

Karakteristike IGI kod dece i neonatusa: značaj pravilnog uzorkovanja za laboratorijsku dijagnozu i terapiju

Doc. dr Lidija Krivokapić Dokmanović

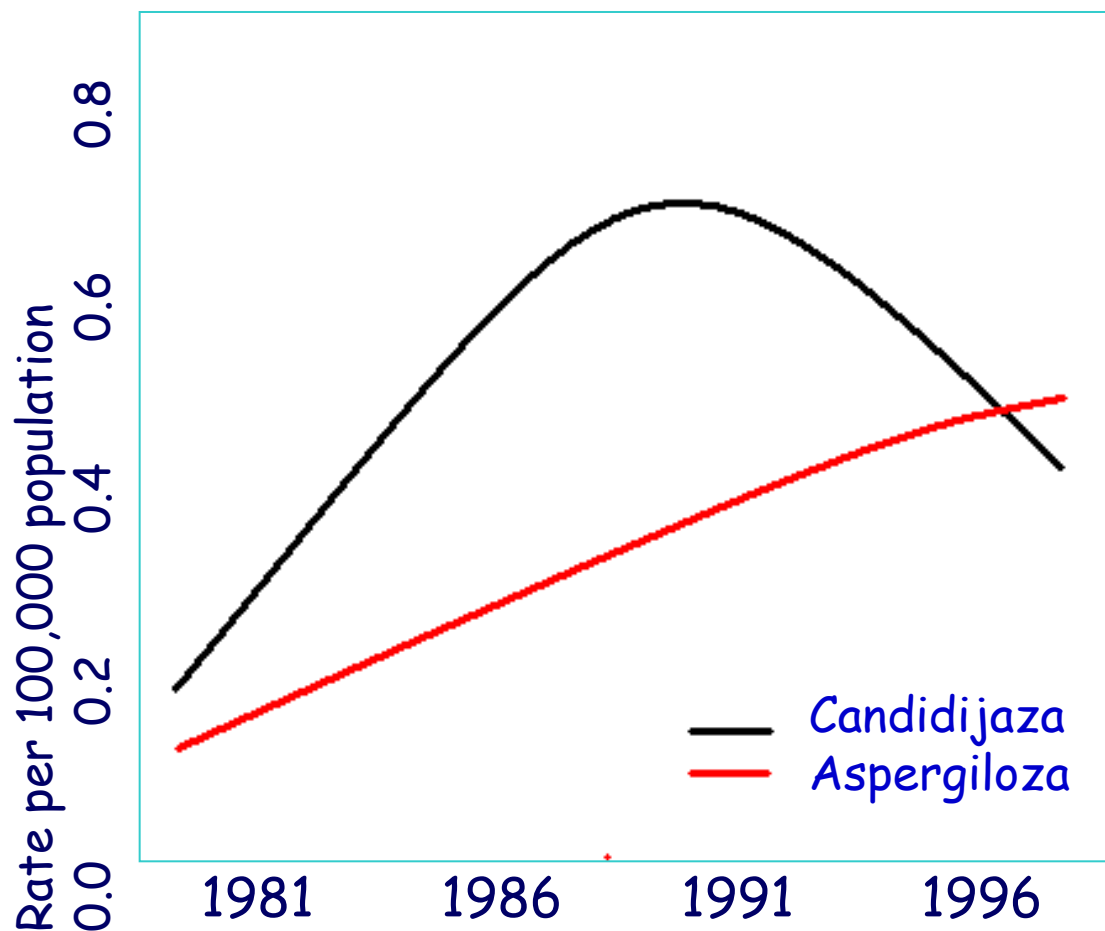
Univerzitetska dečja klinika i Medicinski fakultet u
Beogradu

“DIJAGNOZA GLJIVIČNIH INFEKCIJA – OD UZORKA DO REZULTATA”

Edukacija za medicinske sestre i zdravstvene tehničare

Crowne Plaza BEOGRAD, 13.03.2015.

Promena mortaliteta IA u odnosu na IK



4% obdukovanih u tercijernim ustanovama ima IA

McNeil et al. Clin Infect Dis 2001

IGI kod dece

- Rizične grupe:
 - Transplantacija matičnih ćelija hematopoeze
 - Citostatska terapija (*Castagnola et al, Pediatr Infect Dis J 2006*):
 - AML u indukciji
 - recidivi ALL i NHL
 - uznapredovali ili recidivirajući solidni tumori
 - Neonatalna intenzivna nega
 - Urođena i stečena imunodeficijencija
- Učestalost IGI:
 - u AML do 24%
 - recidivi ALL i NHL i uznapredovali ili recidivirajući solidni tumori 5-13%
- Mortalitet IA: 30-55% (*Hale et al, Br J Hematol 2010*)

IA u hematološkim malignitetima dece

IGI je uzrok smrti u 20% pacijenata (*BFM group result, Mycoses 2003*)

- 2021 bolesnika, 43 smrti u fazi indukcije remisije
- 9/43 (21%) IGI

IA učestalija od IK na autopsijama (*Kontoylannis et al, Clin Infect Dis, 2010*)

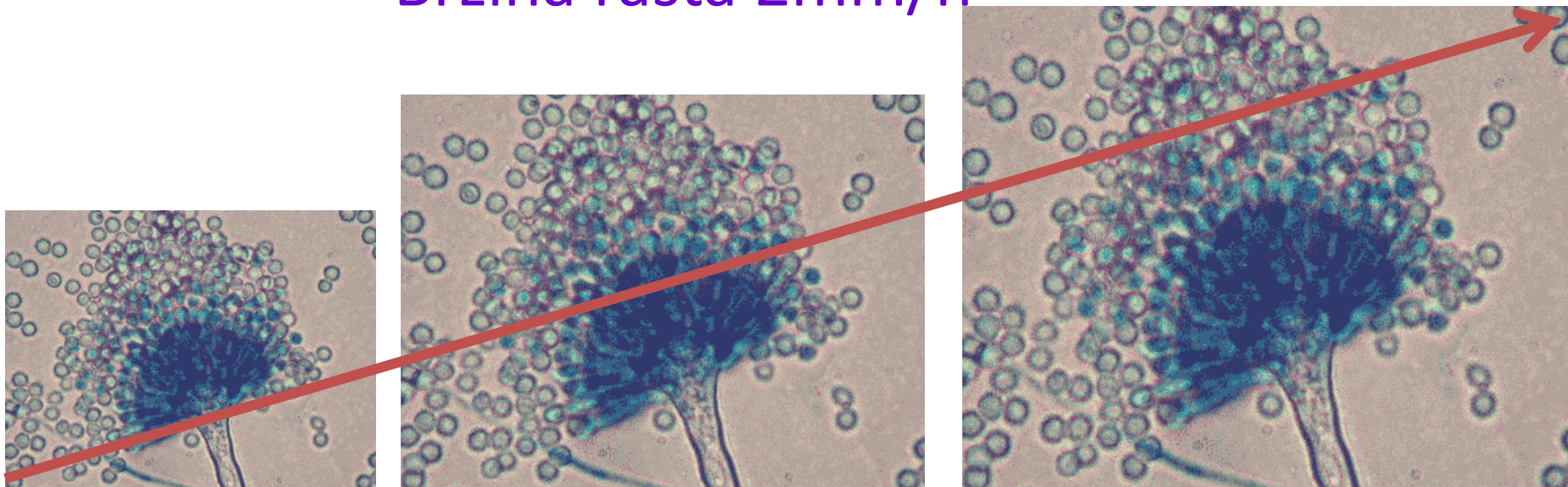
Najveća incidenca IA u AML i recidivu ALL (*Crasard et al, Mycosis 2008*)

Rana Dg IA je važna!

Th započeta <10d, smrtnost 40%

Th započeta >11d, smrtnost 90%

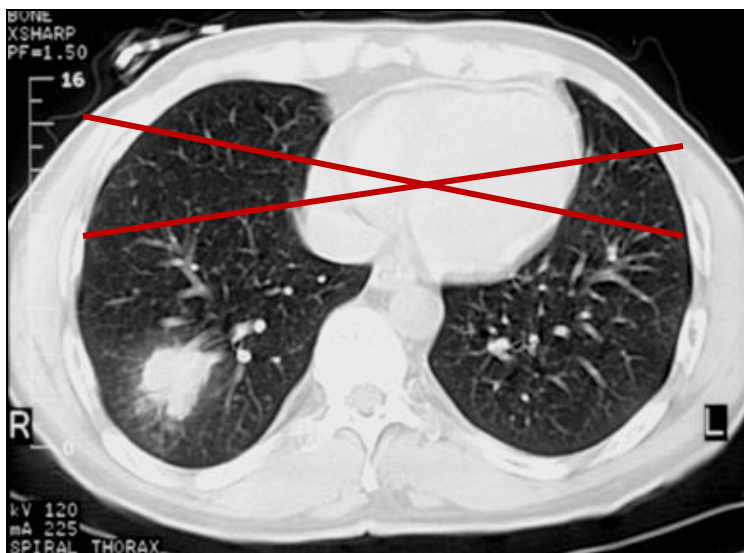
Brzina rasta 2mm/h



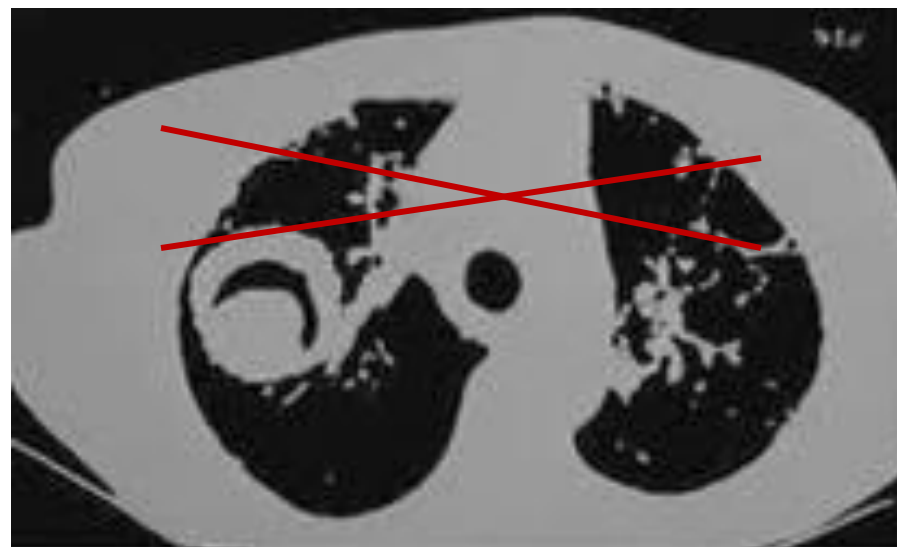
Dijagnostički panel za ranu dijagnozu IA

- GM u serumu
- CT pluća
- GM u BAL-u

Halo koji okružuje nodus



Vazdušni polumesec



Nedostaci CT u ranoj Dg IA kod dece

- Ponavljanje CT pregleda pluća izlaže decu velikim dozama zračenja -1CT=380 Rtg
- Za CT je kod manje dece neophodna sedacija
- Nalazi karakteristični za IA često izostaju

Galaktomanan (GM) u dece

Sulahian A et al. Cancer 2001

- Prospektivna studija 1995-98
 - 450 alo BMT
 - 347 dece sa hematološkim malignitetima
- GM > 1.5 u ≥ 2 uzastopna uzorka

Odrasli

Deca

- | | |
|----------------|-------|
| – Senzitivnost | |
| – 88.6% | 100% |
| – Specifičnost | |
| – 97.5% | 89.9% |

- Lažno pozitivni
 - Odrasli 2.5%
 - Deca 10.1%

Herbrecht R et al. J Clin Oncol 2002

- 797 epizoda (48 dece)
- Specifičnost
 - Odrasli 98.2% vs. deca 47.6%
- PPV
 - Odrasli alo SCT 42.9%, drugi 92%
 - deca 15.4%
- FUO pts lažno pozitivni
 - Odrasli 0.9% vs. deca 44%

Steinbach et al. Pediatr Infect Dis 2007

- 64 dece
- Specifičnost 97,5%

Empirijska antigljivična terapija

Uvođenje antigljivične Th kod bolesnika koji su febrilni i pored primene antibiotika širokog spektra nakon 4 dana

U NCI studijama antimikotici nakon 7 dana

EORTC. *Am J Med* 1989:

64 pacijenta DA

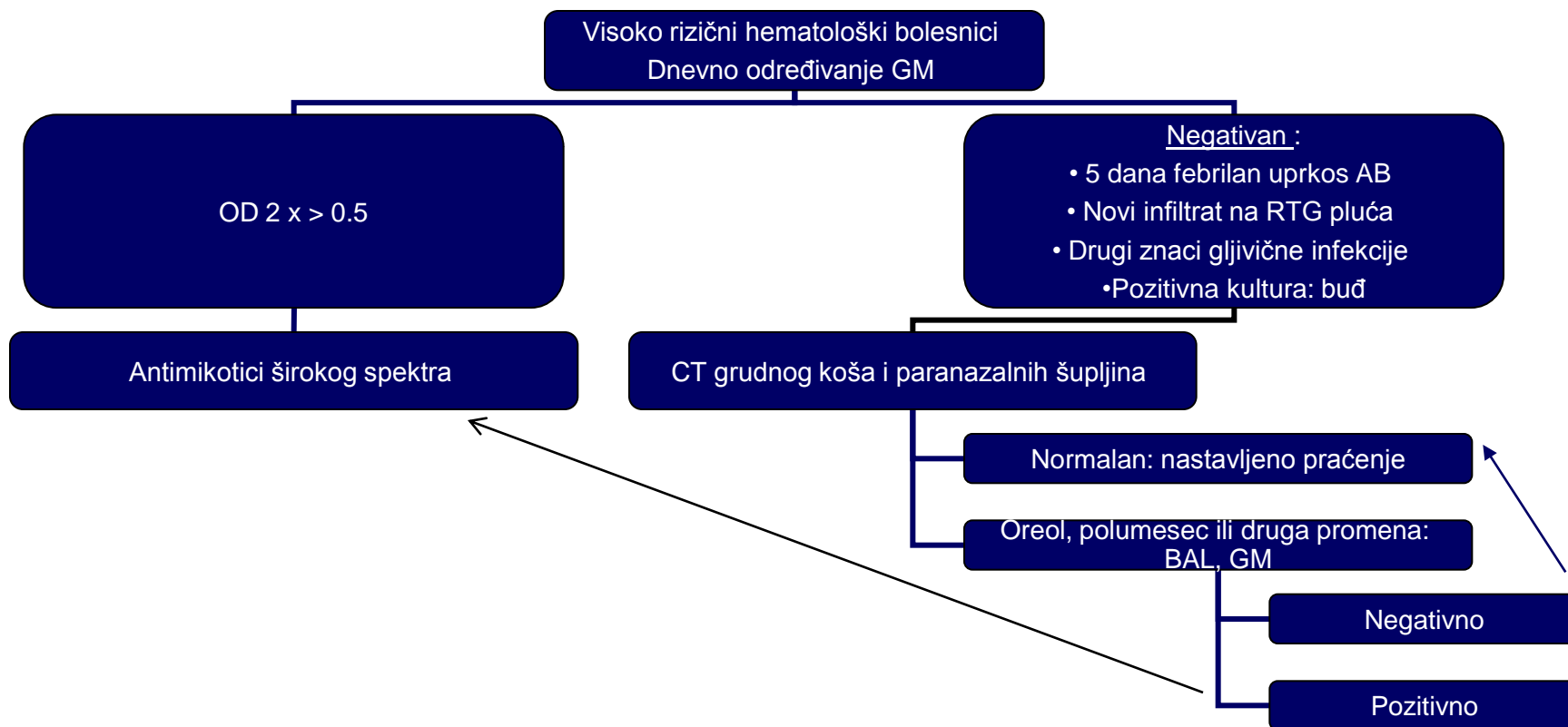
- 6 dokumentovanih IGI
- 4 smrtna ishoda

68 pacijenata NE

- Jedna dokumentovana IGI

Preemptivna terapija IGI na osnovu HRCT i GM kod dece sa neutropenijom

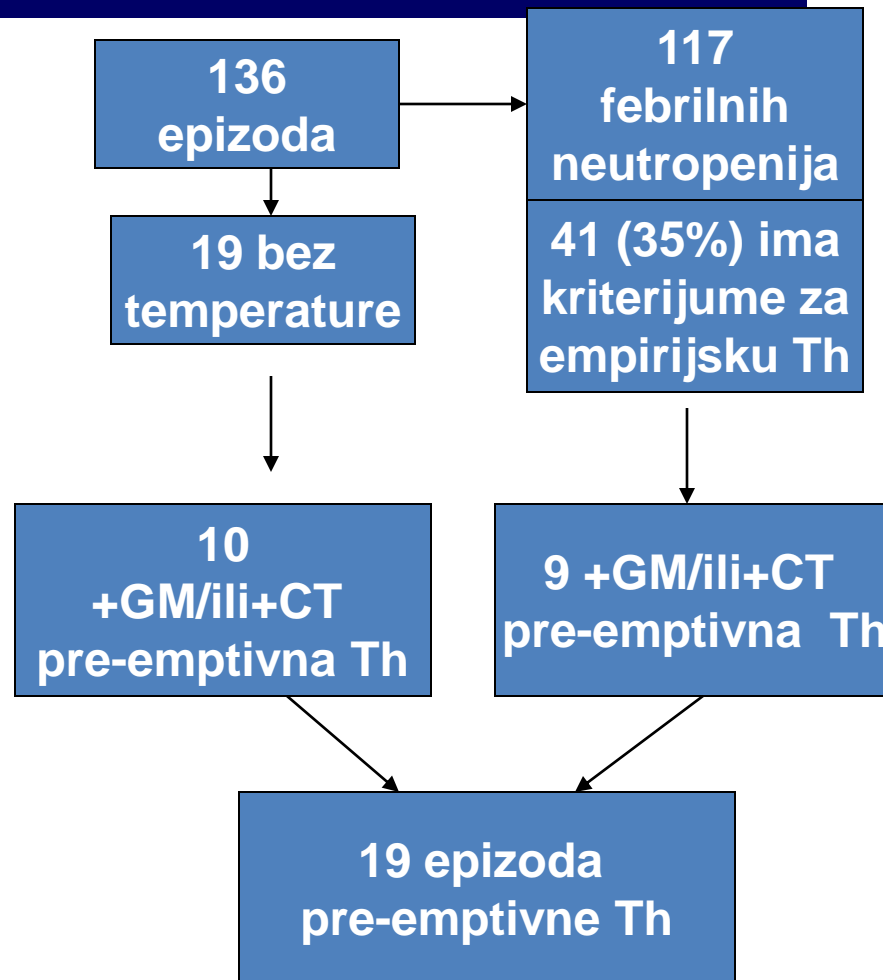
Maertens 2005.g.



GM AND HRCT BASED PREEMPTIVE ANTIFUNGAL THERAPY IN HIGH RISK NEUTROPENIC PATIENTS

Maertens J et al. Clin Infect Dis 2005

- ✓ Preemptivni pristup je redukovao za 78% broj pts lečenih anti-gljivičnom terapijom
- ✓ Terapija je uvedena u 10 bolesnika koji nisu ispunili uslove za empirijsku terapiju
- ✓ Nijedan seronegativan pacijent nije imao aspergilozu
- ✓ 1 bolesnik sa zigomikozom je promašen!



Empirijska terapija

- ET je neselektivna, nepotrebno izlaže bolesnike toksičnim dejstvima anti-gljivičnih agenasa, potencijalno dovodi do razvoja rezistencije, povećava ukupne troškove lečenja
- ET se umanjuje incidenca dokazane i verovatne IGI, ali ne i ukupni mortalitet IGI (metaanaliza: *Golberg et al, Eur J Cancer, 2008*)
- ET u dece ima nivo preporuke BII i to samo u visoko-rizičnih bolesnika, dok se u grupama sa nižim rizikom ne preporučuje (*Gracchino et al, Pediatr Rep, 2011*)

Izbor terapijske strategije

OPTIMALNE DIJAGNOSTIČKE MOGUĆNOSTI

- HRCT lako dostupan
- Dobra laboratorija

VELIKO ISKUSTVO

- Specijalista
- Uniformna populacija pacijenata
- Dobro dizajnirana klinička studija



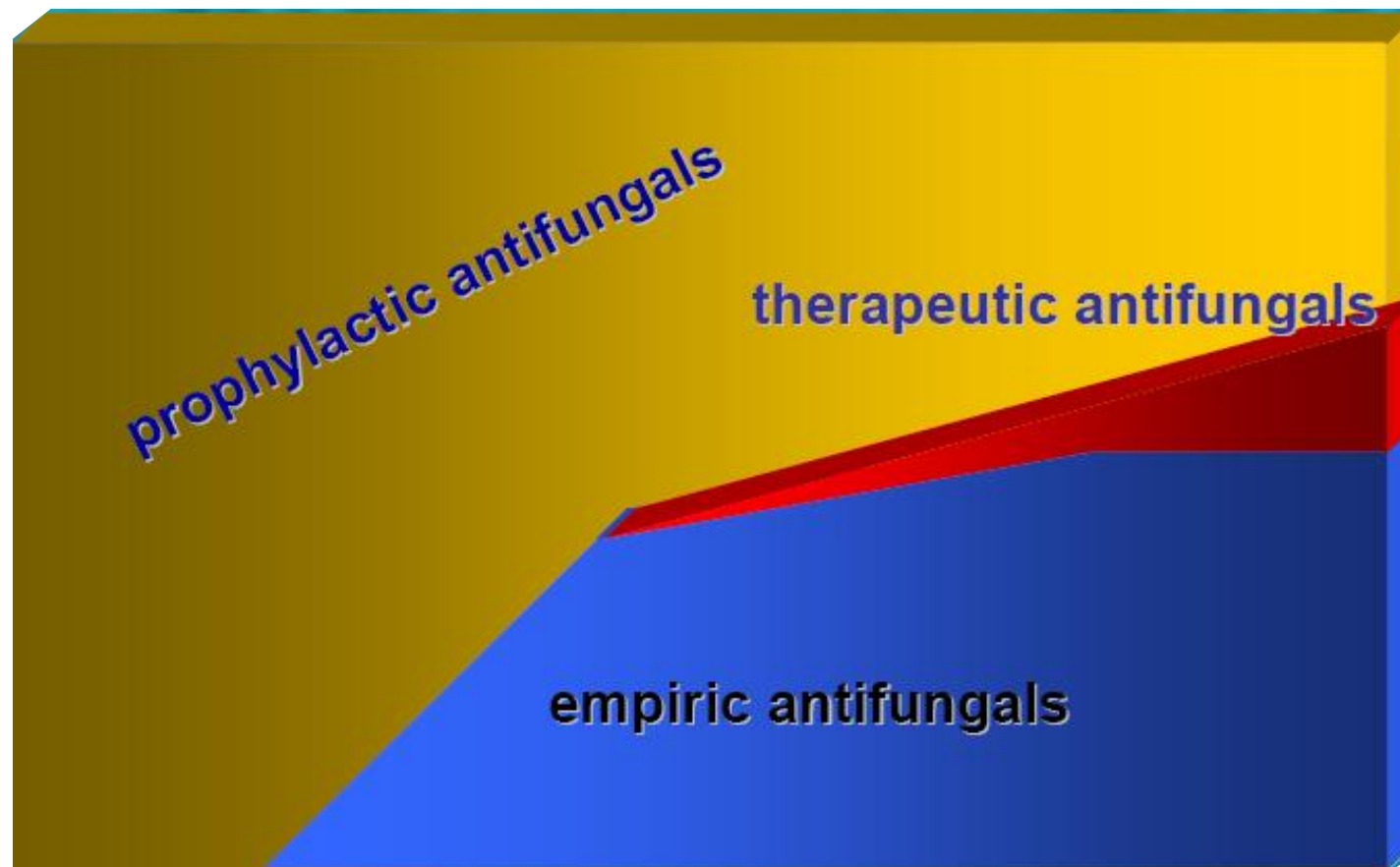
PREEMPTIVNI PRISTUP

OGRANIČENE DIJAGNOSTIČKE MOGUĆNOSTI OGRANIČENO ISKUSTVO



EMPIRIJSKI PRISTUP

Odnos terapijskih strategija primene antigljivičnih lekova - sada



Pre-emptivna terapija antigljivičnim lekovima - budućnost?



IGI kod neonatusa

- Zbog relativne imunodeficijencije
- Kolonizacija je česta (27%)
- 1/3 kolonizovanih ima mukokutanu infekciju
- IGI u Velikoj Britaniji:
 - 2,1% < 1000g
 - 1% < 1500g
 - 0,6% < 2500g
 - Smrtnost 80% kod nelečenih, 20-50% kod lečenih
- C.albicans i C.parapsilosis preovladavaju



Kongenitalna infekcija

- Intrauterini divajsi i serklaž
- Mukokutana ima često i pneumoniju
- Hemokulture obično negativne ali želudačni lavat i bris kože pozitivni

Stečena sistemska infekcija

- Često nakon mukokutane (50%)
- Ostali faktori rizika:
- PM<1500g
- Produžena a.b. terapija (posebno cefalosporini treće generacije)
- Bez enteralne ishrane (posebno nakon trećeg dana)
- CVK, edotrahealni tubus, VP šant
- Obično između 7d-3m
- Klinička slika bilo koje sepse (može i pneumonija, endokarditis, septični artritis, osteomijelitis, endoftalmitis, peritonitis, apscesi jetre, meningitis, ITU...)



Dijagnoza

- Trombocitopenija
- Temperatura
- Candida sporo raste u kulturama (misliti na to!)
- Kada se pomisli ili dokaže IGI obavezno radi procene rasprostranjenosti uraditi:
 - oftalmoskopski pregled
 - UZ trbuha
 - neuroimidžing

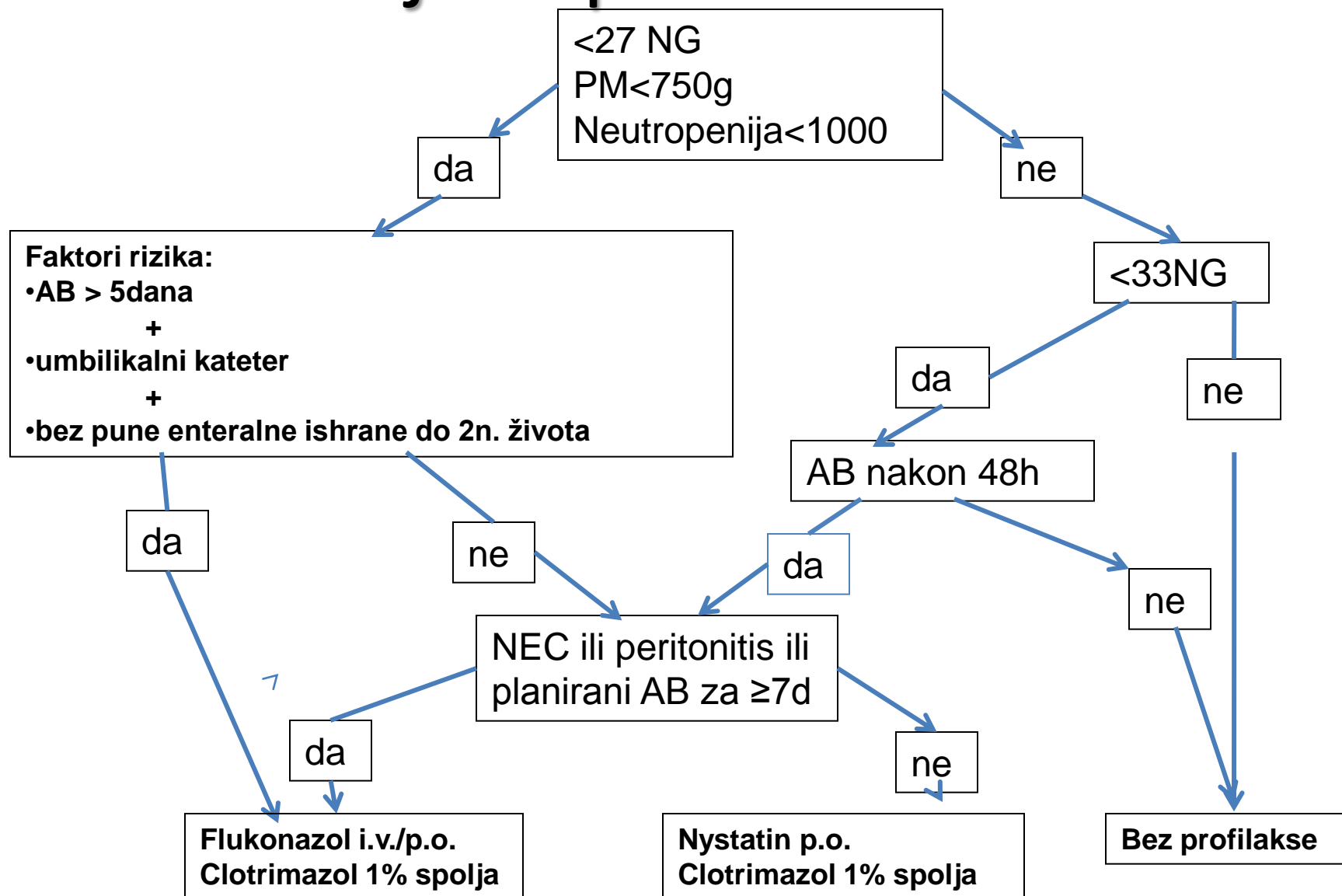
Terapija

Mukokutana kandidiaza: Clotrimazol 1% topično
i Nystatin suspenzija p.o.

Sistemska kandidijaza:

- Za moguću- Liposomalni AmphB
- Za dokazanu- Liposomalni AmphB + Flucitosin 3-4n
- ND: supresija KS, hepatotoksičnost
- Flukonazol za renalnu Kandidijazu

Ciljana profilaksa NN



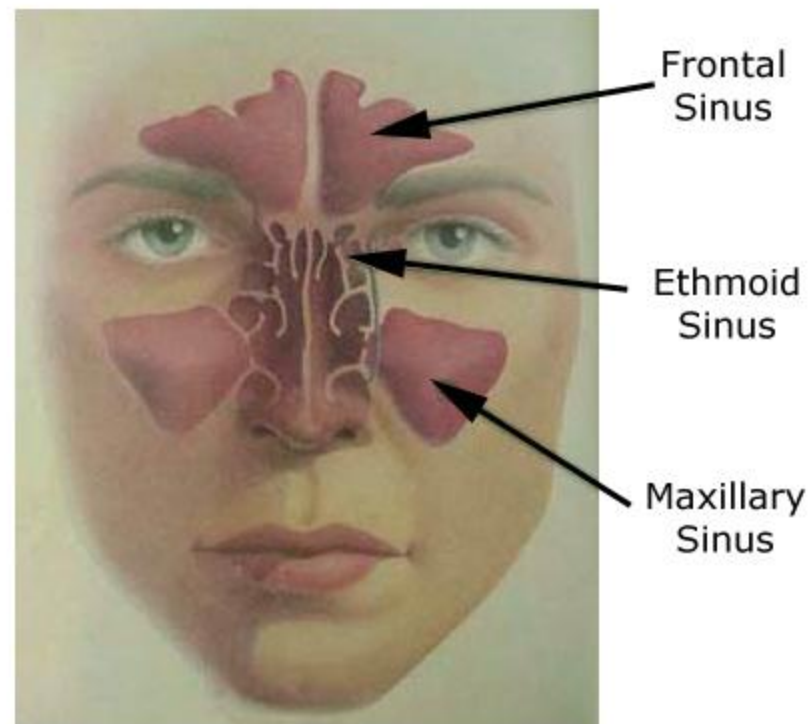
Materijal za dijagnozu IGI kod dece

- za mikroskopiranje (citologija i histologija)
 - aspirat iz paranazalnih šupljina
 - sputum (školski uzrast)
 - pleuralna tečnost
 - bronhoalveolarni lavat (BAL) (trombocitopenija!)
 - urin
 - CSF
 - bilo koji tkivni biptatat (teško stanje pacijenta!)
- Kulture
- Detekcija proteina (imunoesej)
- DNA (PCR)?

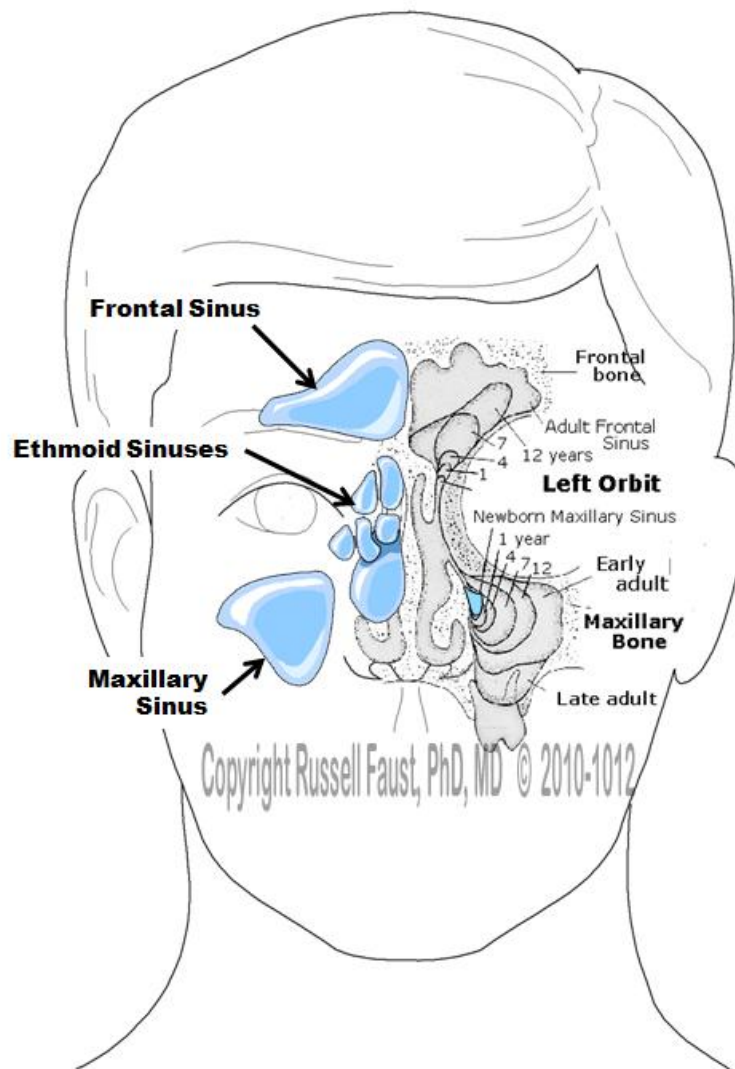
Razvoj paranazalnih šupljina



Pediatric Sinus Anatomy



Adult Sinus Anatomy
(Sphenoid Sinus not Shown)



Hvala na pažnji