

Λοιμώξεις στους ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα. Ένα διαρκές
δυσεπίλυτο πρόβλημα

Παρουσίαση περιστατικού:
«Ο δρόμος για τη θεραπεία
περνάει από τη στενωπό για τη διάγνωση...»

Τατιάνα Τζένου
Αιματολόγος
Επικ. Ιατρός
ΜΜΟ & Αιματολογική
Κλινική



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



ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Παρουσίαση περιστατικού (1)

Παρουσία τουλάχιστον 2 μονοσωμιών ή μιας μονοσωμίας και τουλάχιστον μιας δομικής ανωμαλίας

Διάμεση συνολική επιβίωση: 0.8 έτη ...

Διάμεσος χρόνος εξέλιξης κατά 25% σε ΟΜΛ: 0.7 έτη ...

- ❖ **5^{ος} 2014** Διαγνώστηκε AIDS- RAEB II, κατά IPSS-R, πολύ υψηλού κινδύνου (μονοσωμικός καρυότυπος) σε ηλικία 43 ετών, στα πλαίσια ελέγχου ήπιας ουδετεροπενίας. Από το ΑΑ αναφέρεται ατροφική γαστρίτιδα υπό αγωγή με B12
- ❖ **14/10/2014** Αλλογενής μεταμόσχευση από την ιστοσυμβατή αδελφή του
 - Την ημέρα +17 >1000 ουδετερόφιλα
 - Χωρίς ουδετεροπενικό εμπύρετο κατά τη νοσηλεία
 - Χωρίς ιδιαίτερες επιπλοκές πλην στοματίτιδας και ήπιας αναστρέψιμης διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας
 - Χωρίς αGVHD κατά τη νοσηλεία
 - Έξοδος από τη ΜΜΜΟ την ημέρα +24 με PS Karnofsky 100%
- ❖ **17/11/2014** : Ημέρα +34 της αλλοΜΑΚ, ΒΜ σε ΠΥ, με εγκατάσταση 3 σειρών αλλά ο ασθενής παρουσιάζει διάρροιες, ναυτία, ανορεξία και από τον εργαστηριακό έλεγχο υποθεραπευτικά επίπεδα CSA: κλινική εικόνα συμβατή με αGVHD πεπτικού

Παρουσίαση περιστατικού (2)

- ❖ **17/11/2014** : Ημέρα +34 της αλλοΜΑΚ , ΒΜ σε ΠΥ, με εγκατάσταση 3 σειρών αλλά ο ασθενής παρουσιάζει διάρροιες, ναυτία, ανορεξία και από τον εργαστηριακό έλεγχο υποθεραπευτικά επίπεδα CSA: κλινική εικόνα συμβατή με αGVHD πεπτικού



ΕΝΑΡΞΗ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ



Πλήρης ανταπόκριση και μετά από tapering, διακοπή



Ακολούθως, αρχικά cGVHD στόματος και, κατά την προοδευτική μείωση της CSA, επιπλέον, εκτεταμένο cGVHD δέρματος και οφθαλμών λόγω του οποίου αυξήθηκε η δόση της CSA και προστέθηκαν κορτικοειδή..



Εκ νέου ανταπόκριση
και προσπάθεια για μείωση της ανοσοκαταστολής...



Υποτροπή της cGVHD...

Παρουσίαση περιστατικού (3)

ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ

Ασθενής 45 ετών μετά από **αλλοΜΑΚ** για **MDS** από MSD, σε **πλήρη, ύφεση**, με **πλήρη χίμαιρα δότη**, υπό **συνεχιζόμενη ανοσοκαταστολή 20 μήνες** μετά την **αλλοΜΑΚ** λόγω **χρόνιας GVHD** δέρματος-στόματος-οφθαλμών, με **συνεχή ανάγκη για αγωγή με κορτικοειδή** - Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας

Παρουσίαση περιστατικού (4)

6^{ος} 2016: εμπύρετο έως $38.5^{\circ} C$ κατά κύματα, χωρίς ρίγος, με αύξηση των δεικτών φλεγμονής

ως εκ τούτου...



21/06/2016

1^η εισαγωγή στην Αιματολογική Κλινική για διερεύνηση του εμπυρέτου

Παρουσίαση περιστατικού (5)

ΝΟΣΗΛΕΙΑ 21/6/2016 - 17/7/2016

Εργαστηριακός έλεγχος εισαγωγής: WBC $6.070 \times 10^3/\mu\text{L}$ (neu 5.360, lym 0.420), Hb 10.3 gr/dl, PLT $154 \times 10^3/\mu\text{L}$ Βιοχημικός έλεγχος ε.φ.ο. πλυν: Glu: **118** mg/dl (φ.τ. 70-110), Cr: **2.04** mg/dl (φ.τ 0.6-1.4), γGT:**76** IU/L (φ.τ. 7-49), LDH: **278** IU/L (φ.τ. <225), CRP: **19.77** mg/dl (φ.τ. <0.5), TKE: **87**, AMK για κοινά και μύκητες αρνητική, καλλιέργεια ούρων στείρα, γενική ούρων: **1+ λεύκωμα και αλκαλικό pH**

Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας

1) Αρνητικά αντισώματα για *Borrelia*, *burgdoferi*, *Leptospira*, *Toxoplasma*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophila*, *Aspergillus*, *Plasmodium falciparum*

2)Επιπλέον αρνητικά RPR, Wright, *Aspergillus* Ag (galactomannan)

3)PCR για *Leishmania* αρνητικό

4)PCR για *CMV* αρνητικό

5) Quantiferon TB gold in tube: **απροσδιόριστο**



ΕΡΩΤΗΣΗ 1^η

❖ Τι σημαίνει απροσδιόριστο αποτέλεσμα στο Quantiferon TB gold in tube?

- 1) Πολύ υψηλές τιμές - ο ασθενής έχει ενεργό φυματίωση
- 2) Η μόλυνση από *M. Tuberculosis* δεν μπορεί ούτε να αποκλεισθεί ούτε να επιβεβαιωθεί
- 3) Παρουσία τεχνικού προβλήματος σχετιζόμενου με τη μέθοδο, ανεξαρτήτως μόλυνσης από *M. Tuberculosis*
- 4) Παρουσία τεχνικού προβλήματος σχετιζόμενου με το δείγμα, ανεξαρτήτως μόλυνσης από *M. Tuberculosis*

❖ Τι σημαίνει απροσδιόριστο αποτέλεσμα στο Quantiferon TB gold in tube?

- 1) Πολύ υψηλές τιμές - ο ασθενής έχει ενεργό φυματίωση
- 2) Η μόλυνση από *M. Tuberculosis* δεν μπορεί ούτε να αποκλεισθεί ούτε να επιβεβαιωθεί
- 3) Παρουσία τεχνικού προβλήματος σχετιζόμενου με τη μέθοδο, ανεξαρτήτως μόλυνσης από *M. Tuberculosis*
- 4) Παρουσία τεχνικού προβλήματος σχετιζόμενου με το δείγμα, ανεξαρτήτως μόλυνσης από *M. Tuberculosis*

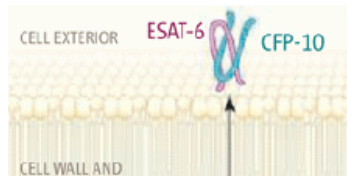
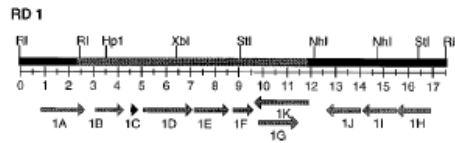
Quantiferon TB gold in tube

- ❑ Δοκιμασία σε ολικό αίμα που μετρά την κυτταρική ανοσιακή απάντηση (cell-mediated immune response) μέσω της παραγωγής ιντερφερόνης στα άτομα που έχουν μολυνθεί από το *M.tuberculosis*
- ❑ Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βοήθημα στη διάγνωση της TB, ωστόσο δεν μπορεί να διακρίνει την ενεργό από τη λανθάνουσα φυματίωση
- ❑ Αναφέρεται ότι

Σε σύγκριση με τη δερμοαντίδραση Μαντουχ, το QFT Plus δεν επηρεάζεται από προηγηθέντα εμβολιασμό με BCG ή έκθεση στα άτυπα μυκοβακτηρίδια, λόγω των επιλεγμένων αντιγόνων-στόχων για τη διέγερση της κυτταρικής ανοσίας.

- ❑ Ένα θετικό αποτέλεσμα QuantiFERON-TB Gold Plus υποδηλώνει πιθανή μόλυνση από *M. tuberculosis*. Δεν μπορεί να γίνει διαφοροποίηση πρόσφατης ή παλαιάς λοίμωξης ή μεταξύ λανθάνουσας και ενεργού φυματίωσης.
- ❑ Ένα αρνητικό αποτέλεσμα QuantiFERON-TB Gold Plus υποδηλώνει ότι η μόλυνση από *M. tuberculosis* δεν είναι πιθανή.
- ❑ Σε σπάνιες περιπτώσεις τα αποτελέσματα δεν μπορούν να ερμηνευτούν. Αυτά τα αποτελέσματα ονομάζονται «απροσδιόριστα» και υποδηλώνουν ότι το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς σε επαφή με τα αντιγόνα TB δεν παράγει ανοσιακή απόκριση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η μόλυνση από τη φυματίωση δεν μπορεί να αποκλειστεί ούτε να επιβεβαιωθεί. Στα άτομα αυτά η δοκιμασία Μαντουχ συνήθως είναι αρνητική.

Ex Vivo Μέθοδοι Interferon-γ Release Assays (IGRAs)



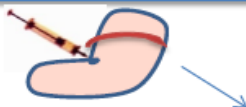
- Μέτρηση παραγωγής IFN-γ από λεμφοκύτταρα μετά από διέγερση με τα ειδικά *M. Tb* αντιγόνα με τις τεχνικές:
 - Elispot (T-SPOT.TB[®], Oxford Immunotec)
 - ELISA (QuantiFERON[®] TB-Gold/In Tube, Cellestis)

Από την παρουσίαση της κ. Αιμιλίας Χατζηγιάννη
«Νεότερες μέθοδοι ελέγχου για λοίμωξη από *M. tuberculosis* σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια ανοσοκατασταλτική αγωγή»

Οι Interferon-γ Release Assays (IGRAs)

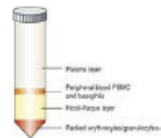
Lalvani, A.
Chest 2007
modified

Venous blood



Elispot (T-Spot TB)

Μονοπύρηννα
κύτταρα αίματος
(PBMCs) σε (8 ή 30
ώρες με T-Cell Xtend

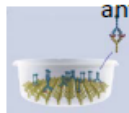


Ολονύχτια επώαση
με χωριστά
διαλύματα
συνθετικών
πεπτιδίων ESAT-6
και CFP-10

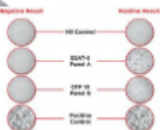
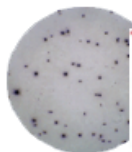


IFN-γ antibody

Secondary
antibody



Αριθμός
κυττάρων που
παράγουν IFN-γ
(spots)



Θετικό
Αρνητικό
Απροσδιόριστο
Οριακό

ELISA (Quantiferon-TB)

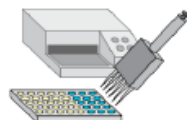
Ολικό αίμα (16 ώρες)
Ολονύχτια επώαση με
μείγμα συνθετικών
πεπτιδίων ESAT-6, CFP-
10 και TB7.7



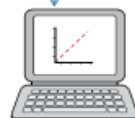
Φυγοκέντρηση



IFN-γ ELISA



Φωτομέτρηση
Συγκέντρωση
IFN-γ στο
υπερκείμενο



Θετικό
Αρνητικό
Απροσδιόριστο

Από την παρουσίαση της κ. Αιμιλίας
Χατζηγιάννη
«Νεότερες μέθοδοι ελέγχου για
λοίμωξη από M.tuberculosis σε
ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια
ανοσοκατασταλτική αγωγή»

Ευαισθησία και Ειδικότητα

	Ευαισθησία %	Ειδικότητα % (Εμβολιασμένοι)
TST	77 (71-82)	79 (59)
QuantiFERON TB-Gold	78 (73-82)	98 (96)
T-SPOT.TB	90 (86-93)	93 (87)

*Pai M et al, Ann Intern Med, 2008
Al-Orainey, Annals of Thoracic Medicine, 2009*

Από την παρουσίαση της κ. Αιμιλίας Χατζηγιάννη
«Νεότερες μέθοδοι ελέγχου για λοίμωξη από *M.tuberculosis* σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια ανοσοκατασταλτική αγωγή»

Παρουσίαση περιστατικού (6)

ΝΟΣΗΛΕΙΑ 21/6/2016 - 17/7/2016

Απεικονιστικός έλεγχος

U/S NOK: κφ πλην μεγέθους σπληνός στα ανώτερα φυσιολογικά όρια 11.3 x 5 cm με παρουσία επικουρικού σπληνιδίου

CT Θώρακος HR: χωρίς παθολογικά ευρήματα από το στήθος - απουσία λεμφαδένων >10 mm - φυσιολογικός καρδιαγγειακός σχηματισμός - ήπαρ

PET-scan: παθολογική πρόσληψη

- 1) Σε λεμφαδένες παρά την κατιούσα αορτή, επίπεδο της έκφυσης της μεσεντερίου έως 1.5 cm από την αορτή, με ένταση 11.5 άμφω, και προαορτικούς από το 1.5 cm έως 2.5 cm (SUVmax: 11)
- 2) Διαχύτως στο σπλήνα και σε επικουρικό σπληνικό αγγείο, με ένταση 11.5 άμφω, και σπληνική αύλακα με ένταση η οποία υπερβαίνει αυτήν του ήπατος ως επί διηθημάτων (SUVmax: 2.4 του ήπατος)

Έγινε χειρουργική εκτίμηση για πιθανή βιοψία: δεν καθυστέρησε τη λόγω τόσο της εντόπισης όσο και του οριακού μεγέθους των λεμφαδένων

ΕΠΙΠΛΕΟΝ...

Παρουσίαση περιστατικού (7)

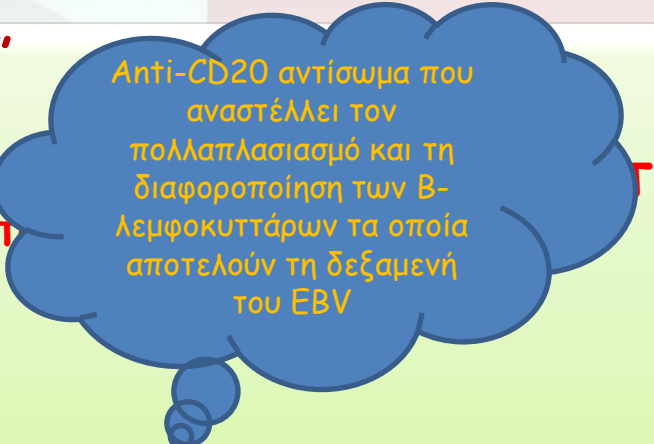
ΝΟΣΗΛΕΙΑ 21/6/2016 - 17/7/2016

Διάγνωση "εργασίας"

Πιθανή PTLD, βάσει
αντιγράφων του EBV στ

Αντιμετώπιση

4 εβδομαδιαίες εγχύσεις rituximab σε δόση 375 mg/m²



Anti-CD20 αντίσωμα που
αναστέλλει τον
πολλαπλασιασμό και τη
διαφοροποίηση των Β-
λεμφοκυττάρων τα οποία
αποτελούν τη δεξαμενή
του EBV

Τ και των



ΕΡΩΤΗΣΗ 2η

❖ Υπάρχει ουδός (cut-off) για την έναρξη αγωγής σε μεταμοσχευμένους ασθενείς που εμφανίζουν αντίγραφα EBV στον ορό?

- 1) Από τις διαθέσιμες μελέτες δεν έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει συγκεκριμένος αριθμός αντιγράφων EBV κάτω από το οποίο είναι απίθανη η εμφάνιση PTL
- 2) 1000 copies/ml
- 3) 10000 copies/ml
- 4) 100000 copies/ml

❖ Υπάρχει ουδός (cut-off) για την έναρξη αγωγής σε μεταμοσχευμένους ασθενείς που εμφανίζουν αντίγραφα EBV στον ορό?

1) Από τις διαθέσιμες μελέτες δεν έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει συγκεκριμένος αριθμός αντιγράφων EBV κάτω από το οποίο είναι απίθανη η εμφάνιση PTLD

2) 1000 copies/ml

3) 10000 copies/ml

4) 100000 copies/ml

Συστάσεις του ECIL-6 (6th European Conference on Infections in Leukemia)

“Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation”

Haematologica 2016 Volume 101(7):803-811

- ❑ **ECIL recommendations for preemptive therapy against EBV disease**

Threshold value. In the absence of universal standards for Nucleic Acid Test assays, ECIL cannot recommend a specific threshold value of EBV DNA-emia for giving preemptive therapy. Some authors employ a threshold of 1,000 EBV copies/mL, 10,000 EBV copies/mL, or 40,000 EBV copies/mL when determined in whole blood, plasma, serum to initiate pre-emptive therapy.



ΕΡΩΤΗΣΗ 3η

❖ Σε μεταμοσχευμένο ασθενή με κλινική/εργαστηριακή υποψία για PTLD απαιτείται ιστολογική επιβεβαίωση για την έναρξη θεραπείας?

1) Ναι

2) Όχι

Συστάσεις του ECIL-6 (6th European Conference on Infections in Leukemia)

“Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation”

Haematologica 2016 Volume 101(7):803-811

□ *ECIL recommendations for diagnosis of EBV-disease/PTLD*

Fever and lymphadenopathy are the most common symptoms and signs of EBV-PTLD and are, if not treated, frequently associated with rapidly progressive multi-organ failure and death. The diagnostic approach to EBV-PTLD should, preferably, be based on biopsies of enlarged lymph nodes and other sites of suspected EBV disease. However, if this is impossible due to the clinical status of the patient, a non-invasive approach, encompassing quantitative EBV DNA-emia combined with PET-CT/CT imaging, can be considered.

Παρουσίαση περιστατικού (8)

Μετά το εξιτήριο από την Αιματολογική Κλινική και την ολοκλήρωση των 4 εγχύσεων rituximab...



Τα πυρετικά κύματα αραιώσαν και μειώθηκε το ύψος τους, **εντούτοις δεν υφέθηκαν ενώ επιδεινώθηκαν επιπλέον και οι παράμετροι της γενικής αίματος** ως εκ τούτου...



22/08/2016

2^η εισαγωγή στην Αιματολογική Κλινική για διερεύνηση του εμπυρέτου

Παρουσίαση περιστατικού (9)

ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ 22/8/2016 - 06/10/2016

Εργαστηριακός έλεγχος εισαγωγής: WBC $1.190 \times 10^3/\mu\text{L}$ (neu 0.86, lym 0.250), Hb 8.3 gr/dl, PLT $35 \times 10^3/\mu\text{L}$ Βιοχημικός έλεγχος ε.φ.ο. πλην: Glu: **121**mg/dl (φ.τ. 70-110), Cr: **1.77** mg/dl (φ.τ 0.6-1.4), σφαιρίνες **1.93** gr/dl(φ.τ. 2.3-3.5), CRP: **13.65** mg/dl (φ.τ. <0.5), TKE: **80**, φερριτίνη: **407** ng/ml. Έλεγχος για αυτοάνοσα κφ

ΑΜΚ για κοινά και μύκητες αρνητική

Α/α θώρακος και Triplex καρδιάς χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα

Από το U/s κοιλίας: σπλήνας με αυξημένες διαστάσεις **14.9 x 6.3 cm** με παρουσία επικουρικού σπληνιδίου **2.6 cm**. Λοιπά κφ

Επιπλέον υποβλήθηκε σε υπερηχογράφημα θυρεοειδούς, Triplex κροταφικών αρτηριών, βυθοσκόπηση για τον αποκλεισμό θυρεοειδίτιδας, κροταφικής αρτηριτιδας, CMV αμφιβληστροειδίτιδας

Από 22/08 - 31/08 ο ασθενής υποβλήθηκε σε 3 παρακεντήσεις μυελού

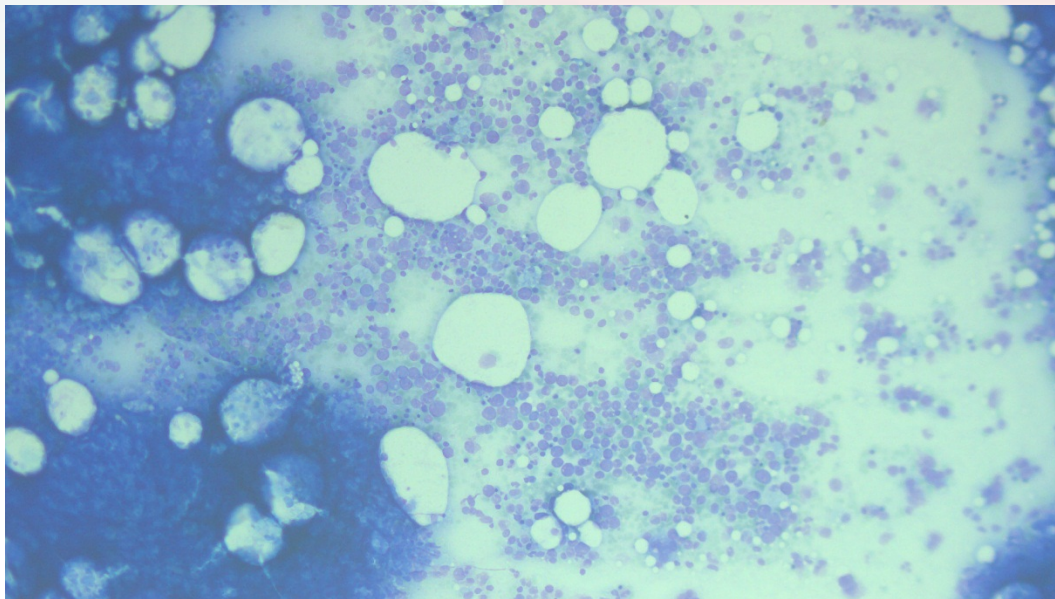
...με τα ερωτήματα 1) της εκτροπής του νοσήματος σε ΟΜΛ.. (δεν επιβεβαιώθηκε, καρυότυπος φυσιολογικός θήλεος) 2) της αιμοφαγοκυττάρωσης (περιορισμένη φαγοκυτταρική δραστηριότητα που δεν εξηγούσε τις πενίες... 3) της λήψης καλλιεργειών ως επί παρατεινόμενου εμπυρέτου...

Παρουσίαση περιστατικού (9)

ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

22/8/2016 - 06/10/2016

Στις 31/08 ο ασθενής συναίνεσε στη διενέργεια ΟΜΒ ...

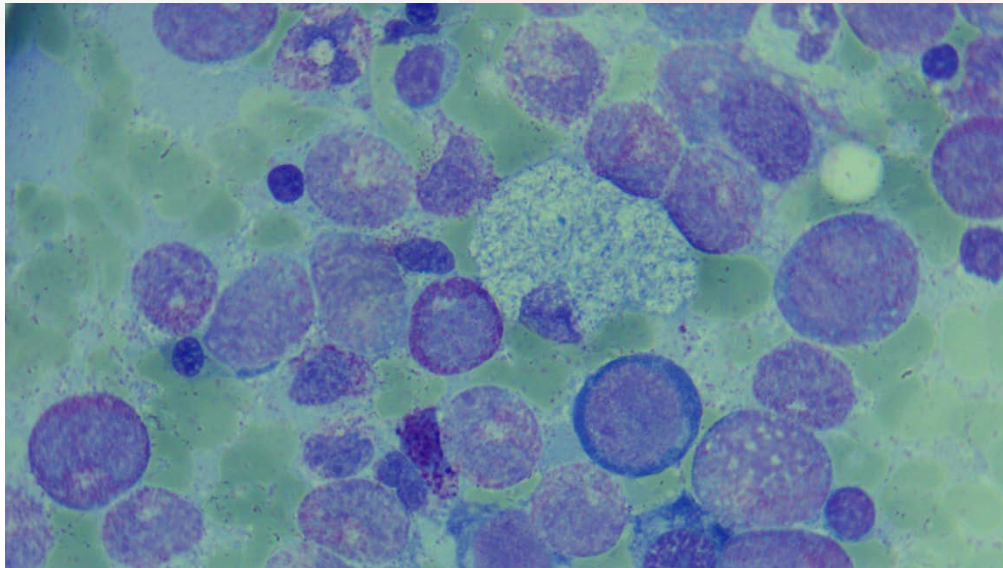


Παρουσίαση περιστατικού (9)

ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

22/8/2016 - 06/10/2016

Στις 31/08 ο ασθενής συναίνεσε στη διενέργεια ΟΜΒ ...

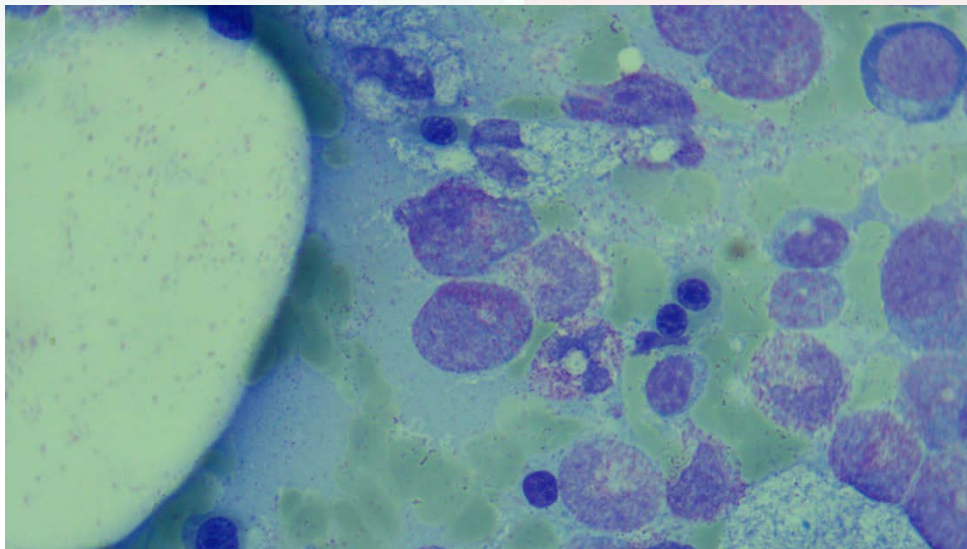


Παρουσίαση περιστατικού (9)

ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

22/8/2016 - 06/10/2016

Στις 31/08 ο ασθενής συναίνεσε στη διενέργεια ΟΜΒ ...

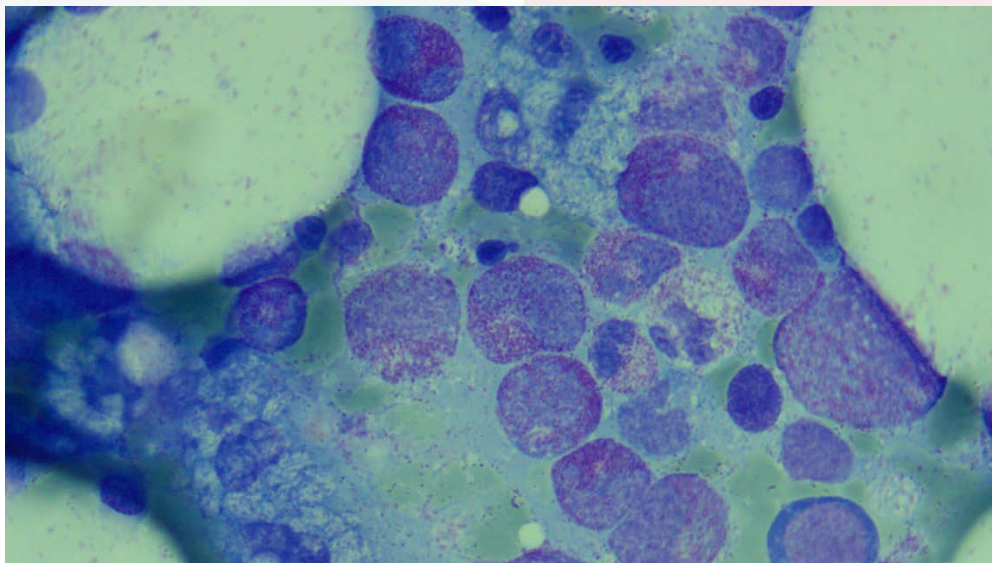


Παρουσίαση περιστατικού (9)

ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

22/8/2016 - 06/10/2016

Στις 31/08 ο ασθενής συναίνεσε στη διενέργεια ΟΜΒ ...

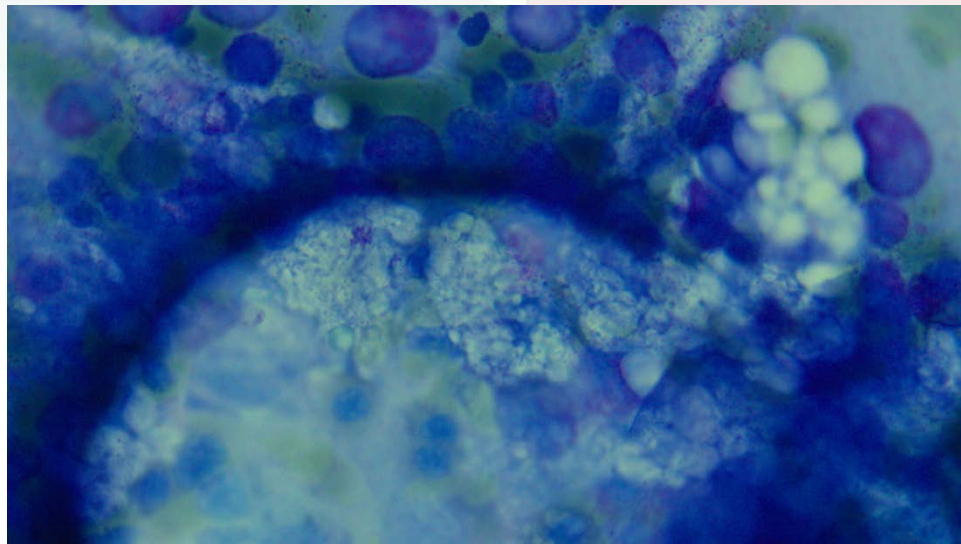


Παρουσίαση περιστατικού (9)

ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

22/8/2016 - 06/10/2016

Στις 31/08 ο ασθενής συναίνεσε στη διενέργεια ΟΜΒ ...

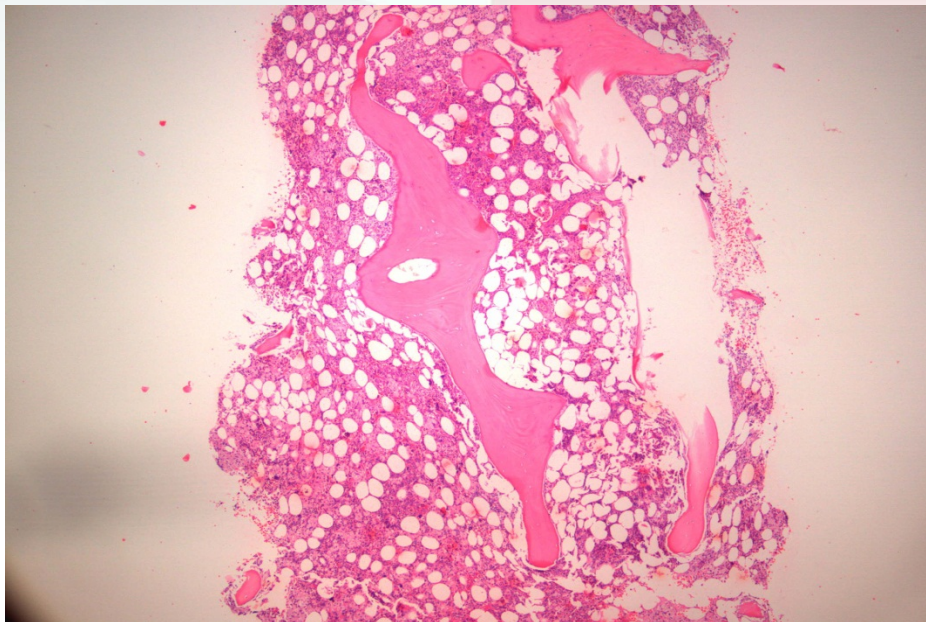


Παρουσίαση περιστατικού (9)

ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

22/8/2016 - 06/10/2016

Στις 31/08 ο ασθενής συναίνεσε στη διενέργεια ΟΜΒ ...

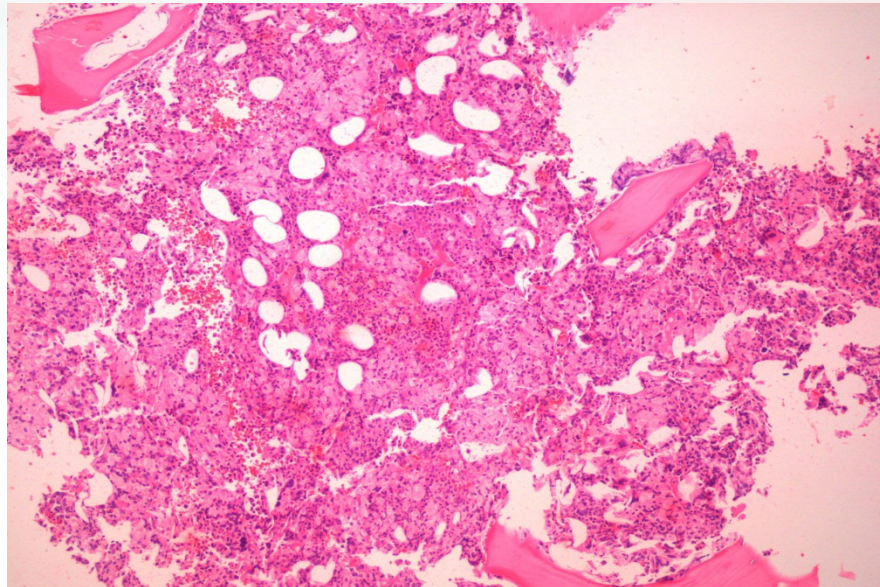


Παρουσίαση περιστατικού (9)

ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

22/8/2016 - 06/10/2016

Στις 31/08 ο ασθενής συναίνεσε στη διενέργεια ΟΜΒ ...

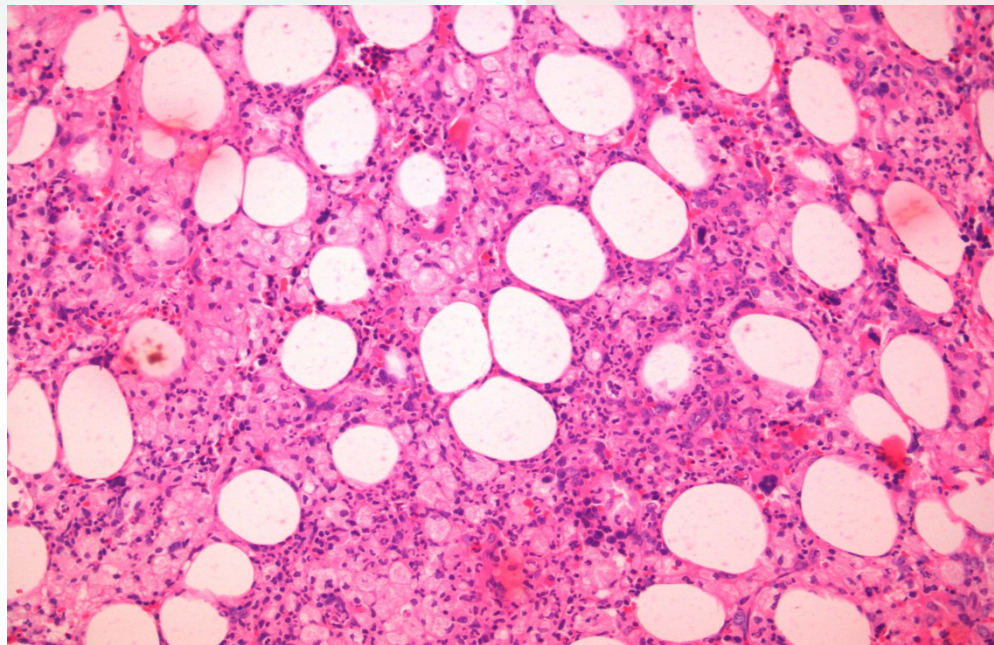


Παρουσίαση περιστατικού (9)

ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

22/8/2016 - 06/10/2016

Στις 31/08 ο ασθενής συναίνεσε στη διενέργεια ΟΜΒ ...

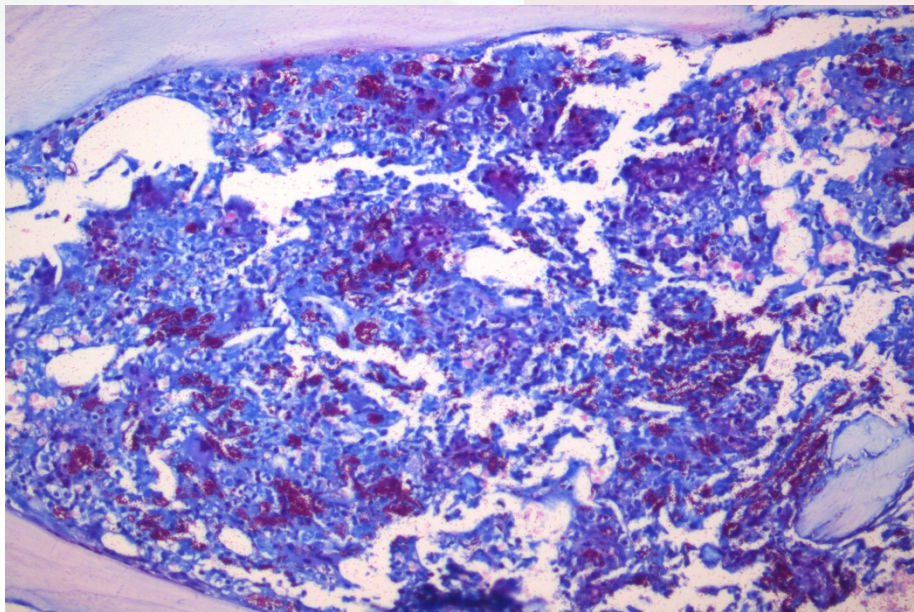


Παρουσίαση περιστατικού (9)

ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

22/8/2016 - 06/10/2016

Στις 31/08 ο ασθενής συναίνεσε στη διενέργεια ΟΜΒ ...

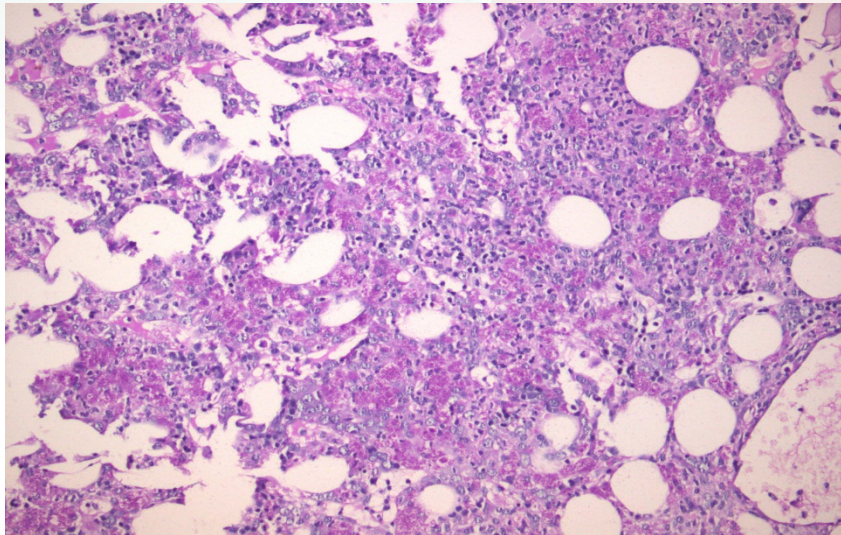


Παρουσίαση περιστατικού (9)

ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

22/8/2016 - 06/10/2016

Στις 31/08 ο ασθενής συναίνεσε στη διενέργεια ΟΜΒ ...



Παρουσίαση περιστατικού (9)

ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

22/8/2016 - 06/10/2016

Στις 31/08 ο ασθενής συναίνεσε στη διενέργεια ΟΜΒ ...

από την μελέτη της οποίας, συνεκτιμώντας τη θετικότητα στο πρωτόπλασμα των ιστοκυττάρων τόσο της χρώσης Ziehl-Neelsen όσο και της χρώσης Periodic acid-Schiff (PAS)

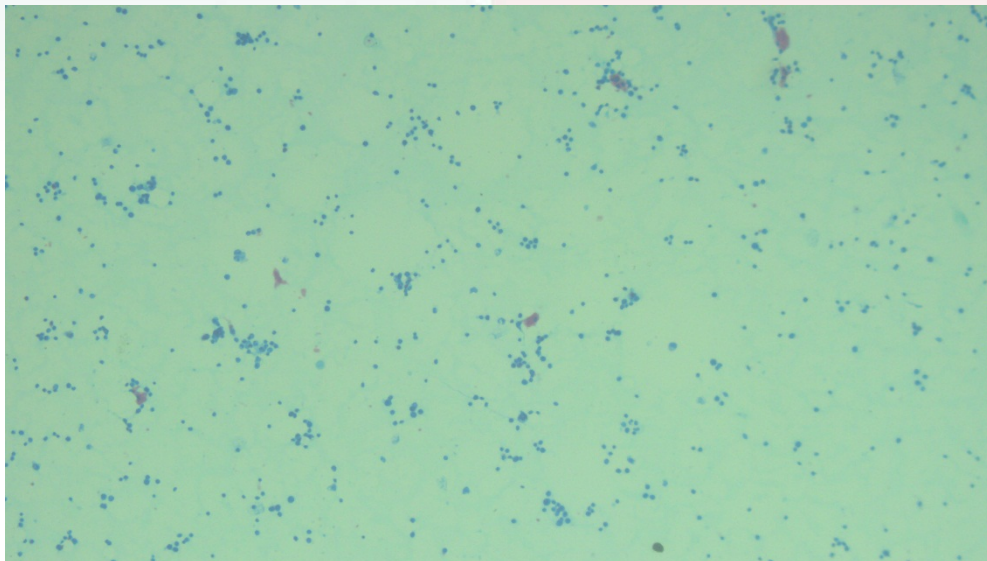
το Παθολογοανατομικό εργαστήριο μας έδωσε την απάντηση ότι πρόκειται για διήθηση από **Ατυπο Μυκοβακτηρίδιο και πιθανόν MAC...**

Παρουσίαση περιστατικού (9)

ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

22/8/2016 – 06/10/2016

Στις 31/08 ο ασθενής συναίνεσε στη διενέργεια OMB ...

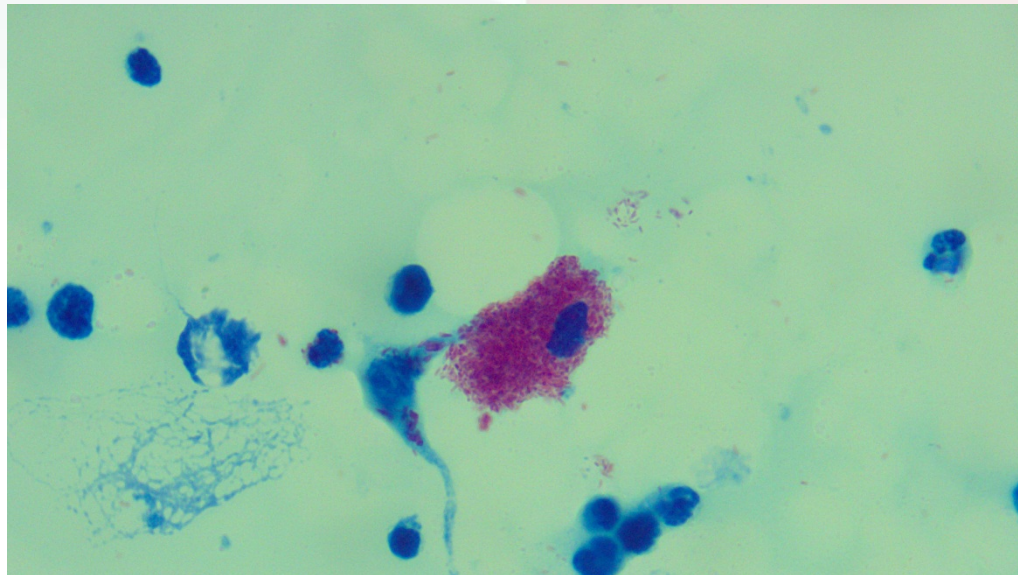


Παρουσίαση περιστατικού (9)

ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

22/8/2016 - 06/10/2016

Στις 31/08 ο ασθενής συναίνεσε στη διενέργεια ΟΜΒ ...





Λίγα λόγια για
το NTMs

NTM - «Non-tuberculous» μυκοβακτηρίδια

- ❖ Ο όρος αναφέρεται στα μυκοβακτηρίδια εκτός του *Mycobacterium tuberculosis* και του *M. leprae*
- ❖ Αναδυόμενα παθογόνα τόσο για τους ανοσοεπαρκείς όσο και για τους ανοσοκατεσταλμένους
- ❖ Η επίπτωση και ο επιπολασμός της πνευμονικής νόσου από NTM αυξάνουν παγκοσμίως
- ❖ Συνήθεις υπεύθυνοι μικροοργανισμοί είναι τα βραδέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια του συμπλεγματος *Mycobacterium avium* και *Mycobacterium Kansasii* και τα ταχέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια που περιλαμβάνουν το σύμπλεγμα *Mycobacterium abscessus*

NTM - «Non-tuberculous» μυκοβακτηρίδια

Το
συχνότερο
κλινικό
σύνδρομο

- ❖ Υπάρχουν παντού στο έδαφος, στο οικιακό νερό, τις πηγές νερού
- ❖ Οι ανθρωπινες νόσοι τα NTM οφείλονται σε 4 διακριτά κλινικά σύνδρομα:
 - Χρόνια πνευμονική νόσος
 - Λεμφαδενίτιδα
 - Δερματική νόσος
 - Διάχυτη (Disseminated) νόσος
- ❖ Θεωρείται ότι η νόσος από NTM οφείλεται στο περιβαλλον- ή διασπορά μέσω του αέρα μπορεί να έχει ρόλο στην πνευμονική νόσο
- ❖ Τα NTM είναι αρκετά ανθεκτικά στα συνήθως χρησιμοποιούμενα απολυμαντικά του νερού ήτοι το ΧΛΩΡΙΟ!!
- ❖ Σε αντίθεση με τη φυματίωση η μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο θεωρείται απίθανη (εκτός ίσως από την περίπτωση των ασθενών με κυστική ίνωση για το *M. abscessus*)
- ❖ Στους ασθενείς με HIV πιθανή εστία θεωρείται ο αποικισμός του ΓΕΣ
- ❖ Ο ενοφθαλμισμός από μολυσμένα ύδατα θεωρείται η αιτία των λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων

NTM στους ανοσοκατεσταλμένους ξενιστές

- ❖ Νοσήματα και θεραπείες που μειώνουν την κυτταρική ανοσία, αυξάνουν τον κίνδυνο της νόσησης από NTM
- ❖ Παραδοσιακά οι ασθενείς με AIDS και νεοπλασίες καθώς και οι λήπτες μυελικών μοσχευμάτων και μοσχευμάτων συμπαγών οργάνων ανήκαν στις ομάδες υψηλού κινδύνου
- ❖ Προσφάτως τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, των anti-TNF παραγόντων συμπεριλαμβανομένων, έχουν συνδεθεί με τη νόσο από NTM
- ❖ Η εξωπνευμονική νόσος- ήτοι διάχυτη, δερματική και σχετιζόμενη με λοίμωξη καθετήρων νόσος είναι συνηθέστερη στους ανοσοκατεσταλμένους σε σχέση με τους ανοσοεπαρκείς
- ❖ Το σύμπλεγμα του *Mycobacterium avium* (*M. avium* & *M. intracellulare*) αποτελεί το συνηθέστερο αίτιο

NTM στους ανοσοκατεσταλμένους ξενιστές

- ❖ HIV/AIDS
- ❖ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ
 - Κορτικοειδή
 - Βιολογικές Θεραπείες: anti-TNFα MABs (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab//etanercept (soluble receptor fusion protein))
- ❖ ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΚΑΙ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ
- ❖ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΣΥΜΠΑΓΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ
- ❖ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ
- ❖ ΙΠΑΘΕΙΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ

NTM στους ανοσοκατεσταλμένους ξενιστές

Table 1

Immunosuppressive conditions and risks for NTM

Underlying disease or treatment	NTM cases in included references	Pulmonary	Disseminated	Skin/soft tissue/catheter	Overall Risk/ Relative Risk (RR)	References
AIDS	972		(100%)		24%	2
Hairy cell leukemia	9		(100%)		5%	56
Hematopoietic stem cell transplant	97	18%	9%	70%	0.4-4.9	48,53,62
Hematologic malignancies	34	76%	24%		1.2%	55
Solid organ transplant	40	50%	15%	35%	0.02 (various organs) 1.1 (lung) per 100 person-years	51,49
Biologic therapy for immune-mediated inflammatory diseases	123	56-67%	8%	35%	74/100,000	25,15
Corticosteroid therapy for chronic respiratory disease	182	(100%)			RR oral: 8 inhaled: 24.3	34,13

NTM στους ανοσοκατεσταλμένους ξενιστές

Table 2

Nontuberculous mycobacterium species and common sites of infection in immunosuppressed hosts)

	Pulmonary	Disseminated	Skin/soft tissue/catheter-related
Slow growers	MAC* <i>M. kansasii</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. malmoense</i>	MAC* <i>M. kansasii</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. marinum</i> <i>M. genavense</i> (R)	MAC* <i>M. marinum</i> <i>M. haemophilum</i> (R)
Rapid growers	<i>M. abscessus</i>	<i>M. chelonae</i> <i>M. abscessus</i> (R) <i>M. fortuitum</i> (R)	<i>M. abscessus</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. mucogenicum</i> (R)

ATS=American Thoracic Society, IDSA=Infectious Disease Society of America

(R)=rare

Adapted from 2007 ATS/IDSA guidelines; with permission.

* MAC: *M. avium*/intracellulare complex

NTM στους ανοσοκατεσταλμένους ξενιστές

Table 3

Preferred nontuberculous mycobacteria treatment regimens, 2007 ATS/IDSA guidelines²³

Disease site/species	Drug combination ^{* #}	Susceptibility testing
Pulmonary <i>M. avium</i> (nodular)	Macrolide + ethambutol + rifampin	Recommended for macrolides
Pulmonary <i>M. avium</i> (cavitary, severe, previously treated)	Above + iv/im streptomycin or amikacin	Recommended for macrolides
Disseminated <i>M. avium</i> complex	Clarithromycin + ethambutol + rifabutin	Recommended for macrolides
Pulmonary <i>M. kansasii</i>	Rifampin + ethambutol + isoniazid + pyridoxine	Recommended for rifampin
<i>M. abscessus</i>	Macrolide + one or more of iv amikacin, cefoxitin, or imipenem	Recommended for a panel of drugs
<i>M. chelonae</i>	Multidrug therapies including clarithromycin	Recommended for a panel of drugs
<i>M. fortuitum</i>	Multidrug therapies including clarithromycin [†]	Recommended for a panel of drugs
<i>M. haemophilum</i>	Multidrug from clarithromycin, rifabutin/rifampin, ciprofloxacin	Recommended (interpret with caution)

Data from Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. American journal of respiratory and critical care medicine 2007;175:367-416.

ATS=American Thoracic Society, IDSA=Infectious Disease Society of America

^{*} oral unless noted; iv=intravenous; im=intramuscular

[#] treatment length minimum 12 months culture negative (pulmonary), 4-6 months (skin/soft tissue)

[†] *M. abscessus* subspecies *abscessus* and *M. fortuitum* have an *erm* gene that can result in inducible macrolide resistance in the presence of a macrolide. Therefore, these drugs may not be effective in the treatment of infections caused by these organisms.



Λίγα λόγια για
το *M. anium*

M. avium

- ❖ Μικροοργανισμός του περιβάλλοντος (έδαφος+νερό)
- ❖ Το συχνότερο "non tuberculous" μυκοβακτηρίδιο που ευθύνεται για λοιμώξεις, ιδίως στους ανοσοκατεσταλμένους
- ❖ Αποτελεί ένα βραδέως αναπτυσσόμενο μυκοβακτηρίδιο, που μπορεί να ευθύνεται για ευκαιριακές λοιμώξεις, με την ικανότητα να παραμένει μέσα στα μακροφάγα και να αντιστέκεται στους μηχανισμούς άμυνας του ξενιστή
- ❖ Η PCR για τον πολλαπλασιασμό του DNA του μικροβίου αποτελεί τη μέθοδο εκλογής, εντούτοις δεν είναι διαθέσιμη σε όλα τα εργαστήρια
- ❖ Η απομόνωση στους ασθενείς με συμπτώματα από NTM νόσο δε σημαίνει απαραίτητα ότι το μυκοβακτηρίδιο ευθύνεται για τη νόσο, μπορεί απλά να αποικίζει τους ασθενείς. Υπάρχουν κριτήρια για τον ορισμό της νόσου
- ❖ Εμφανίζει ενδογενή αντίσταση στα αντιμικροβιακά εξαιτίας ενός ισχυρού τοιχώματος από πολυσακχαρίτες, πρωτεΐνες, λιπίδια και το οποίο αποτελεί ισχυρό εμπόδιο στη διαπερατότητα πολλών ουσιών εντός του μικροβίου

M. avium

«Mycobacterium avium uses apoptotic macrophages as tools for spreading»

Early J et al, Microb Pathog 2011

Το *M. avium* ζει και αναπαράγεται στα μακροφάγα και προκαλεί διάχυτη νόσο στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Ως απάντηση του ξενιστή, προκειμένου να ελεγχθεί η διασπορά:

τα μικρόβια φαγοκυτταρώνονται από τα μακροφάγα και επάγεται απόπτωση: πολλά μακροφάγα αποπίπτουν λίγες ημέρες μετά τη MAC λοίμωξη

Κάποια βακτήρια σκοτώνονται ενώ άλλα διαφεύγουν των αποπτωτικών σωματίων και βγαίνουν στον εξωκυττάριο χώρο όπου φαγοκυτταρώνονται από άλλα μικρόβια

Και ο κύκλος συνεχίζεται

ΠΙΣΩ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ
ΜΑΣ...

Παρουσίαση περιστατικού (9)

ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ 22/8/2016 - 06/10/2016

Δυστυχώς δε στάθηκε εφικτή η πλήρης ταυτοποίηση του μυκοβακτηριδίου...
Αναπτύχθηκε στις καλλιέργειες τόσο του μυελού όσο και του αίματος (ΜΟΤΤ)

Ο ασθενής με τη διάγνωση της διάχυτης νόσου από ΝΤΜ πιθανόν ΜΑC
Τέθηκε σε αγωγή με clarithromycin, dexambutol, rifadin

Εντούτοις από την 3^η εβδομάδα της νοσηλείας, παρουσίασε
επιδείνωση με μικροβαιμία από *Ps. Aeruginosa*, προοδευτικά διαταραχές ηλ/των, αναπνευστική ανεπάρκεια,
συμπτωματολογία ως επί οξείας κοιλίας

Και ως εκ τούτου
Μεταφέρθηκε στη ΜΕΘ1 στις 6/10/2016

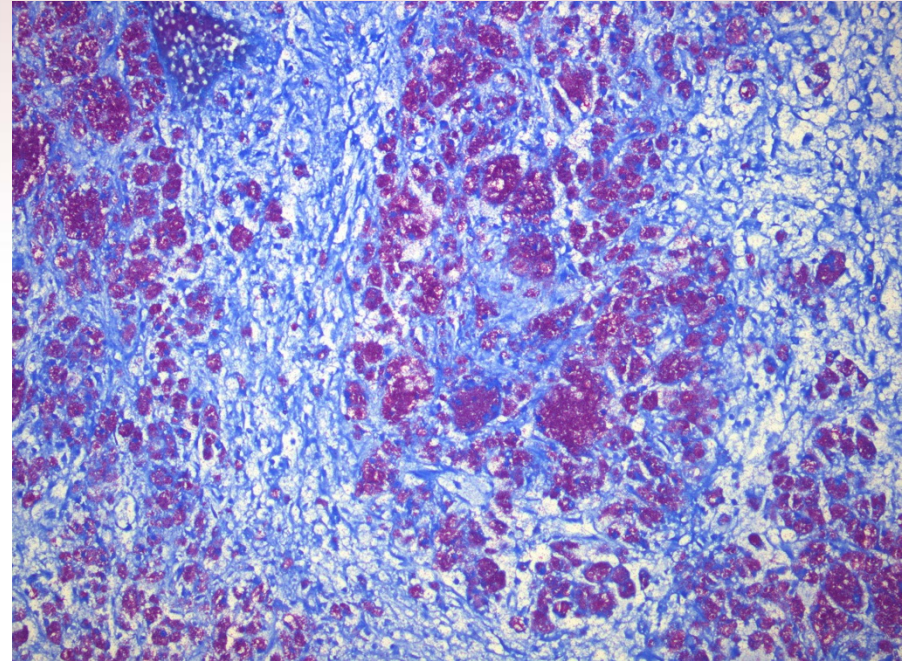
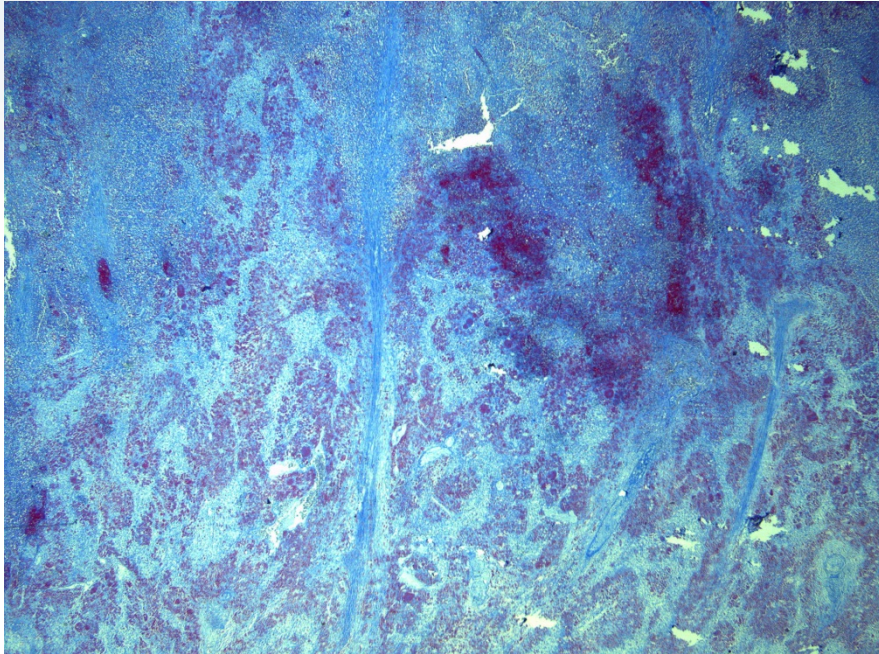
Παρουσίαση περιστατικού (9)

ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗ ΜΕΘ1 06/10/2016 - 28/12/2016

- ❖ Διασωλήνωση στις 7/10/2016
- ❖ Ερευνητική λαπαροτομία με χολοκυστεκτομή, σπληνεκτομή και βιοψία ήπατος:
Εκτεταμένη διήθηση από μυκοβακτηρίδια
- ❖ Πολλαπλά σηπτικά επεισόδια - απομόνωση διαφόρων μικροβίων
Acinetobacter baumannii, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aspergillus flavus*
- ❖ Συνεχιζόμενη αγωγή με κορτικοειδή αφενός λόγω εκτεταμένου GVHD δέρματος και αφετέρου δυσχέρειας στη μείωση λόγω της παρατεταμένης χορήγησης -αιμοδυναμική αστάθεια - και των αυξημένων αναγκών λόγω της σήψης
- ❖ Ο ασθενής αποσωληνώθηκε και επαναδιασωληνώθηκε
- ❖ Αποσωληνώθηκε για 2^η φορά και μεταφέρθηκε στη ΜΑΦ όπου και νοσηλεύθηκε για αποθεραπεία (29/12/2016 -4/1/2017) και ακολούθως μεταφέρθηκε στην Αιματολογική Κλινική

Παρουσίαση περιστατικού (9)

ΒΙΟΨΙΑ ΣΠΛΗΝΟΣ ...



Ο δρόμος για τη Θεραπεία
πρνάει από τη στενωπό για
τη διάγνωση...

..και μπορεί να οδηγήσει στην
όαση της ίασης ...

... υπάρχουν όμως φορές που
καταλήγει



Παρουσίαση περιστατικού (9)

ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

04/01/2017 - 10/02/2017

Λαμβάνοντας πολλαπλά αντιβιοτικά τόσο για το MAC όσο και για τα κοινά μικρόβια και τους μύκητες

Clarithromycin, Dexambutol, Moxifloxacin, Rifadin, Cemidon

Meropenem, Gentamicin, Cubicin, Colimicin

Cotrimoxazol, Amphotericin

Διαταραχές από το ΓΕΣ  ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΙΤΙΔΑ ΑΠΟ ΤΟ MAC!!

Πολλαπλά σηπτικά επεισόδια...

ΤΕΛΙΚΑ, ΘΑΝΑΤΟΣ ΑΠΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΙΤΑΡΚΕΙΑ στις 10/02/2017

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την παρουσίαση...
Την κ. Παγώνη
Διευθύντρια, Αιματολόγο

Την κ. Δ. Ροντογιάννη,
Διευθύντρια του Παθολογικού εργαστηρίου

Τον κ. Σ. Παντελάκο, ειδικευόμενο Παθ. Ανατομικής

Την κ. Β. Δασκαλάκη,
Διευθύντρια Αιματολόγο

Το Μικροβιολογικό Εργαστήριο

Τον κ. Β. Παπασταμόπουλο
Διευθυντή, Παθολόγο - Λοιμωξιολόγο

Για την πολύτιμη συμβολή στη διαχείριση του
ασθενούς ...

Το Παθολογικό Εργαστήριο

Το Μικροβιολογικό Εργαστήριο

Τους ιατρούς και το προσωπικό της ΜΕΘ1 και της
ΜΑΦ

Τους Ιατρούς της Α' Χειρουργικής Κλινικής



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Και φυσικά

ΟΛΟΥΣ ΕΣΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΠΟΜΟΝΗ ΣΑΣ