

Ανοσοκαταστολή και Πυρετός-Λοιμώξεις

Αναστασία Αντωνιάδου

Πυρετός σε έδαφος
ανοσοκαταστολής=
λοίμωξη μέχρις
αποδείξεως του
εναντίου

- Μη λοιμώδη αίτια πυρετού :
φάρμακα, νεοπλάσματα/
λεμφουπερπλαστικά, αγγείτιδες,
αυτοάνοσες διαταραχές
- Λοιμώξεις από ευκαιριακά παθογόνα ή
από συνήθη παθογόνα με
τροποποιημένη εικόνα και κλινική
πορεία
- Οι λοιμώξεις σε έδαφος
ανοσοκαταστολής έχουν σοβαρότερη
πρόγνωση
- Σε υπόνοια λοίμωξης άμεση έναρξη
εμπειρικής αγωγής για τα κοινά
παθογόνα ή τα παθογόνα με κίνδυνο
άμεσης θνητότητας

Ποιός είναι ο ασθενής με
ανοσοκαταστολή;

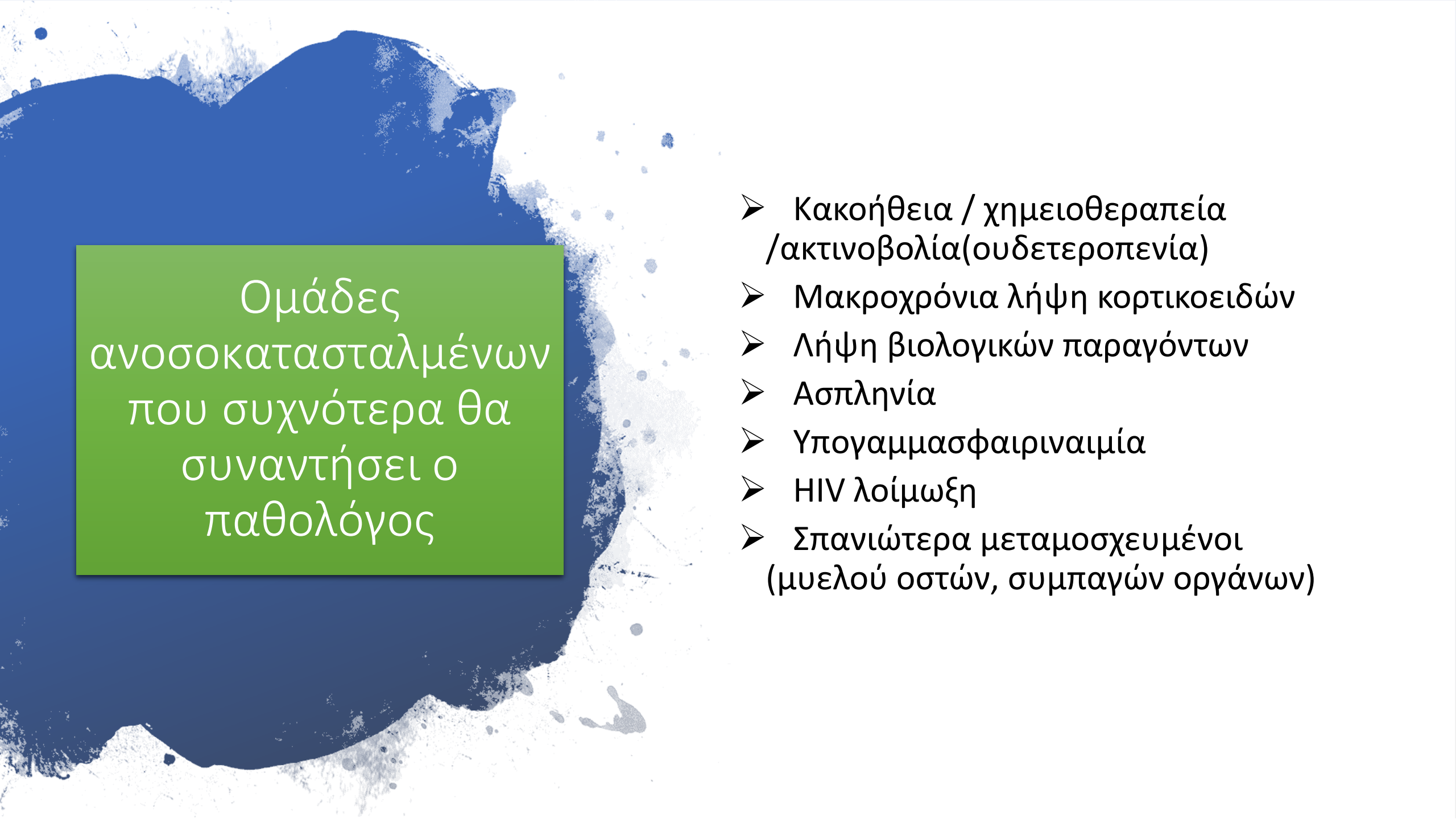
Ο ασθενής με **μείωση ή πλήρη απουσία
παροδική ή μόνιμη**
της ικανότητας του ανοσιακού του
συστήματος να αντιμετωπίζει τις λοιμώξεις

Ποιός είναι ο ασθενής με ανοσοκαταστολή;

Διαταραχές :

- Ουδετεροφίλων (ουδετεροπενία)
- Χυμικής ανοσίας (B κυττάρων , ανοσοσφαιρινών, συμπληρώματος, ασπληνία)
- Κυτταρικής ανοσίας (T κυττάρων),
- Φαγοκυττάρωσης(μονοκυττοπενία, διαταραχές χημειοταξίας, ενδοκυττάριας θανάτωσης)

Μπορεί να συνυπάρχουν περισσότερες της μιας διαταραχές



Ομάδες
ανοσοκατασταλμένων
που συχνότερα θα
συναντήσει ο
παθολόγος

- Κακοήθεια / χημειοθεραπεία / ακτινοβολία (ουδετεροπενία)
- Μακροχρόνια λήψη κορτικοειδών
- Λήψη βιολογικών παραγόντων
- Ασπληνία
- Υπογαμμασφαιριναιμία
- HIV λοίμωξη
- Σπανιότερα μεταμοσχευμένοι (μυελού οστών, συμπαγών οργάνων)

- ❑ Ο πυρετός μπορεί να είναι η μόνη κλινική εκδήλωση λοίμωξης στον ασθενή με ανοσοκαταστολή.
- ❑ Η συχνότερη εστιακή λοίμωξη είναι η πνευμονία
- ❑ Τα αίτια της λοίμωξης συσχετίζονται άμεσα με την ανοσοκαταστολή
- ❑ Ο όρος ανοσοκαταστολή δεν είναι ενιαίος. Τα πιθανά παθογόνα διαφέρουν ανάλογα με το είδος της ανοσοκαταστολής

Ανοσοκαταστολή και Είδος Παθογόνων

Ουδετεροπενία (<500/κκχ)	Αιματολογικές κακοήθειες Χημειοθεραπεία καρκίνου Φάρμακα	Βακτήρια (Gram θετικά και Gram αρνητικά) Candida, Aspergillus
Χυμική ανοσία Υπογαμμασφαιριναιμία Ασπληνία Διαταραχές συμπληρώματος	Συγγενής ή επίκτητος, ΧΛΛ, ΠΜ, νεφρωσικό σύνδρομο Σπληνεκτομή Συγγενείς	Λοιμώξεις από ελυτροφόρα στελέχη μικροβίων (S. pneumoniae, H. Influenzae B, N. meningiditis) Carnocytophaga στην ασπληνία Giardia στην υπογαμμασφαιριναιμία Salmonella στη διαταραχή συμπληρώματος

Ανοσοκαταστολή και Είδος Παθογόνων

Κυτταρική ανοσία	Μεταμόσχευση μυελού οστών και συμπαγών οργάνων, Λέμφωμα (Hodgkin), HIV	<u>Βακτήρια</u> : Listeria, Salmonella, Nocardia, Legionella, Mycobacterium <u>Μύκητες</u> : Candida, Cryptococcus, P. Jirovecii , ενδημικοί μύκητες <u>Ιοί</u> : CMV, HSV, VZV, JC, Ιοί αναπνευστικού <u>Παράσιτα</u> : Toxoplasma, Cryptosporidium, Strongyloides
Διαταραχή χημειοταξίας	Σ.Δ., ΧΝΑ, αλκοολισμός	S. aureus, Gram negatives, Candida
Διαταραχή ενδοκυττάριας θανάτωσης	CGD, έλλειψη μυελουπεροξειδάσης	S. aureus, Gram negatives, Candida, Aspergillus

Ανοσοκαταστολή και Είδος Παθογόνων

Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, mucophenolate mofetil, azathioprine

Alemtuzumab, Fludarabine

Rituximab

TNF-a inhibitors

Natalizumab

Συσχετίζονται με λοιμώξεις που χαρακτηρίζουν τη διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας

Μεγάλη μείωση των CD4 λεμφοκυττάρων και λοιμώξεις που χαρακτηρίζουν διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας και την HIV λοίμωξη

Κοινές λοιμώξεις, PCP, αναζωπύρωση χρόνιας ηπατίτιδας, SARS COV2, VZV

Λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και ενδημικούς μύκητες

PML

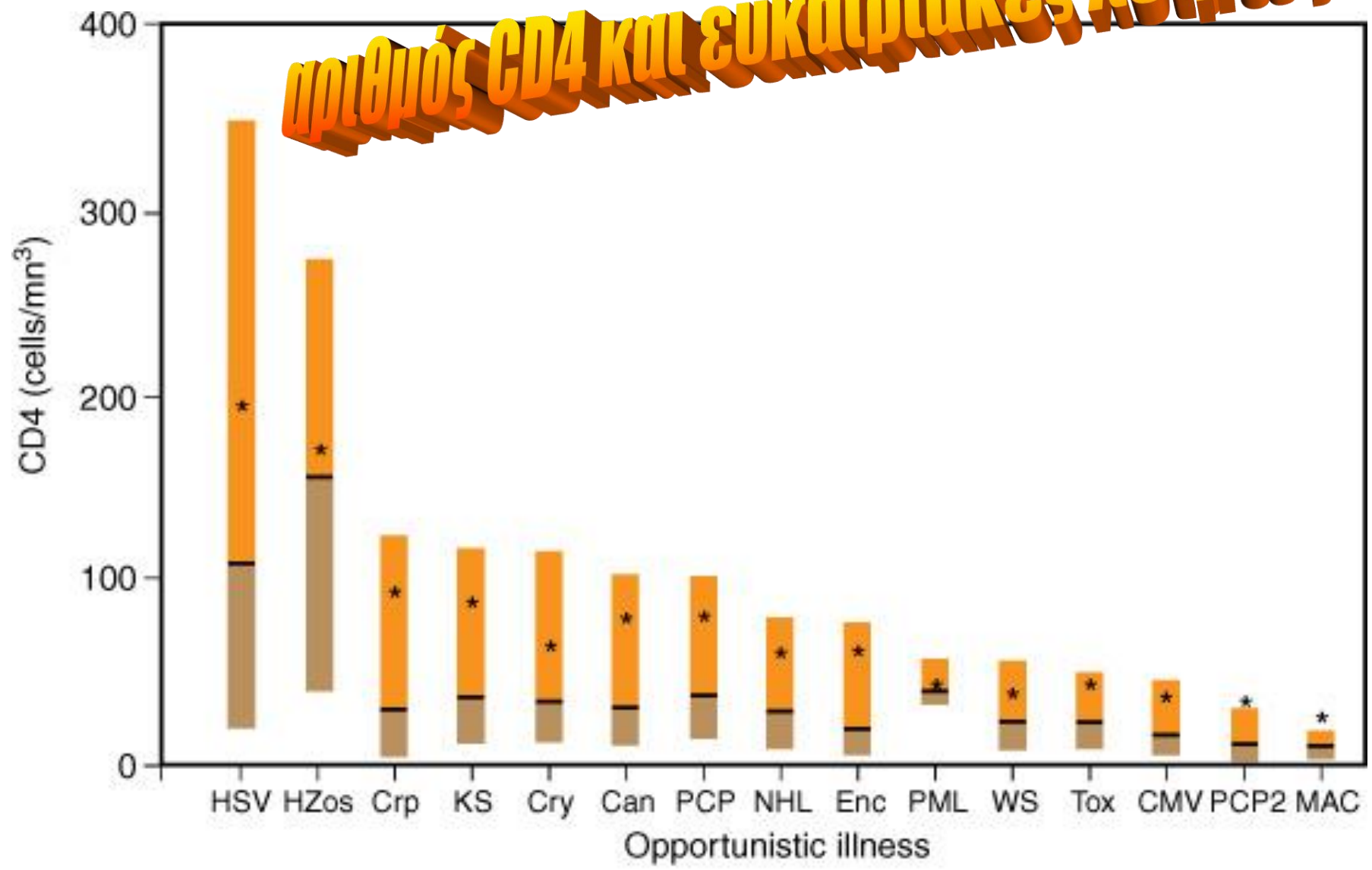
Επηρεάζεται η φλεγμονώδης αντίδραση στους ασθενείς με διαταραχή των ανοσιακών μηχανισμών;

1. Η ικανότητα φλεγμονώδους αντίδρασης **δεν** επηρεάζεται στους ασθενείς με διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας. Ίσως το ύψος του πυρετού και της λευκοκυττάρωσης να είναι μικρότερο (με φάρμακα όπως το μυκοφαινολικό και η αζαθειοπρίνη και στους ασθενείς με υψηλές δόσεις κορτικοειδών)
2. Η ικανότητα φλεγμονώδους αντίδρασης αλλά όχι της εκδήλωσης πυρετού επηρεάζεται πολύ στον ασθενή με ουδετεροπενία
3. Η εκδήλωση πυρετού επηρεάζεται και μπορεί να είναι απύσα στον ασθενή με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου/αιμοκάθαρση και στους υπερήλικες

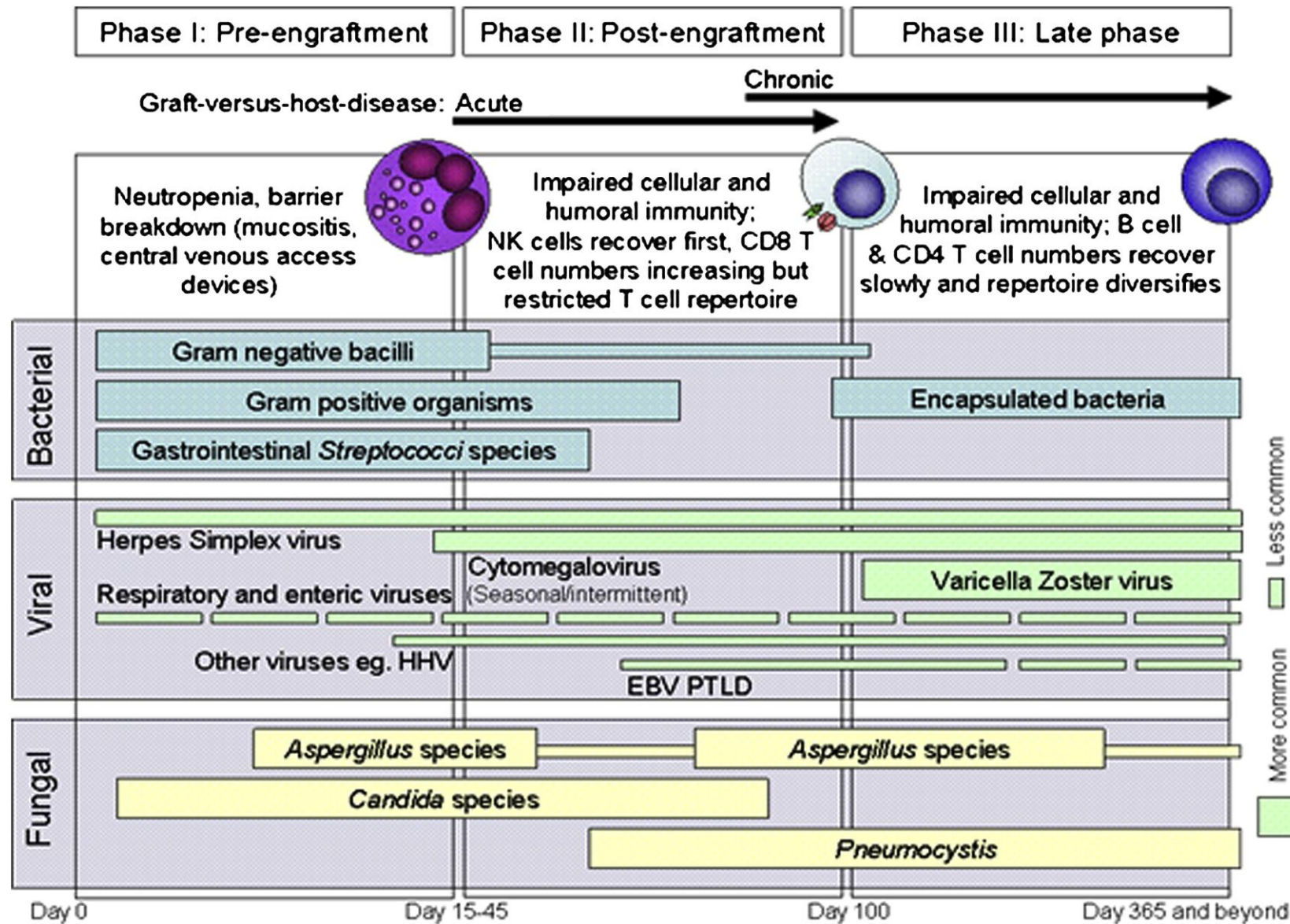
Χρονική συσχέτιση είδους λοίμωξης με ανοσοκαταστολή

1. Χρόνος μετά τη μεταμόσχευση
2. Διάρκεια της ουδετεροπενίας
3. Διάρκεια HIV λοίμωξης και αριθμός CD₄

Αριθμός CD4 και ευκαιριακές λοιμώξεις



Copyright © 2005, 2004, 2000, 1995, 1990, 1985, 1979 by Elsevier Inc.



Heam Stem Cell Transpl 2008: 421-448.

Σε ποιές περιπτώσεις
η παρουσία πυρετού
σε έδαφος
ανοσοκαταστολής
απαιτούν επείγουσα
αντιμετώπιση και
άμεση εμπειρική
αγωγή;

Σήψη, αιμοδυναμική
αστάθεια, υποψία για
λοίμωξη από κοινά
μικρόβια

Ουδετεροπενικός
πυρετός

Πυρετός σε
ασπληνικό ασθενή

Πυρετός σε ασθενή με
διαταραχή της
κυτταρικής ανοσίας και
υποψία λοίμωξης από
πνευμονοκύστη (PJP)

Ουδετεροπενικός πυρετός – ορισμός του συνδρόμου

Πυρετός $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ σε 1 πυρετικό κύμα ή πυρετικό κύμα $\geq 38^{\circ}\text{C}$ που παρατείνεται για ≥ 1 ώρα

και

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

Θερμομέτρηση : από το στόμα

Απυρεξία = θερμοκρασία $\leq 37.8^{\circ}\text{C}$

Μεγάλη ηλικία, καταπληξία, κορτικοειδή επηρεάζουν το ύψος του πυρετου

Η θερμοκρασία μετρούμενη από τη μασχάλη είναι μισό βαθμό μικρότερη από την αντίστοιχη του στόματος ($\geq 37.9^{\circ}\text{C}$ το αντίστοιχο ύψος του πυρετικού κύματος)

Ουδετεροπενικός πυρετός

- Στον ουδετεροπενικό ασθενή υστερεί σημαντικά η ικανότητα φλεγμονώδους αντίδρασης
- Στο 40-60% των περιπτώσεων οι εκδηλώσεις λοίμωξης περιορίζονται σε σύνδρομο εμπυρέτου αγνώστου αιτιολογίας.
- Οι συχνότερες κλινικά τεκμηριούμενες λοιμώξεις αφορούν το αναπνευστικό και τα μαλακά μόρια
- 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 20-30% και αποτελούν τη σαφέστερα τεκμηριούμενη λοίμωξη

Ουδετεροπενικός πυρετός

- Αποτελεί «σύνδρομο» το οποίο θα εμφανίσει το 10-50% των ασθενών με συμπαγείς όγκους και >80% των ασθενών με αιματολογικά νοσήματα που λαμβάνουν χημειοθεραπεία
- Είναι το κυριώτερο αίτιο νοσηρότητας, θνητότητας και νοσηλείας στο νοσοκομείο ασθενών με αιματολογικά νοσήματα και συμπαγείς όγκους.
- Παραμένει ιατρικώς επείγουσα κατάσταση (λόγω υψηλής θνητότητας τις πρώτες 48 ώρες)
- Αποτελεί ένδειξη άμεσης (εντός 1 ώρας) έναρξης εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής

Ουδετεροπενικός πυρετός

- Ο ουδετεροπενικός ασθενής είναι ευάλωτος σε κοινά μικρόβια και μύκητες
- Πύλη εισόδου των μικροβιακών παθογόνων παραμένει κυρίως ο πεπτικός σωλήνας που πάσχει από την πάντα συνυπάρχουσα βλεννογονίτιδα (από τα χημειοθεραπευτικά)
- Κυριώτερα παθογόνα είναι όσα αποικίζουν τον ασθενή που, αν έχει νοσηλευθεί πρόσφατα ή έχει πάρει αντιβιοτικά, είναι τα νοσοκομειακά παθογόνα

Ουδετεροπενικός πυρετός

- **Οι μύκητες**(υφομύκητες με συνηθέστερο τον ασπέργιλλο) αποτελούν κίνδυνο σαν παθογόνα μετά τις πρώτες 7-10 ημέρες ουδετεροπενίας
- Πύλες εισόδου για τους υφομύκητες αποτελούν το αναπνευστικό και το δέρμα (σπανίως το πεπτικό, πύλη εισόδου της Candida)
- Ο ουδετεροπενικός ασθενής σπάνια εμφανίζει λοιμώξεις από αναερόβια και ιούς (ερπητική στοματίτις η συχνότερη εκδήλωση)

Ουδετεροπενικός πυρετός

Ποιά παθογόνα συνήθως αναμένονται;

Common gram-positive pathogens

Coagulase-negative staphylococci

Staphylococcus aureus, including methicillin-resistant

Enterococcus species, including vancomycin-resistant

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 αναλόγως χώρας, κέντρου και συνηθειών

■ Αντοχή ανάλογα με τα τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα

■ Από τους μύκητες αναμένονται κυρίως *Candida* sp

■ Οι υφομύκητες εμφανίζονται σαν πιθανά παθογόνα όταν η ουδετεροπενία

παρατείνεται >7-10 ημέρες

Είδη μικροβίων στην εμπύρετη ουδετεροπενία

- Η επιδημιολογία των παθογόνων που απομονώνονται στις λοιμώξεις των ουδετεροπενικών ασθενών >2008 δείχνει:
 - >50% απομόνωση Gram αρνητικών (συχνότερα *E.coli*, *Pseudomonas*)
 - Αύξηση στη συχνότητα *Acinetobacter* και *Stenotrophomonas*
 - Αύξηση στην απομόνωση πολυανθεκτικών (35% ESBL, 33% MDR, 6% CRE)
Τα πολυανθεκτικά συνδέονται με 2-5 φορές μεγαλύτερη θνητότητα (69% τα CRE), λόγω ανεπαρκούς αρχικής αγωγής
 - Η συχνότητα των methicillin resistant coagulase negative staphylococci αναφέρεται στο >50%
 - Ο *S. aureus* είναι λιγότερο συχνό αίτιο μικροβιαμίας στους αιματολογικούς ασθενείς (5%)

Ουδετεροπενικός πυρετός

Τροποποιείται η πρόγνωση με την άμεση έναρξη εμπειρικής αγωγής;

- Σήμερα η θνητότης ασθενών με εμπύρετη ουδετεροπενία και πυρετό αγνώστου αιτιολογίας είναι 5 - 10%
- Η παρουσία πνευμονίας επιβαρύνει την πρόγνωση και αυξάνει τη θνητότητα στο 30-50%

Εμπύρετη ουδετεροπενία-αρχική εμπειρική αγωγή

Αρχικό εμπειρικό σχήμα: απευθύνεται στα Gram(-) του νοσοκομείου και οπωσδήποτε την *Pseudomonas* και τους στρεπτοκόκκους του στόματος

Συνδυασμός

Αντιψευδομοναδική β-λακτάμη* + αμινογλυκοσίδη**

***Πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη, κεφταζιντίμη, κεφεπίμη, ιμιπενέμη, μεροπενέμη, ντοριπενέμη**

****Αμινογλυκοσίδη : αμικασίνη, γενταμικίνη**

Ουδετεροπενικός πυρετός στον ασθενή με καρκίνο και κοιλιακό άλγος : Ουδετεροπενική κολίτις;

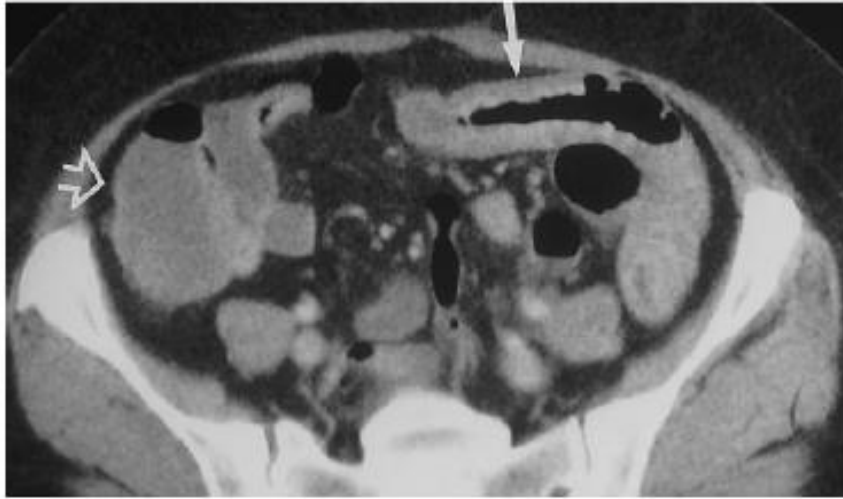
- Οξύ σύνδρομο με κοιλιακό άλγος , γαστρεντερικά συμπτώματα και ευαισθησία στην ψηλάφηση που μπορεί να εξελιχθεί σε οξεία κοιλία
- Συνηθέστερα σε ΟΛ, αλλά μπορεί να εμφανισθεί σε κάθε ουδετεροπενικό ασθενή ανεξαρτήτως αιτίου
- Κύρια εντόπιση στο τυφλό και το ανιόν κόλο, αλλά όχι σπάνια πανκολίτις
- Συχνότητα 5-6%, θνητότητα 50-100%
- Κίνδυνος νέκρωσης και διάτρησης ή αιμορραγίας
- Gram θετικά και αρνητικά, κλωστηρίδια (*C.septicum*), αναερόβια

Ουδετεροπενικός πυρετός στον ασθενή με καρκίνο και διαρροϊκό σύνδρομο (βλεννογονίτις;)

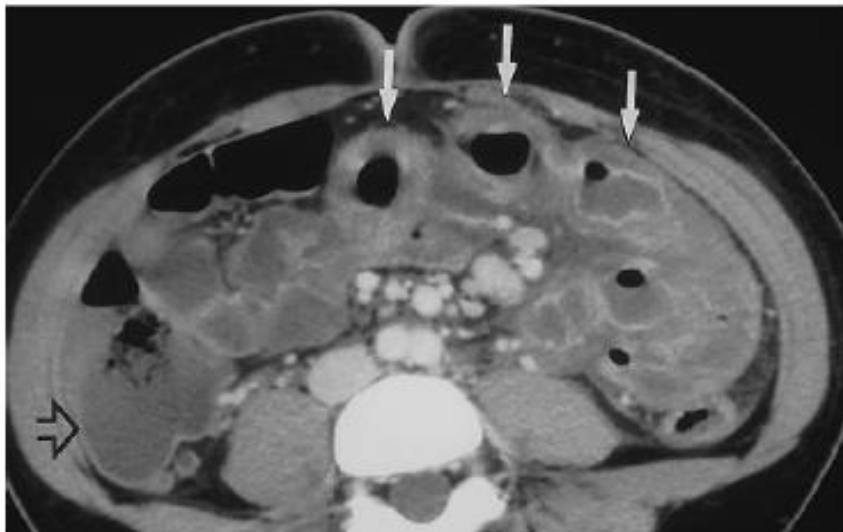
Clostridium Difficile Infection

- Αυξημένη συχνότητα σε ογκολογικούς ασθενείς (2.3-7%) 8% σοβαρή νόσος
- Συσχετίζεται με αντινεοπλασματικά φάρμακα χωρίς να έχει προηγηθεί λήψη αντιβιοτικών (Methotrexate, 5-FU, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Cisplatin, Paclitaxel, Vinorelbine)
- Πάντα να αναζητείται το κλωστηρίδιο και η τοξίνη του

Ουδετεροπενικός πυρετός στον ασθενή με καρκίνο και κοιλιακό άλγος : Ουδετεροπενική κολίτις;



a.



b.

Η CT κοιλίας μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση :

- Πάχυνση τοιχώματος >4mm
- Πνευμάτωση τοιχώματος
- Έλικες γεμάτες υγρό και υγρό πέριξ αυτών

Δ.Δ. : GVHD

C. difficile κολίτιδα

Εμπύρετη ουδετεροπενία: ενδείξεις προσθήκης αγωγής για Gram θετικά

- Αιμοδυναμική αστάθεια ή άλλο κριτήριο σοβαρής σήψης
- Ενημέρωση από το μικροβιολογικό εργαστήριο για gram θετικό στο αίμα
- Κλινική υποψία λοίμωξης κεντρικού φλεβικού καθετήρα
- Λοίμωξη δέρματος ή μαλακών μορίων
- Γνωστός αποικισμός από MRSA, VRE, ή ανθεκτικό πνευμονιόκοκκο (ιδιαίτερα αν ο ασθενής έχει υποστεί μεταμόσχευση μυελού)
- Βαριά βλεννογονίτις αν έχουν χορηγηθεί κινολόνες σαν προφύλαξη και πρόκειται να χρησιμοποιηθεί η κεφταζιντίμη σαν αντιψευδομοναδική λακτάμη στο εμπειρικό αρχικό σχήμα
- Κλινικά τεκμηριωμένη πνευμονία

Εμπύρετη ουδετεροπενία: Ενδείξεις προσθήκης εμπειρικής αντιμυκητιασικής αγωγής

ουδετερόφιλα $<500/ \text{mm}^3$ για >7 ημέρες

και

Πυρετός που επιμένει ή υποτροπιάζει $>4 - 7$ ημέρες αντιμικροβιακής αγωγής (A-I) IDSA 2011

Ή Κλινικές ενδείξεις :

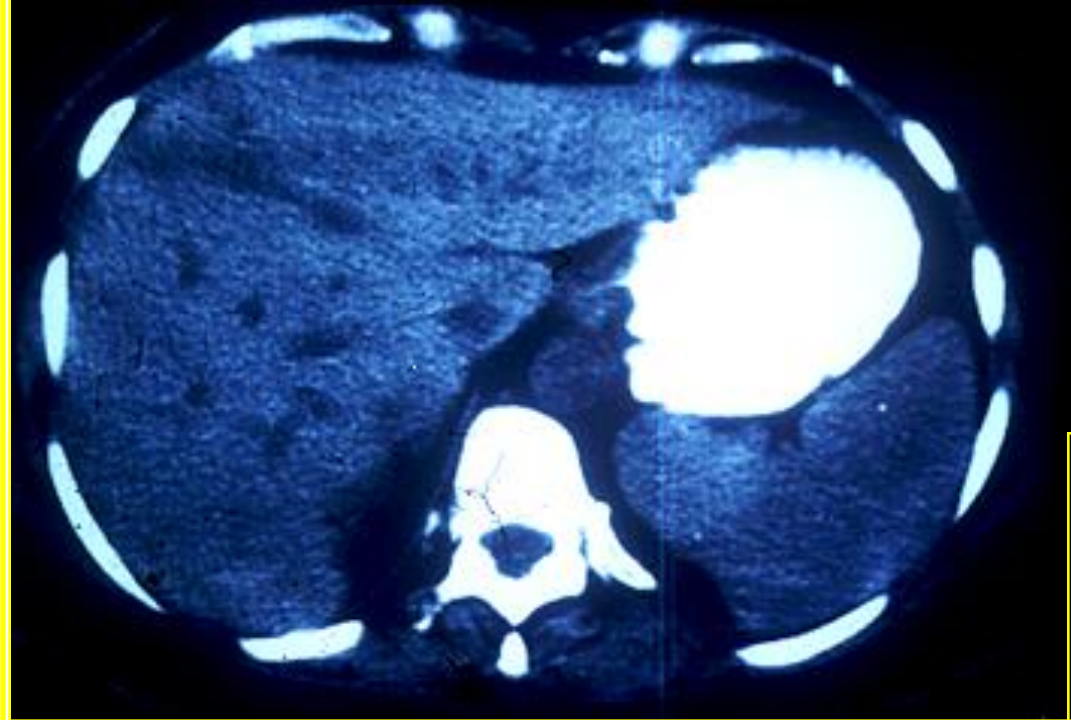
- Ευαισθησία παραρρινίων + οίδημα προσώπου
- Ελκωτικές βλάβες με μαύρη εσχάρα στη μύτη ή το στοματοφάρυγγα
- Πνευμονικά διηθήματα που επιμένουν ή εμφανίζονται υπό αντιμικροβιακή αγωγή
- Βαρύς αποικισμός βλεννογόνων με *Candida* (2 θέσεις τουλάχιστον)
- Αποικισμός με *Aspergillus*
- Διαδοχικά θετικό τεστ γαλακτομαννάνης
- Επιδεινούμενη γενική κατάσταση του ασθενούς



Οξεία διάσπαρτη καντιτίαση:

κεραυνοβόλος, απειλητική για τη ζωή, σε ουδετεροπενικούς και μη. Εμπύρετο με μακροζώδεις δερματικές βλάβες (10% ουδετεροπενικών) και ενδοφθαλμίτιδα (30% των μη ουδετεροπενικών). Μεταστατικές εντοπίσεις

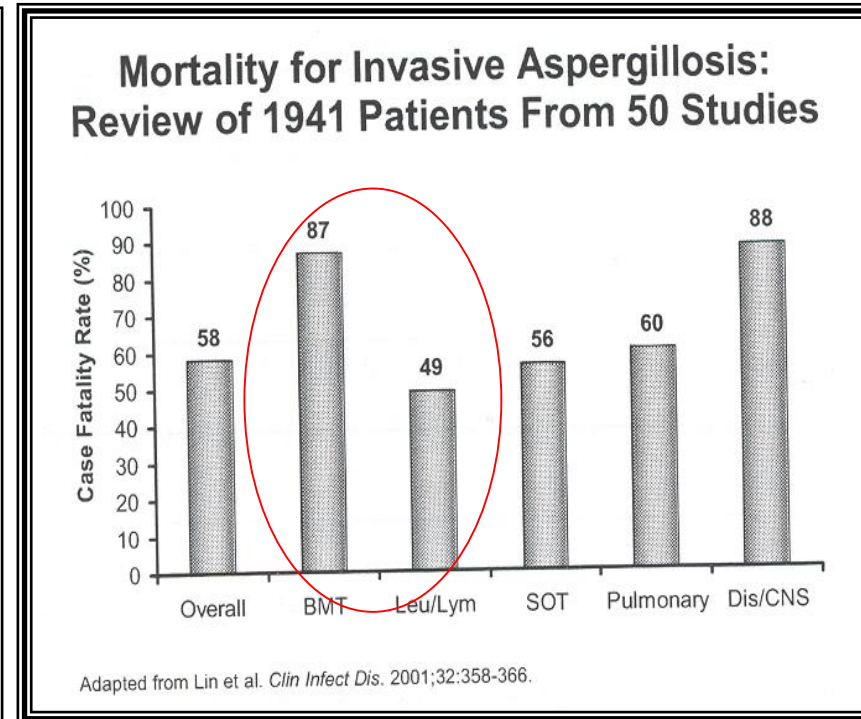
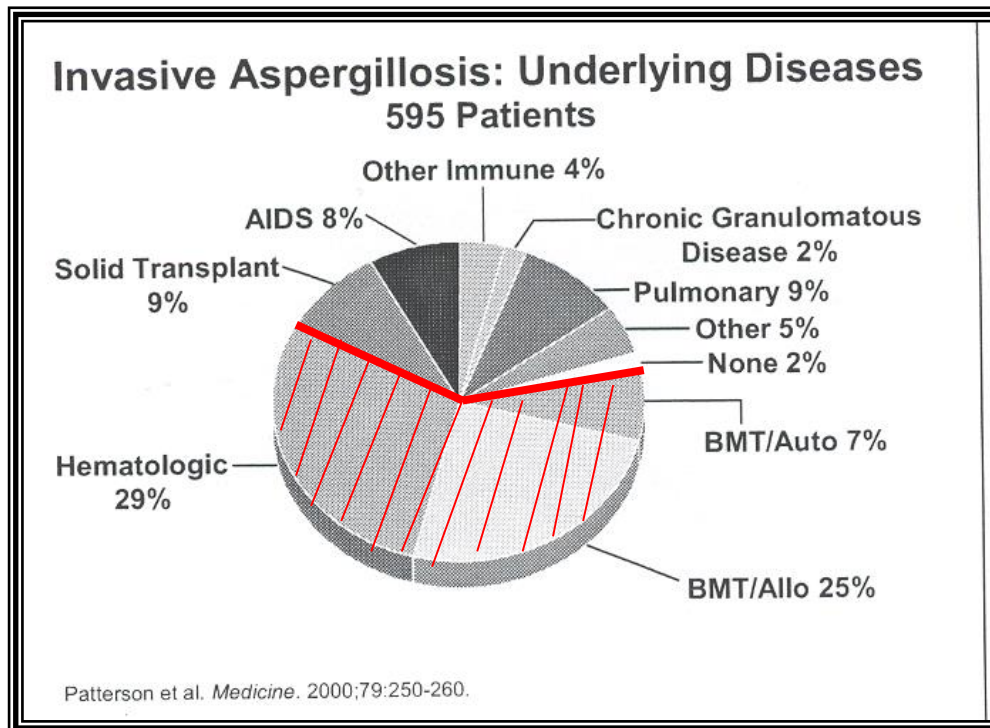




Χρόνια διάσπαρτη καντιτίαση: ουδετεροπενικοί ασθενείς με αιματολογική κακοήθεια σε φάση ανάκαμψης των ουδετεροφίλων. Πυρετός που επιμένει, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, βλάβες ήπατος σπληνός. Αρνητικές αιμοκαλλιέργειες, 30% απομόνωση του παθογόνου από βιοψία βλάβης. *C. albicans*, *C. tropicalis*.

Ουδετεροπενικός πυρετός : εμπειρική αντιμυκητιακή αγωγή

IFDs continue to bare high morbidity and mortality among immunocompromised cancer patients (50%-100%)



CID 1999;28:1071-9 CID 1999;29:1210-9

Eur J Hematol 1999;63:77-85 Chest 1998;114:131-7

Ουδετεροπενικός πυρετός και συστηματικές μυκητιάσεις (γενικά σπάνιες)

«Συχνά» αίτια:

Aspergillus

Zygomycetes

5% ασθενών με εμπύρετη ουδετεροπενία

15% των ασθενών με BMT

«Λιγότερο συχνά»:

***Fusarium* (θετικές αιμοκαλλιέργειες)**

Trichosporon beigelii

Pseudallescheria boydii/ Scedosporium apiospermum

***Candida* (μόνον αιματογενώς)**

Πύλες εισόδου κυρίως το αναπνευστικό και το δέρμα

Ασπεργίλλωση - Μουκορμύκωση



Λοίμωξη από *Fusarium* sp



- ❖ Δερματική εντόπιση (50-75%)
- ❖ Εντόπιση στους πνεύμονες όπως και ο ασπέργιλλος(παραρρίνια, εγκέφαλος)
- ❖ Συχνά θετικές αιμοκαλλιέργειες (40%)
- ❖ Αντοχή στα υπάρχοντα αντιμυκητιασικά.Φάρμακο εκλογής η βορικοναζόλη
- ❖ Υψηλή θνητότητα(50-80%)

Ουδετεροπενικός πυρετός : αξία της πρώιμης HRCT

- Βοηθητική στον χαρακτηρισμό της παρεγχυματικής νόσου αλλά δεν κάνει ειδική διάγνωση για το παθογόνο
- Εξαιρετικά βοηθητική στον ασθενή με επιμένον εμπύρετο υπό αντιμικροβιακά μετά τις 72 ώρες
- Ευαισθησία 87-88%, ειδικότητα 57-67%, αρνητική προγνωστική αξία 88-97%

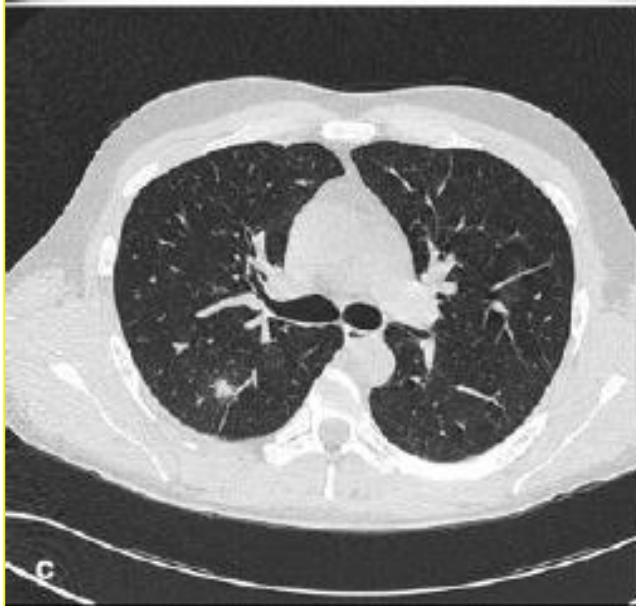
J Clin Oncol 1999;17:796-805

Eur J Radiol 2004; 51:130-8



**Εμπύρετη
ουδετεροπενία: 3ο
24ωρο**

**Ουδετεροπενικός
πυρετός : αξία της
πρώιμης HRCT**

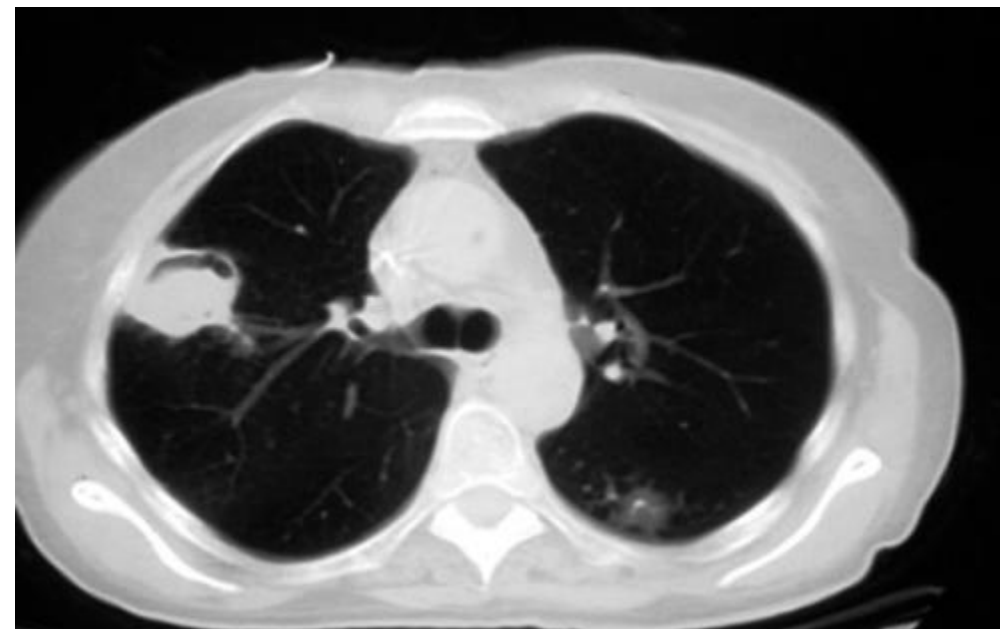
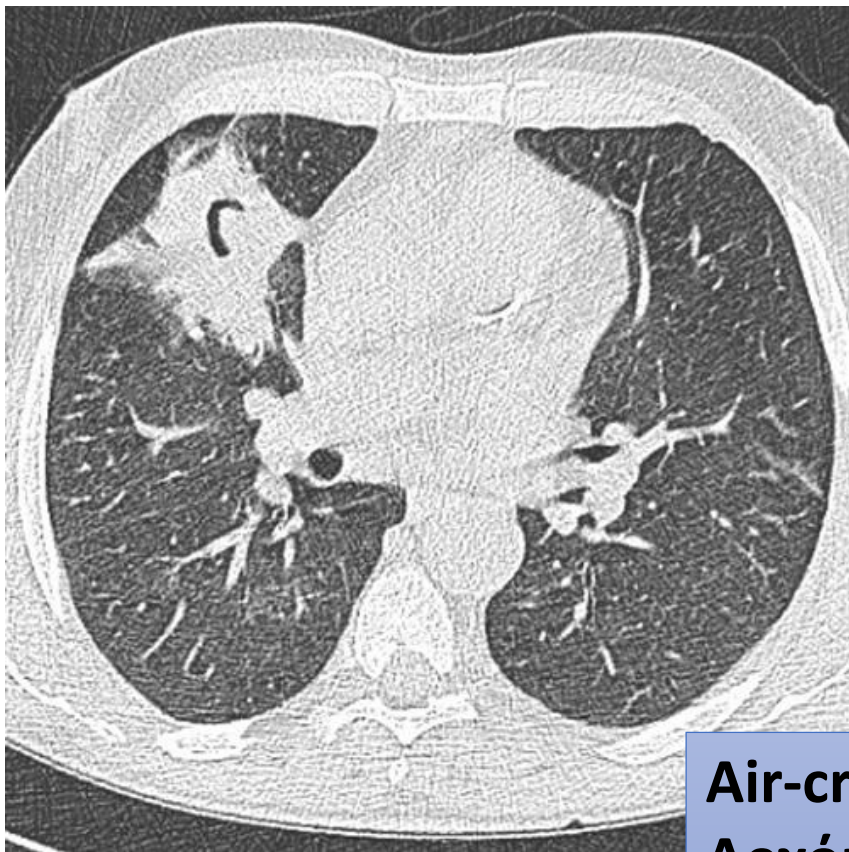


**Βαριά
ουδετεροπενία
>10 ημέρες
Ουδετεροπενικός
πυρετός 4^ο 24ωρο**

**Ουδετεροπενικός
πυρετός : αξία
της πρώιμης
HRCT**

HALO SIGN

Ουδετεροπενικός πυρετός : αξία της πρώιμης HRCT



Air-crescent sign
Αρχόμενη κοιλότητα
Καθυστερημένη εικόνα (14^η ημέρα)
στην διηθητική ασπεργίλλωση

Εμπύρετη Ουδετεροπενία: σημαντική η προσπάθεια αιτιολογικής διάγνωσης παράλληλα με την εμπειρική αντιμετώπιση

Κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση

- ✓ Σχολαστική και καθημερινή κλινική εξέταση
- ✓ Αιματολογικός έλεγχος
- ✓ Βιοχημικός έλεγχος
- ✓ Αιμοκαλλιέργειες (οπωσδήποτε 2 λήψεις αρχικά) και καλλιέργεια ούρων
- Καλλιέργειες ρουτίνας των χλωρίδων δεν ενδείκνυνται. Αναζήτηση φορέας πολυανθεκτικών γίνεται για λόγους πρόληψης και μέτρων υγιεινής, όταν υπάρχει πρόβλημα επιδημίας ή ενδημίας και με απόφαση της ΕΝΛ
- ✓ Καλλιέργειες, BAL, βιοψίες όταν υπάρχουν ενδείξεις και δυνατότητες

Εμπύρετη ουδετεροπενία : Κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση

- ✓ Ακτινογραφία θώρακος (αρχικά και επί επιμονής του πυρετού)
- ✓ Αξονική τομογραφία θώρακος και παραρρινίων επι επιμονής του πυρετού υπό αγωγή
- ✓ Η μέτρηση γαλακτομαννάνης με τη μέθοδο ELISA, με συχνότητα 2-3 φορές την εβδομάδα από την αρχή της ουδετεροπενίας, μπορεί να βοηθήσει την απόφαση έναρξης εμπειρικής αντιμυκητιακής (κατά του ασπεργίλλου) αγωγής κατά την εξέλιξη του εμπυρέτου επεισοδίου. Μπορεί επίσης να συνδυασθεί με την ταυτόχρονη αναζήτηση της β-D-γλουκάνης.
- ✓ Η PCR για ασπέργιλλο και άλλους υφομύκητες βρίσκεται ακόμα σε ερευνητικό επίπεδο και δεν υπάρχει τυποποιημένη μέθοδος μέτρησης.

Εμπύρετη ουδετεροπενία : Κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση

🌍 Η μέτρηση προκαλσιτονίνης και CRP στον ορό, σε καθημερινή βάση, θα μπορούσε να βοηθήσει στην εκτίμηση της βαρύτητας της λοίμωξης και την πρόγνωση της εξέλιξής της, συμβάλλοντας στη στρατηγική της εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής. Ωστόσο, οι εξετάσεις αυτές δεν είναι ακόμα καθιερωμένες σαν σταθεροί κλινικοί δείκτες.

- Η προκαλσιτονίνη με την ταχεία κινητική της μπορεί διακρίνει τον ασθενή χωρίς βακτηριακή λοίμωξη και με χαμηλό κίνδυνο επιπλοκών
- Πιθανόν το cut off της μη βακτηριακής λοίμωξης να είναι χαμηλότερο στο ουδετεροπενικό ασθενή (0.2 ng/ml(ευ=97%)). Τιμές >2ng/ml δείχνουν βακτηριαιμία και >5 ng/ml σοβαρή σήψη
- Διαδοχικές μετρήσεις της μπορούν να έχουν προγνωστική σημασία. Η πτώση της τιμής της δείχνει ανταπόκριση στη θεραπεία και σταθερά τιμή <0.4 πορεία χωρίς κίνδυνο επιπλοκών



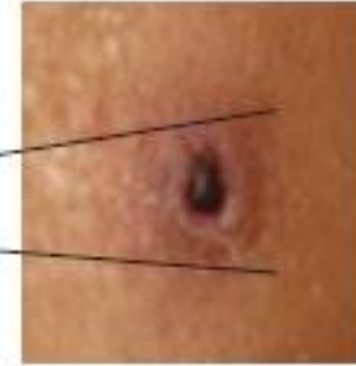
ουλοστοματίτις



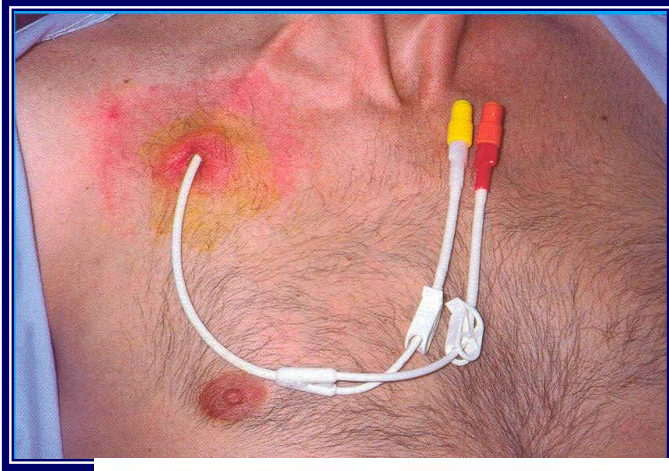
Γαγγραινώδες έκθυμα
Μικροβιαμία από *P. aeruginosa* (2%)



**Λεπτομερής φυσική
εξέταση καθημερινά
Δέρμα και μαλακά μόρια,
περίνεο**



Εμπύρετη ουδετεροπενία : Κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση



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



■ Αν υπάρχει εξίδρωμα στο σημείο εισόδου λαμβάνω καλλιέργεια γιατί στους ογκολογικούς ασθενείς συσχετίζεται με το αίτιο της βακτηριαιμίας

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

ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΜΕΝΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ ΛΟΓΩ ΧΡΟΝΙΑΣ ΛΗΨΗΣ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ

Η λήψη κορτικοειδών είναι ίσως η συχνότερη αιτία
ανοσοκαταστολής



Πότε θεωρείται ανοσοκατασταλμένος ο ασθενής που
λαμβάνει κορτικοειδή;

ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ

(πυογόνα βακτήρια, ενδοκυττάρια βακτήρια, φυματίωση, μύκητες, ιοί)

Κίνδυνος επιπλοκών ανάλογος της δόσης και διάρκειας χορήγησης των κορτικοειδών

< 10 mg/ d prednizone

< 700 mg prednizone αθροιστική δόση →

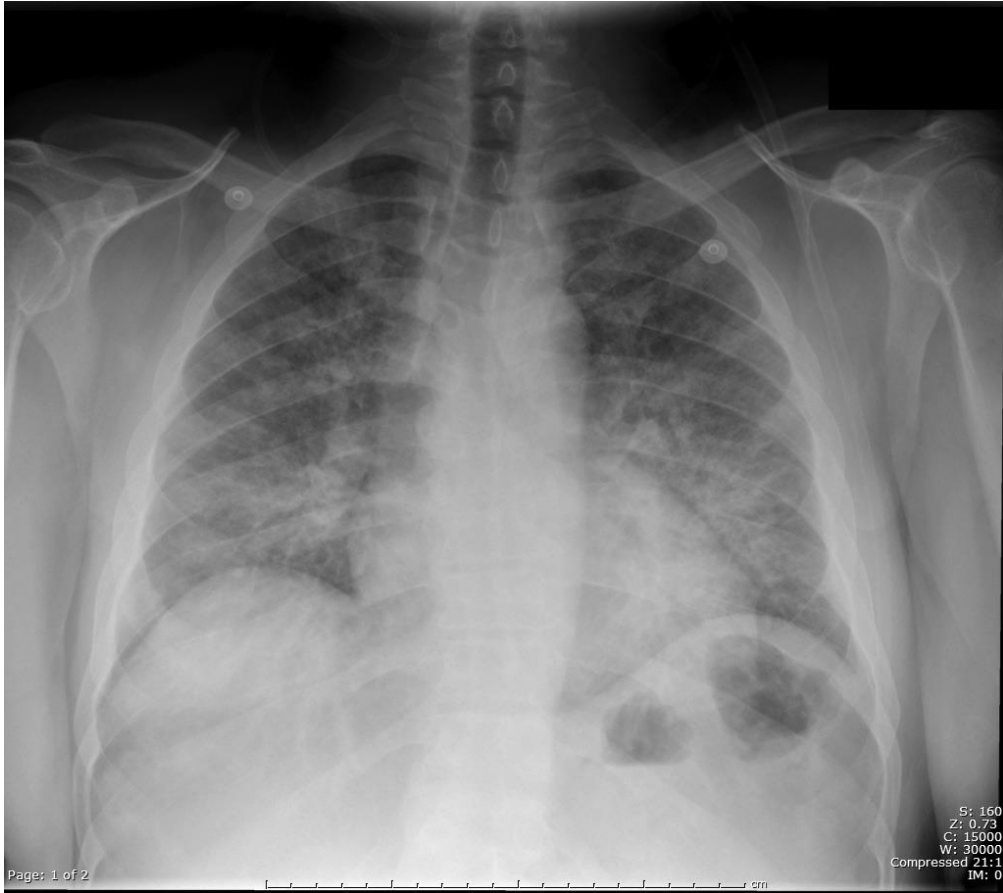
< 21 ημέρες συνολική χρήση

Δεν υπάρχει
σημαντικός κίνδυνος

Χρόνια χορήγηση: > 15 mg/d πρεδνιζολόνης για > 21 ημ. →

Μέγιστος
κίνδυνος

Λοίμωξη (Πνευμονία) από *Pneumocystis jirovecii* (PJP) σε non-HIV = ΜΥΚΗΤΙΑΣΗ



Ασθενείς σε κίνδυνο: ΟΛΛ, λεμφουπερπλαστικά σύνδρομα, ΧΛΛ, Π.Μ., μεταμοσχευμένοι, λήψη κορτικοειδών ($\geq 20\text{mg/d}$ για ≥ 1 μήνα), φάρμακα (κυκλοφωσφαμίδη, ανάλογα πουρινών, rituximab)

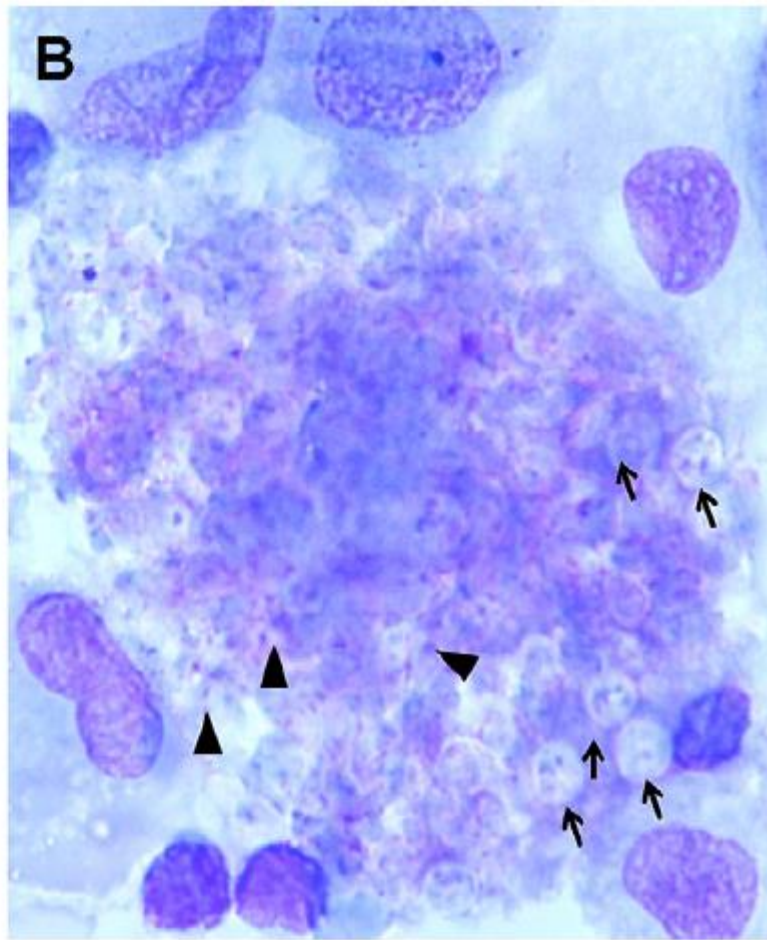
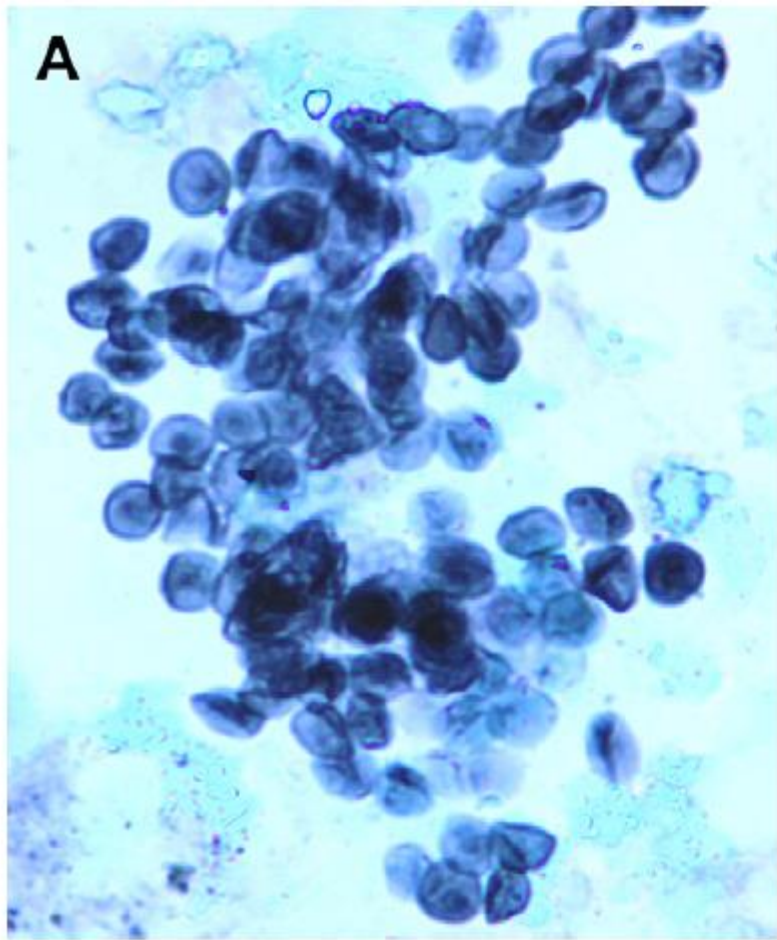
Οξεία έναρξη και πορεία

- Πυρετός (86%)
- Δύσπνοια (78%)
- Μη παραγωγικός βήχας (70%)

- 50% ALI
- 20% MV
- 20% θνητότητα (30-70% στον αιματολογικό ασθενή)
- 28-71% και άλλα παθογόνα
- Σε αλλογενή μεταμόσχευση 50% με CMV

Marschmeyer et al, JAC 2016

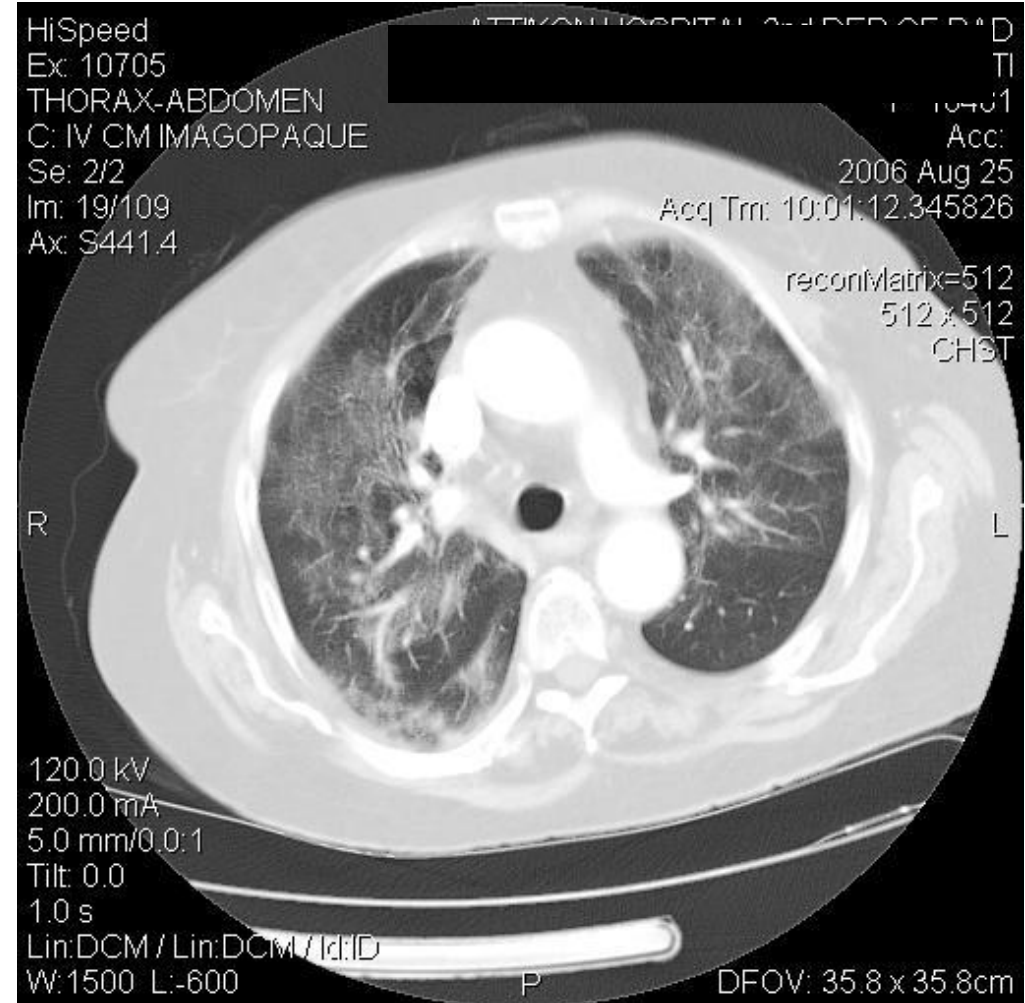
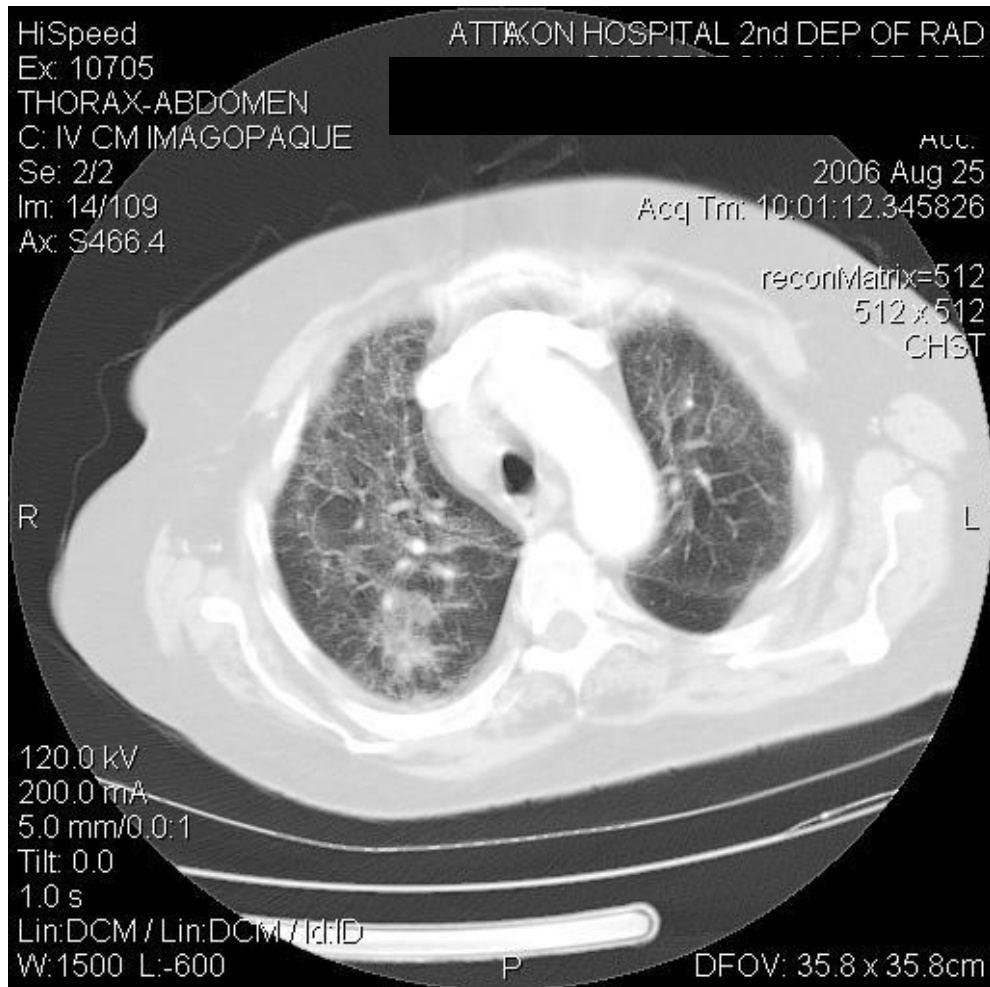
Cordonnier et al, JAC 2016



Κυτταρολογική
εξέταση BAL και
χρώσεις αργύρου
και Giemsa: εξέταση
με μεγάλη
ευαισθησία στον
HIV θετικό ασθενή
και μικρή (<40%)
στον non-HIV
ασθενή με
διαταραχή της
κυτταρικής ανοσίας

Fig. 2. Typical *Pneumocystis* forms in a bronchoalveolar lavage specimen stained with Gomori methamine silver (A) and Giemsa (B) (original magnification $\times 500$). (A) Gomori methamine silver stains the cyst walls. Cysts are well recognizable as round, oval, or flat bodies of approximately 4–5 μm in diameter. (B) Giemsa staining showing trophic forms and cysts of *Pneumocystis jirovecii* within foamy exudates. Cyst structures containing intracystic bodies at their periphery (arrows); trophic forms are visible with dotlike nuclei and pale blue-gray cytoplasm (arrowheads).

CT θώρακος : Πολλαπλές περιοχές ground glass, ιδιαίτερα στις περιπυλαίες περιοχές
ΔΔ : Κυψελιδική αιμορραγία, πνευμονίτιδα από CMV, πνευμονικό οίδημα



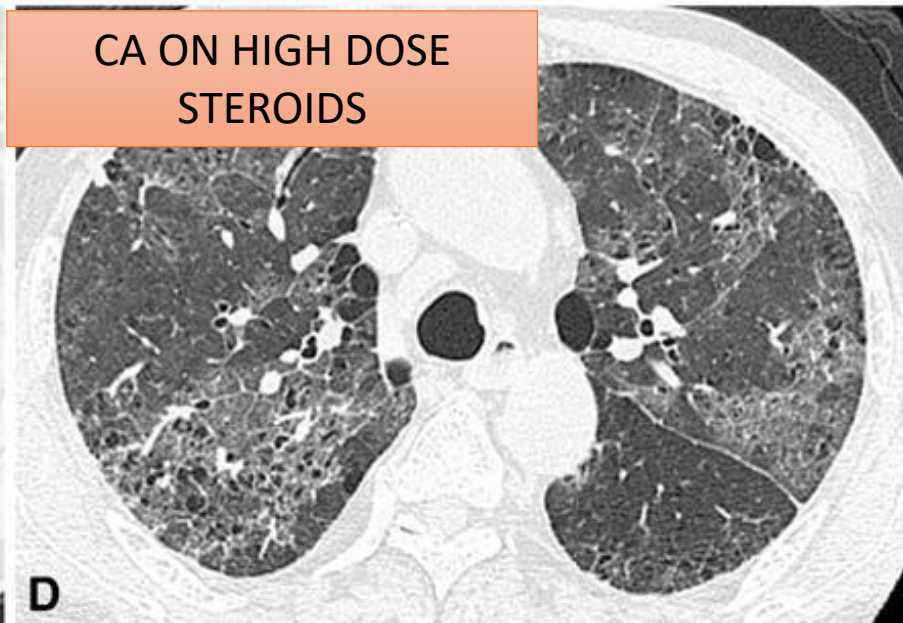
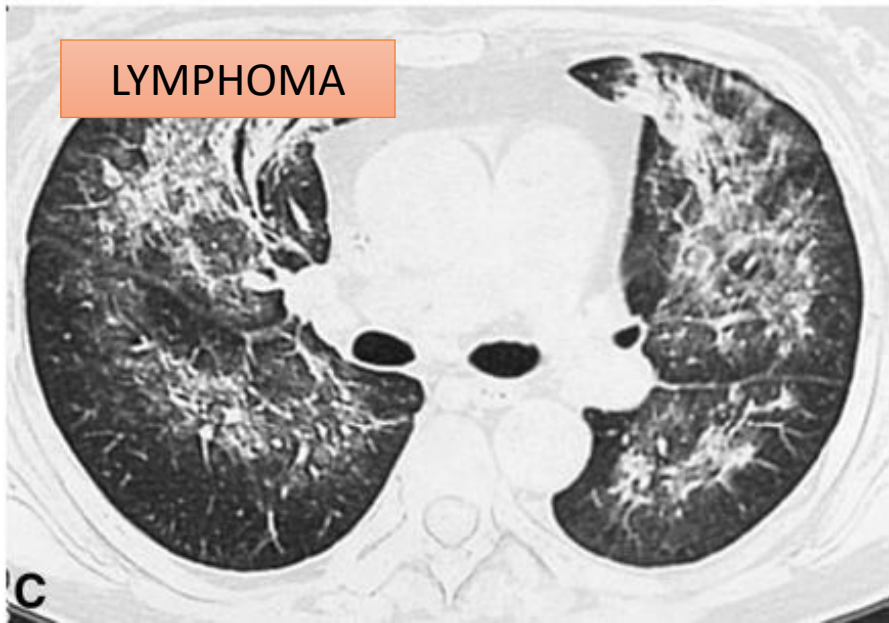
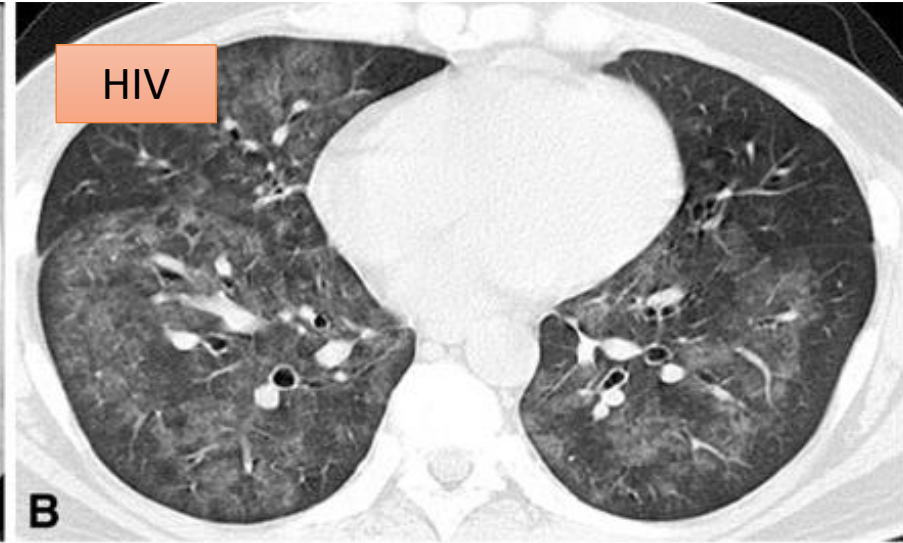
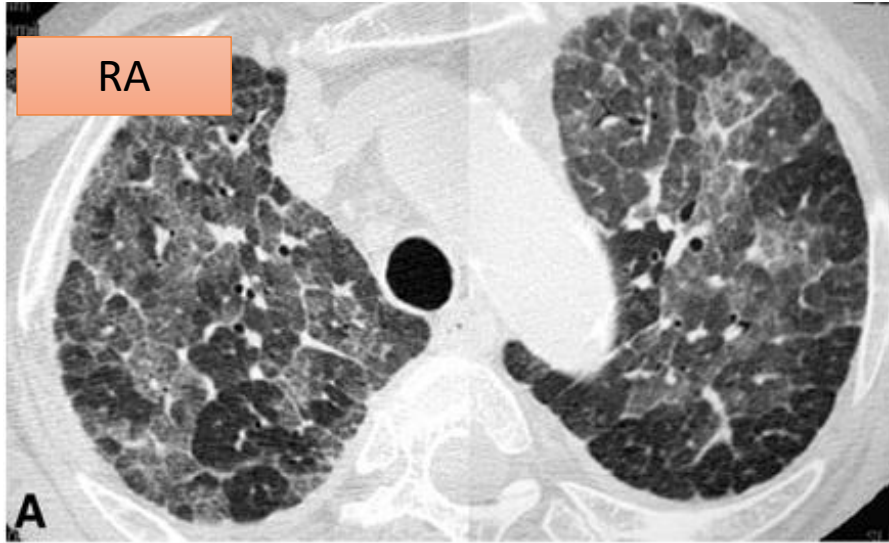


Table 1 Immunosuppressive agents associated with the development of *Pneumocystis pneumonia*

Corticosteroids	Purine analogs
Alkylating agents	Azathioprine
Cyclophosphamide	Cladribine
Temozolomide	Fludarabine
Antibiotics/immunosuppressants	Mycophenolate mofetil
Bleomycin	TNF- α inhibitors
Antimetabolites	Adalimumab
Cytarabine	Etanercept
Fluorouracil	Infliximab
Methotrexate	Monoclonal antibodies
Calcineurin inhibitors	Alemtuzumab
Cyclosporine	Rituximab
Tacrolimus	Tocilizumab
mTOR inhibitors	CTLA4-Ig ^a
Everolimus	Belatacept
Sirolimus	

^a CTLA4-Ig: fusion protein composed of the extracellular domain of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4)

PJP σε non-HIV

- 60-80% διάμεσα διηθήματα
- Συχνές οι κύστες απεικονιστικά στον αιματολογικό ασθενή
- Απαιτείται BAL για τη διάγνωση

qPCR sensitivity/specificity: 84-100%

B-d glucan : sensitivity >95%
specificity 85%
NPV 94-98%

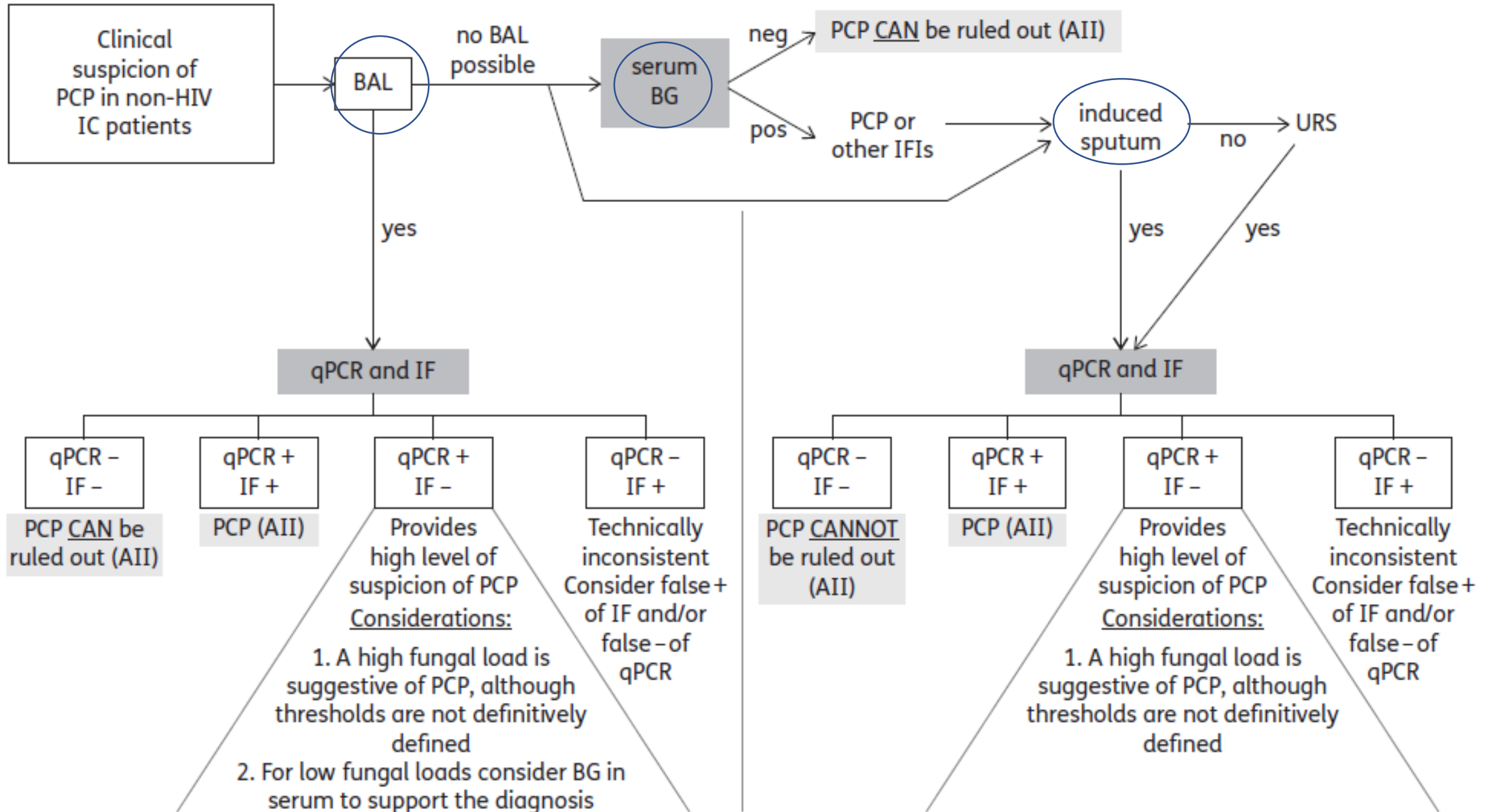
B-D glucan αρνητική στον ορό αποκλείει την PJP

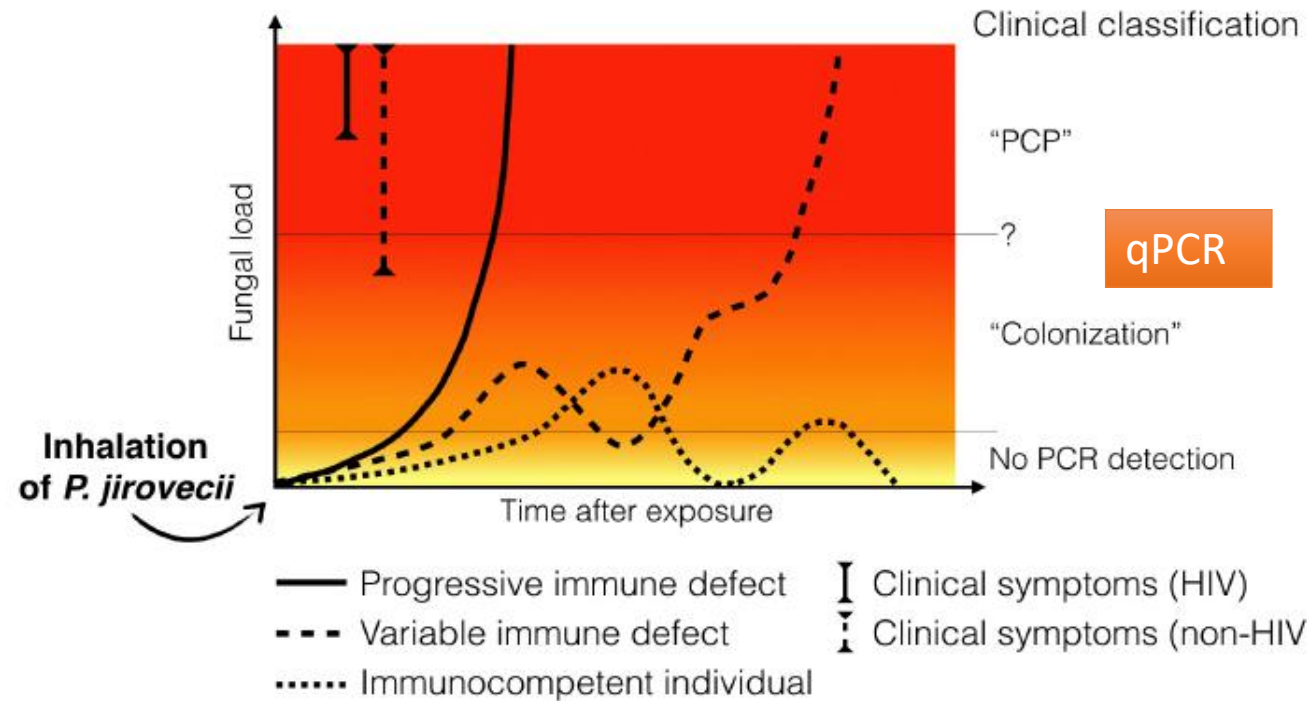
B-D glucan : Δεν ενδείκνυται για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία

PJP σε non-HIV: Διαφορές

Difference	HIV-positive	HIV-negative
PCP may reveal the underlying disease	yes	exceptional (three cases of adult T cell leukaemia due to HTLV infection revealed by PCP)
Corticosteroids received before the diagnosis of PCP	no	yes (90%), mostly during tapering or after withdrawal
Onset	progressive	acute
Duration of symptoms before diagnosis	long (3–5 weeks)	short (4–8 days)
Hypoxaemia	mild	often severe
LDH elevation		
specificity and sensitivity levels	good high	low moderate
Characteristics of BAL fluid	high number of cysts; few neutrophils	low number of cysts; many neutrophils
Mortality rate	17%–30%	28%–53%; especially high after HSCT

PCP σε non-HIV: Διαγνωστικός αλγόριθμος



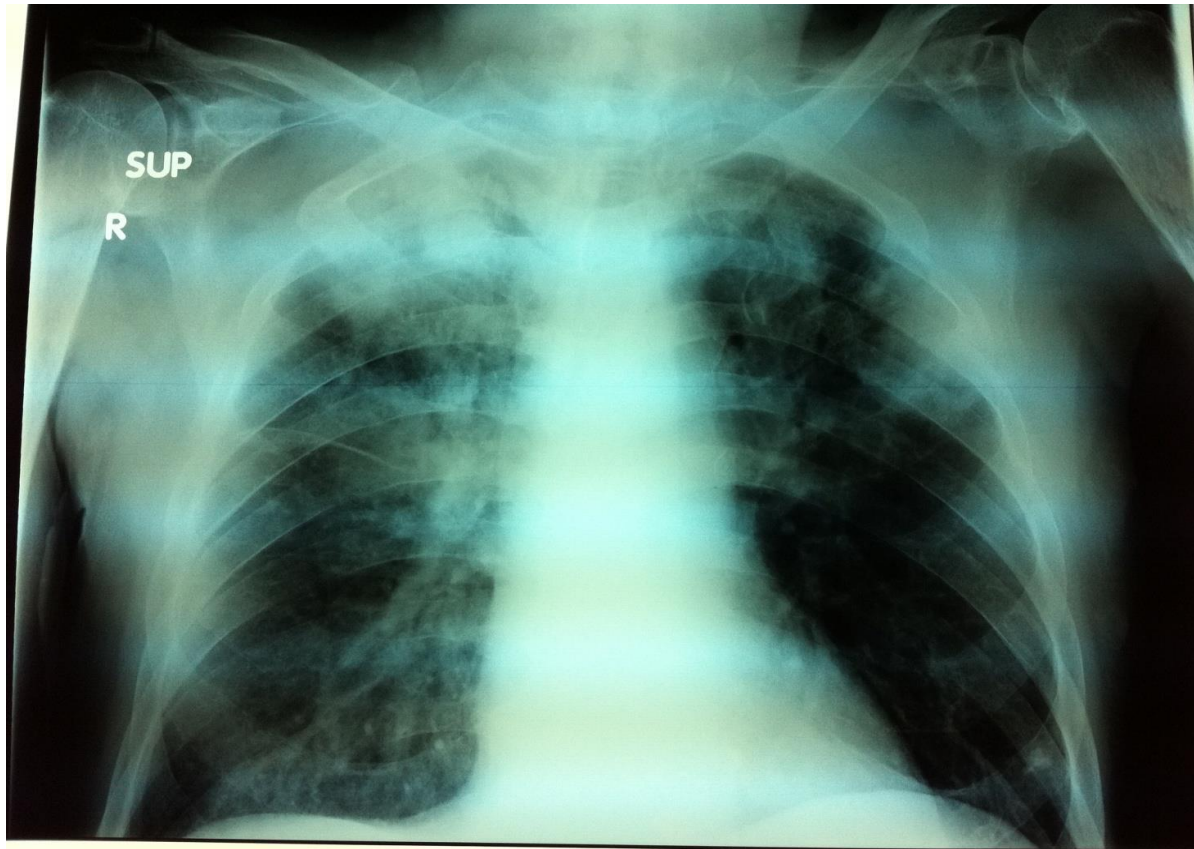


Αποικισμός με
πνευμονοκύστη :
συχνός στο γενικό
πληθυσμό, συνήθως
παροδικός
Μετάδοση από
άνθρωπο σε άνθρωπο

Figure 1. The variable evolution of *Pneumocystis* fungal load after exposure depending on the host's immune status. Upon exposure, *P. jirovecii* multiplies at the surface of type I pneumocytes in the alveoli. At the very beginning of the infection, quantitative polymerase chain reaction (qPCR) may not be positive owing to very low or localized multiplication of *P. jirovecii*, even if a bronchoalveolar lavage (the most sensitive specimen) is performed. Depending on the host's immune status, the evolution of the fungal load could differ: - Rapid and constant multiplication of *P. jirovecii* leading to *Pneumocystis* pneumonia (PCP) is typically observed in HIV patients or in patients under immunosuppressive regimens (regular line). The situation known as “PCP” is observed when a high fungal load is associated with symptoms. Note that symptoms appear for lower fungal loads in non-HIV patients compared to HIV patients. - Variable fungal load above or below the detection's threshold is observed in patients with variable immune status with PCP occurring when immunosuppression increases. This situation is typically seen in hematology or cancer patients submitted to several courses of chemotherapy (dashed line). PCR detection in asymptomatic patients in the situation known as “colonization” could correspond to patients controlling the disease (decreasing fungal load) or to patients who will develop PCP in the near future. The threshold between PCP and “colonization” may be different in HIV-positive and HIV-negative patients. - Immunocompetent patients are potentially a reservoir of *P. jirovecii* with low multiplication rate due to rapid immune control and subsequent decrease of fungal load. Re-infection with a new genotype or reactivation could occur later on (dotted line).

ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΜΕΝΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ ΛΟΓΩ ΛΗΨΗΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ TNF-α

Άνδρας 81 ετών. Διάγνωση νόσου Crohn προ 8μήνου. Υπό κορτικοειδή και αναστολέα TNF. Πριν την έναρξη των κορτικοειδών, θετική Mantoux και IGRA. Άνοδος τρανσαμινασών με την έναρξη ισονιαζίδης που διακόπτεται.



- Εισάγεται με πυρετό ψηλό σε φάση σταδιακής διακοπής των κορτικοειδών.
- Γαστρικό υγρό με αρνητική την άμεση χρώση και θετική κ/α για β-koch

Αναφέρεται αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων στους ασθενείς που λαμβάνουν κυρίως μονοκλωνικά αντισώματα-αναστολείς του TNF-α

Αναστολέας TNF

INFLIXIMAB

ADALIMUMAB

ETANERCEPT

CERTOLIZUMAB pegol

GOLIMUMAB

- Αναζωπύρωση φυματίωσης (RR= 4-13)
- Λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια (74/100,000)
- PJP (σε συνδυασμό με κορτικοειδή, rituximab)
- Legionella pneumonia (RR=13)
- Κοινές λοιμώξεις (RR=1.8-4.2) Ο κίνδυνος μεγαλύτερος το πρώτο 6μηνο. Μειώνεται σημαντικά μετά από 2-3 χρόνια (ηλικία>60, συννοσηρότητες, συγχορήγηση κορτικοειδών >7.5mg/d αυξάνουν την βαρύτητα)
- Άλλες λοιμώξεις (με συγχορήγηση άλλων ανοσοκατασταλτικών): κρυπτοκόκκωση, ιστοπλάσμωση (έκθεση μετά από ταξίδι), ασπεργίλλωση, νοκαρδίαση, λιστερίωση, καντιτίαση

Blanchard et al, 2017

Wallis et al, Lancet 2008

Στους ασθενείς που θα λάβουν βιολογικούς παράγοντες(anti-TNF) συνιστώνται:

- Εμβολιασμός για γρίπη και πνευμονιόκοκκο
- Έλεγχος για λανθάνουσα φυματίωση πριν την έναρξη του βιολογικού παράγοντα και χορήγηση θεραπείας αν διαπιστωθεί LTBI. Ο έλεγχος και η θεραπεία της LTBI έχει μειώσει κατά 78% την αναζωπύρωση φυματίωσης
- Χορήγηση προφύλαξης με κοτριμοξαζόλη για την πνευμονοκύστη αν συγχορηγούνται κορτικοειδή σε μεγάλη δόση
- Ερωτηματικό αν χρειάζεται screening με τους νέους non-antiTNF παράγοντες που συνδέονται με μηδαμινό κίνδυνο

TST OR IGRA?

MANTOUX (TST) (θετική αν $\geq 5\text{mm}$ στον ρευματολογικό ασθενή)

Στον ρευματολογικό ασθενή να προτιμάται η IGRA (Quantiferon)

- Δεν επηρεάζεται από το ιστορικό εμβολιασμού
- Δεν έχει διασταυρούμενη αντίδραση με άτυπα μυκοβακτηρίδια
- Δεν επηρεάζεται από την ανεργία της RA, των κορτικοειδών. **ΑΡΚΕΙ η πρώτη αρνητική απάντηση για τον αποκλεισμό της LTBI**
- Σε μελέτες χορήγησης αντι-TNF παραγόντων ο αρχικός έλεγχος με IGRA οδήγησε σε πλήρη πρόληψη εμφάνισης ενεργοποίησης TB σε αντίθεση με τη χρήση TST

Ποιό σχήμα θεραπείας LTBI;

φάρμακα	δοσολογία	Σχόλια	προστασία	Ποσοστό ολοκλήρωσης αγωγής
INH	300mg/24h	9μηνια αγωγή	90%	45-60%
	600mg/24h	6μηνια αγωγή	60%-80%	55-57%
RIF	600mg/24h	4μηνια αγωγή	60%	69-78%
INH+RIF	300mg+600mg/24h	3μηνια αγωγή	60%	75%

Έναρξη αγωγής 1-2 μήνες πριν την έναρξη χορήγησης του αναστολέα του TNF ή τουλάχιστον 3 εβδ

Αν ο έλεγχος για LTBI είναι αρνητικός, επαναλαμβάνουμε τον έλεγχο κατά τη θεραπεία με τον αναστολέα TNF;



Αν ο κίνδυνος έκθεσης σε TB είναι μεγάλος,
ΝΑΙ συνιστάται έλεγχος μια φορά το χρόνο

Η φυματίωση που εμφανίζεται στον ασθενή που λαμβάνει αντι-TNF παράγοντες :

- Εμφανίζεται στις περισσότερες περιπτώσεις μετά από τους πρώτους 3 μήνες θεραπείας (ταχύτερα με το infliximab)
- Συχνότερα εξωπνευμονική και διάσπαρτη (>65% σε σύγκριση με 15-20% στην κοινότητα)
- Σημειώνεται διπλάσια θνητότητα σε κλινικές σειρές
- Η διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη λόγω ατύπων εκδηλώσεων (πυρετός, βήχας, κακουχία, απώλεια βάρους, λεμφαδενοπάθεια)
- παράδοξη επιδείνωση με τη διακοπή του αντι-TNF (IRIS)

Αυξάνεται ο κίνδυνος φυματίωσης από άτυπα μυκοβακτηρίδια στον ασθενή που λαμβάνει αναστολείς του TNF;

■ **Φαίνεται πως ΝΑΙ.** Περιγράφεται τα τελευταία χρόνια μέχρι και διπλάσιος κίνδυνος

Σε κλινικές σειρές:

■ Μέση ηλικία 60 έτη, 65% γυναίκες, 70% με RA

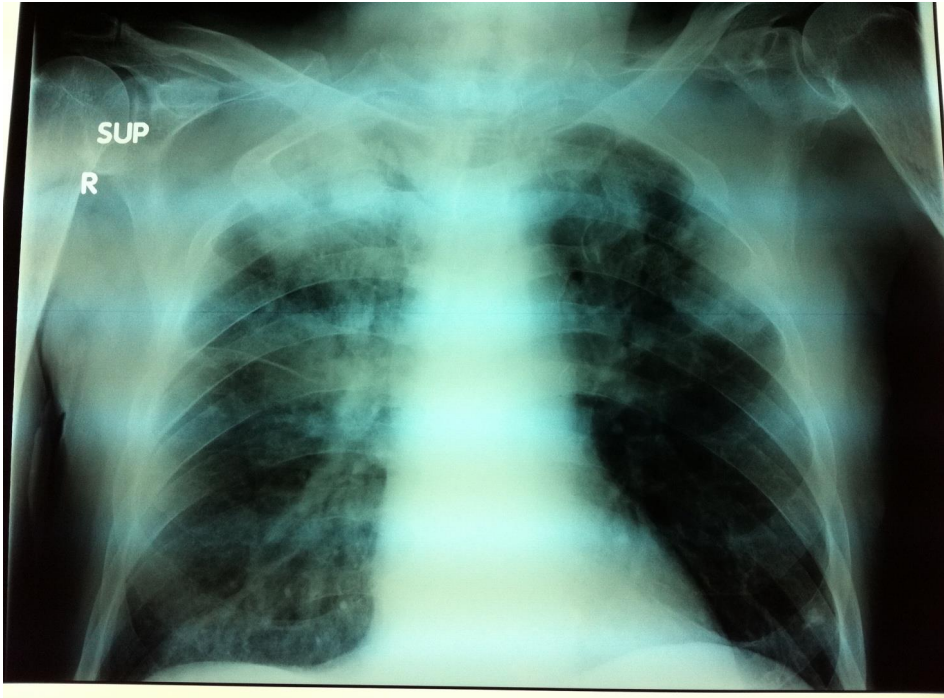
■ 65% ταυτόχρονη χρήση κορτικοειδών/μεθοτρεξάτης

■ 50% αίτιο το *M. avium* (ακολουθούν *cheloniae*, *abscessus*)

■ 44% εξωπνευμονική εντόπιση (35% μαλακά μόρια και μυοσκελετικό, 8% διάσπαρτη)

■ Λόγω μη ύπαρξης δοκιμασίας ελέγχου, συζητείται η προφυλακτική χορήγηση μακρολίδης στους ασθενείς υψηλού κινδύνου

Στον ασθενή που ενεργοποίησε TB και λαμβάνει θεραπεία, μπορώ να ξαναρχίσω αναστολέα TNF; Και πότε;



❑ Εφόσον η συμπτωματολογία έχει βελτιωθεί μπορώ να ξαναρχίσω και πριν ολοκληρώσω πλήρως την αντιφυματική αγωγή (μετά από τουλάχιστον 2 μήνες αντιφυματικής αγωγής)

❑ Προτιμητέος παράγοντας με μικρότερο κίνδυνο ενεργοποίησης TB

Αναστολέας TNF	Σχετικός Κίνδυνος
INFLIXIMAB	13.25
ADALIMUMAB	13.5
ETANERCEPT	4
CERTOLIZUMAB pegol	-
GOLIMUMAB	-

*MMWR 2004;53:683 NEJM 2006;355:740
J Reumatol 2014;91:S71-82*

Κίνδυνος αναζωπύρωσης φυματίωσης : Τι γίνεται με τους υπόλοιπους βιολογικούς παράγοντες;

Anakinra (Kineret) Canakinumab	Αναστολείς IL-1
Tocilizumab	Αναστολείς IL-6
Abatacept	Anti-CD80,86
Rituximab	Anti-CD20
Ustekinumab	Anti-IL12/23

Δεν έχουν αναγνωριστεί μέχρι στιγμής σαν παράγοντες κινδύνου ενεργοποίησης TB
Άλλες χώρες τους εξαιρούν από την ανάγκη SCREENING, άλλες συνιστούν έλεγχο για όλους τους βιολογικούς παράγοντες