

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΗΣ 1932



**Μυκητικές λοιμώξεις και  
COVID-19 εποχή:  
από το εργαστήριο  
στην κλινική απόφαση**

**ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ**

# Μουκορμύκωση - CAM

---

ANNA ΣΚΙΑΔΑ

Α΄ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΠΓΝΑ ΛΑΪΚΟ  
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ

# Μουκορμύκωση

➤ Αποτελεί ομάδα λοιμώξεων που οφείλονται στους μύκητες της τάξης Mucorales

➤ Πιο συχνά γένη:

❖ *Rhizopus*

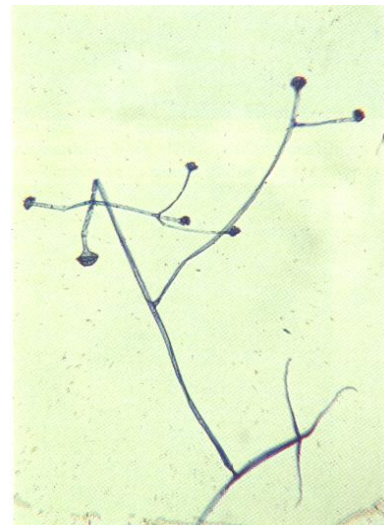
❖ *Lichtheimia*

❖ *Mucor*

❖ *Rhizomucor*

❖ *Cunninghamella*

❖ *Apophysomyces*



# Mucorales

---

- Ανευρίσκονται στο έδαφος, καθώς και σε οργανική ύλη που σήπεται (φρούτα, ψωμί).
- Χαρακτηρίζονται από ταχεία ανάπτυξη και ανοχή στη θερμότητα.



# Υποκείμενα νοσήματα – Παράγοντες κινδύνου

---

- Σακχαρώδης διαβήτης
- Αιματολογικές κακοήθειες (ουδετεροπενία)
- Άλλες κακοήθειες
- Μεταμόσχευση
- Κορτικοστεροειδή
- Υπερφόρτωση με σίδηρο
- Εγκαύματα, τραύμα
- Χρήση ενδοφλεβίων ναρκωτικών



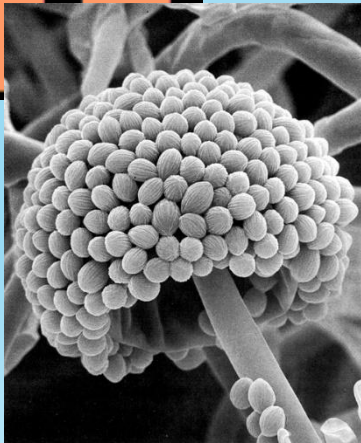
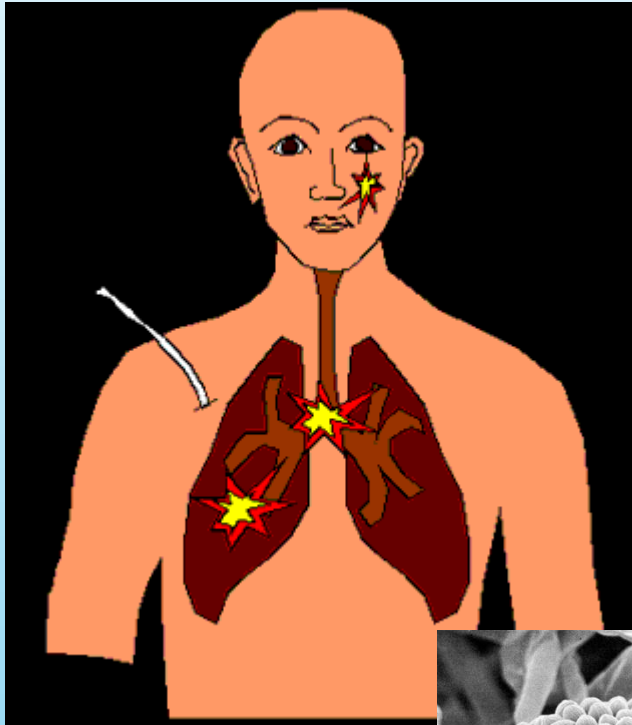
# Υποκείμενα νοσήματα – Παράγοντες κινδύνου

---

- Ανοσοεπαρκή άτομα μπορεί να εμφανίσουν μουκορμύκωση μαλακών ιστών λόγω τραυματισμού
- Σπανίως εμφανίζονται μουκορμυκώσεις σε άτομα χωρίς υποκείμενα νοσήματα



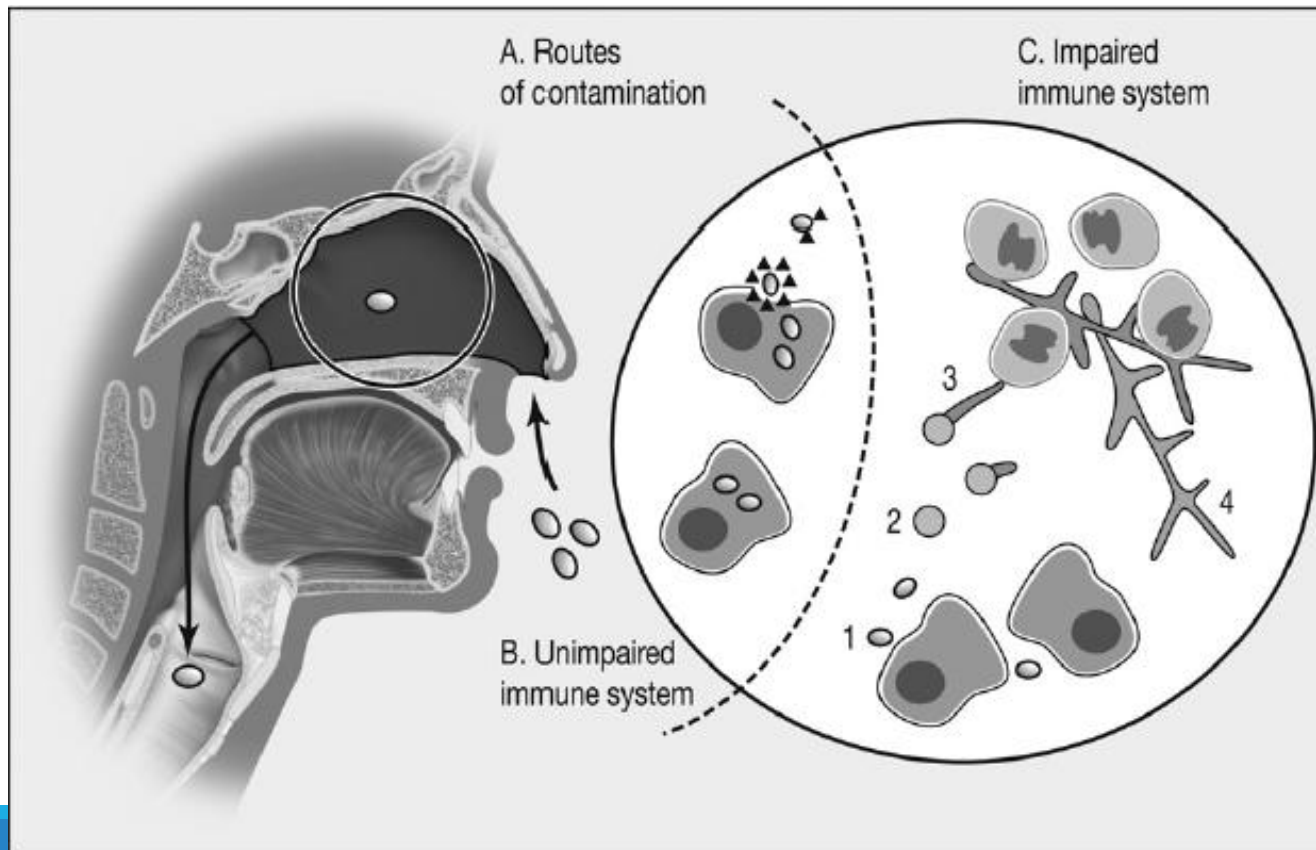
# Παθογένεια: Πύλη εισόδου



1. Εισπνοή
2. Απ'ευθείας ενοφθαλμισμός (τραύμα)
3. Κατάποση

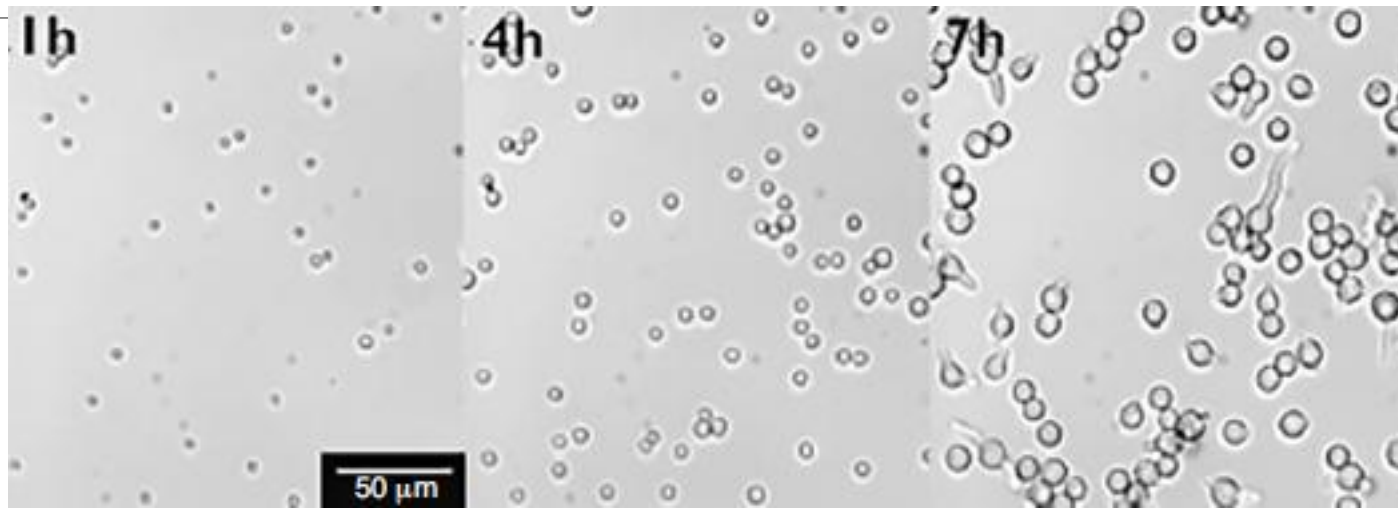


- Τα σπόρια εισέρχονται δια εισπνοής, απευθείας ενοφθαλμισμού ή κατάποσης
- Σε υγιή ξενιστή, τα μακροφάγα τα προσλαμβάνουν τα σπόρια και εμποδίζουν την βλάστησή τους (germination)
- Σε ανοσοανεπάρκεια ή διαβήτη, τα σπόρια βλαστάνουν.

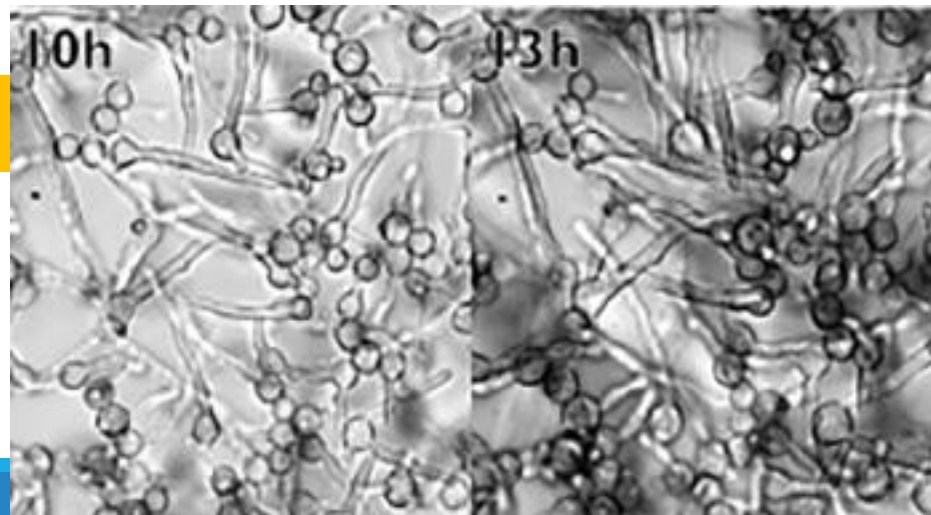


# Spore germination and filamentous growth of *Rhizopus microsporus*.

*Ibrahim et al. Current Opinion in Microbiology 2017*



10 ώρες



13 ώρες



# Παθογένεση

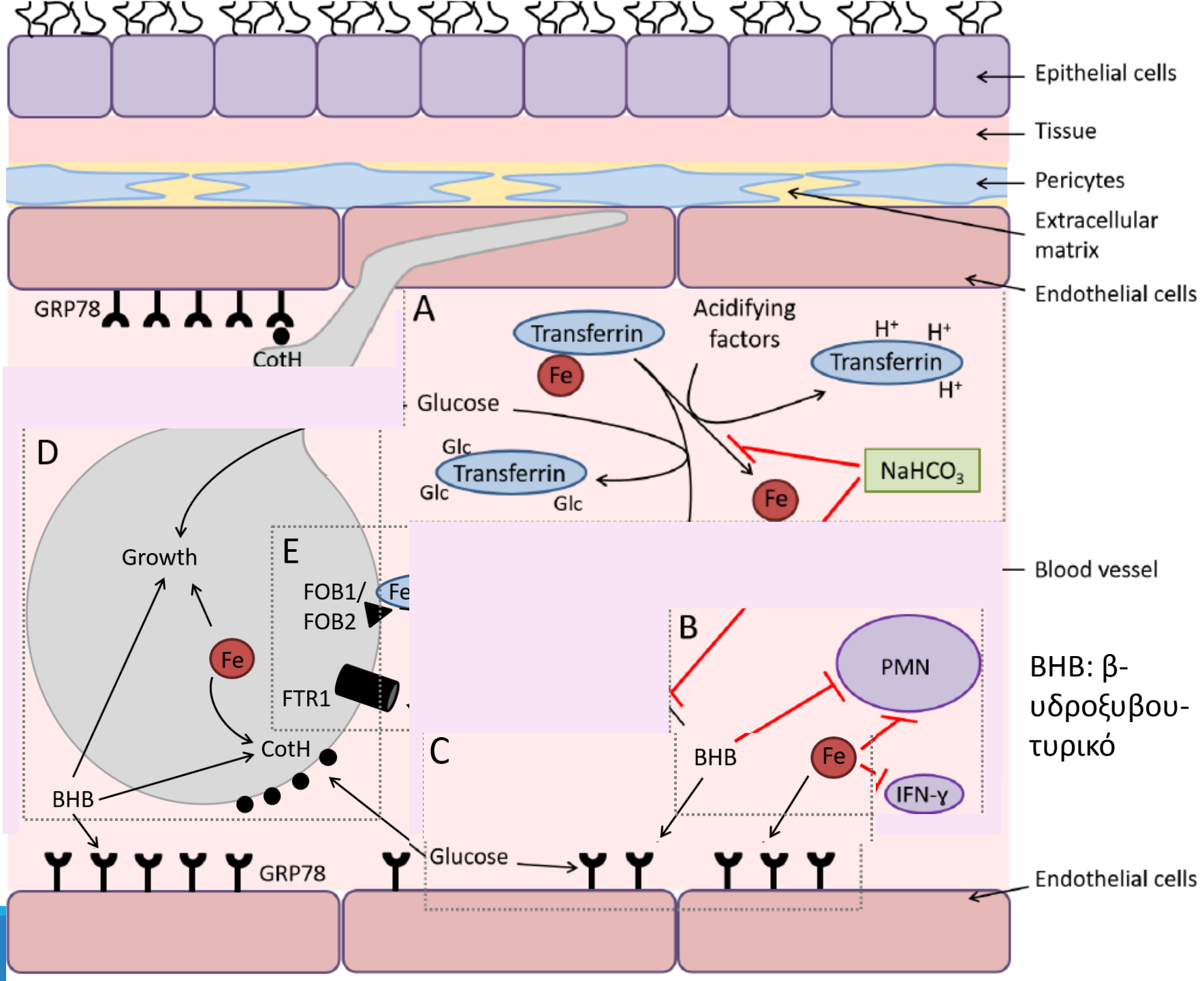
---

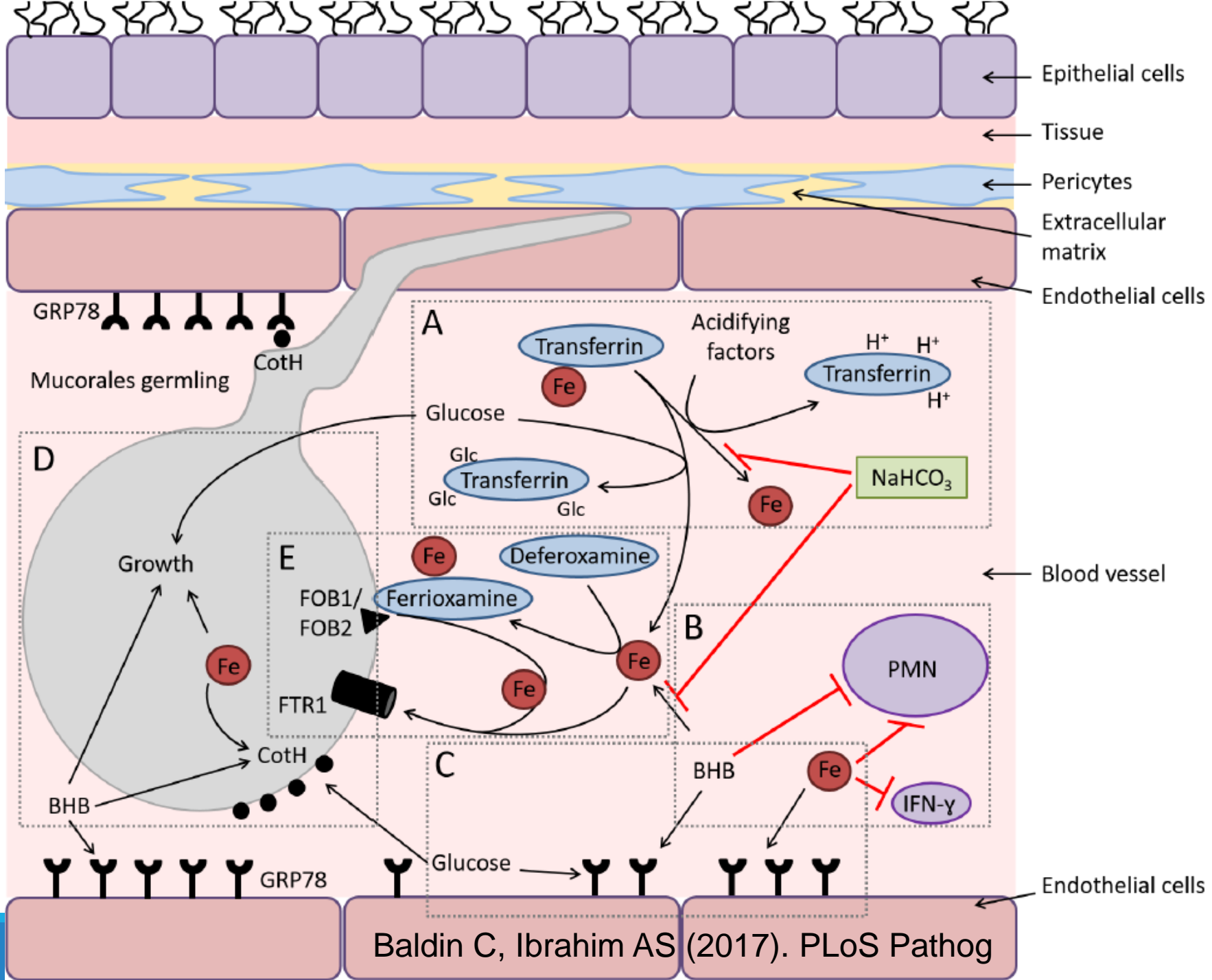
- Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μυκήτων και των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων αποτελούν το πρώτο σημαντικό βήμα στην παθογένεση της μουκορμύκωσης
- Τρεις σημαντικοί παράγοντες:
  - ❖ Υπεργλυκαιμία
  - ❖ Σίδηρος
  - ❖ Κετονικά σώματα (πχ β-υδροξυβουτυρικό)

# Παθογένεση

---

- Ο *Rhizopus* συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς του ξενιστή: **Glucose-regulator protein 78 (GRP78)**
- Η GRP78 αυξάνεται όταν υπάρχουν συνθήκες στρες.
- Το ligand του μύκητα που συνδέει την GRP78 με το ενδοθήλιο ανήκει στην οικογένεια πρωτεϊνών **spore coating (CotH)**





# Παθογένεση

---

- Οι υφές των μουκορμυκήτων διηθούν το έσω ελαστικό πέταλο των αγγείων, προκαλώντας έμφρακτα και ιστική νέκρωση.
- Η λοίμωξη είναι χαρακτηριστικά οξεία και ταχέως εξελισσόμενη.



# Κλινική εικόνα

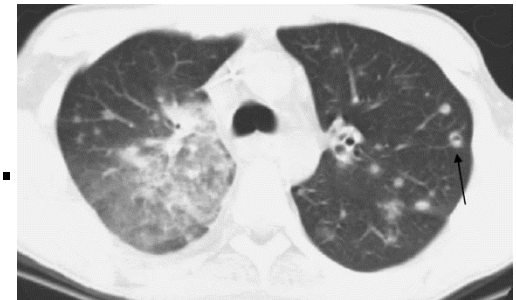
## Συνηθέστερες μορφές

- ✓ Ρινεγκεφαλική
- ✓ Πνευμονική
- ✓ Μαλακών ιστών
- ✓ Διάχυτη

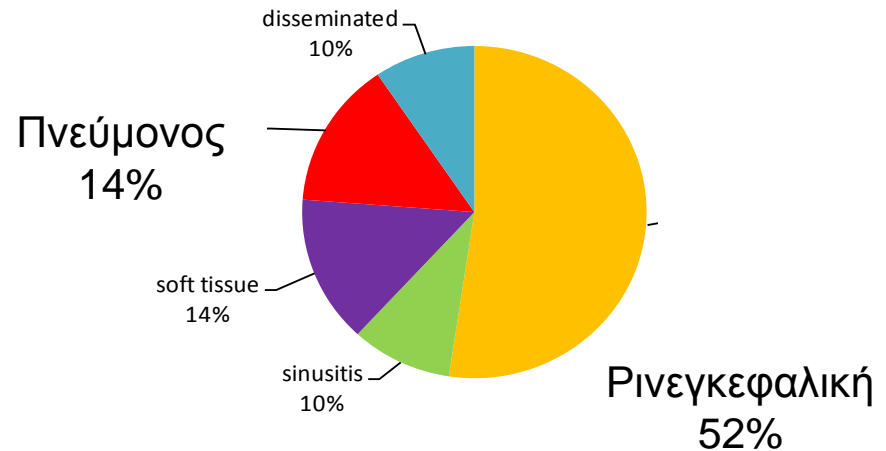
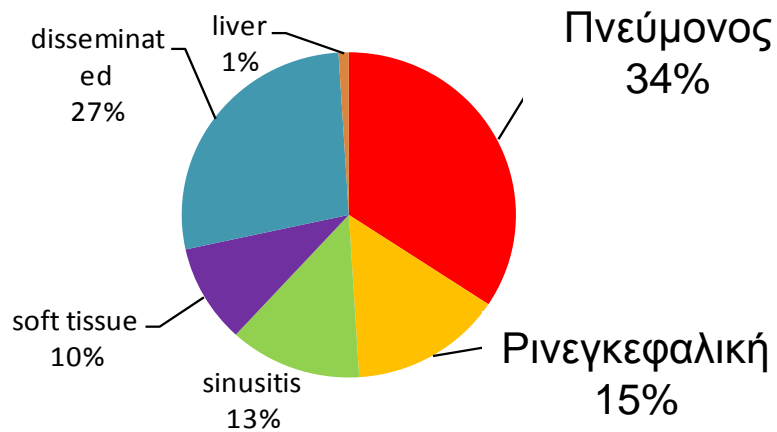


## Λιγότερο συχνά

- ✓ Γαστρεντερικού
- ✓ Οστών, καρδιάς, μεσοθωρακίου κα.



# Εστίες λοίμωξης σε σχέση με το υποκείμενο νόσημα: Ευρωπαϊκή μελέτη σε 230 ασθενείς



**Αιματολογικές κακοήθειες**

**$p < 0.001$**

**Σ. Διαβήτης**

*A Skiada et al. Clin Microbiol Infect. 2011;17(12):1859-67.*

# Ρινεγκεφαλική



- Είναι η συνηθέστερη μορφή και κλασσικά προσβάλλει διαβητικούς με κετοξέωση
- Συνήθως εμφανίζεται με άλγος στον οφθαλμό, στη παρειά ή στο πρόσωπο γενικότερα. Στη συνέχεια προστίθεται πρόπτωση του οφθαλμού και συμπτώματα από τις γύρω δομές (μυς, νεύρα και αγγεία)
- Συχνές επιπλοκές είναι η θρόμβωση του σηραγγώδους κόλπου και της έσω καρωτίδας, και στη συνέχεια επέκταση στον εγκέφαλο.
- **Θνησιμότητα 40%-50%**

# Ρινεγκεφαλική μουκορρύκωση

- Η **ωχρότητα** του βλεννογόνου αποτελεί την πρώτη εκδήλωση διήθησης των αγγείων από μύκητες
- Αργότερα εμφανίζεται η χαρακτηριστική **νεκρωτική εσχάρα**



*Gillespie MB, O'Malley BW.  
Otolaryngol Clin North Am 2000;33:323-34.*

Ρινίτις – παραρρινοκολπίτις

---

Συμμετοχή υπερώας

Συμμετοχή οφθαλμού

Επέκταση στον εγκέφαλο



22-MAY-1936  
15:24  
12-SEP-1996  
483  
STUDY 2

MF 1.25

MAGNETOM VISION  
H-SP-CR VB25A  
+ : F A L

R

tse2-5 180  
\*R  
1 SAT  
TR 2550.0  
TE 16.0/1  
TA 05:02  
AC 2

SP 9.4  
SL 5.0  
FoV 188\*250  
290 \*512os  
Tra

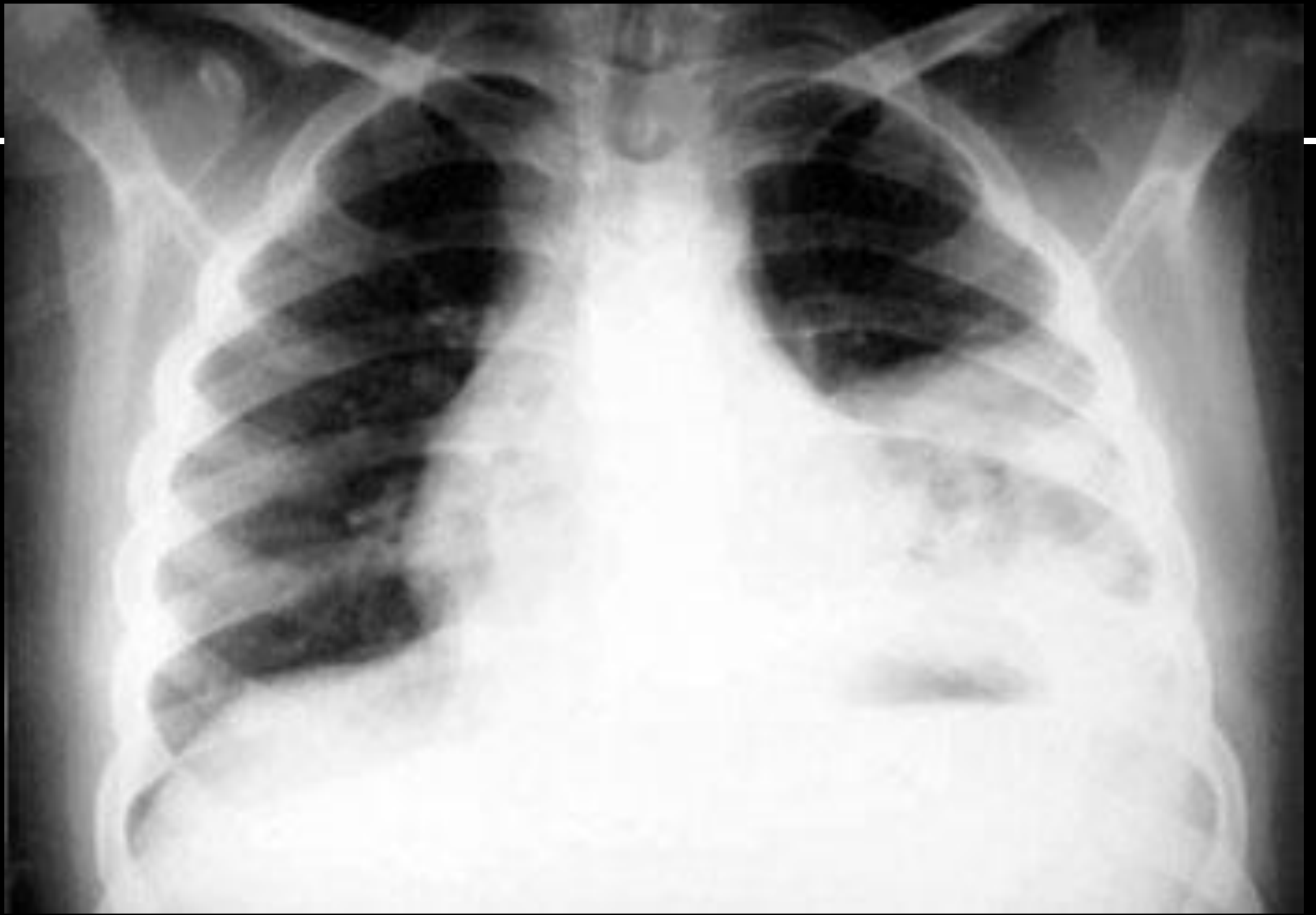
W 986  
C 1040



# Πνευμονική Μουκορμύκωση

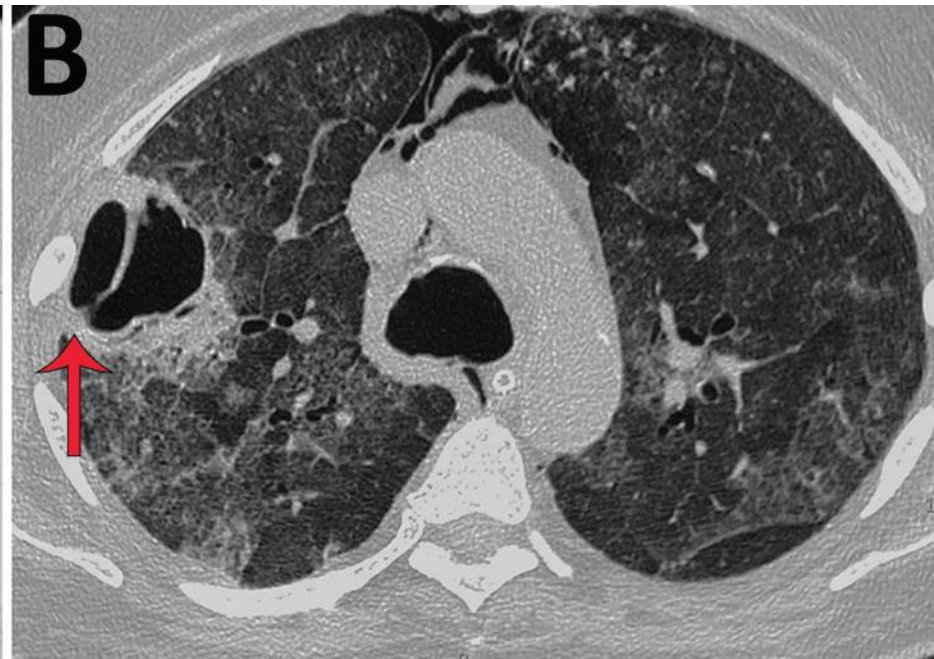
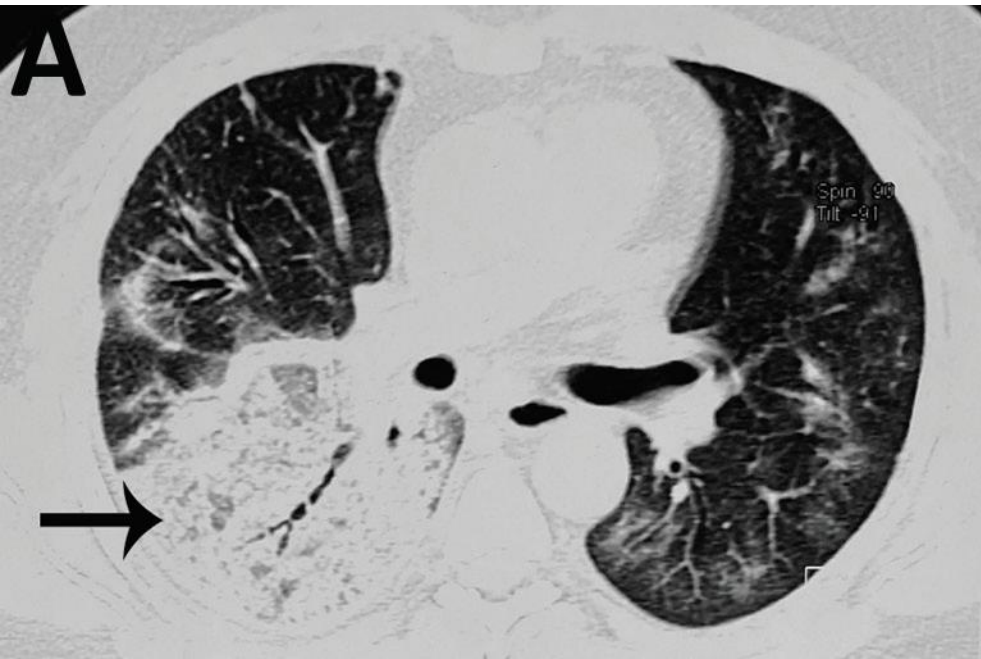
- Συνηθέστερα σε ουδετεροπενικούς
- Εμφανίζεται με μη ειδικά σημεία και συμπτώματα: πυρετό, βήχα και δύσπνοια. Μπορεί να εμφανισθεί αιμόπτυση εαν συμβεί διήθηση αγγείου
- **Ακτινολογική εικόνα:** τμηματική πύκνωση, που επεκτείνεται κατά συνέχεια ιστού. Ενίοτε σχηματίζονται κοιλότητες.
- **Θνησιμότητα:** 80%





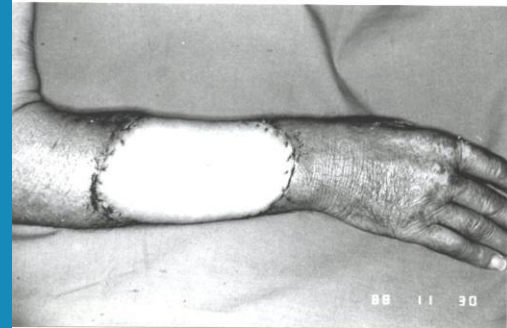
# Πνευμονική μουκορμύκωση

---





# Μουκορμύκωση μαλακών μορίων





# Μουκορμύκωση μαλακών μορίων

- Έχει αναφερθεί με μικροτραυματισμούς, βελόνες, επιδέσμους, εγκαύματα, ακόμα και με τατουάζ.
- Οι νεκρωτικές βλάβες προοδευτικά εξαπλώνονται από την επιδερμίδα στο υποδόριο και στη συνέχεια στους μύς και στους υποκείμενους ιστούς

# Μουκορμύκωση

- Επιπολής ή εν τω βάθει
- Μπορεί να είναι φουσαλίδες, φλύκταινες, οζίδια, νεκρωτικές εξελκώσεις, γαγγραινώδες έκθυμα ή νεκρωτική κυτταρίτιδα.



# Multifocal cutaneous mucormycosis complicating polymicrobial wound infections in a tsunami survivor from Sri Lanka



Lancet 2005; 365: 876-78  
Published online

David Andresen\*, Annabelle Donaldson\*, Lennart Choo, Adrian Knox, Michael Klaassen, Caesar Ursic, Leon Vonhethoff, Steven Krilis, Pamela Konecny

## *Apophysomyces elegans*

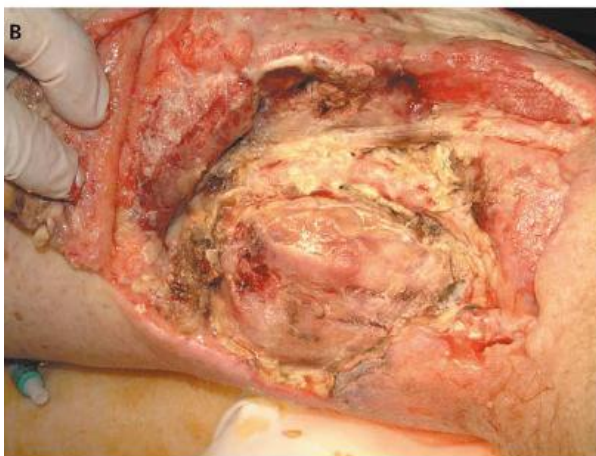


Figure 1: New right shoulder skin lesion on day 5 of admission before debridement (A), and previously debrided right thigh lesion at day 5 of admission before subsequent debridement (B)

(A) Lesion arose from previously uninfected abrasion. (B) Right popliteal fossa

# Διάχυτη μουκορμύκωση

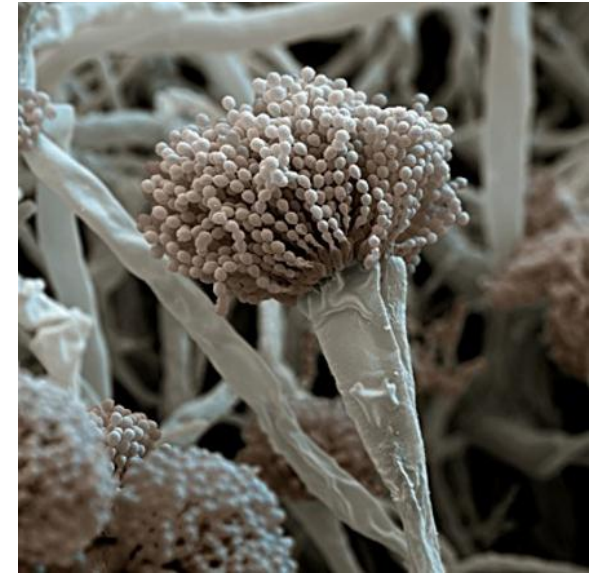
- Μπορεί να προσβάλει οποιοδήποτε όργανο
- Η αρχική βλάβη συνήθως είναι ο πνεύμονας, τα ιγμόρια ή το δέρμα.
- Συχνότερη σε όσους λαμβάνουν δεσφερριοξαμίνη, σε χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών και σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες.

# Κλινική διάγνωση: ΔΥΣΚΟΛΗ!

- Μη ειδικά συμπτώματα!



# Διηθητική ασπεργίλλωση





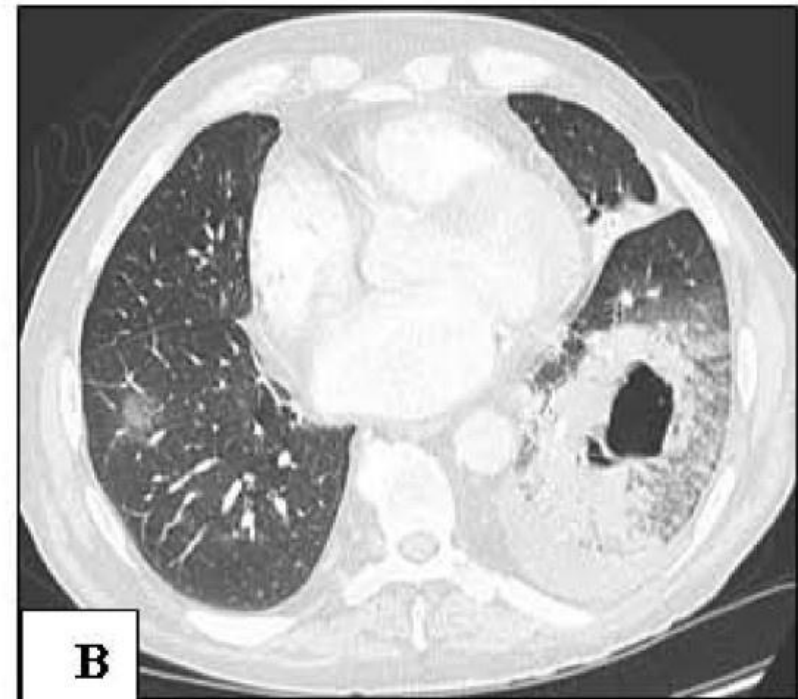
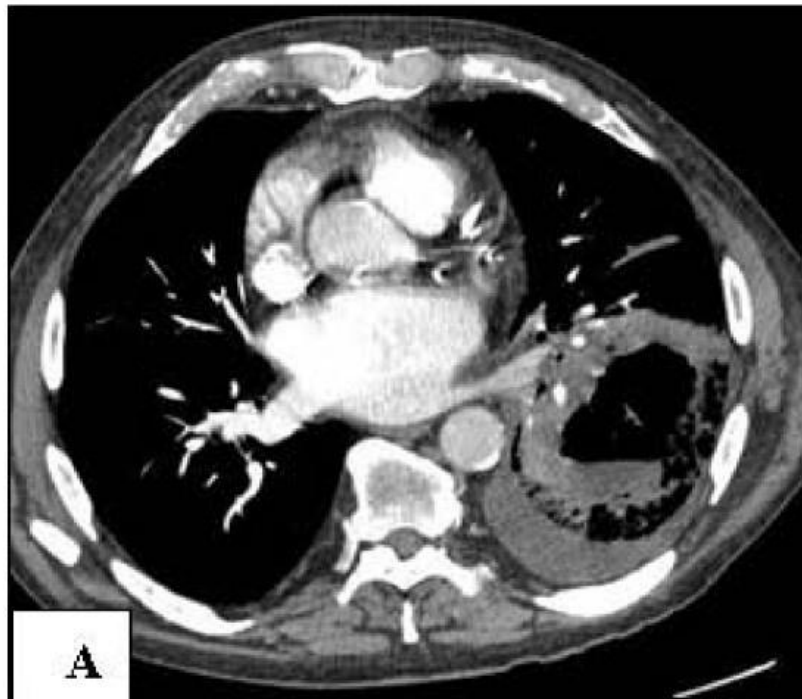
# Φουζαρίωση πνεύμονα



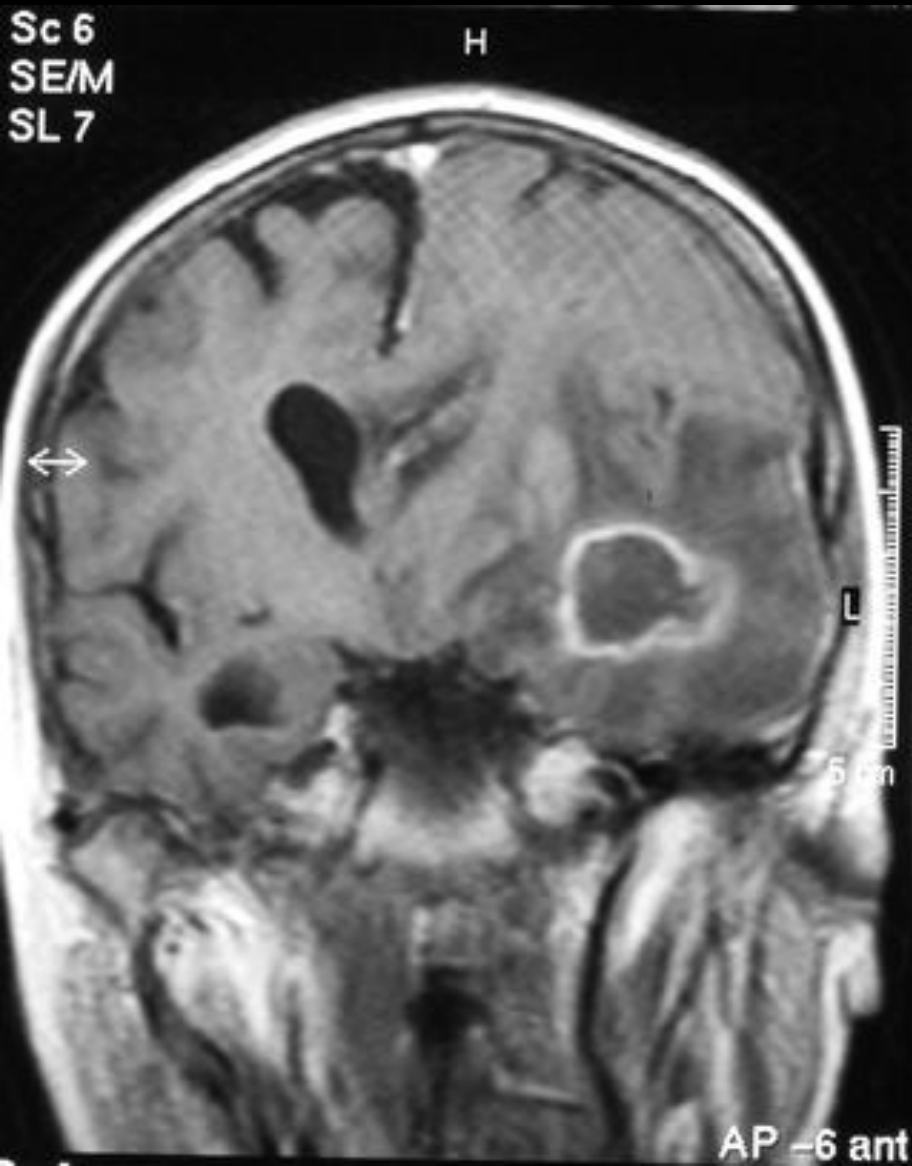
Right upper lobe mass with interval development of peripheral cavitation (*arrow*) or **air-crescent** sign.

# Usefulness of molecular biology performed with formaldehyde-fixed paraffin embedded tissue for the diagnosis of combined pulmonary invasive mucormycosis and aspergillosis in an immunocompromised patient

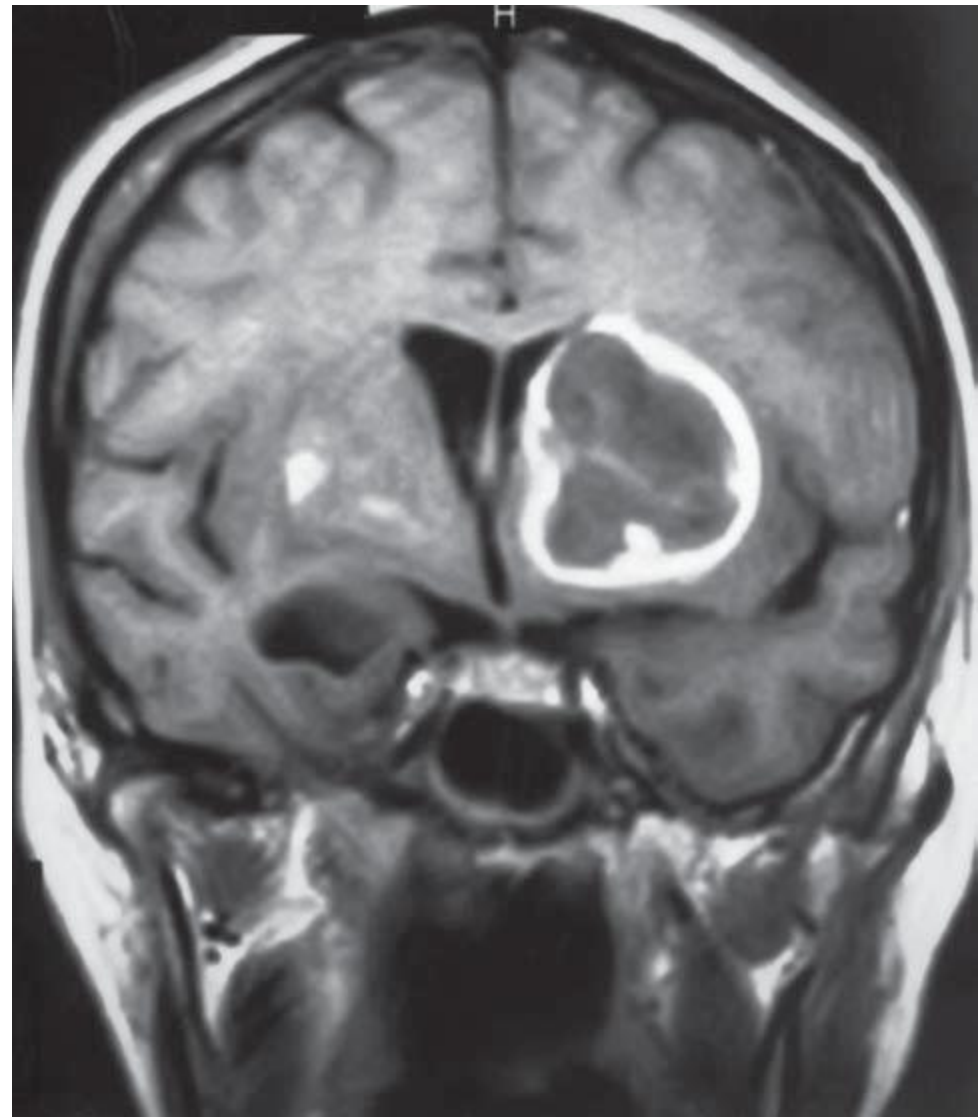
Véronique Hofman<sup>1,2</sup>, Abdelmajid Dhouibi<sup>1</sup>, Catherine Butori<sup>1</sup>, Bernard Padovani<sup>3</sup>, Martine Gari-Toussaint<sup>4</sup>, Dea Garcia-Hermoso<sup>5</sup>, Michèle Baumann<sup>6</sup>, Nicolas Vénissac<sup>7</sup>, Gieri Cathomas<sup>6</sup>, Paul Hofman<sup>1,2\*</sup>



# Aspergillosis



# Mucormycosis

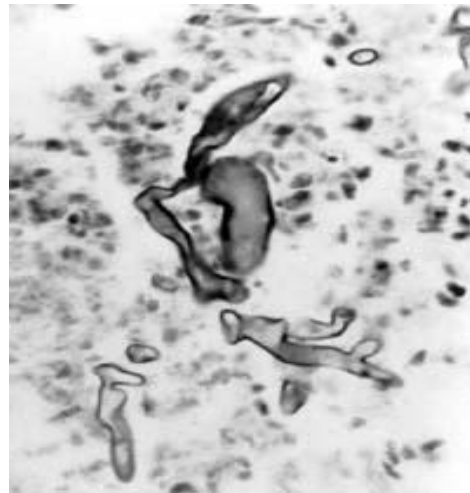


# Συμπεράσματα

- Η κλινική εικόνα μουκορμύκωσης, ασπεργίλλωσης και άλλων διηθητικών μυκητιάσεων από υφομύκητες είναι παρόμοια
- Ο κλινικός πρέπει να έχει υψηλό δείκτη υποψίας σε άτομα με παράγοντες κινδύνου
- Πρέπει να χρησιμοποιούνται όλα τα διαθέσιμα διαγνωστικά μέσα.

# Άμεση μικροσκόπηση

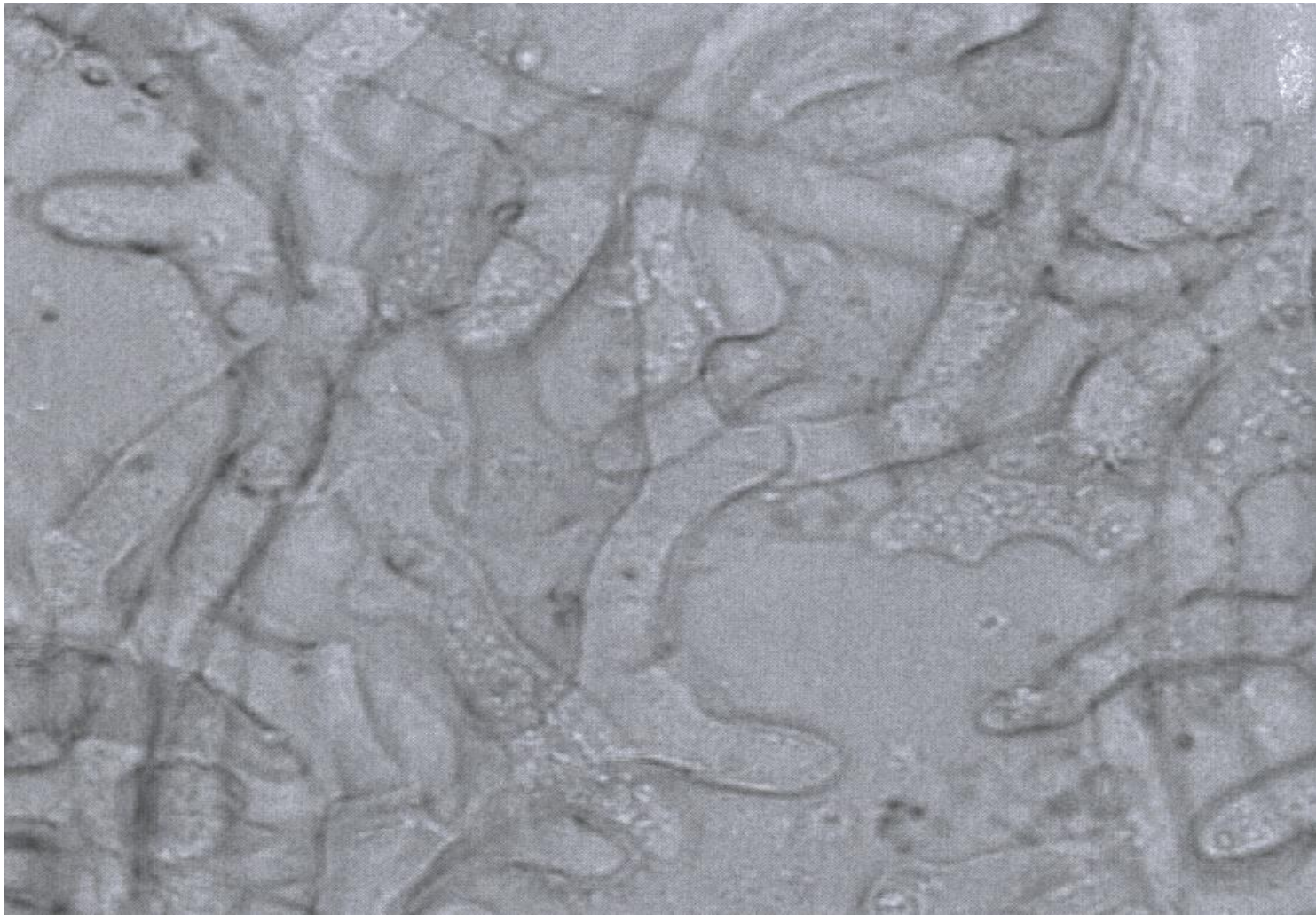
- ❖ Η ταχεία διάγνωση είναι πολύ σημαντική
- ❖ Υλικό από ρινικές κόγχες, ιγμόρεια, πτύελα ή υλικό βιοψίας, επεξεργάζεται με 10% ΚΟΗ





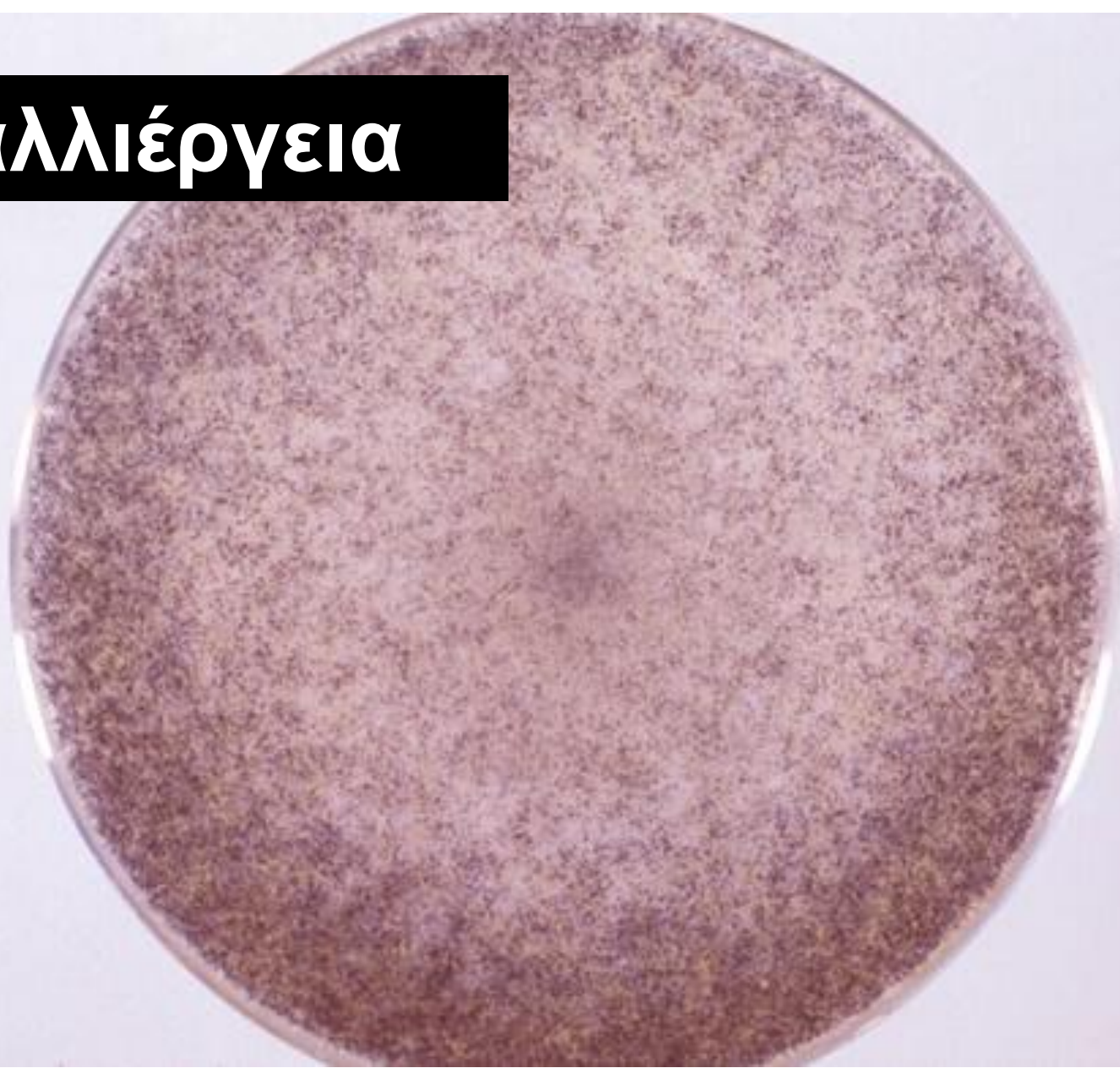
## Άμεση μικροσκόπηση:

Πλατειές υφές, χωρίς διαφραγμάτια, που διακλαδίζονται σε ορθές γωνίες.



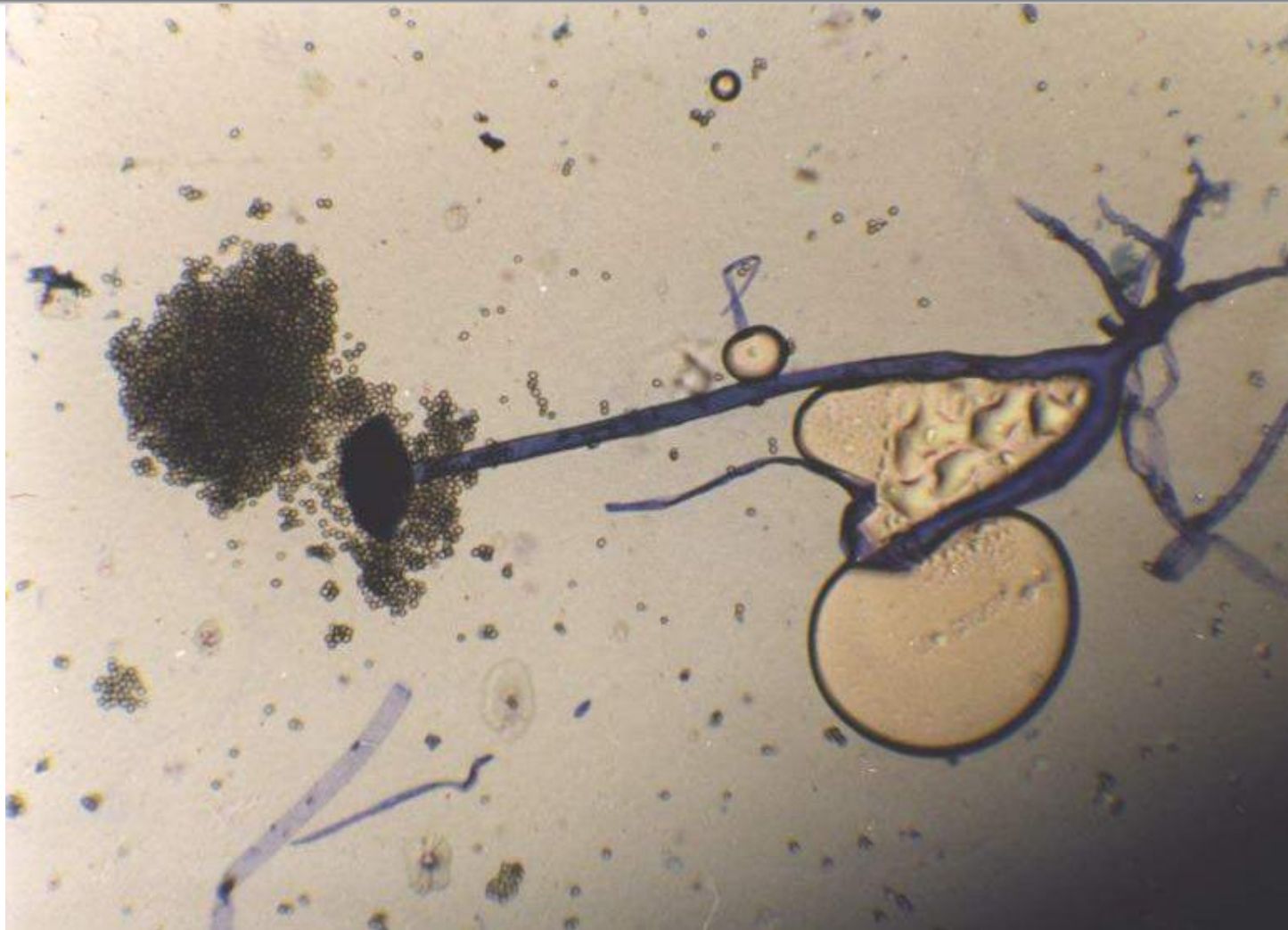


# Καλλιέργεια



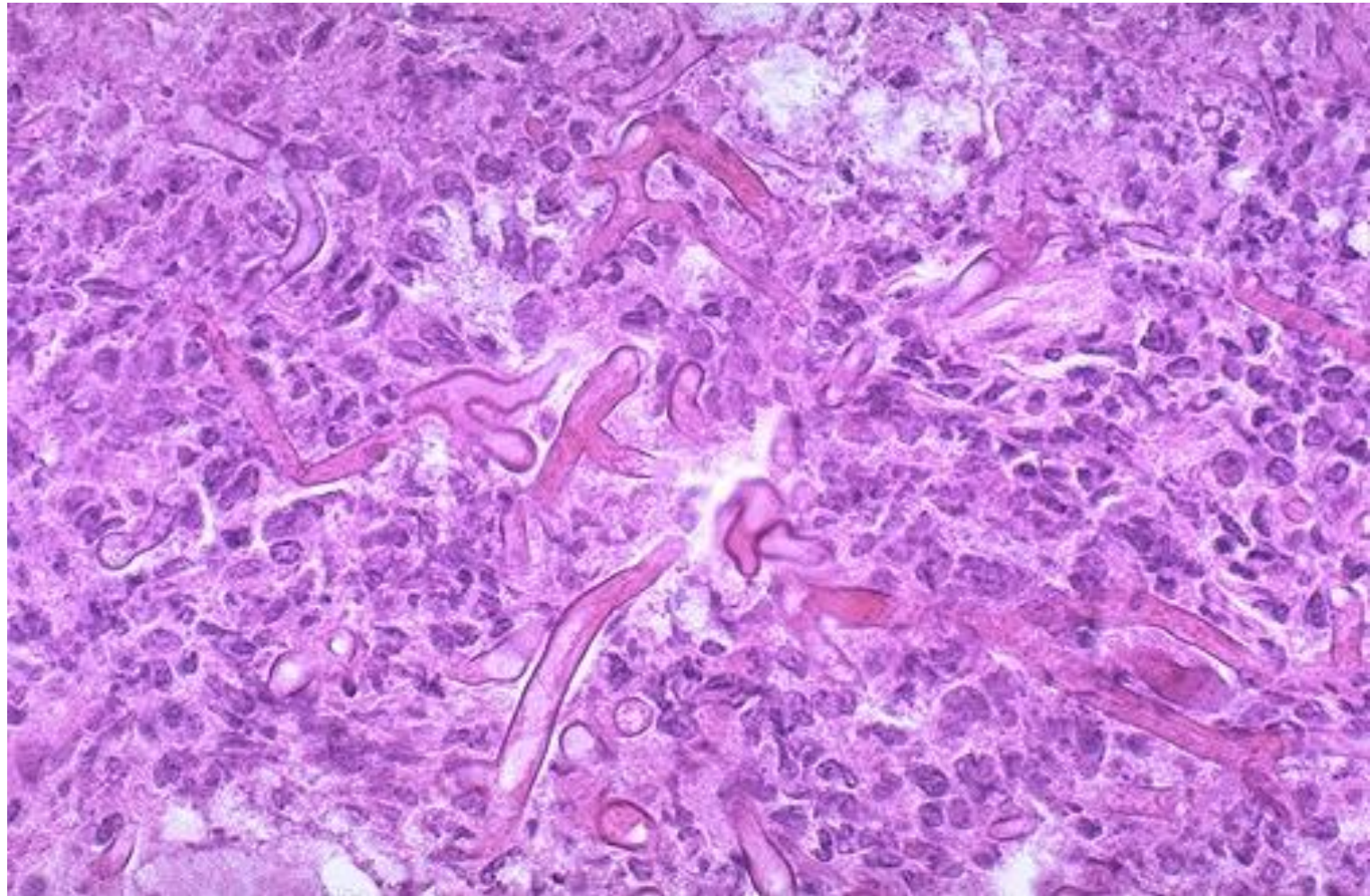
***Rhizopus oryzae* on Sabouraud's dextrose agar**

# Culture: *Rhizopus* sp.





# Ιστολογική εξέταση



# Μοριακές μέθοδοι

- Σε στέλεχος που απομονώθηκε στην καλλιέργεια για ταυτοποίηση
- Σε δείγμα ιστού για ανίχνευση

# Θεραπεία μουκορμύκωσης

- Εξαρτάται από την εστία της λοίμωξης
  1. Αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου
  2. Χειρουργική προσέγγιση
  3. Φαρμακευτική αγωγή

# Φαρμακευτική αγωγή

- **Δεοξυχολική αμφοτερικίνη Β:** για πολλά χρόνια το μόνο διαθέσιμο φάρμακο
- **Λιπιδιακές μορφές αμφοτερικίνης Β**
- **Ποσακοναζόλη**
  
- **Ισαβουκοναζόλη**



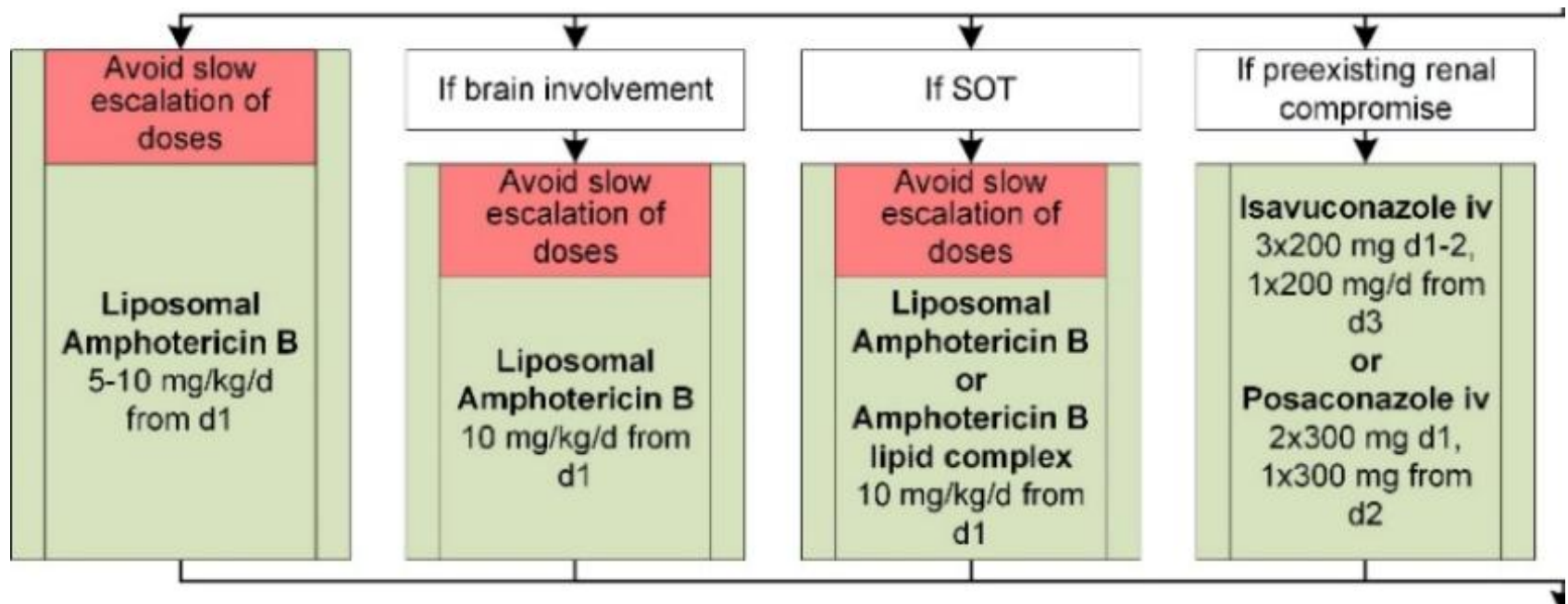
# Αντιμυκητιακή αγωγή

- Αμφοτερικίνη Β το φάρμακο εκλογής
- Προτιμώνται λιποσωμική αμφο- Β (AmBisome) και λιπιδιακή αμφο-Β (Abelcet) διότι με αυτές μπορούν να χορηγηθούν υψηλές δόσεις.
- Δόση AmBisome: 5-10 mg/kg/ΒΣ
- Διάρκεια θεραπείας: Δεν έχει αποσαφηνισθεί. Τουλάχιστον 6 εβδομάδες.

# Αντιμυκητιακή αγωγή

- Από τις αζόλες, δραστικότητα έναντι Mucorales έχουν η ποσακοναζόλη και η ισαβουκοναζόλη
- Χρησιμοποιούνται σαν θεραπεία δεύτερης γραμμής
- Οι εχينوκανδίνες έχουν πτωχή δραστικότητα

# Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium



**Legend:**  
 strongly recommended  
 moderately recommended  
 marginally recommended  
 recommended against



# COVID-19 associated mucormycosis (CAM)

---

# COVID-19 και μυκητιάσεις

---

- Μυκητιάσεις σε COVID οφείλονται σε:
  - *Aspergillus, Candida*
  - Mucorales
  - *Saccharomyces*
  - *Fusarium*
  - *Pneumocystis jirovecii*

*M. Hoenigl. Clinical Infectious Diseases® 2021;73(7):e1645–8*



# CAM: αναδυόμενη λοίμωξη

- Το 2020, ενώ αυξάνονταν οι δημοσιεύσεις για CAPA, δεν είχε αναφερθεί καμία ακόμα για μουκορμύκωση σχετιζόμενη με COVID-19 (CAM)
- 6 Απριλίου 2020: Gangneux et al. δημοσίευσαν



Editorial

Invasive fungal diseases during COVID-19: We should be prepared

- ❖ Στις 12 Αυγούστου 2020 υποβλήθηκε η πρώτη πιθανώς δημοσίευση CAM

Mucormycosis with orbital compartment syndrome in a patient with COVID-19

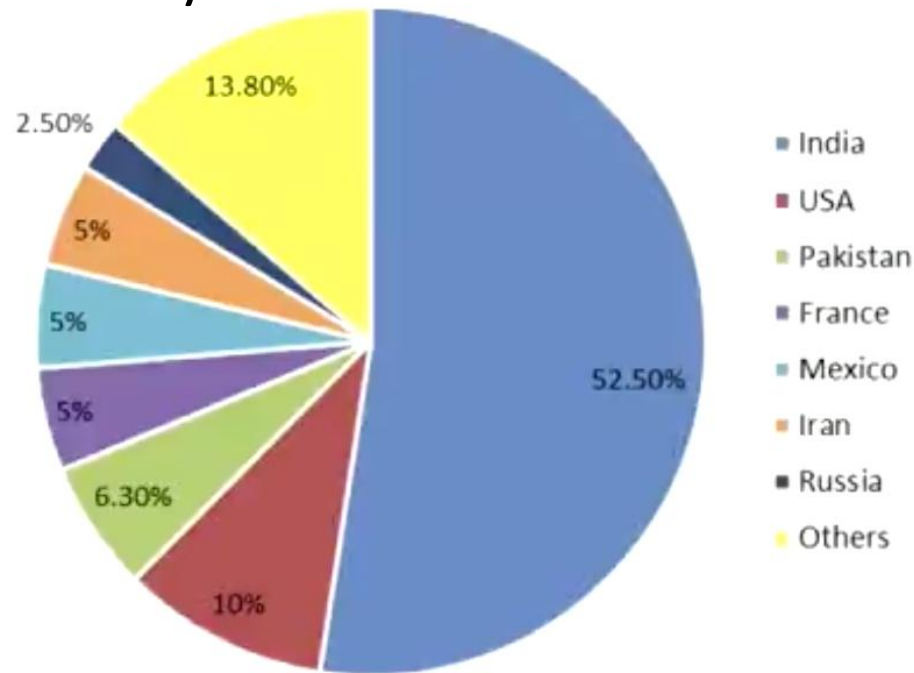
Amanda Werthman-Ehrenreich

Department of emergency Medicine, University at Buffalo, 77 Goodell St, Suite 340, Buffalo, NY 14203, United States of America

# The Emergence of COVID-19 Associated Mucormycosis: Analysis of Cases From 18 Countries

80 cases (March and April 2020)

Mortality 49%, driven particularly by those with pulmonary or disseminated mucormycosis and those with cerebral involvement.



Hoenigl et al. 2021, <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3844587>



# Epidemiology and Pathophysiology of COVID-19-Associated Mucormycosis: India Versus the Rest of the World

*V. Muthu, et al. Mycopathologia, 2021*

---

- Ανασκόπηση CAM μέχρι 21<sup>η</sup> Ιουνίου 2021
- 275 περιστατικά (233 από Ινδία, 42 από τις άλλες χώρες)
- Διαβήτης πιο συχνός στην Ινδία (66.1% vs. 54.8%)
- Αιματολογικές κακοήθειες πιο συχνές στις άλλες χώρες
- Μη σωστή χρήση κορτικοστεροειδών πιο συχνή στην Ινδία ( $P=0.001$ )
- Ρινο-οφθαλμική και ρινεγκεφαλική μορφή το 89% στην Ινδία, ενώ στις άλλες χώρες 64% ( $P=0.001$ )
- Θνητότητα 36.5% στην Ινδία, 61.9% στις άλλες χώρες ( $P=0.002$ )

## The recent mucormycosis storm over Indian sky

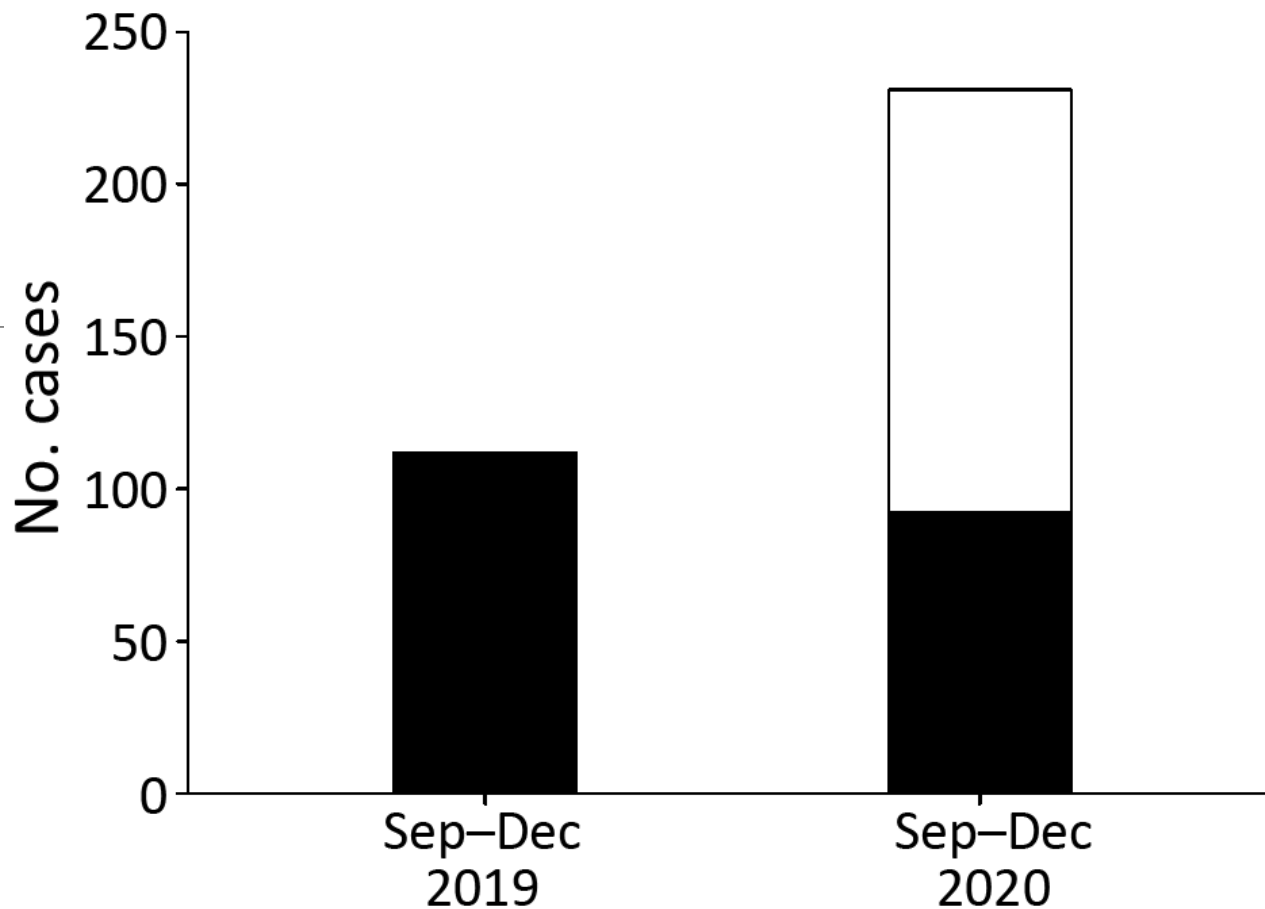
*Indian Journal of Medical Microbiology 39 (2021) 269–270*

---

Arunaloke Chakrabarti

- Η μουκορμύκωση στην προ-COVID εποχή ήταν 70 φορές πιο συχνή στην Ινδία απ'ότι στον ανεπτυγμένο κόσμο
- Τώρα όμως, η επίπτωση της CAM είναι τεράστια
- Η μουκορμύκωση πρέπει πλέον να δηλώνεται στην Ινδία
- Μέχρι τις 3 Αυγούστου 2021 είχαν δηλωθεί στην διαδικτυακή πύλη της κυβέρνησης 47.508 κρούσματα

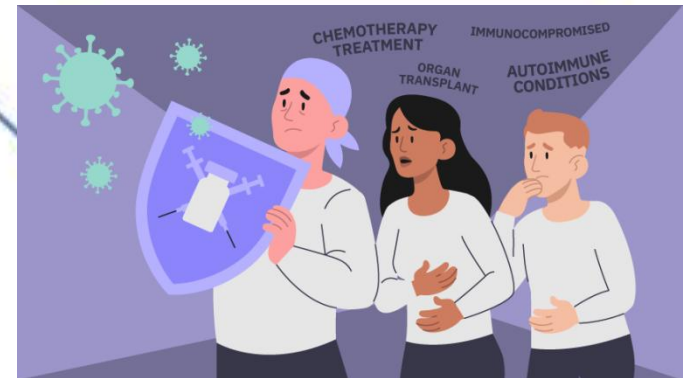
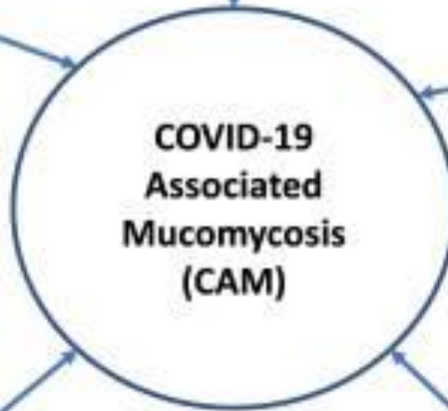
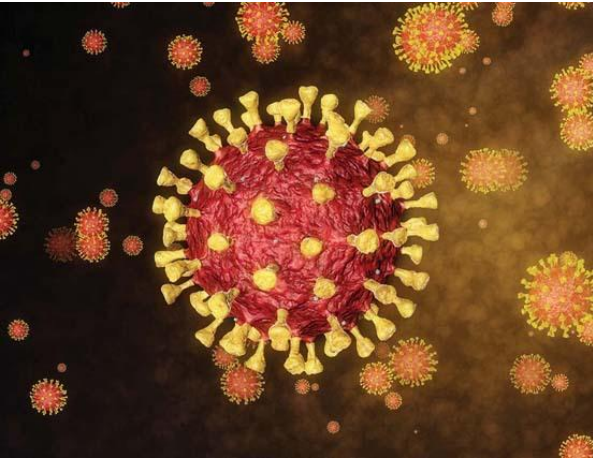
<https://governmentstats.com/mucormycosis/index.html>



Mucormycosis cases in 10 health centers, India. White bar section indicates (CAM); black bar sections indicate non-CAM cases. During 2019, **112 cases** of mucormycosis were detected, but a total of 231 cases, **92 non- CAM and 139 CAM**, were detected in 2020.



# Παράγοντες κινδύνου για CAM



# COVID-19 και Διαβήτης: Μια πολύπλοκη σχέση

- Οι διαβητικοί ασθενείς με COVID έχουν μεγαλύτερη θνητότητα
- Σημαντικό ποσοστό ασθενών με COVID (14.4% σε μια μετα-ανάλυση) παρουσιάζουν διαβήτη για πρώτη φορά

*Diabetes Obes Metab.* 2021;23:870–874



MONASH  
University



Ο SARS-CoV-2 μολύνει τα β κύτταρα του  
παγκρέατος και προκαλεί διαταραχή στη  
λειτουργία τους

---

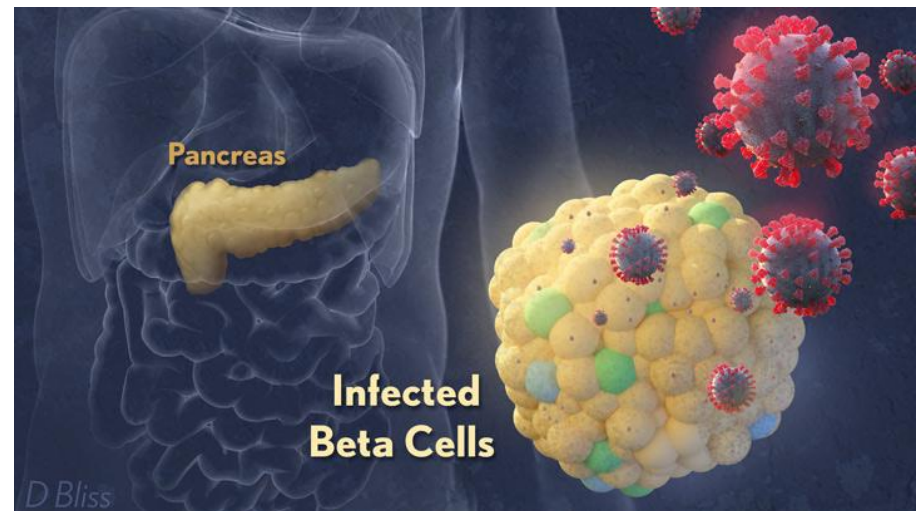
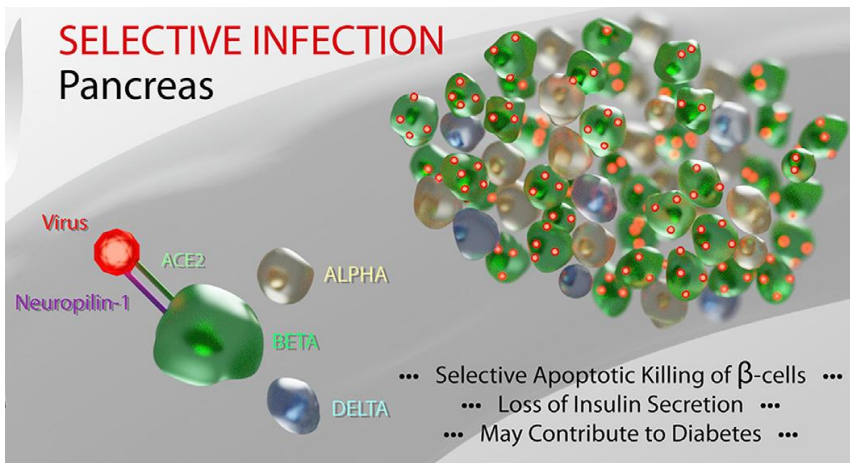
Acta Diabetol (2010) 47:193–199  
DOI 10.1007/s00592-009-0109-4

---

ORIGINAL ARTICLE

**Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets  
and causes acute diabetes**

- Ο ιός SARS-CoV-2 συνδέεται με τον υποδοχέα **Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2)** για να εισέλθει στα κύτταρα του οργανισμού.
- Οι πρωτεΐνες **TMPRSS2 (Transmembrane protease serine 2)** και **νευρολιπίνη 1** συμμετέχουν
- Τα β κύτταρα, καθώς και άλλα κύτταρα του παγκρέατος, εκφράζουν αυτές τις πρωτεΐνες



# Κορτικοστεροειδή

---

- Στη μελέτη των Patel et al. **78.1%** έλαβαν **κορτικοστεροειδή** και 60.3% με λάθος ενδείξεις ή με υπερβολικά υψηλή δόση

*Indian Journal of Medical Microbiology 39 (2021) 269–270*

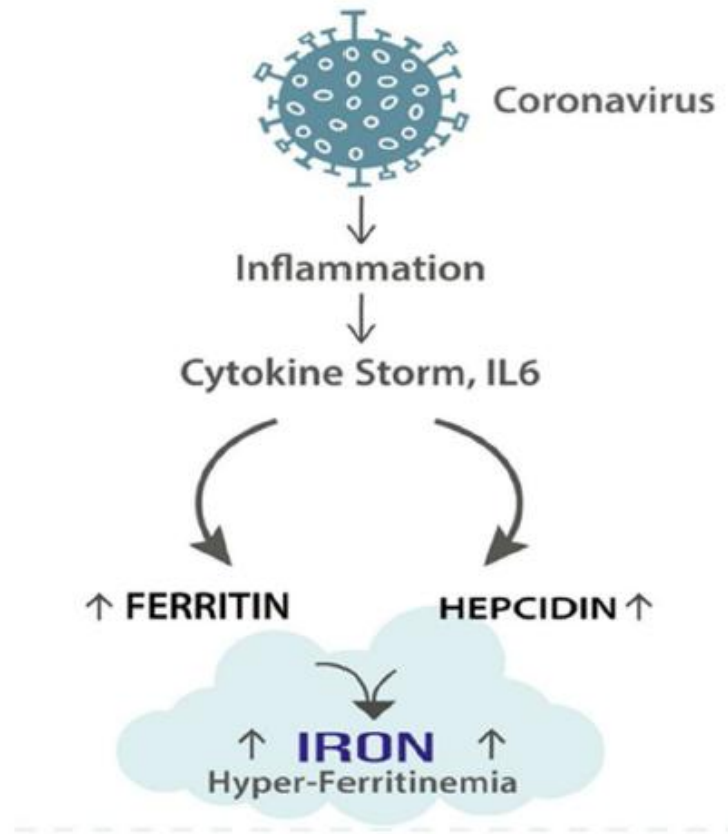
- Σε μελέτη 2826 ασθενών με ρινεγκεφαλική CAM, **87%** των ασθενών έλαβαν κορτικοστεροειδή (21% για >10 ημέρες), ενώ μόνο 57% χρειάζονταν υποστήριξη με οξυγόνο για τη λοίμωξη COVID-19

*Indian Journal of Ophthalmology 2021; 69:1670-92*




# Ο SARS-CoV-2 διαταράσσει τον μεταβολισμό του σιδήρου

---





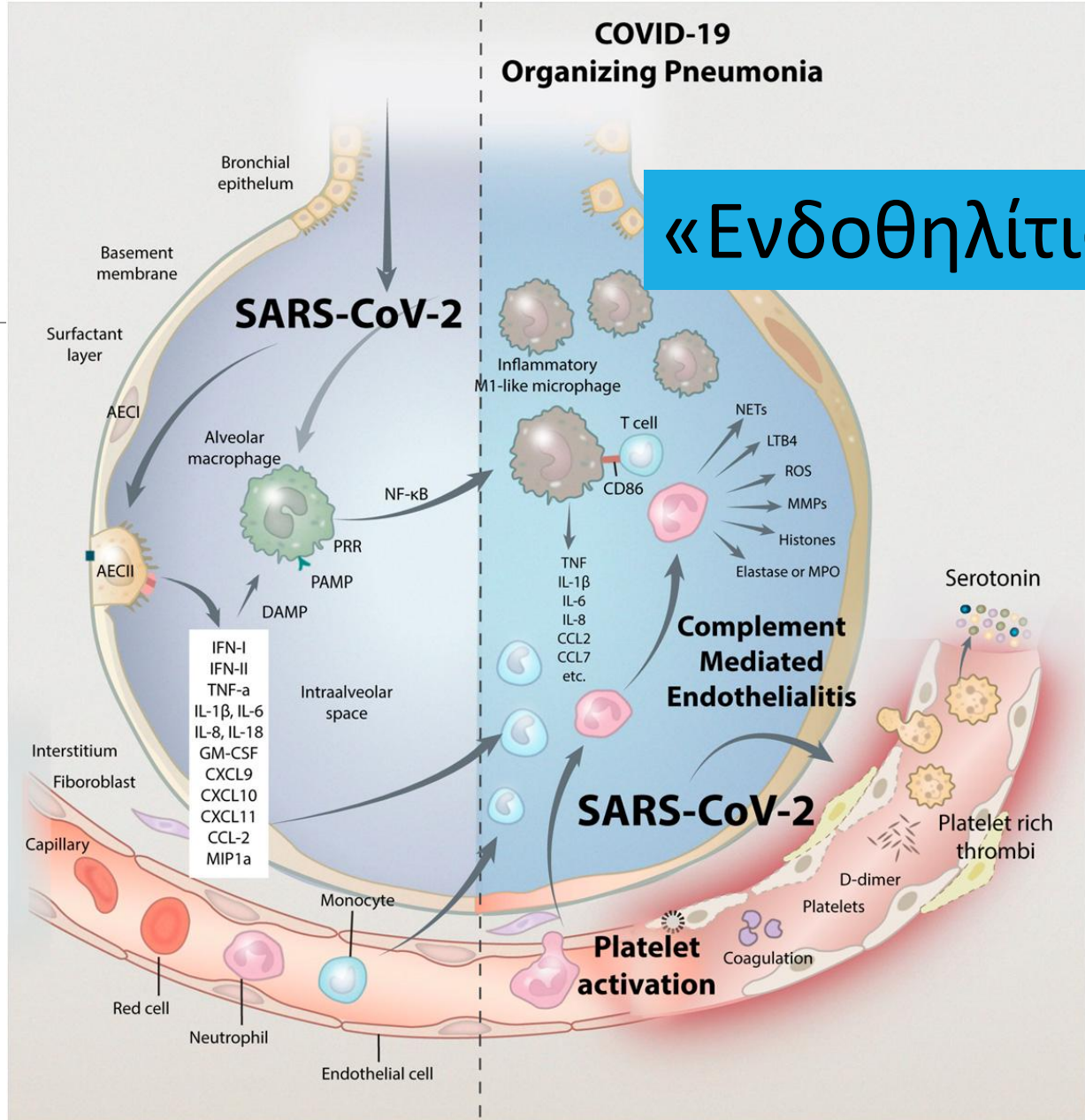
# COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy

Carlo Perricone<sup>1</sup>  • Elena Bartoloni<sup>1</sup> • Roberto Bursi<sup>1</sup> • Giacomo Cafaro<sup>1</sup> • Giacomo Maria Guidelli<sup>2</sup> • Yehuda Shoenfeld<sup>3,4,5</sup> • Roberto Gerli<sup>1</sup>

- Αυξημένη έκλυση φερριτίνης ως αντίδραση στη φλεγμονή
- Αυξάνεται και ο ελεύθερος σίδηρος στον ορό
- Η ενεργοποίηση των μακροφάγων και η αυξημένη έκλυση IL-6 συμβάλλουν στην «υπερφερριτιναιμία»
- Η αυξημένη φερριτίνη μέσα στα κύτταρα προκαλεί έκλυση ελεύθερων ριζών, οι οποίες προκαλούν βλάβες στους ιστούς και αυξάνουν τον ελεύθερο σίδηρο στο αίμα

**COVID-19  
Organizing Pneumonia**

«Ενδοθηλίτις»



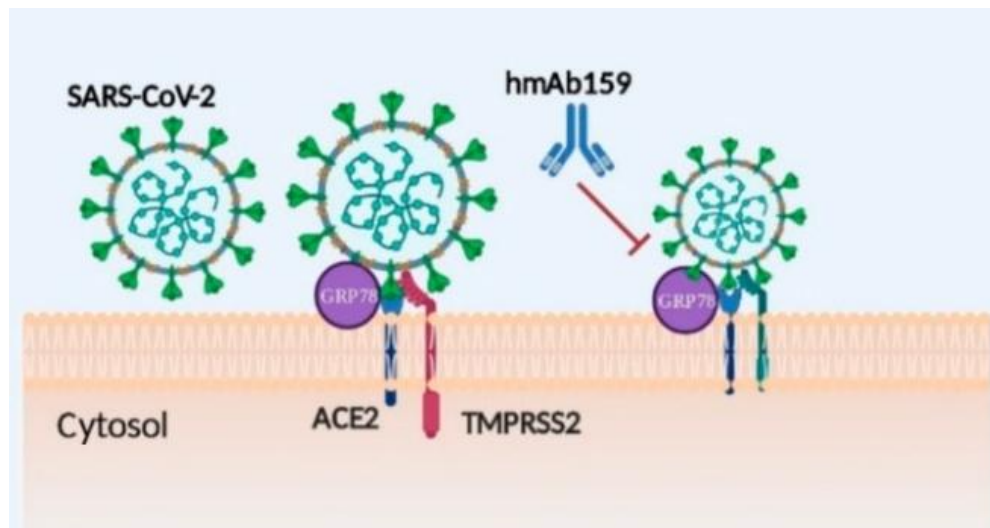
## **COVID-19-induced endotheliitis: emerging evidence and possible therapeutic strategies**

- Η απόπτωση που προκαλεί ο ιός προάγει την διαταραχή του ενδοθηλιακού φραγμού, με
- Ενδιάμεσο οίδημα και αυξημένα κυκλοφορούντα ανοσοκύτταρα
- Αποτέλεσμα: ευρεία δυσλειτουργία ενδοθηλίου, ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και μηχανισμού πήξης, φλεβική και αρτηριακή θρόμβωση

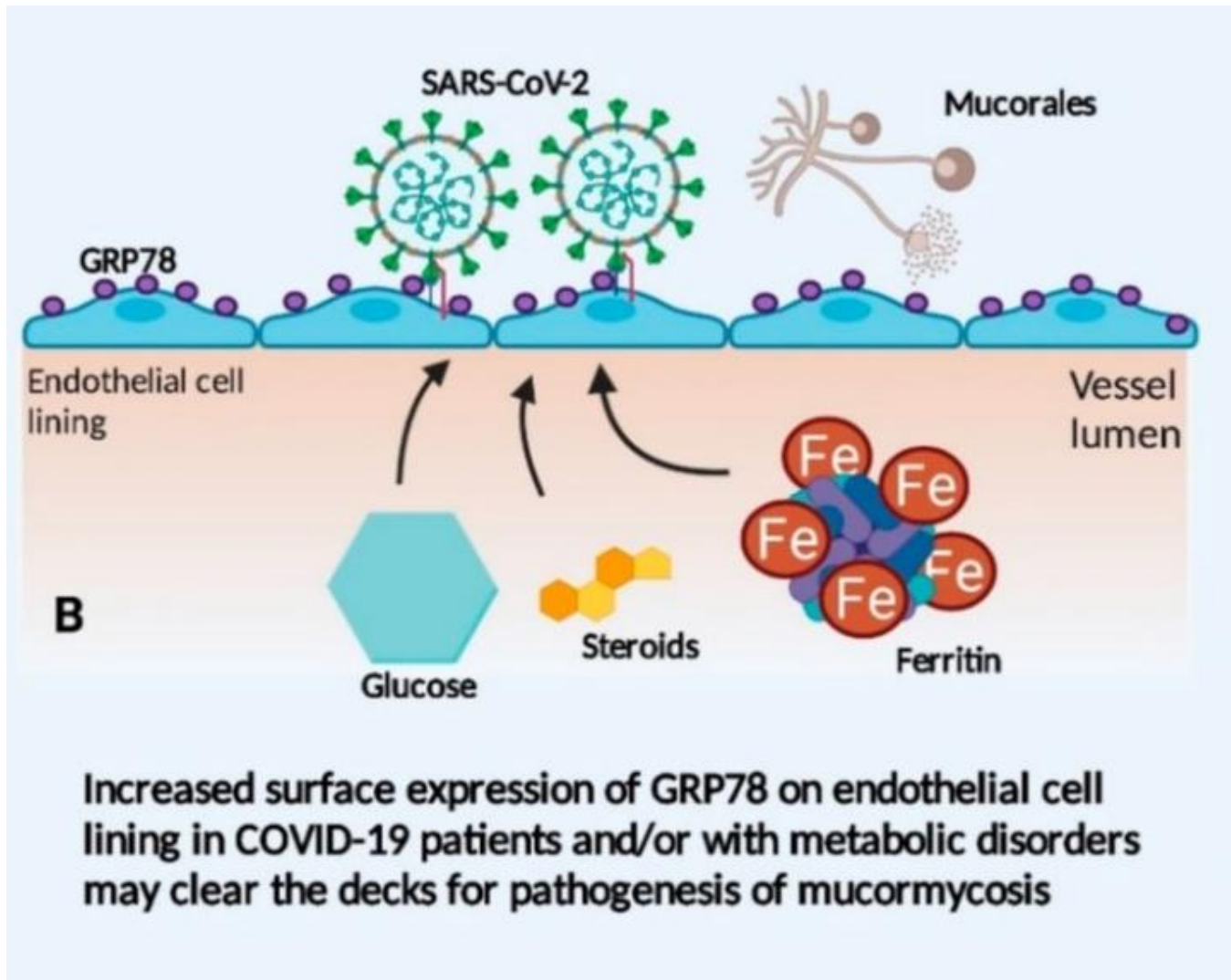
## High GRP78 levels in Covid-19 infection: A case-control study

*Life Sciences 265 (2021) 118781*

- Ο SARS-CoV-2 συνδέεται με τον υποδοχέα ACE2 στα ενδοθηλιακά κύτταρα
- Η πρωτεΐνη GRP78 δρα ως συν-υποδοχέας για την αναγνώριση της πρωτεΐνης-ακίδας του κορωνοϊού
- Έχει διαπιστωθεί αυξημένη συγκέντρωση GRP78 στον ορό σε ασθενείς με λοίμωξη COVID-19



Η αυξημένη έκφραση GRP78 στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και/ ή οι μεταβολικές διαταραχές, διευκολύνουν την είσοδο μυκορμυκήτων στα αγγεία



# Συμπεράσματα

---

- Η διήθηση του μουκορμύκητα στα αγγεία είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης της GRP78 του ενδοθηλίου και του CotH3 του μύκητα
- Οι παράγοντες που οδηγούν σε αύξηση των GRP78 και CotH3 είναι η διαβητική κετοξέωση, η υπεργλυκαιμία, η ενδοθηλίτις, ο αυξημένος σίδηρος ορού, η συστηματική φλεγμονή και η φερριτίνη
- Όλοι οι ανωτέρω παράγοντες συνδέονται άμεσα ή έμμεσα με τον ιό SARS-CoV-2



# Συμπεράσματα

- Σε ασθενείς με COVID-19 που είναι βαρέως πάσχοντες, θα πρέπει να τίθεται και η μυκητίαση στην διαφορική διάγνωση, αν εμφανισθούν:
  - ❖ Νέα διηθήματα στην CT θώρακος
  - ❖ Μικροβιολογικά ή ορολογικά ευρήματα
  - ❖ Αιμόπτυση
  - ❖ Πυρετός που επιμένει
  - ❖ Ήχος τριβής στον θώρακα
  - ❖ Επιδείνωση αναπνευστικής ανεπάρκειας

# Συμπεράσματα

- Σε **διαβητικό** ασθενή με COVID θα πρέπει
  - ❖ Να γίνεται αυστηρός έλεγχος της γλυκόζης ορού
  - ❖ Να μην γίνεται άσκοπη ή παρατεταμένη χορήγηση κορτικοειδών
  - ❖ Να γίνεται προσεκτική παρακολούθηση για πιθανά σημεία και συμπτώματα από τα παραρρίνια και τους οφθαλμούς

# Αναπάντητα ερωτήματα

---

1. Προκαλεί η λοίμωξη COVID-19 κάποια ανοσολογική διαταραχή ειδική για τα Mucorales;
2. Τι ρόλο παίζουν οι μεταλλάξεις (πχ δέλτα) στην ανοσία απέναντι στη μουκορμύκωση;
3. Υπάρχει κάποια γενετική προδιάθεση για μουκορμύκωση στον πληθυσμό της Ινδίας;
4. Ποιοί παράγοντες ευθύνονται από το περιβάλλον;