðræktun, aðgerðir, aðrir sjúkdómar, djúpir æðaleggir og hvort/hvenær þeir voru fjarlægðir, aðrar sýkingar á undanfarandi tveimur vikum, lyf sem sjúklingur var á er dregið var í blóðræktun, fyrri sýklalyfjanotkun, fjöldi jákvæðra blóðræktana og önnur sýni sem sveppir ræktuðust frá. Þá voru niðurstöður myndgreiningarrannsókna (sér í lagi hjartaómskoðana og tölvusneiðmynda) kannaðar. Upplýsingar um meðferð (sveppalyfjameðferð, hvort æðaleggir voru fjarlægðir og þá hvenær, skurðaðgerðir) og afdrif voru einnig skráðar. Stuðst var við upplýsingar úr þjóðskrá um afdrif sjúklinga þann 31. desember 1999.

Sjúklingur var talinn hafa fengið blóðsýkingu ef sveppir ræktuðust úr að minnsta kosti einni blóðræktun. Sami sjúklingur var talinn hafa fengið tvær aðskildar sýkingar ef meira en tvær vikur liðu milli jákvæðra blóðræktana. Við skiptingu sýkinga eftir deildum var miðað við þá deild sem sjúklingur lá á þegar sýkingin greindist.

Við mat á staðsetningu sýkingar var æðaleggssýking skilgreind sem jákvæð ræktun frá enda æðaleggs. Æðaleggir voru ekki alltaf fjarlægðir og sendir í ræktun enda þótt sveppasýking í blóði hefði greinst og má því ætla að hlutfall æðaleggssýkinga sé lægra en ef rýmri skilmerki (roði eða önnur sýkingarmerki í húð, hröð hitalækkun eftir að leggur er fjarlægður) hefðu verið notuð. Við skráningu á hvort djúpir æðaleggir hefðu verið fjarlægðir var miðað við að leggur væri fjarlægður innan tveggja sólarhringa frá því að upplýsingar um jákvæða blóðræktun lágu fyrir.

Sýklafræði: Í geymslum sýklafræðideildar fundust sveppastofnar úr 10 blóðsýkingum af þeim 12 sem greindust á árunum 1980-1999. Stofnarnir voru endurræktaðir, umsáð á Sabouraud agar (Difco, USA) og tegundargreindir með frjóhalaprófi og API 32C sykurgerjunarprófum (BioMeriaux, Frakklandi). Lágmarksheftistyrkur (minimum inhibitory concentration, MIC) amfóterisíns B, flúkónasóls og ítrakónasóls var ákvarðaður með E-test® á næmisagar samkvæmt leiðbeiningum frá framleiðanda (AB Biodisk, Svíþjóð).

Tölfræði: Á Hagstofu Íslands voru fengnar upplýsingar um fjölda barna (16 ára eða yngri) á landinu öllu á hverju ári á tímabilinu 1980-1999. Þessar upplýsingar voru notaðar til að reikna út nýgengi sveppasýkinga í blóði (fjöldi sýkingartilfella á 100.000 börn á ári) á rannsóknartímabilinu. Til að meta hvort marktæk aukning hefði orðið á nýgengi var notað x^2-próf fyrir línulega leitni.

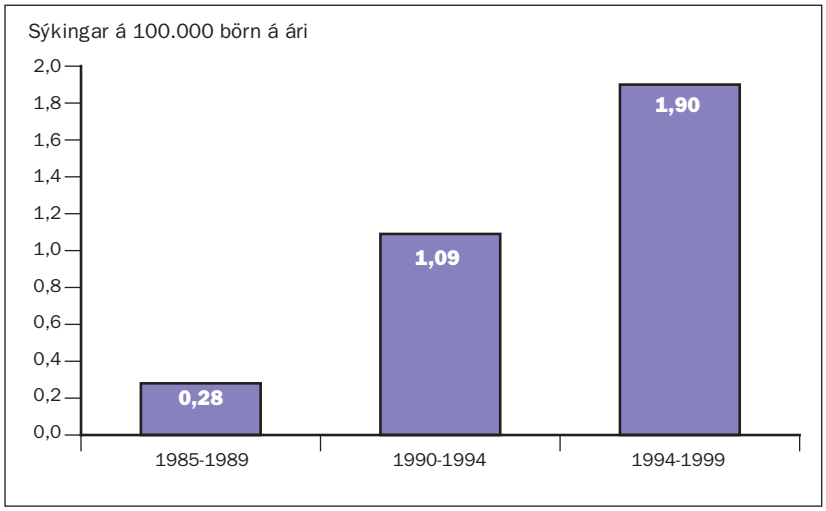
Niðurstöður

Alls greindust 18 börn með 19 ífarandi sveppasýkingar hér á landi á 20 ára tímabili. Blóðsýkingar með Candida gersveppum voru algengastar, en þær greindust hjá 11 börnum, þar af greindist eitt barnið tvisvar. Þrjú börn greindust með dreifða sveppasýkingu við krufningu eða vefjarannsókn. Heilahimnubólga af völdum *Candida albicans* greindist hjá tveimur börnum. Þrjú af þeim 16 börnum sem fengu ífarandi Candida sýkingar létust. Þessu til viðbótar greindust tvö börn með ífarandi sýkingar af völdum myglusveppssins *Aspergillus fumigatus*. Hér á eftir verður gerð nánari grein fyrir hverjum flokki fyrir sig.

I. Blóðsýkingar með Candida gersveppum (12): Ellefu börn greindust með sveppasýkingar í blóði á árunum 1980-1999, þar af fékk eitt barn tvær sýkingar með meira en tveggja vikna millibili. Drengir voru sjö talsins en stúlkur fjórar. Fimm börn voru á fyrsta aldursári, fimm börn voru eins árs og eitt barn tveggja ára. Nýgengi sveppasýkinga í blóði hjá börnum jókst marktækt á rannsóknartímabilinu eða úr 0,28 sýkingum á 100.000 börn á ári í 1,90 sýkingar á 100.000 börn á ári (p=0,037) (mynd 1). Í fimm tilvikum lágu börnin á vökudeild þegar blóðræktun varð jákvæð fyrir sveppum, fimm sýkingartilfelli greindust á almennri barnadeild og tvö tilfelli á gjörgæsludeild. Börnin lágu yfirleitt lengi á sjúkrahúsi, allt frá 50 dögum upp í 771 dag.

Tæpur helmingur barnanna (5) voru fyrirburar (tafla I) sem lágu á vökudeild þegar sýkingin greindist. Þeir fæddust að meðaltali eftir 25 vikna meðgöngu. Aðrir meðvirkandi sjúkdómar eru sýndir í töflu I. Í töflu II má sjá fleiri klínískar upplýsingar í tengslum við sýkingartilfellin. Meðal fyrirburanna lýsti sýkingin sér upphaflega sem vaxandi öndunarerfiðleikar án hitahækkunar. Eldri börnin (6) er lágu á almennri barnadeild eða gjörgæsludeild fengu hins vegar hita yfir 38,5°C í sex af sjö sýkingartilvikum. Í átta sýkingartilvikum af 12 höfðu börnin fengið aðrar sýkingar undanfarandi tvær vikur áður en sveppir ræktuðust úr blóði og voru algengastar blóðsýkingar af völdum baktería og lungnabólga.

Í töflu III eru teknir saman helstu ytri þættir er tengdust sýkingunni. Í þremur tilvikum höfðu börnin gengist undir aðgerð áður en sveppasýkingin greindist og í öllum tilvikum nema einu (92%) höfðu þau fengið sýklalyf. Algengustu sýklalyfin voru annarrar-



Mynd 1. *Nýgengi sveppasýkinga í blóði hjá börnum á Íslandi á árunum 1985-1999 (sýkingar á 100.000 börn á ári). Sveppasýkingar í blóði greindust ekki hjá börnum hér á landi fyrr en 1987.*

Tafla I. *Meðvirkandi sjúkdómar hjá þeim 11 börnum sem greindust með blóðsýkingu af völdum sveppa á Íslandi 1980-1999.*

Aðrir sjúkdómar	Fjöldi sjúklinga (%)
Fyrirburi	5(45)
Meltingarfærasjúkdómar*	2(18)
Bruni	1 (9)
Blöðrunýru	1 (9)
Meðfætt miltisleysi	1 (9)
Vatnshöfuð	1 (9)

* Annað barnið með kviðarklofa (gastroschisis) með drepi og hitt með stuttgarnarheilkenni (short bowel syndrome).

Tafla II. *Klínískir þættir þeirra 11 barna sem greindust með blóðsýkingu af völdum sveppa á Íslandi á árunum 1980-1999. Við útreikninga er miðað við fjölda sýkingartilfella (12).*

Einkenni og teikn*	Fjöldi tilfella (%)
Hiti yfir 38,5°C	6 (50)
Öndunarerfiðleikar	5 (42)
Breyting á meðvitundarástandi	3 (25)
Lost/blóðþrýstingsfall	2 (17)
Kviðverkir	2 (17)
Aðrar sýkingar**	
Blóðsýking af völdum baktería	5 (42)
Lungnabólga	3 (25)
Þvagfærasýking	1 (8)
Kviðarholssýking	1 (8)
Skurðsárasýking	1 (8)
Sýktur æðaleggur	1 (8)

* Einkenni á sama sólarhring og dregið var í blóðræktun.
** Sýkingar undanfarandi tvær vikur fyrir jákvæða blóðræktun með sveppum.

eða þriðju kynslóðar kefalóspórín (7), vankómýsín (7) og amínóglýkósíðar (7). Í sjö tilvikum höfðu börnin fengið tvö sýklalyf, en í fjórum tilvikum fleiri sýklalyf. Öll börnin voru með djúpan miðbláæðalegg þegar dregið var í blóðræktun og helmingur þeirra var að auki með slagæðalegg.

Blóðsýkingum var skipt eftir staðsetningu í æðaleggssýkingar, sýkingar án greinanlegs uppruna og dreifðar sýkingar. Þrjár sýkinganna flokkuðust sem æðaleggssýkingar (25%) þar eð sveppir ræktuðust frá enda miðbláæðaleggs. Sex sýkingar (50%) voru án greinanlegrar uppsprettu, en í þeim tilfellum voru djúpir æðaleggir fjarlægðir en ekki sendir í ræktun (3) eða upplýsingar um afdrif leggjanna skorti (3). Þrjú börn (25%) fengu dreifða sýkingu í kjölfar blóðsýkingarinnar. Tvö þeirra voru fyrirburar og lágu á vökudeild þegar sýkingin greindist. Í báðum tilvikum sáust merki dreifðrar sýkingar við ómskoðun af nýrum og hjá öðru þeirra var lungnamynd talin samrýmast sveppasýkingu. Þau fengu bæði viðeigandi sveppalyfjameðferð og læknuðust af sýkingunni. Þriðja barnið lá á barnadeild og lést af völdum sýkingarinnar. Við krufningu greindist dreifð sveppasýking í lungum, nýrum og rifjum.

Algengasti sýkingarvaldurinn var *Candida albicans* og ræktaðist sú tegund úr blóði í níu af 12 blóðsýkingum (75%). *Candida parapsilosis* olli tveimur sýkingum og *Candida glabrata* einni (tafla IV). Allir sveppastofnarnir voru næmir fyrir flúkonasóli og amfóterisíni B (tafla IV). Að meðaltali voru 2,2 blóðræktanir hjá hverju barni jákvæðar fyrir sveppum. Sveppir höfðu ræktast frá öðrum stöðum en úr blóði hjá helmingi barnanna áður en blóðræktun varð jákvæð. Algengast var að sveppir ræktuðust úr þvagi (3) og loftvegasýnum (3) og í öllum tilvikum var um sömu sveppategund að ræða og síðar ræktaðist úr blóði, eða *C. albicans*.

Sveppasýkingarnar voru meðhöndlaðar með sveppalyfjum í 10 af 12 tilvikum (83%). Sex börn fengu amfóterisín B (ýmist sem deoxycholate- eða lipid complex); í einu tilviki var lyfið notað í samsetningu með flúsýtósíni. Hætta varð meðferð með amfóterisíni B í einu tilviki vegna aukaverkana. Flúkónasól var notað sem upphafsmeðferð hjá fjórum börnum. Meðferðarlengd var 17 dagar að meðaltali.

II. Dreifð Candida sýking greind við krufningu eða vefjarannsókn (3): Á rannsóknartímabilinu greindust þrjú börn með dreifða Candida sýkingu við krufningu án þess að sveppir hefðu áður ræktast úr blóði (tafla V, sjúklingar 1-3). Fyrsta barnið var andvana fætt og var fylgja sýkt með Candida gersveppum. Annað barnið var fyrirburi með berkju- og lungnarangvöxt (bronchopulmonary dysplasia). Þriðja barnið greindist við vefjarannsókn með dreifða sýkingu í lifur og nýrum. Viðkomandi var með brátt eitilfrumuhvítblæði og hafði fengið barkstera og æxlishemjandi lyf áður en sýkingin greindist. Á tölvusneiðmynd sáust einnig merki sýkingar í lifur og milta (hepatosplenic candidiasis). Þessu til viðbótar greindist eitt barn með dreifða sýkingu við krufningu, en *C. albicans* ræktaðist úr blóði þess rétt fyrir andlátið (tafla V, sjúklingur 4) og var því einnig lýst í kaflanum um blóðsýkingar.

III. Heilahimnubólga af völdum Candida gersveppa (2): Á árunum 1980-1999 greindust tvö tilfelli heilahimnubólgu af völdum *C. albicans*. Sýkingarnar áttu sér stað árin 1990 og 1995. Gerð er grein fyrir helstu þáttum í tengslum við umræddar sýkingar í töflu V, sjúklingar 5-6.

IV. Sýkingar með Aspergillus myglusveppum (2): Á rannsóknartímabilinu greindust tvö börn með ífarandi Aspergillus sýkingar af völdum myglusveppsins *Aspergillus fumigatus* (tafla VI). Bæði börnin voru með illkynja blóðsjúkdóm og höfðu fengið æxlishemjandi meðferð og/eða geislun undanfarandi tvo mánuði áður en sýkingin greindist.

Tafla III. *Yfirlit um aðgerðir, notkun lyfja og djúpra æðaleggja hjá börnum sem greindust með blóðsýkingu af völdum sveppa á Íslandi á árunum 1980-1999. Útreikningar á hlutföllum byggjast á fjölda sýkingartilfella (12).*

Aðgerðir*	Fjöldi tilfella (%)
Heilaskurðaðgerð	1 (8)
Lýtaaðgerð	1 (8)
Innsetning á leggjum	1 (8)
Lyf**	
Sýklalyf***	11 (92)
Barksterar	7 (58)
Önnur ónæmisbælandi lyf	ekkert
Djúpir æðaleggir	
Djúpir miðbláæðaleggir	12 (100)
Slagæðaleggur	6 (50)

* Aðgerðir síðustu tvo mánuði fyrir jákvæða blóðræktun.
** Lyf undanfarandi tvær vikur fyrir jákvæða blóðræktun.
*** Miðgildi fyrir fjölda sýklalyfja á hvert barn var 2.

Tafla IV. *Tegundir sveppa.* ***Candida albicans*** *olli langflestum sýkingunum, eða níu af 12. Af 12 stofnum voru 10 næmisprófaðir. Kannað var næmi fyrir flúkonasóli, ítrakónasóli (niðurstöður ekki sýndar) og amfóterisíni B.*

Sveppategund	Fjöldi sýkinga (%)	Fjöldi næmisprófaðra stofna	MIC FLU (μg/mL)	Bil	MIC AmB (μg/mL)	Bil
Candida albicans	9 (75)	8	1,5*	0.38-3	0,094*	0,047-0,125
Candida parapsilosis	2 (17)	1	2		0,19	
Candida glabrata	1 (8)	1	4		0,25	

* Miðgildi.
MIC FLU: Lágmarksheftistyrkur flúkonasóls (μg/mL).
MIC AmB: Lágmarksheftistyrkur amfóterisíns B (μg/mL).

Tafla V. *Ífarandi Candida sýkingar hjá börnum, aðrar en blóðsýkingar.*

	Aldur	Tegund sýkingar	Áhættuþættir	Greining	Útbreiðsla	Blóðræktun	Meðferð	Afdrif
1	Tuttugu og þriggja vikna (andvana fætt)	Dreifð Candida sýking	Candida sýking í fylgju	Krufning Smásjárskoðun	Lungu Lifur Milta Húð	Á ekki við	Á ekki við	Lést
2	Eins mánaðar	Dreifð Candida sýking	Berkju- og lungnarangvöxtur (bronchopulmonary dysplasia) Fyrirburi Næring í æð Sýklalyfjameðferð Djúpur æðaleggur	Krufning Smásjárskoðun	Lungu Nýru Rifbein	Neikvæð	Engin	Lést
3	Þriggja ára	Dreifð Candida sýking	ALL (brátt eitilfrumuhvítblæði) Hvítkornafæð Næring í æð Djúpir æðaleggir Sterameðferð Ælishemjandi lyf	Vefjarannsókn Smásjárskoðun	Lungu Nýra	Neikvæð	Lípós. AmB í fimm vikur AmB annan hvern dag í um það bil 10 mánuði 5-FC annan hvern dag í um það bil sex mánuði	Lést*
4	Eins árs	Dreifð Candida sýking	Kviðarklofi með drepi Næring í æð Djúpur æðaleggur	Krufning Smásjárskoðun Blóðræktun	Hjartavöðvi Lungu Skjaldkirtill	Jákvæð	AmB í einn sólarhring FLU í fimm daga (þar til sjúklingur lést)	Lést
5	Fimm ára	*C.albicans* heilahimnubólga	Mýelóperoxíðasa skortur Sýklalyfjameðferð	Ræktun úr mænuvökva		Neikvæð	AmB og 5-FC í 42 daga	Á lífi**
6	Sex mánaða	*C. albicans* heilahimnubólga	Heilahaull (encephalocele) Næring í æð Djúpur æðaleggur	Ræktun úr mænuvökva		Neikvæð	AmB og 5-FC í 36 daga Fyrirbyggjandi með FLU	Á lífi***

* Lést einu ári eftir greiningu sveppasýkingar og þá vegna fylgikvilla ALL.
** Tilfelli hefur áður verið lýst í Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 162-4 (sjá heimild 21).
*** Lést þremur árum síðar vegna heilahimnubólgu og blóðsýkingar af völdum *Streptococcus pneumoniae*.
AmB: Amfóterisín B
Lípós. AmB: Lípíðlausn með amfóterisíni B
FLU: Flúkonasól
5-FC: 5-flúcýtósín

Tafla VI. *Ífarandi Aspergillus sýkingar meðal íslenskra barna.*

	Aldur	*Tegund sýkingar*	*Áhættuþættir*	*Greining*	*Útbreiðsla*	*Meðferð*	*Afdrif*
1	Þrettán ára	Langvinn ífarandi lungnasýking	Brátt eitilfrumuhvítblæði (ALL) Krabbameinslyfjameðferð Hvítkornafæð	Ræktun úr hráka Tölvusneiðmynd af lungum	Lungu	AmB í þrjár vikur ITZ í 16 vikur	Á lífi
2	Þrettán ára	Ígerð í heila	Brátt eitilfrumuhvítblæði (ALL) Geislun á höfuð Hvítkornafæð	Ræktun frá ígerð Vefjarannsóknir á heilasýni samrýmdust Aspergillus sýkingu	Heili	Aðgerð (ígerð fjarlægð) AmB í átta vikur ITZ í átta mánuði	Á lífi

AmB: Amfóterisín B
ITZ: Ítraónasól

Umræða

I. Blóðsýkingar með Candida gersveppum: Á rannsóknartímabilinu greindust fimm fyrirburar á Íslandi með sveppasýkingu í blóði og áttu allar sýkingarnar sér stað á árunum 1998-1999. Að auki greindist einn fyrirburi árið 1984 með dreifða sýkingu við krufningu án þess að blóðræktun hefði verið jákvæð. Miklar framfarir hafa orðið í gjörgæslumeðferð fyrirbura á undanförnum árum og er nú unnt að halda lífi í yngri og veikari börnum en áður. Fyrirburar hafa óþroskað ónæmiskerfi og eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar sýkingar (3). Í þessari rannsókn voru þeir fæddir að

meðaltali eftir 25 vikna meðgöngu en erlendar rannsóknir hafa leitt í ljós að börn sem fæðast innan 32 vikna meðgöngu eru í aukinni hættu á að fá blóðsýkingar af völdum sveppa (5). Þessu til viðbótar voru margir af öðrum þekktum áhættuþáttum alvarlegra sveppasýkinga til staðar hjá fyrirburunum svo sem djúpir æðaleggir, notkun barkstera og breiðvirkra sýklalyfja. Benjamin og félagar hafa sýnt fram á að notkun á þriðju kynslóðar kefalósporínum hjá veikum nýburum er sjálfstæður áhættuþáttur blóðsýkinga af völdum Candida (14). Niðurstöður okkar eru í samræmi við þetta því að algengast var að sjúklingarnir hefðu fengið breiðvirk kefalósporín, vankómýsín og amínóglýkósíða áður en sveppasýkingin greindist. Sumar rannsóknir benda til að Candida í þvagi geti verið fyrirboði blóðsýkingar hjá fyrirburum (15), en í okkar rannsókn er um of fá tilfelli að ræða til þess að unnt sé að fjölyrða um það.

Einkenni sveppasýkingar hjá fyrirburunum voru um margt ólík einkennum hjá eldri börnunum, þar sem sjúkdómsmyndinni svipaði fremur til þeirrar er birtist hjá fullorðnum. Í stað hita fengu fyrirburarnir til að mynda allir vaxandi öndunarerfiðleika og einn fékk blóðþrýstingsfall. Af öðrum einkennum sem geta komið fram hjá fyrirburum má nefna þaninn kvið, blóðugar hægðir eða útbrot (16). Mörg þessara einkenna eru ósértæk og oft er erfitt að átta sig á af hvaða toga sýkingin er. Í ljósi þess að tíðni alvarlegra sveppasýkinga meðal fyrirbura fer vaxandi bæði hér og erlendis og að dánartíðnin er há er mikilvægt að hafa umrædda greiningu í huga og bregðast skjótt við með því að rækta blóð og fjarlægja æðaleggi. Þá geta ræktanir á æðaleggsendum gefið gagnlegar klínískar upplýsingar, en misbrestur var stundum á að það væri gert.

Í erlendum rannsóknum hefur komið fram að dánartíðni nýbura með alvarlegar sveppasýkingar er á bilinu 43-54% (3). Allir fyrirburarnir fimm sem greindust með sveppasýkingu í blóði á rannsóknartímabilinu læknuðust af sýkingunni, þrátt fyrir að tveir þeirra hafi fengið dreifða sýkingu og er dánartíðni nýbura með þessar sýkingar hérlendis því lægri en búast hefði mátt við. Einn fyrirburi lést af völdum dreifðrar Candida sýkingar en í því tilviki voru blóðræktanir í tvígang neikvæðar. Víðast hvar hefur *C. albicans* verið algengasti gersveppurinn sem ræktast úr blóði fyrirbura á vökudeildum en á sumum erlendum sjúkrahúsum eru hins vegar dæmi þess að önnur tegund gersveppa, *C. parapsilosis*, hafi náð yfirhöndinni (17). *C. parapsilosis* vex vel í næringarlausnum sem gefnar eru í æð og ræktast auk þess oft frá höndum starfsfólks (17,18). Umrædd tíðniaukning hefur því verið rakin til aukinnar notkunar djúpra æðaleggja og gjafar á næringu í æð, svo og til smits frá umhverfinu. Enginn fyrirburanna í þessari rannsókn var sýktur með *C. parapsilosis*, þó svo að allir væru með djúpa æðaleggi og flestir með næringu í æð, en *C. albicans* ræktaðist í fjórum af fimm sýkingartilvikum.

Þau börn sem ekki voru fyrirburar og greindust með sveppasýkingu í blóði voru með alvarlega og margbreytilega sjúkdóma. Kom á óvart að ekkert þeirra var með illkynja sjúkdóm, þar sem vitað er að krabbameinssjúk börn eru í aukinni hættu á að fá blóðsýkingar og dreifðar sýkingar af völdum sveppa (3,6). Eitt barn með brátt eitilfrumuhvítblæði greindist við vefjarannsókn án þess að blóðræktun væri jákvæð. Niðurstöður okkar eru því hliðstæðar niðurstöðum rannsóknar MacDonald og félaga en af 24 börnum sem greindust með sveppasýkingu í blóði var aðeins eitt barn með illkynja sjúkdóm (4).

Gersveppurinn *C. albicans* var algengasta orsök sveppasýkinga í blóði á öllu rannsóknartímabilinu (9) en *C. parapsilosis* ræktaðist í tveimur tilvikum og *Candida glabrata* í einu. Erlendis hefur hlutur sýkinga með ekki-albicans gersveppum hins vegar aukist víðast hvar á undanförnum árum, einkum sýkinga af völdum *C. parapsilosis* eins og getið er um hér að ofan (17,19). Slík þróun virðist ekki hafa átt sér stað hérlendis. Allir sveppastofnarnir voru næmir fyrir flúkonasóli (lágmarksheftistyrkur undir 16μg/mL) og amfóterisíni B (lágmarksheftistyrkur undir 1μg/mL) (sjá töflu III). *C. albicans* var almennt næmari fyrir sveppalyfjunum en aðrar tegundir og er það í samræmi við niðurstöður erlendra rannsókna (19).

II. Dreifð Candida sýking greind við krufningu eða vefjarannsókn: Þegar litið er sérstaklega til þeirra barna sem ekki voru með sannaða blóðsýkingu en greindust með alvarlega ífarandi sveppasýkingu við krufningu (tvö börn, þar af eitt andvana fætt) eða vefjarannsókn (eitt barn) kemur í ljós hversu torveld greining slíkra sýkinga getur verið. Þannig voru aðeins 43% sjúklinga með dreifða Candida sýkingu með jákvæðar blóðræktanir samkvæmt rannsókn Berenguer og félaga (20). Í okkar rannsókn voru alls sex börn með dreifða Candida sýkingu, en af þeim voru aðeins þrjú með jákvæða blóðræktun og eitt sýktist í móðurkviði. Niðurstöður okkar eru því í samræmi við rannsókn Berenguer og félaga (20) og undirstrika það hversu ósértæk einkenni dreifðrar sveppasýkingar geta verið. Þá geta ýmsir aðrir sjúkdómar og lyf hulið sýkingarmyndina.

III. Heilahimnubólga af völdum Candida gersveppa: Tvö börn fengu heilahimnubólgu af völdum *C. albicans* á rannsóknartímabilinu. Annað barnið var með heilahaul (encephalocele) í koki en hitt barnið var með mýelóperoxíðasaskort og hefur því tilfelli verið lýst áður (21). Samkvæmt erlendum rannsóknum verður dreifð sýking hjá allt að 40% barna með heilahimnubólgu af völdum sveppa (11) en athygli vakti að hvorugt barnanna í þessari rannsókn hafði staðfesta sýkingu utan miðtaugakerfis og bæði lifðu. Litlar upplýsingar eru til um horfur barna með heilahimnubólgu af völdum sveppa, en ef aðrir

alvarlegir sjúkdómar eru til staðar er dánartíðni talin nálægt 100% (22).

IV. Sýkingar með Aspergillus myglusveppum: Tvö börn greindust með ífarandi sýkingar af völdum *A. fumigatus* á rannsóknartímabilinu. Bæði voru með brátt eitilfrumuhvítblæði og voru með eða höfðu verið með hvítkornafæð. Ífarandi Aspergillus sýkingar herja oftast á sjúklinga með illkynja blóðsjúkdóma og eftir líffæraígræðslur (23). Greining sýkinganna er erfið. Rannsóknir sem stuðst er við í greiningu eru ræktun úr vefjasýnum, myndgreining og leit að Aspergillus mótefnavökum í blóði. *Aspergillus* sp. ræktast hins vegar aðeins frá 50% áhættusjúklinga sem hafa sannaða eða líklega lungnasýkingu (24,25). Mikilvægt er að hafa þessar sýkingar í huga þegar áhættusjúklingar eiga í hlut. Í umfangsmikilli svissneskri rannsókn kom í ljós að klíníska grunur lék á þessari greiningu í aðeins 60% tilvika áður en hún lá fyrir og dánartíðni var gríðarlega há eða 94% (26). Að sama skapi er dánartíðni sjúklinga með miðtaugakerfissýkingar af völdum *Aspergillus* sp. mjög há, eða yfir 80% (27,28). Lungu eru algengasti sýkingarstaðurinn, en talið er að sýkingin berist þaðan til annarra líffæra, þar með talið miðtaugakerfis (23). Bæði börnin sem greint er frá í þessari rannsókn læknuðust af sýkingunni, sem var annars vegar í heila og hins vegar í lungum, og er það mjög góður árangur Kjörmeðferð Aspergillus sýkinga í miðtaugakerfi felst í gjöf öflugra sveppalyfja og brottnámi á sýktum vef þegar þess er kostur (29). Þeirri meðferð var beitt hér og hefur það eflaust stuðlað að því hversu vel sjúklingnum farnaðist.

Sveppasýkingar eru vaxandi vandamál og dánartíðni af þeirra völdum er há. Því hefur áhugi manna mjög beinst að bættri lyfjameðferð og þróun nýrra sveppalyfja. Ný lyf af tríasól flokki hafa litið dagsins ljós, svo sem vorikonasól og pósakonasól (30,31). Þá hefur gamla sveppalyfið amfóterisín B verið fært í nýjan búning sem lípósómal- og lípíð-komplex amfóterisín B. Þessi breyting hefur orðið til þess að lyfið þolist mun betur, enda þótt áhöld séu um hvort horfur sjúklinga hafi batnað (32). Að síðustu ber að nefna algerlega nýjan flokk sveppalyfja, glúkan-synþasa hemla (33). Eitt slíkt lyf, caspofungin hefur nýlega verið skráð erlendis. Standa vonir til að þessar nýjungar í lyfjameðferð eigi eftir að bæta horfur alvarlega veikra sjúklinga með sveppasýkingar.

Þessi rannsókn sýnir að marktæk aukning hefur orðið á ífarandi sveppasýkingum hjá börnum hérlendis á undanförnum 20 árum. Aukninguna má að verulegu leyti rekja til aukins fjölda fyrirburа, en einnig koma þessar sýkingar fyrir hjá börnum með ónæmisbælingu og illkynja sjúkdóma. Þar sem horfur eru slæmar skiptir miklu að hafa ofangreindar sýkingar í huga og bregðast fljótt við. Vonir standa til að bættar greiningaraðferðir og öflugri lyf eigi eftir að bæta horfur þessara alvarlega veiku barna.

Þakkir

Rannsókn þessi var styrkt af Sjóði Kristínar Björnsdóttur, fyrrverandi starfsmanns Sameinuðu þjóðanna og Vísindasjóði Landspítalans. Örn Ólafsson fær þakkir fyrir tölfræðilega ráðgjöf.

Heimildir

1. Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 504-8.
2. Voss A, Kluytmans JA, Koeleman JG, Spanjaard L, Vandenbroucke-Grauls CM, Verbrugh HA, et al. Occurrence of yeast bloodstream infections between 1987 and 1995 in five Dutch university hospitals. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15: 909-12.
3. Stamos JK, Rowley AH. Candidemia in a pediatric population. Clin Infect Dis 1995; 20: 571-5.
4. MacDonald L, Baker C, Chenoweth C. Risk factors for candidemia in a children's hospital. Clin Infect Dis 1998; 26: 642-5.
5. Reef SE, Lasker BA, Butcher DS, McNeil MM, Pruitt R, Keyserling H, et al. Nonperinatal nosocomial transmission of Candida albicans in a neonatal intensive care unit: prospective study. J Clin Microbiol 1998; 36: 1255-9.
6. Gozdasoglu S, Ertem M, Buyukkececi Z, Yavuzdemir S, Bengisun S, Ozenci H, et al. Fungal colonization and infection in children with acute leukemia and lymphoma during induction therapy. Med Pediatr Oncol 1999; 32: 344-8.
7. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The national epidemiology of mycosis survey study group. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 319-24.
8. Meunier F, Aoun M, Bitar N. Candidemia in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 1992; 14/Suppl 1: S120-S125.
9. Anttila 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: 375-80.
10. Huttova M, Kralinsky K, Horn J, Marinova I, Iligova K, Fric J, et al. Prospective study of nosocomial fungal meningitis in children - report of 10 cases. Scand J Infect Dis 1998; 30: 485-7.
11. Arisoy ES, Arisoy AE, Dunne WM Jr. Clinical significance of fungi isolated from cerebrospinal fluid in children. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 128-33.
12. Groll AH, Kurz M, Schneider W, Witt V, Schmidt H, Schneider M, et al. Five-year-survey of invasive aspergillosis in a paediatric cancer centre. Epidemiology, management and long-term survival. Mycoses 1999; 42: 431-42.
13. Barnes AJ, Oppenheim BA, Chang J, Morgenstern GR, Scarffe JH. Early investigation and inititation of therapy for invasive pulmonary aspergillosis in leukaemic and bone marrow transplant patients. Mycoses 1999; 42: 403-8.
14. Benjamin DK, Ross K, McKinney RE, Benjamin DK, Auten R, Fisher RG. When to suspect fungal infection in neonates: A clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Pediatrics 2000; 106: 712-8.
15. Phillips JR, Karlowicz MG. Prevalence of Candida species in hospital-acquired urinary tract infections in a neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 190-4.
16. Hughes WT, Flynn PM. Candidiasis. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. Textbook of pediatric infectious diseases. 4th ed. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company; 1998: 2303-13.
17. Levy I, Rubin LG, Vasishtha S, Tucci V, Sood SK. Emergence of *Candida parapsilosis* as the predominant species causing candidemia in children. Clin Infect Dis 1998; 26: 1086-8.
18. Brown J, Froese-Fretz A, Luckey D, Todd JK. High rate of hand contamination and low rate of hand-washing before infant contact in a neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 908-10.
19. Price MF, LaRocco MT, Gentry LO. Fluconazole susceptibilities of Candida species and distribution of species recovered from blood cultures over a 5-year period. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 1422-7.
20. Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F, Pizzo PA, Walsh TJ. Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis. Disseminated versus single-organ infection. Diagn Microbiol Infect Dis 1993; 17: 103-9.
21. Ludviksson BR, Thorarensen O, Gudnason T, Halldorsson S.

Candida albicans meningitis in a child with myeloperoxidase deficiency. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 162-4.
22. McCullers JA, Vargas SL, Flynn PM, Razzouk BI, Shenep JL. Candidal meningitis in children with cancer. Clin Infect Dis 2000; 31: 451-7.
23. Boon AP, O'Brien D, Adams DH. 10 year review of invasive aspergillosis detected at necropsy. J Clin Pathol 1991; 44: 452-4.
24. Horvath JA, Dummer S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. Am J Med 1996; 100: 171-8.
25. Levy H, Horak DA, Tegtmeier BR, Yokota SB, Forman SJ. The value of bronchoalveolar lavage and bronchial washings in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. Respir Med 1992; 86: 243-8.
26. Kaiser L, Huguenin T, Lew PD, Chapuis B, Pittet D. Invasive aspergillosis. Clinical features of 35 proven cases at a single institution. Medicine (Baltimore) 1998; 77: 188-94.
27. Pagano L, Ricci P, Montillo M, Ceacchi A, Nosari A, Tonso A, et al. Localization of aspergillosis to the central nervous system among patients with acute leukemia: report of 14 cases. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto Infection Program. Clin Infect Dis 1996; 23: 628-30.
28. Gottfredsson M, Perfect JR. Fungal meningitis. Semin Neurol 2000; 20: 307-22.
29. Coleman JM, Hogg GG, Rosenfeld JV, Waters KD. Invasive central nervous system aspergillosis: cure with liposomal amphotericin B, itraconazole, and radical surgery-case report and review of the literature. Neurosurgery 1995; 36: 858-63.
30. Sabo JA, Abdel-Rahman. Voriconazole: a new triazole antifungal. Ann Pharmacother 2000; 34: 1032-43.
31. Cacciapuoti A, Loebenberg D, Corcoran E, Menzel F Jr, Moss EL Jr, Norris C, et al. In vitro and in vivo activities of SCH 56592 (posaconazole), a new triazole antifungal agent, against Aspergillus and Candida. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2017-22.
32. Gottfredsson M, Perfect JR. Use of antifungal agents in the intensive care unit. Curr Opin Crit Care 1999; 5: 381-90.
33. Onishi J, Meinz M, Thompson J, Curotto J, Dreikorn S, Rosenbach M, et al. Discovery of novel antifungal (1,3)-beta-D-glucan synthase inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 368-77.