

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΜΕΝΟΥΣ

Ελένη Μπελεσιώτου

Ιατρός - Κλινικός Μικροβιολόγος - Βιοπαθολόγος

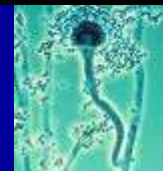
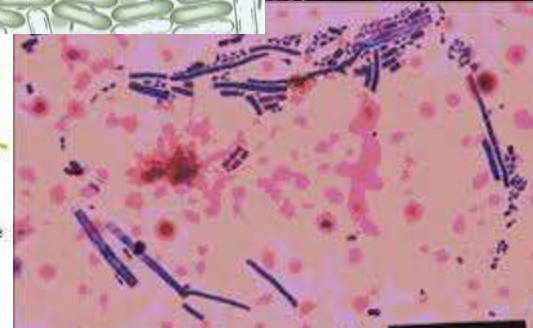
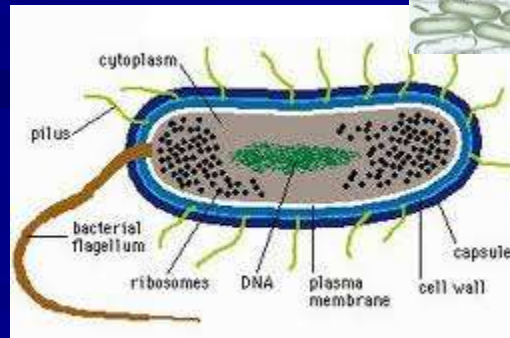
Διευθύντρια

Νοσοκομείο Ευαγγελισμός

Λοίμωξη:

Αποτέλεσμα αρνητικού ισοζυγίου ανάμεσα στην λοιμογόνο δύναμη των μικροοργανισμών που εισβάλλουν στον ανθρώπινο οργανισμό και στο ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου

Μπορεί να προκληθεί από οποιοδήποτε είδος μικροοργανισμού (βακτήρια, μύκητες, ιούς, παράσιτα)



*Ο ανοσοκατασταλαμένος οργανισμός είναι ιδιαιτέρως ευάλωτος σε
λοιμώξεις
όταν ανεπαρκούν οι αμυντικοί μηχανισμοί
με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων
ακόμη και από είδη μικροοργανισμών
που είναι χαμηλής λοιμογόνου δράσης σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς*



- *Η έγκαιρη και πρώιμη διάγνωση μιας ευκαιριακής λοίμωξης αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπευτικής αγωγής στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς*
- *όμως για να είναι επιτυχής πρέπει να βασίζεται στον **μικροβιολογικά τεκμηριωμένο υπεύθυνο παράγοντα***
- *αλλά συχνά καθυστερεί*
διότι η απουσία ή η αλλοίωση της ανοσοαπόκρισης τροποποιεί την κλινική εικόνα
- *επειδή απουσιάζουν τα συνήθη συμπτώματα της λοίμωξης*
λόγω της ανεπάρκειας της ανοσολογικής απάντησης
- *Η **ταχεία έναρξη θεραπευτικής αγωγής** είναι σημαντική*
διότι η λοίμωξη σε ανοσοκατασταλμένα άτομα είναι συχνά θανατηφόρα



Η ανεπάρκεια του αμυντικού συστήματος του οργανισμού οφείλεται σε:

1. διαταραχή του αριθμού ή/και της λειτουργικότητας των ουδετεροφίλων

από την υποκείμενη νόσο

την χημειοθεραπεία

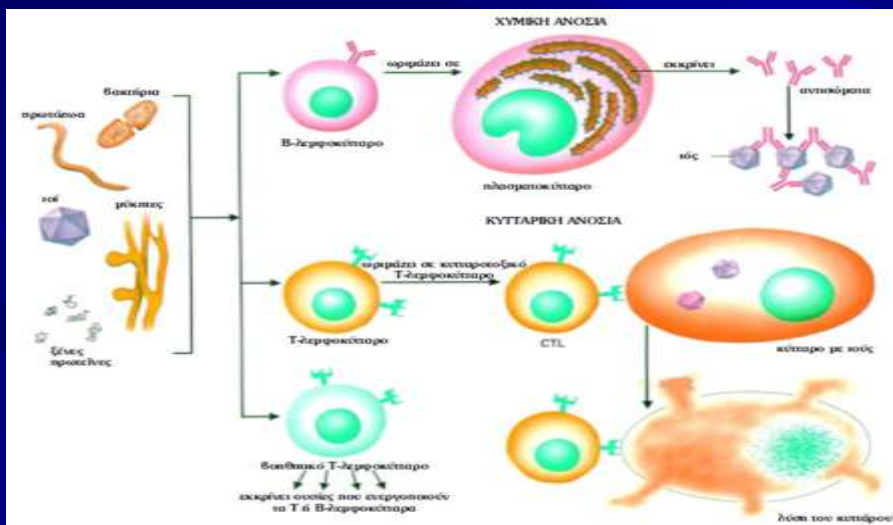
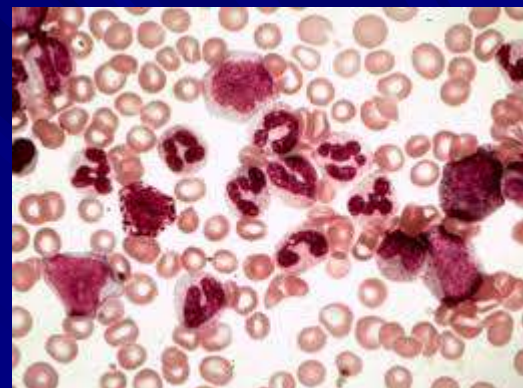
την ακτινοβολία

2. διαταραχή της χυμικής ανοσίας

πολλαπλούν μυέλωμα

χρόνια λεμφογενής λευχαιμία

μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΚ)



Η ανεπάρκεια του αμυντικού συστήματος του οργανισμού οφείλεται σε:

3. διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας

λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα

ΜΑΚ

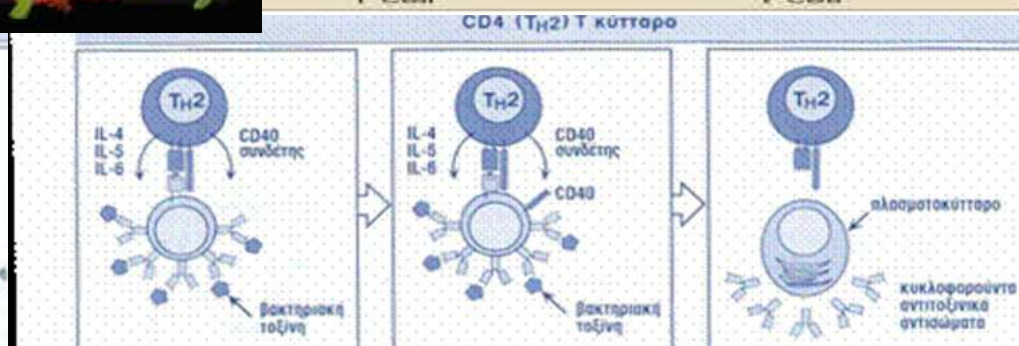
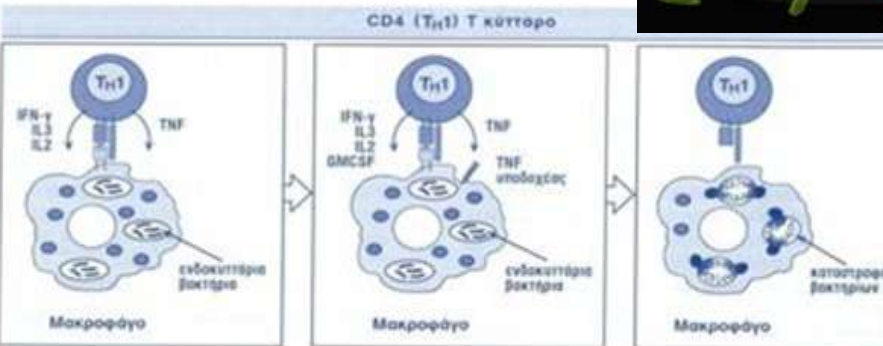
χημειοθεραπεία

4. διαταραχή των μηχανικών φραγμών

δέρματος και βλεννογόνων

αιμορραγική διάθεση, αγγειακοί καθετήρες, βλεννογονίτιδα

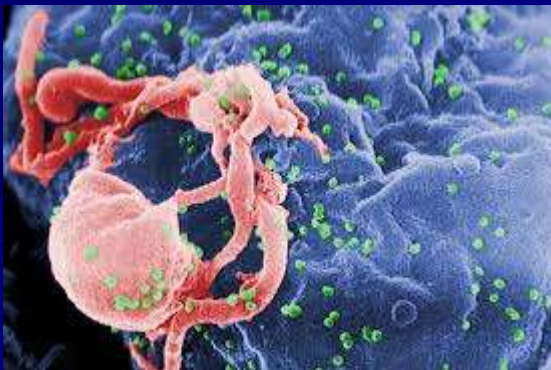
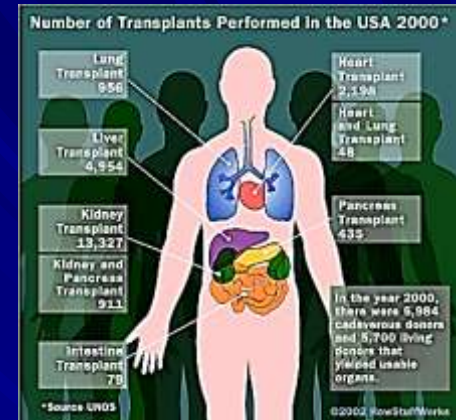
στοματικά έλκη, διαταραχή της φυσιολογικής χλωρίδας



Το υπόστρωμα και οι κύριοι προδιαθεσικοί παράγοντες για λοιμώξεις

και ιδίως ευκαιριακές αποτελείται από

- ❖ ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες
- ❖ συμπαγείς όγκους
- ❖ μεταμόσχευση
- ❖ λήπτες αιμοποιητικών κυττάρων
- ❖ ασθενείς υπό ανοσοκατασταλτική θεραπευτική αγωγή
- ❖ θεραπευτική αγωγή για αυτοάνοσα και ρευματικά νοσήματα
- ❖ HIV/AIDS (Human immunodeficiency syndrome/acquired immunodeficiency syndrome)
- ❖ κληρονομικά νοσήματα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα (συγγενής αγαμμασφαιριναιμία ή συγγενής ανεπάρκεια IgA)



Ήπια έως μερική ανοσοκαταστολή

- Ηλικιωμένοι
- Υποσιτισμός
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Ουραιμία
- Νεοπλασία

Βαριά ανοσοκαταστολή

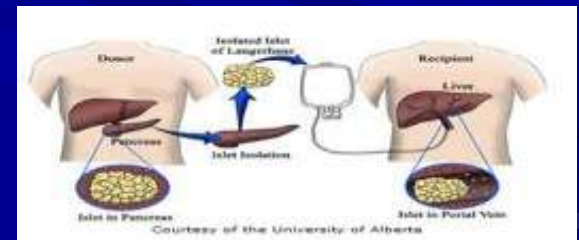
Χορήγηση υψηλών δόσεων χημειοθεραπευτικών ή ανοσοκατασταλτικών που συνοδεύεται από ουδετεροπενία

Μεταμόσχευση

Ασθενείς με AIDS

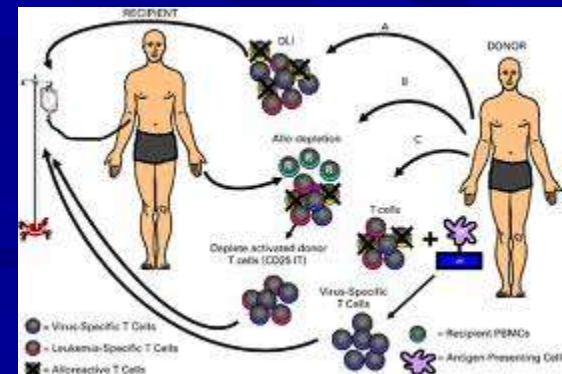
$CD_4 < 200 \text{ cells/mm}^3$

(υγιείς άνδρες CD_4 : 400-1200 λεμφοκύτταρα/ mm^3 αίματος, γυναίκες 500-1500 κύτταρα/ mm^3)



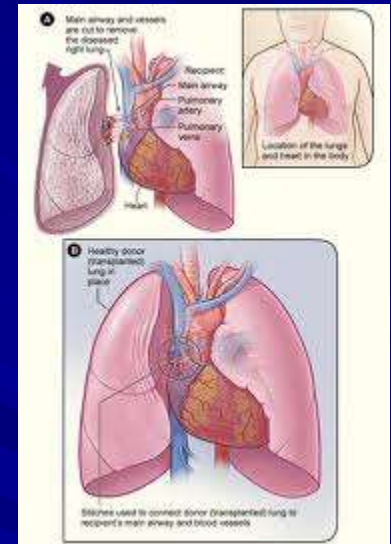
Το φάσμα των **ανοσοκατασταλμένων ασθενών** έχει διευρυνθεί λόγω της **μακρότερης επιβίωσης**

- των μεταμοσχευμένων ασθενών (συμπαγών οργάνων, αιμοποιητικών κυττάρων)
- ή ασθενών με συγγενείς ανοσολογικές ανεπάρκειες
- ή με αυτοάνοσες διαταραχές
- ή με HIV/AIDS



Ορισμένες ομάδες ανοσοκατασταλμένων ασθενών είναι περισσότερο ευάλωτες σε λοιμώξεις:

- ασθενείς με λευχαιμία, λέμφωμα, μεταστατικό καρκίνο
- λήπτες αιμοποιητικών κυττάρων (hematopoietic cell transplant : HCT)
- και υπό αλλογενή μεταμόσχευση HCT λήπτες με απόρριψη μοσχεύματος (graft-versus-host disease GVHD)
- λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό (CMV)
- ή από γνωστό αποικισμό με μύκητες
- ή άλλους πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς
- ασθενείς με απόλυτη ουδετεροπενία (<500/microL)
- και ιδίως 100/microL
- ή ταχεία μείωση ουδετεροφίλων
- ή αναμενόμενη μείωση <100/microL
- ασθενείς υπό θεραπεία με υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών
- ή πρόσφατη χορήγηση ανοσοκαταστολής (μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων)

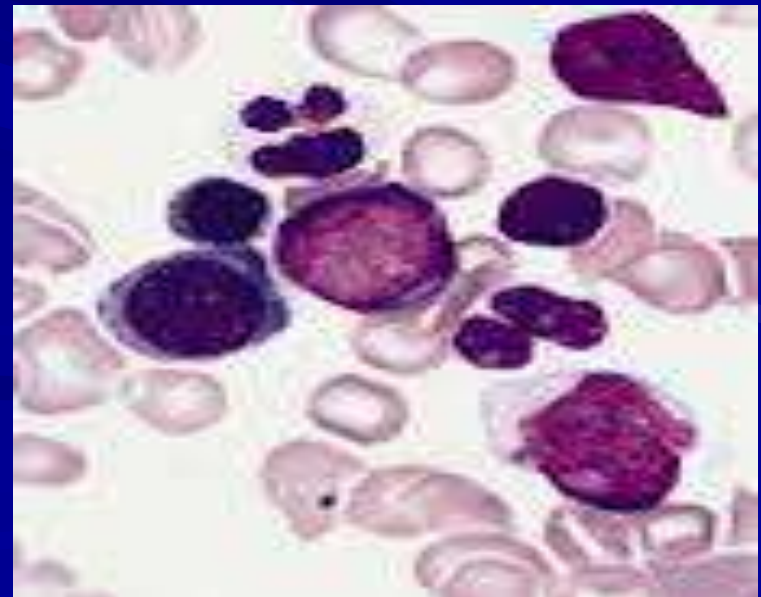


Ο **πυρετός** μπορεί να είναι η **μόνη** εκδήλωση σοβαρής λοίμωξης στον ανοσοκατασταλμένο ασθενή

- απαιτεί άμεση εκτίμηση
- εργαστηριακή τεκμηρίωση (προσοχή για αερόβια ή αναερόβια
- ή ευκαιριακά παθογόνα μικρόβια ή μύκητες
- μυκοβακτηρίδια, ιούς ή παράσιτα
- ή σπανίως απομονωθέντες μικροοργανισμούς)

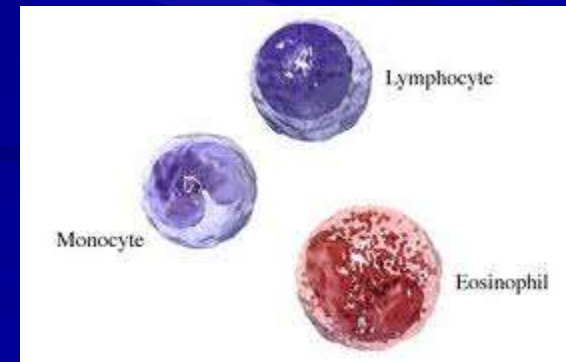
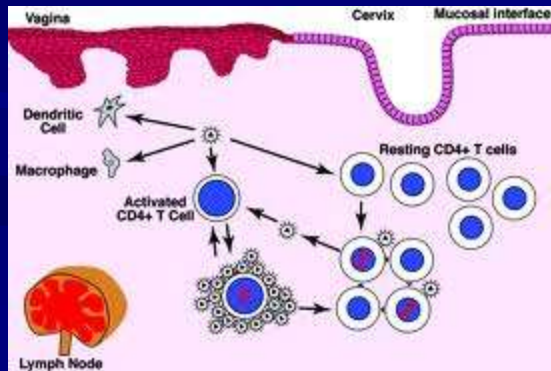
Ο κίνδυνος εμφάνισης λοιμώξεων στους ουδετεροπενικούς ασθενείς

- εξαρτάται από τον αριθμό των ουδετεροφίλων
- τη διάρκεια της ουδετεροπενίας
- και την ταχύτητα εγκατάστασής της



- η διάρκεια της ουδετεροπενίας είναι η βασική παράμετρος υπολογισμού του κινδύνου εμφάνισης ευκαιριακών λοιμώξεων κυρίως στις λοιμώξεις από Ασπέργιλλο

Η εμπύρετη ουδετεροπενία είναι επείγουσα κατάσταση που αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα και έγκυρα έχει υψηλή θνητότητα (αν το υποκείμενο νόσημα είναι οξεία αιματολογική κακοήθεια: θνητότητα >70%)



■ **ουδετεροπενία:**

απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων *neutrophil count (ANC) <1500/microL*

■ **$ANC = WBC \text{ (cells/microL)} \times \% \text{ (PMNs + bands)} \div 100$**

(WBC:white blood cell count , PMNs: polymorphonuclear cells,

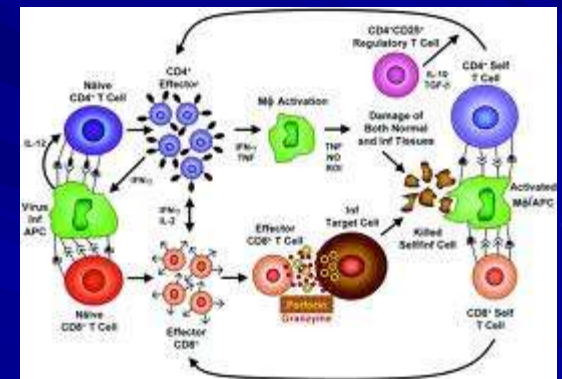
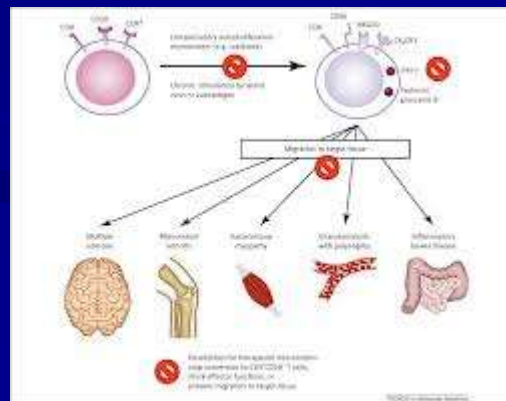
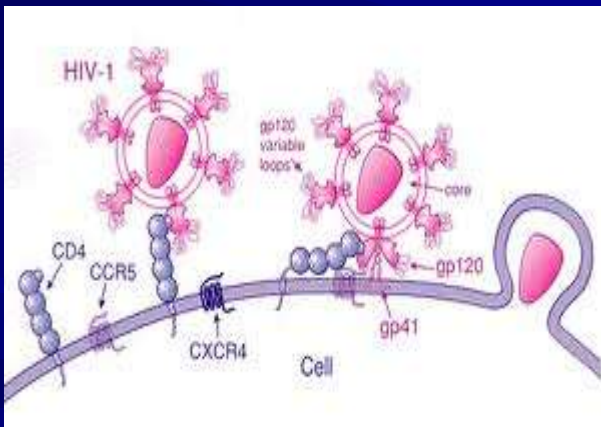
δεν περιλαμβάνονται τα ουδετερόφιλα μεταμυελοκύτταρα και οι άωρες μορφές)

■ Ο κίνδυνος αυξάνει αν $ANC < 1000/microL$

■ **Λευκοπενία - ουδετεροπενία: χαμηλά WBC**

■ **Κοκκιοκυτταροπενία: χαμηλά ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, βασιίφιλα**

■ **Ακοκκιοκυτταροπενία: $ANC < 500/microL$**



Στον **HIV** θετικό ασθενή

Ο κίνδυνος εμφάνισης των **ευκαιριακών λοιμώξεων** καθορίζεται από τον αριθμό των κυκλοφορούντων **CD₄ λεμφοκυττάρων**

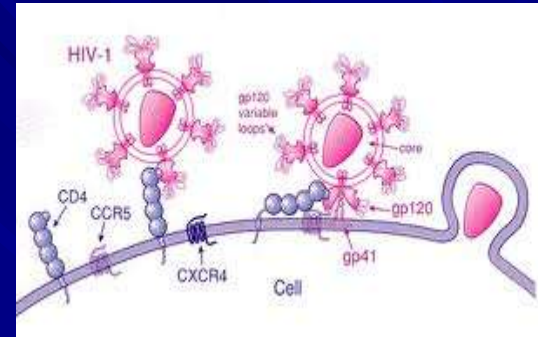
Η αύξηση των CD₄ λεμφοκυττάρων με τη χορήγηση κατάλληλης αντιρετροϊκής αγωγής (*highly active antiretroviral therapy* **HAART**)

οδηγεί σε μείωση του κινδύνου συγκεκριμένων ευκαιριακών λοιμώξεων

Όμως κατά την έναρξη της HAART η κλινική εικόνα του ασθενή μπορεί να επιδεινωθεί:

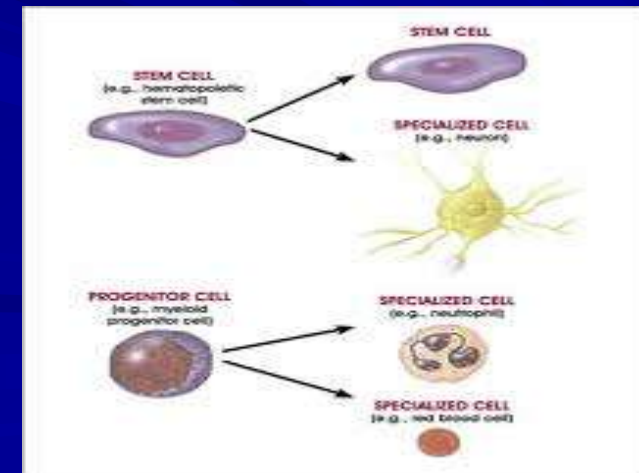
σύνδρομο ανασύνταξης του ανοσοποιητικού (*immune reconstitution syndrome*)

αλλά αυτό δεν πρέπει να θεωρηθεί λανθασμένα ως αποτυχία της αγωγής



Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ουδετεροπενία:

- ❖ λοίμωξη των αιμοποιητικών κυττάρων
- ❖ ή των ενδοθηλιακών κυττάρων
- ❖ αυξημένη προσκόλληση των ουδετεροφίλων στο ενδοθήλιο
- ❖ παραγωγή αντιουδετεροφιλικών αντισωμάτων
- ❖ αναστολή χρησιμοποίησης των ουδετεροφίλων στο σημείο της φλεγμονής σε υπερσπληνισμό
- ❖ χορηγούμενα θεραπευτικά γι αυτές τις λοιμώξεις φάρμακα προκαλούν ουδετεροπενία



Λοίμωξη στον ανοσοκατασταλαμένο ασθενή:

- Επισταμένη **καταγραφή παραγόντων κινδύνου** λοίμωξης για κάθε συγκεκριμένο ασθενή αλλά και ανά ομάδα ασθενών
- Ανάλυση παραγόντων κατά κατηγορία ανοσοκατασταλαμένων ασθενών
- Καλή γνώση λήψης **κατάλληλου δείγματος** λόγω των διαφόρων δυσκολιών και ιδιαιτεροτήτων που υπάρχουν σε αυτούς τους ασθενείς
- Ιδιαίτερη προσοχή κατά την διαδικασία δειγματοληψίας στην αποφυγή πιθανής **επιμόλυνσης του δείγματος με την φυσιολογική χλωρίδα της περιοχής**



■ **Λήψη του δείγματος στο κατάλληλο στάδιο της λοίμωξης** ώστε να είναι αντιπροσωπευτικό της εκάστοτε λοίμωξης

- σωστά και σε επαρκή ποσότητα
- πριν από τη χορήγηση των αντιμικροβιακών παραγόντων
- σε αποστειρωμένα δοχεία που βιδώνουν ή κλείνουν στεγανά
- με τα στοιχεία του ασθενούς και την ημερομηνία
- με συνοδό ιστορικό
- ταχεία αποστολή στο εργαστήριο
- σωστή συντήρηση δείγματος μέχρι να φθάσει στο εργαστήριο



Εφαρμογή **ταχειών** και υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας εργαστηριακών μεθόδων για την έγκαιρη και σωστή διάγνωση λοίμωξης

- η έγκαιρη διάγνωση είναι δύσκολη
αλλά είναι το κλειδί για την επιτυχή θεραπεία

Οι ανοσοκατασταλμένοι είναι ευάλωτοι σε λοιμώξεις

- ιδίως επιμένουσες και πολλαπλής αιτιολογίας
- και συχνά με **ασυνήθη συμπτώματα**

Οι πιθανά υπεύθυνοι μικροοργανισμοί κυμαίνονται από

- **κοινά βακτήρια, μύκητες, παράσιτα και ιούς**
- **ιδίως ευκαιριακά παθογόνα**

που είναι **κλινικά σημαντικά μόνο** για ανοσοκατασταλμένους ξενιστές



- Αξιολόγηση των **αληθώς** υπεύθυνων για την κάθε συγκεκριμένη λοίμωξη απομονωθέντων παθογόνων
- Εφαρμογή πιστοποιημένων και **περισσοτέρων της μιας** μεθόδων για την ορθή ταυτοποίηση των απομονωθέντων μικροοργανισμών και εφαρμογή πιστοποιημένων και **περισσοτέρων της μιας** μεθόδων για τον έλεγχο ευαισθησίας στα αντιβιοτικά ώστε να χορηγηθεί η κατάλληλη και με βάση το αντιβιογράμμα αγωγή
- Τακτική καταγραφή και ομαδοποίηση των αιτίων λοίμωξης (επιδημιολογική επιτήρηση)
- Ενημέρωση για τις τρέχουσες αντοχές (εμπειρική χημειοθεραπεία χημειοπροφύλαξη)



Συλλογή και καταγραφή στοιχείων από το **ιστορικό** του ασθενούς για την κατευθυνόμενη και επισταμένη ανίχνευση των υπεύθυνων αιτίων λοίμωξης σε ανοσοκατασταλμένο ασθενή

- **Επάγγελμα και ασχολίες του ασθενούς**
- **Ταξιδιωτικές συνήθειες**

Ανάλογα με τις εκάστοτε πληροφορίες παρατεταμένος έλεγχος και καλλιέργεια βιολογικών δειγμάτων του ασθενούς για

μυκοβακτηρίδια ή

ενδημικούς μύκητες όπως:

Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides spp* ή *Rhodococcus equi (επαφή με άλογα)

ή ***Cryptococcus neoformans*** (πτηνοτρόφοι ή εκτροφείς περιστεριών)

ή ***Aspergillus spp* ή *Fusarium spp*** (σε εργάτες που έρχονται σε επαφή με το χώμα ή αγρότες ή κηπουρούς ή εργασίες ανακατασκευών)



Σε παρατεταμένη διάρκεια ουδετεροπενίας:
συνήθως λοιμώξεις από **αρνητικά κατά Gram**
ή *Aspergillus spp.*

Ασθενείς από ενδημικές περιοχές μπορεί να έχουν παράσιτα
(νόσος ***Chagas*** και **λειτουργίαση**)

- Δείγματα για καλλιέργεια από δερματικές βλάβες ή εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY)

μπορεί να αποκαλύψουν λοίμωξη από

κρυπτόκοκκο ή νοκάρδια ή μυκοβακτηρίδια

νωρίτερα από την καλλιέργεια πτυέλων ή από την πνευμονική βιοψία



Έλεγχος ανοσοκατασταλμένου ασθενή με πυρετό:

- ❑ Λήψη **αιμοκαλλιιεργειών** (τουλάχιστον 2-3 ζεύγη αερόβιες-αναερόβιες φιάλες) εκ των οποίων τουλάχιστον το ένα από περιφερική φλέβα και το άλλο από καθετήρα

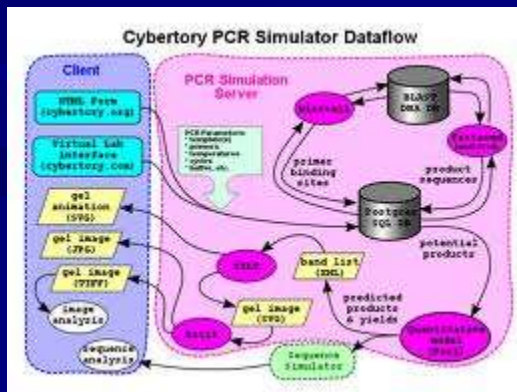
επί αρνητικών αιμοκαλλιιεργειών επανάληψη μετά από 3-4 ημέρες

- ❑ Εξέταση γενικής ούρων και **ουροκαλλιιεργεια**
- ❑ **Πτύελα** για καλλιιεργεια για κοινά μικρόβια , μύκητες
- ❑ Οι ορολογικές δοκιμασίες δεν είναι πολύ χρήσιμες στην διάγνωση της ενεργούς λοίμωξης στον ανοσοκατασταλμένο ασθενή διότι

ή δεν μπορεί να ανταποκριθεί επαρκώς και να αναπτύξει ανοσολογική απάντηση σε ένα νέο παθογόνο

ή ήδη έχει ήδη αναπτύξει αντισώματα από προηγούμενη λοίμωξη πριν την ανοσοκαταστολή

- ❑ **PCR** (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης polymerase chain reaction)



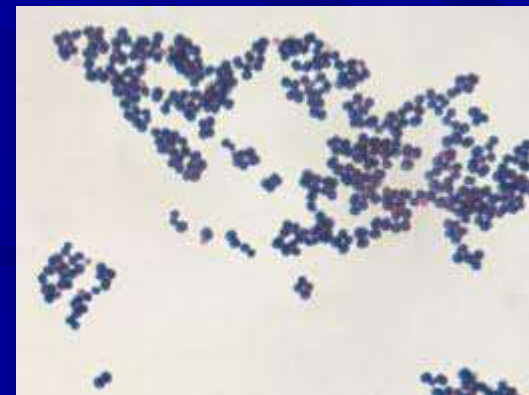
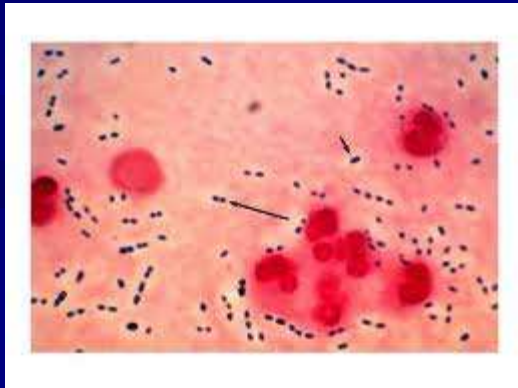
- Βρογχοσκόπηση ή bronchoalveolar lavage (BAL): *P. Jirovecii* ή μυκοβακτηρίδια)
- ή τραχειοβροχική βιοψία (απαραίτητη μαζί BAL σε με non-HIV ασθενείς) για καλλιέργεια πνευμονικού δείγματος
- Η βιοψία είναι πολύ χρήσιμη στη διαφοροδιάγνωση:
αποικισμού και διεισδυτικής λοίμωξης
- BAL: ανίχνευση *Aspergillus galactomannan antigen*
- Καλλιέργεια πτυέλων ή προκλητών πτυέλων: PCP ή μυκοβακτηρίδια
- Ρινικό δείγμα ή έκπλυμα (DFA direct fluorescent antibody)
για την ανίχνευση ιογενών λοιμώξεων της κοινότητας
influenza, parainfluenza, adenovirus, metapneumovirus, respiratory syncytial virus
- Ανίχνευση στα ούρα αντιγόνου για
Legionella pneumophila, Histoplasma capsulatum, Streptococcus pneumoniae
- Σε ορό του αίματος, ENY και/ή BAL ανίχνευση διαφόρων αντιγόνων και εφαρμογή PCR
CMV (αντιγόνο και PCR), αντιγόνο κρυπτοκόκκου,
human herpes virus-6 (PCR)
αντιγόνο γαλακτομανάννης ασπεργίλλου και 1,3-β γλουκάνη



Ανοσοκατεσταλμένος ασθενής:

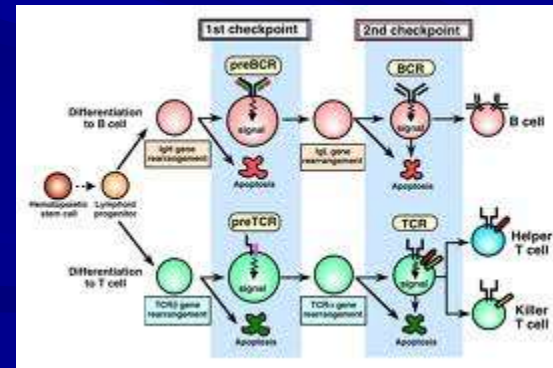
Διαταραχές ανοσίας - προδιάθεση για παθογόνα

- Ουδετεροπενία
- Διαταραχές φαγοκυττάρωσης (χρόνια κοκκιωματώδης νόσος, **Chediak-Higashi** σύνδρομο : πολυοργανική νόσος με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις που προκαλούνται από ***S. pneumoniae*** και ***S. aureus***)
- **Job** σύνδρομο: ανοσοανεπάρκεια που σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα IgE στον ορό υποτροπιάζουσες λοιμώξεις δέρματος (σταφυλοκοκκικά αποστήματα)
 - διαταραχές συμπληρώματος
- Διαταραχές ανοσίας
 - T-κυττάρων
 - Υπογαμμασφαιριναιμία (B-κυττάρων ή διαταραχές παραγωγής αντισωμάτων)



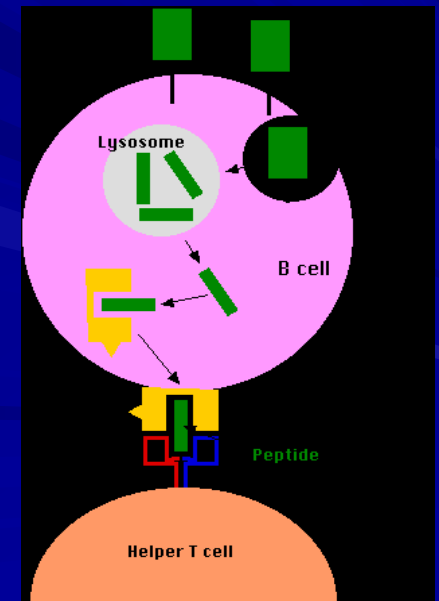
Διαταραχή μηχανικών φραγμών (δέρμα, βλεννογόνοι, επιθήλια, χειρισμοί, αιμορραγική διάθεση)

- Ουδετεροπενία Βλάβη χυμικής ανοσίας
- δυσλειτουργία –B λεμφοκυττάρων
- λειτουργική βλάβη οργάνων
- καχεξία
- ψυχολογικό stress
- πολλαπλούν μυέλωμα, ακτινοβολία, χημειοθεραπεία , σπληνεκτομή μυέλωμα, καρκίνος

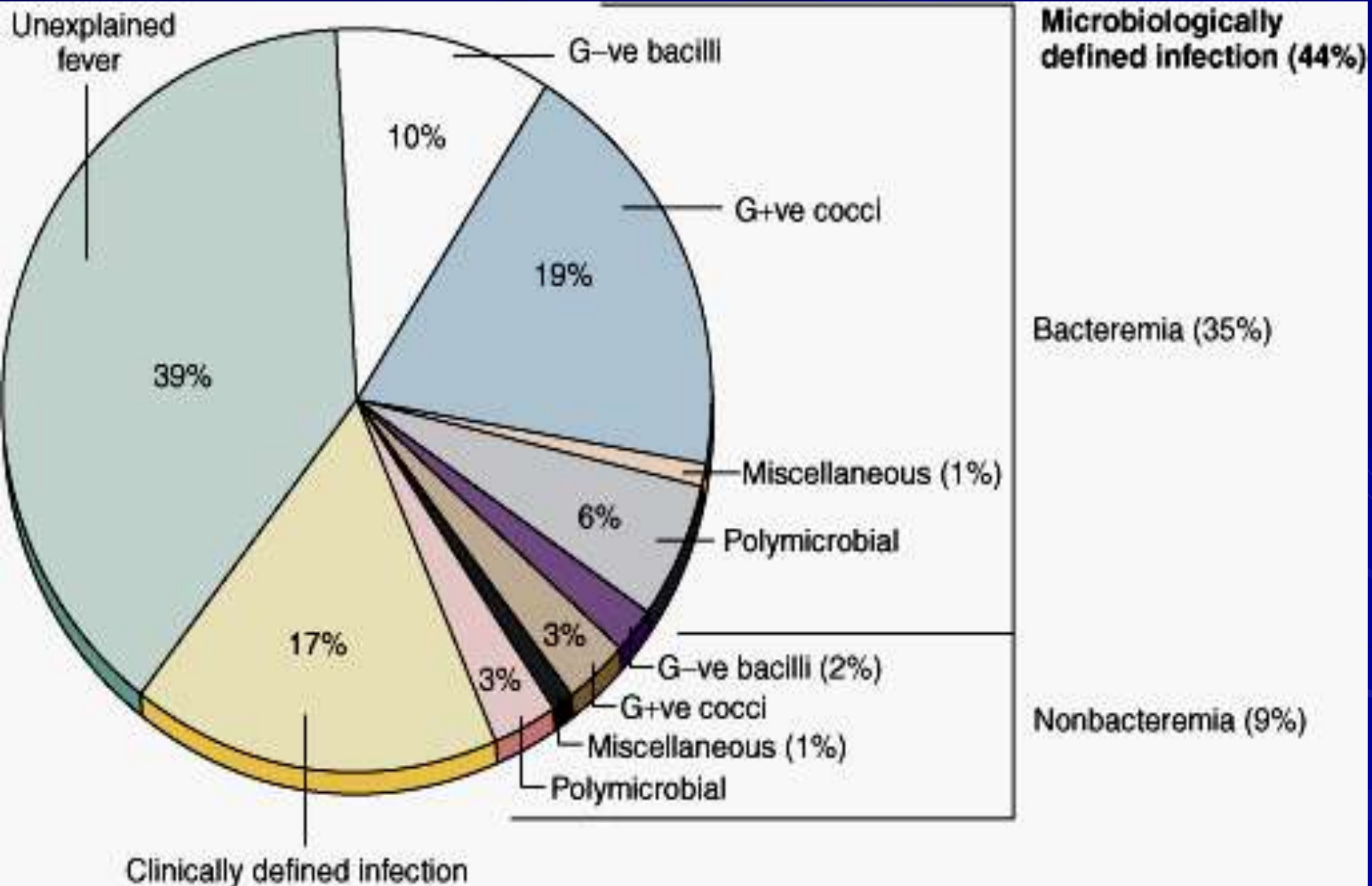


Ασθενείς με δευτεροπαθή ανοσοανεπάρκεια

- ογκολογικοί
- διαβητικοί
- υπό ανοσοκατασταλτική θεραπεία (κορτικοστεροειδή)
- βαρέως πάσχοντες ασθενείς (π.χ. ασθενείς ΜΕΘ)
- με σπληνεκτομή
- με μεταμόσχευση
- υπογαμμασφαιριναιμία
- σιδηροπενία
- χημειοθεραπεία
- μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα
- νεφρωσικό σύνδρομο
- πολλαπλούν μυέλωμα
- λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα
- χημειοθεραπεία
- μεταμόσχευση μυελού οστών (ΜΜΟ)



Αίτια ουδετεροπενικού πυρετού



Μικροοργανισμοί και πύλες εισόδου

Gram-negative Bacilli

Aerobic

Pseudomonas aeruginosa

Facultatively anaerobic

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Enterobacter cloacae

Capnophilic

Capnocytophaga species

Anaerobic

Fusobacterium species

Leptotrichia buccalis

Prevotella species

Gram-positive Cocci

Oral viridans streptococci

Streptococcus mitis

Streptococcus oralis

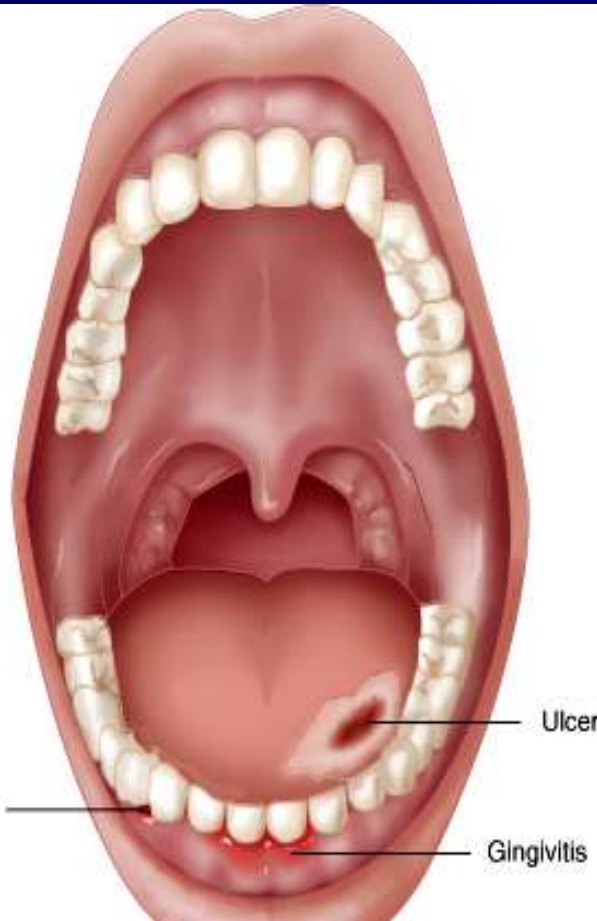
Streptococcus sanguis

Staphylococci

Staphylococcus epidermidis

Others

Stomatococcus mucilaginosus
(*Rothia mucilaginosus*)



Periodontal pocket

Ulcer

Gingivitis

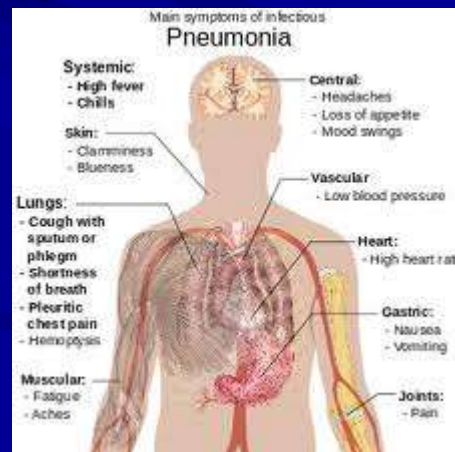
Πνευμονία

- ❑ *Νοσοκομειακή (Hospital Acquired Pneumonia, **HAP**) εκδηλώνεται τουλάχιστον 48 ώρες μετά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο*
- ❑ *Του αναπνευστήρα (Ventilator Associated Pneumonia, **VAP**) πνευμονία 48-72 ώρες μετά τη διασωλήνωση*

*Σχετιζόμενη με προηγούμενη «έκθεση» του ασθενούς σε νοσηλεία ή θεραπεία (Healthcare Associated Pneumonia **HCAP**)*

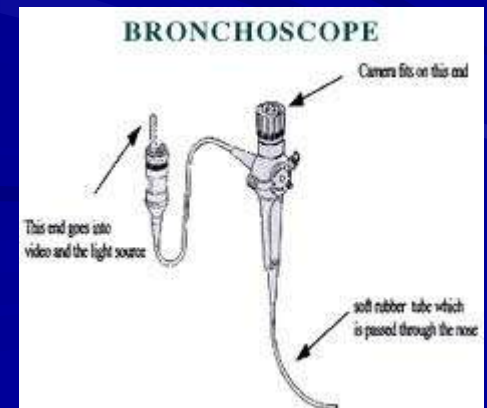
Παραμέτροι αξιολόγησης ειδικών παθογόνων ως αίτια πνευμονίας είναι:

- *ο χρόνος χορήγησης της ανοσοκατασταλτικής αγωγής*
- *το στάδιο της υποκείμενης νόσου*



Βρογχοσκοπικά

- βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (*Bronchoalveolar Lavage*, **BAL**)
- δείγμα προστατευμένης βρογχικής ψήκτρας (*Protected Specimen Brushings*, **PSB**)
- βρογχικό έκπλυμα (**bronchial washing**)
- διαβρογχική λήψη βιοψίας
- δείγμα διαβρογχικής αναρρόφησης με βελόνη
- δείγμα διατραχειακής αναρρόφησης με βελόνη (*transtracheal aspirate*)
- διαβρογχική βιοψία (*transbronchial biopsy*)
- διαθωρακική βιοψία με βελόνη (*transthoracic needle biopsy*)
- υλικό ανοιχτής βιοψίας πνεύμονα
- πλευριτικό υγρό
- Πτύελα: τα συχνότερα δείγματα
- **BAL και PSB** τα περισσότερο κλινικά σημαντικά



- Έχει αξία η ανίχνευση παθογόνων στα πτύελα ανοσοκατασταλαμένων ασθενών με πνευμονία;

Ναι αν από την εξέταση των πτυέλων απομονωθούν μικρόβια

που συνήθως δεν αποικίζουν το στοματοφάρυγγα

όπως: μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, Legionella

προκλητά πτύελα: για διάγνωση της **PCP**

(ασθενείς με AIDS πριν από τη βρογχοσκόπηση)

Όμως η χορήγηση προφυλακτικής αγωγής μειώνει την ευαισθησία τους

και έτσι περιορίζεται η διαγνωστική τους αξία

Η βρογχοσκόπηση πλεονεκτεί στην πνευμονία των ανοσοκατασταλαμένων για την διάγνωση καταστάσεων και μικροβίων

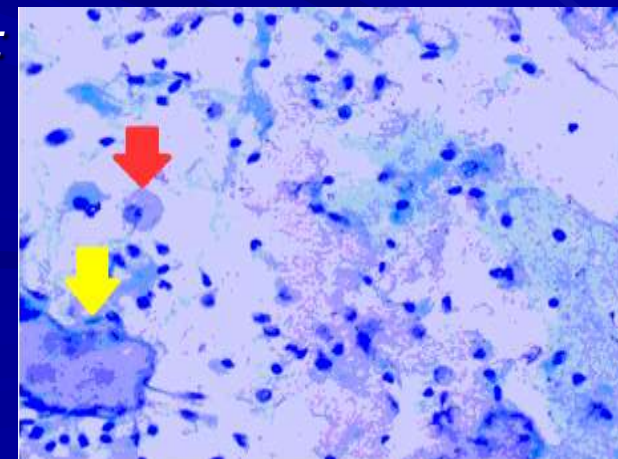
που δε διαγιγνώσκονται με την καλλιέργεια πτυέλων:

λοίμωξη από CMV

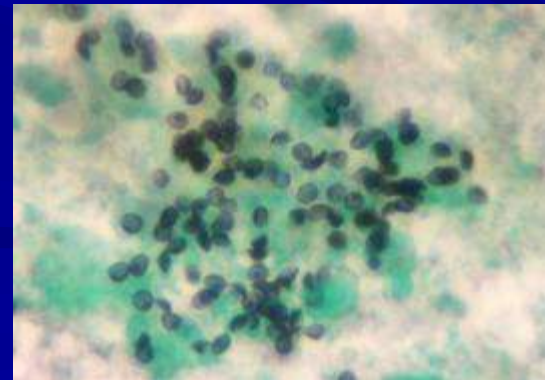
πνευμονίτιδα από φάρμακα

κρυπτογενής οργανοποιός πνευμονία)

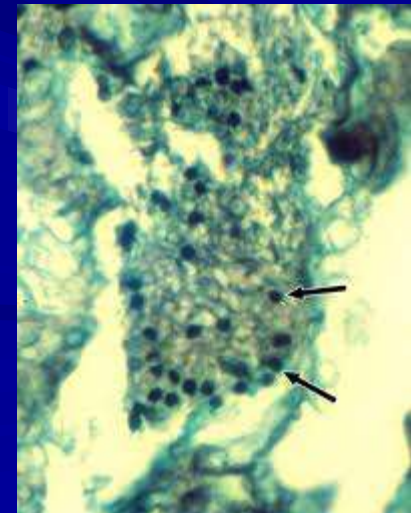
ανίχνευση πολυμικροβιακών λοιμώξεων



- Σε ασθενείς HIV-θετικούς, μεταμοσχευθέντες, με κακοήθη ή ρευματολογικά νοσήματα υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή
- η βρογχοσκόπηση και το BAL θέτει διάγνωση σε ποσοστό 56%
- Σε ουδετεροπενικούς ασθενείς, που έχουν ήδη λάβει αντιμικροβιακή αγωγή η ανίχνευση παθογόνων γίνεται σε χαμηλότερο ποσοστό
- Το BAL έχει πολύ υψηλή διαγνωστική αξία (90%) για την *Pneumocystis jiroveci* σε ασθενείς με AIDS, που δεν έχουν λάβει προφυλακτική αγωγή
 - όταν οι ασθενείς λαμβάνουν προφυλακτική αγωγή
 - και σε HIV-αρνητικούς ασθενείς στους οποίους συνήθως υπάρχει πολύ μικρότερος αριθμός μικροβίων στις κυψελίδες
 - τα ποσοστά μειώνονται



- Το BAL έχει μικρή διαγνωστική αξία (50%)
- για τον *Aspergillus fumigatus* ακόμα και υπό τις ιδανικότερες συνθήκες
- TBB (*transthoracic biopsy*)
είναι η εξέταση εκλογής σε πιθανή ασπεργίλλωση
- Για τα συνήθη παθογόνα η TBB δεν είναι τόσο αποτελεσματική
- λόγω της περιοχικής κατανομής τους στο πνευμονικό παρέγχυμα
- Ποσοτική καλλιέργεια του BAL με $\geq 10^4$ cfu/ml παθογόνους μικροοργανισμούς
- ή δείγματος από προστατευμένη βούρτσα με $\geq 10^3$ cfu/ml παθογόνους μικροοργανισμούς
- Η ευαισθησία μειώνεται σε ασθενείς που έχουν λάβει αντιμικροβιακά φάρμακα

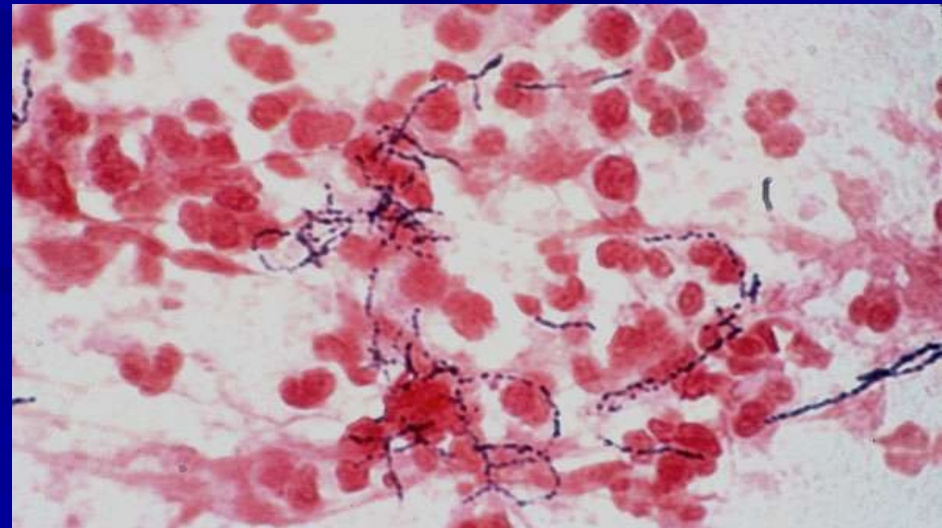


Για τα συνήθη παθογόνα λόγω της περιοχικής κατανομής τους στο πνευμονικό παρέγχυμα

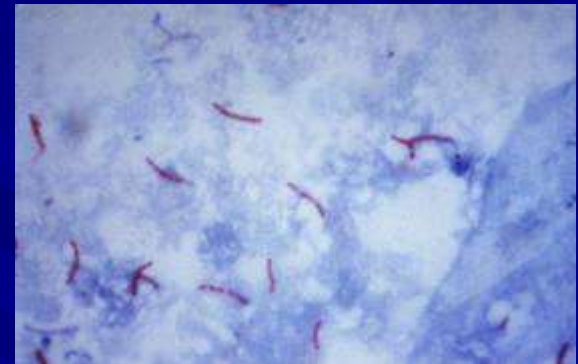
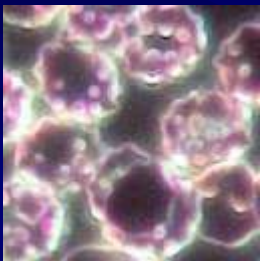
η προστατευμένη βούρτσα **δεν** είναι τόσο αποτελεσματική σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς

(χαμηλή ευαισθησία λόγω λανθασμένη δειγματοληψίας)

- Καλύτερα: ποσοτική καλλιέργεια του BAL με $\geq 10^4$ cfu/ml παθογόνους μικροοργανισμούς
- ή δείγμα από προστατευμένη βούρτσα με $\geq 10^3$ cfu/ml παθογόνους μικροοργανισμούς
Η ευαισθησία μειώνεται σε ασθενείς που έχουν λάβει αντιμικροβιακά φάρμακα
- Τα παθογόνα που αναπτύσσονται αργά στα θρεπτικά υλικά (**Nocardia**) είναι δυνατόν να μην αναπτυχθούν στο BAL
ιδιαίτερα όταν τα δείγματα φτάσουν στο μικροβιολογικό εργαστήριο με καθυστέρηση



- *Mycoplasma pneumoniae* και *Chlamydothila pneumoniae*
ορολογική διάγνωση (IgG, IgM αντισώματα στον ορό με ELISA ή μικροανοσοφθορισμό)
- ανίχνευση **αντιγόνων στα ούρα** (*Legionella pneumophila* και *Streptococcus pneumoniae*)
L. pneumophila ορότυπου 1 και κατά προτίμηση τον υπότυπο *Pontiac*
Ο ορότυπος 1 αφορά το 80-95% των περιπτώσεων της νόσου των λεγεωναρίων
και ο υπότυπος *Pontiac* το 85%



Mycobacterium tuberculosis:

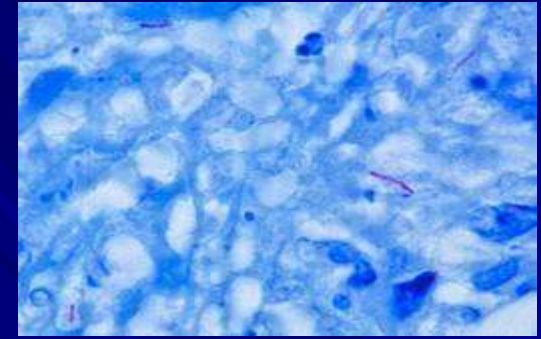
- οξεάντοχη χρώση (Ziehl-Neelsen, Auramine ή Kinyoun)
- Καλλιέργεια σε στερεά θρεπτικά υλικά (σωληνάρια Loewenstein-Jensen) και υγρά (εμπορικά συστήματα υγρών καλλιεργειών)
- **μοριακές τεχνικές με άμεση ανίχνευση αντοχής στην ριφαμπικίνη ή και την ισονιαζίδη**
- **Άτυπα** μυκοβακτηρίδια (*non-tuberculous mycobacteria, NTM*): 120 είδη
- 3 τουλάχιστον διαδοχικά πρωινά δείγματα πτυέλων ή γαστρικού υγρού

- Η παρουσία **υποξαιμίας** μπορεί να βοηθήσει στην διαφορική διάγνωση των πνευμονικών διηθήσεων στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς
- Στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με **PCP** συνυπάρχει **υποξαιμία** με αύξηση της γαλακτικής δευδρογενάσης με πτωχά ακτινολογικά ευρήματα
- Απουσία υποξαιμίας με πνευμονολογικά ευρήματα είναι πιο συχνή στην **νοκαρδίαση, φυματίωση** και τις **μυκητιασικές** λοιμώξεις



Βακτηριακή μηνιγγίτιδα σε ανοσοκατασταλαμένους

υποξεία ή με ήπια συμπτώματα, σοβαρή και παρατεταμένη



○ πιθανότητα μη λοιμώδη αίτια να μιμούνται λοιμώξεις του ΚΝΣ

○ ασθενείς με εγκεφαλίτιδα:

δεν θα πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση λοίμωξη από *H. influenzae*

○ ασθενείς με μηνιγγίτιδα (ακόμη και με ελλείμματα στην κυτταρική ανοσία):

δεν θα πρέπει να περιλαμβάνεται η τοξοπλάσμωση στη διαφορική διάγνωση

○ δυσλειτουργία ή παραβίαση μηχανικών φραγμών (π.χ. δέρμα, βλεννογόνοι)

προδιαθέτει σε εισβολή παθογόνων της φυσιολογική χλωρίδας (δηλαδή, έλλειμμα στο διάτρητο πέταλο του ηθμοειδούς επιτρέπει πρόσβαση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε μηνιγγικά παθογόνα που συχνά αποικίζουν το στοματοφάρυγγα

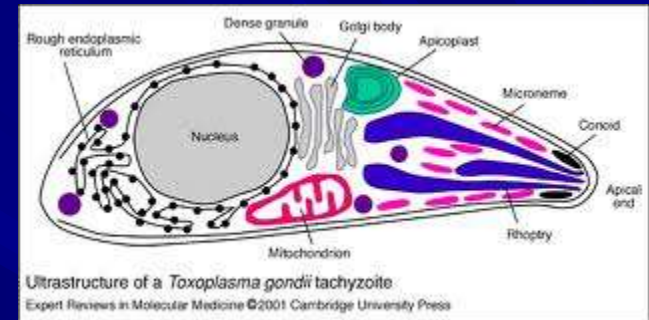
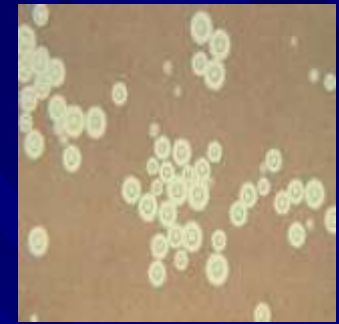
με το ίδιο τρόπο που ο αντίστοιχος αποικισμός με πνευμονιόκοκκο προδιαθέτει σε πνευμονία)

○ *Staphylococcus aureus* , *Staphylococcus epidermidis* , *Klebsiella* spp.

○ αρνητικά κατά Gram, *Aspergillus*, *Candida albicans*, *Flavobacterium meningosepticum*

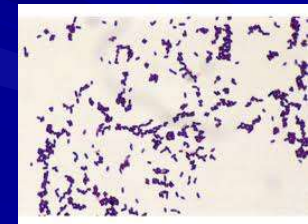
Ελλείμματα Τ-κυτταρικής ανοσίας (HIV ασθενείς)

- φυμάτωμα-φυματιώδες απόστημα
- κρυπτοκόκκωμα
- τοξοπλάσμωση
- CMV
- μύκητες (ασπέργιλλος)
- Nocardia
- Ιοί (HSV, JC, CMV, HHV-6)
- παράσιτα (*T. gondii*)



Ασθενείς με εικόνα μηνιγγοεγκεφαλίτιδας και ελλείμματα Τ-κυτταρικής ανοσίας

- λοίμωξη από *Listeria*
- χρόνια μηνιγγίτιδα: λοίμωξη από *M.tuberculosis*



Εγκεφαλίτιδα με ή χωρίς ελλείμματα Τ-κυτταρικής ανοσίας:
απλός έρπητας

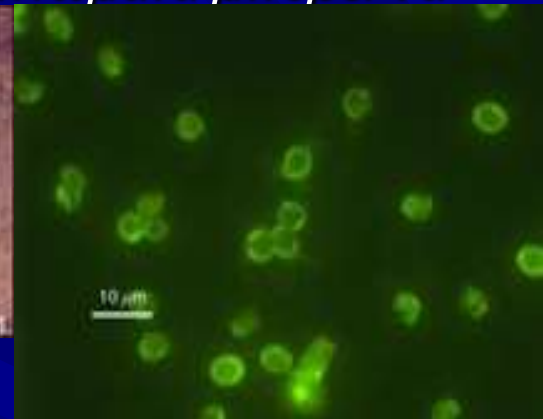
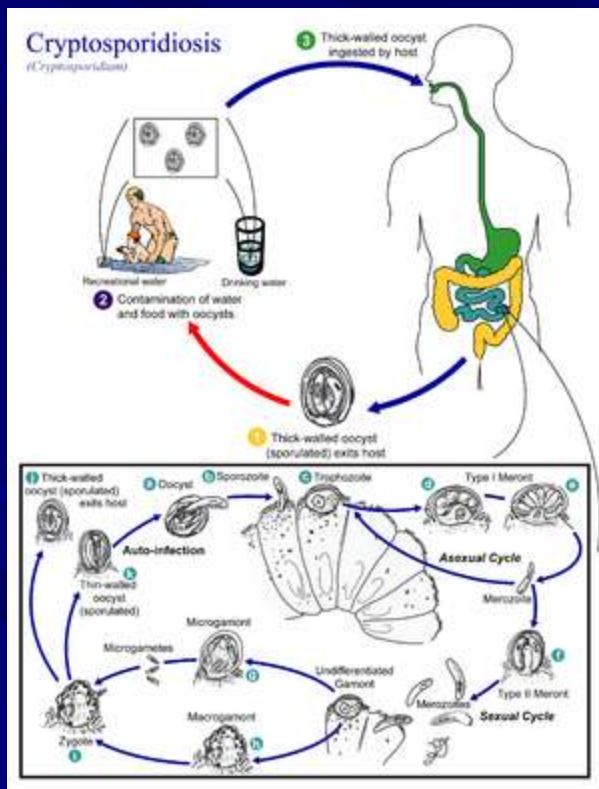
HIV λοίμωξη

- *S pneumoniae*, *S aureus*,
- *M tuberculosis*, *M avium-intracellulare complex*, *NTB*
- *P. aeruginosa*, *Salmonella spp.*
- *Bartonella spp.*, *Syphilis*
- *Nocardia species*, *Rhodococcus equi*
- *Tsukamurella species* (family *Nocardiaceae*)
- άλλοι θετικοί και αρνητικοί κατά *Gram* αερόβιοι και αναερόβιοι μικροοργανισμοί
- *Hepatitis C*, *CMV*, *VZV*, *HSV*,
- *human papilloma virus*, *EBV*, *measles*, *JC virus*
- *Candida species*, *Tinea*
- *Cryptococcus neoformans*
- *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*
- Διάφορες πρωτοζωικές λοιμώξεις, *Toxoplasma gondii*,
- *P. jiroveci*,
- *C. parvum*, *Cyclospora cayetanensis*, *Isospora belli*
- *Leishmaniasis*, *Microsporidiosis*



Cryptosporidium: εάν $CD_4 < 200/mm^3$ σοβαρά συμπτώματα και επιπλοκές: παρατεταμένη διάρροια, αφυδάτωση και ενδεχομένως θάνατο

αν $CD_4 > 200/mm^3$, διαρκεί 1-3 εβδομάδες
ή φορέας (Όμως αν $CD_4 < 200/mm^3$ τα συμπτώματα μπορεί να επανεμφανιστούν)



Συχνότερα παθογόνα ΚΝΣ σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με ελλείμματα της Β-κυτταρικής ανοσίας
(Β-λεμφοκύτταρα, παραγωγή αντισωμάτων)

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Hemophilus influenzae*
- *Neisseria meningitidis*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- Ιοί Echo
- Πολιοϊοί

Παθογόνα ΚΝΣ που απαντώνται με αυξημένη συχνότητα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με ελλείμματα λειτουργίας των κοκκιοκυττάρων

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Escherichia coli*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Hemophilus influenzae*
- *Neisseria meningitidis*
- *Klebsiella spp.*
- *Enterobacter spp.*
- *Candida spp.*
- *Aspergillus spp.*
- ***Mucor***



T. gondii : Μάζες συνήθως πολλαπλές- παρόμοιες με πρωτοπαθές λέμφωμα ΚΝΣ, χρειάζονται εβδομάδες αγωγής για ακτινολογική βελτίωση, σπανιότατα συνυπάρχουσα πνευμονία, συνήθως (+)IgG, προσβολή φλοιομυελικού ορίου και βασικών γαγγλίων με εκσεσημασμένο οίδημα

Ασυνήθη αίτια

- **Φυματίωση**: Μία ή πολλαπλές μάζες (απόστημα, φυμάτωμα), μηνιγγίτιδα με βραδεία εισβολή, κεφαλαλγία, χαμηλό πυρετό, ήπιες αρχικά διαταραχές επιπέδου συνείδησης, όχι αυχενική δυσκαμψία, αυξημένο γαλακτικό οξύ και πρωτεΐνη, μειωμένη γλυκόζη
- **Mucor** : παρόμοια εικόνα με *Aspergillus*. Ρινοεγκεφαλική μορφή σχετίζεται με οξέωση και όχι με ουδετεροπενία ή άλλη ανοσοκαταστολή, βιοψία απαραίτητη για ιστολογική διάγνωση



Σπάνια

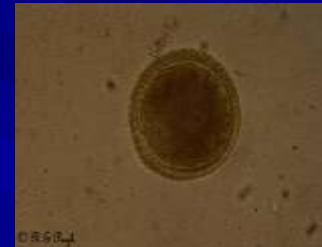


Ιός JC: προοδευτική άνοια με ξαφνική τύφλωση, συνήθως μοιραία κατάληξη σε 3 μήνες, ΕΝΥ φυσιολογικό

Strongyloides Stercoralis: Σύνδρομο υπερλοίμωξης, εικόνα gram-αρνητικής μηνιγγίτιδας



Toxocara: εισβολή ΚΝΣ από το πεπτικό, εικόνα βραδέως εξελισσόμενης άνοιας



Pneumocystis carinii: προσβολή ΚΝΣ σπανιότατη, σχετιζόμενη με προφυλακτική χορήγηση αερολύματος πενταμιδίνης

Σε άτομα με ελαττωματική κυτταρική ανοσολογική λειτουργία

HIV/AIDS , ουδετεροπενικοί ξενιστές:

κοινά παθογόνα

Rhodococcus, Cryptosporidium, είδη Penicillium

- Αξιολόγηση προηγουμένων δυνητικών παθογόνων του αναπνευστικού ιδίως *υφομυκήτων (Aspergillus spp, Fusarium spp)*

ή *Pseudomonas spp, ή Stenotrophomonas spp*

- Η ανίχνευση CMV ιαιμίας

μπορεί να καταδεικνύει *επανενεργοποίηση*

αλλά ίσως όχι σίγουρη διεισδυτική νόσο

(ομοίως και με την ανίχνευση του ασπεργίλλου ή τον CMV ή των αντιγόνων τους στους πνεύμονες)

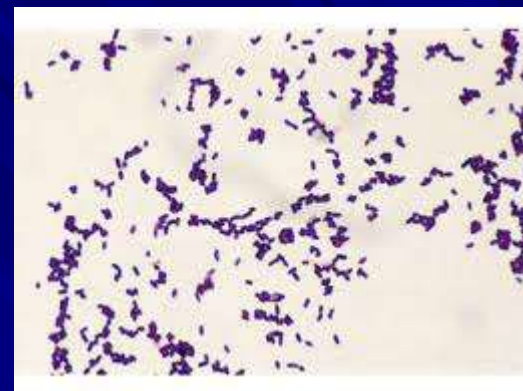
Σακχαρώδης διαβήτης με πνευμονική λοίμωξη: υποψία ζυγομύκωσης (Mucormycosis)



- Ασθενής με διαταραγμένη T-κυτταρική ανοσία και μάζες σε ΚΝΣ και πνεύμονα που έχουν εμφανιστεί υποξέως ή βραδέως

είναι πιθανότερο να έχει Ασπεργίλλωση ή Νοκαρδίωση (παρά κρυπτοκόκκωση ή τοξοπλάσμωση)

- Αν ένας τέτοιος ασθενής εμφανίσει μηνιγγίτιδα είναι πιθανότερο να έχει λίστερίωση ή κρυπτοκόκκωση (παρά CMV ή τοξοπλάσμωση)



- *Listeria* Παρουσία ερυθρών αιμοσφαιρίων στο ENY, χαρακτηριστική κινητικότητα (tumbling motility), αιμόλυση σε αιματούχο άγαρ
- *Nocardia*: Εικόνα μάζας χωρίς κοιλότητα, συνήθως ταυτόχρονη πνευμονική προσβολή
- *Aspergillus*: συχνά σπασμοί/κώμα, πιθανή εμφάνιση σαν εγκεφαλικό επεισόδιο ή μάζα, τυπικά βλάβες χαμηλής πυκνότητας
- *Cryptococcus*: αντιγόνο ENY πιο ευαίσθητο από χρώση και καλλιέργεια, ελάχιστη φλεγμονή στο ENY, πιθανώς συνοδές μάζες (κρυπτοκοκκώματα)
- CMV: συνήθως ταυτόχρονη προσβολή πνευμόνων, ήπατος, πεπτικού, νεφρών
- HSV: Σαφή νευρολογικά ελλείμματα, ερυθρά αιμοσφαίρια στο ENY σε προχωρημένα στάδια, προσβολή κροταφικού λοβού, στο ΗΕΓ, διάγνωση με MRI, PCR στο ENY



Πιθανές αιτίες πυρετού σε ουδετεροπενικούς ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε εμπειρική αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία

- Μυκητιασικές λοιμώξεις
- Βακτηριακές λοιμώξεις
- *Toxoplasma gondii*, *mycobacteria*, , *legionella*
- *Mycoplasma*
- *chlamydia pneumoniae*
- *bartonella*
- Ιογενείς λοιμώξεις (*herpes viruses* CMV, EBV, HSV, HSV-6, VZV, HSV, *influenza viruses*)
- GVHD σε μεταμόσχευση μυελού
- Άλλα (φαρμακευτικός φαρμακευτικός πυρετός)
- Τοξική επίδραση επίδραση χημειοθεραπείας
- αντινεοπλασματική απάντηση



Η προοδευτική αύξηση των λοιμώξεων από **θετικούς κατά Gram κόκκους** (έναντι των αρνητικών κατά Gram βακτηριδίων) κατά την τελευταία εικοσαετία σε non-HIV ανοσοκατασταλμένους ασθενείς πιθανόν οφείλεται στην χορήγηση προφυλακτικής αντιβιοτικής αγωγής και στην ευρεία χρήση των κεντρικών φλεβικών καθετήρων
Οι συχνότερες λοιμώξεις προκαλούνται από:

Pseudomonas aeruginosa: παρατηρείται μείωση της βακτηριαμίας από *Pseudomonas aeruginosa* σε ασθενείς με καρκίνο

προκαλεί αποστήματα, λοιμώξεις μαλακών μορίων, πετέχειες, γαγγραινώδες ερύθημα κυτταρίτιδα, δερματικές βλάβες που επιπλέκονται με

Streptococcus pyogenes, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aeromonas hydrophila*, άλλα εντεροβακτηριακά και μύκητες (*Fusarium*, *Mucor*, and *Aspergillus* spp)

Stenotrophomonas maltophilia: κυτταρίτιδα, λοιμώξεις μαλακών μορίων, δέρματος, στοματικής κοιλότητας

