

Λοιμώξεις σε ανοσοκατεσταλμένους

Μήνα Ψυχογυιού
Α' Παθολογική Κλινική
21/10/2024

Τι αλλάζει σήμερα;

- Πρόοδος στην αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία (immune checkpoint inhibitors [ICIs], chimeric antigen receptor T [CAR-T] cells)
- Εκτεταμένη χρήση ανοσοκατασταλτικών/ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων σε ασθενείς με νεοπλασίες συμπαγών οργάνων, με αιματολογικές κακοήθειες, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μυελού ή συμπαγών οργάνων
- Χορήγηση βιολογικών παραγόντων που επάγουν ανοσοκαταστολή σε ασθενείς με αυτοάνοσα ή αυτοφλεγμονώδη νοσήματα
- Επιμήκυνση της επιβίωσης ασθενών με ανοσοκαταστολή
- Ανάδυση στελεχών με νέους μηχανισμούς αντιμικροβιακής αντοχής
- Ύπαρξη νέων νοσολογικών οντοτήτων
- Προ των πυλών εισαγωγή νέων διαγνωστικών εργαλείων (next generation sequencing, transcriptomics, proteomics)

Ανοσοκατεσταλμένος ασθενής;

Ο ασθενής που παρουσιάζει ανεπάρκεια της ανοσιακής του απόκρισης πρωτογενώς ή δευτερογενώς λόγω κάποιου νοσήματος ή θεραπείας

1. Φυσική (μη ειδική)

- Δέρμα-βλεννογόνοι
- Φαγοκυττάρωση
 - Ουδετερόφιλα - μακροφάγα
 - Κυτταροκίνες-Συμπλήρωμα

Ουδετεροπενία, Αιμ/κές κακοήθειες

Διαταραχή Φαγοκυττάρωσης: Χρονία Κοκκιωματώδης Νόσος

2. Χυμική

- Β-λεμφοκύτταρα
- Παραγωγή αντισωμάτων

Σπληνεκτομή, Πολλαπλούν μυέλωμα

3. Κυτταρική

- Τ-λεμφοκύτταρα
- Κυτταροκίνες

HIV/AIDS, Αιμ/κές κακοήθειες, Στεροειδή, Ανοσοκατασταλτικά

- Σπάνια οι διαταραχές είναι αμιγείς
- Συνήθως συνυπάρχουν
 - (π.χ. λευχαιμίες, Σ.Δ.: διαταραχές και των 3 τύπων)
- ή επιπροστίθενται
 - (π.χ. καρκίνος, λεμφώματα: διαταραχές κυτταρικής και επιπλέον φυσικής, ουδετεροπενία από ΧΜΘ)
- Τα συχνότερα (κοινά) λοιμώδη αίτια πρέπει να μας έρχονται στο νου σε κάθε περίπτωση
- Ο κανόνας ότι ένα αίτιο εξηγεί την κλινική εικόνα δεν ισχύει
- **Μη λοιμώδη αίτια μπορεί να είναι η αιτία**
- **Ειδικά στοιχεία** θα μας προσανατολίσουν στα λιγότερο συνήθη αίτια
- Ο ορολογικός έλεγχος δεν επαρκεί, λόγω μη επαρκούς ανοσιακής απάντησης, χρειαζόμαστε μοριακές τεχνικές ή τεστ ανίχνευσης αντιγόνου
- Οι breakthrough λοιμώξεις ενώ ο ασθενής λαμβάνει “προφυλάξεις” συχνά είναι αποτέλεσμα ανθεκτικών παθογόνων

Ποιοι θεωρούνται ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς;

- Ασθενείς που λαμβάνουν >3 μήνες κορτικοστεροειδή ή υψηλές δόσεις αυτών (>0.5mg/kg/day) για μικρότερο διάστημα ή λαμβάνουν άλλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία
- Ασθενείς με συμπαγείς όγκους που λαμβάνουν χημειοθεραπεία
- Μεταμοσχευμένοι συμπαγών οργάνων
- Ασθενείς με αιματολογική κακοήθεια που λαμβάνουν θεραπεία ή έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
- Ασθενείς με HIV/AIDS

Organisms associated with infection in individuals with various immune deficits

Immune deficit	Common causes	Organisms
Neutrophil disorders		
Neutropenia	Chemotherapy Leukemia AIDS Felty syndrome Viral infections	Gram-negative bacilli (enteric and nonenteric) <i>Staphylococcus aureus</i> Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> Streptococci Fungi (<i>Aspergillus</i> spp, <i>Candida</i> spp)
Neutrophil chemotaxis	Diabetes mellitus Cirrhosis, alcoholism Uremia Hodgkin's disease Trauma, burns Lazy leukocyte syndrome	<i>S. aureus</i> <i>Candida</i> spp Streptococci Mucorales
Neutrophil killing	Chronic granulomatous disease Myeloperoxidase deficiency	<i>S. aureus</i> <i>Escherichia coli</i> Fungi (<i>Aspergillus</i> spp, <i>Candida</i> spp)
T lymphocyte deficiency	HIV/AIDS Lymphoma Chemotherapy Transplantation Glucocorticoids Viral infection T cell-depleting antibodies	Viruses (latent herpesviruses, papillomaviruses, respiratory viruses) Intracellular bacteria (<i>Legionella</i> spp, mycobacteria) <i>Nocardia</i> spp Fungi (<i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Cryptococcus</i> spp, <i>Histoplasma capsulatum</i>) Parasites (<i>Strongyloides</i> spp, <i>Toxoplasma</i> spp)
B lymphocyte deficiency	Multiple myeloma Acute leukemia Burns Congenital Drugs (anti-B-cell therapies, azathioprine, mycophenylate) Enteropathies Plasmapheresis Glucocorticoids	Encapsulated bacteria (<i>Pneumococcus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>) <i>Salmonella</i> spp <i>Campylobacter</i> <i>Giardia</i>
Spleen	Splenectomy Sickle cell disease Cirrhosis	Encapsulated bacteria (<i>Pneumococcus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i>) <i>Capnocytophaga</i>
Complement	Congenital/acquired deficiencies	<i>S. aureus</i> Encapsulated bacteria (<i>Pneumococcus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i>)

Περίπτωση ασθενούς #1

- Άνδρας 30 ετών εισάγεται με πανκυτταροπενία και γίνεται διάγνωση Οξείας Μυελογενούς Λευχαιμίας
- Τοποθετείται ΚΦΚ τύπου Hickman
- Την 5^η ημέρα νοσηλείας, κατά την θεραπεία εφόδου, εμφανίζει πυρετικό κύμα 38,5°C (θερμοκρασία μασχάλης), χωρίς εμφανή εστία λοίμωξης
- Ht:21%, WBC:700 (p 80) PLT:10.000

**Τι θα σκεφτείτε;
Ποιες είναι οι ενέργειες σας;**

Έχει εμπύρετη ουδετεροπενία;

- ΝΑΙ
- ΟΧΙ

Εμπύρετη Ουδετεροπενία

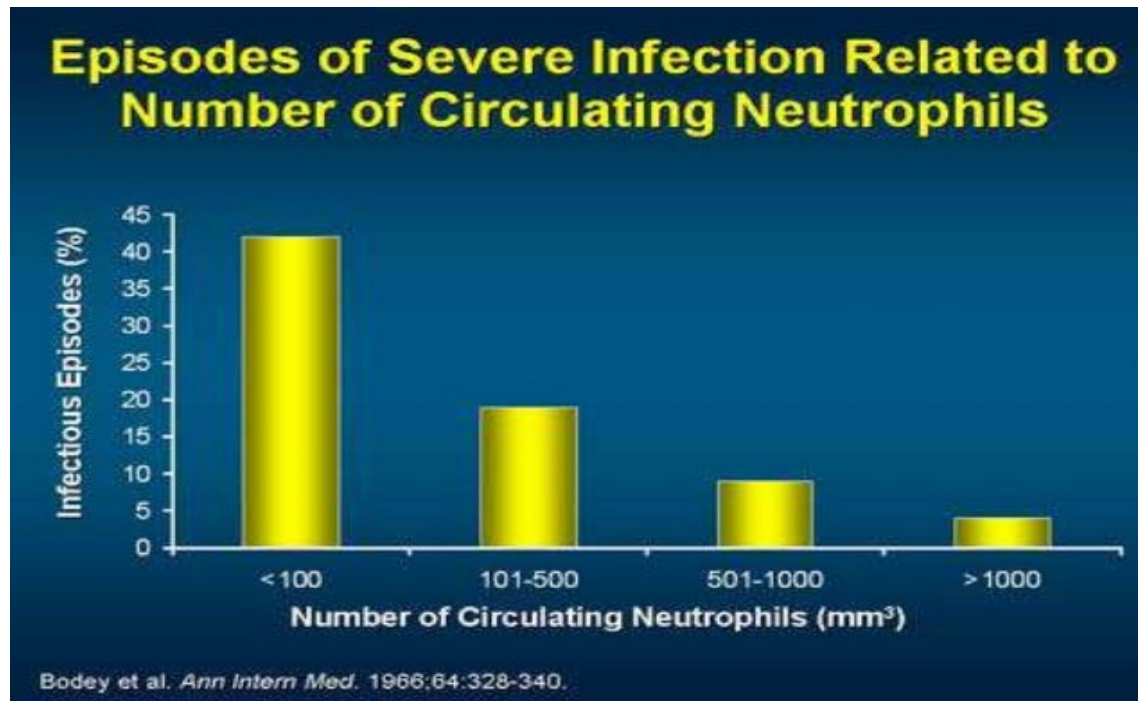
Τι ορίζουμε ως **ουδετεροπενία**;



πολυμορφοπύρηννα $< 500/\text{mm}^3$ ή $< 1000/\text{mm}^3$ με
προοπτική μείωσης σε < 500 τις επόμενες 48 ώρες

Εμπύρετη ουδετεροπενία

Ο κίνδυνος λοιμώξεων αυξάνεται όταν τα πολυμορφοπύρρηνα $<1000/\text{mm}^3$ και είναι μέγιστος σε επίπεδα $<100/\text{mm}^3$



Εμπύρετη Ουδετεροπενία

- >80% των ασθενών με αιματολογικά νοσήματα και χημειοθεραπεία θα αναπτύξουν εμπύρετο ουδετεροπενία
- Αποτελεί το κυριώτερο αίτιο νοσηρότητας, θνητότητας και νοσηλείας στο νοσοκομείο
- Ιατρικώς επείγουσα κατάσταση (υψηλή θνητότητα τις πρώτες 48 ώρες)

Εμπύρετη Ουδετεροπενία

- Υστερεί σημαντικά η ικανότητα φλεγμονώδους αντίδρασης
- Στο 40-60% σύνδρομο εμπυρέτου αγνώστου αιτιολογίας
- Η συχνότητα της πνευμονίας κυμαίνεται από 0.5-10% και είναι η πιο συχνή κλινικά τεκμηριωμένη λοίμωξη. Την συνοδεύει η υψηλότερη θνητότητα
- Οι βακτηριαιμίες καταγράφονται στο 10-25% και αποτελούν τη σαφέστερα τεκμηριούμενη λοίμωξη

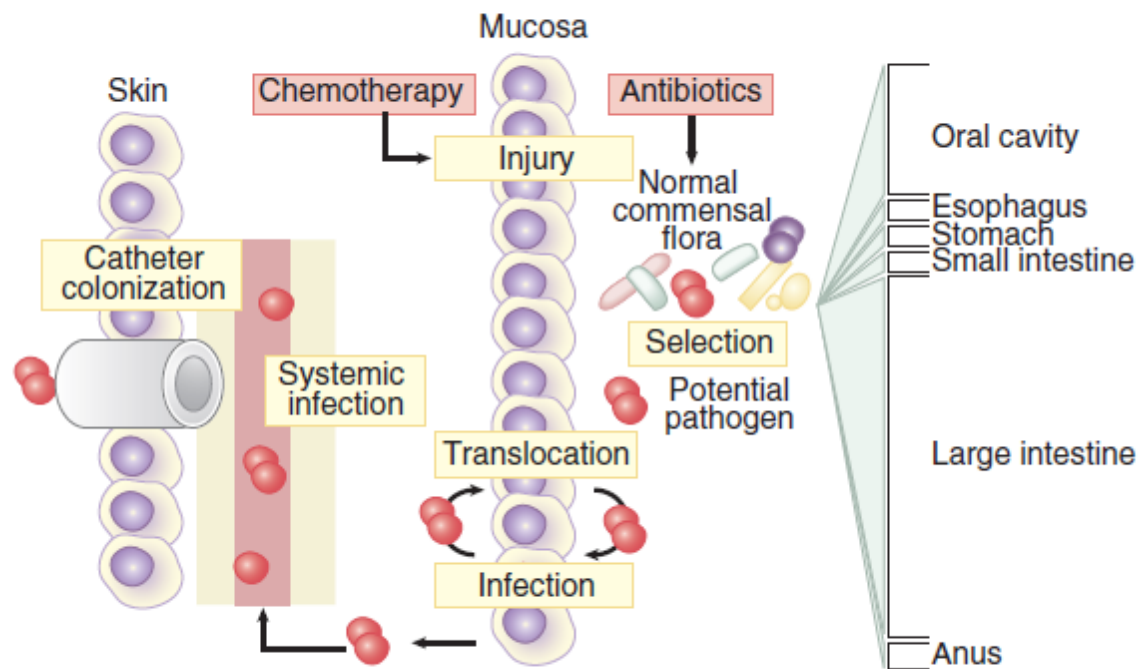


FIGURE 309-3 Model to explain the origins of infection in neutropenic patients. Chemotherapy induces injury to the mucosal barrier.

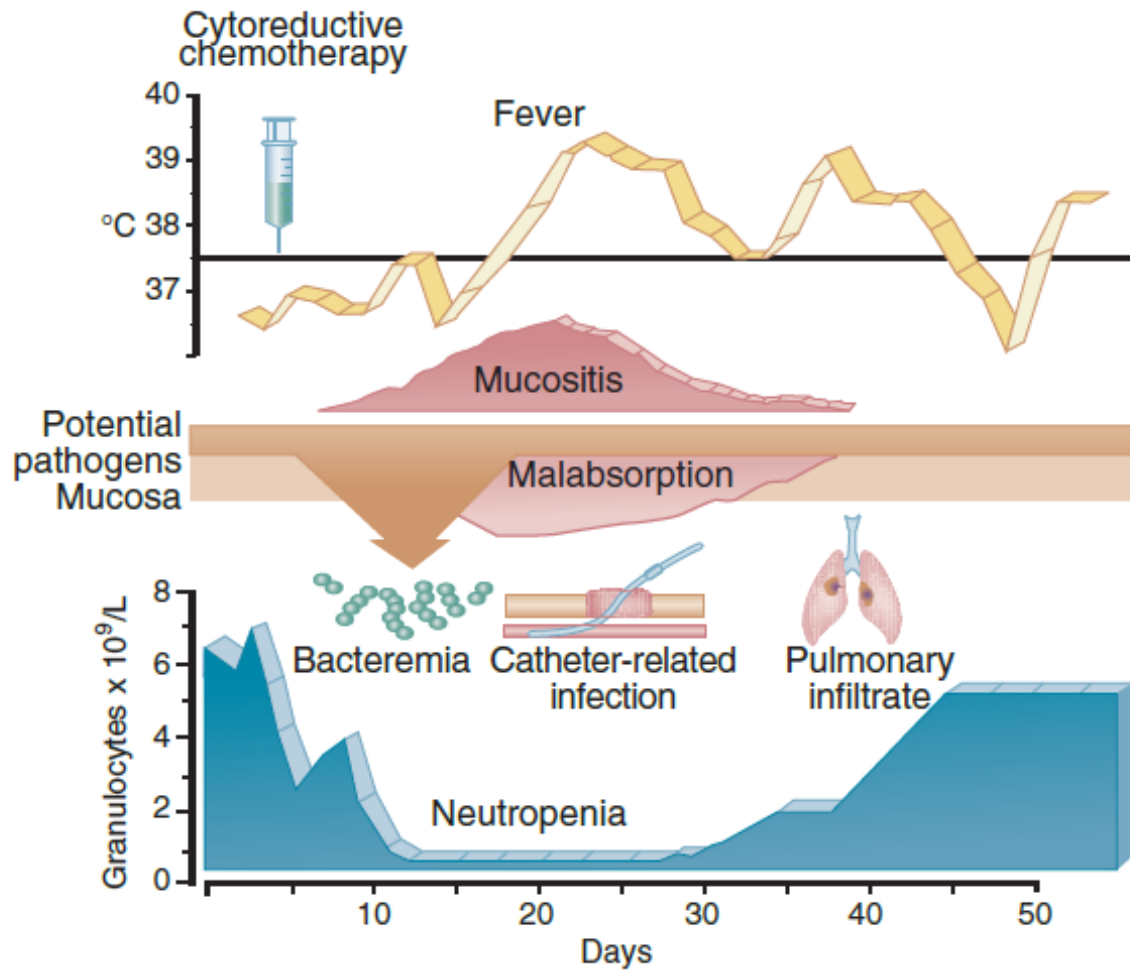
Έχει ο ασθενής σημεία σοβαρής
σήψης ή σηπτικό shock;



Υπόταση
Σύγχυση
Αναπνευστική
δυσλειτουργία
Ολιγουρία

Έχει άλλα σημεία
ή συμπτώματα
που μας
καθοδηγούν ως
προς την εστία;

ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ



Εστίες λοίμωξης σε ασθενείς με αιματολογική κακοήθεια και ουδετεροπενικό πυρετό

Sites of infection

Percent

Bloodstream

46.5

Mouth and pharynx

18.5

Skin and soft tissues

14

Respiratory tract

11

Gastrointestinal tract

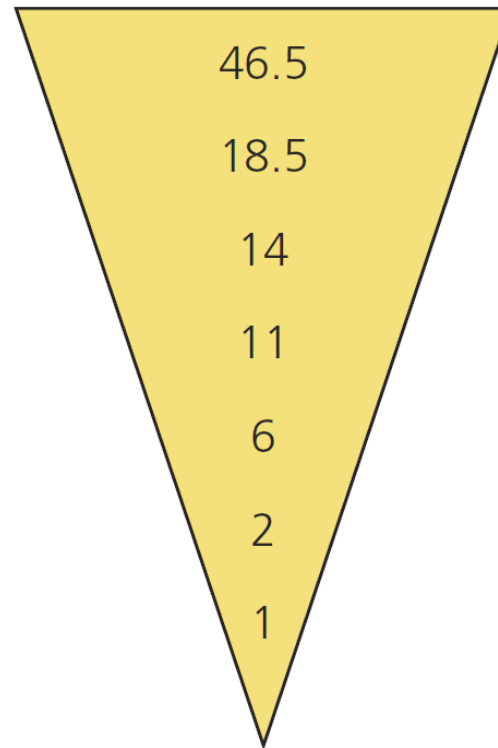
6

Urinary tract

2

Other sites

1



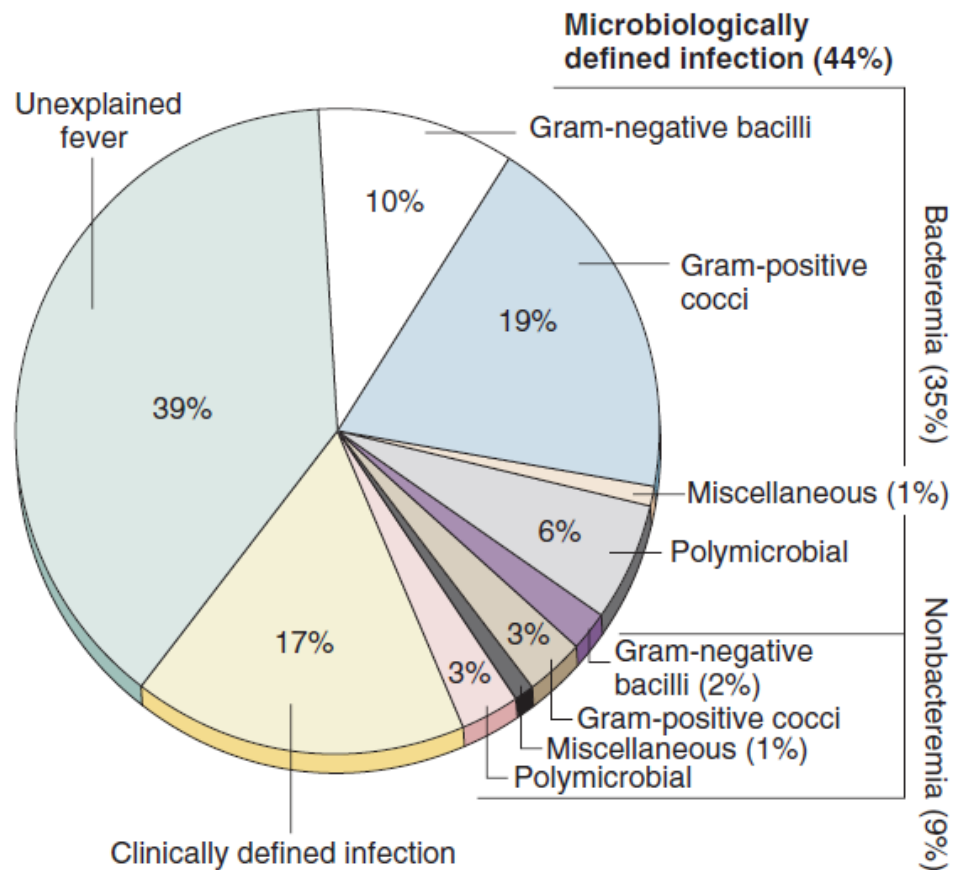


FIGURE 309-4 Causes of infection in 968 episodes of fever and neutropenia. (Unpublished data derived from the study of De Pauw BE,

Κλινική εξέταση

**ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ → Μειωμένη φλεγμονώδης απόκριση →
ΛΙΓΟΤΕΡΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ**

ΣΥΝΗΘΕΙΣ ΘΕΣΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

Δέρμα
Θέσεις εισόδου αγγειακών
καθετήρων
Στοματοφάρυγγας
Πνεύμονες
Περίνεο

ΕΞΕΤΑΣΗ ΠΑΡΑΡΙΝΙΩΝ ΚΟΛΠΩΝ

Διαταραχές αισθητικότητας στο
πρόσωπο
Βλάβες στο ρινικό βλεννογόνο (έλκη,
δυσχρωμία)
Ψηλάφηση μετωπιαίων κόλπων και
ιγμορείων

ΠΕΡΙΝΕΟ

Επισκόπηση για περιπρωκτικό
απόστημα
ΌΧΙ δακτυλική εξέταση

ΕΞΕΤΑΣΗ ΚΟΙΛΙΑΣ

Διάταση
Ευαισθησία (ΔΛΒ → ουδετεροπενική
εντεροκολίτιδα – τυφλίτιδα)
Παλίνδρομη ευαισθησία, μυική φύλαξη



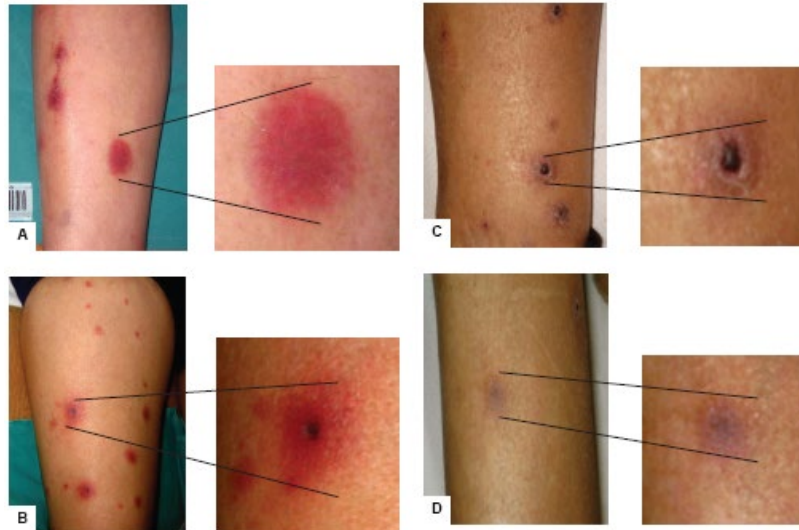
ουλοστοματίτιδα



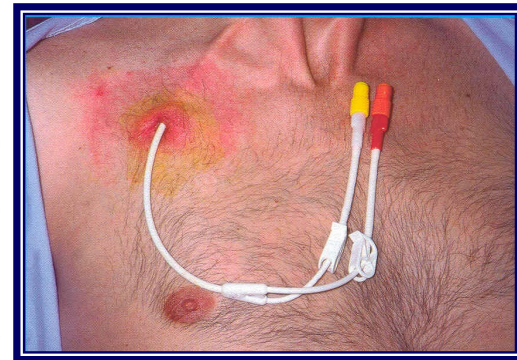
Γαγγραινώδες έκθυμα



Σηπτικά έμβολα



Λοίμξη εισόδου ΚΦΚ



**Μυκητιασική
στοματίτιδα**

Εμπύρετη Ουδετεροπενία : η ικανότητα φλεγμονώδους αντίδρασης υστερεί σημαντικά

πνευμονία : βήχας παραγωγικός 50-60%

πυώδη πτύελα 8%

μη μουσικοί ρόγχοι 59%

φαρυγγίτιδα : πυώδες εξίδρωμα 22%

ουρολοίμωξη : δυσουρία 33-44%

πυουρία 11%

κυτταρίτιδα περινέου : κλυδασμός <6%

μηνιγγίτιδα : χωρίς μηνιγγιτιδικά σημεία, χωρίς
πλειοκυττάρωση στο ENY

Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Στον ασθενή με ουδετεροπενία:

- Η ακτινογραφία θώρακος δεν αναμένεται με ευρήματα
- Τα πύελα καλλιεργούνται χωρίς το κριτήριο της καταλληλότητας (>25 πυοσφαίρια κοπ)
- Η μεγαλύτερη πιθανότητα να απομονώσουμε το παθογόνο υπάρχει αν η λοίμωξη είναι βακτηριαμική

Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Ποιά παθογόνα συνήθως αναμένονται;

- **Κοινά βακτήρια** (Gram θετικά και αρνητικά) που ανήκουν στην νοσοκομειακή χλωρίδα. Συνήθως είναι αυτά που αποικίζουν τον πεπτικό σωλήνα του ουδετεροπενικού ασθενούς από όπου και η πύλη εισόδου
- **Μύκητες** (υφομύκητες με συνηθέστερο τον ασπέργιλλο). Πύλες εισόδου το αναπνευστικό και το δέρμα (σπανίως το πεπτικό)
- Σπάνια και υπό προϋποθέσεις ιοί (του αναπνευστικού, CMV, HSV)

Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Ποιά παθογόνα συνήθως αναμένονται;

Common gram-positive pathogens

Coagulase-negative staphylococci

Staphylococcus aureus, including methicillin-resistant strains

Enterococcus species, including vancomycin-resistant strains

Viridans group streptococci

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Common gram-negative pathogens

Escherichia coli

Klebsiella species

Enterobacter species

Pseudomonas aeruginosa

Citrobacter species

Acinetobacter species

Stenotrophomonas maltophilia

■ Συχνότητα
ανάλογως χώρας,
κέντρου και
συνηθειών

■ Αντοχή ανάλογα με
τα τοπικά
επιδημιολογικά
δεδομένα

Skin and central venous catheter related

Coagulase-negative staphylococci (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*)
Staphylococcus aureus
Stenotrophomonas maltophilia
Pseudomonas aeruginosa
Acinetobacter spp.
Corynebacteria
Candida spp. (*C. albicans*, *C. parapsilosis*)
Rhizopus spp.

Oral mucositis

Viridans group streptococci (*S. mitis*, *S. oralis*)
Abiotrophia and *Granulicatella* species
(nutritionally variant streptococci)
Capnocytophaga spp.
Fusobacterium spp.
Rothia mucilaginosa
Candida spp. (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*)
Herpes simplex virus

Gut mucosal barrier injury

Escherichia coli
Pseudomonas aeruginosa
Coagulase-negative staphylococci
Enterococci (*E. faecalis*, *E. faecium*)
Candida spp.

Neutropenic enterocolitis

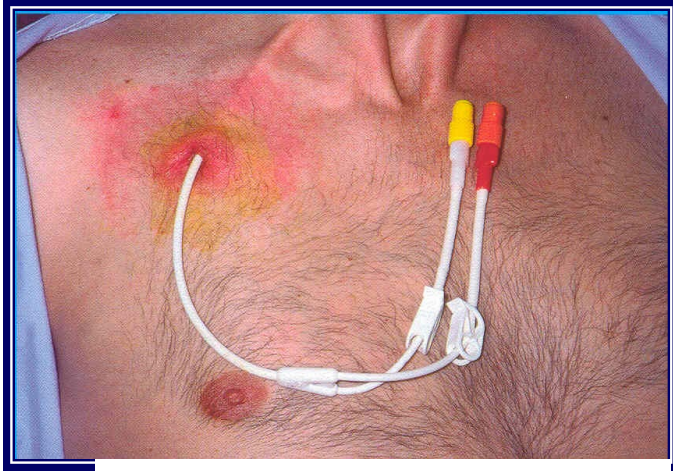
Clostridium spp. (*C. septicum*, *C. tertium*)
Staphylococcus aureus
Pseudomonas aeruginosa

Διαγνωστικός έλεγχος

- **Αίμα:** Τουλάχιστον 2 σετ (αερόβια + αναερόβια 10+10 ml)
- **Πτύελα:** αξιολόγηση χωρίς το κριτήριο (πυο>25 κοπ)
- **Ούρα:** η πυουρία μπορεί να είναι ελάχιστη ή και απύουσα
- **Δερματικές βλάβες:** καλλιέργεια από αναρρόφηση ή βιοψία για βακτήρια και μύκητες. Φυσαλλιδώδεις βλάβες: PCR για ερπητοϊούς

- **Αξονική τομογραφία θώρακος**
 - Μπορεί να αλλάξει την αντιμετώπιση μέχρι και στο 25% των ασθενών
- **Γαλακτομανάνη:** δείκτης διηθητικής λοίμωξης από *Aspergillus spp.* (στον ορό ή σε BAL, [PPV: 35% - 52% **NPV: 95% - 97%**])
- **β-D-glucan:** Δείκτης διηθητικής λοίμωξης από *Aspergillus spp*, *Pneumocystis jirovecii*, *Candida spp*

Εμπύρετη Ουδετεροπενία



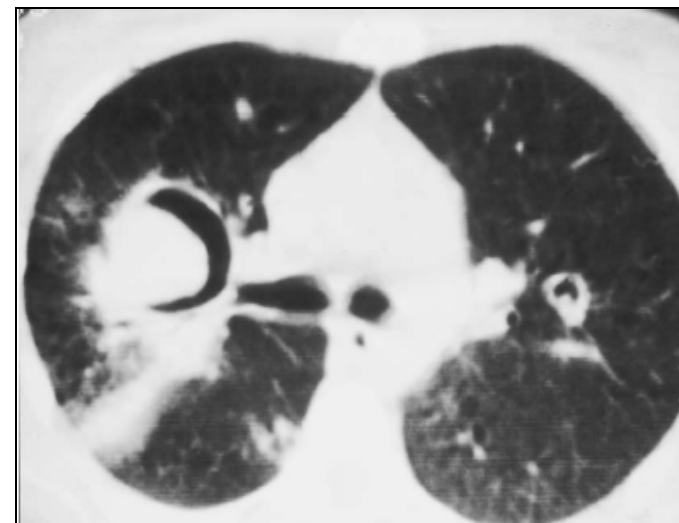
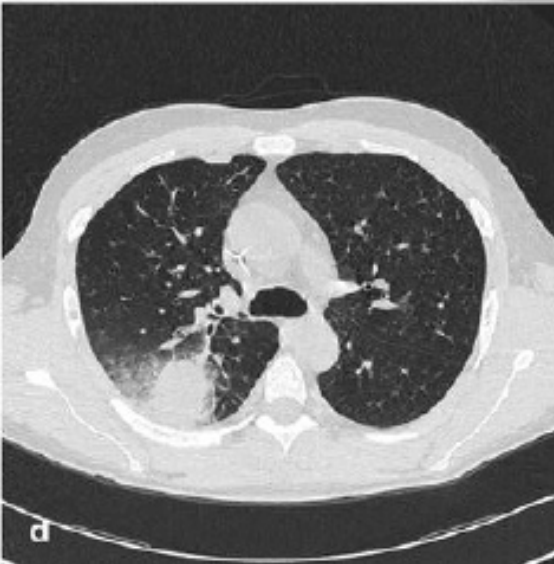
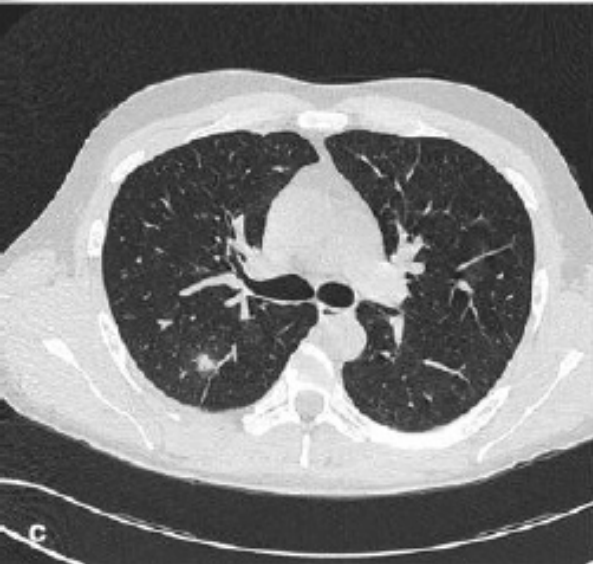
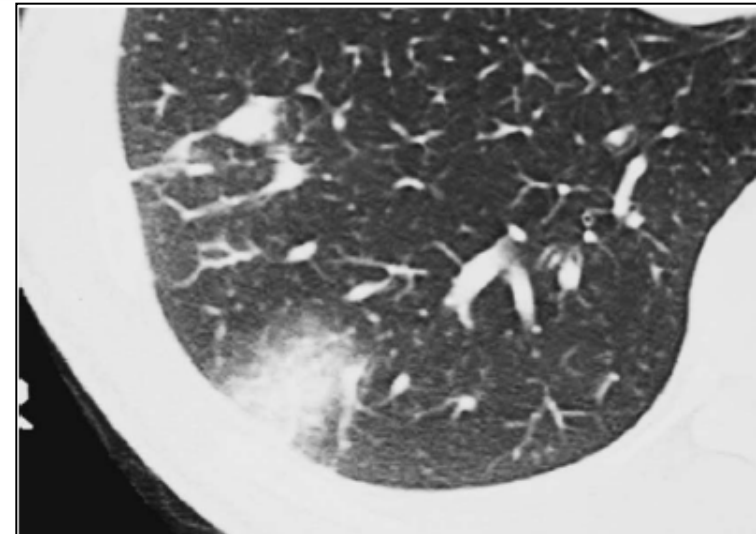
■ Αιμοκ/ες κεντρικά και περιφερικά. Αν δεν υπάρχει δυνατότητα περιφερικά, αιμοκαλλιέργεια από ≥ 2 αυλούς του ΚΦΚ



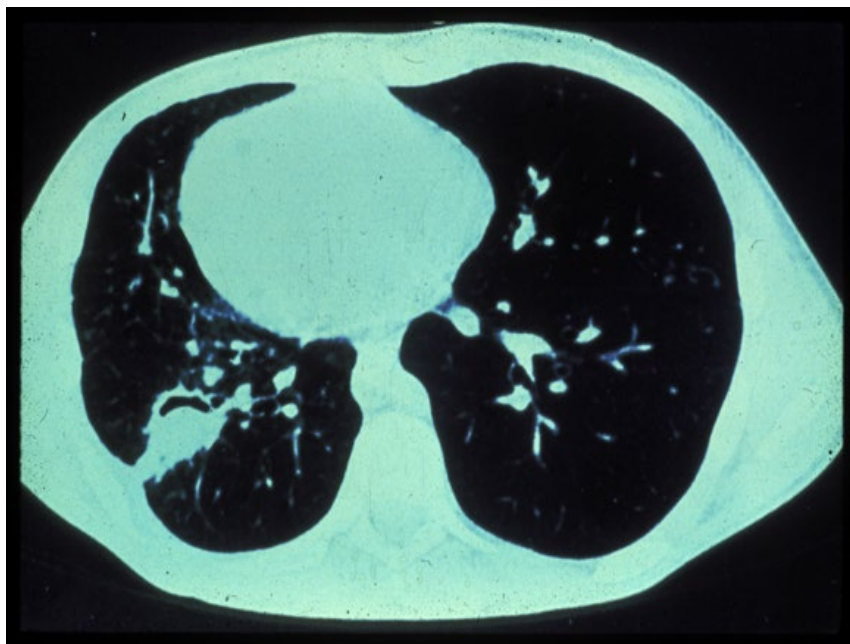
■ Αν υπάρχει εξίδρωμα στο σημείο εισόδου λαμβάνω καλλιέργεια

Fig. 4 Tunnel infection: erythema and tenderness extending along tunnel.

Εμπύρετη ουδετεροπενία και διαγνωστική προσέγγιση : η αξία της HRCT



Ασπεργίλλωση



Κλινικά ευρήματα	Μικροοργανισμοί
Στοματικά έλκη, βλεννογονικές νεκρωτικές βλάβες	
Νεκρωτικές δερματικές βλάβες στην βουβωνική, μασχαλιαία ή στην πρωκτική περιοχή (γαγγραινώδες έκθυμα)	
Ανώδυνα υποδόρια οζίδια	
Ανώδυνα, ρόδινα, συμπαγή δερματικά οζία, 0.5-1cm	
Μαύρες εσχάρες στην υπερώα, στους ρώθωνες, στο ρινικό διάφραγμα	
Διηθητική λοίμωξη παραρρινίων	
Μετεωρισμός πόνος στη δεξιά βουβωνική χώρα	
Ηπατοσπληνομεγαλία	
Πόνος στην περιεδρική χώρα	
Ερυθρότητα στο σημείο φλεβικής πρόσβασης	

Κλινικά ευρήματα	Μικροοργανισμοί
Στοματικά έλκη, βλεννογονικές νεκρωτικές βλάβες	HSV, Candida, gram – βακτηρίδια, αναερόβια, α-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι
Νεκρωτικές δερματικές βλάβες στην βουβωνική, μασχαλιαία ή στην πρωκτική περιοχή (γαγγραινώδες έκθυμα)	<i>P.aeruginosa, Aeromonas hydrophila, Aspergillus spp, Mucorales spp, Fusarium spp</i>
Ανώδυνα υποδόρια οζίδια	<i>Nocardia, Cryptococcus</i>
Ανώδυνα, ρόδινα, συμπαγή δερματικά οζία, 0.5-1cm	<i>Candida</i>
Μαύρες εσχάρες στην υπερώα, στους ρώθωνες, στο ρινικό διάφραγμα	<i>Mucorales, Aspergillus flavus, Cunninghamella</i>
Διηθητική λοίμωξη παραρρινίων	<i>Aspergillus, Mucorales, Fusarium, Pseudallescheria boydii</i>
Μετεωρισμός πόνος στη δεξιά βουβωνική χώρα	<i>Clostridium septicum</i>
Ηπατοσπληνομεγαλία	<i>Candida, Aspergillus, Fusarium, Trichosporon</i>
Πόνος στην περιεδρική χώρα	Gram – αεροβια και αναερόβια
Ερυθρότητα στο σημείο φλεβικής πρόσβασης	<i>CNS, Corynebacterium JK, Bacillus cereus</i>

Ασθενής με πυρετό, δύσπνοια (I)

Άνδρας, 49 ετών

- **30/11/2004**: πυρετική κίνηση, δύσπνοια, αναπνευστική ανεπάρκεια → διασωλήνωση
- **7/2004**: Μεταμόσχευση νεφρού από αποβιώσαντα δότη
Anti-IL2, MMF/Sir/Cs
- Δότης CMV IgG+ και λήπτης CMV IgG+
- TMP-SMX, Valgancyclovir για 3 μήνες
- **5/10/2004**: οξεία απόρριψη κυτταρικού τύπου > ώσεις Solumedrol
- **15/10/2004**: λευκοπενία, αύξηση ηπατικών ενζύμων
PCR CMV-DNA(+) > ganciclovir , διακοπή MMF

διάμεση πνευμονία με δικτυοζώδη διηθήματα Πιθανότερο λοιμώδες αίτιο;



1. CMV πνευμονίτιδα
2. PCJ
3. Κρυπτοκοκκική πνευμονία
4. Φυματίωση

Λοιμώξεις σε μεταμοσχευμένους ασθενείς

- Το φάσμα των παθογόνων είναι ευρύ: από κοινά βακτήρια μέχρι ευκαιριακούς μικροοργανισμούς
- Μη λοιμώδη αίτια πυρετού όπως απόρριψη του μοσχεύματος, φαρμακευτική αντίδραση, αυτοάνοσες διαταραχές
- Η διάγνωση των λοιμώξεων σε μεταμοσχευμένους είναι δυσκολότερη
 - Τα σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης είναι άτυπα λόγω ανοσοκαταστολής
- Η γρήγορη μικροβιολογική διάγνωση είναι βασική για τη σωστή αντιμετώπιση
 - Απαραίτητες οι επεμβατικές μέθοδοι οι οποίες πολλές φορές πρέπει να γίνουν σε στενό χρονικό πλαίσιο
- Δυσκολίες στην επιλογή αντιμικροβιακών
 - Λόγω σημαντικής τοξικής δράσης ή αλληλεπιδράσεων με τα ανοσοκατασταλτικά
 - Μεγαλύτερη πιθανότητα ανθεκτικών παθογόνων μικροοργανισμών

Παράγοντες που καθορίζουν τον κίνδυνο για λοίμωξη

➤ Ο κίνδυνος, η συχνότητα και ο τύπος της λοίμωξης διαφοροποιούνται στη διάρκεια του χρόνου μετά την μεταμόσχευση

➤ Ο κίνδυνος της λοίμωξης καθορίζεται από την αλληλεπίδραση των παρακάτω παραγόντων:

- Επιδημιολογικό ιστορικό έκθεσης και λανθάνουσες λοιμώξεις (δότη, λήπτη)

- Ποιότητα και βαθμός ανοσοκαταστολής

- Χρήση προφυλακτικής αγωγής

- Τροποποίηση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής



Αξιολόγηση κινδύνου

- Επιδημιολογικό ιστορικό
- Βαθμός ανοσοκαταστολής

Υψηλότερος κίνδυνος

- Υψηλές δόσεις κορτικοειδών
- Θεραπεία επαγωγής
- Πλασμαφαίρεση
- Υψηλός κίνδυνος απόρριψης
- Πρώιμη απόρριψη του μοσχεύματος
- Δυσλειτουργία μεταμοσχευθέντος οργάνου
- Τεχνικές επιπλοκές

Χαμηλότερος κίνδυνος

- Ανοσολογική ανοχή
- Καλό HLA matching
- Τεχνικά άρτια μεταμόσχευση
- Καλή λειτουργία οργάνου
- Κατάλληλη διεγχειρητική προφύλαξη
- Αντική προφύλαξη
- Προφύλαξη για PCP
- Κατάλληλος προηγηθείς εμβολιασμός

The Timeline of Post-Transplant Infections

Modified from ¹⁻³

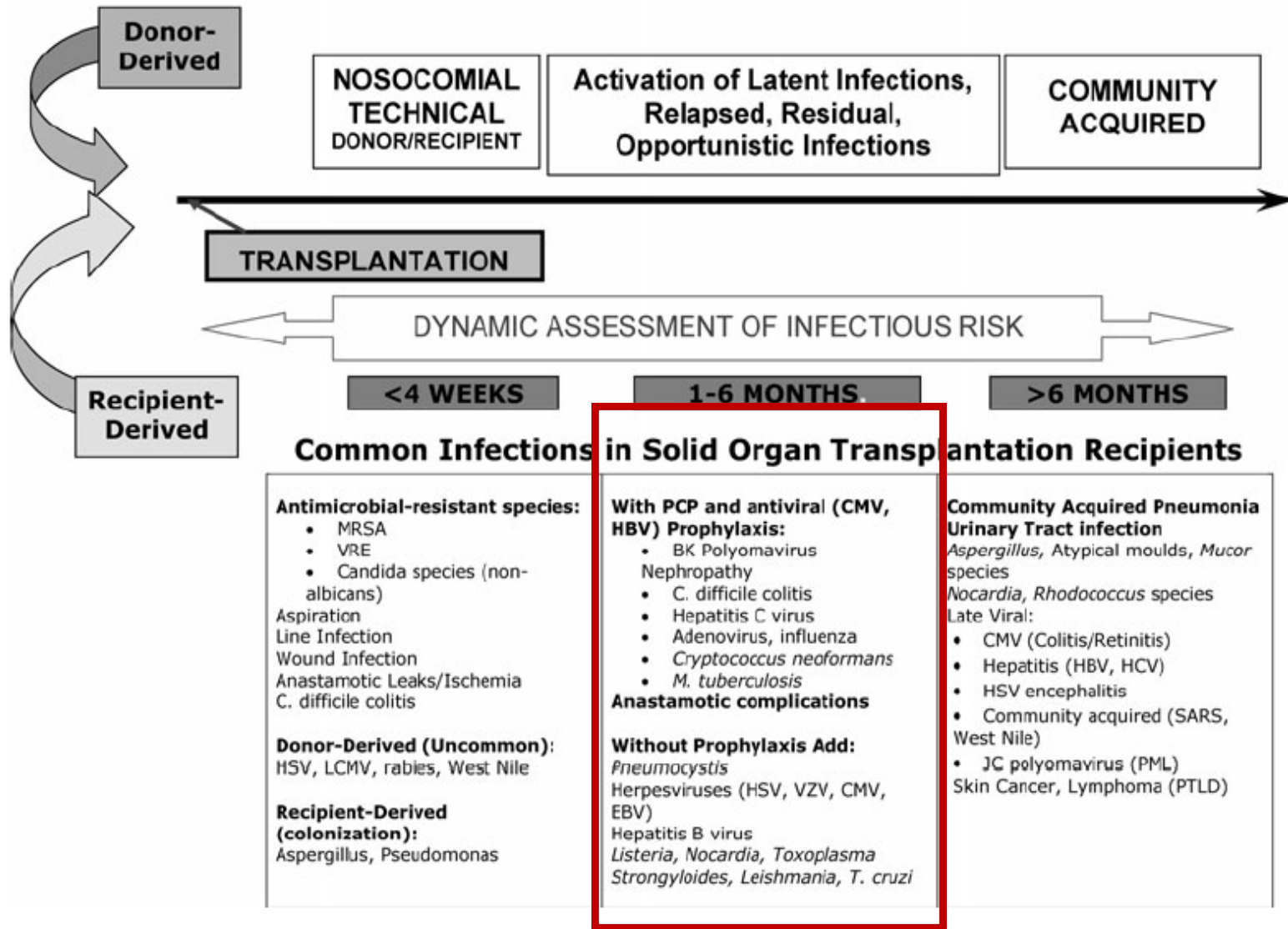


Figure 1: The timeline of posttransplant infections. Common patterns of opportunistic infection are observed following solid organ transplantation based on epidemiologic exposures and the 'net state of immune suppression'. The timeline is altered based on the immunosuppressive regimen and prophylactic medications. The dynamic assessment of infectious risk represents assays that will measure an individual's risk for infection due to specific pathogens or in general.

διάμεση πνευμονία με δικτυοζώδη διηθήματα



CT

κ/α πτυέλων, BAL (βακτήρια, ιοί, νοκάρδια, μύκητες, B.Koch, PCR B.Koch)

Ανοσοφθορισμός για PCJ

CT-βιοψία σε όζο, παρακέντηση πλευριτικής συλλογής

CMV DNA PCR, αντιγόνο

Legionella στα ούρα, Ag

Cryptococcus, serum

Galactomannan, 1,3-β-D glucan

Studies on bronchoalveolar lavage fluid for the assessment of pneumonia in immunocompromised hosts*

Type of infection or condition	Direct smear/stain	Culture	Other
Bacteria	Gram stain	Aerobic and anaerobic culture	
Fungi – molds	Calcofluor white/KOH preparation, silver stain	Fungal culture [¶]	<i>Aspergillus</i> galactomannan antigen, PCR
Fungi – endemic	Calcofluor white/KOH preparation	Fungal culture	<i>Histoplasma</i> antigen
Mycobacteria	AFB stain	Mycobacterial culture	
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (formerly <i>P. carinii</i>)	Fluorescein-conjugated monoclonal antibody ^Δ , cytology	N/A	PCR
<i>Nocardia</i> spp	Modified AFB stain	Culture [◊]	
<i>Legionella</i> spp	Modified Gimenez stain	<i>Legionella</i> culture using BCYE medium [§]	Direct fluorescent antibody
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	N/A	N/A	PCR
Viruses			
Cytomegalovirus	N/A	Shell vial culture, viral culture [¥]	PCR, cytology [×]
Influenza virus	N/A	Viral culture	PCR, direct or indirect fluorescent antibody, rapid antigen test [‡]
Parainfluenza virus	N/A	Viral culture	PCR, direct or indirect fluorescent antibody
Respiratory syncytial virus	N/A	Viral culture	PCR, rapid antigen test [‡]
Adenovirus	N/A	Viral culture	PCR
Human metapneumovirus	N/A	N/A	PCR, direct fluorescent antibody
Herpes simplex virus	N/A	Viral culture [†]	PCR, direct fluorescent antibody [†]
Varicella-zoster virus	N/A	Viral culture	PCR, direct fluorescent antibody
Middle East respiratory syndrome coronavirus	N/A	N/A	PCR
Malignancy**	Cytology (Wright-Giemsa stain, Papanicolaou stain)	N/A	

KOH: potassium hydroxide; AFB: acid-fast bacillus; N/A: not applicable; BCYE: buffered charcoal yeast extract; PCR: polymerase chain reaction.

* The decision of which studies to send depends upon the individual patient's clinical findings and on availability at specific hospital laboratories. When the diagnosis is not established by studies of bronchoalveolar lavage fluid or noninvasive testing, histopathology of lung tissue is often helpful. For detailed discussions regarding the diagnosis of specific causes of pneumonia, refer to the individual UpToDate topic reviews. If mucormycosis is suspected, do not grind culture samples.

¶ The detection of *Candida* species from respiratory specimens should generally be interpreted as reflecting colonization of the oropharynx since *Candida* pneumonia is extremely rare.

Δ Other stains for *P. jirovecii* include calcofluor white, cresyl echt violet, Gomori methenamine silver, and toluidine blue.

◊ Most routine aerobic bacterial, fungal, and mycobacterial culture media can support *Nocardia*, but selective media, such as BCYE, modified Thayer-Martin agar, or Lowenstein-Jensen (LJ) media, may be beneficial in decreasing the overgrowth of other organisms in specimens derived from nonsterile sites.

§ If *Legionella* pneumonia is suspected, a *Legionella* urinary antigen should also be obtained.

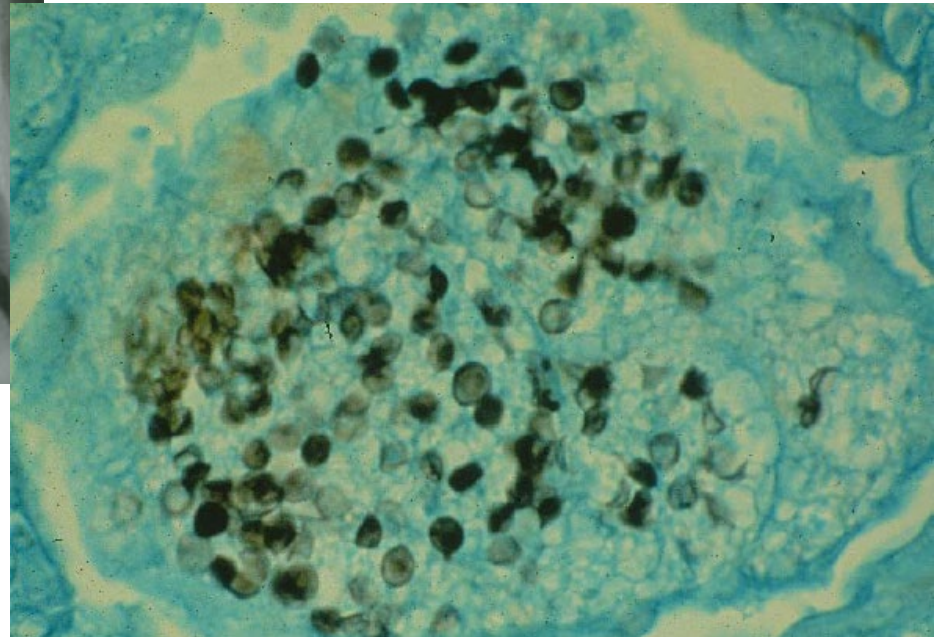
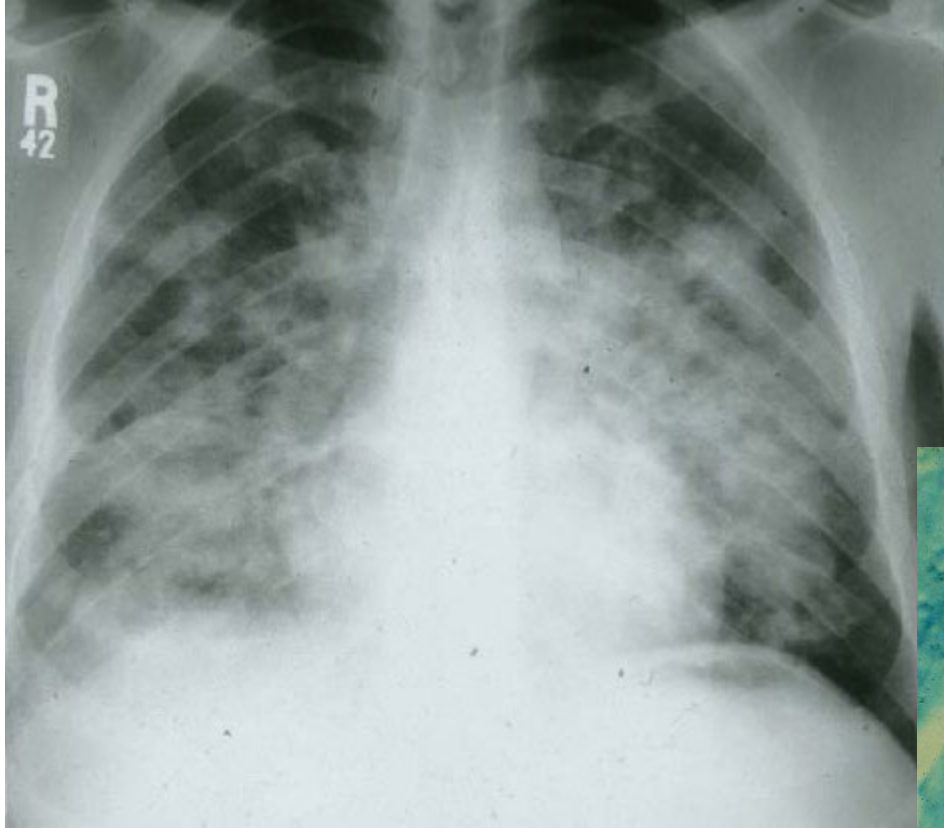
¥ If cytomegalovirus infection is suspected, a peripheral blood sample should also be sent for PCR (from whole blood or plasma) or antigenemia assay (from peripheral blood polymorphonuclear leukocytes).

‡ Rapid antigen testing lacks sensitivity. Thus, PCR is considered the gold standard for the detection of respiratory viruses in bronchoalveolar lavage fluid. For patients with a negative rapid antigen test in whom a respiratory virus is suspected, PCR should also be sent.

† The detection of herpes simplex virus may represent contamination of the specimen from reactivation within the oropharynx rather than pneumonia.

** Cytology is often performed on BAL fluid in immunocompromised hosts to evaluate for malignancy.

PCJ



Ασθενής κεφαλαλγία, εμπύρετο (II)

- Άνδρας
- 37 ετών
- Καταγωγή από Ουγκάντα Αφρικής
- Εγκατεστημένος στην Ελλάδα από 10ετίας

Παρούσα Νόσος

- Προ 15ημέρου εξέταση στο Παθολογικό Ε.Ι. λόγω αναφερομένου **εμπυρέτου, κεφαλαλγίας, εμέτων**
→ Κλινικώς ουδέν το αξιοσημείωτο
→ Εργαστηριακώς ορθόχρωμη-ορθοκυτταρική **αναιμία** (Hb 11.5 g/dl)

Συνεστήθη λήψη αντιβιομικροβιακής αγωγής
(**Αμοξικιλίνη/Κλαβουλανικό Οξύ** (500+125)mg x 3 per os)
με συνακόλουθη αναφερόμενη απυρεξία, εμμονή της λοιπής συμπτωματολογίας

Παρούσα Νόσος

- Από 48ωρου **επίταση** της κεφαλαλγίας / αυχενάλγίας, δυσχέρεια κι άλγος κατά τη στροφή της κεφαλής
- Πυρετικό κύμα (38C) προ 24ώρου, καλώς ανεκτό

Παρούσα Νόσος

- Κατά την παραμονή εντός του ΤΕΠ

Εμφάνιση **τονικών συσπάσεων** άνω άκρων με
καθήλωση βλέμματος προς τα ΑΡ

αυτόματης αποδρομής εντός ολίγων sec

Ανασκόπηση Συστημάτων

- Κεφαλαλγία ινιακής εντόπισης
- Αυχεναλγία – δυσχέρεια και άλγος κατά τις στροφικές κινήσεις της κεφαλής
- Φωτοφοβία
- Κακουχία, μυϊκή αδυναμία

Κλινική Εξέταση

- Όψη μετρίως καλή, θρέψη ικανοποιητική
- GCS 15/15, προσανατολισμένος σε χώρο - χρόνο – πρόσωπα, ελαφρά συγχυτικός
- ΑΠ 130/70mmHg, HR 75/min (ρυθμικοί), SpO₂ 99% (fiO₂ 21%)
- S₁, S₂ ευκρινείς, ρυθμικοί
- Αναπνευστικό ψιθύρισμα ομότιμα ακουστό, χωρίς εντοπισμένα ευρήματα
- Κοιλία Μαλθακή, Ευπίεστη, Ανώδυνη με εντερικούς ήχους εντός του φυσιολογικού φάσματος, Υποχόνδρια αψηλάφητα
- Απουσία Ψηλαφητής λεμφαδενοπάθειας
- Περιφερικές αρτηριακές σφύξεις ομότιμα ψηλαφητές

Κλινική Εξέταση

- Νευρολογική εξέταση
 - Αυχενική δυσκαμψία
 - Σημεία Kernig, Brudzinski ΘΕΤΙΚΑ
 - Συμμετρική επιπολής / εν τω βάθει αισθητικότητα
 - Φυσιολογική, συμμετρική μυική ισχύς
 - Τενόντια αντανακλαστικά συμμετρικώς εκλυόμενα
 - Σημείο Barré (άνω και κάτω άκρων) αρνητικό
 - Απουσία νυσταγμού

Επόμενο διαγνωστικό βήμα

1. CT εγκεφάλου
2. ΟΝΠ
3. Βυθοσκόπηση και ακολούθως ΟΝΠ
4. CT εγκεφάλου και ακολούθως ΟΝΠ

Παρακλινικός Έλεγχος

- Γενική αίματος: Hct **33.5%**, Hb **11.4** g/dl, WBCs 6820 Κ/μl (poly 4000 Κ/μl, lymph 2290 Κ/μl, mono 540 Κ/μl), PLTs 165 Κ/μl
- Βιοχημικός Έλεγχος: Urea 16 mg/dl, Creat 0.9 mg/dl, SGOT 23 U/lit, SGPT 23 U/lit, Tbil 0.48 mg/dl, dbil 0.18 mg/dl, ALP 79 U/lit, γGT 62 U/lit, Na 136 mEq/lit, K 3.8 mEq/lit, Ca 9.0 mg/dl, Mg 1.68 mg/dl, TotPrt 7.7 g/dl, Albumin 3.7 g/dl
- Ηλεκτροφόρηση Πρωτεϊνών: **Διάχυτη Υπεργαμμασφαιριναιμία (1.91 g/dl)**
- Δείκτες Φλεγμονής: TKE **51 mm/h**, CRP <3.17
- Γενική Εξέταση Ούρων: EB 1008, pH 6, RBCs 0-2 ΚΟΠ, WBCs 0-2 ΚΟΠ,

Κλινικός-Παρακλινικός Έλεγχος

- Βυθοσκόπηση: Βαμβακόμορφο εξίδρωμα κροταφικά της οπτικής θηλής ΔΕ οφθαλμού
(απουσία οιδήματος οπτικής θηλής)
- CT Εγκεφάλου: Μικροϊσχαιμικού τύπου αλλοιώσεις στην παρεγκεφαλίδα μη συμβατές με την ηλικία του ασθενούς (απουσία ΧΚΕ, εγκεφαλικού οιδήματος)

Παρακλινικός Έλεγχος

- Οσφυονωτιαία Παρακέντηση

Όψη ENY: Άχρουν – Ελαφρώς θολό

Γενική Εξέταση: 123 κκχ (Φ.Τ < 5)

Χρώση Giemsa: Λεμφοκυτταρικός τύπος

Βιοχημική Εξέταση: Γλυκόζη 38 mg/dl Ορού: 130mg/dl),
Λεύκωμα: 137 mg/dl (< 45mg/dl)

Χρώση Gram: Αρνητική

Χρώση Ziehl-Neelsen: Αρνητική

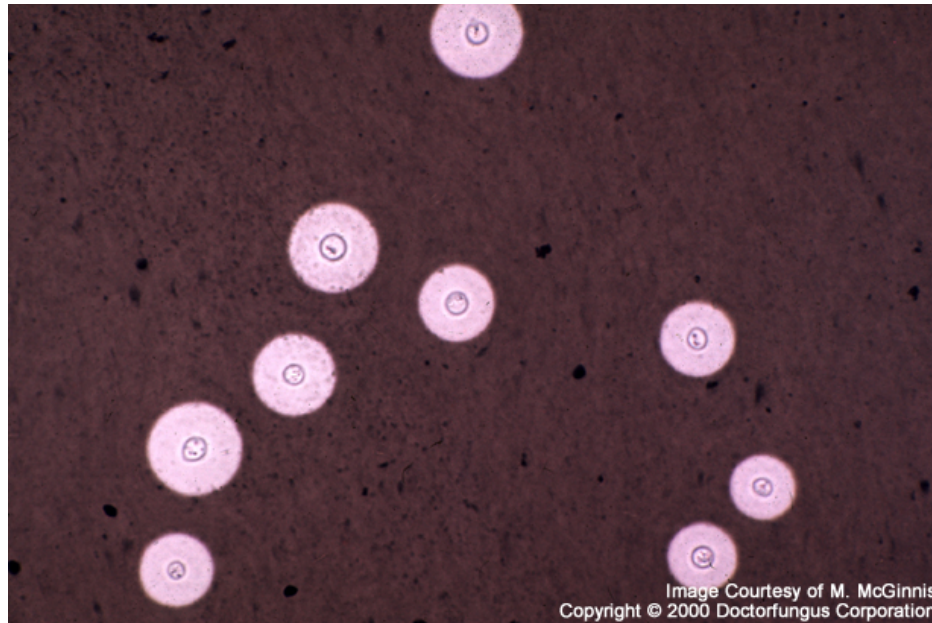
Ευρήματα ΕΝΥ- πιο πιθανό αίτιο

1. Ιογενής μηνιγγίτιδα
2. Βακτηριακή
3. Φυματιώδης
4. Άλλο αίτιο

Παρακλινικός Έλεγχος

- Οσφυονωτιαία Παρακέντηση

Χρώση Σινικής Μελάνης



Παρακλινικός Έλεγχος

- Καλλιέργεια ENY: *Cryptococcus neoformans* (4^η ημέρα)
- Καλλιέργεια Αίματος: *Cryptococcus neoformans* (4^η ημέρα)

- Αντιγόνο Κρυπτοκόκκου ENY: 1/6400
- Αντιγόνο Κρυπτοκόκκου Ορού: 1/12800

- Anti-HIV (ELISA): Θετικά
- Επιβεβαίωση με Western Blot

Διάγνωση

Κρυπτοκοκκική Μηνιγγίτιδα σε
έδαφος HIV λοίμωξης / AIDS

Καταστάσεις σχετιζόμενες με επιρρέπεια σε Κρυπτοκοκκική λοίμωξη

- *HIV Λοίμωξη (CD4 + <200/μl)*
- *Μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων*
- *Θεραπεία με κορτικοστεροειδή*
- *Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα*

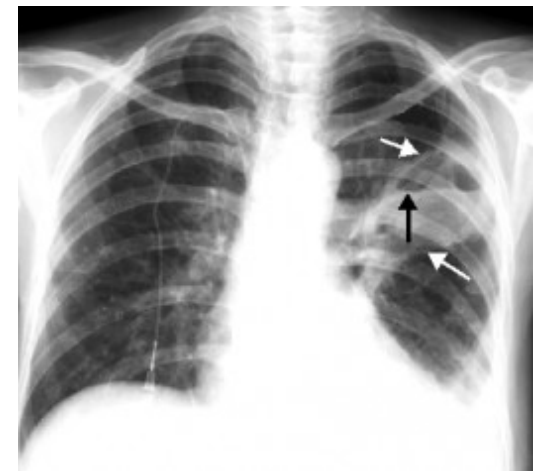
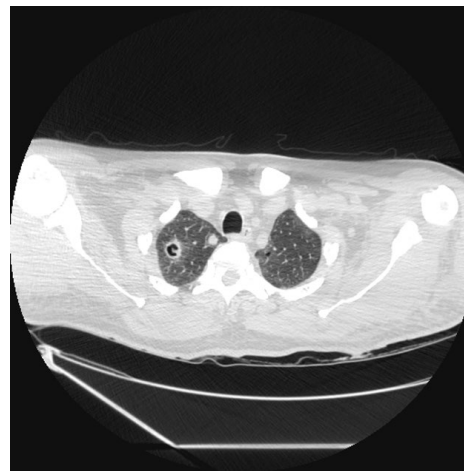
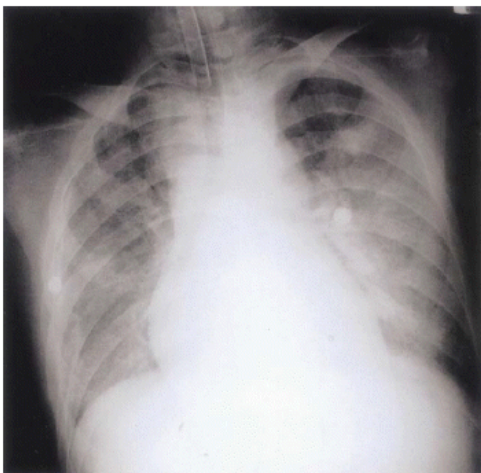
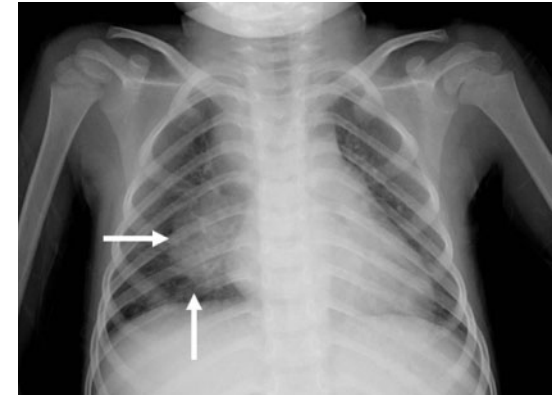
- Σαρκοείδωση
- Νοσήματα συνδετικού ιστού
- Ηπατική Κίρρωση
- Περιτοναϊκή Διάλυση
- Ιδιοπαθής HIV(-) CD4+ λεμφοπενία
- **Σακχαρώδης Διαβήτης**
- Προχωρημένη ηλικία
- Υπερ-IgM σύνδρομο
- Υπερ-IgE σύνδρομο

**Ισχυρή υποψία σε συμβατές κλινικές
εικόνες!!!**

Κλινικές Εκδηλώσεις

- Πνεύμονας (ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς)

- Στη συντριπτική πλειονότητα συμπτωματική (πυρετός, βήχας, απώλεια βάρους, θωρακαλγία)
- Ταχύτερη εξέλιξη / Βαρύτερη κλινική εικόνα (+ARDS)
- Συχνή συνύπαρξη άλλης ευκαιριακής λοίμωξης (M. Tuberculosis & άτυπα, PCP, CMV πνευμονίτιδα, Nocardia)
- Αρκετά συνήθης η διάσπαρτη/ΚΝΣ λοίμωξη χωρίς αναπνευστική συνδρομή (φυσιολογική CXR)



Κλινικές Εκδηλώσεις

- Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

→ Υποξεία > Οξεία/Χρόνια Μηνιγγίτιδα (κεφαλαλγία, εμπύρετο, διαταραχή επιπέδου συνείδησης, επιληπτική κρίση, διαταραχή μνήμης)

→ Κρυπτοκόκκωμα (var gattii > άλλα)

→ Προσβολή κρανιακών νεύρων

→ Ανοϊκή συνδρομή (Επικοινωνιών υδροκέφαλος)

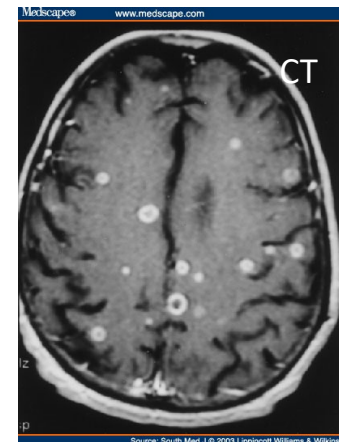
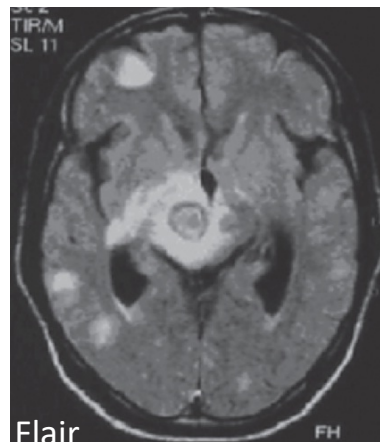
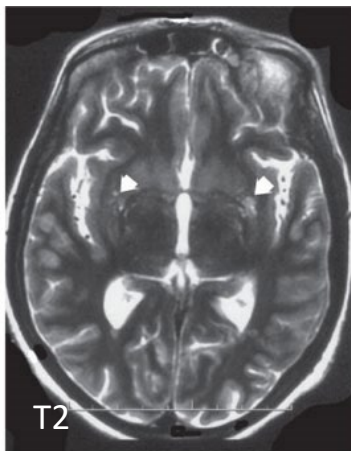
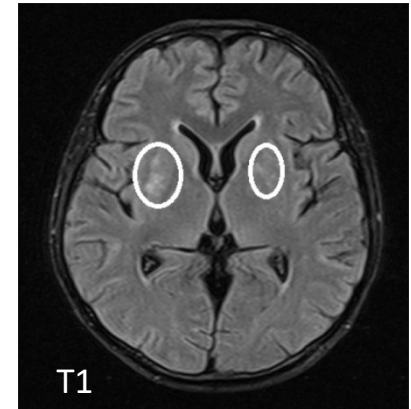


Figure 1: T2 weighted MRI brain showing multiple small punctate hyperintense dots involving both the basal ganglia (white arrows) peculiar of dilated Virchow Robbin spaces

Κλινικές Εκδηλώσεις

- Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Διαφορική διάγνωση πιθανής λοίμωξης ΚΝΣ σε ανοσοκατεσταλμένο:

- Listeria
- Τοξοπλασμική εγκεφαλίτιδα
- Μηνιγγίτιδα από M. Tuberculosis
- Μηνιγγίτιδα από MAC
- Νοκαρδίαση
- Ενδημικές μυκητιάσεις (ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοειδομύκωση)

- CMV
- JCV/PML
- Νευροσύφιλη
- Πρωτοπαθές λέμφωμα ΚΝΣ

Κλινικές Εκδηλώσεις

- Δέρμα



FIGURE 2: Criptococose cutânea primária. Lesões nodulares, bordos elevados com ulceração central



→ Ένδειξη διάσπαρτης Κρυπτοκοκκικής λοίμωξης

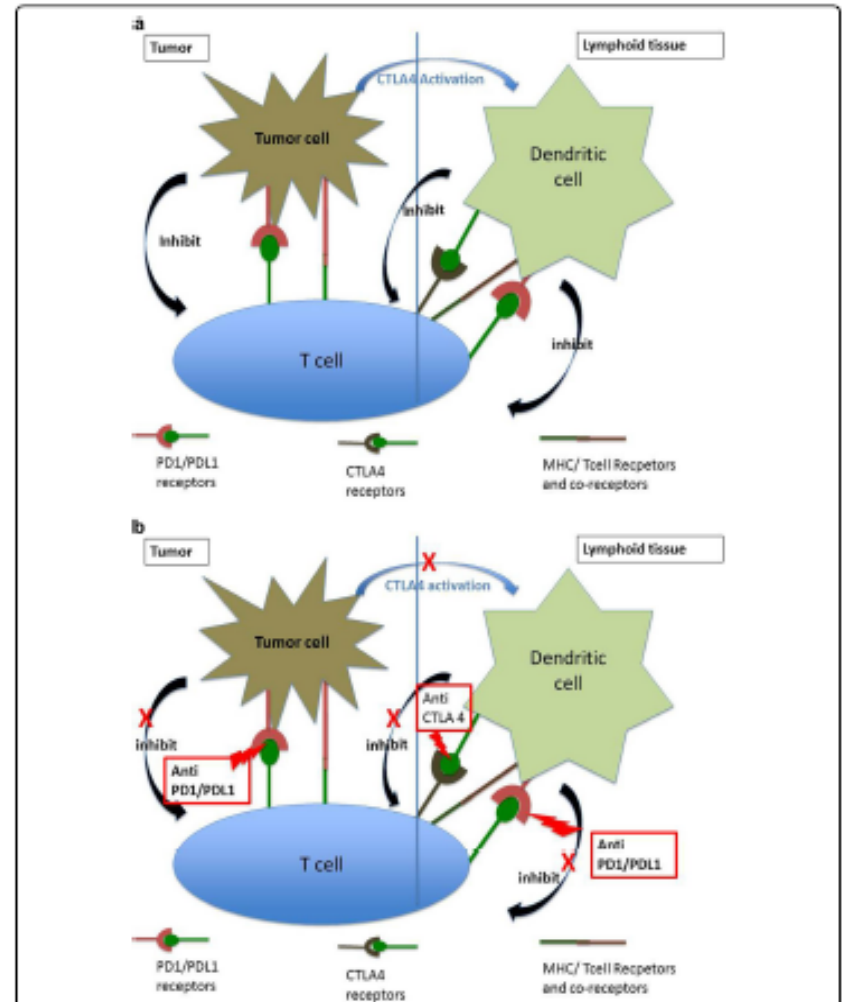
→ Πρωτοπαθής Δερματική Κρυπτοκόκκωση από άμεσο ενοφθαλμισμό (σπάνια)



FIGURE 1 - Skin lesion associated with *Cryptococcus gattii* infection on the left forearm of a patient who had been on chronic corticotherapy.



Immune check point inhibitors



Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade

Table 1. Immune Checkpoint–Blocking Antibodies Approved by the Food and Drug Administration.*

Drug	Target	Indication
Ipilimumab	CTLA-4	Melanoma
Nivolumab	PD-1	Melanoma, non–small-cell lung cancer, renal-cell carcinoma, hepatocellular carcinoma, classic Hodgkin's lymphoma, squamous-cell carcinoma of the head and neck, urothelial carcinoma, colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch-repair deficiency
Pembrolizumab	PD-1	Melanoma, non–small-cell lung cancer, classic Hodgkin's lymphoma, squamous-cell carcinoma of the head and neck, urothelial carcinoma, gastric cancer, solid tumors with high microsatellite instability or mismatch-repair deficiency
Atezolizumab	PD-L1	Non–small-cell lung cancer, urothelial carcinoma
Avelumab	PD-L1	Merkel-cell carcinoma, urothelial carcinoma
Durvalumab	PD-L1	Urothelial carcinoma

* CTLA-4 denotes cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, PD-1 programmed cell death 1, and PD-L1 programmed cell death ligand 1.

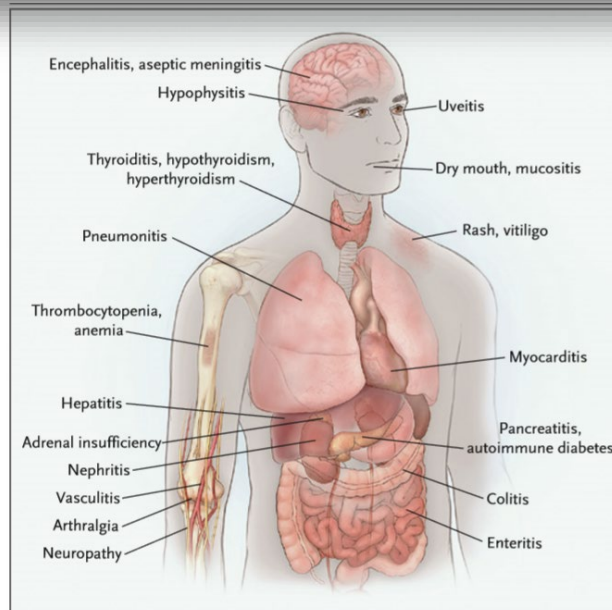
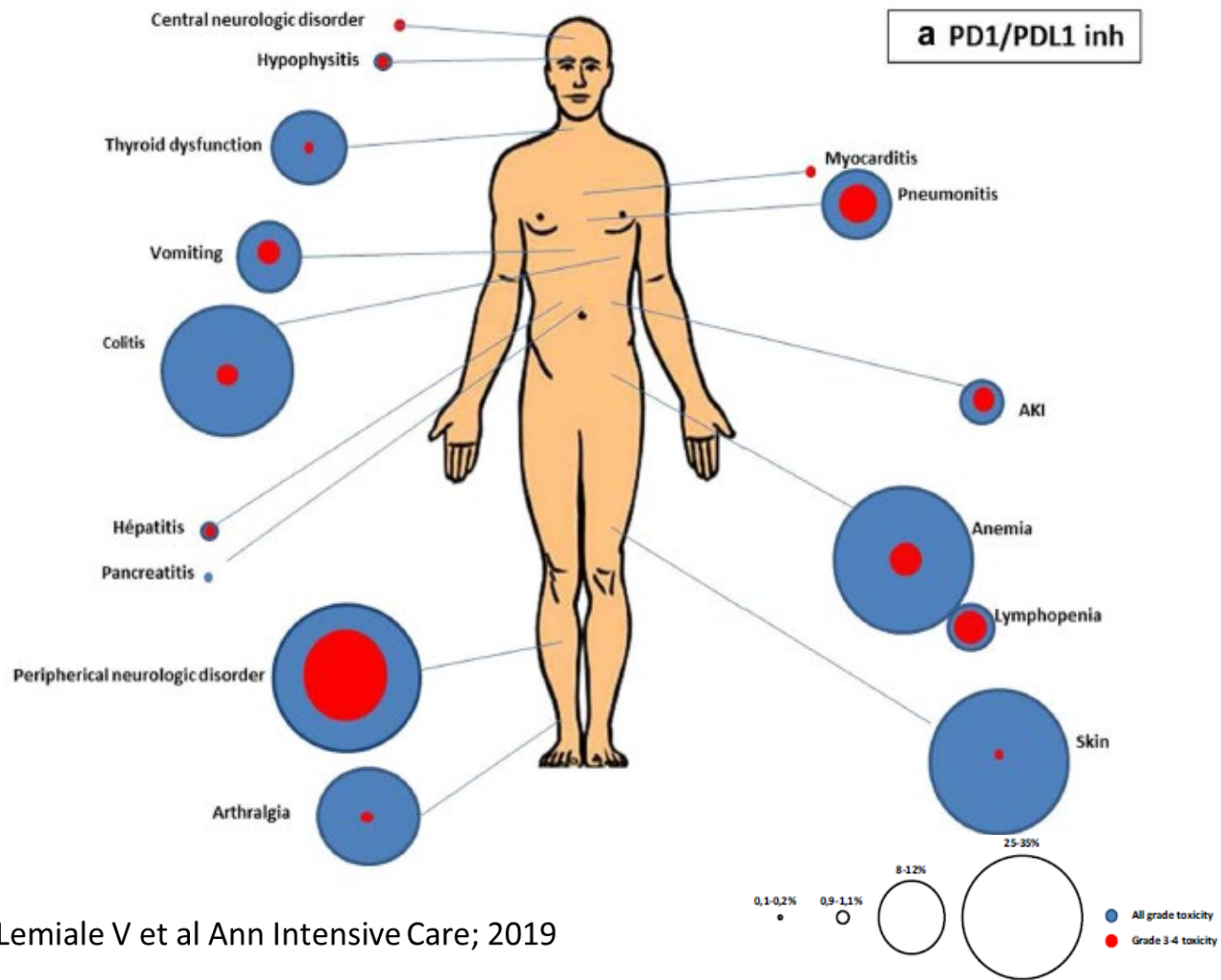
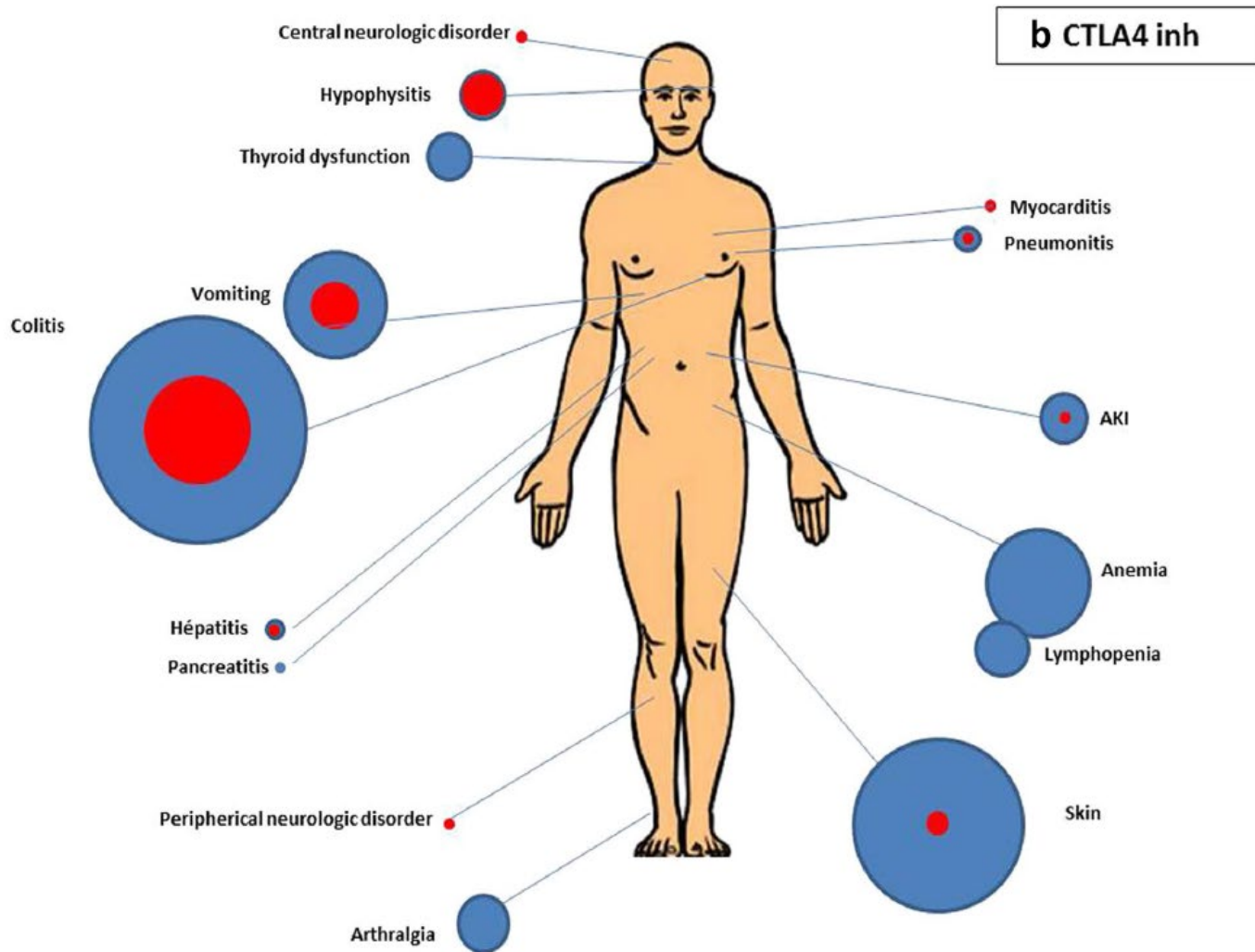


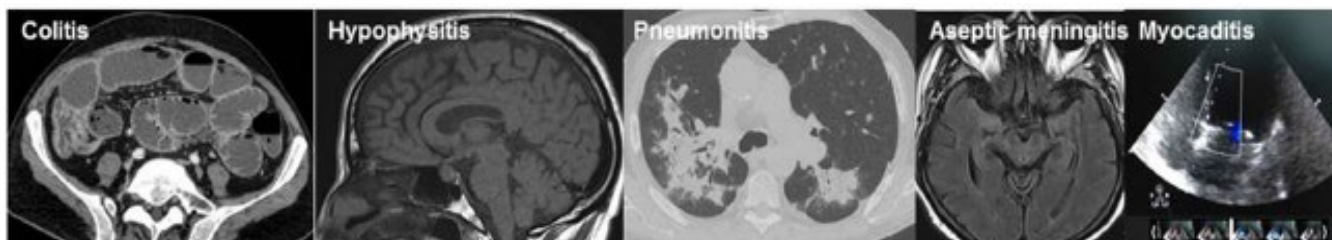
Figure 1. Organs Affected by Immune Checkpoint Blockade.

Immune checkpoint blockade can result in inflammation of any organ. Shown are the most common immune-related adverse events that clinicians encounter in patients treated with immune checkpoint blockade.



Lemiale V et al Ann Intensive Care; 2019





Βιολογικός Παράγοντας	Εμπορική Ονομασία	Μόριο-Στόχος	Λοιμώξεις
Ipilimumab	Yenroy	CTLA-4	Σοβαρές λοιμώξεις: 7% Παράγοντες κινδύνου: συγχορήγηση κορτικοειδών Έλεγχος για LTBI, HBV, HCV πριν την έναρξη Προφυλάξεις μόνο σε συγχορήγηση κορτικοστεροειδών IRIS!
Atezolizumab	Tecentriq	PD-L1	
Nivolumab	Opdivo	PD-1	
Pembrolizumab	Keytruda	PD-1	

Lemiale V et al Ann Intensive Care; 2019

Τι είδους ανοσοκαταστολή έχει
ο ασθενής μου;
Τι παθογόνα αναμένω αναλόγως
της ανοσοκαταστολής;
Είναι το αίτιο λοιμώδες;