

Λοιμώξεις μετά μεταμόσχευση

Γαρυφαλλιά Πουλάκου
Παθολόγος Λοιμωξιολόγος
Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας
Γ' Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ
ΓΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

Ανοσοκαταστολή

- **Ανεπάρκεια ανοσιακής απόκρισης**
 - Πρωτογενής
 - Δευτερογενής από κάποια νόσο ή θεραπεία
- **Ανεπάρκεια μηχανισμών άμυνας**
 - Διαταραχή της λειτουργίας των φραγμών δέρματος ή βλεννογόνων
 - Ελάττωση του αριθμού ή δυσλειτουργία των πολυμορφοπυρήνων
 - Διαταραχή της χυμικής ανοσίας
 - Διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας
 - Λειτουργική ή ανατομική ασπληνία

Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα για μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων

- Κορτικοστεροειδή
 - Αναστολείς καλσινευρίνης
 - Cyclosporin
 - Tacrolimus
 - Αντιμεταβολίτες
 - Mycophenolate mofetil
 - Mycophenolate sodium
 - Azathioprine
 - mTOR αναστολείς
 - Sirolimus
 - Everolimus
 - Πολυκλωνικά αντιλεμφοκυττρικά Abs
 - ALG
 - ATG
 - Μονοκλωνικά Abs
 - Muromonab-CD3
 - Basiliximab
 - Daclizumab
- CD25]

Ουδετεροπενία

- Gram-negative bacteria
- Gram-positive bacteria

- Μύκητες
 - Ζυμομύκητες (*Candida sp, Trichosporon*)
 - Υφομύκητες (*Aspergillus, Mucorales*)

Συνδυασμός ανοσολογικών ελλειμμάτων

- 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
- Ειδικά στοιχεία θα μας προσανατολίσουν στα λιγότερο συνήθη αίτια

Παθογόνα σε ανεπάρκεια χυμικής ανοσίας

- ***S. pneumoniae***
- ***H. influenzae***
- ***N. meningititides***
- **Enterobacteriaceae**
- ***P. aeruginosa***
- **Malaria**
- **HBV**

Παθογόνα σε ανεπάρκεια κυτταρικής ανοσίας

- **Βακτήρια**

- *Listeria monocytogenes*
- *Mycobacteria*
- *Salmonella*
- *Legionella pneumophila*
- *Nocardia*

- **Μύκητες**

- *Cryptococcus*
- *Histoplasma*
- *Pneumocystis jirovecii*

- **Παράσιτα**

- *Toxoplasma*
- *Strongyloides stercoralis*

- **Ιοί**

- CMV
- VZV
- HSV
- JC, BK, αδενοϊοί

Σημαντικές Πληροφορίες από το Ιστορικό

- Έχει ο ασθενής ταξιδέψει εκτός Ελλάδος;
 - Ενδημικές μυκητιάσεις
 - *Strongyloides stercoralis*
- Προηγούμενη χημειοθεραπεία
- Ακτινοβολία
- Μεταγγίσεις

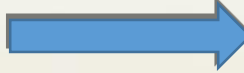
Λοιμώξεις σε μεταμοσχευμένους ασθενείς

- Το φάσμα των παθογόνων είναι ευρύ: από κοινά βακτήρια μέχρι ευκαιριακούς μικροοργανισμούς
- Η διάγνωση των λοιμώξεων σε μεταμοσχευμένους είναι δυσκολότερη
 - Τα σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης είναι ηπιότερα λόγω ανοσοκαταστολής
 - Υπάρχουν ειδικές μη λοιμώδεις αιτίες πυρετού
 - Πχ απόρριψη αλλομοσχεύματος

Λοιμώξεις σε μεταμοσχευμένους ασθενείς

- **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**

Λοιμώδη σύνδρομα σε ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων

- **Μεταμόσχευση νεφρού**  **Λοίμωξη ουροποιητικού**
Λοίμωξη νεφρικών κύστεων
- **Μεταμόσχευση πνευμόνων/
καρδιάς**  **Πνευμονία**
Μεσοθωρακίτιδα
- **Μεταμόσχευση ήπατος**  **Χολαγγειίτιδα**
Ενδοκοιλιακό απόστημα
Περιτονίτιδα



Επιδημιολογική έκθεση Αναζωπύρωση

- **Συνήθεις ιογενείς λοιμώξεις:**
 - Herpes simplex virus (HSV), CMV, varicella-zoster virus (VZV)
 - Hepatitis B (HBV), Hepatitis C (HCV),
 - Papillomavirus
 - BK polyomavirus.
- **Η αναζωπύρωση μπορεί να συμβεί ακόμα και αν έχουν μεσολαβήσει έτη μεταξύ της έκθεσης και της μεταμόσχευσης**
 - *Mycobacterium tuberculosis*
 - *Strongyloides stercoralis*
 - *Leishmania spp*
 - *Trypanosoma cruzi*
 - Ενδημικές μυκητιάσεις (histoplasmosis, coccidioidomycosis, blastomycosis)

Επιδημιολογική έκθεση από τον δότη

■ Ιοί

- Ερπητοϊοί
 - CMV, EBV, HHV 6, 7, 8, HSV
- Ιοί ηπατίτιδας
 - HBV, HCV
- Ρετροϊοί
 - HIV, HTLV-1, HTLV-2

■ Βακτήρια

- Gram(+) και Gram(-) βακτήρια
- Μυκοβακτηρίδια
- *Nocardia asteroides*

■ Μύκητες

- *Candida species*
- *Aspergillus species*
- *Cryptococcus neoformans*
- «Ενδημικοί μύκητες»
 - *Histoplasma capsulatum*
 - *Coccidioides immitis*
 - *Blastomyces*

■ Παράσιτα

- *Toxoplasma gondii*
- *Trypanosoma cruzi*

Special Article

Donor-Derived Infections in Solid Organ Transplantation

- Any active bacterial or fungal infection in the donor should be treated and ideally resolved prior to transplantation
- Organs known to be infected with pathogens likely to be transmitted to the recipient should not be transplanted
- Open and rapid inter institutional and agency communication must be in place
- Antibiotic prophylaxis based on in vitro susceptibility testing
- The infected donor receives targeted antimicrobial treatment for at least 24-48h
- The recipient is treated with a 7 to 14 day course of antibiotics targeted to the organism isolated from the donor
- Further work is needed to identify when organs can be safely used from potential donors with MDR Gram- infections

Δότες και λήπτες οργάνων στην εποχή των πολυανθεκτικών

Μπορεί ένας ασθενής με αποικισμό ή λοίμωξη από **ESBL** να γίνει δότης ή λήπτης οργάνου;

- Δεν αποτελεί αντένδειξη να γίνει “δότης” άτομο με ESBL αποικισμό (AIII)
- Ο αποικισμός του λήπτη συσχετίζεται με χειρότερη έκβαση, αλλά δεν αποτελεί αντένδειξη για SOT (BIII)
- Οι ασθενείς με αποικισμό χρειάζεται να λάβουν ειδική προφυλακτική αγωγή και η εμπειρική θεραπεία, σε περίπτωση λοίμωξης, να περιλαμβάνει στο φάσμα της τα ESBLs (Επίπτωση λοίμωξης 44.8% vs 3.8%) (BIII)
- Συνιστάται ο έλεγχος αποικισμού στα υψηλού κινδύνου άτομα (BII)
- Δεν συνιστάται decolonization στους λήπτες οργάνου με γνωστό αποικισμό για ESBL προ SOT. Υπαρκτός ο κίνδυνος επιλογής ανθεκτικών στελεχών (CIII)

Μπορεί ένας ασθενής με αποικισμό ή λοίμωξη από **CPE** να γίνει δότης ή λήπτης οργάνου;

- Η μεταμόσχευση από δότη με CPE λοίμωξη δεν αποτελεί αντένδειξη υπό δύο προϋποθέσεις: να μην υπάρχει βακτηραιμία και να μην έχει λοίμωξη το όργανο που μεταμοσχεύεται. Ο λήπτης χρειάζεται να λάβει όσο πιο πρώιμα αποτελεσματική θεραπεία 7 ημερών (BIII)
- Συνιστάται αποφυγή νεφρικών μοσχευμάτων με CPE ουρολοίμωξη ή πνευμόνων με πνευμονική λοίμωξη από CPE (BIII)
- Δεν αποτελεί αντένδειξη η μεταμόσχευση ασθενών με αποικισμό από CPE, αλλά παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο για λοίμωξη του μοσχεύματος (CIII)
- Συνιστάται ο έλεγχος αποικισμού ιδιαίτερα στους LT (CIII)
- Δεν συνιστάται decolonization στους υποψήφιους λήπτες οργάνου με γνωστό αποικισμό για CPE προ SOT (CIII)

Μπορεί ένας ασθενής με αποικισμό ή λοίμωξη από *MDR P. aeruginosa* να γίνει δότης ή λήπτης οργάνου;

- Η μεταμόσχευση πνευμόνων ή νεφρού από δότη με γνωστό αποικισμό από MDR *P.aeruginosa* δεν συνιστάται, παρά μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις (BIII).
- Οι λήπτες πνεύμονα με σηπτική νόσο, χρειάζεται ανεξάρτητα από την αντιμικροβιακή αντοχή να λάβουν εισπνεόμενα κατάλληλα αντιβιοτικά (colistin, tobramycin ή aztreonam) (CIII)
- Οι λήπτες πνεύμονα με χρόνια λοίμωξη από MDR *P.aeruginosa* χρειάζεται να λάβουν εισπνεόμενη colistin μετά την μεταμόσχευση (CII)

Μπορεί ένας ασθενής με αποικισμό ή λοίμωξη από *MDR A. baumannii* να γίνει δότης οργάνου;

- Τα όργανα από δότες με θετικό αποικισμό εντέρου μπορούν να γίνονται αποδεκτά (AII)
- Αν υπάρχει αποικισμός ουροποιητικού, όλα τα όργανα εκτός των νεφρών μπορούν να δοθούν (AII)
- Αν υπάρχει αποικισμός πνεύμονα, όλα τα όργανα εκτός των πνευμόνων, μπορούν να δοθούν (AII)
- Ο αποικισμός του λήπτη δεν αποτελεί αντένδειξη για μεταμόσχευση (AIII) και δεν χρειάζεται διαφορετική διεγχειρητική προφύλαξη (AII)

Λοιμώξεις του λήπτη

- Επιδημιολογικό ιστορικό
- Μικροβιολογικός έλεγχος αίματος και ούρων
- Ακτινογραφία θώρακος
- Ενεργείς λοιμώξεις (κατάλληλη θεραπεία?)
- Αποικισμός (κατάλληλη προφύλαξη?)

Νοσοκομειακές Λοιμώξεις

- Αποικισμός από νοσοκομειακά πολυανθεκτικά παθογόνα

ESBLs

CRE

MDR Pseudomonas, Stenotrophomonas

MRSA

VRE

Cl Difficile

- Μετά τη μεταμόσχευση τα παθογόνα αυτά μπορεί να προκαλέσουν λοιμώξεις όπως:

πνευμονία, λοιμώξεις χειρουργικού τραύματος, λοιμώξεις σχετιζόμενες με καθετήρες, να επιμολύνουν αιματώματα ή ασκτική συλλογή

Λοιμώξεις κοινότητας

- Έκθεση σε κοινά παθογόνα μετά τη μεταμόσχευση

JA Fishman, N Engl J Med 2007

JA Fishman, Infect Dis Clin N Am 2010

Κατάσταση ανοσοκαταστολής *(Net state of immunosuppression)*

- **Ανοσοκατασταλτική θεραπεία: τύπος, χρονική αλληλουχία, ένταση (απόρριψη;)**
- **Προηγούμενες θεραπείες: χημειοθεραπεία, αντιμικροβιακά**
- **Ακεραιότητα δέρματος-βλεννογόνων (καθετήρες, παροχετεύσεις, γραμμές)**
- **Ουδετεροπενία, λεμφοπενία**
- **Υποκείμενη ανοσοανεπάρκεια**
 - Υπογαμμασφαιριναιμία από πρωτεϊνουρία
 - SLE: ελλείψεις συμπληρώματος
- **Μεταβολικές καταστάσεις: ουραιμία, υποθρεψία, διαβήτης, αλκοολισμός/κίρρωση**
- **Ιογενείς λοιμώξεις με ανοσοτροποποιητική δράση: CMV, HBV, RSV, HIV**

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 (δόση, λήπτη)
 - Ποιότητα και βαθμός ανοσοκαταστολής
 - Χρήση προφυλακτικής αγωγής
 - Τροποποίηση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής

Αξιολόγηση
κινδύνου



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**

**Λοιμώξεις σε ασθενείς με
μεταμόσχευση συμπαγών
οργάνων**

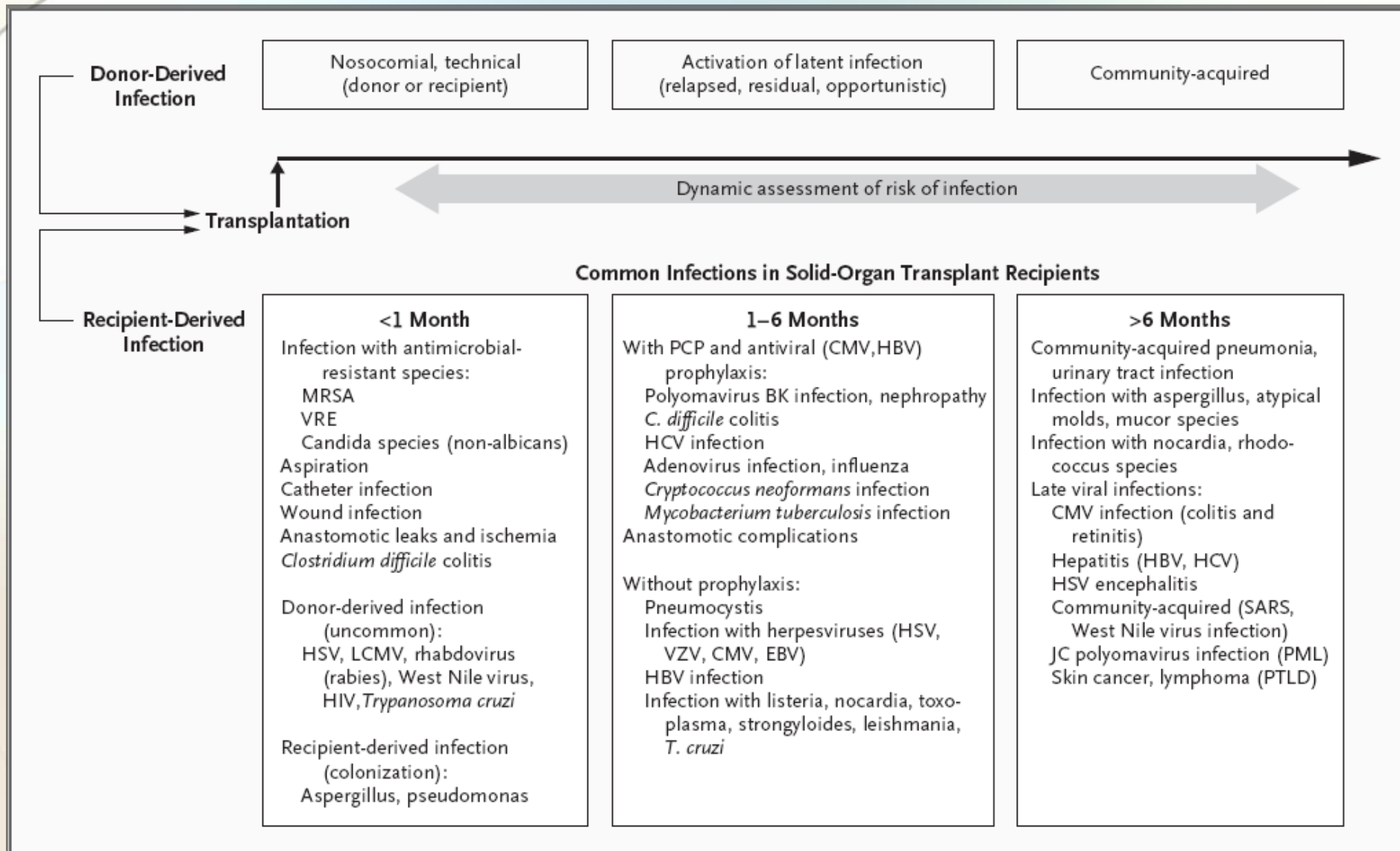
Γενικές Αρχές

- **Νέοι ισχυροί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες**
 - Μείωση της επίπτωσης οξείας απόρριψης του μοσχεύματος
 - Αύξηση της ευαισθησίας των ασθενών για ευκαιριακές λοιμώξεις και καρκίνο
 - Εμφάνιση νέων κλινικών συνδρόμων
- **Αντιμικροβιακή προφύλαξη**
 - Λοιμώξεις από οργανισμούς που παρουσιάζουν αντοχή

Επίπτωση λοιμώξεων (ανάλογα με το όργανο που μεταμοσχεύεται)

Table 1. Incidence of infectious diseases in solid-organ transplant recipients.

Type of infection	Incidence of infection in patients receiving				
	Liver	Kidney	Heart	Lung/ heart-lung	Pancreas/ kidney-pancreas
<u>Bacterial</u>	33-68	47	21-30	35-66	35
Cytomegalovirus	22-29	8-32	9-35	53-75	50
Herpes simplex virus	3-14	53	1-42	10-18	6
Varicella-zoster virus	5-10	4-12	1-12	8-15	9
<i>Candida</i> species	1-26	2	1-5	10-16	32
Mycelial fungi	2-4	1-2	3-6	3-19	3
<i>Pneumocystis carinii</i>	4-11	5-10	1-8	15	



Μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου

Πρώιμη περίοδος (<1 μήνας)

- **Μείζων χειρουργική επέμβαση**
 - Λοιμώξεις αναστομών και χειρουργικού πεδίου
- **Νοσοκομειακές λοιμώξεις**
 - Πνευμονία
 - Λοιμώξεις από καθετήρες
- **Συχνότερα παθογόνα:**
 - Εξωκυττάρια βακτηρια (staphylococci, streptococci, enterococci, E. coli κλπ)
 - Μύκητες (Candida spp)- από αγγειακούς καθετήρες ή ουροκαθετήρες

Μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου

Ενδιάμεση περίοδος (1-6 μήνες)

- Δράση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων ☒ καταστολή T κυτταρικής ανοσίας:
- Αναζωπύρωση ιών (πχ ερπητοϊών)
 - CMV: σημαντικό πρόβλημα – μπορεί να σχετίζεται και με οργανοειδικά σχετιζόμενα με απόρριψη σύνδρομα: πχ σπειραματοπάθεια σε μεταμόσχευση νεφρού
- Λοιμώξεις από *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria spp*, μύκητες (*Aspergillus spp*, *Pneumocystis jirovecii*) και ενδοκυττάρια παράσιτα (*Toxoplasma gondii*) από τον δότη ή τον δέκτη.
- BK virus & JC virus

Μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου Όψιμη περίοδος (>6 μήνες)

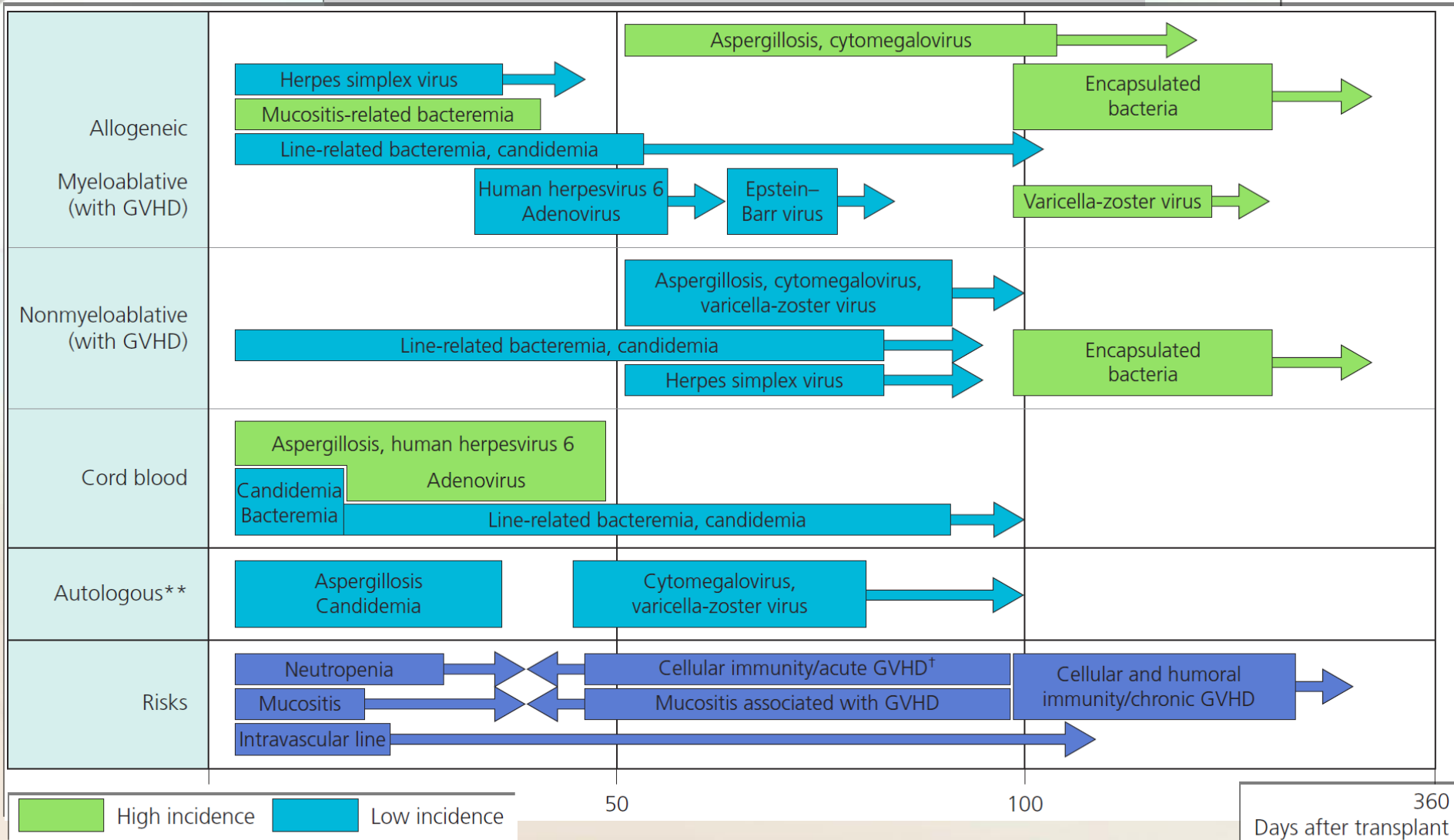
- Χρόνια καταστολή Τ κυτταρικής ανοσίας
- Λοιμώξεις παρόμοιες με της ενδιάμεσης περιόδου
 - *Listeria, Nocardia, Rhodococcus*
 - Ελονοσία, *Leishmania, Strongyloides*
 - Αναζωπύρωση φυματίωσης (συνήθως από τον δέκτη)
 - Μυκητιάσεις: *Cryptococcus neoformans, Aspergillus spp, Rhizopus*
- EBV associated lymphoproliferative disease (B λεμφοκύτταρα δέκτη)
- BK virus & JC virus

**Λοιμώξεις σε μεταμόσχευση αρχέγονων
αιμοποιητικών κυττάρων και μυελού των
οστών**

Λοιμώξεις σε ασθενείς με μεταμόσχευση μυελού

- **Επιπλέον καθοριστής κινδύνου λοιμώξεων**
 - Είδος και προέλευση μοσχεύματος: Αυτόλογη <Αλλογενής
 - Βαθμός HLA συμβατότητας δότη-δέκτη
 - Μυελοαφανιστική προετοιμασία
- **Διαφορές από τις μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων:**
 - Σημαντική ουδετεροπενία
 - Σημαντική βλεννογονίτιδα
 - Ανάπτυξη Graft vs Host Disease ☐βραδύτερη ανοσολογική επανασύσταση

Primary risk periods for infections after HSCT



Pre-transplant

Common bacteria (endogenous)

Staphylococci (skin)
Gram-negative bacilli (gut)

Viruses

HSV (reactivation)

Engraftment

Common bacteria (endogenous)

Streptococci (oral)
Staphylococci (skin)
Gram-negative bacilli (gut)
Clostridium difficile (gut)

Fungi

Candida spp. (mucosa)
Aspergillus spp. (airways)

Viruses

HSV (reactivation)
RSV

Early post-engraftment

Viruses

CMV (reactivation)
VZV (reactivation)
HHV-6
Adenovirus
RSV

Fungi

Aspergillus spp. (airways)
Pneumocystis jirovecii (airways)

Protozoa

Toxoplasma gondii

Late post-engraftment

Bacteria

(encapsulated)

Streptococcus pneumoniae
Staphylococcus aureus

Viruses

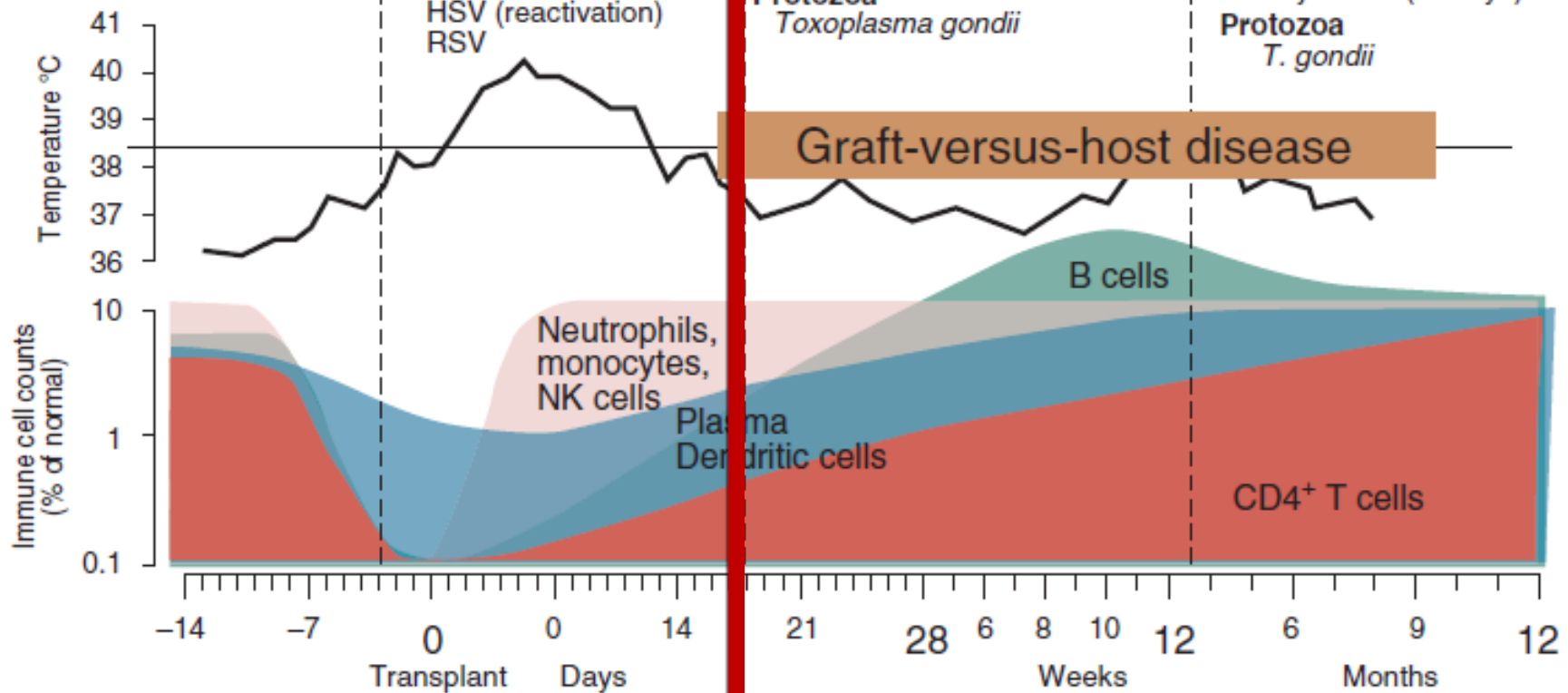
VZV (reactivation)
CMV (reactivation)
RSV

Fungi

P. jirovecii (airways)

Protozoa

T. gondii



Graft-versus-host disease

B cells

Neutrophils,
monocytes,
NK cells

Plasma
Dendritic cells

CD4⁺ T cells

-14

-7

0

0

14

21

28

6

8

10

12

6

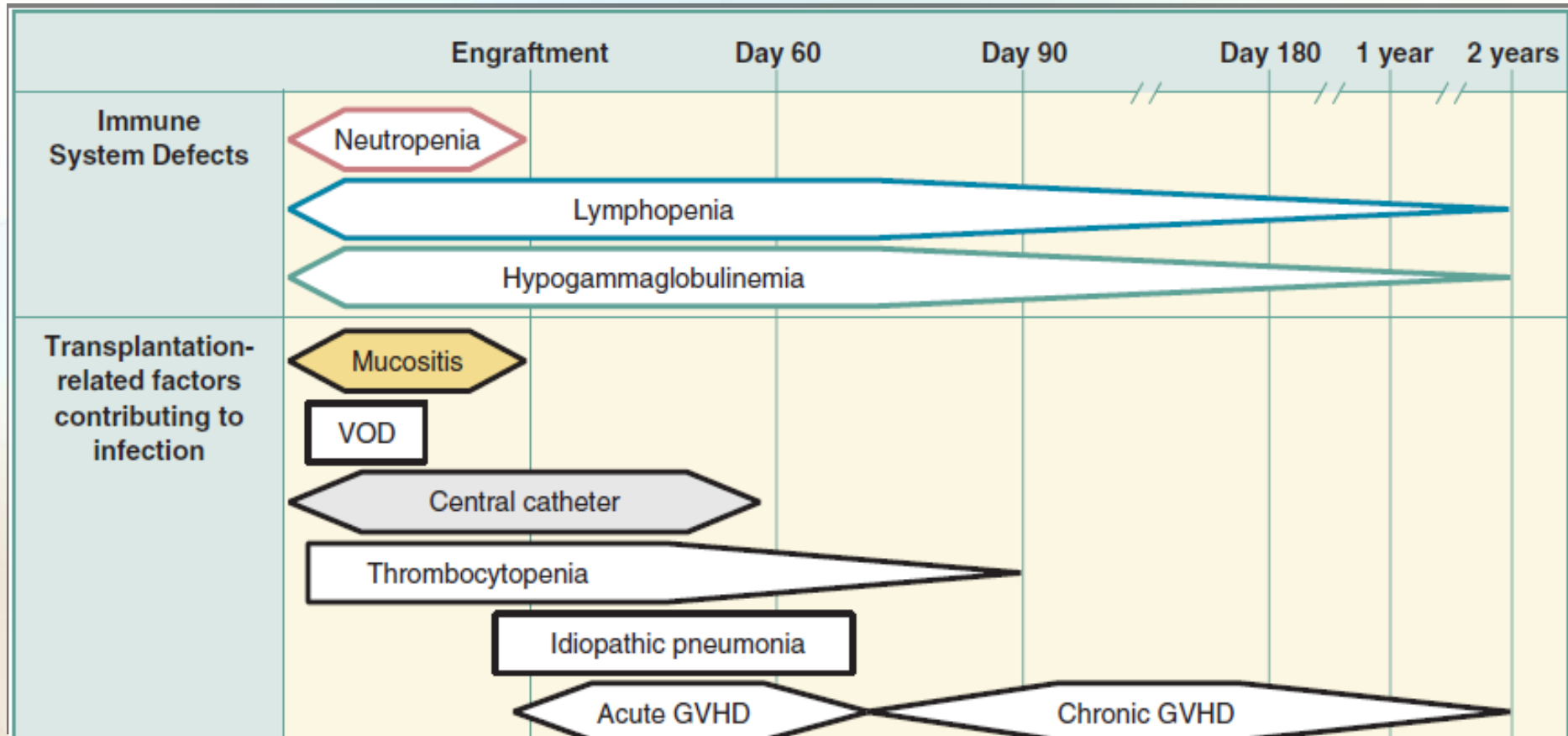
9

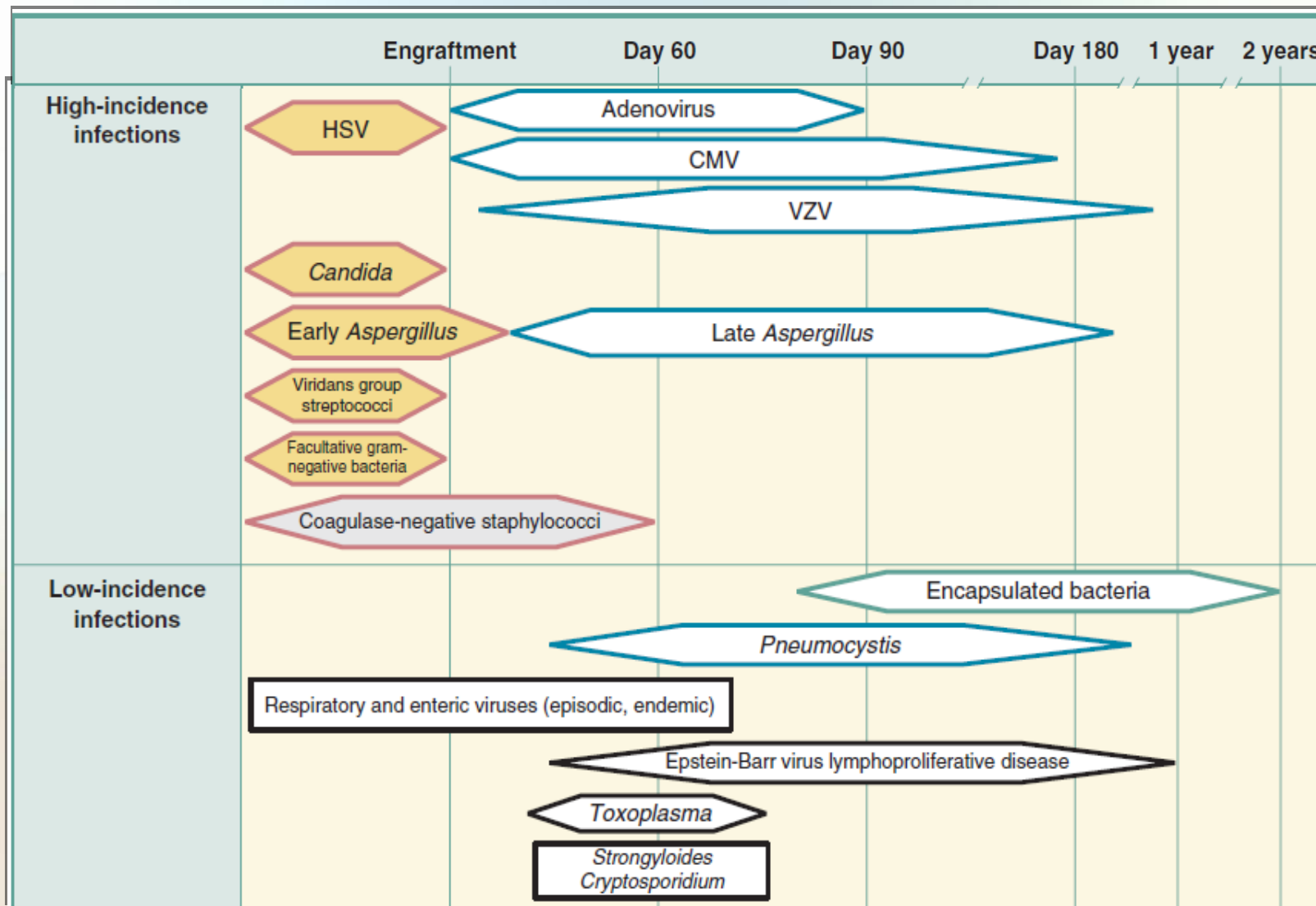
12

Transplant Days

Weeks

Months





Προφύλαξη από λοιμώξεις στη μεταμοσχευτική περίοδο

- **Care in high-efficiency particulate air (HEPA)–filtered, positive-air-pressure–sealed rooms, with strict hand hygiene**
- **Antibacterial prophylaxis with a fluoroquinolone (most patients)**
- **Antifungal prophylaxis with fluconazole or amphotericin B or voriconazole, posaconazole**
- **Acyclovir prophylaxis (herpes simplex–positive patients)**
- **Ganciclovir, IV immunoglobulin (IVIg), and CMV-negative blood products (CMV-seronegative patients)**
- ***Pneumocystis* prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole or pentamidine**
- **Prophylaxis of pneumococcal bacteremia with penicillin, erythromycin, or extended-spectrum fluoroquinolones (immunosuppressed GVHD patients)**
- **IVIg (patients with documented hypogammaglobulinemia)**
- **Gut decontamination with metronidazole or fluoroquinolones (acute GVHD)**
- **Hepatitis B virus (HBV) vaccine (all HBsAg-negative patients)**

Letermovir

- Letermovir (Prevymis) is an antiviral drug against CMV that was approved by the US Food & Drug Administration (FDA) in November 2017 for CMV prophylaxis in adult CMV-seropositive recipients of an allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT)
- Letermovir inhibits the CMV DNA terminase complex (pUL51, pUL56, and pUL89), which is required for viral DNA processing and packaging, by affecting the production of proper unit length genomes and interfering with virion maturation.

Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Θεραπευτικές επιλογές εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής

Συνδυασμός

Αντιψευδομοναδική β-λακτάμη* ± αμινογλυκοσίδη**

Μονοθεραπεία :

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

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

**Αμινογλυκοσίδη : αμικασίνη, γενταμικίνη

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 θνητότητα 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

Επιπολασμός και χαρακτηριστικά βακτηριαμίας από **ESBL enterobacteriaciae** σε ασθενείς με HSCT

	Οργανισμοί	% ESBL στο σύνολο των BSI	Θνητότητα ESBL BSI vs non-ESBL BSI
Guidol, Spain, 2006- 2008	<i>E.coli</i>	9% (1/11)	38% vs 7%
Ha, Korea 2010-2012	<i>E.coli</i>	44% (15/34)	14% vs 10%
Kim, Korea 2007-2008	<i>E.coli, K.pneumoniae</i>	38% (8/21)	15% vs 5%
Trecarichi, Italy, 2009-2012	<i>Enterobacteriaceae</i>	37% (98/265)	26% vs 5%*

Θνητότητα από CRE λοιμώξεις σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και HSCT

Table 2. Mortality rates after Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Infections in patients with hematologic malignancies and haematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients.

Ref.	Geographic Location	Patients (N)	CRE isolate(s)	Types of Infection	HSCT recipients (N)	Neutropenic patients (N)	Overall mortality rate	CRE-related mortality rate
57	Italy 13 centers	161	<i>K. pneumoniae</i>	Bacteremia	NR	NR	52% 30-day	NR
64	Italy 52 centers	112	<i>K. pneumoniae</i>	Bacteremia (99) Pneumonia only (12) Skin (1)	112	84	52% 30-day	54%
54	Italy 5 centers	89	<i>K. pneumoniae</i> KPC	NR	NR	70	40% 14-day	NR
56	New York City, USA 2 centers	43	Enterobacteriaceae	Bacteremia	15	43	53% 30-day	51%
104	Sao Paolo, Brazil	19	<i>K. pneumoniae</i> KPC	Bacteremia (15) UTI (2) Other (2)	1	8	63% 30-day	NR
61	Istanbul, Turkey	16	Enterobacteriaceae OXA-48-type	Bacteremia	NR	15	67% 28-day	NR
105	Cleveland, OH, USA	9	<i>K. pneumoniae</i>	Bacteremia	NR	6	33% 14-day	NR
98	Israel	8	<i>K. pneumoniae</i>	Bacteremia	5	7	50%	38%
106	Bethesda, MD, USA	6	<i>K. pneumoniae</i>	Bacteremia	4	NR	100%	67%

CRE σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και σε λήπτες HSCT

	Ασθενείς (HSCT)	Είδος Λοιμώξης	Οργανισμοί	Θνητότητα
Trecarichi, Italy	161 (26)	BSI	<i>K.pneumoniae</i>	52% (21 ημέρες)
Tofas, Greece	50	BSI	<i>K. pneumoniae</i>	50% (14 ημέρες)
Girmania, Italy	112 (112)	BSI, Pneumonia	<i>K.pneumoniae</i>	58% (90 ημέρες)
Satlin, USA	43 (18)	BSI	<i>K.pneumoniae</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , other	53% (30 ημέρες)

Λοιμώξεις σε σπληνεκτομηθέντες ασθενείς (συνυπάρχει;)

Μικροοργανισμός	Σχόλιο
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Συχνότερο, υψηλή θνητότητα
<i>Haemophilus influenzae</i>	Αυξημένος κίνδυνος – ειδικά στα παιδιά
<i>Neisseria meningitidis</i>	Πιθανώς αυξημένος κίνδυνος – τυπικά χαρακτηριστικά μηνιγγιτιδοκοκκαιμίας
<i>Salmonella</i> spp.	Αυξημένος κίνδυνος – ειδικά στη δρεπανοκυτταρική νόσο
<i>Carnocytophaga canimorsus</i>	Gram(-) ραβδίο που μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη μετά από δήγμα σκύλου
<i>Babesia microti</i>	Πρωτόζωο - Μετάδοση από ακάρεα ή μετάγγιση Μπορεί να προκαλέσει βαριά νόσο σε σπληνεκτομηθέντες ασθενείς
<i>Plasmodium</i> spp.	Σποραδικές αναφορές ενεργοποίησης λανθάνουσας ελονοσίας από πλασμώδια μη-falciparum

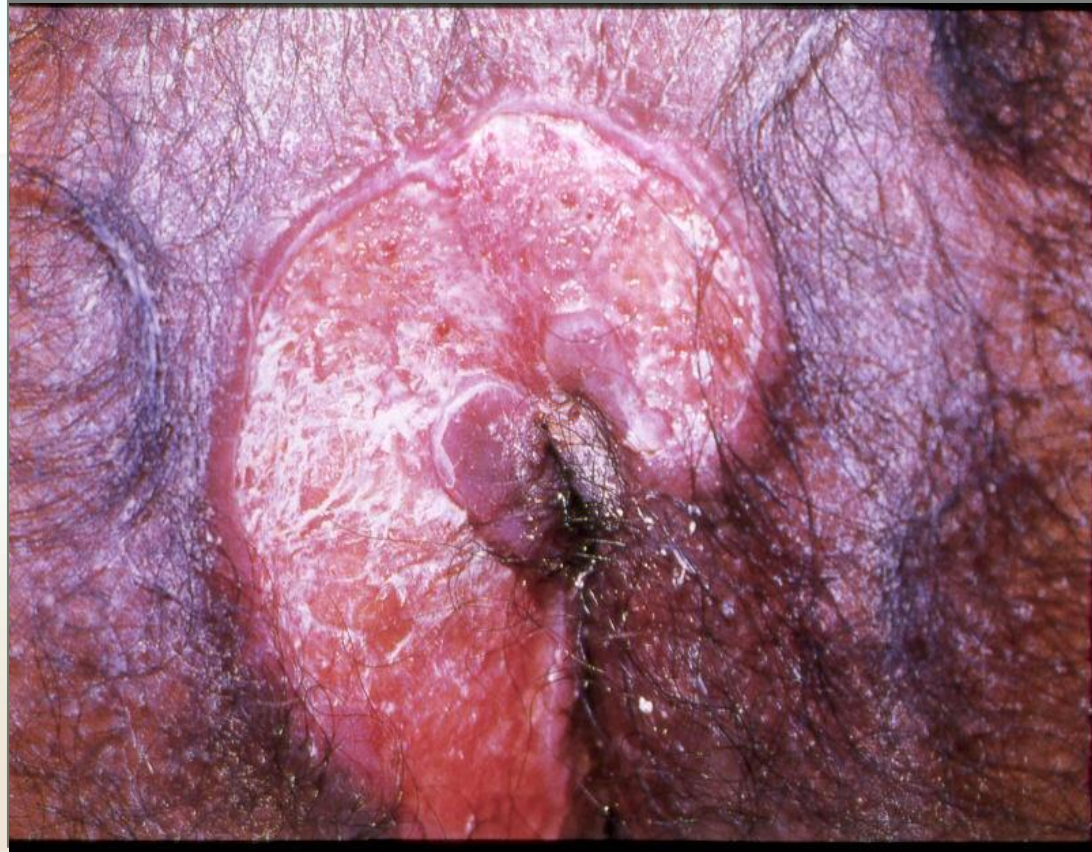
Λοιμώξεις σε ασθενείς υπό κορτικοστεροειδή (συνυπάρχων παράγοντας;)

- Μεγαλύτερος κίνδυνος λοίμωξης
 - Δόσεις >10-20 mg ημερησίως
 - Αθροιστική >700 mg
 - Υψηλές δόσεις: άμεσος κίνδυνος (επίδραση στη φαγοκυτταρική ικανότητα)
 - Το υποκείμενο νόσημα επηρεάζει σημαντικά τη συχνότητα των λοιμώξεων
- Σαφής κίνδυνος λοίμωξης:
 - *Pneumocystis jirovecii*, Έρπης ζωστήρ, Φυματίωση
- Λιγότερο καλά τεκμηριωμένος κίνδυνος λοίμωξης:
 - Ασπεργίλλωση, Μη φυματιώδη μύκοβακτηρίδια, Κρυπτοκόκκωση

Φυσική Εξέταση

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>

Κλινικά ευρήματα	Μικροοργανισμοί
Μαύρες εσχάρες στην υπερώα, στους ρώθωνες, στο ρινικό διάφραγμα	<i>Mucorales, Aspergillus flavus</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 – αερόβια και αναερόβια
Ερυθρότητα στο σημείο φλεβικής πρόσβασης	<i>CNS, Corynebacterium JK, Bacillus cereus</i>



Perirectal ulcer of CMV etiology



Miliary tuberculosis of the skin

Cryptococcus neoformans
υπεργερμένες δερματικές βλάβες



Image Courtesy of M. McGinnis
Copyright © 2000 Doctorfungus Corporation

Skin lesions due to *Fusarium* sp.

Ecthyma gangrenosum



Multiple, painful βλάβες



“Target” lesions





Νοκαρδίωση



Έρπης Ζωστήρ

- Πολλαπλά δερμοτόμια



- Υποψία για διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας

S. pneumoniae, N.meningitidis, H.influenzae



Gangrene in a bacteremic splenectomized patient

Gangrenous toes developed secondary to prolonged hypotension and tissue ischemia in this patient with pneumococcal bacteremia and septic shock. A splenectomy had been performed years earlier for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. Courtesy of Charles V Sanders, MD. Reproduced with permission from *The Skin and Infection: A Color Atlas and Text*. Sanders, CV, Nesbitt, LT Jr (Eds) Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore 1995.

Μη Επεμβατικές Διαγνωστικές Εξετάσεις

- Ρινικές και φαρυγγικές εκκρίσεις
- Εξέταση πτυέλων
- Καλλιέργειες
- Ανίχνευση αντιγόνων
- Ανίχνευση DNA

Ιδιαιτερότητες σε ουδετεροπενία

- **Πτύελα:** σε ουδετεροπενικούς ασθενείς δεν λαμβάνεται υπόψη το κριτήριο καταλληλότητας των πτυέλων ως προς τα πυοσφαίρια (πχ >25 κοπ)
 - Τα πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα πρέπει να είναι <10 κοπ
 - ΕΝΗΜΕΡΩΣΤΕ ΤΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ώστε να μην απορριφθεί το δείγμα
- **Ούρα:** η πυουρία μπορεί να είναι ελάχιστη ή και απύουσα σε ασθενείς με ουδετεροπενία και λοίμωξη ουροποιητικού
- **ENY:** μπορεί να απουσιάζει η πλειοκυττάρωση σε ασθενείς με μηνιγγίτιδα
- **Δερματικές βλάβες:** καλλιέργεια δείγματος από αναρρόφηση ή βιοψία για βακτήρια και μύκητες
 - Φυσαλλιδώδεις βλάβες: PCR για ερπητοϊούς

Παθογόνα Αίτια Πνευμονίας Σύμφωνα με την Ακτινολογική Εικόνα και την Εισβολή της Νόσου

CXR	Εισβολή	
	Οξεία	Υποξεία-Χρόνια
Πύκνωση	Βακτήρια Πνευμονική εμβολή Αιμορραγία Πνευμονικό οίδημα	Μύκητες Νοκάρδια Μυκοβακτηρίδια Κακοήθη νοσήματα

Παθογόνα Αίτια Πνευμονίας Σύμφωνα με την Ακτινολογική Εικόνα και την Εισβολή της Νόσου

CXR	Εισβολή	
	Οξεία	Υποξεία-Χρόνια
Οζώδεις σκιάσεις	VZV Aspergillus	Μύκητες Νοκάρδια Μυκοβακτηρίδια Κακοήθη νοσήματα

Παθογόνα Αίτια Πνευμονίας Σύμφωνα με την Ακτινολογική Εικόνα και την Εισβολή της Νόσου

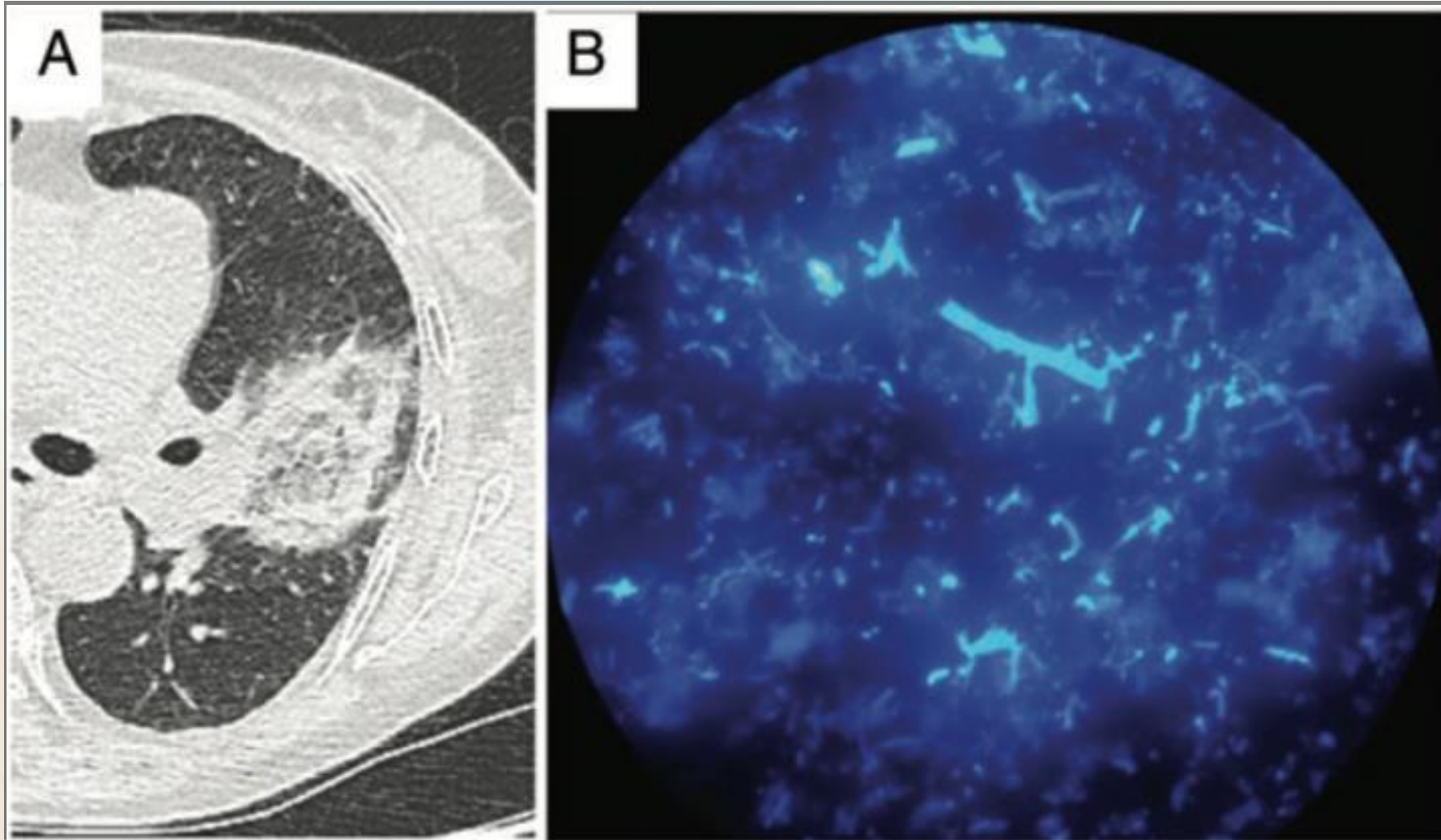
CXR	Εισβολή	
	Οξεία	Υποξεία-Χρόνια
Διάμεσα στοιχεία	CMV PCP Πνευμονικό οίδημα	Ιοί PCP Ακτινοβολία Φάρμακα

Εμπύρετη ουδετεροπενία και διαγνωστική προσέγγιση : η αξία της HRCT

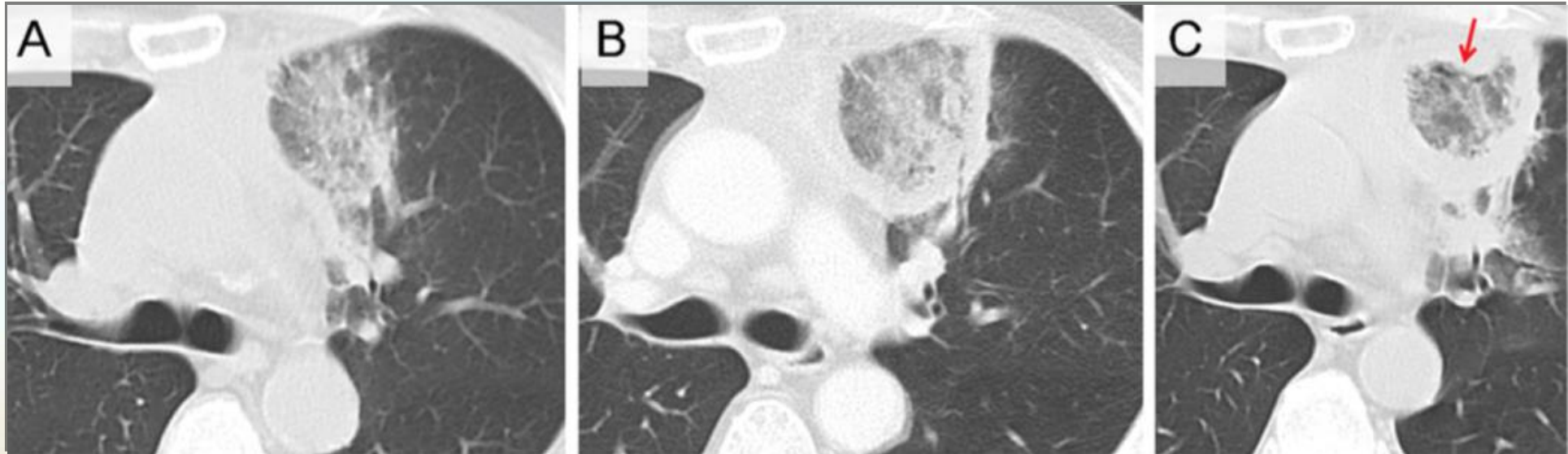


Σημείο της άλω στο 96% την ημέρα 0, την 7^η ημέρα 22%, σημείο μηνίσκου 63% την 14 ημέρα.

Reverse Halo Sign (σημείο ανάστροφης άλω) : Μουκορρμύκωση



Reverse Halo Sign



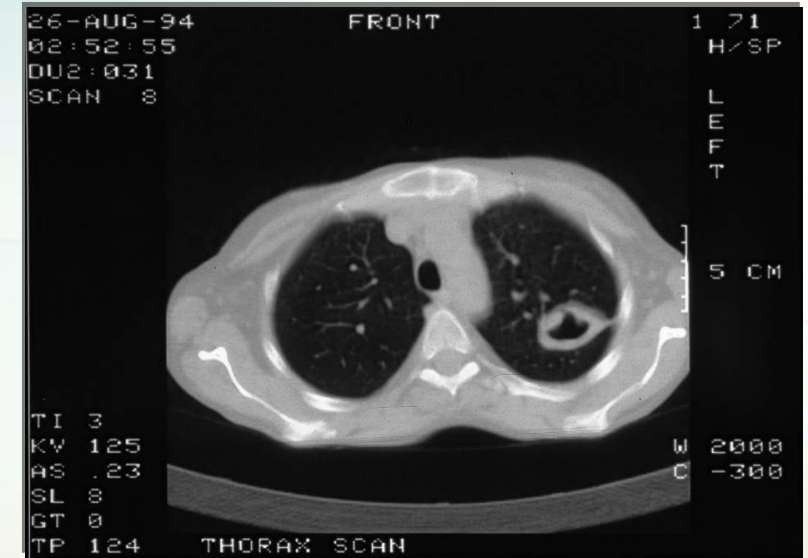
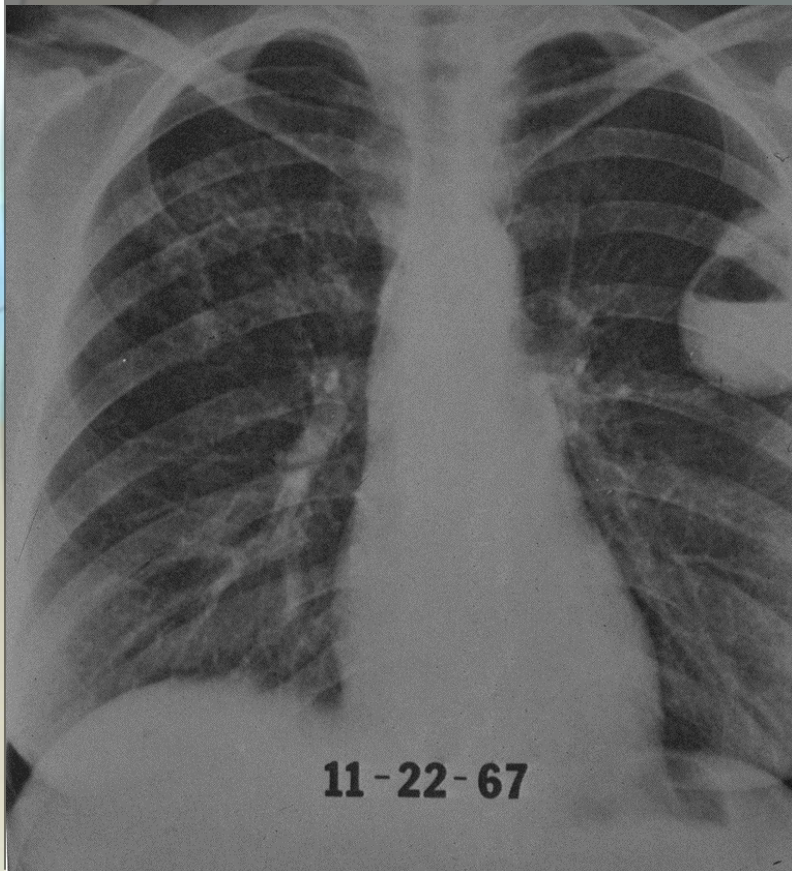
- A. Ground-glass opacity
- B. 10 μέρες αργότερα: RHS
- C. 10 μέρες αργότερα: RHS και μικρός μηνοειδής σχηματισμός

Pulmonary fusariosis

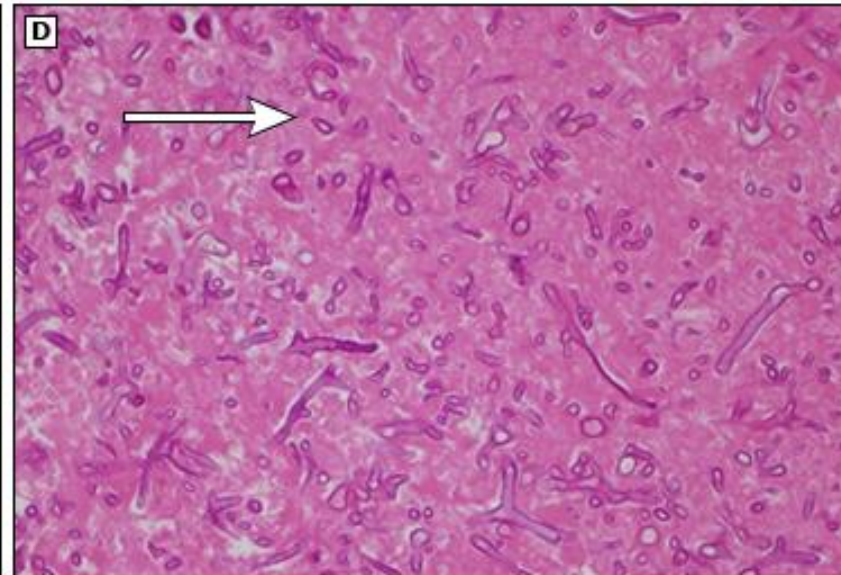
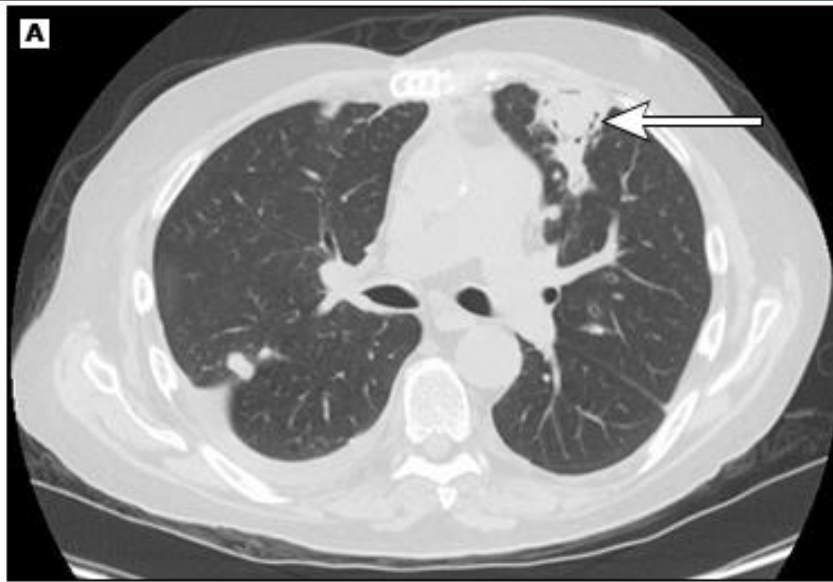


Right upper lobe mass with interval development of peripheral cavitation (*arrow*) or **air-crescent** sign.

Pulmonary cryptococcosis- cavitating nodule

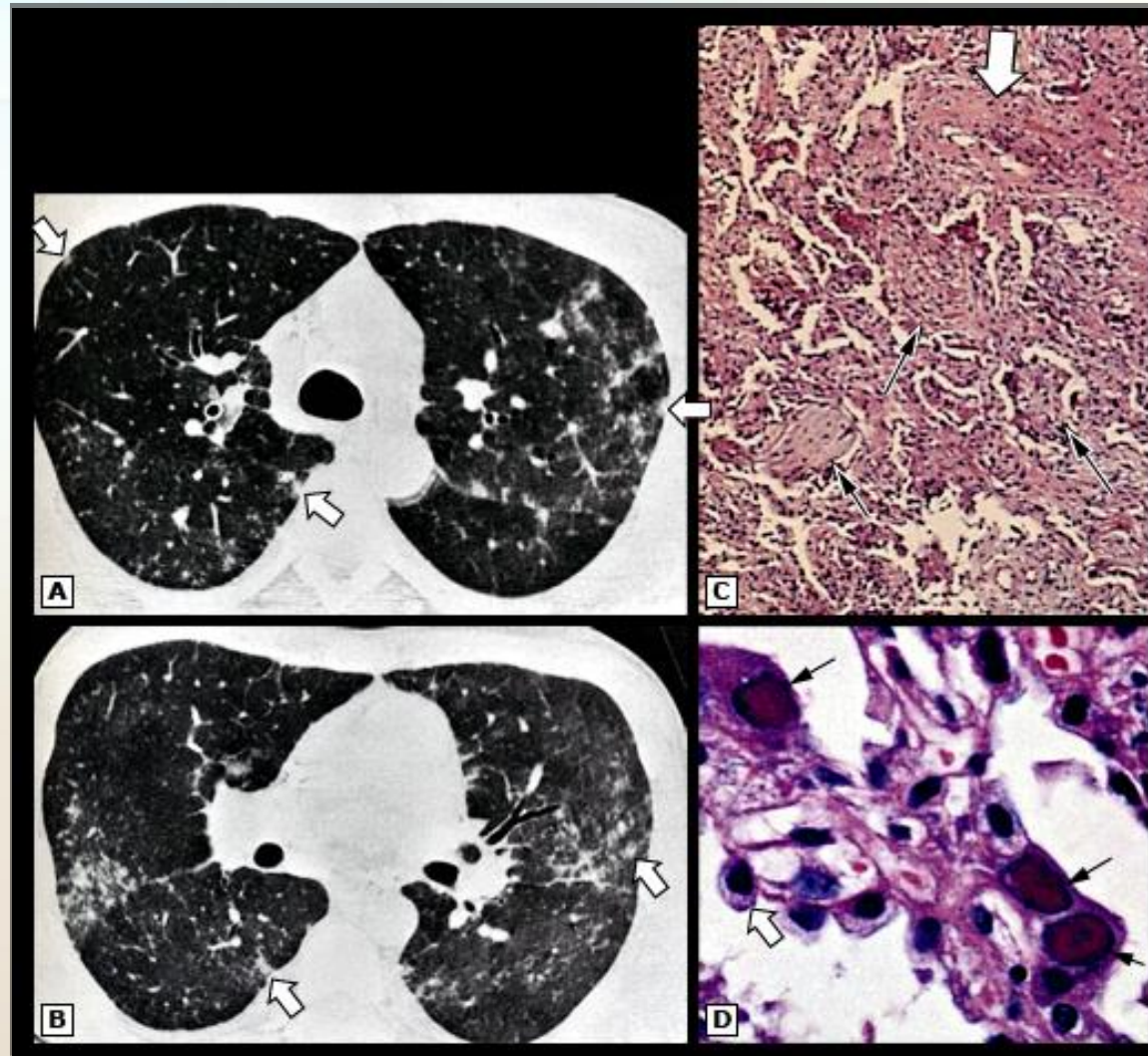


Breakthrough μυκορρύκωση σε ασθενή που λάμβανε
βορικοναζόλη για λοίμωξη από *Aspergillus flavus* (μεταμόσχευση
καρδιάς)



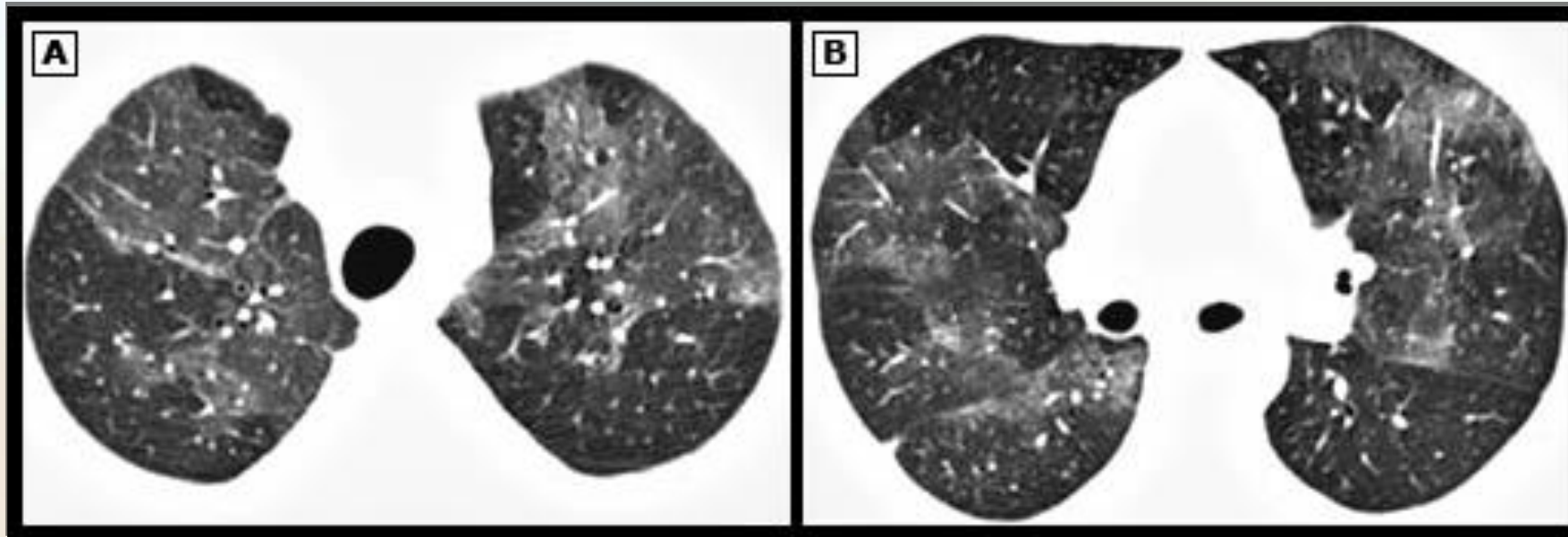
CMV πνευμονία σε ασθενή 28 ετών με ΟΜΛ

Εικόνα θαμβής
υάλου και
μικρά οζίδια

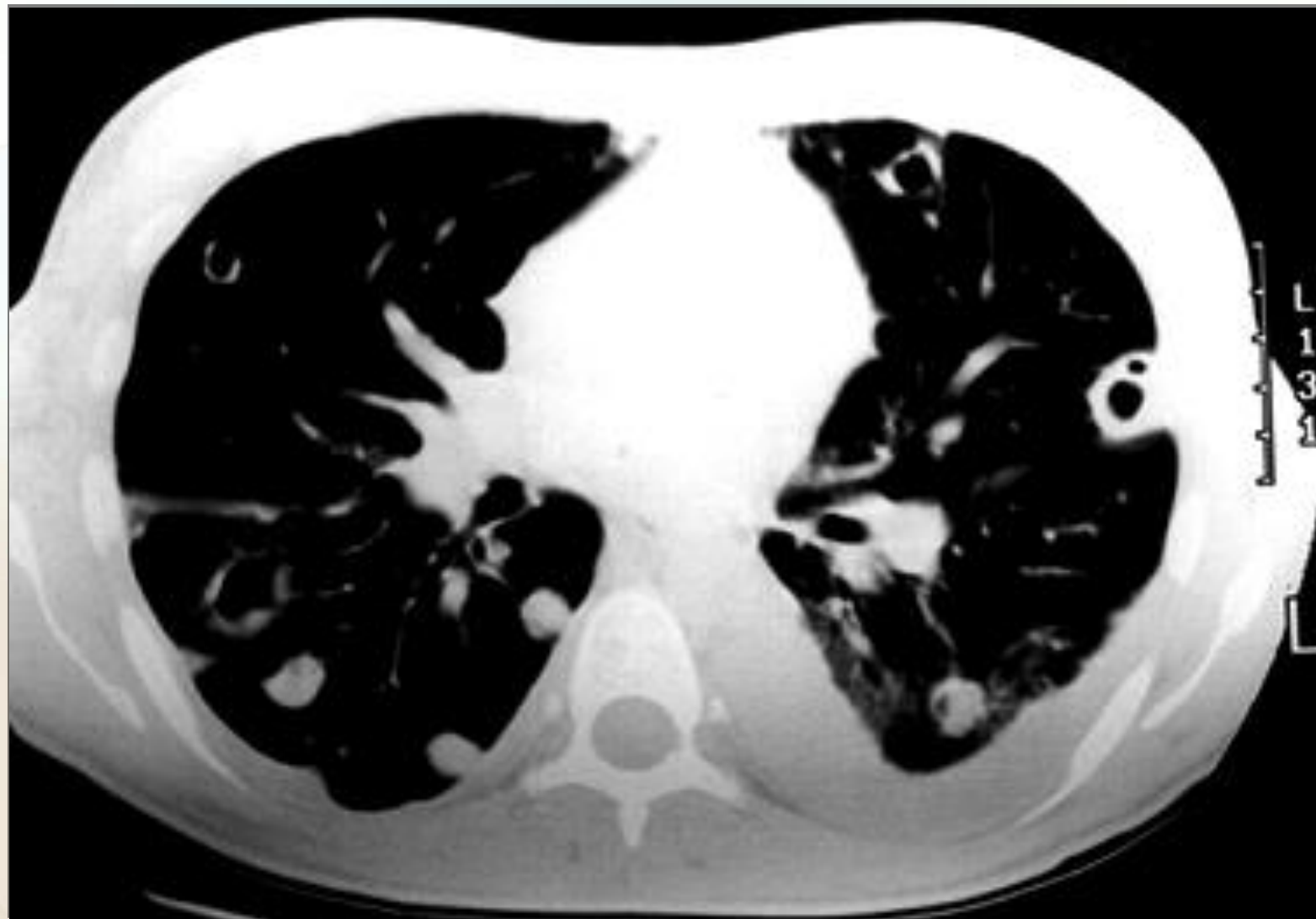


CMV πνευμονία σε ανοσοκατεσταλμένο ασθενή

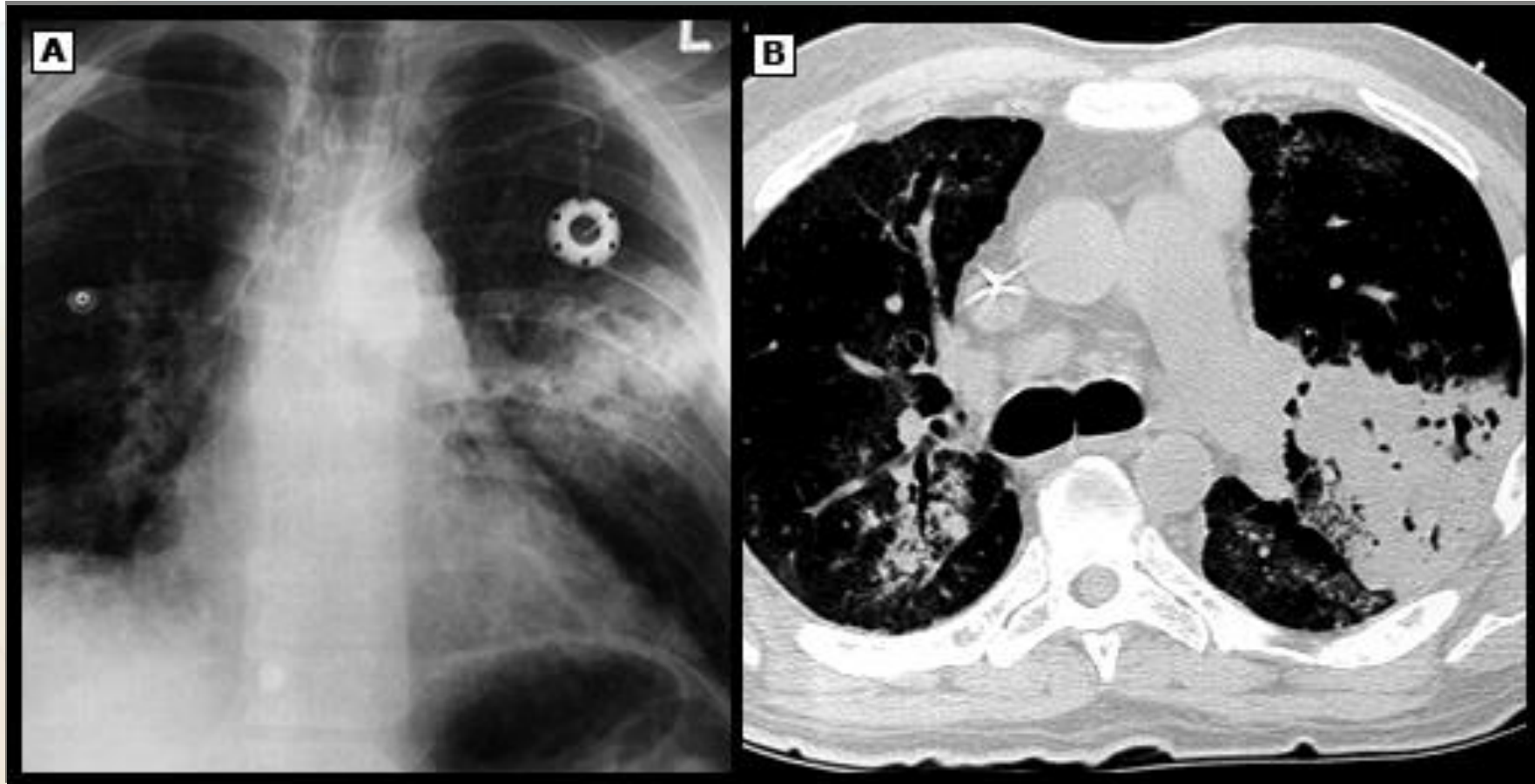
Εικόνα «θαμβής υάλου»



Staph. aureus πολλαπλά αποστήματα



Nocardia asteroides σε μεταμόσχευση
για ΟΜΛ

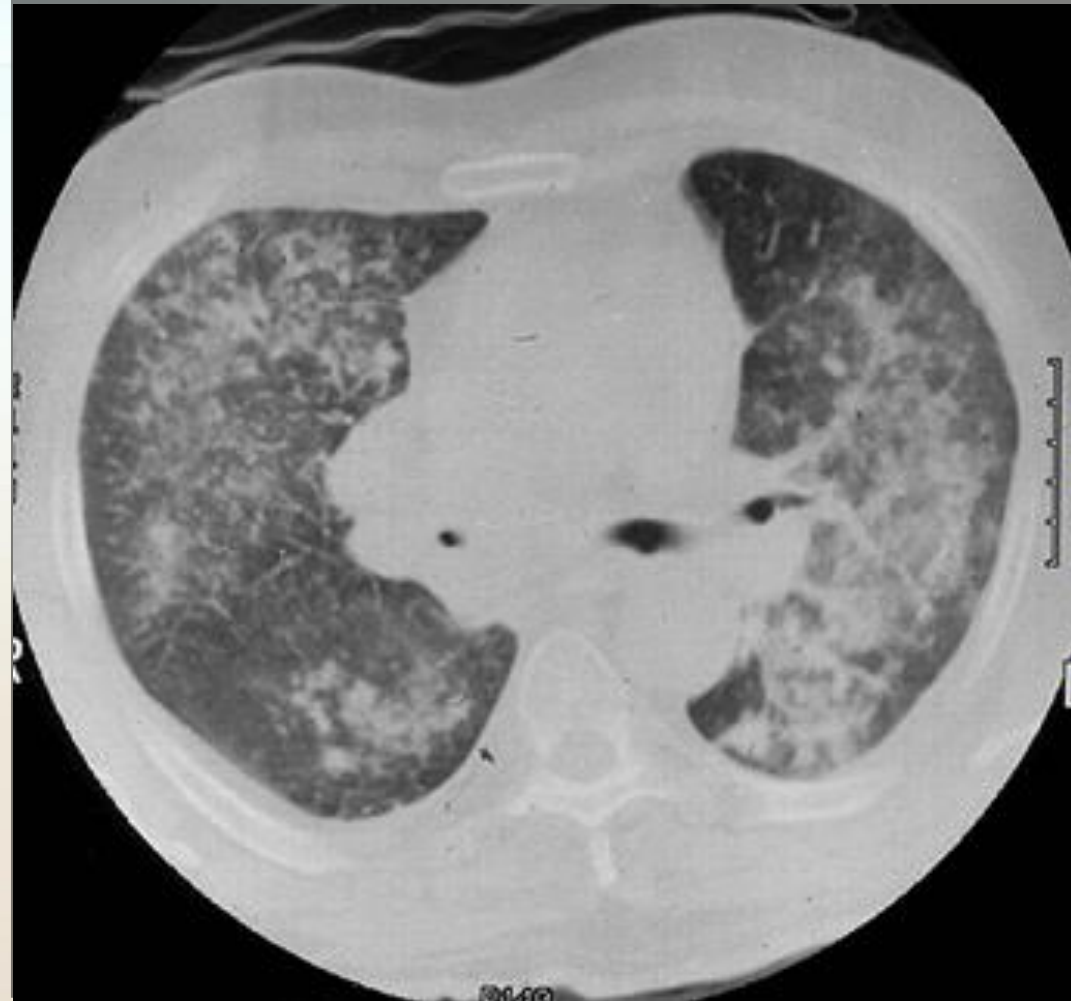


Aspergillus fumigatus σε μεταμόσχευση
ήπατος



CMV and PCP: 6 μήνες μετά από μεταμόσχευση ήπατος

Διάμεσα
στοιχεία ΚΑΙ
πυκνώσεις



Διάμεση πνευμονία με δικτυοζώδη διηθήματα



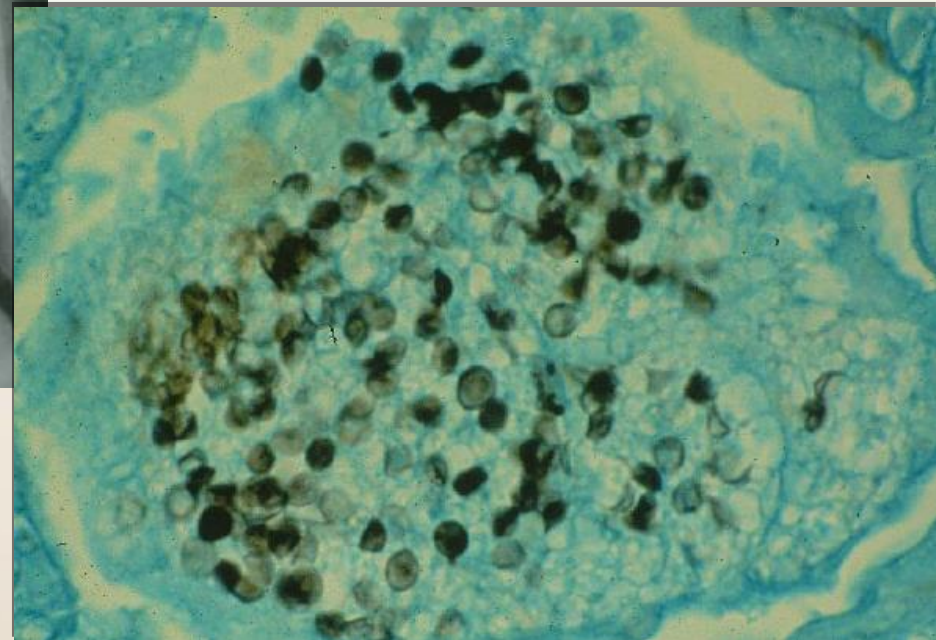
ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

- CT
- κ/α πτυέλων,
- BAL (βακτήρια, ιοί, νοκάρδια, μύκητες, B.Koch, PCR B.Koch)
ανοσοφθορισμός για PCP
- CT-βιοψία σε όζο
- παρακέντηση πλευριτικής συλλογής
- CMV DNA PCR, αντιγόνο Legionella στα ούρα, Ag *Cryptococcus*, serum Galactomannan, 1,3-β-D glucan

ΠΙΘΑΝΑ ΑΙΤΙΑ

- Κοινότητας: πνευμονιόκκος, αιμόφιλος, *Legionella*, *Moraxella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, ιοί
- Νοσοκομειακή: *E.coli*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter spp*
- Ευκαιριακά παθογόνα: PCP, aspergillus, *Cryptococcus*, ιοί (CMV, HSV, VZV, αδενοιοί), TB, άλλα μυκοβακτηρίδια, νοκαρδια, τοξοπλάσμωση, *Strongyloides stercoralis*
- Μη λοιμώδη: πνευμονίτιδα από sirolimus

PCP



Επεμβατικές Διαγνωστικές Εξετάσεις

- **Βρογχοσκόπηση**
 - BAL
 - Διαβρογχική βιοψία
- **Διαδερμική κατευθυνόμενη βιοψία FNA**
- **Ανοικτή βιοψία πνεύμονος**
 - Θωρακοτομή
 - VATS

Σας ευχαριστώ πολύ!