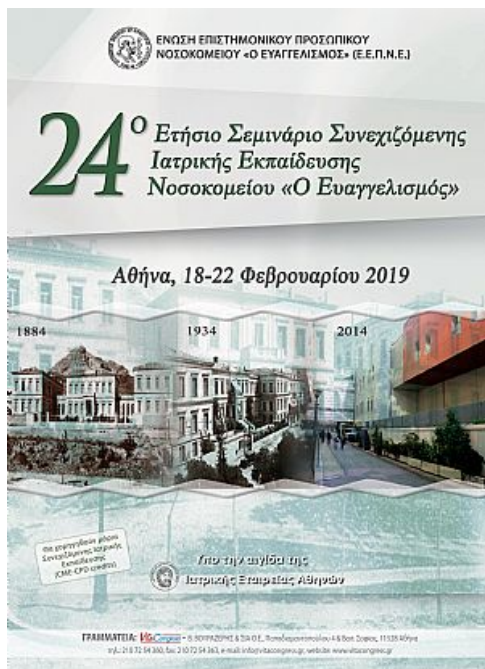




ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

*Λοιμώξεις στους ασθενείς με
αιματολογικά νοσήματα:
Ένα διαρκές δυσεπίλυτο πρόβλημα.*

**Μεταβολική δραστηριότητα στο PET σε ασθενή με
λεμφοβλαστικό λέμφωμα: Σημαίνει πάντα νόσο;**

Χαρά Γιατρά

Αιματολογική – Λεμφωμάτων Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των
Οστών

ΓΝΑ «ο Ευαγγελισμός»



Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων
με τις παρακάτω χορηγούς εταιρείες:

PFIZER, JANSSEN ONCOLOGY, SOFMEDICA,
NOVARTIS, ABBVIE, MSD, WINMEDICA,
GENESIS, ROCHE, TAKEDA, ASTELLAS,
AMGEN, ANGELINI, ANTISEL, SERVIER,
BRISTOL-MYERS SQUIBB, ABBOTT, GILEAD,
SANDOZ, BIANEΞ, RONTIS, MAVROGENIS,
AENORASIS, SPECIFAR, KARYO

Παρουσίαση Περίπτωσης Ασθενούς

1^{ος}/2016

Ασθενής **18 ετών**, προσήλθε με πυρετό, δύσπνοια και βήχα

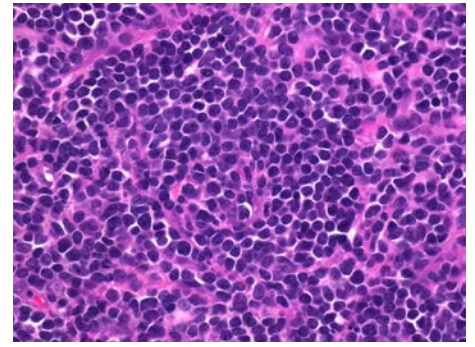
Ατομικό Αναμνηστικό: ελεύθερο

Απεικονιστικός έλεγχος: μάζα μεσοθωρακίου, περικαρδιακή και πλευριτική συλλογή

Βιοψία μάζας: **T-λεμφοβλαστικό λέμφωμα**

Συμμετοχή μυελού: διήθηση 5%

T-Λεμφοβλαστική Λευχαιμία/Λέμφωμα



Ορισμοί

- Χακοήθεια οφειλόμενη σε λεμφοβλάστες T κυτταρικής σειράς
- Συμμετοχή αίματος/μυελού (T-ALL) ή/και θύμου/λεμφαδένων/εξωλεμφαδενικών περιοχών (T-LBL)
- T-ALL vs T-LBL: διήθηση μυελού $>20\%$ ή $>25\%$

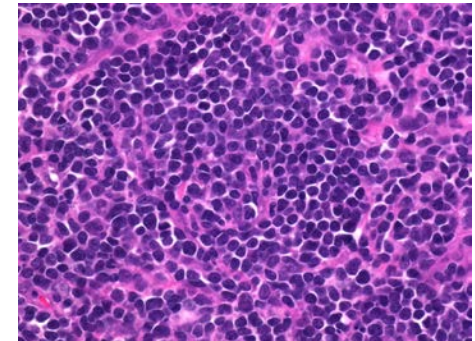
WHO classification of tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, 2017

Έκβαση

- Επιθετικό, αλλά **συχνά ιάσιμο** νεόπλασμα
- Τελευταία, η **πρόγνωση** έχει **βελτιωθεί** σημαντικά με τη χορήγηση εντατικών πρωτοκόλλων, παρόμοιων με αυτά που χρησιμοποιούνται στην ΟΛΛ
- **Επιβίωση χωρίς νόσο: 73-90%** στα παιδιά, **62-66%** στους ενήλικες

Cortelazzo et al. Critical Reviews in Oncology/Hematology 113 (2017) 304–317

Τ-Λεμφοβλαστική Λευχαιμία/Λέμφωμα



Υποτροπή

➤ Συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή εντός δύο ετών από την ολοκλήρωσή της, αν και έχουν περιγραφεί και όψιμες υποτροπές, έως και ≥ 10 έτη από τη διάγνωση

Bhojwani D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia . Lancet Oncol 14:e205,2013

Πρόγνωση μετά την υποτροπή

- Πτωχή - μακροχρόνια επιβίωση $< 10\%$
- Θεραπεία διάσωσης ως γέφυρα για αλλο-ΜΑΚ

Litzow et al. Blood.2015;126(7):833-841

Παρουσίαση Περίπτωσης Ασθενούς

1^{ος}/2016

Ασθενής 18 ετών, προσήλθε με πυρετό, δύσπνοια και βήχα

Ατομικό Αναμνηστικό: ελεύθερο

Απεικονιστικός έλεγχος: μάζα μεσοθωρακίου, περικαρδιακή και πλευριτική συλλογή

Βιοψία μάζας: **T-λεμφοβλαστικό λέμφωμα**

Συμμετοχή μυελού: διήθηση 5%

Αντιμετώπιση βάσει του παιδιατρικού πρωτοκόλλου συνδυασμένης ανοσοχημειοθεραπείας **ALL IC-BFM**

Ανταπόκριση νόσου: γρήγορη επίτευξη ΠΥ

Παρουσίαση Περίπτωσης Ασθενούς

3^{ος}/2018

Τέλος θεραπείας συντήρησης (MTX 20 mg/m²/w και 6-MP 50 mg/m²/d)

Καλή γενική κατάσταση, *αλλά πτώση παραμέτρων γενικής αίματος*

Hct 34.3%, Hb 12.1 g/dL (MCV 101 fL)

WBC 2.520/m³ (Π 82,1%, Λ 10.3%, Μ 5.2%, Η 2.4%)

ANC 2.070/m³, ALC 260/m³

PLT 100.000/m³

Αδρός βιοχημικός έλεγχος: χωρίς παθολογικά ευρήματα

1^η Ερώτηση

Τί θεωρείτε πιθανότερο σχετικά με τις τιμές της γενικής αίματος;

1. Τοξικότητα της θεραπείας
2. Υποτροπή νόσου
3. Ανεπάρκεια αιματινικών παραγόντων
4. Άλλο

Παρουσίαση Περίπτωσης Ασθενούς

Επανεκτίμηση Κατάστασης Νόσου

➤ Έλεγχος νόσου στο μυελό: πλήρης ύφεση

➤ Αξονική θώρακος

- **Πυκνωτικά στοιχεία** έξωθεν της δεξιάς πνευμονικής πύλης, κατά τον άνω λοβό διαστάσεων **2,7 x 2,1 εκ**, που περιβάλλονται από μικρής έκτασης **στοιχεία δίκην θαμβής υάλου**
- **Παθολογικός ιστός** κατά τη δεξιά πνευμονική πύλη διαστάσεων **2,2 x 1,6 εκ**, που συνέχεται με την προηγούμενη εξεργασία

Παρουσίαση Περίπτωσης Ασθενούς

Επανεκτίμηση Κατάστασης Νόσου



Ασθενής ασυμπτωματικός
LDH: κφ
CRP: κφ

2^η Ερώτηση

Προτείνετε Πιθανή Διάγνωση

1. Υποτροπή νόσου
2. Λοίμωξη
3. Άλλη κακοήθεια

3^η Ερώτηση

Περαιτέρω Διαγνωστικοί Χειρισμοί

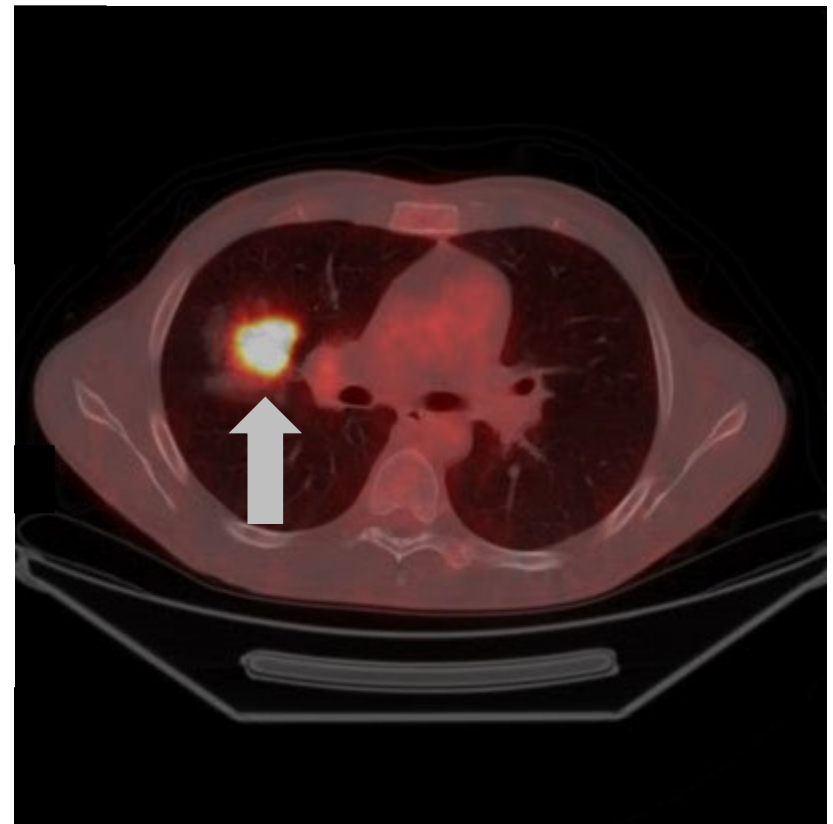
1. Βρογχοσκόπηση & διαβρογχική βιοψία
2. Ανοικτή βιοψία πνεύμονα
3. Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή

Παρουσίαση Περίπτωσης Ασθενούς

Διερεύνηση Ευρημάτων Αξονικής Θώρακος

➤ PET/CT

- Ευμεγέθους **πυκνωτική αλλοίωση** στο οπίσθιο τμήμα του δεξιού άνω πνευμονικού λοβού, παρά τη σύστοιχη πνευμονική πύλη, η οποία προσλαμβάνει σημαντικά **^{18}F FDG (SUV_{max}=15,7)**, κυρίως στο **κεντρικό, συμπαγές τμήμα** αυτής, που φέρει και αεροβρογχόγραμμα
- Ηπίως αυξημένη πρόσληψη στη δεξιά πνευμονική πύλη (SUV_{max}=2,1)



Ο ρόλος της FDG-PET στην απεικόνιση παθολογικών καταστάσεων του αναπνευστικού

- Βασική αρχή: χρήση φλουοροδεόξυ-γλυκόζης (FDG) σαν «ανιχνευτή» του μεταβολισμού της γλυκόζης
- Διάγνωση, διαφορική διάγνωση, σταδιοποίηση, θεραπευτικός σχεδιασμός αντιμετώπισης κακοήθων, κυρίως, νοσημάτων
- Ψευδώς θετικά αποτελέσματα: φυματιώδες κοκκίωμα, φυματιώδης λεμφαδενίτιδα, σαρκοείδωση, κρυπτοκόκκωση, παραγονιμίαση, μετακτινική ίνωση, πνευμονοκονίωση, κ.α.
 - **Αυξημένη συσσώρευση της FDG στα μακροφάγα, ουδετερόφιλα κ.α. κύτταρα που συμμετέχουν στη φλεγμονή/κοκκίωμα**

Ο ρόλος της FDG-PET στην Τ-λεμφοβλαστική λευχαιμία/λέμφωμα

«Ανταπόκριση Λεμφωματικής Εξωμυελικής Νόσου

*Για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία, πρέπει να διενεργηθεί **CT** τραχήλου/θώρακος/κοιλίας/πυέλου με χορήγηση IV σκιαγραφικού **και PET/CT**»*

Παρουσίαση Περίπτωσης Ασθενούς

- Διενέργεια **βρογχοσκόπησης** και λήψη βρογχικού βουρτσίσματος και εκπλύματος:
 - εξέταση χωρίς μακροσκοπικά παθολογικά ευρήματα
 - εν αναμονή των λοιπών αποτελεσμάτων

- Εν τω μεταξύ, εμφάνιση μη παραγωγικού **βήχα**, απύρετος, χωρίς υποξυγοναιμία

Παρουσίαση Περίπτωσης Ασθενούς

- Διενέργεια νέας αξονικής θώρακος (2 εβδομάδες μετά την πρώτη):
 - Επιδείνωση ακτινολογικής εικόνας

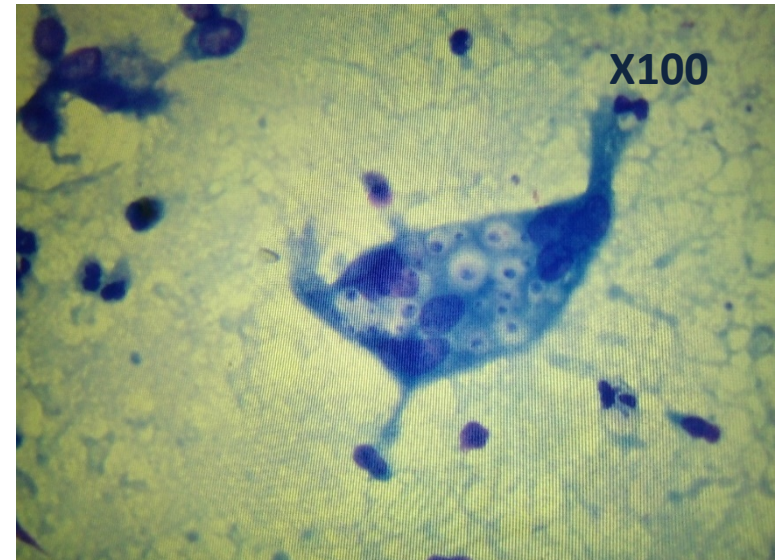
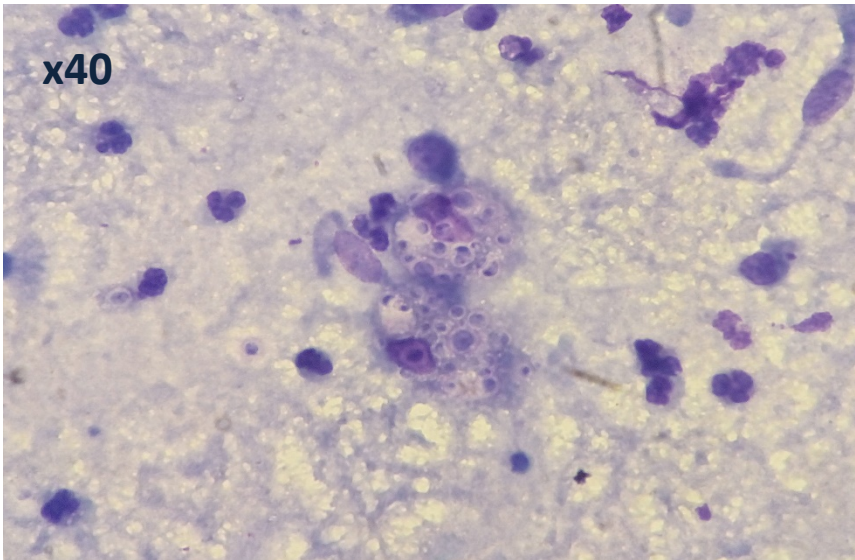
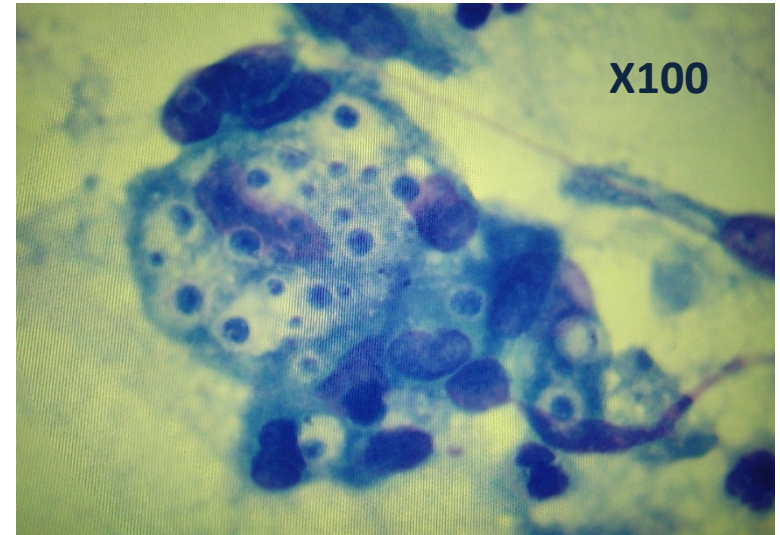
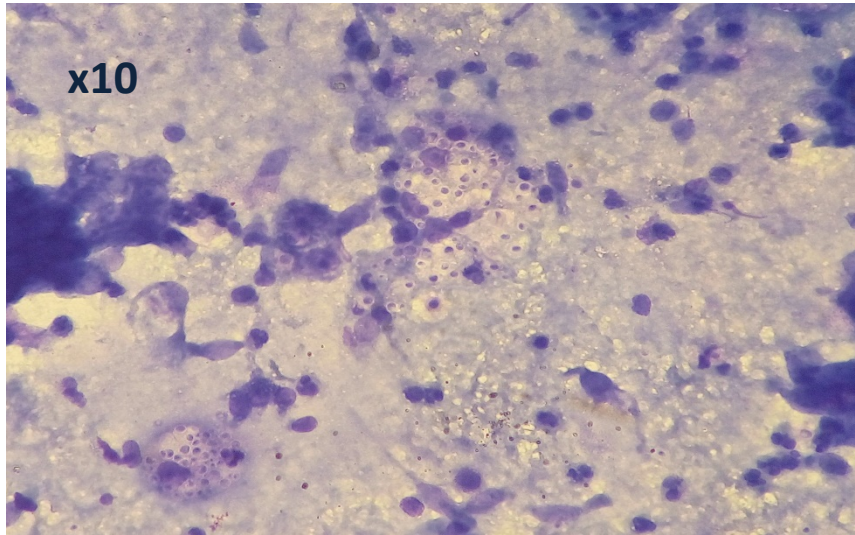


Παρουσίαση Περίπτωσης Ασθενούς

Δεύτερη Βρογχοσκόπηση

- **Συγκεντρική στένωση και οίδημα** σε κλάδους του δεξιού βρογχικού δένδρου
- Λήψη **διαβρογχικών βιοψιών** και **βρογχικού βουρτσίσματος και εκπλύματος** για κυτταρολογική, καλλιέργειες για κοινά μικρόβια, μύκητες, νοκάρδια, μυκοβακτηρίδια

Εντύπωμα διαβρογχικής βιοψίας *χρώση MGG*



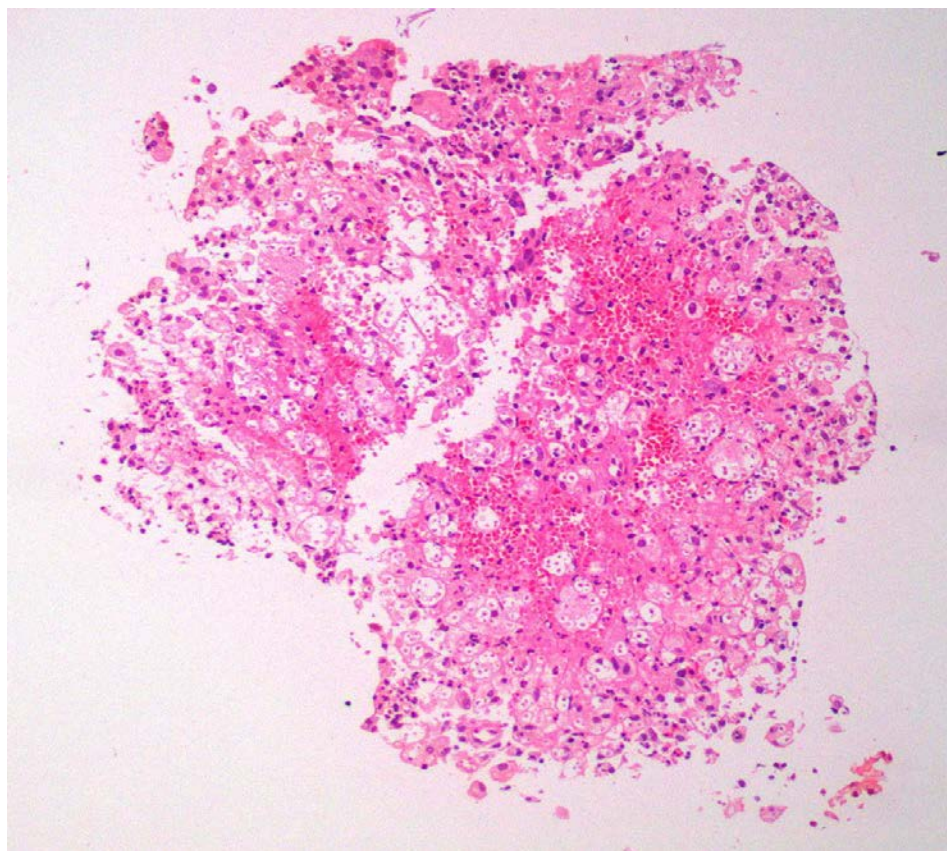
4^η Ερώτηση

Πιθανή Διάγνωση

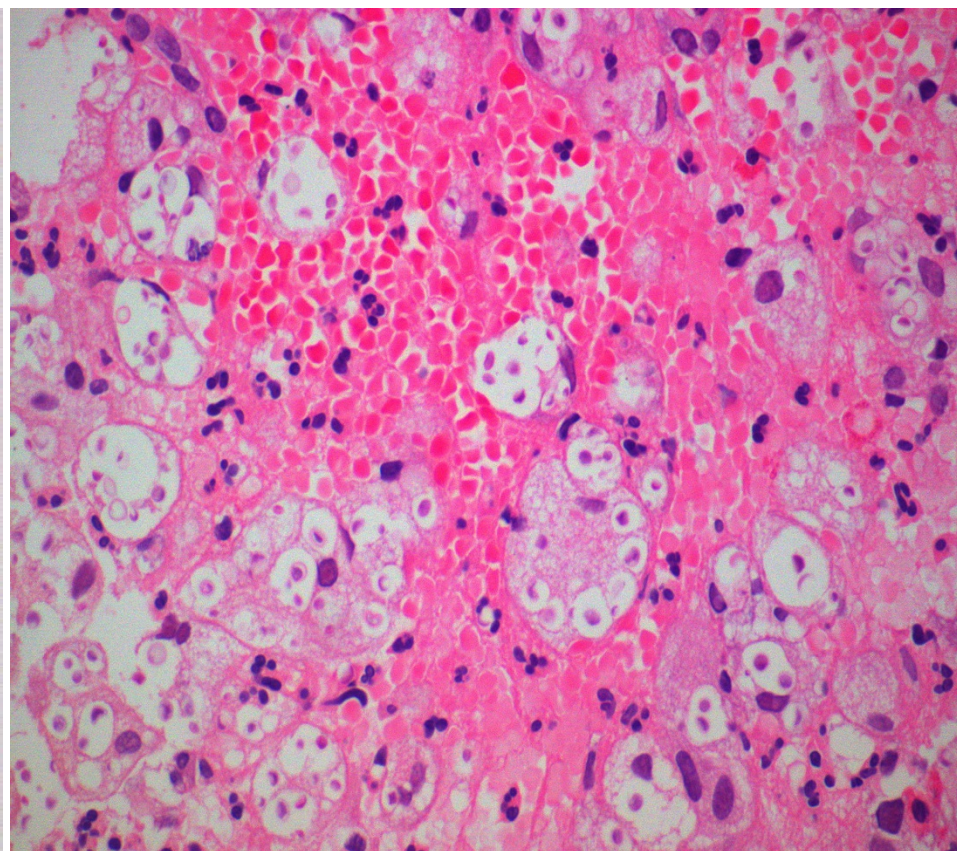
1. Λοίμωξη από κοινά μικρόβια
2. Ειδική λοίμωξη
3. Αιμοφαγοκυττάρωση
4. Κακοήθεια
5. Κοκκιωματώδης νόσος

Διαβρογχική βιοψία

χρώση H&E



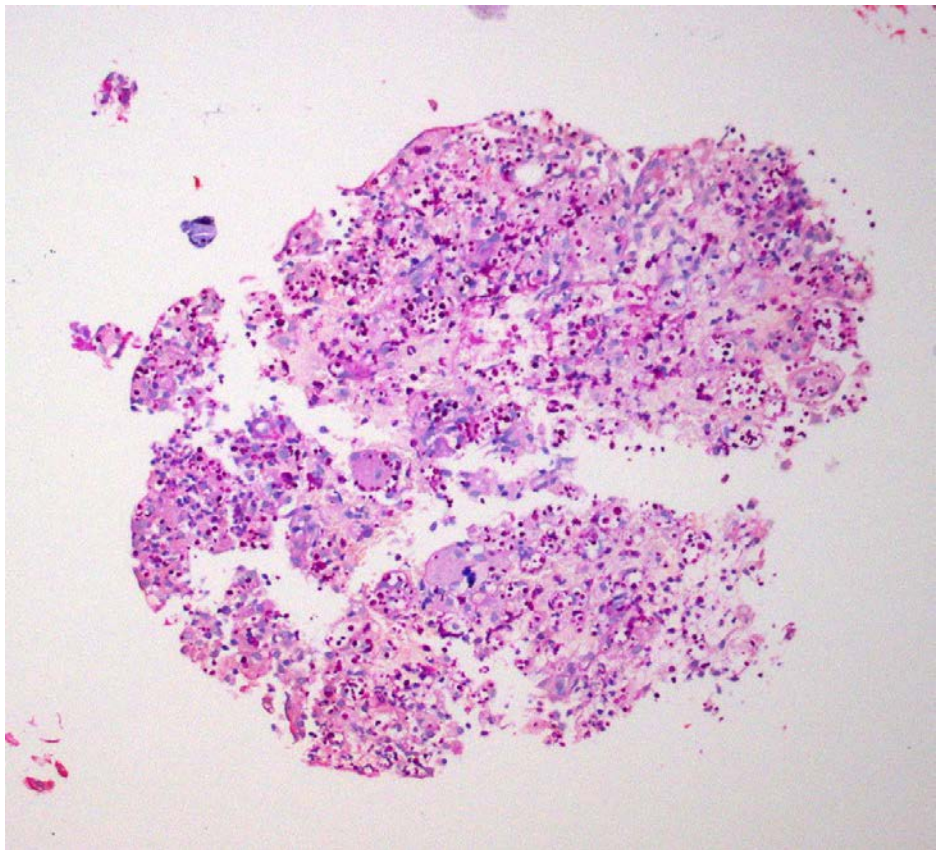
x10



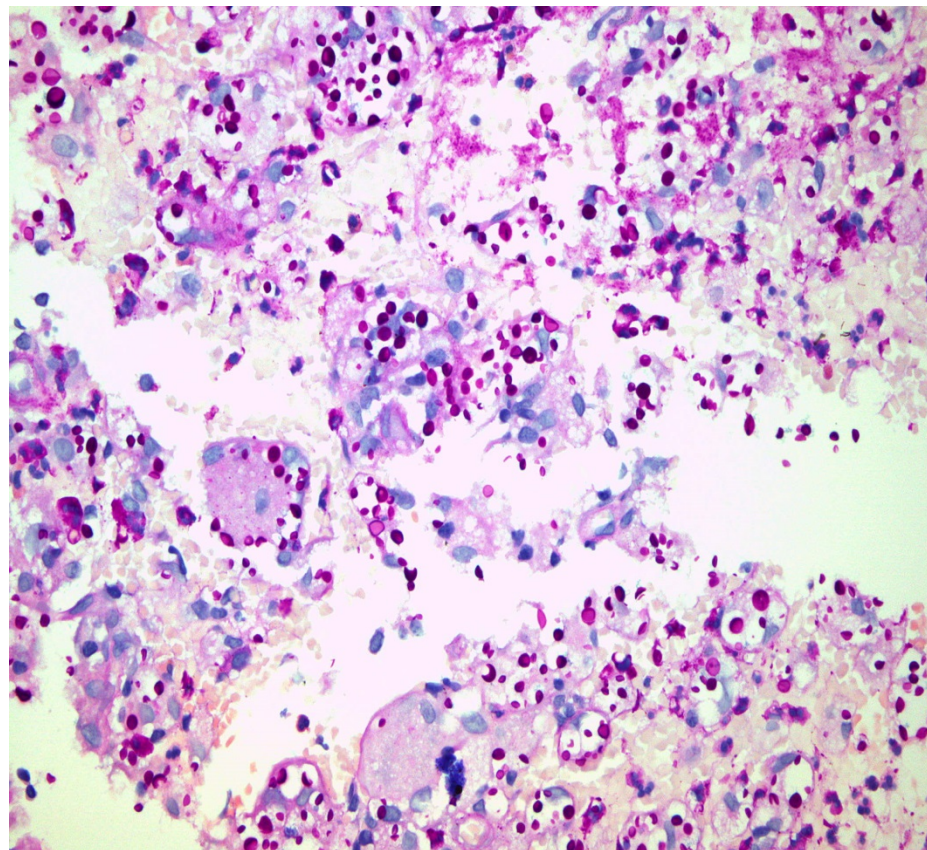
x40

Διαβρογχική βιοψία

χρώση PAS



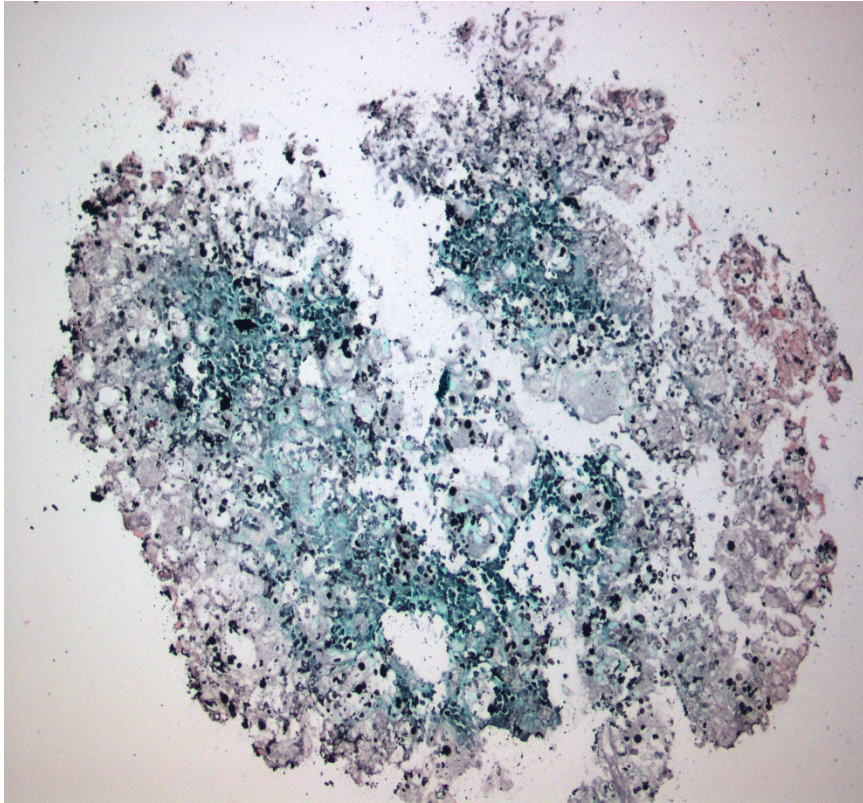
x10



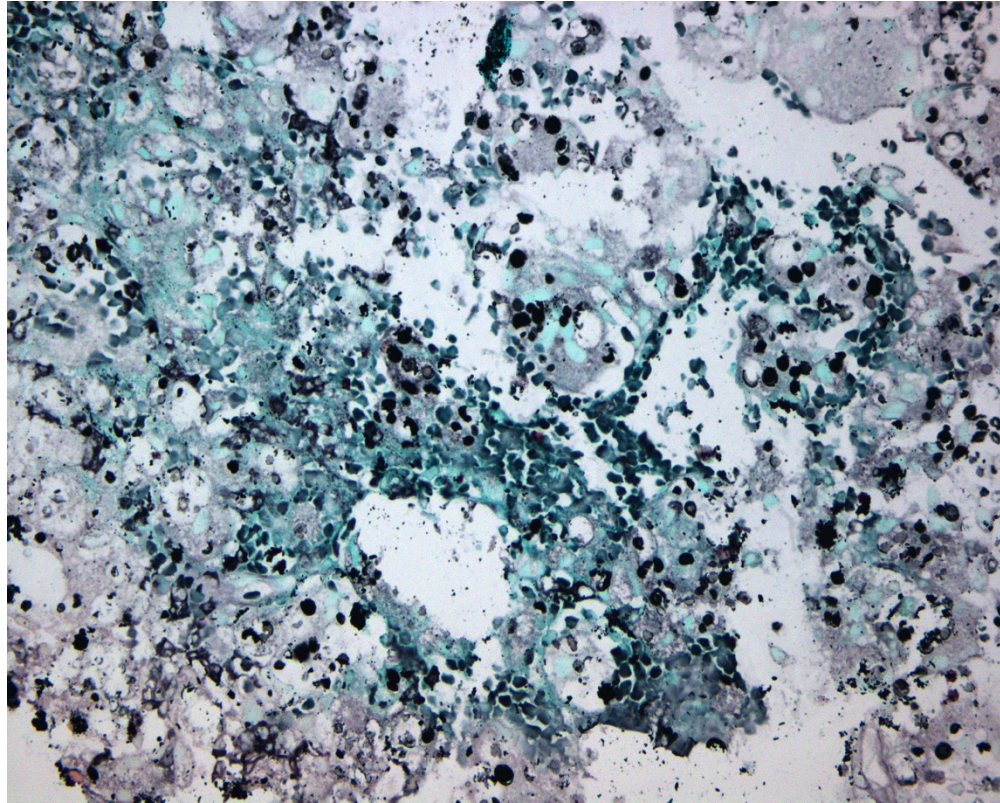
x40

Διαβρογχική βιοψία

χρώση GMS



x20



X40

Παρουσίαση Περίπτωσης Ασθενούς

Αποτελέσματα Ελέγχου BAL

➤ Καλλιέργεια BAL: *Cryptococcus neoformans*

5^η Ερώτηση

Άλλες Διαγνωστικές Εξετάσεις

1. *Cryptococcus neoformans* Ag στο αίμα
2. Καλλιέργεια αίματος για *Cryptococcus* spp
3. *Cryptococcus neoformans* Ag στο ENY
4. Καλλιέργεια ENY για *Cryptococcus neoformans*
5. Αντισώματα έναντι HIV
6. Όλα τα παραπάνω

Παρουσίαση Περίπτωσης Ασθενούς

Αποτελέσματα

- Καλλιέργεια BAL: *Cryptococcus neoformans*
- *Cryptococcus neoformans* Ag στο αίμα: θετικό 1:7
- Καλλιέργεια αίματος: αρνητική
- *Cryptococcus neoformans* Ag στο ENY: αρνητικό
- Αντισώματα έναντι HIV: αρνητικά

Cryptococcus spp

- Πρώτη περιγραφή το 1894 από τους Otto Busse και Abraham Buschke
- Βασιδιομύκητας, ζυμομύκητας με έλυτρο
- Ανευρίσκεται στο έδαφος, στα περιττώματα περιστεριών, στον ευκάλυπτο
- Τα περιστέρια δε νοσούν (↑ θερμοκρασία σώματος)
- Δεν έχει αποδειχθεί μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο

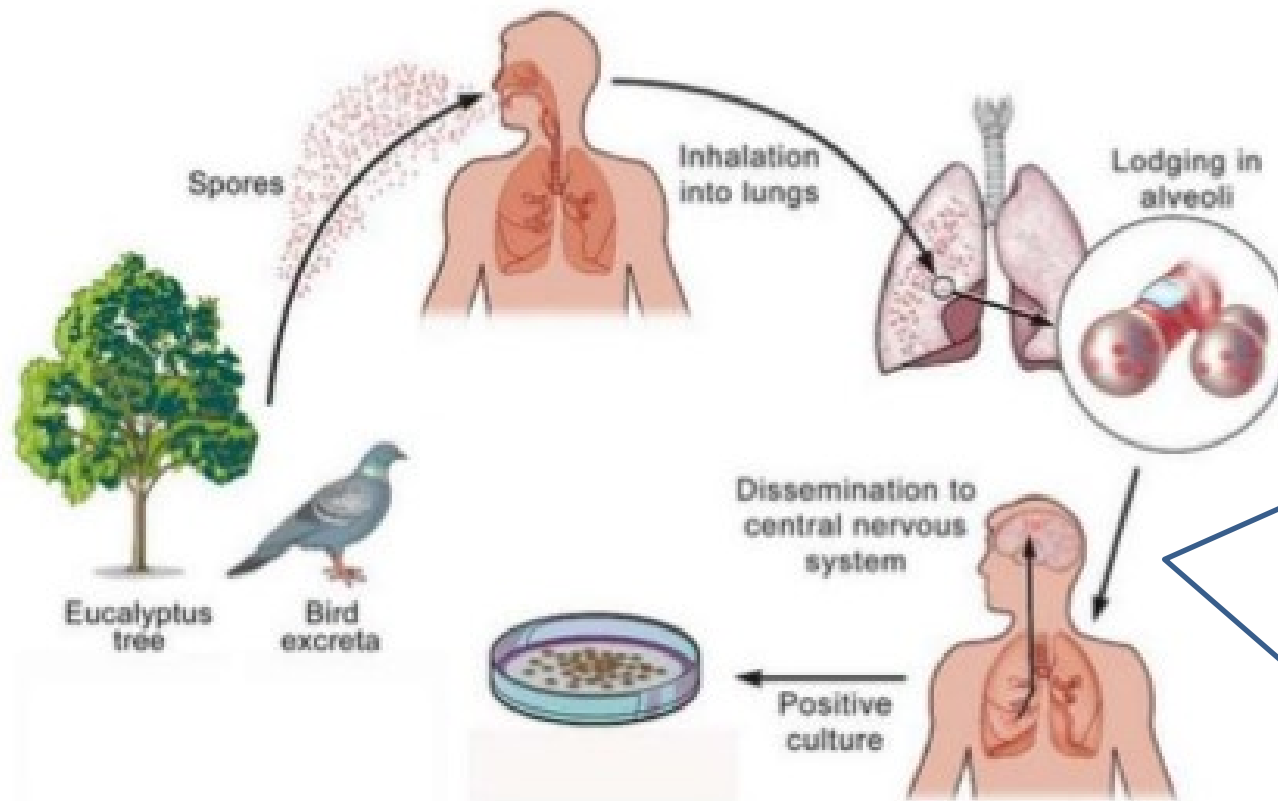


Cryptococcus spp

- **Αύξηση της επίπτωσης** των κρυπτοκοκκικών λοιμώξεων μετά την επιδημία του **HIV**
- Σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στους οροθετικούς ασθενείς
- Μπορεί, ωστόσο, να προκαλέσει νόσο και σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς

- **Κλινική εικόνα**
 - Λοίμωξη ΚΝΣ, αναπνευστικού, δέρματος, μαλακών μορίων, οστών, αρθρώσεων, γενικευμένη λοίμωξη
 - Ασυμπτωματική λοίμωξη

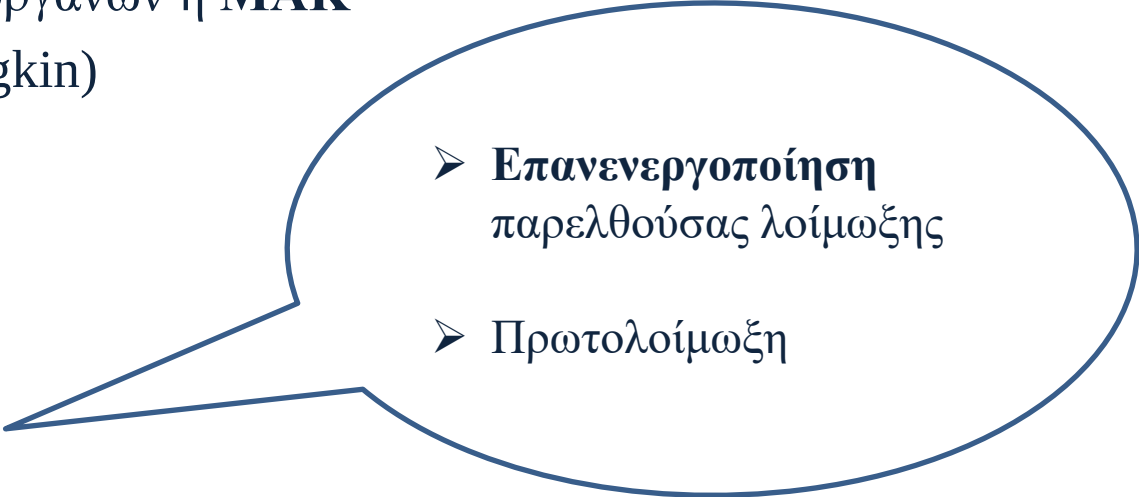
Cryptococcus spp – τρόπος μετάδοσης



Η
ακεραιότητα του
ανοσιακού
συστήματος του
ξενιστή
είναι ο
σημαντικότερος
προγνωστικός
παράγοντας
της έκβασης της
κρυπτοκοκκικής
λοίμωξης

Παράγοντες κινδύνου για κρυπτοκοκκική λοίμωξη

- **AIDS** (κυρίως επί **CD4+ T** κυττάρων $<100/\mu\text{L}$)
- Παρατεταμένη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών ή **anti-TNF α** παραγόντων
- **Μεταμόσχευση** συμπαγών οργάνων ή **ΜΑΚ**
- **Κακοήθειες** (λέμφωμα Hodgkin)
- Ηπατική νόσος
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Χρόνια πνευμονοπάθεια
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Σαρκοείδωση

- 
- **Επανενεργοποίηση**
παρελθούσας λοίμωξης
 - Πρωτολοίμωξη

[*Clin Infect Dis.* 2009 Jun 1;48\(11\):1566-76. doi: 10.1086/598936.](#)

[*Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004 Aug;23\(8\):638-41.](#)

[*Rev Infect Dis.* 1991 Jan-Feb;13\(1\):64-7.](#)

[*N C Med J.* 1990 May;51\(5\):219-20.](#)

[*N C Med J.* 1990 May;51\(5\):219-20.](#)

Παράγοντες κινδύνου για κρυπτοκοκκική λοίμωξη **στον ασθενή μας**

Θεραπεία
συντήρησης

- **AIDS** (κυρίως επί **CD4+ T κυττάρων <100/μL**)
- Παρατεταμένη χορήγηση **γλυκοκορτικοειδών** ή **anti-TNFα** παραγόντων
- **Μεταμόσχευση** συμπαγών οργάνων ή **ΜΑΚ**
- **Κακοήθειες** (λέμφωμα Hodgkin)
- Ηπατική νόσος
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Χρόνια πνευμονοπάθεια
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Σαρκοείδωση

Κορτικοστεροειδή

- Βασικό φάρμακο στο ALL IC BFM
- Χορήγηση μεγάλων δόσεων, κυρίως στη έφεδο





Διάγνωση

- Ιστολογικά παρασκευάσματα
- Καλλιέργειες μυκήτων (αίμα, ENY, λοιποί ιστοί)
- Αντιγόνο κρυπτοκόκκου στον ορό
- Απεικονιστικές εξετάσεις

Cryptococcus Ag

- Θετικό σε **όλους** σχεδόν τους οροθετικούς και στο **56-70%** των λοιπών ανοσοκατεσταλμένων ασθενών (**άριστο screening test**)
- **Ψευδώς θετικά** αποτελέσματα: *Trichosporon asahii* , *Stomatococcus* spp, *Carnocytophaga* spp, *K. pneumoniae*
- **Ψευδώς αρνητικά** αποτελέσματα: φαινόμενο προζώνης, χαμηλό μυκητιακό φορτίο
- Δεν συστήνεται να παρακολουθείται, ώστε να καθορίζεται η διάρκεια της αγωγής
- Τίτλος $\geq 1:512$ είναι **αρνητικός προγνωστικός παράγοντας** για την έκβαση

Αντιμετώπιση πνευμονικής κρυπτοκοκκικής λοίμωξης σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς

- Αποκλεισμός συμμετοχής του ΚΝΣ (B-II)
- **Πνευμονία** σχετιζόμενη **με λοίμωξη του ΚΝΣ** ή **σοβαρή πνευμονία** (ARDS/ ≥ 2 πνευμονικές εστίες) ή **διεσπαρμένη λοίμωξη**, αντιμετωπίζεται όπως η λοίμωξη του ΚΝΣ (B-III)
 - **Θεραπεία εφόδου:** amphotericin B deoxycholate (0.7–1.0 mg/kg/d IV) ή liposomal amphotericin (3-4mg/kg/d) και flucytosine (100 mg/kg/d pos) για τουλάχιστον 2-4 εβδομάδες (B-III)
 - **Θεραπεία σταθεροποίησης:** fluconazole (400 mg/d) για 8 εβδομάδες (B-II)
 - **Θεραπεία συντήρησης:** fluconazole (200 mg/d) για 6–12 μήνες (B-III)
- Μπορεί να απαιτηθούν **κορτικοστεροειδή** για την αντιμετώπιση του ARDS (B-III)

Αντιμετώπιση πνευμονικής κρυπτοκοκκικής λοίμωξης σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς

- Σε ήπιου-μέτριου βαθμού συμπτώματα, απουσία διάσπαρτων πνευμονικών διηθημάτων, απουσία σοβαρής ανοσοκαταστολής, απουσία διεσπαρμένης λοίμωξης:
 - fluconazole (400 mg/d pos) για 6–12 μήνες (B-III)
- **Χειρουργική αντιμετώπιση:** συμπτώματα/ακτινολογικές βλάβες που δεν ανταποκρίνονται στην αντιμυκητιακή θεραπεία (B-III)

Perfect et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the IDSA. Clinical Infectious Diseases 2010; 50:291–322



^{18}F -FDG PET/CT and contrast-enhanced CT findings of pulmonary cryptococcosis

Wang Si-yun^{a,1}, Chen gang^{b,2}, Luo Dong-lan^{c,3}, Shao Dan^{a,4}, Liu En-tao^{a,5}, Sun Taotao^{a,6},

Wang Shu-Xia^{a*}

- Αναδρομική μελέτη 42 ασθενών με πνευμονική κρυπτοκοκκική λοίμωξη
 - Στο **88%** των ασθενών, οι βλάβες παρουσίαζαν μεγαλύτερο SUVmax σε σχέση με τις αγγειακές δομές του μεσοθωρακίου
 - Το **εύρος** της τιμής **SUVmax** ήταν **1,4-13**, με **διάμεση τιμή 4,9**
 - Συχνότερη μορφή απεικονιστικής βλάβης ήταν ο **μονήρης όζος** (69% των ασθενών), συχνότερα περιφερικά, και ακολούθως διάσπαρτες οζώδεις βλάβες, συρρέουσες οζώδεις βλάβες, χωροκατακτητικές εξεργασίες, βρογχοπνευμονικά διηθήματα
- **Επισφαλής** η διαφορική διάγνωση κρυπτοκοκκικής λοίμωξης vs κακοήθειας με βάση τα ευρήματα της PET/CT
- Χρήσιμο εργαλείο στον προσδιορισμό της καταλληλότερης περιοχής για λήψη βιοψίας

Συμπεράσματα

- Λοιμώξεις στους αιματολογικούς ασθενείς ...
 - ... ένα διαρκές πρόβλημα
 - ... ή αλλιώς, όταν το σπάνιο είναι ο κανόνας
- Συνεργασία πολλών ειδικοτήτων για την έγκαιρη διάγνωση και την επιτυχή αντιμετώπιση

Θερμές Ευχαριστίες

Τ. Τζένου

Σ. Γιγάντες

Μ. Παγώνη

Ν. Χαρχαλάκης

Θ. Καρμίρης

*Αιματολογική
Κλινική/MMMO*

*Παθολογοανατομικό
Εργαστήριο*

*Εργαστήριο Πυρηνικής
Ιατρικής*

ΓΝΑ 'Ο Ευαγγελισμός'

