

Ενός κακού μύρια έπονται...

ΙΩΑΝΝΗΣ ΤΣΩΝΗΣ, ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΟΣ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΜΜΜΟ
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»



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

Στο δρόμο για τη μεταμόσχευση...

- ▶ Ασθενής 38 ετών με **pre-T Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία** παραπέμπεται για αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων σε **πρώτη πλήρη ύφεση**
- ▶ Νόσημα υψηλού κινδύνου
 - ▶ Pre-T
 - ▶ WBC=157000/μl στη διάγνωση
- ▶ Πιθανότητα επιβίωσης στη 2ετία (Disease Related Index): **51%**
- ▶ Προμεταμοσχευτικός έλεγχος – Δείκτης Συννοσηρότητας (HCT-CI): **0** (πιθανότητα θανάτου από τη μεταμόσχευση→**14%**)

Στο δρόμο για τη μεταμόσχευση...

- ▶ Εισαγωγή στη ΜΜΜΟ
- ▶ Μάζα στο κάτω βλέφαρο του δεξιού οφθαλμού και μόρφωμα στο δεξιό όρχι
- ▶ Ιστολογική τεκμηρίωση εξωμυελικής υποτροπής στον οφθαλμό
- ▶ Απουσία διήθησης ΚΝΣ και μυελού
- ▶ Χημειοθεραπεία διάσωσης



Στο δρόμο για τη μεταμόσχευση...

- ▶ Ανταπόκριση στη ΧΜΘ – επίτευξη 2^{ης} πλήρους ύφεσης
- ▶ Πιθανότητα επιβίωσης στη 2ετία (Disease Related Index): **33%**
- ▶ Προμεταμοσχευτικός έλεγχος – Δείκτης Συννοσηρότητας (HCT-CI): **0**
(πιθανότητα θανάτου από τη μεταμόσχευση→**14%**)

Σχεδιασμός Μεταμόσχευσης

- ▶ Ακτινοβόληση οφθαλμών και όρχεων
- ▶ Σχήμα προετοιμασίας:
 - ▶ Ολοσωματική ακτινοβολία (12Gy)
 - ▶ Κυκλοφωσφαμίδη (11160 mg)
- ▶ Δότης: Μη συγγενής, άρρεν, 21 ετών με συμβατότητα 8/8-10/10-11/12 και ίδιας ομάδας αίματος
- ▶ Δόσεις κυττάρων:
 - ▶ CD34+: 6.1×10^6 κυτ /Kg Σ.Β.
 - ▶ CD3+: 1.82×10^8 κυτ /Kg Σ.Β.

Πορεία Νόσου

- ▶ HM+7
 - ▶ Ουδετεροπενικός (WBC/ANC: 170/-)
 - ▶ Δεκατική πυρετική κίνηση
 - ▶ Αύξηση CRP (14.4)
 - ▶ Ερύθημα στο 60% της επιφάνειας σώματος
- ▶ Δ.Δ. Οξεία νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή vs Λοίμωξη
- ▶ Έναρξη Μεθυλπρεδνιζολόνης 2 mg /Kg ΣΒ και αντιβιοτικά ευρέως φάσματος
- ▶ Βιοψία Δέρματος: επιβεβαιώνει τη GvHD

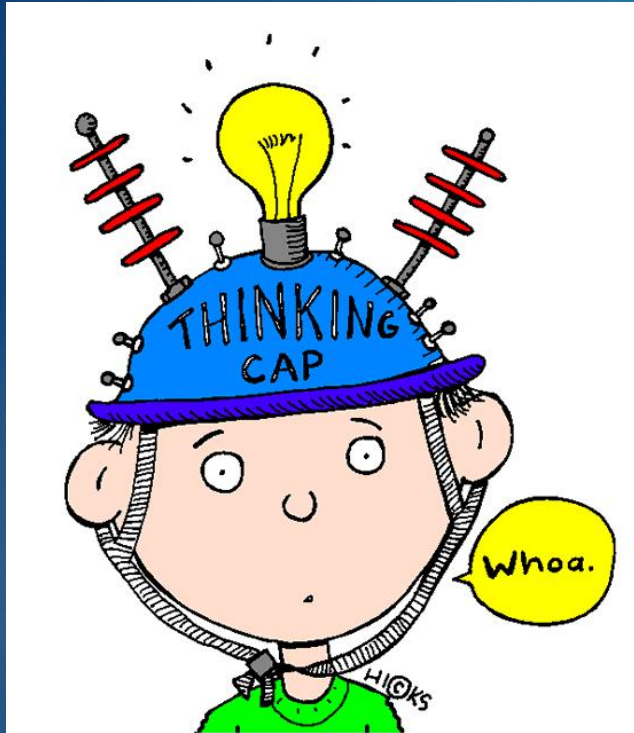
Πορεία Νόσου

- ▶ Εγκατάσταση μοσχεύματος
 - ▶ Πολυμορφοπύρηνα >1000/μl HM+12
 - ▶ Αιμοπετάλια >50000/μl HM+14
- ▶ Εκτίμηση Νόσου
 - ▶ HM+33: Μορφολογική ύφεση, χωρίς MRD σε επίπεδο Α/Φ, πλήρης χιμαιρισμός δότη
- ▶ Επιπλοκές
 - ▶ HM+43: Επανενεργοποίηση CMV – θεραπεία με Ganciclovir

Πορεία Νόσου

▶ ΗΜ+65:

- ▶ GvHD σε ύφεση – κορτικοστεροειδή σε μείωση
- ▶ Υπό αγωγή με Foscarnet (μη ικανοποιητική ανταπόκριση του CMV στο Ganciclovir)
- ▶ Ουδετεροπενία – θρομβοπενία λόγω CMV
- ▶ Δυσουρικά ενοχλήματα και μακροσκοπική αιματουρία με αποβολή πηγμάτων



▶ Ερώτηση 1

- ▶ Ποιο είναι το πιθανότερο αίτιο της αιμορραγικής κυστίτιδας στον ασθενή;
- ▶ Α. Σχήμα προετοιμασίας
- ▶ Β. Ουρολοίμωξη από *E. coli*
- ▶ Γ. Λοίμωξη από ιό BK
- ▶ Δ. Λοίμωξη από αδενοϊό
- ▶ Ε. Θηλώματα κύστης

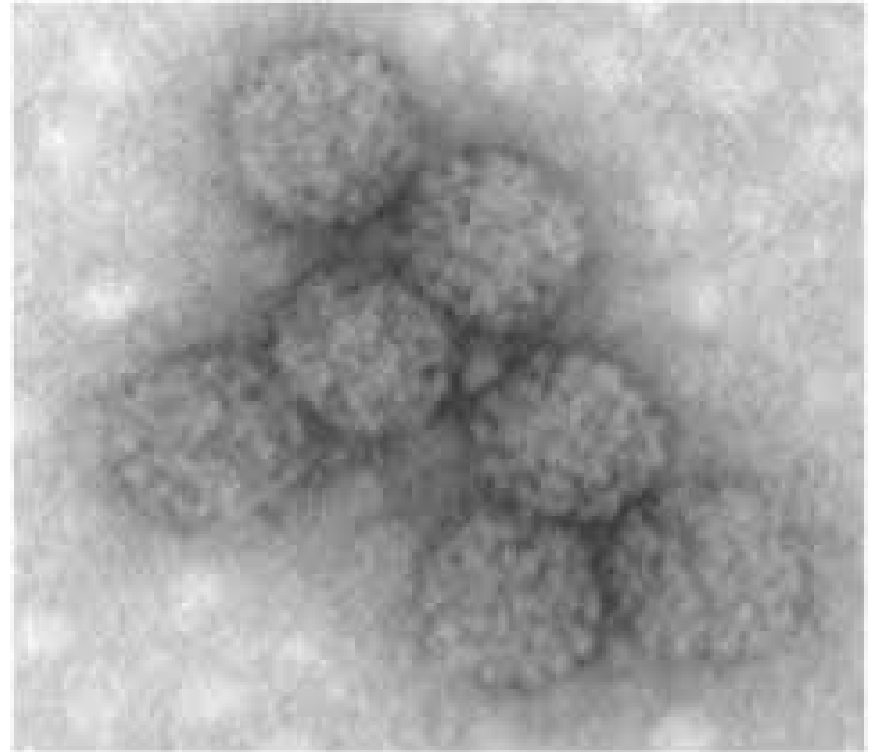
Αιμορραγική κυστίτιδα μετά άλλο-ΜΑΚ

- Αίτια

- ▶ Πρώιμη εμφάνιση αιμορραγικής κυστίτιδας σε διάστημα <1 εβδομάδας από τη μεταμόσχευση
 - ▶ Απευθείας τοξικότητα του σχήματος προετοιμασίας στο ουροθήλιο από μεταβολίτες φαρμάκων (π.χ. ακρολεΐνη) και από την ακτινοβολία
- ▶ Αιμορραγική κυστίτιδα πέραν των δύο εβδομάδων έως 6 μηνών μετά τη μεταμόσχευση
 - ▶ Λοίμωξη από τον ιό BK
 - ▶ Δ.Δ. άλλους ιούς (CMV, ADV, JCV), τοπικά αίτια, αιμορραγική διάθεση

Ιός BK

- ▶ DNA Polyoma ιός
- ▶ Πρωτοπαθής λοίμωξη στην παιδική ηλικία, εν πολλοίς ασυμπτωματική
- ▶ Παραμένει σε λανθάνουσα μορφή σε διάφορους ιστούς (κυρίως ουροποιητικό)



Ιός ΒΚ και Νόσος

- ▶ Ασυμπτωματική αποβολή ιού από τα ούρα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς
- ▶ HIV (σποραδικές αναφορές για εγκεφαλίτιδα, αλλά μάλλον σπάνια επιπλοκή)
- ▶ Αυτοάνοσα νοσήματα
- ▶ Μεταμοσχευμένοι νεφρού: Διαμεσοσωληναριακή νεφρίτιδα – ουρητηρική στένωση
- ▶ Μεταμόσχευση μυελού: αιμορραγική κυστίτιδα

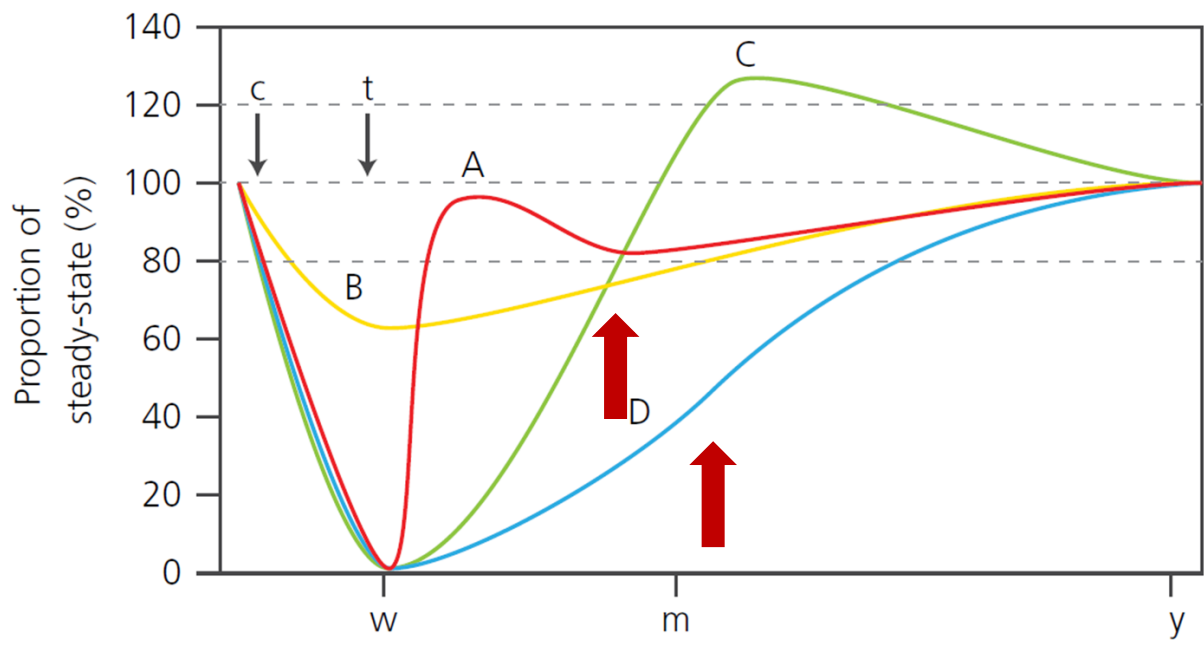
Διαγνωστικά Κριτήρια

Criterion	Definition
1	clinical symptoms/signs of cystitis, such as dysuria and lower abdominal pain
2	haematuria grade 2 or higher
3	BKPyV viruria of $>7 \log_{10}$ copies/mL ^a

Επιδημιολογία

- ▶ Αλλογενής Μεταμόσχευση 13%
- ▶ Απλοταυτόσημη Μεταμόσχευση 25%
- ▶ Αυτόλογη Μεταμοσχευση 0%

1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 2679, 26

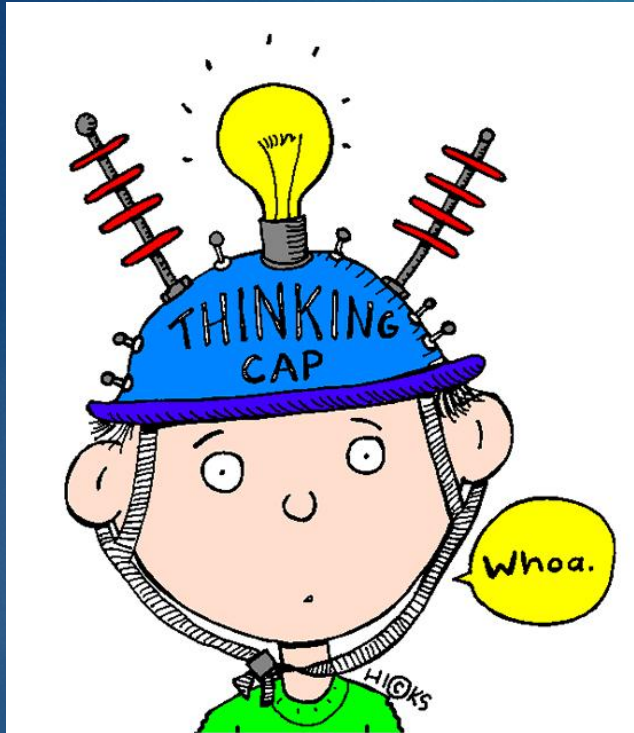


C: B cells, CD8+ cells

D: CD4+ cells, NKT cells

Πορεία Νόσου

- ▶ Ο ασθενής υποστηρίχθηκε με μεταγγίσεις αιμοπεταλίων και πλύσεις κύστεως
- ▶ Λόγω εμμένουσας αιματουρίας την ημέρα +73 υποβλήθηκε σε κυστεοσκόπηση υπό γενική αναισθησία για αιμόσταση
- ▶ Παρέμενε σταθερός χωρίς σημαντική αιματουρία, απύρετος χωρίς σημεία λοίμωξης
- ▶ Δύο εβδομάδες αργότερα εμφάνισε Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια



► Ερώτηση 2

- Ποιο είναι το αίτιο της Οξείας Νεφρικής Ανεπάρκειας στον ασθενή;
- Α. Προνεφρικής αιτιολογίας στα πλαίσια συστηματικής λοίμωξης
- Β. Φαρμακευτικής αιτιολογίας (π.χ. Prograf)
- Γ. Σπειραματονεφρίτιδα
- Δ. Ουρητηρίτιδα

Αξονική Πυελογραφία

CT ΑΝΩ ΚΑΤΩ ΚΟΙΛΙΑΣ

Έγινε έλεγχος των ανατομικών δομών του ουροποιητικού συστήματος πριν και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας σε ταυτόχρονη παρεγχυματική και απεκκριτική φάση. Έχει δοθεί γαστρογραφίνη per os. Αμφότεροι οι νεφροί απεικονίσθηκαν με φυσιολογικές διαστάσεις. Δεν ελέγχεται λιθίαση. Παρουσία παροχευτικού καθετήρα στον αριστερό νεφρό- ούρητηρα, το πέρας του οποίου ελέγχεται εντός της ουροδόχου κύστεως.

Σημειώνεται σημαντικού βαθμού πάχυνση του τοιχώματος του ουροθηλίου σε αμφότερους τους νεφρούς και τους ουρητήρες και ίδια στην ουροδόχο κύστη με βλεννογονική σκιαγραφική ενίσχυση του τοιχώματος. Διάταση του ΠΚΣ και των ουρητήρων άμφω, έως το επίπεδο της ΚΟΣ, όπου αναγνωρίζεται ικανή πάχυνση του τοιχώματος, ίδια δεξιά στην ουροδόχο κύστη.

Παρουσία Foley και αέρας εντός της ουροδόχου κύστεως.

Σημειώνεται σημαντική καθυστέρηση στην απέκκριση του αριστερού νεφρού, ενώ ο δεξός ελέγχεται με μικρότερη καθυστέρηση στην απέκκριση.

Τα ανωτέρω ευρήματα και εφόσον συνηγορεί ο κλινικοεργαστηριακός έλεγχος είναι συμβατά με αιμορραγική κυστίτιδα με ανιούσα επέκταση της λοίμωξης.

Δεν ελέγχεται εικόνα ουρινώματος.

Τα επινεφρίδια απεικονίσθηκαν με φυσιολογικές διαστάσεις, χωρίς ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα.

Ο προστάτης ελέγχεται με αυξημένες διαστάσεις λόγω της ηλικίας του ασθενούς.

Ικανή ποσότητα ασκτικής συλλογής.

Εκ του λοιπού δυνατού ελέγχου λόγω του πρωτοκόλλου που ακολουθήθηκε:

Πολλαπλές υπόπυκνες, ολίγων χιλιοστών αλλοιώσεις στο ηπατικό παρεγχυμα.

Ηπατομεγαλία (Κ.Ο. 16,5εκ.) καθώς και σπληνομεγαλία.

Η χοληδόχος κύστη ελέγχεται χωρίς ιδιαίτερη παθολογία.

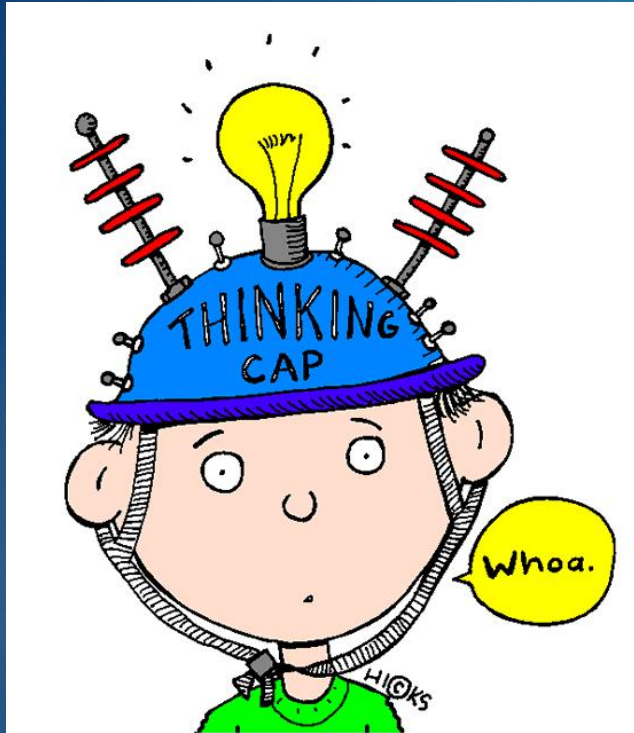
Δεν απεικονίσθηκε διάταση των ένδο/έξω ηπατικών χοληφόρων.

Δεν απεικονίσθηκαν παθολογικά διογκωμένοι λεμφαδένες.

Πάχυνση του τοιχώματος του ορθοσιγμοειδούς, εύρημα που πρέπει να συσχετιστεί με ενδεχόμενη ουδετεροπενία ή και με συμμετοχή στην φλεγμονώδη διεργασία της κύστης.

Ελέγχεται διαταραχή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής και διάβρωση της κεφαλής και του αυχένα του δεξιού μηριαίου με οστεοαρθρίτιδα της δεξιάς κατ'ισχίον αρθρώσεως. Συνυπάρχει ατροφία του φοίτη μυός δεξιά.

Μικρή περικαρδιακή και υπεζωκοτικές συλλογές άμφω.



► Ερώτηση 3

- Ποιος είναι ο καταλληλότερος θεραπευτικός χειρισμός για τον ασθενή;
- Α. Τοποθέτηση νεφροστομιών και στους δύο νεφρούς
- Β. Θεραπεία με Cidofovir
- Γ. Θεραπεία με κινολόνες
- Δ. Αιμοκάθαρση

Θεραπεία

▶ Κινολόνες

- ▶ Σιπροφλοξασίνη: μείωση του φορτίου του ιού, αλλά χωρίς κλινικό όφελος
- ▶ Λεβοφλοξασίνη (τυχαιοποιημένη μελέτη): χωρίς κλινικό όφελος

▶ Cidofovir

- ▶ Σημαντικό κλινικό όφελος (74% των ασθενών)
- ▶ Νεφροτοξικότητα

Πορεία νόσου

► Ημ+91

- Τοποθετήθηκαν νεφροστομίες και στους δύο νεφρούς
- Άρση της απόφραξης
- Σταδιακή αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας

Πορεία νόσου

- ▶ Συνοψίζοντας:
 - ▶ Ασθενής 3 μήνες μετά άλλο-ΜΑΚ:
 - ▶ Νόσος σε ύφεση
 - ▶ Οξεία νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή σε ύφεση
 - ▶ Mycophenolate mofetil
 - ▶ Νεφροστομίες άμφω λόγω αποφρακτικής ουροπάθειας και αιμορραγική κυστίτιδας από ιο ΒΚ

Πορεία νόσου

- ▶ Ασθενής σε βελτιούμενη γενική κατάσταση
- ▶ ΗΜ+93 εμπύρετο
- ▶ Σπόρια μυκήτων από καθετήρα PICC
- ▶ Αφαίρεση καθετήρα και εμπειρική αγωγή με λιποσωμακή αμφοτερικίνη
- ▶ Ταυτοποίηση μύκητα: *Candida glabrata*
- ▶ Προσθήκη μिकाφουνγκίνης στην αγωγή (διακοπή αμφοτερικίνης λίγες ημέρες μετά)
- ▶ Έλεγχος για διάσπαρτη μυκητίαση: αρνητικός

Πορεία νόσου

- ▶ Ασθενής σε βελτιούμενη γενική κατάσταση και σε φάση αποθεραπείας
- ▶ ΗΜ+111 νέο πυρετικό επεισόδιο χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια
- ▶ Αναβάθμιση των αντιβιοτικών (αντιμυκητιακή αγωγή παραμένει η μикаφουνγκίνη)
- ▶ ΗΜ+113 επιληπτική κρίση με CT εγκεφάλου χωρίς ευρήματα
- ▶ Επιδείνωση επιπέδου συνείδησης και τελικώς διασωληνώνεται

Διάγνωση – Πορεία Νόσου

- ▶ Από πολλαπλά βιολογικά υλικά (αίμα, ούρα, βρογχικές εκκρίσεις) αναπτύχθηκε *Trichosporon asahii*
- ▶ Η επέκταση της λοίμωξης στο κεντρικό νευρικό σύστημα δεν κατέστη δυνατό να ελεγχθεί με οσφυονωτιαία παρακέντηση, λόγω θρομβοπενίας
- ▶ Ο ασθενής απεβίωσε την ΗΜ+128 στη Μ.Ε.Θ. λόγω σηπτικής καταπληξίας και μικροβαιμία από *Pseudomonas aeruginosa*

Μηνύματα

- ▶ Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων είναι θεραπεία εκλογής για αιματολογικές κακοήθειες υψηλού κινδύνου
- ▶ Αντίτιμο η μη προβλέψιμη ανοσοκαταστολή και οι ευκαιριακές λοιμώξεις
- ▶ Η χορήγηση ειδικών για τον ιό T-κυττάρων μετά από *in vitro* διέγερση με πεπτίδια από ανοσογόνες πρωτεΐνες του ιού έχει ελπιδοφόρα προκαταρκτικά αποτελέσματα
- ▶ Τέτοιου τύπου παρεμβάσεις αναμένεται να μειώσουν τη νοσηρότητα από ιούς σε αυτούς τους ασθενείς
- ▶ Απαιτείται έγκαιρη διάγνωση