

ISKUSTVO SA INVAZIVNIM GLJIVIČNIM INFEKCIJAMA U DECE SA MALIGNITETOM - EPIDEMIOLOGIJA, TERAPIJA I PREŽIVLJAVANJE

Lidija Dokmanović

Univerzitetska dečja klinika i Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Specifičnosti invazivnih gljivičnih infekcija u dece sa malignitetom

- Visok morbiditet i mortalitet od invazivnih gljivičnih infekcija (IGI) kod dece sa malignitetom
- Dijagnozna ograničenja - visoke doze zračenja, nespecifičan nalaz HRCT pluća, sedacija
- Ograničena iskustva o IGI u dece sa malignitetom

Cilj

- Prikazati naše četvorogodišnje iskustvo sa testom na manan (M) i galaktomanan (GM) u dijagnostici IGI, terapiji i ishodu u deca obolele od malignih bolesti
- Da analiziramo značaj M i GM kod bolesnika visokog rizika za IGI
- Proceniti primenljivost preemtivnog terapijskog pristupa

Dizajn studije

- Ispitanici : deca lečena od maligniteta na Univerzitetškoj dečjoj klinici u Beogradu od decembra 2007.g. do decembra 2011. g.
- Profilaksa IGI se ne sprovodi
- 2 grupe bolesnika:
 - Bolesnici visokog rizika za razvoj IGI (AML, ALL visokog rizika ili recidiv, neuroblastom visokog rizika)
 - Svi bolesnici koji su ispunili uslov za započinjanje empirijske terapije IGI (febrilna neutropenija bez odgovora nakon 4 dana antibiotske terapije)

Grupa visokog rizika

- Pratili smo M i GM jedan do dva puta nedeljno tokom perioda neutropenije.
- Ukoliko se javila febrilnost ili ukoliko je jedan od mikoloških markera postao pozitivan radili smo EHO/MR trbuha, Rtg/CT pluća i Rtg sinusa.
- Antigljivičnu terapiju smo zapocinjali ako je bolesnik imao jedan rezultat pozitivanog M ili GM + febrilnu neutropeniju i/ili pozitivan radiološki nalaz indikativan za gljivičnu infekciju

Grupa bolesnika sa kliničkom sumnjom na IGI

- M i GM smo takodje radili jednom nedeljno i kod svih bolesnika koji su ispunili uslov za započinjanje empirijske antigljivične terapije i to počevši od prvog dana uključivanja terapije pa sve do završetka antigljivične terapije.
- Ovim bolesnicima smo pri započinjanju terapije uradili i EHO trbuha, Rtg pluća i sinusa

Rezultati

248 dece uzrasta 0-18 godina lečene od maligniteta

Dijagnoza

| | broj | (%) | | |
|-------|------|--------|---------------------------------------|----------|
| • ALL | 101 | (40,7) | • Neuroblastom | 24 (9,6) |
| • AML | 12 | (4,8) | • Nefroblastoma | 14 (5,6) |
| • HML | 2 | (0,8) | • Hepatoblastoma | 6 (2,4) |
| • HL | 23 | (9,3) | • Mekotkivni sarkomi | 18 (7,2) |
| • NHL | 28 | (11,3) | • HLH | 7 (2,8) |
| | | | • LCH | 5 (2,0) |
| | | | • Maligni tumori germinativnih ćelija | 4 (1,6) |
| | | | • Karcinomi | 4 (1,6) |

- Suspektne IGI u 54 bolesnika (21,8%)
- 27 dečaka i 27 devojčica, uzrast 1,5-18 g (medijana 7,5g)

Dijagnoza

| | broj (%) | | |
|---------------------|-----------|-------------------------------|-----------|
| Visoki rizik | 14 (25,9) | Kliničku sumnju na IGI | 40 (74,1) |
| • ALL HR | | • ALL osim HR | 22 |
| • AML | | • NHL | 6 |
| • NB HR | | • HLH | 5 |
| | | • Mekotkivni sarkomi | 6 |
| | | • Nefroblastom | 1 |

Suspektne epizode IGI (77epizoda) - faktori domaćina i klinički kriterijumi

| Faktori domaćina | 77 |
|---|----|
| • Neutropenija | 70 |
| – febrilne neutropenije | 64 |
| – izolovana neutropenija | 6 |
| • Skorašnja aloTMČH | 1 |
| • Dugotrajna kortikoterapija | 7 |
| – izolovana febrilnost | 4 |
| – teški poremećaj opšteg stanja | 3 |
| • Terapija T ćelijskim imunosupresivima | 5 |
| • Urođena imunoficijencija | 0 |

| | |
|--|-----|
| • Klinički kriterijumi | 39 |
| – Donji disajni putevi (CT+) | 30 |
| • kružna jasno ograničena senka sa ili bez haloa | 28 |
| • znak polumeca | 0 |
| • centralno rasvetljenje | 0 |
| – Traheobronhitis | NR* |
| – Sinizitis (radiografski+) | |
| • bol | 5 |
| • nazalna ulceracija i taman sekret | 0 |
| • širenje na okolne kosti | 0 |
| – CNS infekcija | |
| • fokana lezija (radiografski+) | 0 |
| • meningitis (MR, CT+) | 0 |
| – Diseminovana kandidijaza | |
| • karakteristične promene na jetri ili slezini | 4 |
| • progresivni retinalni eksudat | 0 |

Revidirani EORTC/MSG kriterijumi 2008

*NR: nije rađeno

Suspektne epizode IGI (77) - mikološki kriterijumi

Mikološki kriterijumi*

12

- Direktni testovi (citologija, direktna mikroskopija ili kulture)
 - Plesni u sputumu, BAL, brohijalna biopsija, aspirat sinusa
 - Prisustvo plesni
 - Porast u kulturama (Aspergillus, Fusarium, Zygomycetae, Scedosporium)
- Indirektni testovi
 - Aspergilus
 - GM ag (S, P, BAL, CSL)
 - IGI osim osim kriptokokoze i zigomikoze
 - β -D-glukan (S)

10

12

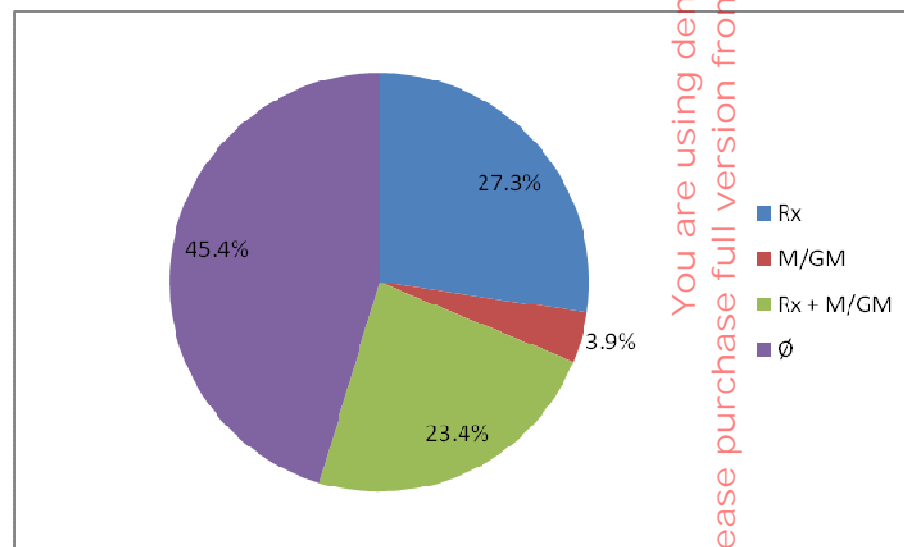
NR

***samo M:9, samo GM:11, oba:1**

Revidirani EORTC/MSG kriterijumi 2008

Klasifikacija IGI

- Moguća IGI (radiološki nalaz plućne aspergiloze ili sinuzitisa) prisuta u 21 epizodi (27,3%)
- Verovatna IGI (udruženost pozitivnih nalaza radiologije i mikologije) bila prisutna u 18 (23,4%) epizoda
- Epizoda dokazanih IGI nije bilo



mogućih+verovatnih IGI 39 (50,7%) epizoda

Revidirani EORTC/MSG kriterijumi 2008.

Lečenje IGI

- Sistemskom antigljivičnom terapijom je lečeno 45 (58,4%) epizoda u 31 bolesnika, od kojih je 13 pripadalo grupi visokog rizika
 - Faktori domaćina: 45
 - neutropenija u 43 (93,3%)
 - dugotrajna kortikoterapija 2 (6,7%)
 - Klinički kriterijumu 15
 - CT promene na plućima 22
 - Sinuzitis 5
 - Hepatosplenalna kandidijaza 3
 - Udruženi 11
 - Mikološki kriterijumi* (GM) 12
- Moguća IGI 15**
- Verovatna IGI 18**

*samo M 7, oba 1

| Faktor domaćina | Klinički kriterijum | Mikološki kriterijum | |
|-----------------|---------------------|----------------------|---------------|
| 45 | 12 neg | | |
| | 33 poz | 15 neg | Moguća IGI |
| | | 18 poz | Verovatna IGI |

- Empirijska terapija u 27 (60,0%) epizoda
+
6 epizoda ispunjen kriterijum za moguću/verovatnu
 - serokonverzija u 1 epizodi
 - pozitivna radiologija u 2
 - oba pozitivna nalaza u 4

- Preemptivna terapija u 18 (40,0%) epizoda

Ishod

- Izlečenje
- Smrtni ishod
 - IGI (1)
 - komplikacije bolesti + IGI (5)
 - komplikacije bolesti (1)
- Lečenje u toku

23 bolesnika/ 39 eizoda IGI
7 bolesnika

1 bolesnik

Zaključak

- Stopa oboljevanja od IGI je velika među bolesnicima visokog rizika
- Nije bilo razlika u preživljavanju empirijske i preemtivne grupe

- Prof.dr Valentina Arsić Arsenijević i saradnici
- Prof. dr Dragana Janić
- Doc.dr Nada Krstovski
- Dr Jelena Lazić
- Dr Predrag Rodić
- Dr Goran Milošević
- Dr Tatjana Zečević

