

ΔΙΑΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ  
ΤΗΣ Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ  
ΚΑΙ ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ



3<sup>η</sup> ΚΛΙΝΙΚΟ-ΠΑΘΟΛΟΓΟ-ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΣΥΖΗΤΗΣΗ 2018-2019

Πέμπτη 24 Ιανουαρίου 2019, Ώρα 1.00 μ.μ.,

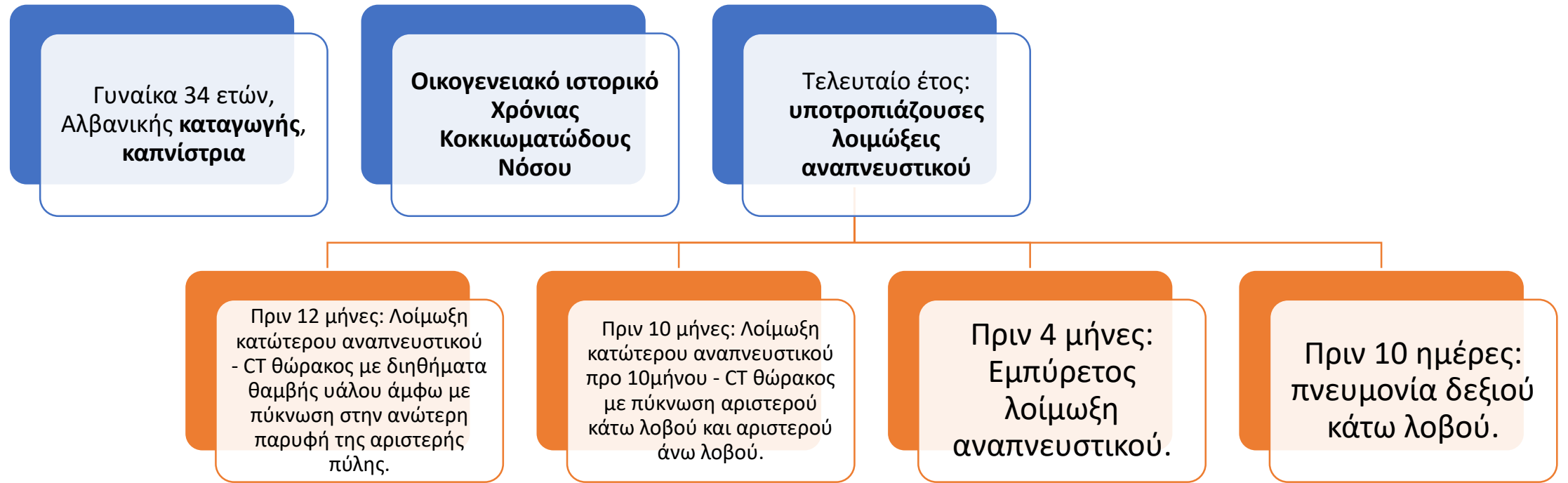
Αμφιθέατρο «Φαίδων Φέσσας» Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό»



**Νικόλαος Β. Σύψας, MD, FIDSA**

**Αναπληρωτής Καθηγητής**

**Ιατρική Σχολή - ΕΚΠΑ**



Σύνοψη

# Σύνοψη

- CT θώρακα προ έτους:
  - Διάσπαρτα οζίδια αμφω
  - Πάχυνση μεσολοβίδιου ιστού
  - Στην περιφέρεια υπο-υπεζωκοτικά οζίδια φλεγμονώδους αιτιολογίας, συμβατά με **κοκκιώματα**
- Εικόνα χρόνιας φλεγμονής - πνευμονοπάθειας

# Σύνοψη

- Παρούσα νόσος: Εμπύρετο έως 39°C, παραγωγικός βήχας, θωρακικό άλγος.
- ↑CRP, WBC, πόλυ-τύπος, α1-, α2-, γ-σφαιρίνες
- Απεικονιστικά:
  - Ro θώρακα:
    - πύκνωση δεξιού κάτω λοβού.
  - CT θώρακα:
    - πύκνωση με αεροβρογχόγραμμα στο κορυφαίο, πρόσθιο και έξω βασικό τμήμα του **δεξιού κάτω λοβού**,
    - πύκνωση στο κορυφαίο και οπίσθιο τμήμα του **δεξιού άνω λοβού**,
    - μικρή πυκνωτική αλλοίωση **αριστερού άνω λοβού**,
    - πνευμονικά διηθήματα στο κορυφαίο τμήμα του **αριστερού κάτω λοβού**, ένα εξ αυτών με **κεντρική κοιλοποίηση**
  - CT κοιλίας:
    - ηπατομεγαλία.

# Σύνοψη

---

- Έγινε λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος,
- Ο άμεσος ανοσοφθορισμός ανέδειξε *Pneumocystis jirovecii*
- Η ασθενής ανταποκρίθηκε κ/ε στην κατάλληλη θεραπεία

**Otto Jirovec** (1907 –1972) Τσέχος Καθηγητής παρασιτολογίας και πρωτοζωολογίας.



# Ερωτήματα

Γιατί η ασθενής κάνει υποτροπιάζουσες πνευμονικές λοιμώξεις?

Γιατί έχει χρόνιες πνευμονικές βλάβες και κοκκιωματώδη οζίδια άμφω?

Υπάρχει χρόνια υποκείμενη νόσος ?

Γιατί έχει κοιλότητα στο πνευμονικό παρέγχυμα?

Συνυπάρχει άλλη λοίμωξη με την PCP?

Εύρημα  
οδηγός στη  
δδ

Το οικογενειακό ιστορικό

Δύο αδερφοί απεβίωσαν από  
χρόνια κοκκιωματώδη νόσο,

ο υιός και ο ανιψιός της έχουν υποβληθεί σε  
επιτυχή μεταμόσχευση μυελού των οστών λόγω  
χρονίας κοκκιωματώδους νόσου.

Η ασθενής πάσχει από ΧΚΝ?

Χρόνια  
κοκκλωματώδης  
νόσος

Chronic granulomatous disease (CGD) is a

genetically heterogeneous  
condition

characterized by recurrent,  
life-threatening bacterial  
and fungal infections

granuloma formation.



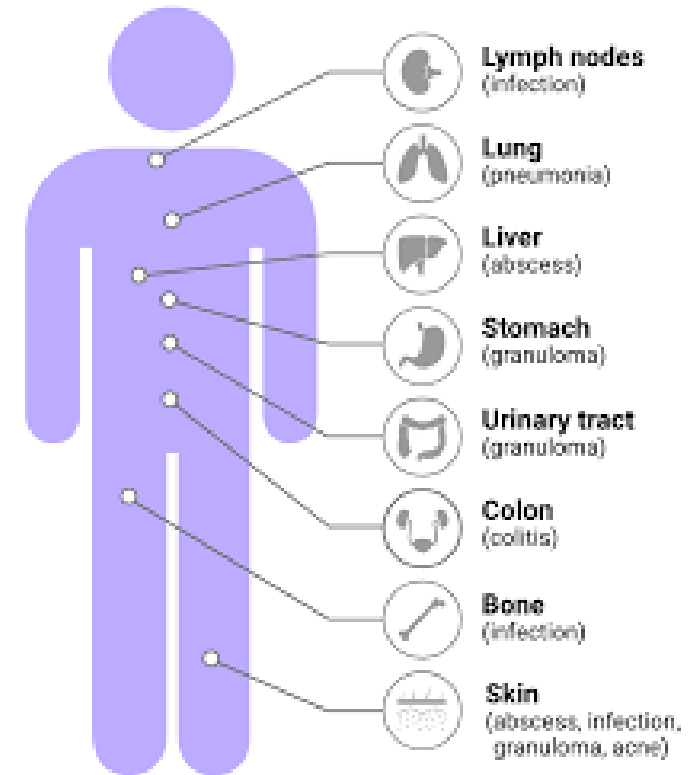
The frequent sites of infection are lung,  
skin, lymph nodes, and liver.



# CGD

## Clinical picture

---



# ΧΚΝ

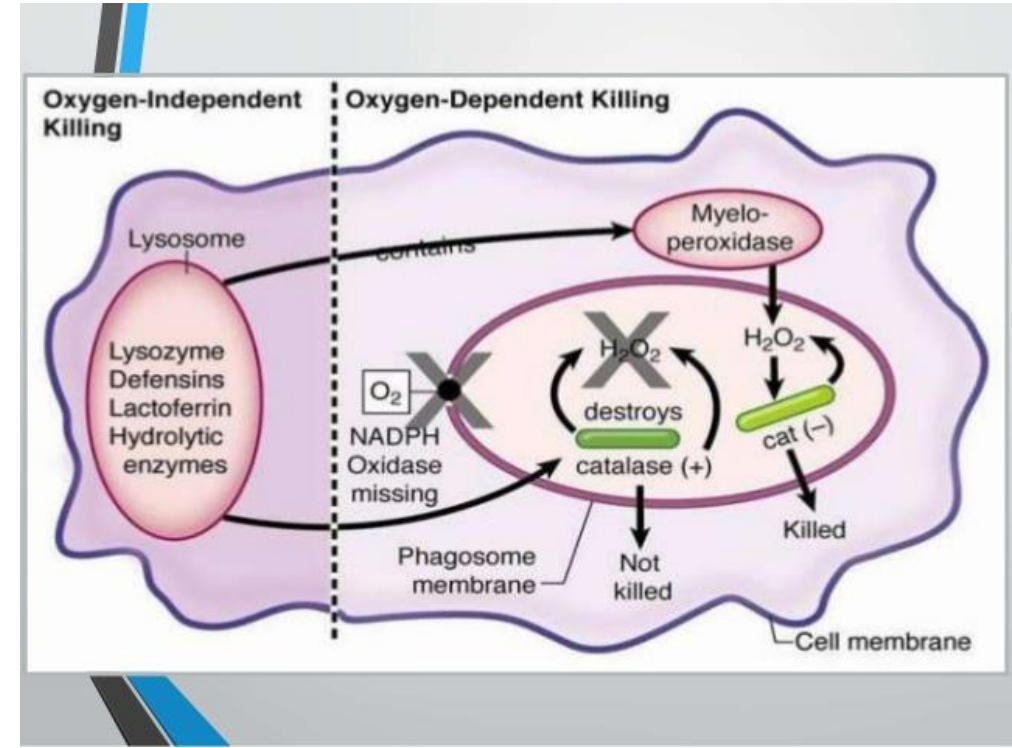
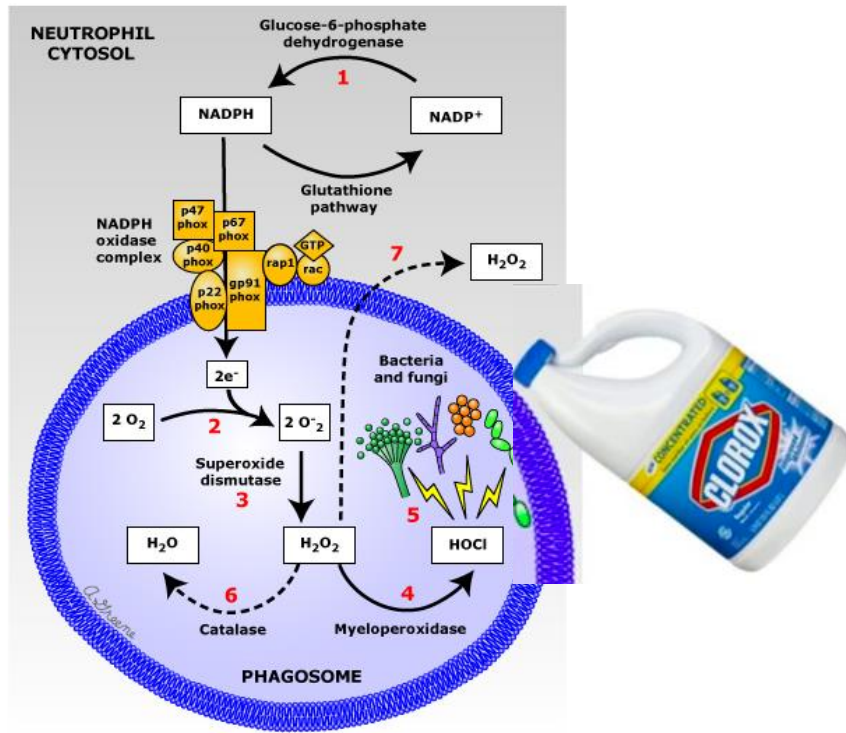
- Ηπατομεγαλία
  - Συχνό εύρημα στην κλινική εξέταση
- Υπεργαμμασφαιριναιμία
  - Αποδίδεται στην συνεχή διέγερση του ανοσοποιητικού
- Η ασθενής μας
  - Είχε κλινικά ηπατομεγαλία
  - Είχε γάμμα-σφαιρίνες: **26.02** g/l (φ.τ.: 7.1-15.8), χωρίς παρουσία μονοκλωνικού κλάσματος

## Παθοφυσιολογία

CGD is caused by defects in the phagocyte nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase, which constitutes the phagocyte oxidase (phox).

These genetic defects result in the inability of phagocytes (neutrophils, monocytes, and macrophages) to destroy certain microbes.

Infections in patients with CGD are generally caused by catalase-positive micro-organisms (most bacterial and all fungal pathogens are catalase positive)



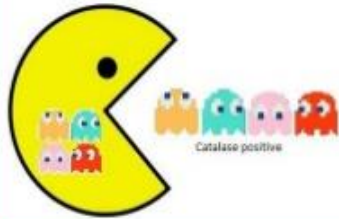
# Παθοφυσιολογία

## Catalase positive Bacteria

**L**-Listeria

**M**-Mycobacterium

**N**-Norcardia



**S**-Staph aureus

Serratia marcesens

**P**-Pseudomonas

**A**-Aspergillus

**C**-Candida

Cryptococcus

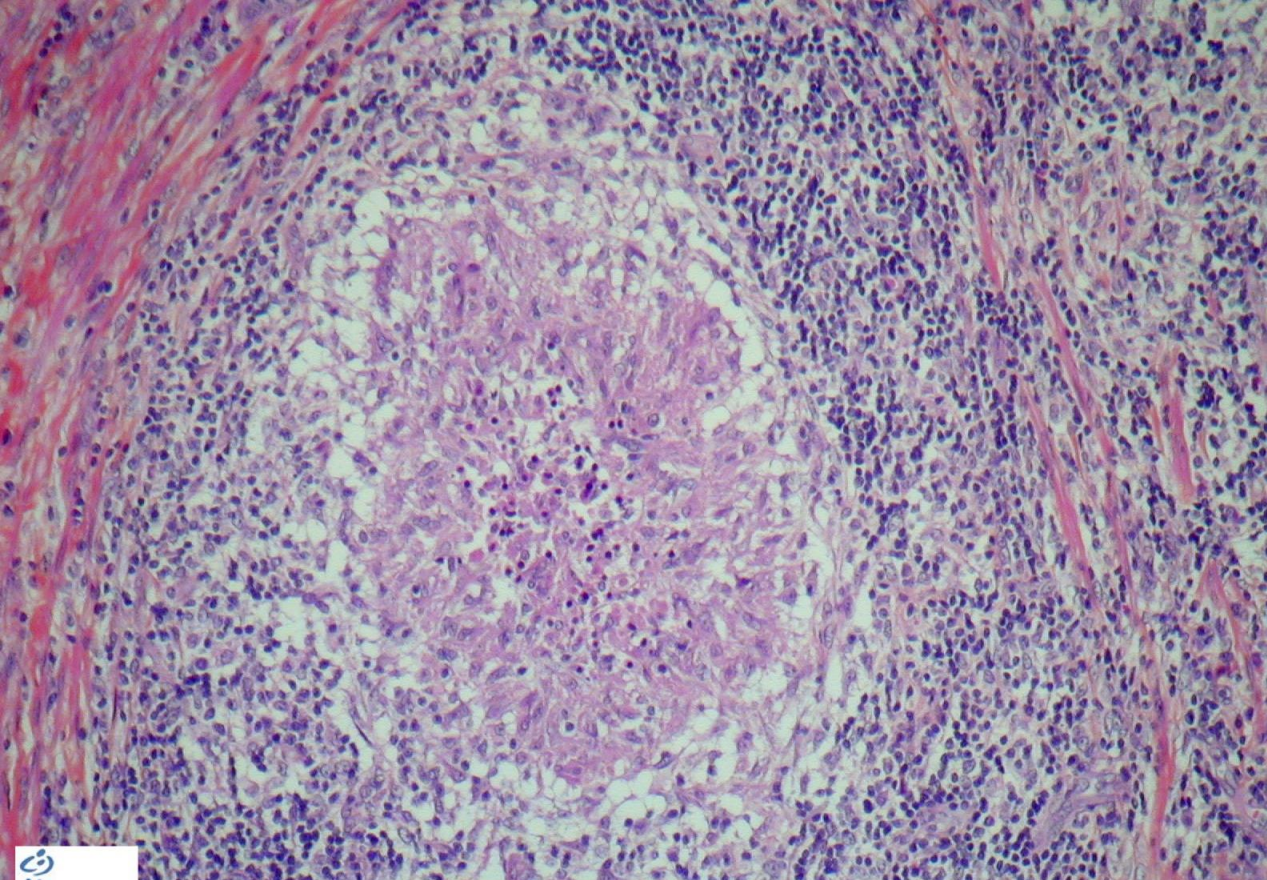
Corynebacterium

**E**-E.coli

Enterobacter

**"LMN SPACE"**





Κοκκίωμα



Το οικογενειακό ιστορικό

Δύο αδερφοί απεβίωσαν από  
χρόνια κοκκιωματώδη νόσο,

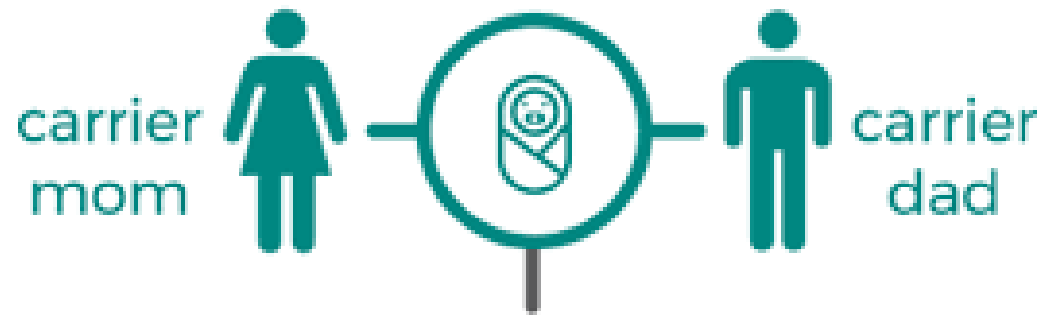
ο υιός και ο ανιψιός της έχουν υποβληθεί σε  
επιτυχή μεταμόσχευση μυελού των οστών λόγω  
χρονίας κοκκιωματώδους νόσου.

Η ασθενής πάσχει από ΧΚΝ ?

Protein	% of CGD patients	Genetic Inheritance	Patients affected
Gp91	Around 60%	X-linked inheritance	Male only
p22	Around 5%	Autosomal recessive	Both sexes
p47	Around 30%	Autosomal recessive	Both sexes
p67	Around 5%	Autosomal recessive	Both sexes

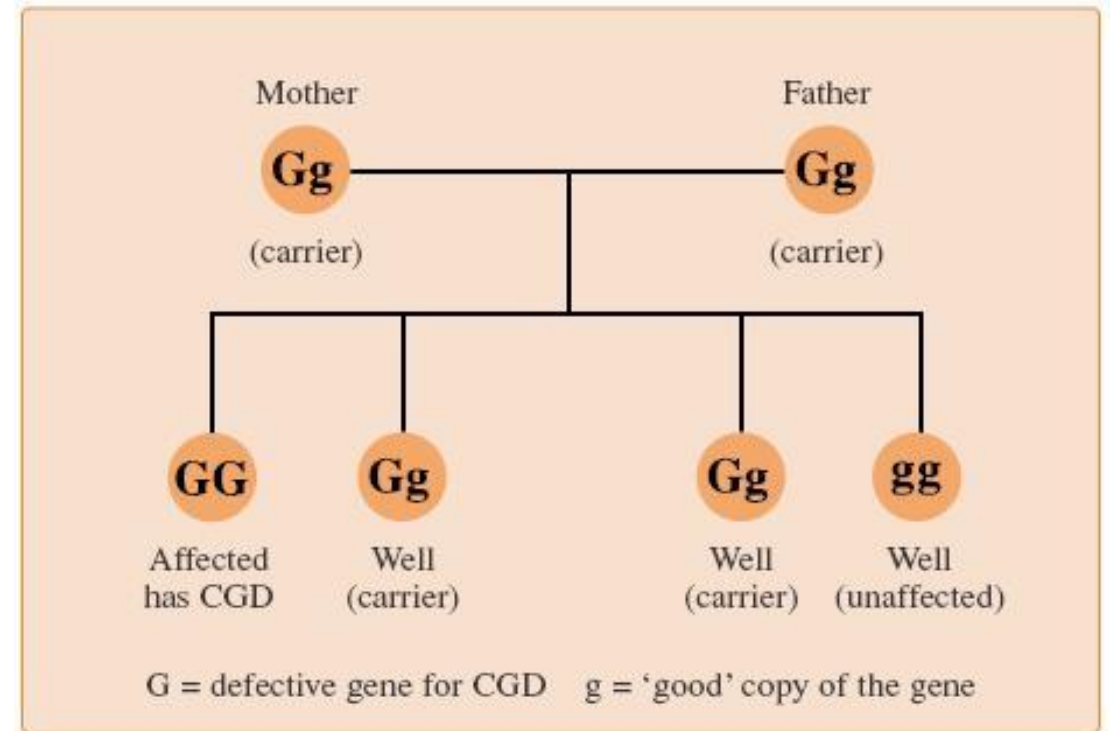


## Autosomal Recessive



can lead to:

- a boy or girl with CGD
- a boy or girl without CGD
- a carrier boy or girl



Αυτοσωματικό υπολειπόμενο γονίδιο

# Ηλικία Ασθενούς: 32

## Είναι συμβατή με ΧΚΝ?

- CGD may present at any time from infancy to late adulthood, but the majority of patients are diagnosed as toddlers and children before the age of five years.
  - In several series, the median age at diagnosis was 2.5 to 3 years of age
- A growing number of patients are diagnosed in later childhood or adulthood.
  - This is due in part to recognition of milder cases of autosomal recessive CGD, as well as delayed diagnosis in some patients.

# Ερωτήματα

Γιατί η ασθενής κάνει υποτροπιάζουσες πνευμονικές λοιμώξεις?

Γιατί έχει χρόνιες πνευμονικές βλάβες και κοκκιωματώδη οζίδια άμφω?

Υπάρχει χρόνια υποκείμενη νόσος ?

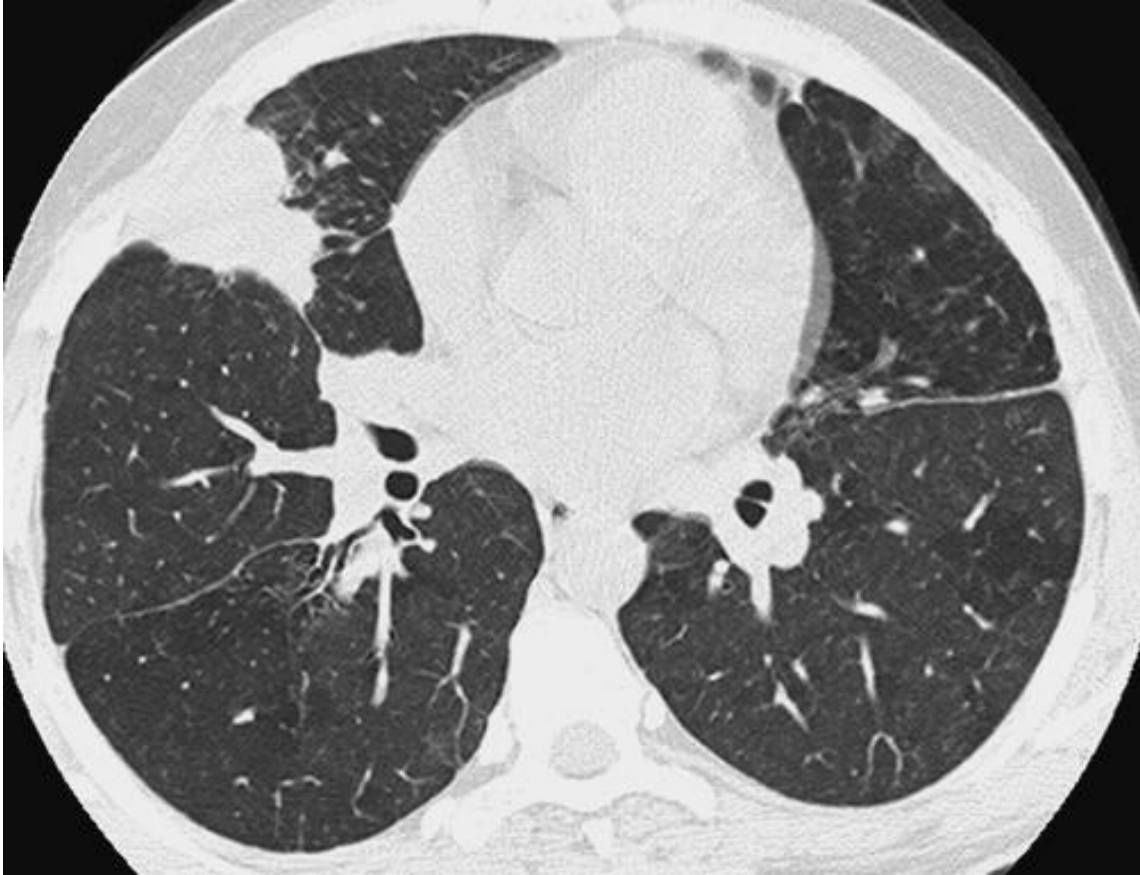
Γιατί έχει κοιλότητα στο πνευμονικό παρέγχυμα?

Συνυπάρχει άλλη λοίμωξη με την PCP?

# Noninfectious granuloma in the lungs

- Noninfectious pulmonary processes occur more often in **adults** with CGD than children
- Reasons for the development of noninfectious granuloma in CGD are unclear, but dysregulated inflammation is commonly implicated
- Occurring in **28 %** of adults in one series
  - Salvator H, et al. e Pulmonary manifestations in adult patients with chronic granulomatous disease. Eur Respir J. 2015;45:1613-23
- Pulmonary imaging findings in patients with CGD are often nonspecific.
- Chest CT scans may reveal **consolidation**, **ground-glass** or tree-in-bud opacities, scattered **nodules**, and/or bronchiectasis

# High resolution computed tomography (HRCT) scan



- Patient with chronic granulomatous disease, nonproductive cough, and pleuritic chest pain.
- Nodular area of consolidation in right middle lobe was persistent for several months despite antibiotic therapy.
- Lung biopsy revealed granulomatous inflammation.

# Διάγνωση 1: Χρόνια κοκκιωματώδης νόσος (Αυτοσωματική υπολειπόμενη μορφή)

01

Κληρονομικό ιστορικό

02

Υποτροπιάζουσες  
λοιμώξεις κατώτερου  
αναπνευστικού

03

Χρόνιες πνευμονικές  
βλάβες  
• Κοκκίωμαα πνεύμονα

04

Ηπατομεγαλία

05

Υπεργαμμασφαιριναίμια

# Ερωτήματα

Γιατί η ασθενής κάνει υποτροπιάζουσες πνευμονικές λοιμώξεις?

Γιατί έχει χρόνιες πνευμονικές βλάβες και κοκκιωματώδη οζίδια άμφω?

Υπάρχει χρόνια υποκείμενη νόσος ?

Γιατί έχει κοιλότητα στο πνευμονικό παρέγχυμα?

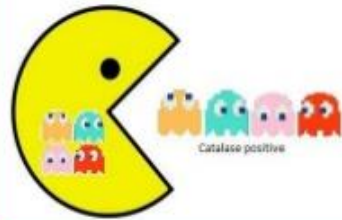
Συνυπάρχει άλλη λοίμωξη με την PCP?

## Catalase positive Bacteria

**L**-Listeria

**M**-Mycobacterium

**N**-Norcardia



**S**-Staph aureus

Serratia marcesens

**P**-Pseudomonas

**A**-Aspergillus

**C**-Candida

Cryptococcus

Corynebacterium

**E**-E.coli

Enterobacter

**"LMN SPACE"**



# Ποιο παθογόνο ?

- The overwhelming majority of severe infections **in North America** are due to five organisms (estimated incidence of severe infections in 268 patients followed at a single center over a 40-year period is shown)
  - *Aspergillus* species (2.6 cases per 100 patient-years)
  - *S. aureus* (1.44 per 100 patient-years)
  - *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia* complex (1.06 per 100 patient-years)
  - *Serratia marcescens* (0.98 per 100 patient-years)
  - *Nocardia* species (0.81 per 100 patient-years)

# Outside of North America,

- *Salmonella* and *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)
- *Streptococcus* species,
- *Neisseria meningitidis*,
- *Acinetobacter junii*,
- *Candida* species,
- *Klebsiella* spp.
- *Mycobacterium tuberculosis*, non-tuberculous mycobacteria,
- *Proteus* species,
- *Leishmania* species

# TB

- Mycobacterial infections accounted for almost **6 percent** of pneumonias in American CGD surveys in 2000 and 2007
  - Winkelstein JA, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79(3):155.
- A high incidence of tuberculosis (TB) was observed in CGD patients living in areas endemic for TB
  - 7/17 pts
    - Lee PP, et al. Susceptibility to mycobacterial infections in children with X-linked chronic granulomatous disease: a review of 17 patients living in a region endemic for tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(3):224.
- Η ασθενής μας προέρχεται από ενδημική περιοχή (Αλβανία)
- Έχει κοιλότητα στο κορυφαίο τμήμα του AP κάτω λοβού

# TB – η ασθενής μας

- Καλλιέργεια εκπλύματος για κοινά μικρόβια: (-), **χρώση ZN: (-)**.
- Καλλιέργεια βρογχικών εκκρίσεων για κοινά μικρόβια: (-),  
**ZN βρογχικών εκκρίσεων: (-)**
  - Περιμένουμε θετική ZN λόγω κοιλότητας
- **PCR (?)**
- **Cx (?)**
- **PPD (?) INGRA (?)**
- Κυτταρολογική βρογχικών εκκρίσεων: (-).

# Ασπεργίλλωση

- Fungal infections remain the leading infectious cause of mortality in CGD
- The frequency of, and mortality from, fungal infections has been markedly reduced since the advent of
  - itraconazole prophylaxis
  - the use of voriconazole and posaconazole for treatment

# Fungal pneumonia

- Fungal infections typically begin in the lung after inhalation of spores or hyphae.
- Fungal spores are common in the air in general, but specific exposures are problematic for patients with CGD, such as :
  - gardening, yard work, lawn mowing, leaf raking, and mulching.
- Fungal pneumonia may spread locally to ribs and spine or metastatically to brain.

# *Aspergillus* Osteomyelitis and CGD

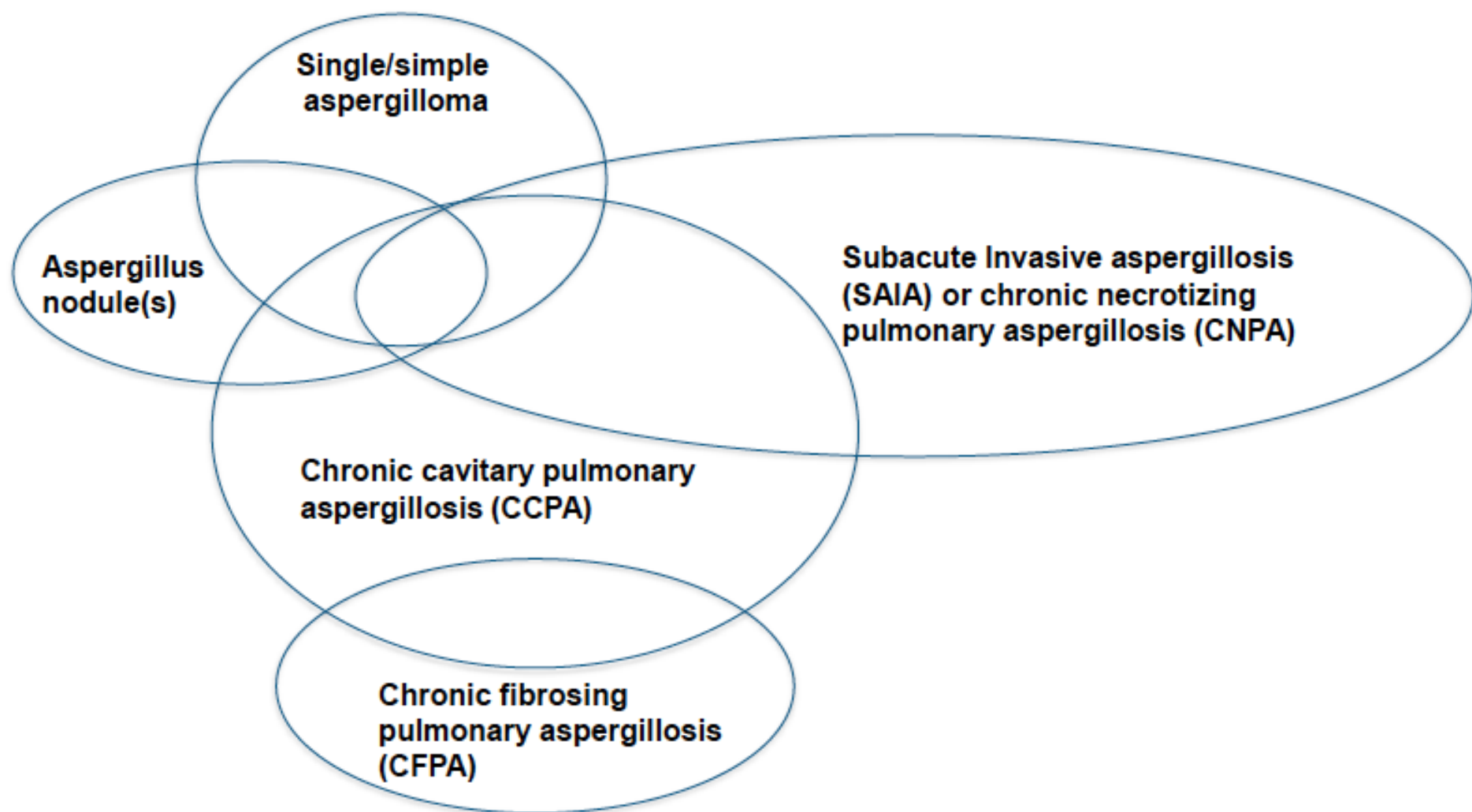
- Patients with CGD constitute **20%** of AO cases
- AO of the ribs and vertebrae arise usually by invasion from adjacent foci of pulmonary aspergillosis
- Among those with AO of the ribs, **57%** had primary immunodeficiency, most commonly CGD

# Fungal pneumonia

- *Aspergillus nidulans*, an organism that infects patients with CGD almost exclusively, causes a significantly higher rate of osteomyelitis and mortality than other fungi
- *Penicillium piceum* is a relatively nonpathogenic fungus that can produce lung nodules and osteomyelitis in CGD
- In contrast, zygomycosis is rare in patients with CGD and is typically associated with iatrogenic immune suppression



# Clinical phenotypes of chronic *Aspergillus* spp diseases



# Μυκητιακή λοίμωξη

- Invasive fungal infections were frequent (0.11 per year per patient) and **asymptomatic in 37%** of the cases.
  - Salvator H, et al. Pulmonary manifestations in adult patients with chronic granulomatous disease. Eur Respir J. 2015;45:1613-23
- Προϋπάρχουσα κοιλότητα (πχ από προηγηθείσα TB)
  - Παράγων κινδύνου για ανάπτυξη Χρόνιας Πνευμονικής Ασπεργίλλωσης

# Πνευμονική ασπεργίλλωση

- Υπέρ
  - ΧΚΝ (το συχνότερο παθογόνο)
  - Κοιλότητα
  - Καπνίστρια
  - Χρονιότητα (?)
- Κατά
  - Έλλειψη μικροβιολογικών / ορολογικών / μοριακών δεδομένων
  - Έλλειψη επαγγελματικής έκθεσης
    - (κομμώτρια)
  - Βελτίωση χωρίς AM αγωγή

# Πνευμονική νοκαρδίωση

- gram-positive bacterial infection caused by aerobic actinomycetes in the genus *Nocardia*.
- The risk of nocardial infection is increased in immunocompromised patients
- Infection through inhalation
- The lungs are the primary site of nocardial infection in more than two-thirds of cases
- **CNS involvement**

# Imaging findings in pulmonary nocardiosis

- A multitude, including :
  - single or multiple nodules,
  - lung masses (with or without **cavitation**),
  - reticulonodular infiltrates,
  - interstitial infiltrates,
  - lobar consolidation,
  - pleural effusions
- DD
  - tuberculosis (since upper lobe involvement is common and *Nocardia* spp are weakly acid fast)
  - invasive fungal disease

# Νοκαρδίωση

- Υπέρ
  - ΧΚΝ
  - Κοιλότητα
  - Ανταπόκριση στην ΤΜΠ-ΣΜΞ
- Κατά
  - Δεν υπάρχει συμμετοχή ΚΝΣ
    - Φυσιολογική κλινική νευρολογική εξέταση
  - Δεν έχουμε μικροβιολογικά δεδομένα

# Πιθανές διαγνώσεις

## Χρόνια κοκκιωματώδης νόσος

- Αυτοσωματικό υπολειπόμενο γονίδιο

## Λοίμωξη αναπνευστικού από *P. Jirovecii*

## Συνυπάρχουσα λοίμωξη αναπνευστικού

- Ασπεργίλλωση
- TB
- Νοκάρδια

# Διαγνωστικός έλεγχος

## ΧΚΝ

- Neutrophil function tests
- Dihydrorhodamine 123 test
- Nitroblue tetrazolium test
- Γενετικός έλεγχος

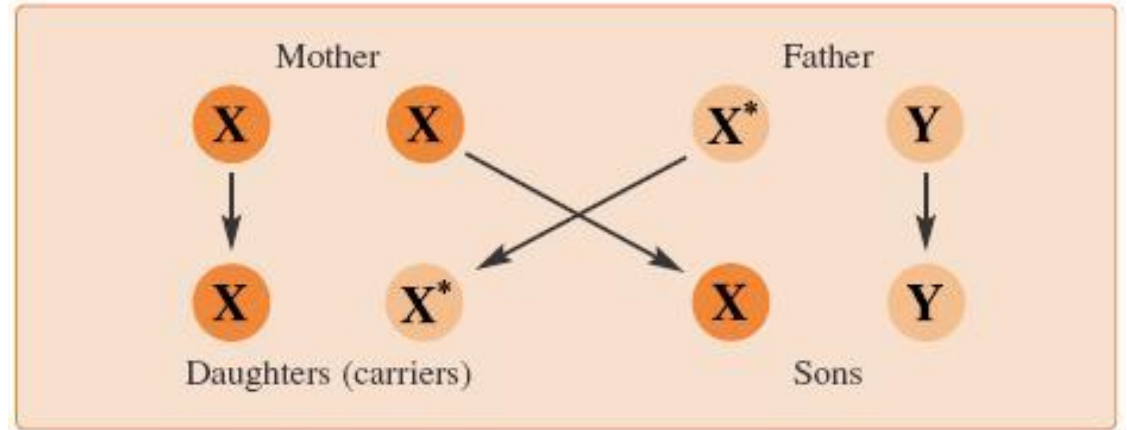
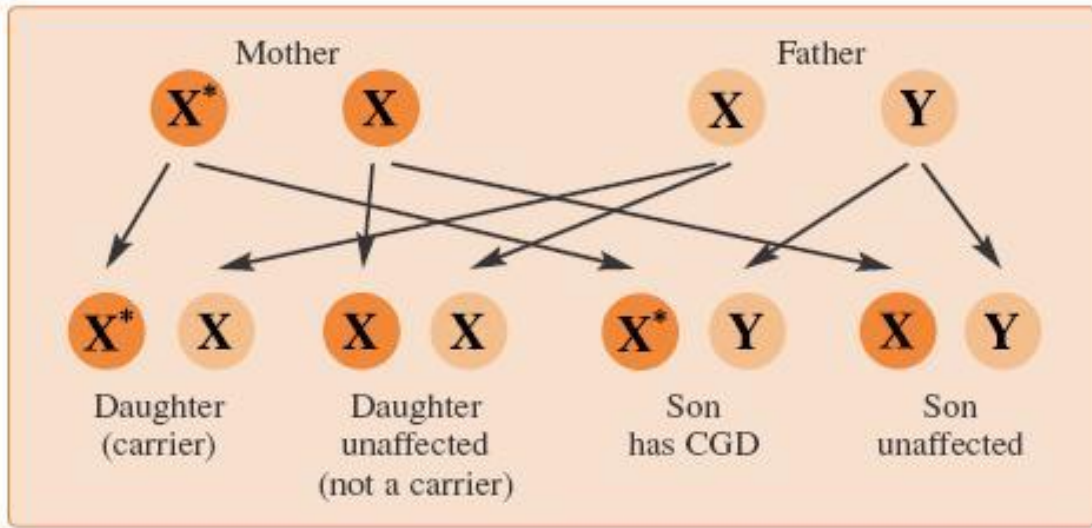
## Λοίμωξη αναπνευστικού

- Χρώση PAS, Cx, PCR, γαλακτομαννάνη εκπλύματος – βρογχικών για ασπέργιλλο
- Αντισώματα ορού για ασπέργιλλο (IgG, IgM, IgA)
- Cx, PCR εκπλύματος – βρογχικών για TB
- Gram χρώση, Modified acid stain, Cx για νοκάρδια



Ευχαριστώ





Φυλοσύνδετο γονίδιο