

# Εμπύρετη ουδετεροπενία

*Αναστασία Αντωνιάδου*

Άνδρας ηλικίας 30 ετών εισάγεται στο Νοσοκομείο με αδυναμία, καταβολή, πετέχειες και πανκυτταροπενία [Hct=22%, WBC=1200 (pmn=500), PLT=30,000].

Μετά από ολιγοήμερη νοσηλεία τίθεται η διάγνωση της ΟΜΛ και αποφασίζεται άμεση χορήγηση χημειοθεραπείας.

Τοποθετείται ΚΦΚ τύπου Hickman για τη χορήγηση της ΧΜΘ. Την 5η ημέρα μετά το πέρας της ΧΜΘ ο ασθενής εμφανίζει πυρετικό κύμα 38.3 °C (θερμοκρασία μετώπου), χωρίς εμφανή εστία λοίμωξης. Σε νέα γενική αίματος : Ht=21%, WBC=700 (pmn=80), PLT=10000

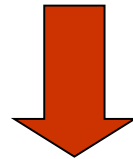
**Ο ασθενής εμφανίζει το σύνδρομο της εμπύρετης ουδετεροπενίας;**

**1. ΝΑΙ**

**2. ΟΧΙ**

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Τί ορίζουμε ως **ουδετεροπενία;**



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

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Τί ορίζουμε ως **πυρετό;**



1 πυρετικό κύμα  $\geq 38.3^{\circ} \text{C}$

ή

**πυρετικό κύμα  $\geq 38^{\circ} \text{C}$  που παρατείνεται για  $\geq 1$  ώρα**

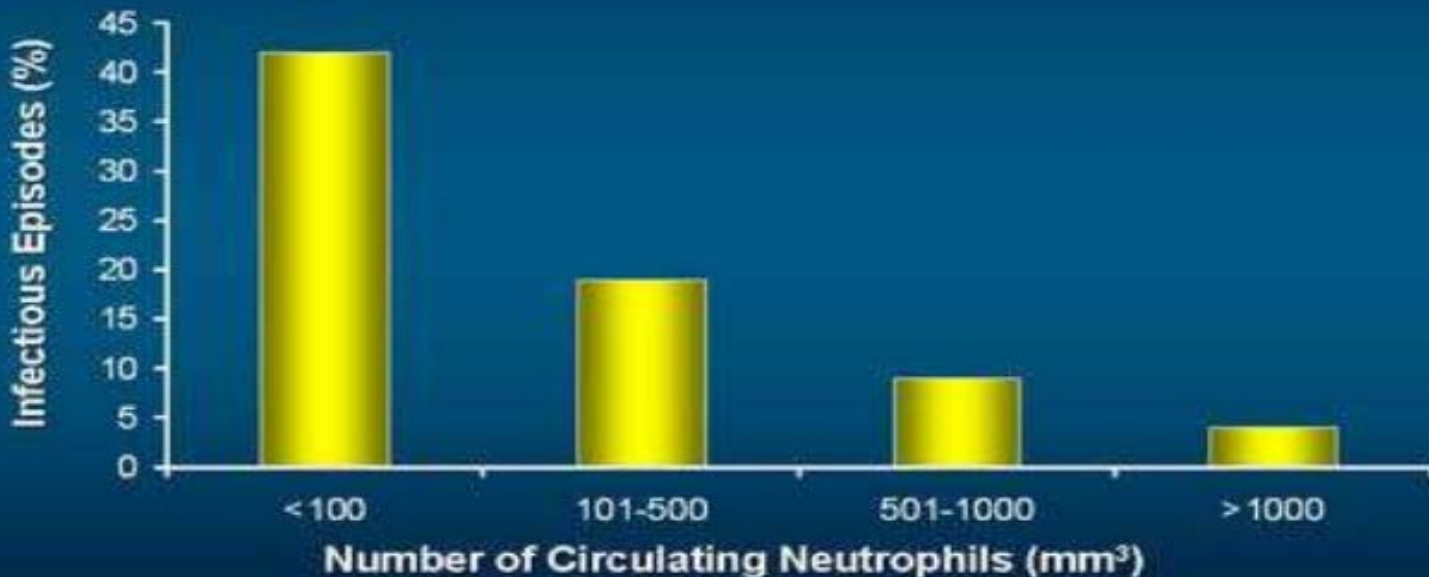
Θερμομέτρηση : από το στόμα, ή αντίστοιχη «κεντρική» θέση (μέτωπο, αυτί). Η θερμοκρασία μετρούμενη από τη μασχάλη είναι μισό βαθμό μικρότερη από την αντίστοιχη του στόματος ( $\geq 37.9^{\circ} \text{C}$  το αντίστοιχο ύψος του πυρετικού κύματος)

Απυρεξία = θερμοκρασία  $< 38^{\circ} \text{C}$

# Εμπύρετη ουδετεροπενία : Γιατί ουδετερόφιλα <math><500/\text{mm}^3</math> στον ορισμό;

Πρώτοι οι Bodey et al (1966) παρατήρησαν ότι ο κίνδυνος λοιμώξεων άρχιζε αυξανόμενος όταν τα πολυμορφοπύρρηνα μειώνονταν <math><1000/\text{mm}^3</math> και ήταν μέγιστος σε επίπεδα <math><100/\text{mm}^3</math>

## Episodes of Severe Infection Related to Number of Circulating Neutrophils



## Η εμπύρετη ουδετεροπενία είναι ιατρικώς επείγουσα κατάσταση;

1. Πάντα
2. Ποτέ
3. Ναι αν ο ασθενής έχει αιμοδυναμική αστάθεια
4. Ναι αν ο ασθενής έχει  $<100$  πολυμορφοπύρηνα
5. Ναι αν ο ασθενής έχει βαριά βλεννογονίτιδα

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

- 10-50% των ασθενών με συμπαγείς όγκους και χημειοθεραπεία, και >80% των ασθενών με αιματολογικά νοσήματα και χημειοθεραπεία θα αναπτύξουν εμπύρετο σε έδαφος ουδετεροπενίας
- Το σύνδρομο πυρετού και ουδετεροπενίας σε ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα ή συμπαγείς όγκους είναι το κυριώτερο αίτιο νοσηρότητας, θνητότητας και νοσηλείας στο νοσοκομείο.
- Παραμένει ιατρικώς επείγουσα κατάσταση (λόγω υψηλής θνητότητας τις πρώτες 48 ώρες) και αντιμετωπίζεται σαν σύνδρομο



# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

- Στον ουδετεροπενικό ασθενή υστερεί σημαντικά η ικανότητα φλεγμονώδους αντίδρασης
- Στο 40-60% των περιπτώσεων οι εκδηλώσεις λοίμωξης περιορίζονται σε 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 20-30% και αποτελούν τη σαφέστερα τεκμηριούμενη λοίμωξη

## Εμπύρετη Ουδετεροπενία : η ικανότητα φλεγμονώδους αντίδρασης υστερεί σημαντικά

**πνευμονία :** βήχας παραγωγικός 50-60%

πυώδη πτύελα 8%

μη μουσικοί ρόγχοι 59%

**φαρυγγίτις :** πυώδες εξίδρωμα 22%

**ουρολοίμωξη :** δυσουρία 33-44%

πυουρία 11%

**κυτταρίτις περινέου :** κλυδασμός <6%

**μηνιγγίτις :** χωρίς μηνιγγιτιδικά σημεία, χωρίς  
πλειοκυττάρωση στο ENY

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Στον ασθενή με ουδετεροπενία :

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

Σε ποιό από τα παρακάτω είναι παθογόνα δεν είναι ευάλωτος ο ασθενής με ουδετεροπενία;

1. Klebsiella pneumoniae
2. S.aureus
3. Aspergillus
4. Fusarium
5. Mycobacterium tuberculosis

# 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 αναλόγως χώρας, κέντρου και συνηθειών

■ Αντοχή ανάλογα με τα τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα

Στον ασθενή μας με την εμπύρετη ουδετεροπενία μετά από το σχήμα εφόδου για ΟΜΛ , ο οποίος έχει πολυμορφοπύρηννα 80/κκχ , είναι αιμοδυναμικά σταθερός και χωρίς κλινικά σημεία λοίμωξης, ποιος ο επόμενος χειρισμός;

1. Εκτεταμένος έλεγχος με αξονικές τομογραφίες και αναμονή
2. Ορολογικός έλεγχος και PCR για διάφορα παθογόνα και αναμονή
3. Έναρξη εμπειρικής αγωγής αν ο πυρετός επιμένει για δυο (2) 24ωρα
4. Άμεση έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής μέσα στην επόμενη ώρα

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Η έναρξη εμπειρικής αγωγής πρέπει να γίνει μέσα στην πρώτη ώρα από την εκδήλωση του εμπυρέτου, όπως στον σηπτικό ασθενή



# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

## Τροποποιείται η πρόγνωση με την άμεση έναρξη εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής;

- Σήμερα η θνητότης ασθενών με εμπύρετη ουδετεροπενία και πυρετό αγνώστου αιτιολογίας είναι 5 - 10% (από 70% μέσα στο πρώτο 48ωρο πριν από 30-40 χρόνια όταν δεν ήταν συνιστώμενη πρακτική η άμεση εμπειρική αγωγή)
- Η παρουσία πνευμονίας επιβαρύνει την πρόγνωση και αυξάνει τη θνητότητα στο 30-50%

**Στον ασθενή μας με την εμπύρετη ουδετεροπενία ποια εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή θα αρχίζατε άμεσα;**

1. Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη
2. Μεροπενέμη
3. Συνδυασμός πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης & αμικασίνης
4. Συνδυασμός κεφταζιντίμης και βανκομυκίνης
5. Συνδυασμός πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης, αμικασίνης και βανκομυκίνης
6. Σιπροφλοξασίνη και αμικασίνη

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

## ΑΜΕΣΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ :

Μετά απο κλινική και παρακλινική εκτίμηση, γίνεται εμπειρική κάλυψη με ευρέος φάσματος αντιμικροβιακά που οπωσδήποτε καλύπτουν την πιθανότητα βακτηραιμίας από Gram αρνητικά(και ιδιαίτερα απο *P. aeruginosa*) και από στρεπτοκόκκους του στόματος

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

**Θνητότης βακτηριαμιών αναλόγως παθογόνου :**

<b>P. aeruginosa</b>	<b>38%</b>
<b>E. coli</b>	<b>34%</b>
<b>Klebsiella sp</b>	<b>31%</b>
<b>Stenotr. Maltophilia</b>	<b>25%</b>
<b>τοξικά στελέχη Streptococci</b>	<b>11%</b>
<b>Gram θετικά γενικά</b>	<b>&lt;2%</b>

*Ann Oncol 1991, CID 1992*

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Θεραπευτικές επιλογές εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής

## Συνδυασμός

Αντιψευδομοναδική β-λακτάμη\* ± αμινογλυκοσίδη\*\*

## Μονοθεραπεία :

Καρβαπενέμες(πλην  
εραταπενέμης),πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη  
κεφεπίμη,κεφταζιντίμη (οι κεφαλοσπορίνες αν δεν  
επικρατούν ESBL)

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

\*\*Αμινογλυκοσίδη : αμικασίνη, γενταμικίνη

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Θεραπευτικές επιλογές εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής

- Στην ελληνική πραγματικότητα σήμερα οι αντιψευδομοναδικές β-λακτάμες που συνιστώνται είναι η πιπερακιλλίνη[ταζομπακτάμη και η μεροπενέμη
- Η αμινογλυκοσίδη χορηγείται για επέκταση του φάσματος μετά από εκτίμηση του κινδύνου. Στα ελληνικά νοσοκομεία σήμερα ίσως προτιμητέα η γενταμικίνη (δραστική στα παθογόνα που παράγουν καρβαπενεμάσες). Χορηγείται σε εφάπαξ ημερήσια δοσολογία και για 3-5 ημέρες

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Χρήση κινολονών στο αρχικό εμπειρικό σχήμα (σιπροφλοξασίνη);

Δεν συνιστάται λόγω της ευρείας χρήσης σαν προφύλαξη και της υψηλής αντοχής στην κοινότητα και το Νοσοκομείο

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

## Αντιμικροβιακή εμπειρική αγωγή στην εποχή των πολυανθεκτικών gram αρνητικών;

Συνιστάται η τροποποίηση του αρχικού σχήματος με προσθήκη κολιστίνης ή τιγκεκυκλίνης αν υπάρχουν παράγοντες που θέτουν την υποψία παρουσίας παθογόνου που παράγει καρβαπενεμάσες :

- γνωστός αποικισμός,
- προηγούμενη λοίμωξη ή ενδημικότητα του παθογόνου στο νοσοκομείο) ή
- ανάπτυξη λοίμωξης με προηγηθείσα χορήγηση ή κατά τη χορήγηση καρβαπενέμης



**Ποιές οι ενδείξεις προσθήκης αγωγής για Gram θετικά στην εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή του ασθενούς με εμπύρετη ουδετεροπενία;**

1. Αιμοδυναμική αστάθεια
2. Ουδετεροπενική κολίτις
3. Πολλαπλά έλκη στόματος
4. Αποικισμός από ανθεκτικό εντερόκοκκο
5. Όλα τα ανωτέρω
6. Πάντοτε

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Προσθήκη καλύψεως έναντι Gram θετικών στο αρχικό εμπειρικό σχήμα;

**Αντιβιοτικά έναντι Gram θετικών χορηγούνται σαν τροποποίηση του αρχικού σχήματος και μόνο μετά από σχετική ένδειξη.**

Η συνολική ανταπόκριση και η θνητότης δεν επηρεάζονται αν η προσθήκη γίνει με την απομόνωση του παθογόνου

*CID 2011*

*Clin Infect Dis 2005; 40: (Suppl 4): S246-252*

*JAC 2005;55: 436-44*

*Clin Infect Dis. 2003; 37: 382-9*

## **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
- Χρήση της κεφταζιντίμης ή της αζτρεονάμης στην αρχική εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή

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

**Διαστρωμάτωση  
κινδύνου**

**Κλινικοεργαστηριακή  
εκτίμηση**

- ✓ Σχολαστική και καθημερινή κλινική εξέταση
- ✓ Αιματολογικός έλεγχος (παρ'ημέρα)
- ✓ Βιοχημικός έλεγχος
- ✓ Αιμοκαλλιέργειες (οπωσδήποτε 2 λήψεις αρχικά )
- ✓ Ακτινογραφία θώρακος (αρχικά και επί επιμονής του πυρετού)
- ✓ Καλλιέργειες, BAL, βιοψίες όταν υπάρχουν ενδείξεις και δυνατότητες
- ✓ Αξονική τομογραφία θώρακος και παραρρινίων επι επιμονής του πυρετού υπό αγωγή



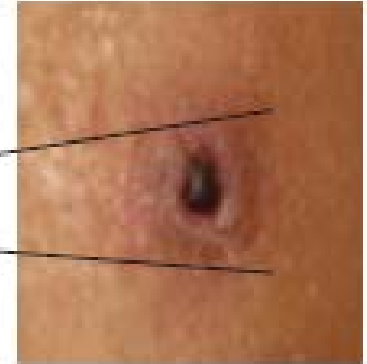
ουλοστοματίτις



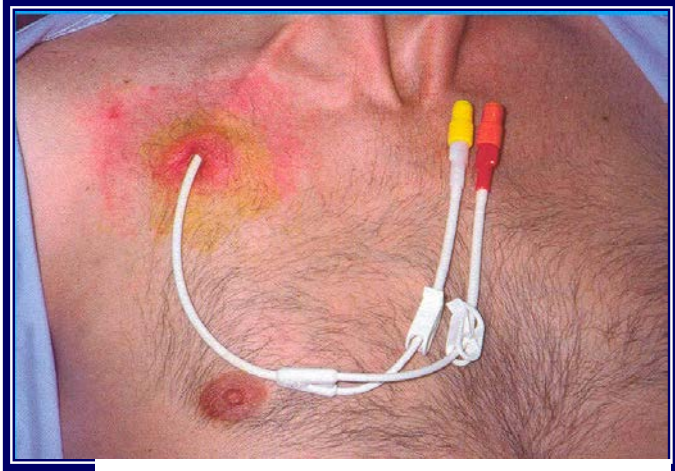
Γαγγραινώδες  
έκθυμα  
Μικροβιαίμια από *P.  
aeruginosa* (2%)



Λεπτομερής φυσική  
εξέταση καθημερινά  
Δέρμα και μαλακά μόρια,  
περίνεο



# Εμπύρετη Ουδετεροπενία



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



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

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

Στον ασθενή χορηγείται πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη και βανκομυκίνη. Την 3η ημέρα στις καλλιέργειες αίματος απομονώνεται *Klebsiella pneumoniae* ευαίσθητη σε όλα εκτός αμπικιλίνης. Ο ασθενής είναι απύρετος χωρίς στοιχεία λοίμωξης (ούτε από τον ΚΦΚ). Ποιές οι ενέργειές σας;

1. Διακοπή βανκομυκίνης
2. Διακοπή βανκομυκίνης και προσθήκη αμικασίνης
3. Αφαίρεση του Hickmann
4. Διακοπή βανκομυκίνης και αποκλιμάκωση σε κεφουροξίμη
5. Δεν θα κάνω καμμία αλλαγή



## Πορεία νόσου : Σενάριο 1

Στον ασθενή διακόπτεται η βανκομυκίνη και μένει σε μονοθεραπεία με πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη. Την 5<sup>η</sup> ημέρα θεραπείας είναι απύρετος, χωρίς κλινικά σημεία λοίμωξης. Τα πολυμορφοπύρρηνα του εξακολουθούν  $<100/\kappa\kappa\chi$ .

Πότε θα διακοπεί η πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη;

1. Μετά από 14 ημέρες συνολικής αγωγής
2. Μετά από 5 ημέρες απυρεξίας
3. Όταν τα πολυμορφοπύρρηνα είναι  $>100/\kappa\kappa\chi$
4. Όταν τα πολυμορφοπύρρηνα είναι  $>500/\kappa\kappa\chi$
5. Όταν τα πολυμορφοπύρρηνα είναι  $>500/\kappa\kappa\chi$  και έχουν ολοκληρωθεί 14 ημέρες αγωγής
6. Όταν αφαιρεθεί ο ΚΦΚ

## Εμπύρετη ουδετεροπενία : διάρκεια αγωγής στον ασθενή που ανταποκρίθηκε

- Η διάρκεια της αγωγής καθορίζεται από το είδος της λοίμωξης αν είναι τεκμηριωμένη (π.χ. 10 μέρες για την βακτηριαιμία) και την ανάκαμψη των ουδετεροφίλων (απαιτείται άνοδος των ουδετεροφίλων  $>500$  κκχ για να διακοπεί η αγωγή)
- Αν πρόκειται για πυρετό αγνώστου αιτιολογίας η αγωγή συνεχίζεται μέχρι την ανάκαμψη των ουδετεροφίλων
- Στην περίπτωση βακτηριαιμίας πρέπει να τεκμηριωθεί και η αποστείρωση των αιμοκαλλιεργείων (μετά από 72 ώρες κατάλληλης αγωγής)

## Πορεία νόσου : Σενάριο 2

Ο ασθενής τίθεται σε μονοθεραπεία με πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη. Την 5η ημέρα από την έναρξη του επεισοδίου συνεχίζει να πυρέσσει μέχρι 38°C. Παραμένει σταθερά πανκυτταροπενικός (πολυμορφοπύρηνα=80κκχ) και οι αιμοκαλλιέργειες είναι αρνητικές. Παραπονείται επίσης για ήπιο άλγος παρά τον έσω κανθό του δεξιού οφθαλμού & δακρύρροια.

Κλινικά ο ασθενής παρουσιάζει ήπια βλεννογονίτιδα στόματος, χωρίς εσχάρεις, ενώ υπάρχει ήπιο οίδημα παρειάς σύστοιχα με το άλγος και ελαφρά ερυθρότητα. Ρινικές κοιλότητες επισκοπικά με θρόμβους αίματος. Ζητείται ΩΡΛ εξέταση.

## Ποιές οι περαιτέρω ενέργειές σας;

1. CT θώρακος
2. CT παραρρινίων
3. Μέτρηση galactomannan ορού
4. Αλλαγή πιπερακιλλίνης-ταζομπακτάμης σε μεροπενέμη
5. Προσθήκη βανκομυκίνης
6. Έναρξη αντιμυκητιακής αγωγής για υφομύκητες
7. Όλα τα ανωτέρω

# Εμπύρετη ουδετεροπενία: Ενδείξεις προσθήκης εμπειρικής αντιμυκητικής αγωγής

**pmn <500/ mm<sup>3</sup> για >7 ημέρες**

**και**

**Πυρετός που επιμένει ή υποτροπιάζει >4 – 7 ημέρες  
αντιμικροβιακής αγωγής**

## 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* ή *Aspergillus*

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία 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 beigeli*

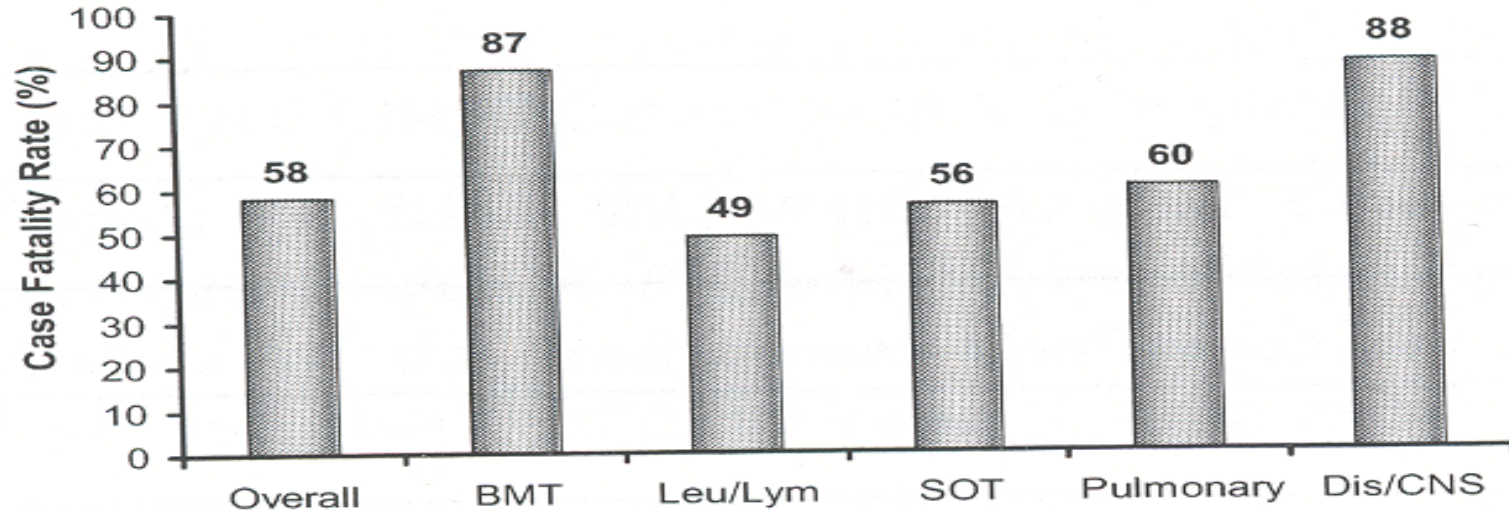
*Pseudallescheria boydii*/ *Scedosporium apiospermum*

*Candida* (μόνον αιματογενώς)

# Γιατί εμπειρική αντιμυκητική αγωγή;

Οι συστηματικές μυκητιάσεις είναι σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας (50-100%) στους ουδετεροπενικούς ασθενείς

## Mortality for Invasive Aspergillosis: Review of 1941 Patients From 50 Studies

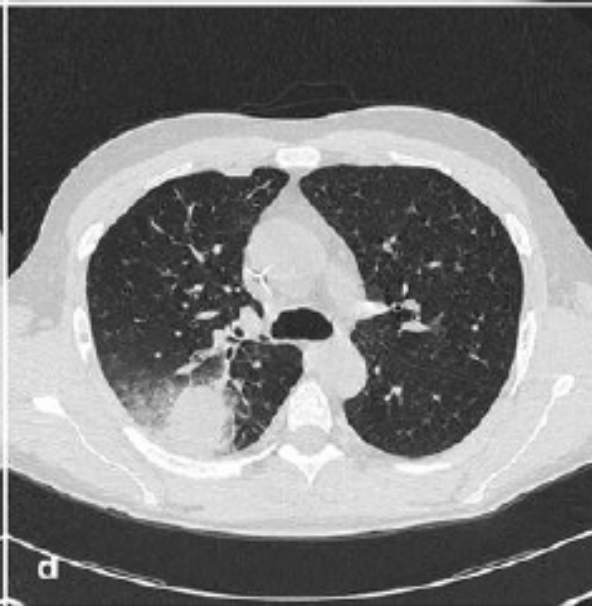
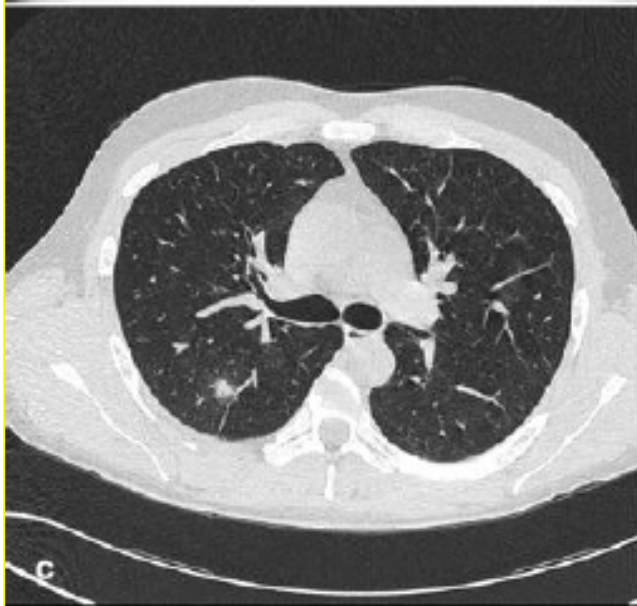


Adapted from Lin et al. *Clin Infect Dis.* 2001;32:358-366.

Οι θεράποντες ιατροί δεν έχουν στη διάθεσή τους άμεσα ούτε αξονική τομογραφία (θα γίνει σε 2-3 μέρες), ούτε μέτρηση γαλακτομαννάνης. Αποφασίζουν να χορηγήσουν εμπειρική αντιμυκητιακή αγωγή, ενώ αναμένεται η ΩΡΛ εξέταση. Τι θα συστήνατε;

1. Λιποσωματική αμφοτερικίνη Β
2. Κασποφουγκίνη
3. Βορικοναζόλη
4. Μικαφουγκίνη
5. Κασποφουγκίνη και βορικοναζόλη





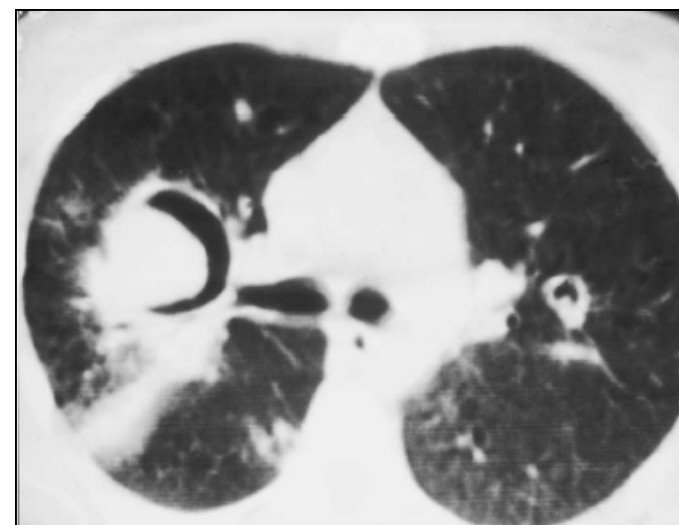
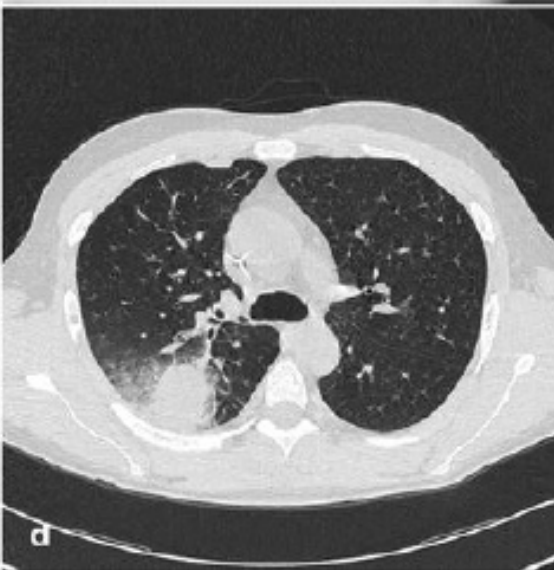
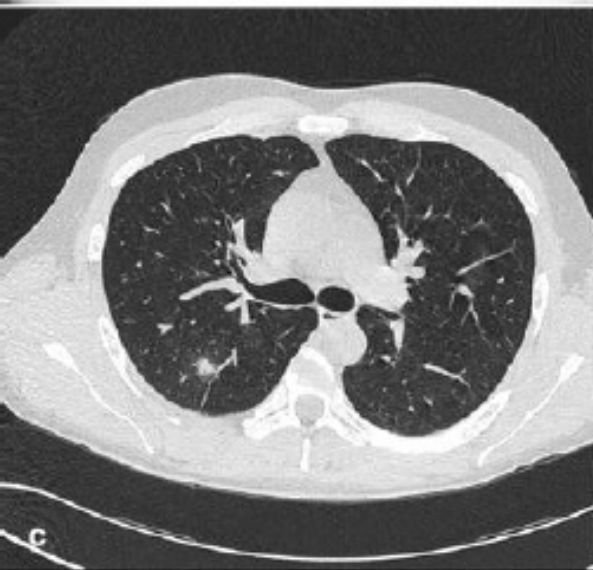
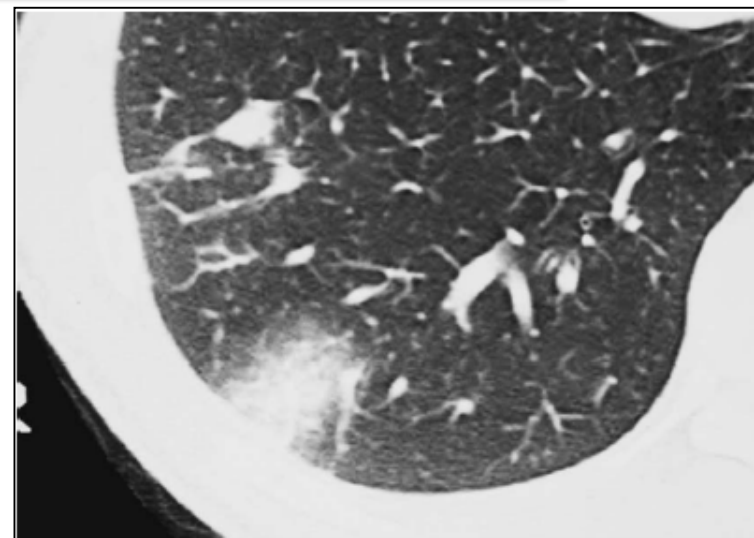
Παρόλο που στην  
Ro θώρακος δεν  
ήταν εμφανής, η  
αξονική  
τομογραφία στον  
ασθενή μας  
αποκαλύπτει  
οζώδη σκίαση με  
περιβάλλουσα  
περιοχή θαμβής  
υάλου («άλω»)

Ο δείκτης  
γαλακτομαννάνης  
είναι χαμηλός (0.5)

## Εμπύρετη ουδετεροπενία και διαγνωστική προσέγγιση : η αξία της HRCT θώρακος

- Η HRCT θώρακος συμβάλλει στον χαρακτηρισμό της παρεγχυματικής νόσου αλλά δεν κάνει ειδική διάγνωση για το παθογόνο.
- Είναι εξαιρετικά βοηθητική στον ασθενή με ουδετεροπενία και επιμένον εμπύρετο υπό αντιμικροβιακά μετά τις πρώτες 72 ώρες για την ανάδειξη διηθημάτων και ειδικά πιθανής πνευμονικής μυκητίασης. χεί ευαισθησία 87-88%, ειδικότητα 57-67% αλλά σημαντικότερη είναι η αρνητική της προγνωστική αξία (88-97%)
- Η αρνητική HRCT θώρακος μετά το 10ήμερο χρειάζεται επανάληψη για να διατηρεί την προγνωστική της αξία

# Εμπύρετη ουδετεροπενία και διαγνωστική προσέγγιση : η αξία της HRCT



# Εμπύρετη ουδετεροπενία και μέτρηση γαλακτομαννάνης

**Reported sensitivity and specificity range in patients with  
hematologic malignancies**

**Sensitivity 50%-92.6%**

**Specificity 94%-99.6%**

**Reported positive and negative predictive value in  
patients with proven IA**

**PPV : 85% - 93%**

**NPV : 95% - 98.7%**

*J Clin Oncol 2002;20:1898-906*  
*Blood 2001;97: 1604-10*

*Cancer 2001;91:311-8*  
*J Clin Microbiol 2003; 41:2184-6*  
*J Clin Microbiol 1999;37:3223-8*

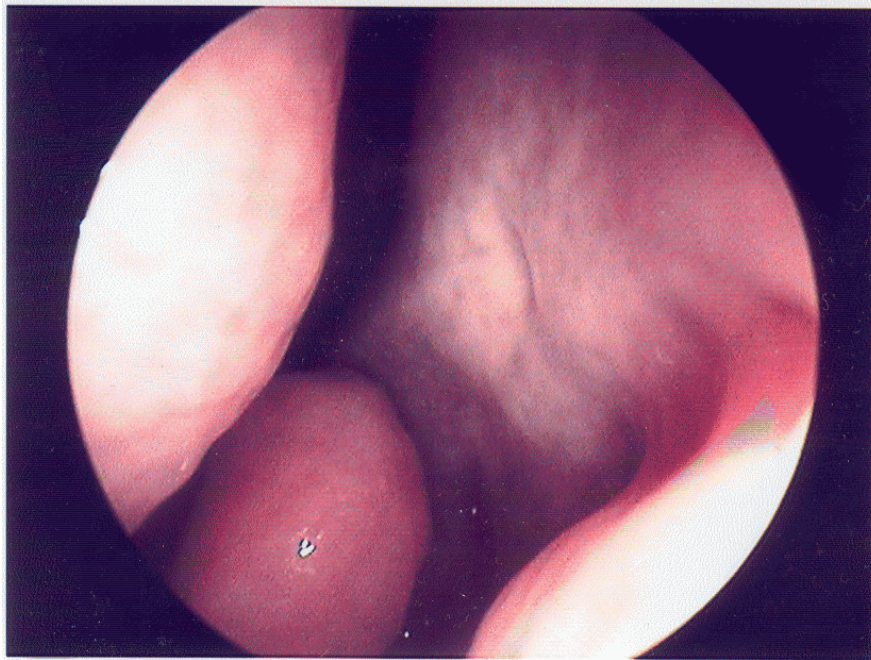
## Παράγοντες που οδηγούν σε ψευδώς θετική τιμή γαλακτομαννάνης

- Θεραπεία με αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό ή πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη
- Οι πρώτες 15-30 ημέρες μετά από BMT (GVHD)
- Οι πρώτες 7 ημέρες μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα
- Νεογνά (λόγω σημαντικού αποικισμού του εντέρου με bifidobacterium)
- Ορισμένες τροφές (π.χ.δημητριακά, ρύζι)
- Άλλοι (επιμόλυνση από ίνες βαμβακιού, αιμοκάθαρση, λοίμωξη από Penicillium ή Paecilomyces)

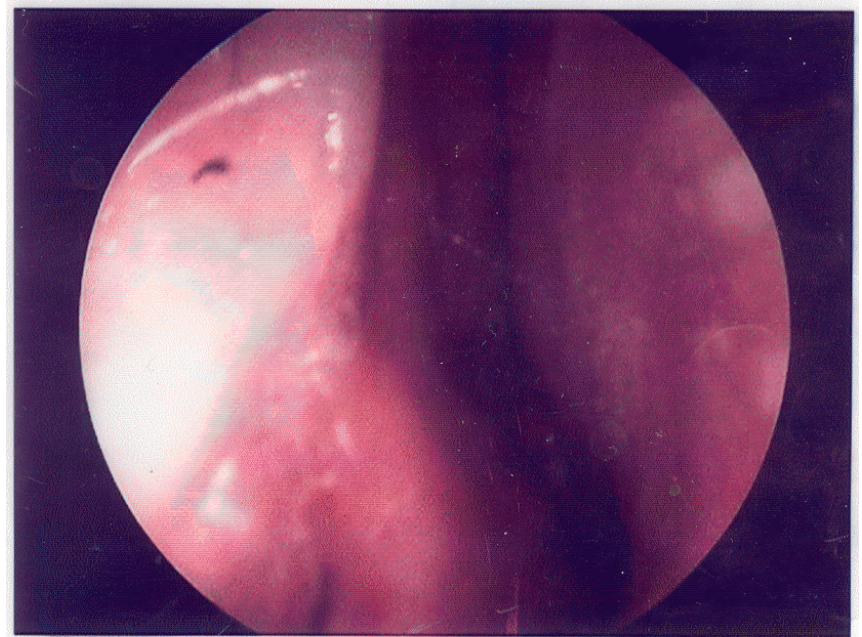
Σημαντικότερος παράγοντας ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων είναι η χορήγηση αντιμυκητιακής αγωγής δραστικής έναντι του ασπεργίλλου



Στον ασθενή χορηγείται λιποσωματική αμφοτερικίνη Β (5mg/Kg). Η ΩΡΛ εξέταση αποκαλύπτει περιοχή ωχρού βλεννογόνου με αρχόμενη νέκρωση στην ρινική κόγχη. Λαμβάνονται ξέσματα για άμεση εξέταση και ιστολογική



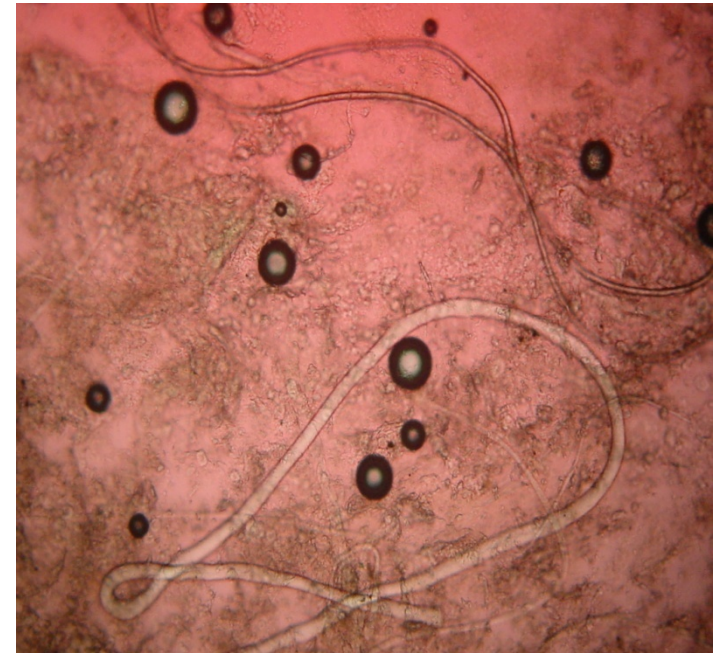
ATTIKON HOSPITAL OF ATHENS - F.N.I. DEPT.



ATTIKON HOSPITAL OF ATHENS - F.N.I. DEPT.



# Άμεση εξέταση ξεσμάτων-βιοψίας ρινικού βλεννογόνου με KOH



Στον ασθενή αυξήθηκε η δόση της λιποσωμιακής Αμφοτερικίνη Β (7-10 mg/kg) για πιθανή μουκορμύκωση η οποία επιβεβαιώθηκε και ιστολογικά. Η CT θώρακος ήταν αρνητική και η CT παραρρινίων παρουσίαζε οίδημα, χωρίς προσβολή των οστών ή του κόγχου. Δεν έγινε χειρουργικός καθαρισμός λόγω σοβαρής θρομβοπενίας.

Ο ασθενής παρέμεινε απύρετος από την 8η ημέρα με αιμοκαλλιέργειες στείρες. Το galactomannan ήταν και παρέμεινε χαμηλό (index<0.5) σε διαδοχικές μετρήσεις. Στον ασθενή προστέθηκε ποσακοναζόλη



## Πότε θα διακοπεί η αντιμυκητιακή αγωγή;

1. Με την συμπλήρωση 1 μηνός θεραπείας
2. Όταν τα πολυμορφοπύρρηνα αποκατασταθούν σε επίπεδο  $>500\text{κκχ}$
3. Όταν αποκατασταθεί κλινικά η βλάβη του ρινικού βλεννογόνου
4. Μετά από 3 μήνες αγωγής
5. Θα την λαμβάνει εφόρου ζωής

## Ποιά η διάρκεια της αντιμυκητιακής αγωγής;

- Η συστηματική μυκητίαση από υφομύκητες θεραπεύεται για 6-12 εβδομάδες εφόσον έχουν υποχωρήσει τα σημεία της λοίμωξης και ο ασθενής δεν παραμένει σε ανοσοκαταστολή
- Επί ανοσοκαταστολής η αγωγή συνεχίζεται ή χορηγείται εκ νέου αν ο ασθενής επανεισέρχεται σε φάση ανοσοκαταστολής και η θεραπεία είχε διακοπεί (π.χ. αν λαμβάνει εκ νέου χημειοθεραπεία και αναμένεται να γίνει ουδετεροπενικός)

## Πορεία νόσου =Σενάριο 3

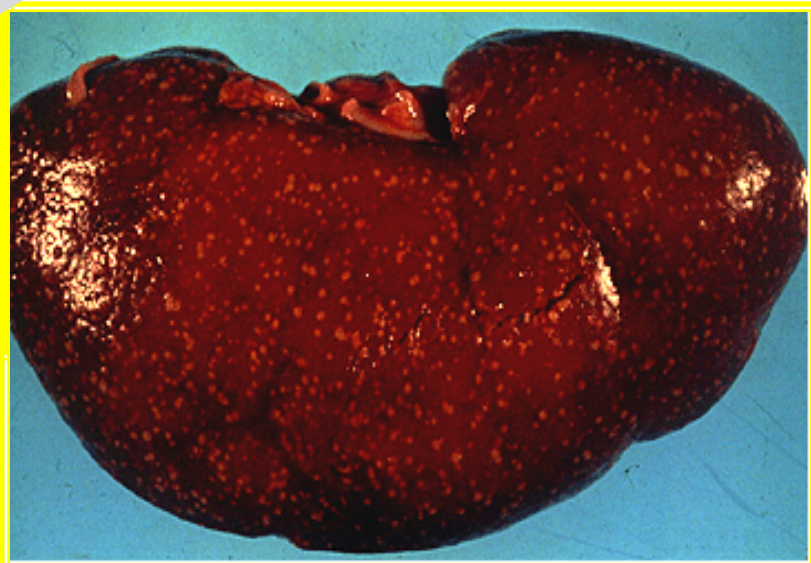
Ουδετεροπενικός ασθενής μας απυρετεί μετά από το αρχικό εμπύρετο επεισόδιο με πιπ/ταζο, το οποίο συνεχίζει για 15 ημέρες και τα πολυμορφοπύρρηνα του είναι σε άνοδο. Την 17<sup>η</sup> ημέρα και ενώ για πρώτη φορά έχει 500 πολυμορφοπύρρηνα, εμφανίζει πυρετικό κύμα 38.4, χωρίς εστία λοίμωξης. Ο πυρετός συνεχίζει τις επόμενες μέρες με πολυμορφοπύρρηνα >500, αρνητική ακτινογραφία θώρακος και αιμοκαλλιέργειες και παρόλο που η αγωγή του άλλαξε σε μεροπενέμη και γενταμικίνη

## Ποιες οι ενέργειές σας;

1. Διακοπή όλων των αντιβιοτικών
2. Αξονική τομογραφία θώρακος και άνω κοιλίας
3. Εμπειρική έναρξη αντιμυκητικής αγωγής
4. Χορήγηση κορτικοειδών



Πυρετός που επιμένει ή υποτροπιάζει στη φάση ανάκαμψης των ουδετεροφίλων, θέτει την υποψία ηπατοσπληνικής καντιτίασης



**Ηπατοσπληνική ή Χρονία 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*. Μακροχρόνια αγωγή για 6 τουλάχιστον μήνες και όσο διαρκεί η ανοσοκαταστολή

**Στον απύρετο ουδετεροπενικό ασθενή ποια από τα ακόλουθα περιλαμβάνονται στη στρατηγική πρόληψης των λοιμώξεων;**

1. Μέτρα επαφής
2. Ουδετεροπενική δίαιτα
3. Προφυλακτική χορήγηση λεβοφλοξασίνης
4. Προφυλακτική χορήγηση ποσακοναζόλης
5. Προφυλακτική χορήγηση βορικοναζόλης
6. Όλα τα ανωτέρω

# Ο ουδετεροπενικός ασθενής

- ❑ ΟΧΙ επισκεπτήριο
- ❑ ΟΧΙ λουλούδια και γλάστρες
- ❑ ΟΧΙ υπόθετα, ταμπουρς, δακτυλική εξέταση
- ❑ ΕΙΔΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ (αμφισβητείται)



✓ **ΑΥΣΤΗΡΗ ΤΗΡΗΣΗ  
ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΧΕΡΙΩΝ**

## Ο ουδετεροπενικός ασθενής

- Καθημερινή επισκόπηση δέρματος σε όλες τις θέσεις και καθημερινό μπάνιο. υγιεινή περινέου μετά την κένωση
- Καλή στοματική υγιεινή (πλύσεις, μαλακό βούρτσισμα)
- Περιποίηση ΚΦΚ (όχι νερό)
- Ανοσοποίηση **προσωπικού**
- Όχι εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς