



# Klinička slika invazivnih gljivičnih infekcija kod bolesnika sa hematološkim malignitetima

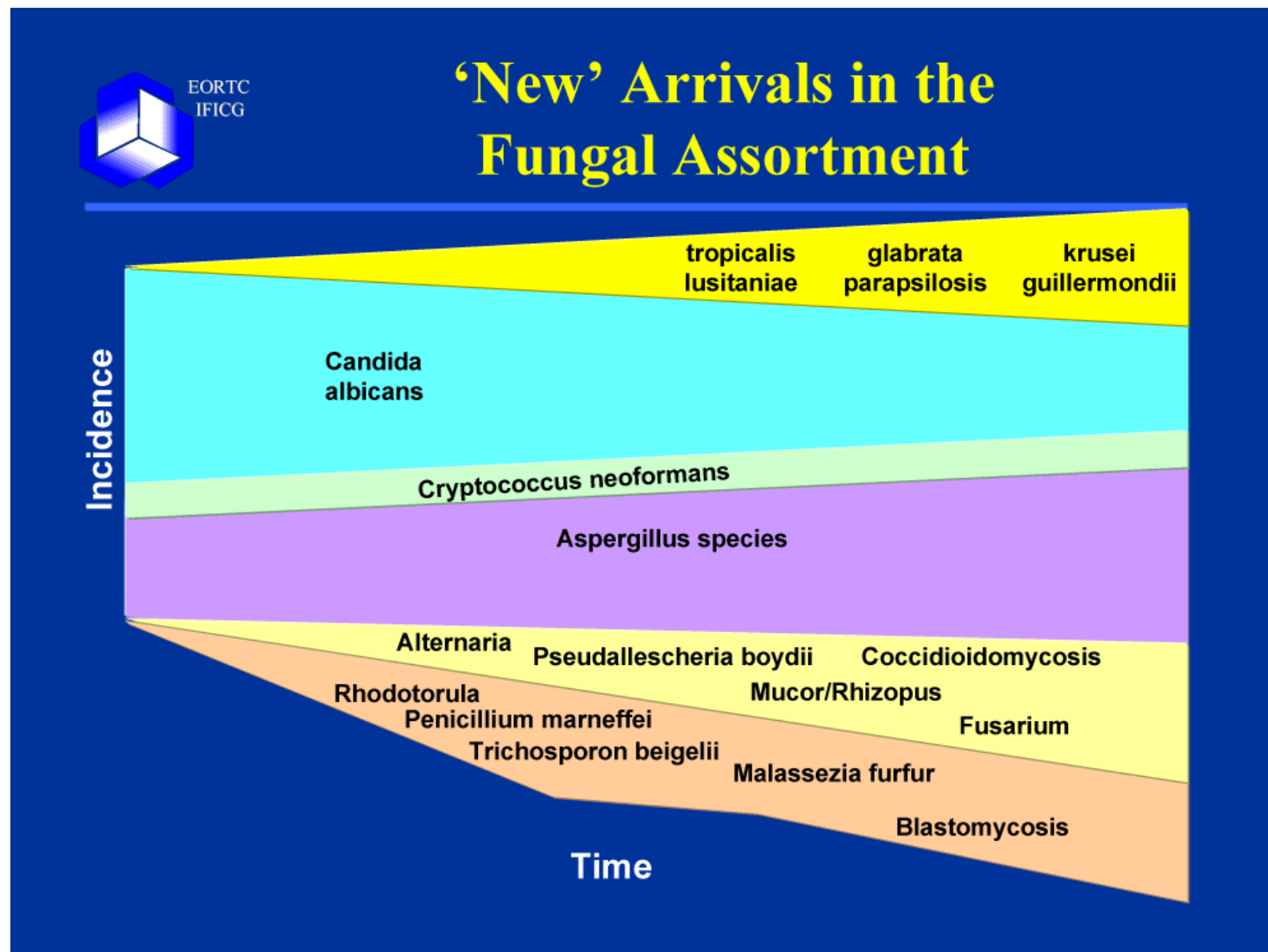
Nada Suvajdžić Vuković  
Klinika za hematologiju, KCS

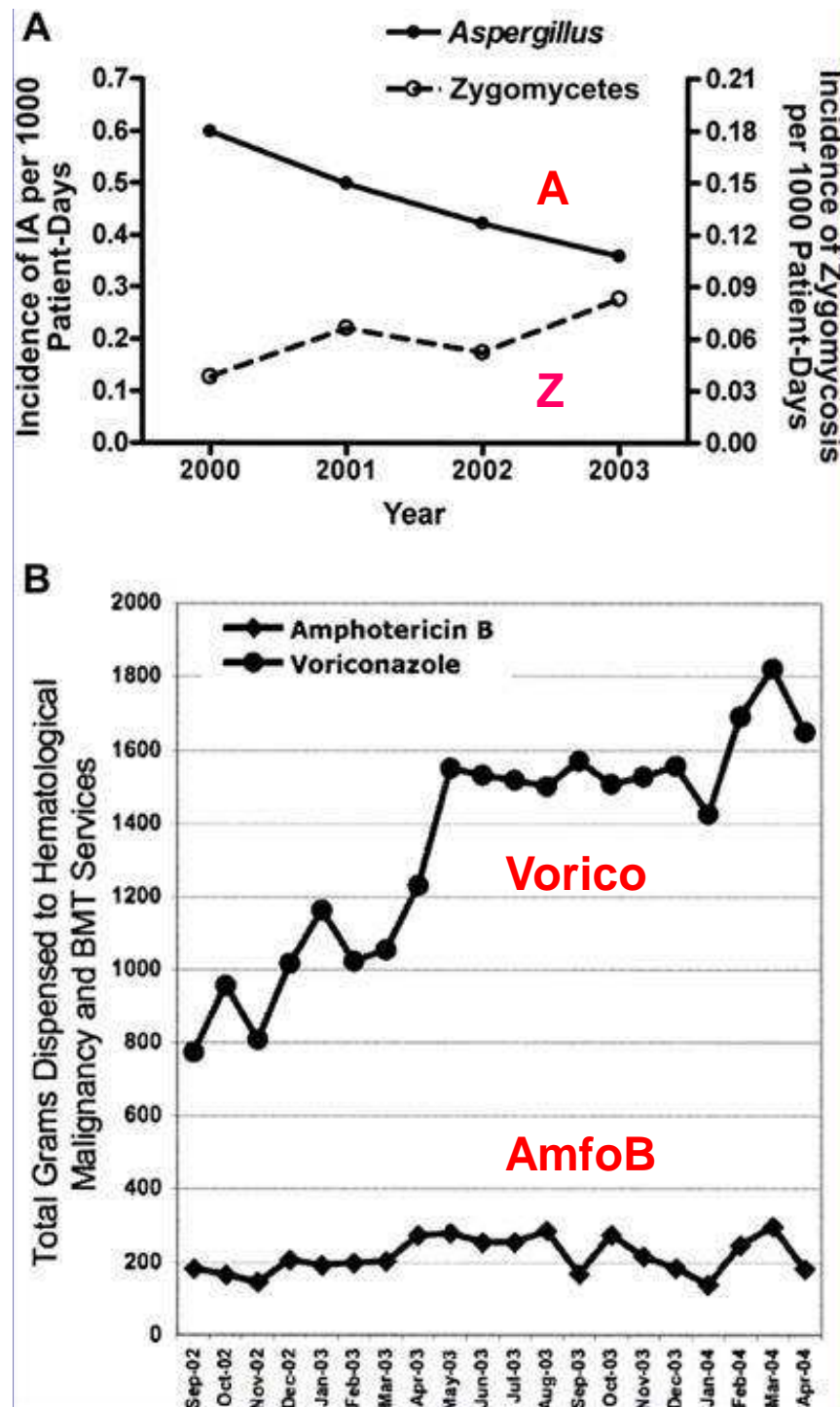


- Incidenca IGI u porastu
- Epidemiološko pomeranje
- Novi sojevi: Scedosporium spp, Fusarium, Zigomicete, Malassezia, Trichosporon. Phaeohyphomycoses,
- Visok mortalitet
- Dijagnostika: teška, kasna, nepouzdana
- Rezistencija u porastu
- Strategija: rana dijagnostika/terapija i prevencija
- Novi (skupi lekovi)

- **Aspergillus spp -IA**
- **Candida albicans/druge - IC**
- **Mucormycosis**
- **Cryptococcosis**
- **Fusarium**
- **ostalo**

# IGI uzrokovane ređim uzročnicima



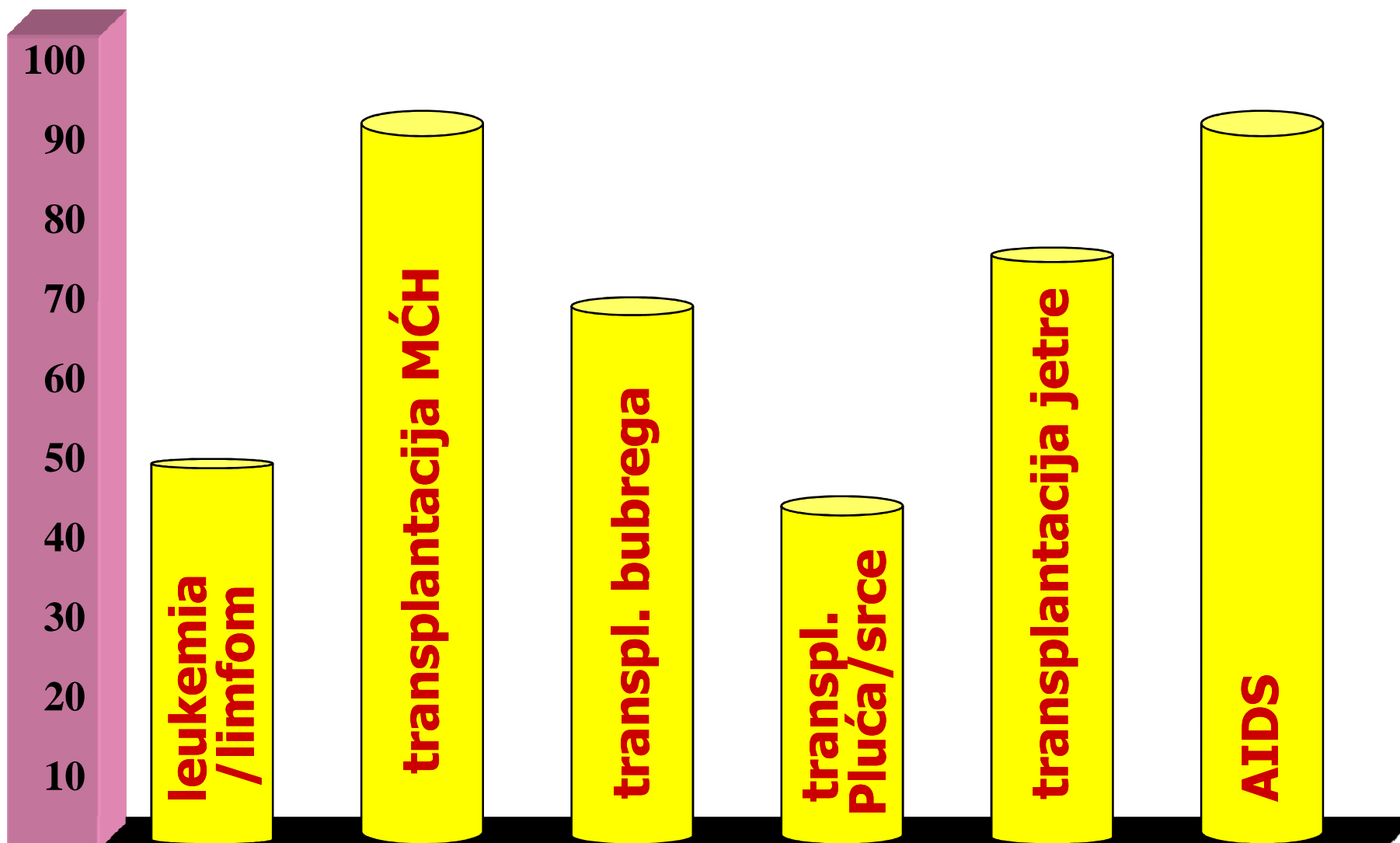


**Zigomikoza u tercijarnom hematološkom centru u toku upotrebe antiaspergilusne terapije: “case control” opservaciona studija**

- IA; n=54                      zigomikoza; n=27
- 14/27 akutna leukemija; 13/27 alogena transplantacija kostne srži
- Vorikonazol u profilaksi favorizujući faktor u nastanku zigomikoze

Kontoyiannis et al. J Infect Dis 2005.

# Smrtnost u IGI u zavisnosti od osnovne bolesti



# Faktori rizika za razvoj IGI kod hematoloških bolesnika

u vezi sa osnovnim oboljenjem i terapijom

## **Visokorizični bolesnici:**

- alogena transplantacija MČH
- AML indukcija, konsolidacija
- "salvage" terapija limfoma
- visoke doze Ara-C

## **Srednji rizik:**

- ALL (indukcija/konsolidacija)
- T limfoblastni limfom
- Alemtuzumab, purin analozi, kortiko visoke doze

## **Mali rizik:**

- Autologa transplantacija MČH

# Faktori rizika za razvoj IGI kod hematoloških bolesnika

- Stariji uzrast
- CVK
- kolonizacija >1 lokus
- neutropenija >3 nedelje
- mukozitis
- kortikosteroidi >1mg/kg + neutrofili <  $1 \times 10^9/L$  > 7d
- prethodna IGI
- AB širokog spektra
- kolonizacija sa *C. tropicalis*



# Dijagnostičke dileme u IGI

- Kl. simptomi i znaci nespecifični
- Radiološki znaci retko specifični
- Oprez u interpretaciji kultura, Ag testova, PCR, antitela (kolonizacija/infekcija)
- Biopsije i invazivne procedure često neizvodljive (kultura i PH izostaju)

# Dijagnostičke procedure

- **Neinvazivne**

- » Kulture
- » Radiološke metode
- » Serologija (galaktomanan)

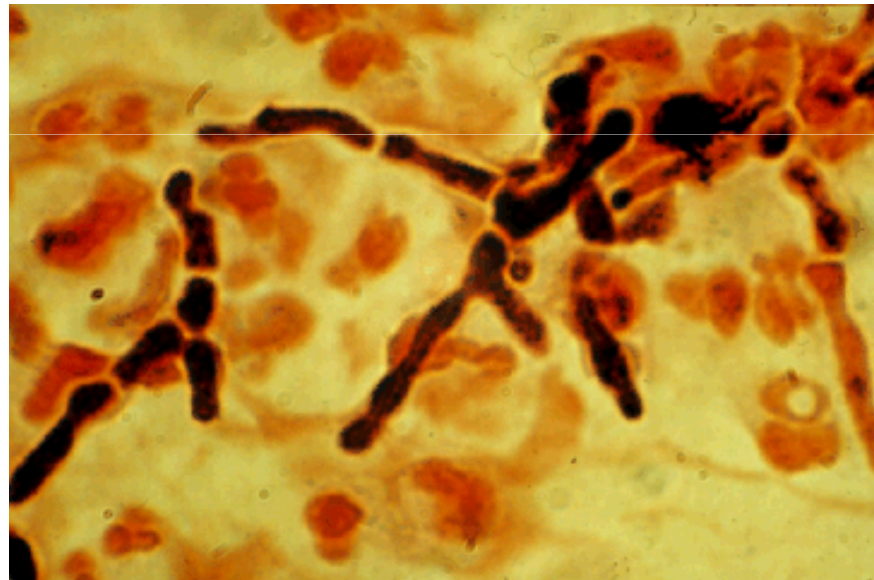
- **Invazivne**

- » Edoskopske dijagnostičke procedure
- » Biopsija tkiva

**INVAZIVNOST KADA GOD JE MOGUĆE !!!!!**

# IGI/ Aspergiloza

- *A. flavus* i *A. fumigatus* najvažniji patogeni roda *Asp.*



*Aspergillus fumigatus* in sputum

# Aspergillus

- Ubikvataran mikroorganizam  
(vazduh, prašina, tlo, biljke u raspadanju, zidovi...)
- Infekcija: inhalacija spora (pluća, sinusi)

# Izolaciona jedinica za hematološke bolesnike



# Klasifikacija aspergiloze

- Alergijska bronhopulmonalna aspergiloza
- Aspergilom
- Hronična nekrotizirajuća aspergiloza
- Akutna invazivna aspergiloza

# Akutna invazivna aspergiloza (IA): oblici

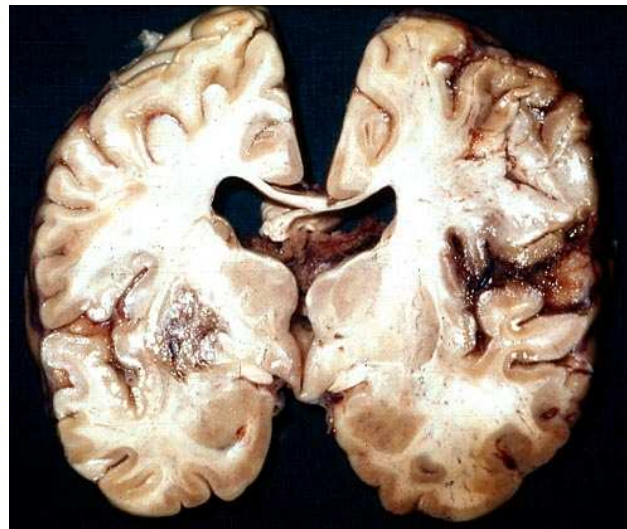
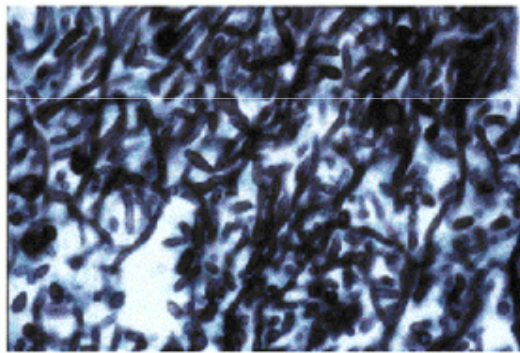
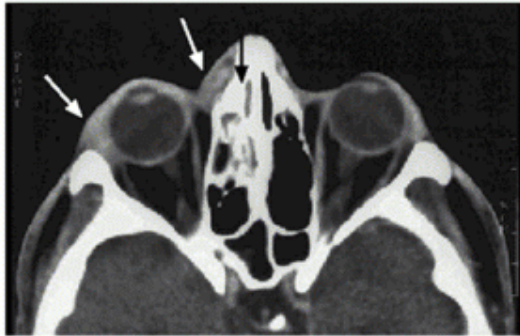
- **AKUTNA INVAZIVNA PLUĆNA ASPERGILOZA**
  - progresivna pneumonija
  - simptomi poput drugih pneumonija
  - nereagovanje na antibiotik
- **AKUTNI INVAZIVNI SINUSITIS**
  - lokalno širenje u orbite i lobanjsku šupljinu
- **DISEMINOVANA ASPERGILOZA**
  - sek. hematogeno širenje - bilo koji organ (bubreg, jetra, mozak, srce)
  - SIRS
  - visoka smrtnost

# Ostale manifestacije IA

- TRAHEOBRONHITIS
- ENDOKARDITIS I MIOKARDITIS
- ENDOFTALMITIS
- OSTEOMIJELITIS
- KUTANA ASPERGILOZA



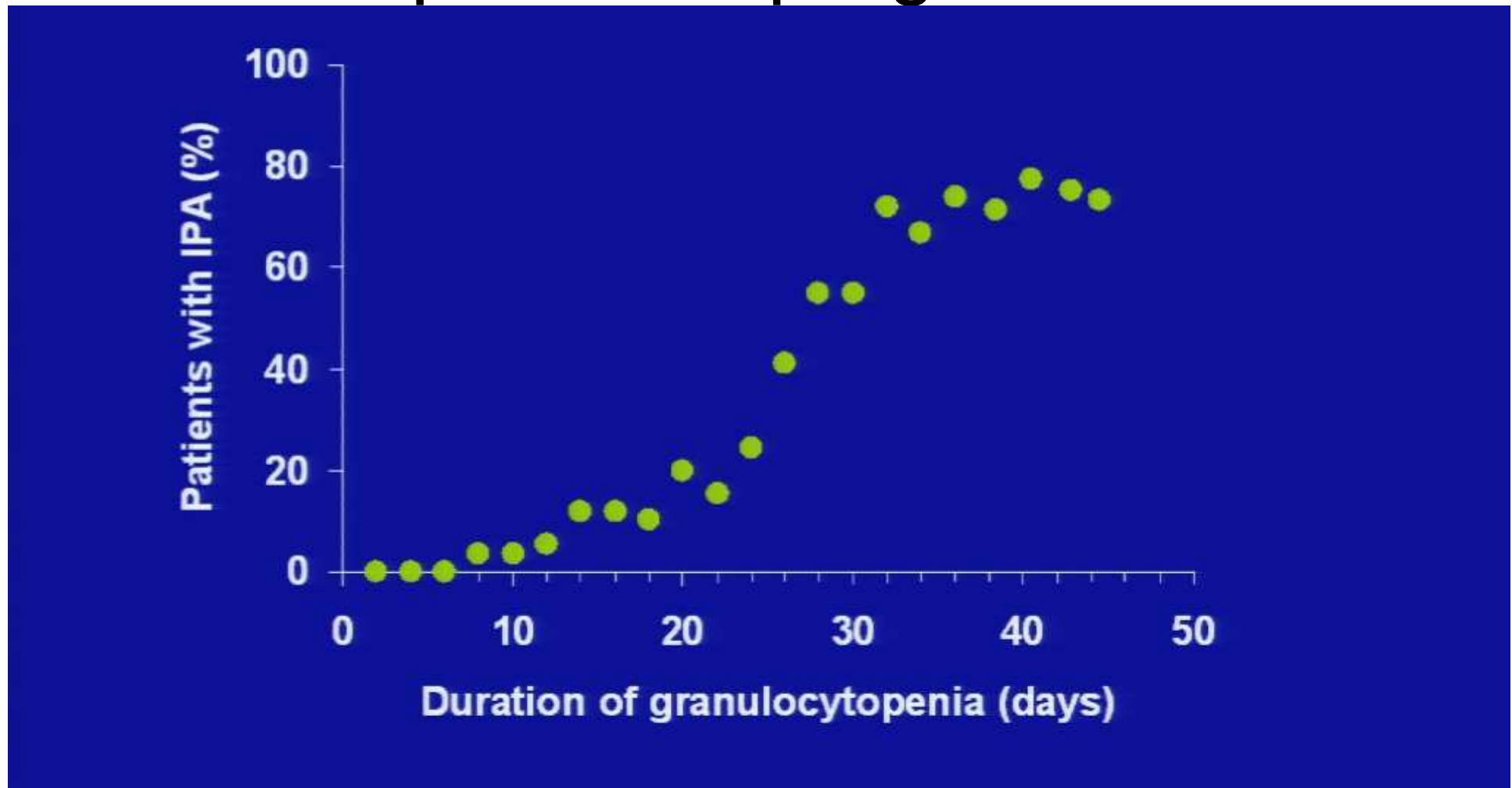
# Ređi oblici IA (NEJM)



# Akutna invazivna aspergiloza

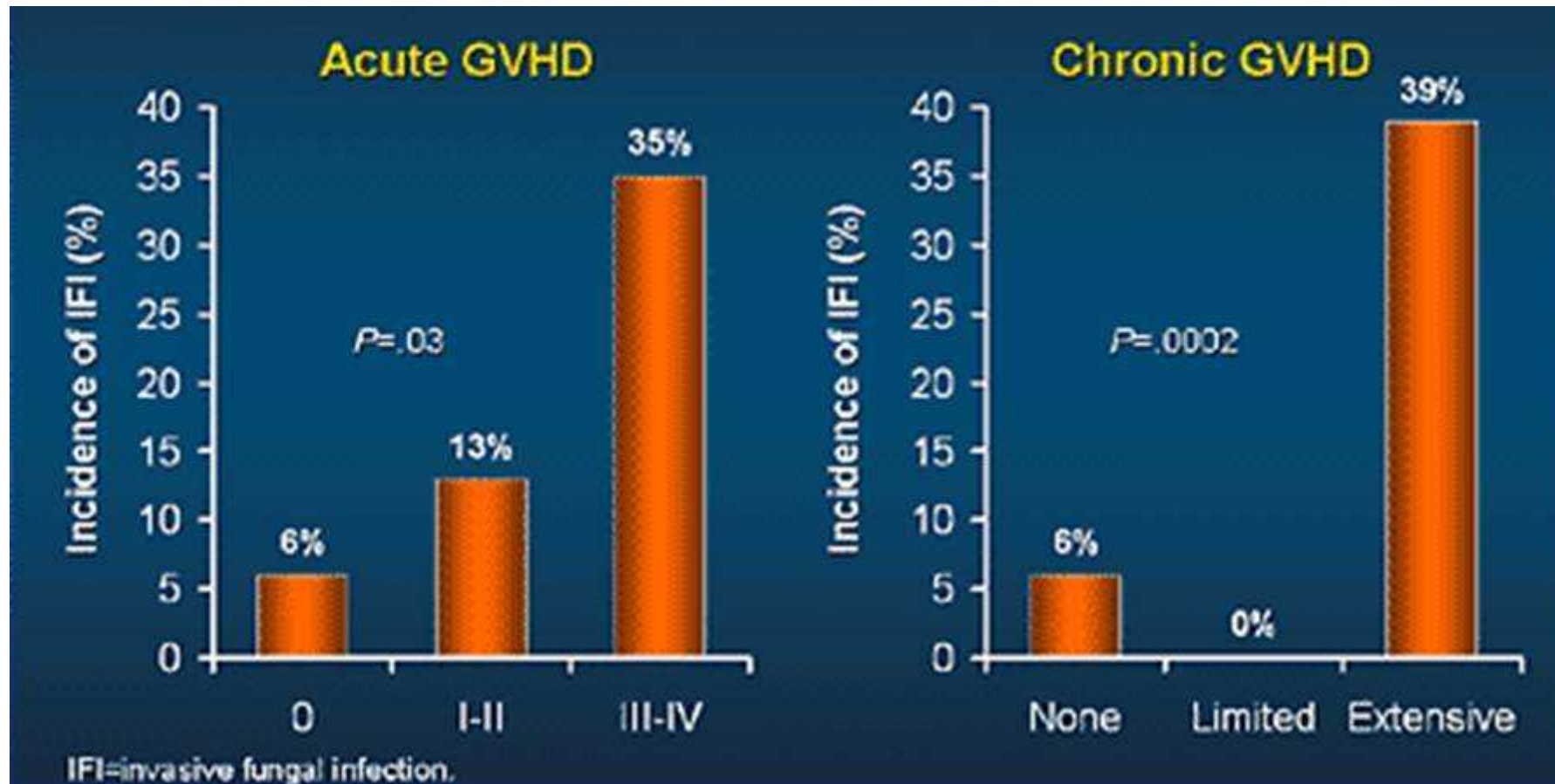
- Imunokompromitovani domačin  
(neutropenija, steroidi, transplantacija, GVHD)

# Dugotrajna neutropenija i invazivna plućna aspergiloza



Gerson et al. Ann Intern Dis. 1984.

# Zastupljenost IGI kod GVHD



Jantunen E et al. Bone marrow transplantation 1997.

# EORTS MCG kriterijumi DG IA

DePaw et al, 2008

## Definitivna dijagnoza

- pozitivna histologija ili kultura (identifikacija)

## Verovatna dijagnoza

- najmanje: 1 faktor domaćin + 1 klinički + 1 mikološki kriterijum

## ~~Moguća dijagnoza~~

- ~~• najmanje: 1 faktor domaćin + 1 klin. kriterijum~~



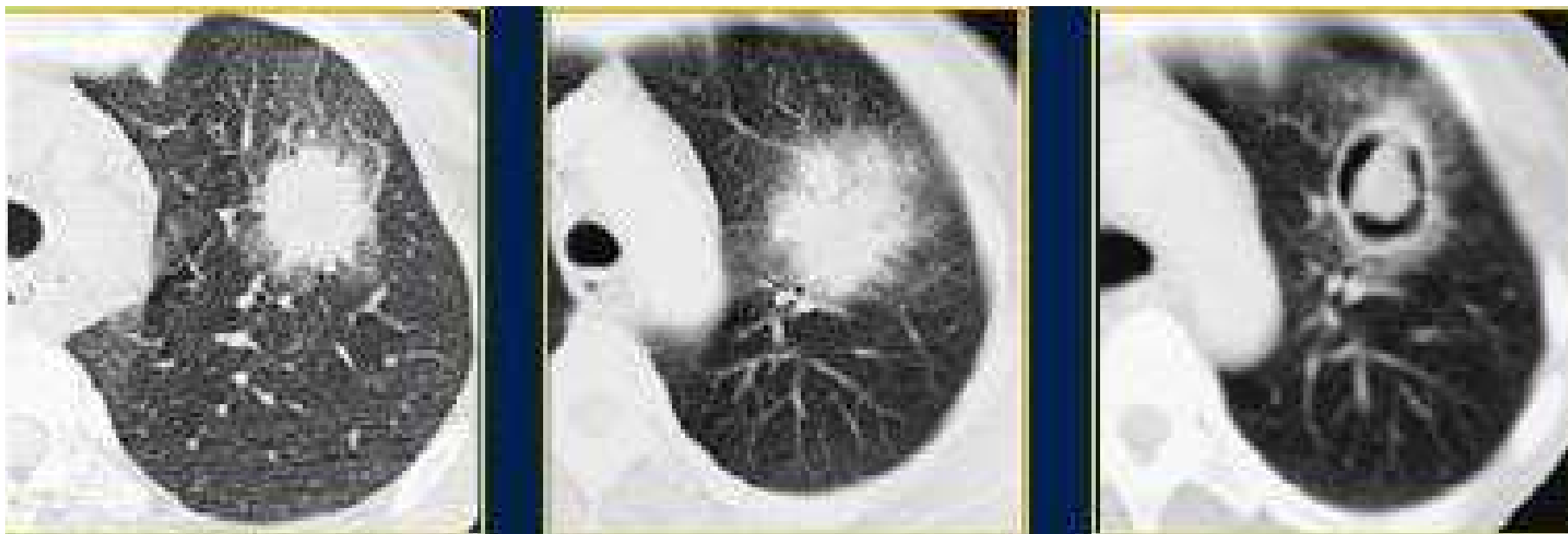
# Dijagnoza IA

Klinička slika

+.....

- CT grudnog koša visoke rezolucije
- Sendvič-ELISA galaktomanan test (senz i spec > 90%)
- Endoskopske metode + biopsije
- Direktna mikroskopija (sputum, BAL, uzorak tkiva)
- kulture
- Glukan test
- PCR

# IA pluća



specifično

**D0: halo**

nespecifično

**D4: promer ↑, halo ↓**

**Prekasno!!!**

**D7: vazdušni srp**

Tranzitorni halo: <5d; rast infiltrata tokom 7 d → stabilizacija → vazdušni srp

Caillot D. Et al. J Clin Oncol. 2001.

# Brzina rasta aspergilusa

1-2 mm/h

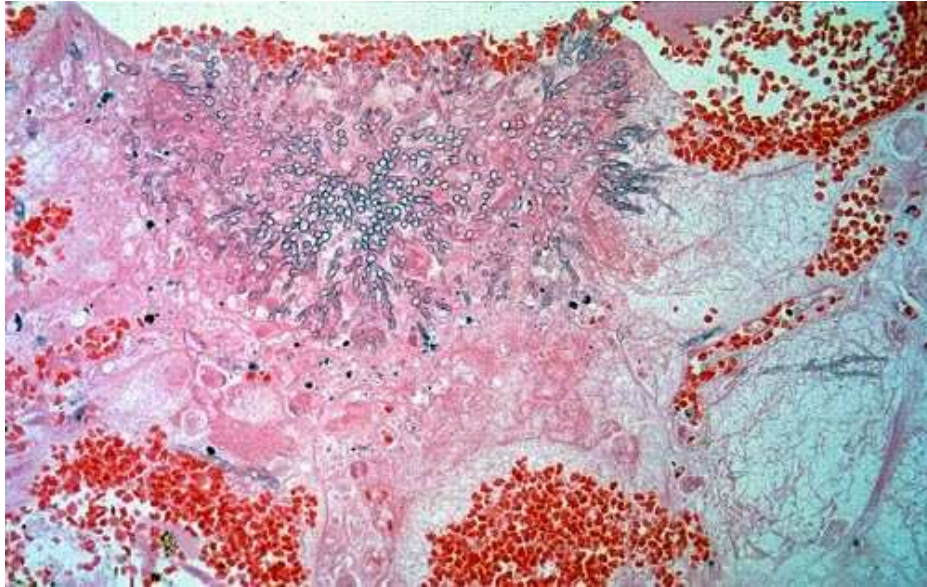




# Autopsija: IA pluća



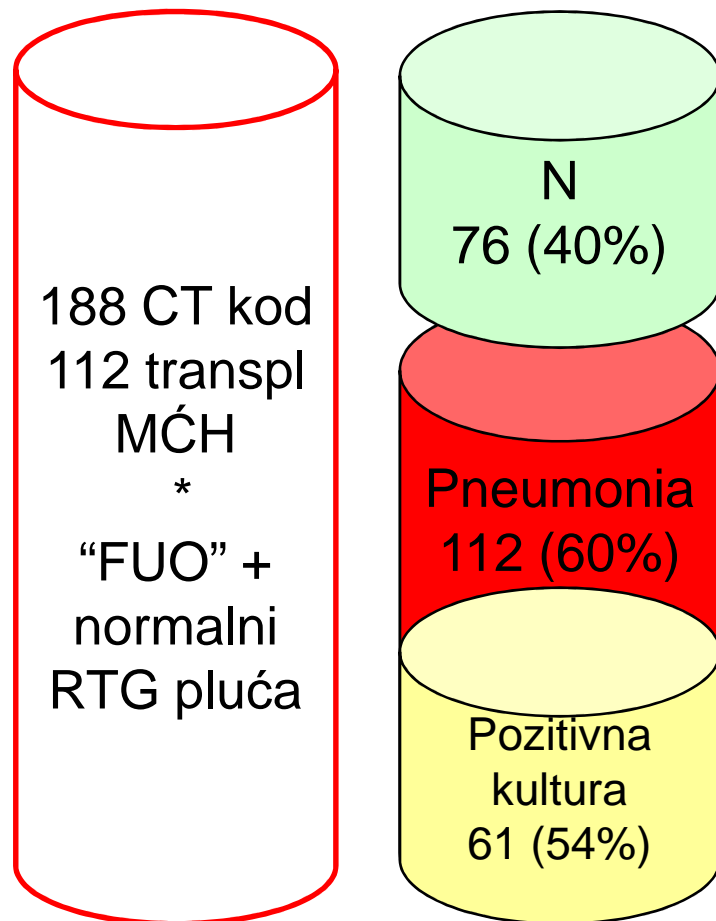
# PH nalaz



# CT pregled u Dg IA

- uraditi ga 48-72h
- preseci na 1 cm a kroz leziju na 1 mm
- Karakteristični nalaz:
  - halo (pojas niske atenuacije) oko područja konsolidacije
  - vazdusni polumesec unutar konsolidacije
  - Kavitacija unutar nodulusa
  - nazubljena ivica konsolidacije
  - kavitacija ili nodulus uz krvni sud
  - konsolidacija trouglasta sa bazom ka periferiji

# Značaj CT grudnog koša visoke rezolucije u otkrivanju infiltrata pluća



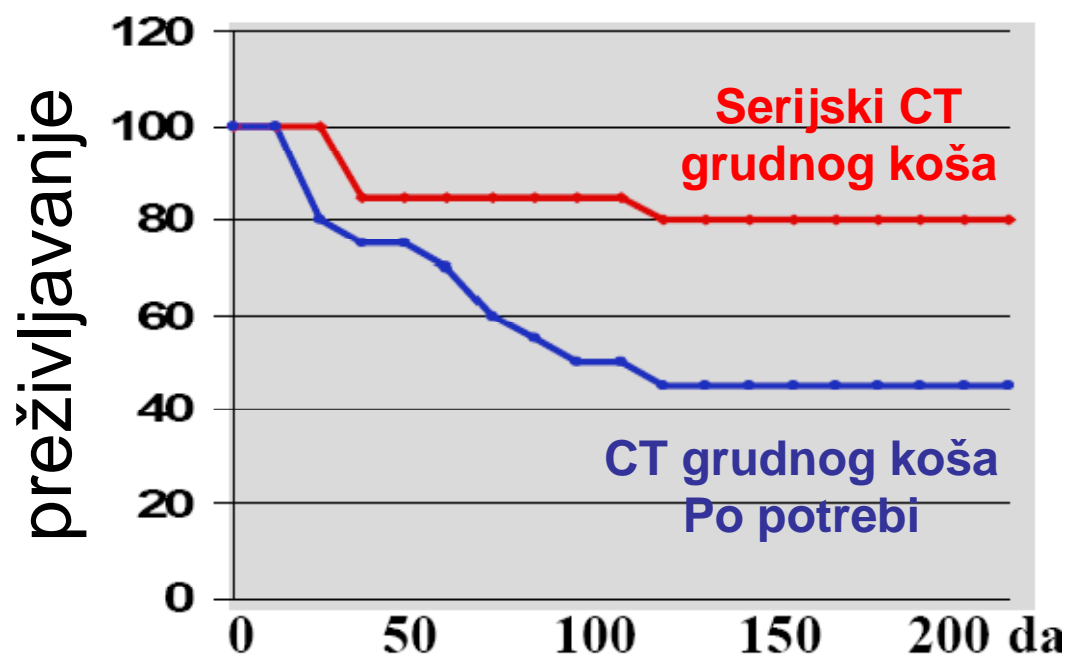
## CT g.koša visoke rezolucije

Senzitivnost 87%  
Specifičnost 57%  
Negativna prediktivnost 88%

Omogućava dijagnozu  
5 dana ranije

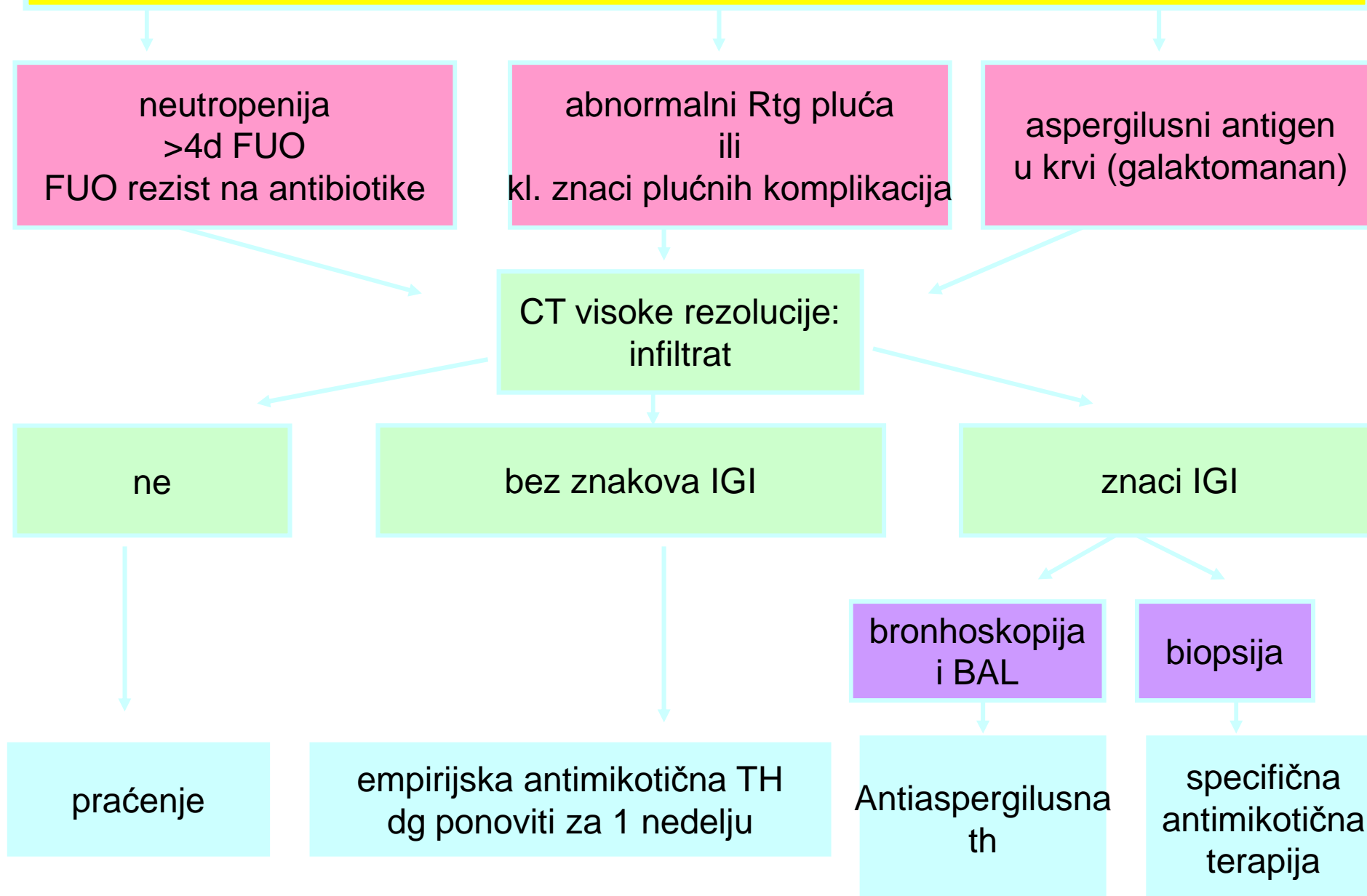
Heussel et al. J Clin Oncol 1999

# Uticaj serijskog izvođenja CT grudnog koša na preživljavanje bolesnika sa IA pluća



Retrospektivna Analiza  
N=37

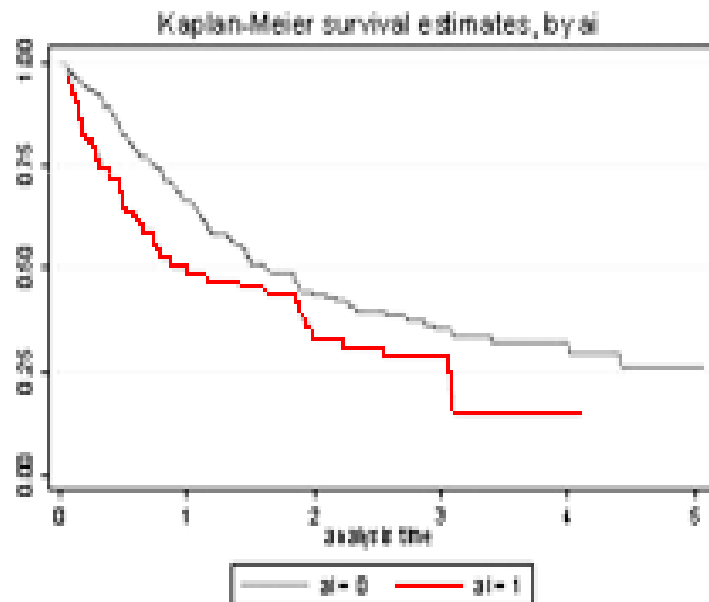
# Pristup pacijentima sa visokim rizikom za razvoj IA





# M Michallet. Invasive Aspergillosis: A New Important Risk Factor On Short and Long-Term Survival of AML Patients

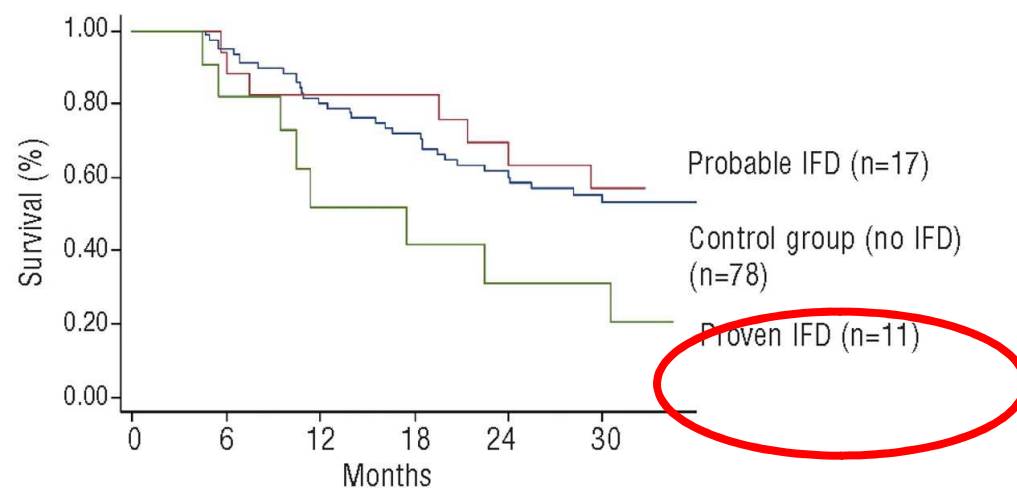
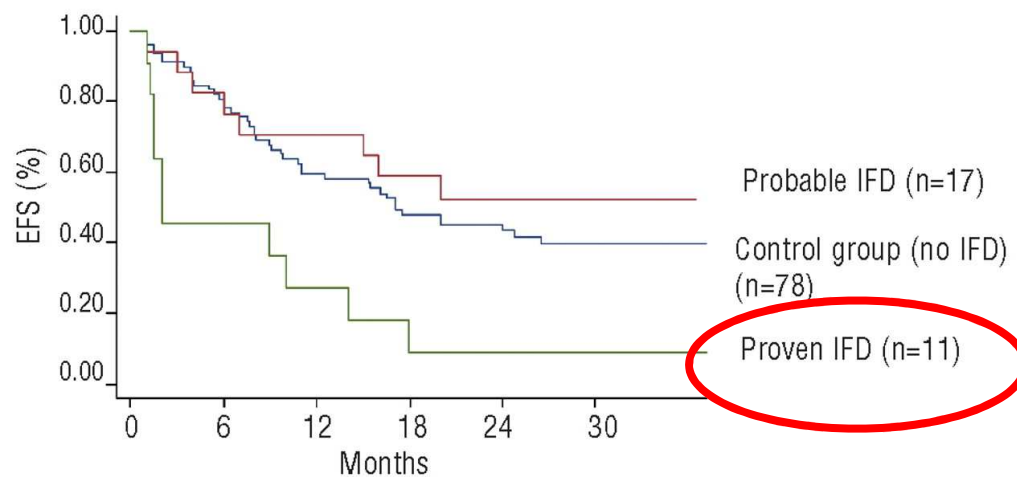
Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009; 114: Abstract 1010



Characteristics	HR	95% CI	p
<b>Invasive aspergillosis</b>			
No	Ref.	-	-
Yes	1.49	(1.03-2.15)	0.030
Age at diagnosis			
<45 years	Ref.	-	-
45-54 years	2.16	(1.20-3.89)	0.010
55-64 years	2.86	(1.67-4.94)	<10 <sup>-4</sup>
>65 years	4.31	(2.45-7.57)	<10 <sup>-4</sup>
Performance Status			
0	Ref.	-	-
2	1.64	(1.11-2.41)	0.012
3	2.12	(1.01-2.41)	0.046
Cytogenetic group			
Favorable	Ref.	-	-
Unfavorable	2.01	(1.06-2.11)	0.021

Table 2. Multivariate survival analysis

**(A) Event-free survival according to IFD. (B) Overall survival according to IFD.**



Even C et al. Haematologica 2011;96:337-341

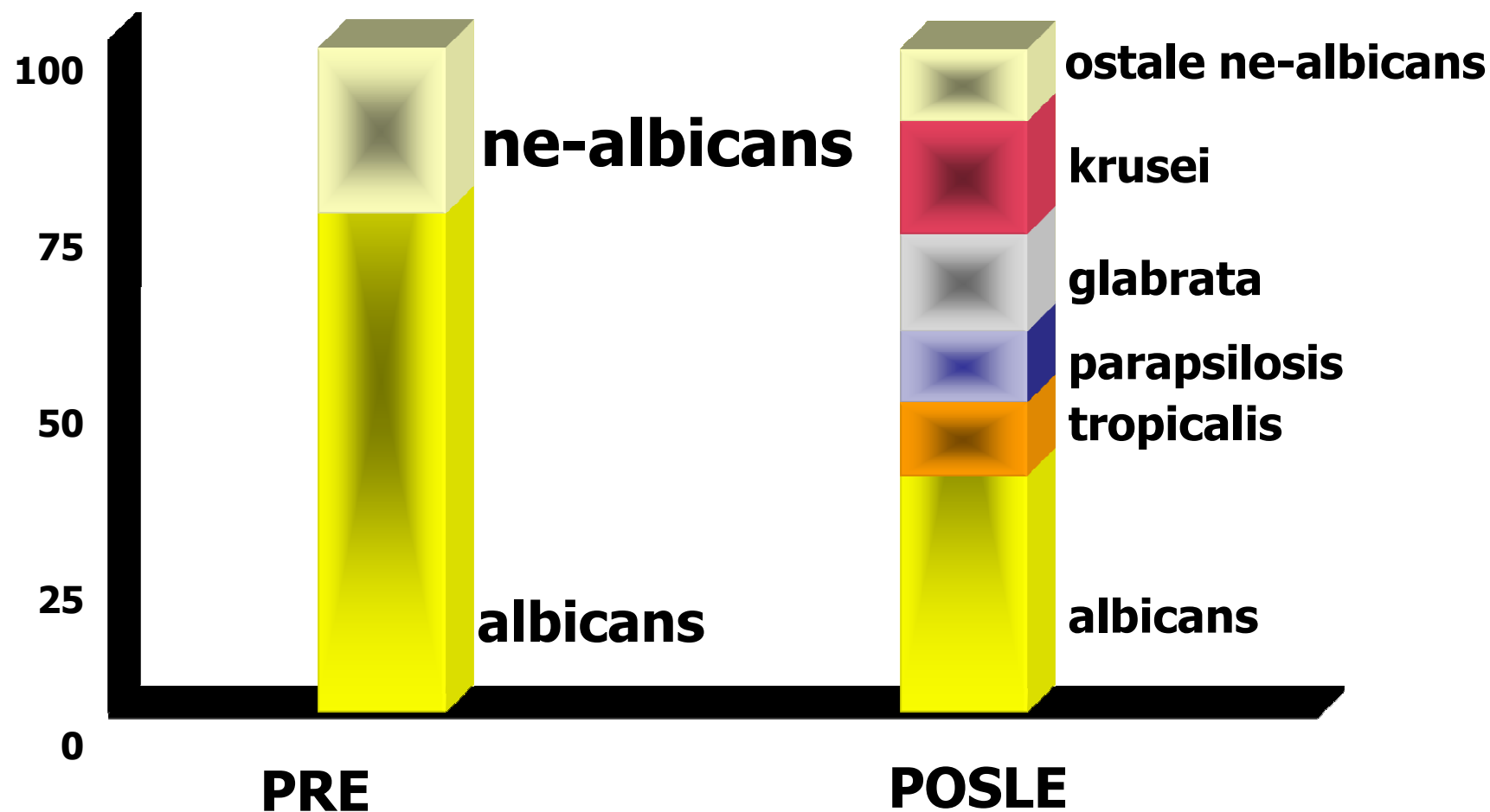


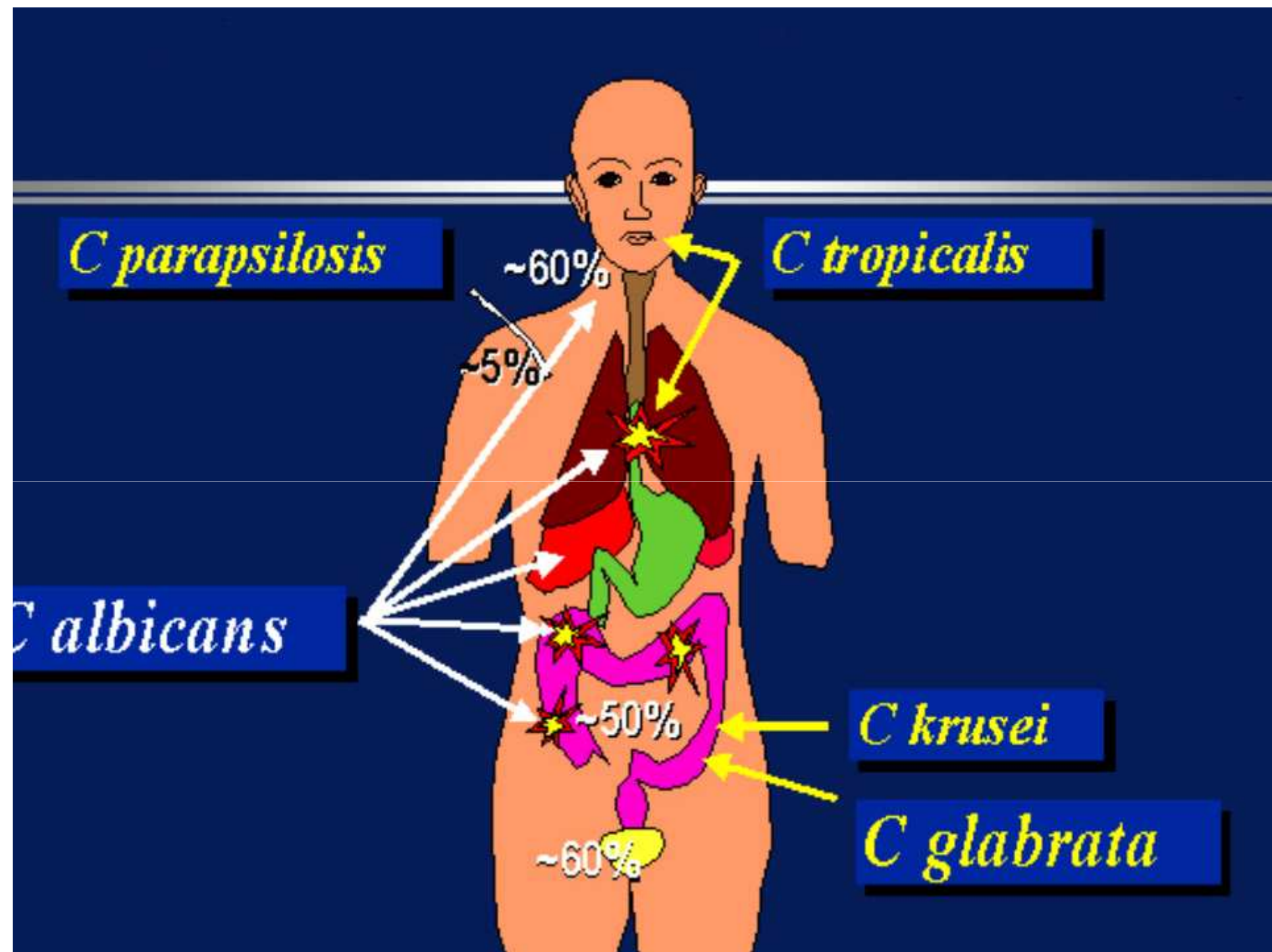
# **Klinički oblici sistemske kandidoze kod hematoloških bolesnika**

- kandidemija
- akutna diseminovana kandidoza
- hronična diseminovana kandidoza
- endokarditis
- kandidoza CNS-a

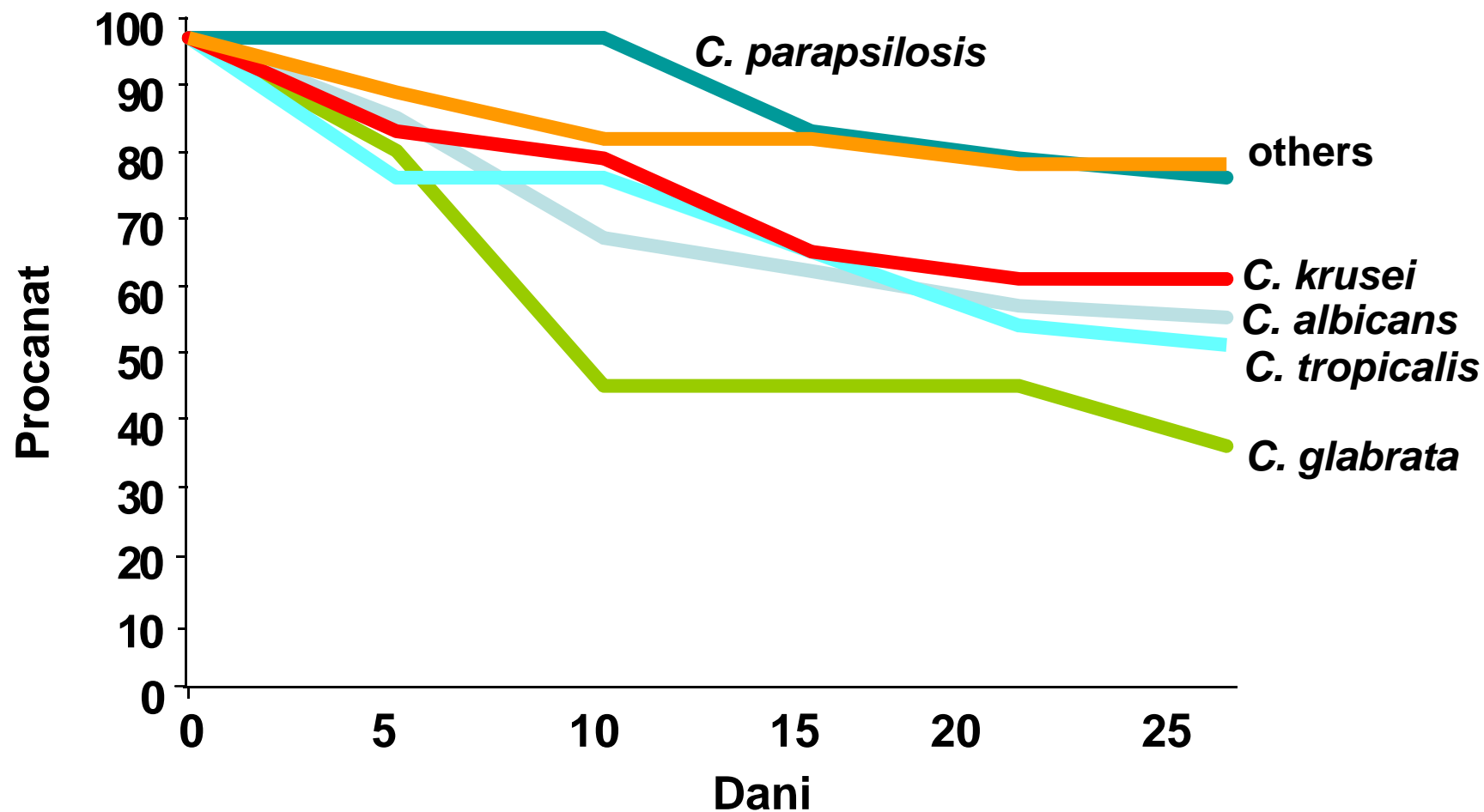
# Uticaj primene flukanazola na uzročnika kandidemije

EORTS, 1996.





# Preživljavanje u zavisnosti od soja kandidate



# Kandidemija

- Pozitivna hemokultura na kandidu  
(niska senzitivnost hemokulture)
- Izvor: GIT trakt/endovaskularni katater
- Sindrom sistemskog zapaljenskog  
odgovora (SIRS)/asimptomatska

# Invazivna kandidoza

- kandidemija + klinički simptomi i znaci teške infekcije (sepsa)
- zahvata više organa (hematogeno širenje)
- ugrožava život bolesnika
- prognoza – kao u septičnom šoku.

# Diseminovana kandidijaza (crvene papule bez eshare i nekroze)



Mays et al. Am J Clin Dermatology, 2006

# Diseminovana kandidoza

## Akutna

- brzoprogresivni tok
- formiranje abscesa u organima
- smrtni ishod bez brzog lečenja

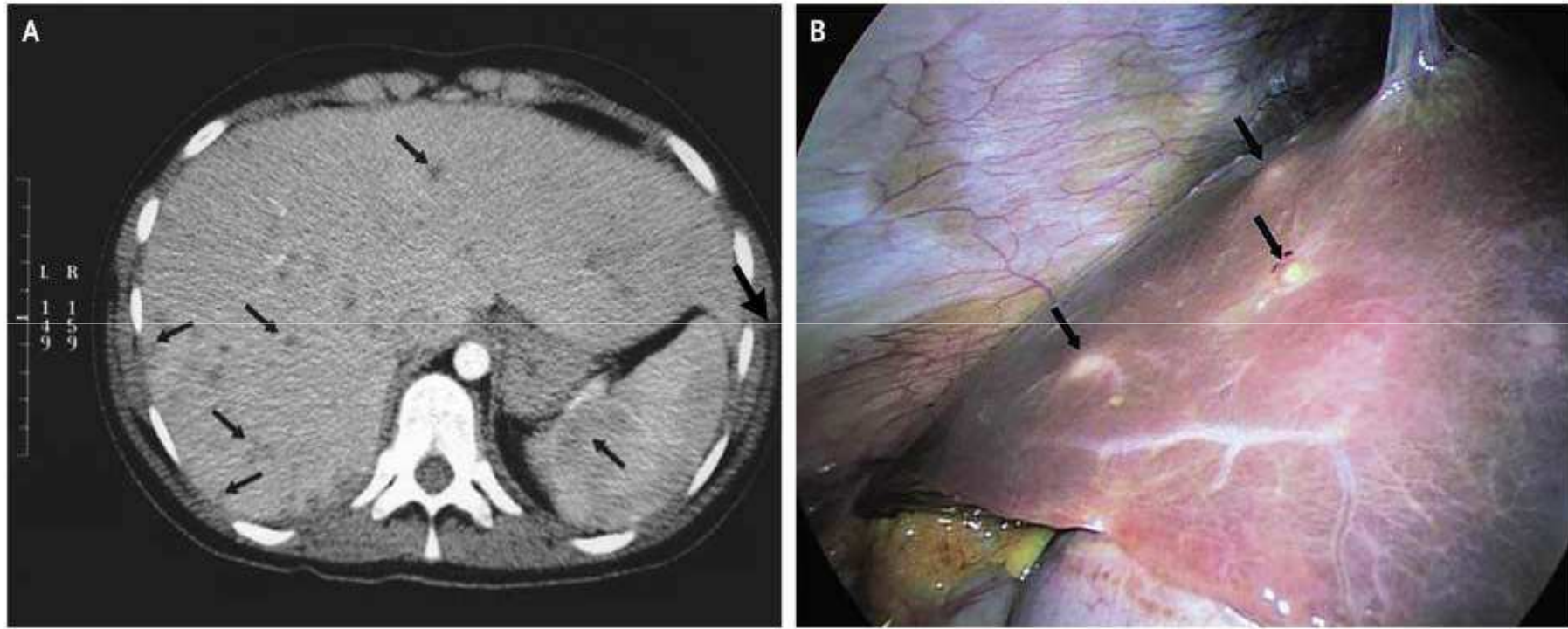
## Hronična

- Sporoprogresivna
- kod bolesnika koji su se oporavili od neutropenije
- tipično hepatosplenična (hepatosplenomegalija, bol u abdomenu, patološki jetreni testovi)



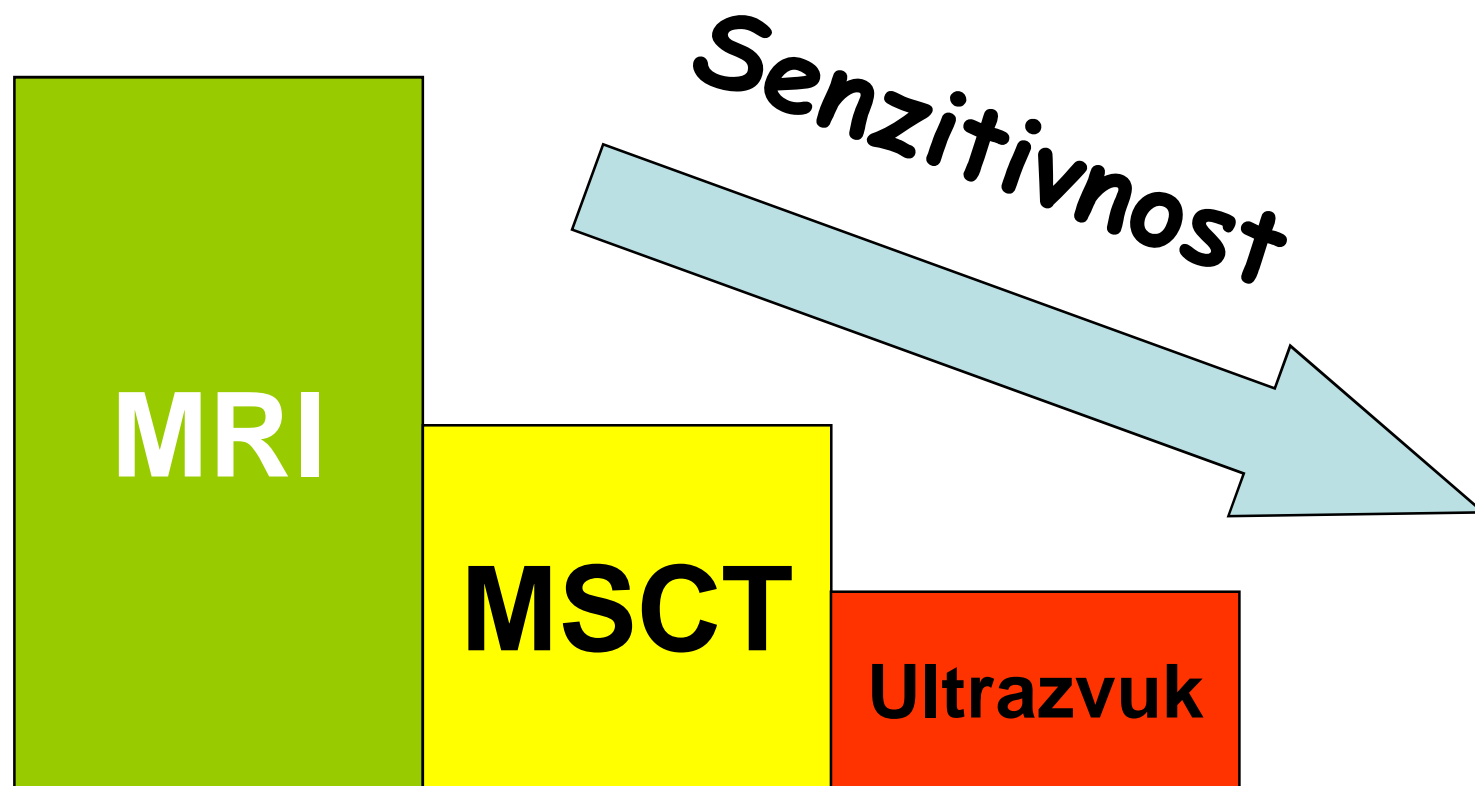
# Diseminovana kandidijaza

PATOGENEZA: embolizacija malih k.s., stvaranje mikroapscesa



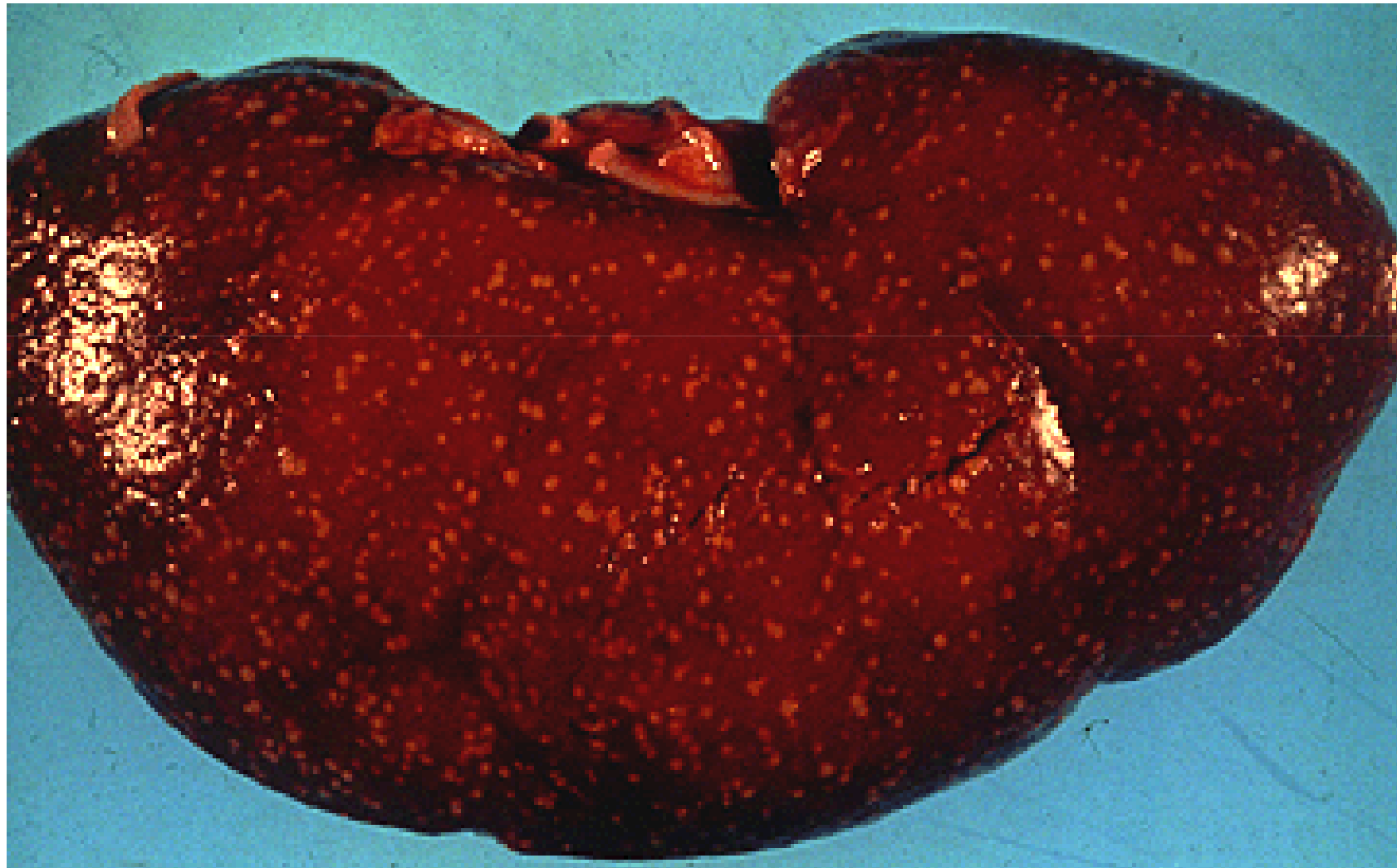
Hepatosplenična kandidijaza, N Engl J Med, 2007

# Hepatosplenična kandidijaza

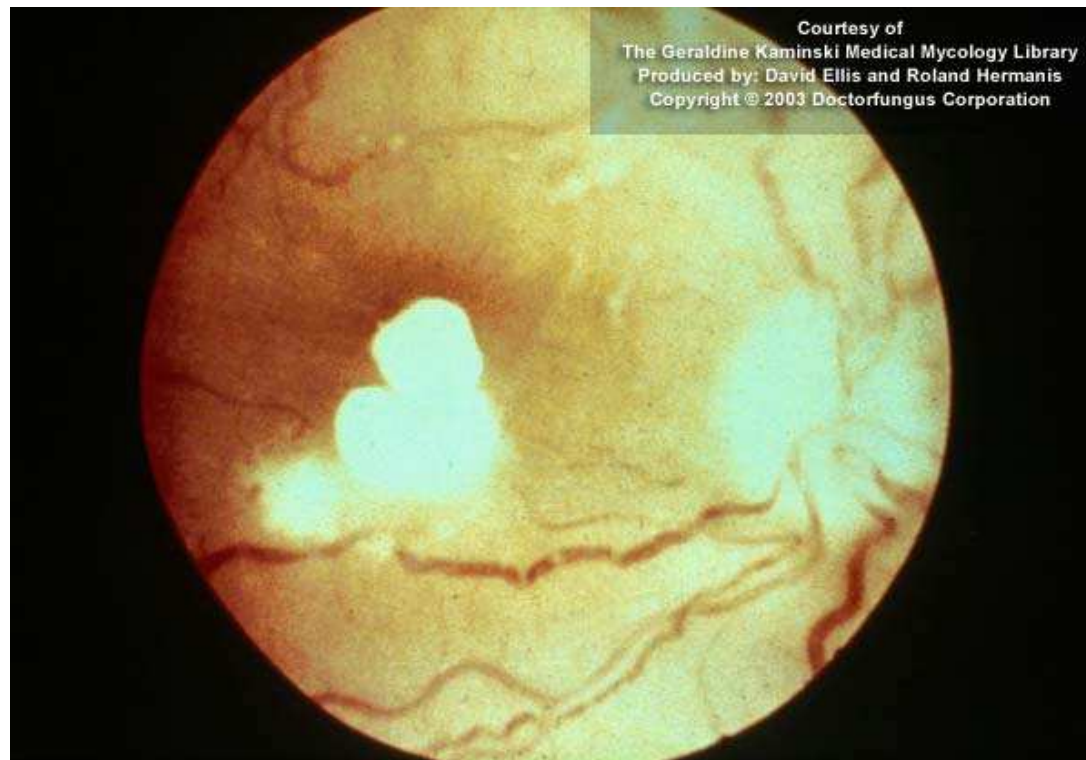


# Diseminovana kandidijaza

mikroabsces u bubregu kod bolesnika sa agranulocitozom usled primene Hloramfenikola



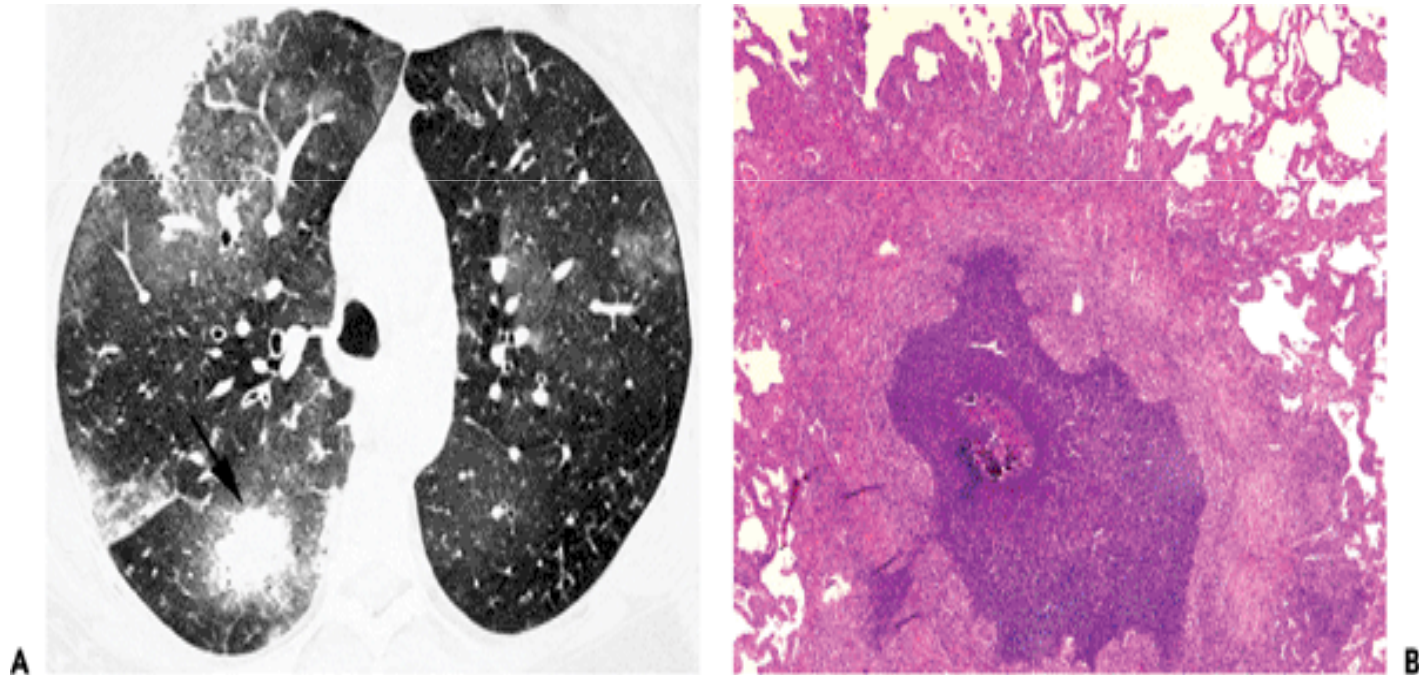
# Kandidijazni endoftalmitis



# Infekcije pojedinih organa

- retke infekcije izolovanih organa: u sklopu diseminovane infekcije
- Endokarditis
  - hematogena diseminacija
  - prethodno oštećeni zalisci
  - dugotrajni CVK

# Pneumonija urokovana Candidom kod bolesnika sa transplantacijom MČH



# Dijagnoza sistemske kandidoze

- teška
- dokazati prisustvo u tkivu ili kulturi (npr. krv)
- serologija: mala poz. prediktivna vrednost
- 15-30% bolesnika sa invazivnom kandidozom na obdukciji nikada nije lečeno sistemskom antifungalnom terapijom! (Bodey)



# Paronihija uzrokovana Fusariumom



Mays et al. Am J Clin Dermatol, 2006



# Sinuzitis uzrokovan Rhizopusom i ekstenzijom na kožu (celulitis)

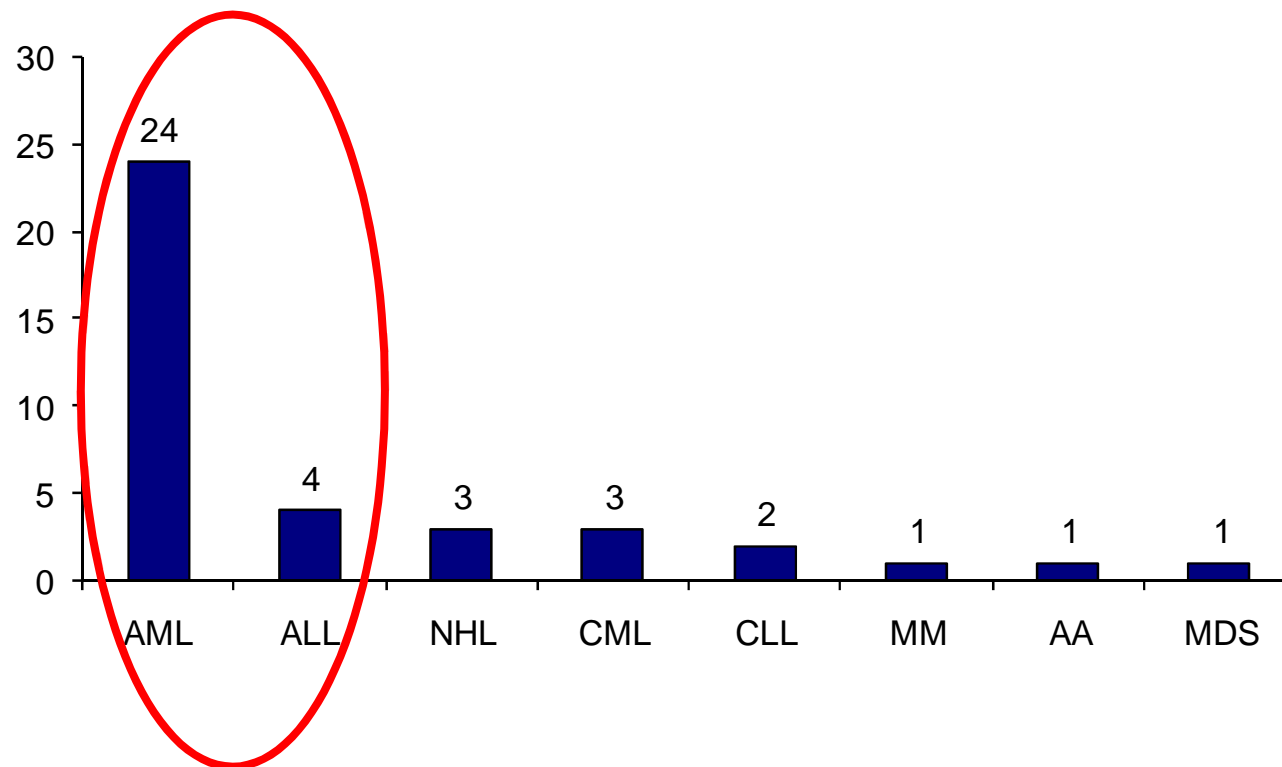


Mays et al. Am J Clin Dermatology, 2006

## Naši rezultati: Klinika za hematologiju KCS- IGI

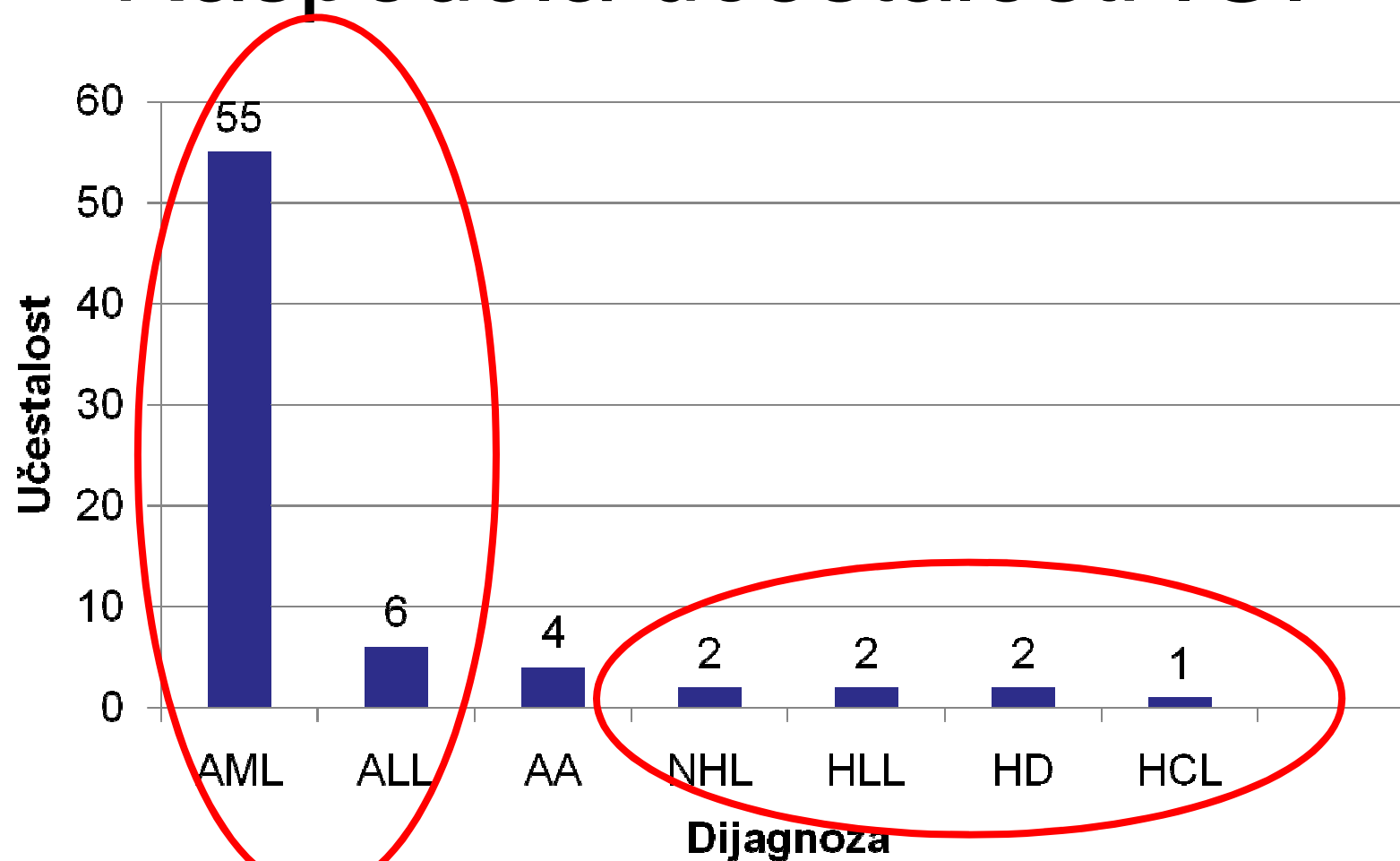
- **Aspergillus spp – IA (78%)**
- **Candida albicans/druge – IC (17%)**
- **Mucormycosis (2)**
- **Trichosporonosis (1)**
- **Fusarium (1)**
- **Cryptococcosis (1)**
- **ostalo**

# Raspodela učestalosti IGI



**N0: 40 (2005-2009)**  
**Prosečan uzrast: 41.5 g.**  
**Medijana: 40 g.**  
**Opseg: 18 – 65 g**

# Raspodela učestalosti IGI

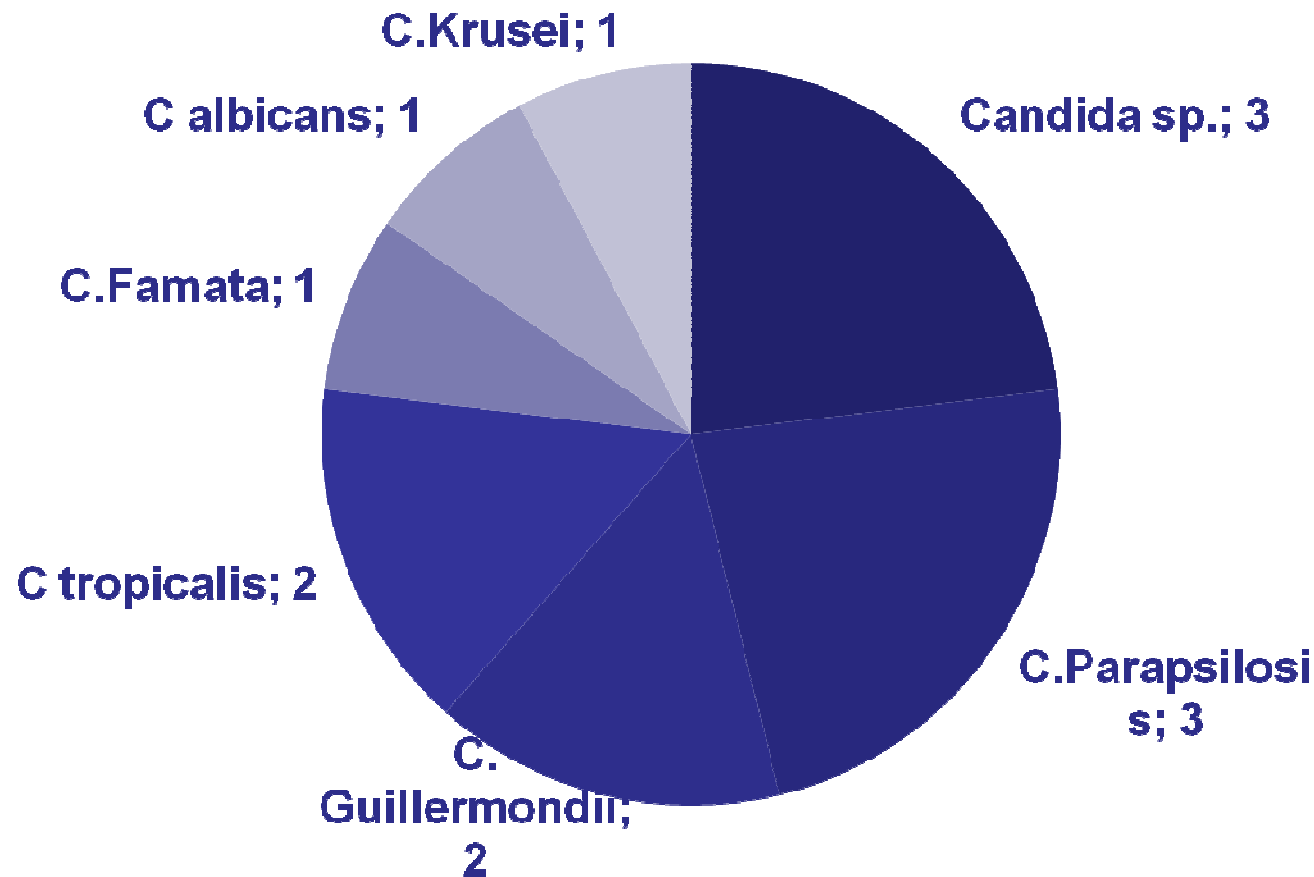


N0: 72 (2005-2011)  
Prosečan uzrast: 50 g.  
Medijana: 53 g.  
Opseg: 18 – 76 g

# IA u AL

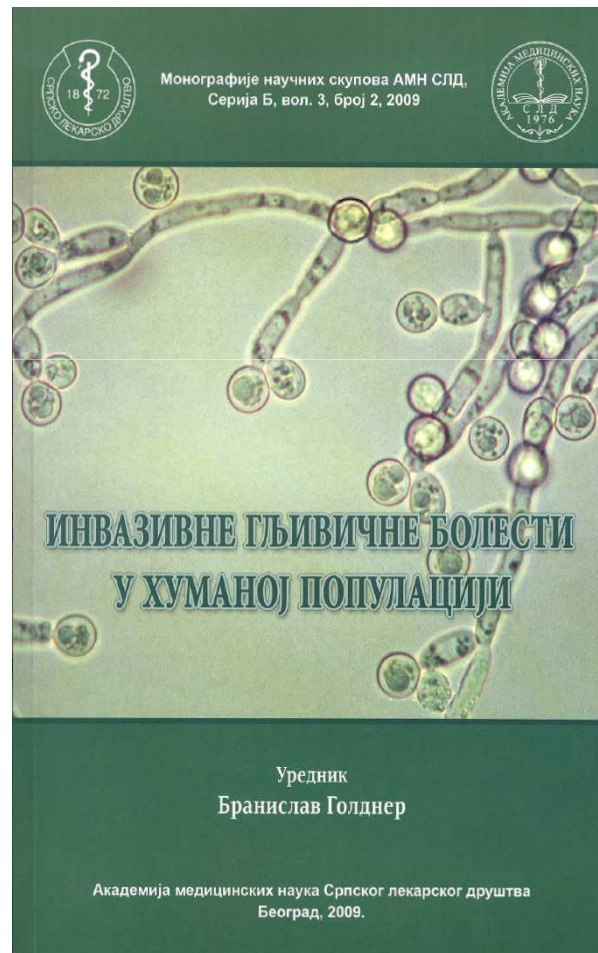
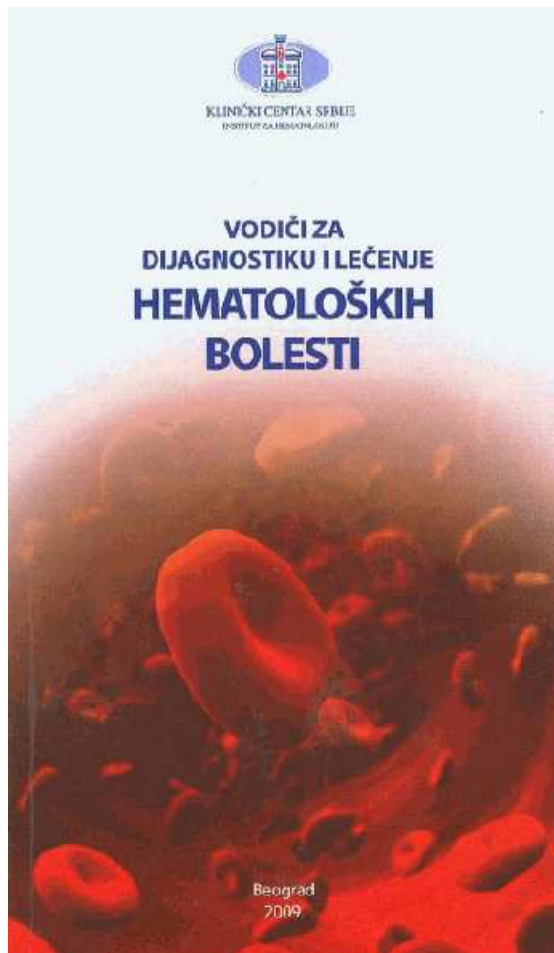
- Indukcija: 68%; Rezist/relaps: 30%, (CR:2%)
- IA pluća 95%; sinonazalna: 4%; disem: 1%
- Dokazana: 10%, verovatna 80%, moguća: 10%
- *A. fumigatus*
- Prethodna neutropenija: 100%
- Antiasp. profilaksa: 100% (Itrakonazol)
- Empirijska/preempt/ciljana Th: 70% : 20% : 10%
- Empirijski lek: konv Amfo B/ABCD
- Th I linije: Vorikonazol
- Smrtnost < 6 nedelja: IA vs ne IA

# Kandidozna sepsa nalaz u hemokulturi



(hemokulture (20%), pregled očnog dna,  
biopsija kože, MRI>CT>UZ)

# Monografije



KLINIČKI CENTAR SRBIJE  
Klinika za hematologiju

## **VODIČ** **SUPORTIVNE TERAPIJE KOD** **HEMATOLOŠKIH BOLESNIKA**

*update-ovan*

