

Ασθενής με υποτροπιάζον εμπύρετο

Αικατερίνη Αργυράκη,
Κων/νος Γκορίτσας,
Άγγελος Πεφάνης
Παθολογική Κλινική ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

Αιτία εισόδου

- Άνδρας ηλικίας 50 ετών, κάτοικος Αθηνών, άνεργος, προσέρχεται στο ΤΕΠ την 16^η/4/2012, λόγω πυρετού από 2μηνου, χωρίς έτερα συμπτώματα.
- Ο ασθενής αναφέρει πυρετό ως 38,5 χωρίς ρίγος, για τον οποίο είχε επισκεφθεί δις ιδιώτη ιατρό και μία φορά το τμήμα επειγόντων εφημερεύοντος νοσοκομείου.
- Και τις τρεις φορές έλαβε αντιμικροβιακή αγωγή για κοινά παθογόνα, χωρίς ιδιαίτερη ανταπόκριση.
- Εισάγεται για διερεύνηση.

Κύρια ευρήματα

- Πρόκειται για ασθενή με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό, καπνιστή (30ry) μέχρι προ διμήνου.
- Από την κλινική εξέταση δεν διαπιστώθηκαν ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα, πλην ηπίως εξέρυθρων παρισθμίων και παρουσίας εξωτερικών αιμορροΐδων.
- Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώνεται ήπια αναμία (Ht: 36,7%, Hb: 11,8g/dl), θρομβοπενία (PLT: 114.000) καθώς και λευκοπενία με απόλυτη λεμφοπενία (WBC: 2400, lymph: 700),
- Προσκομίσθηκε γενική αίματος στην αρχική εμφάνιση του πυρετού, τον 2^ο/2012, που ήταν φυσιολογική.

Εργαστηριακά εισόδου

Ht	36.7
Hb	11.8
Λευκά	2.400
Πόλυ/Λέμφο	67/29
Αιμοπετάλια	114
MCV	88
TKE	33
CRP	0.54
PCT	0.24
Fe	58
Φερριτίνη	790 ng/ml
INR	0.99
Ινωδογόνο	379

Εργαστηριακά εισόδου

Σάκχαρο	126
Ουρία	29
Κρεατινίνη	0.9
Χοληρυθρίνη	0.5
SGOT	45
SGPT	49
ALP	81
γGT	27
ΟΛ. Λευκ.	7.3
Αλβουμίνη	3.2
γ-σφαιρίνες	22.4%
LDH	531
CK	50
Ουρικό οξύ	5.7

Εργαστηριακά εισόδου

Χοληστερόλη	179
HDL / LDL	22/132
Τριγλυκερίδια	127
Αμυλάση ορού	35
K	4.0
Na	138
Ca	8.7
P	2.7
Mg	2.1
Cl	100
Γενική ούρων	κ.φ.
Αιμοκαλλιέργειες (6 σε 5 ημέρες)	Στείρες
HBsAg, HCV, HIV,	Αρνητικά

Εργαστηριακά των πρώτων ημερών της νοσηλείας

- Mantoux (mm): 0 mm
- IgA 194 mg/dl
- IgG: 1540 mg/dl
- IgM: 200 mg/dl
- C3: 93 mg/dl
- C4: 26 mg/dl
- **Λεύκωμα ούρων 24ώρου: αρνητικό**
- **β2-μικροσφαιρίνη: 5.32 mg/l**
- **CD₄: 108, CD₈: 108, CD₄/CD₈: 1, NK: 25 (100-350)**

Εργαστηριακά των πρώτων ημερών της νοσηλείας

- CEA: 0.10
- CA19-9: 4
- PSA: 0.83
- B12: 260,
- Φυλλικό: 12
- TSH: 1.41 - FT3: 6.08 - FT4: 13.18
- antiTPO: 17.94 - antiTg: 7.62 - Tg: 2.63
- **ANA 1/80 λεπτός στικτός**
- **AMA: (-), ASMA: (-), antidsDNA ELISA: (-)**
- **RF: 23.30**
- pANCA: (-), cANCA: (-)

Εργαστηριακά των πρώτων ημερών της νοσηλείας

- Wright: (-), Wright Coombs: (-)
- Brucella antibodies: IgG: (-), IgM: (-), IgA: (-)
- Toxoplasma: **IgG: (+), IgM: (-)**
- Quantiferon: (-),
- **Γαστρικό rRNA για MTb: (-), γαστρικό κ/α για MTb: (-)**
- EBV: **IgG: (+), IgM: (-)**
- CMV: **IgG: (+), IgM: (-)**
- HTLVI/II: (-)
- ParvoB19: IgG (-), IgM: (-)
- Leptospira: IgG: (-), IgM: (-)

Εργαστηριακά των πρώτων ημερών της νοσηλείας

- Coxsackie B1-B6: IgG: (-), IgM: (-)
- C. burnetti: phase I: IgG: (-), IgA: (-)
phase II: IgG: (-), IgM: (-)
- RPR: (-)
- Adenovirus: IgG: (-), IgA: (-)
- Aspergillus: IgG: (-), IgA: (-)
- Leishmania : Total abs: (-)
- Διοισοφάγιο υπερηχογράφημα καρδιάς: (-)

Πορεία νόσου

- Ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με δοξυκυκλίνη προς αποκλεισμό άτυπης λοίμωξης, χωρίς, ωστόσο, ανταπόκριση.
- Επίσης, έγινε Naprosyn test αλλά δεν επετεύχθη απυρεξία, ενώ οι καρκινικοί δείκτες ήταν εντός φυσιολογικών ορίων.
- Ο ιολογικός έλεγχος ήταν αρνητικός για ενεργό φλεγμονή από συνήθη αίτια εμπυρέτου παγκυτταροπενίας.
- Αρνητική ήταν και η PCR για *Leishmania* στο περιφερικό αίμα.

Πορεία νόσου

- Στα πλαίσια διερεύνησης FUO ο ασθενής υποβλήθηκε σε CT θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας που ανέδειξε διογκωμένους λεμφαδένες μεσοθωρακίου χωρίς άλλα παθολογικά ευρήματα.
- Διενεργήθηκε βρογχοσκόπηση με TBNA μεσοθωρακικού λεμφαδένα, που, όμως, ήταν μη διαγνωστική.
- Το σπινθηρογράφημα με γάλλιο δεν ανέδειξε παθολογική πρόσληψη.

Βρογχοσκόπηση- TBNA λεμφαδένα

- Κ/α από washing στείρα,
- Άμεσο και κ/α για TB σε washing (-),
- Μύκητες σε washing (-),
- Κυτταρολογική από washing αρνητική για κακοήθεια,
- Κυτταρολογική από TBNA λεμφαδένα: αρκετά λεμφοκύτταρα με χαρακτηρισ ελαφράς ατυπίας, ύποπτα για λεμφοϋπερπλαστική εξεργασία
- Αναλογία Β/Τ λεμφοκυττάρων 40/60,
- Ιστολογική από λεμφαδένα μη διαγνωστική

Τι προτείνετε για τη συνέχεια;

Πορεία νόσου

- Διενεργήθηκε οστεομυελική βιοψία που ανέδειξε στοιχεία:
 - αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου (HPS),
 - πολύ μεγάλη ελάττωση του απόλυτου αριθμού των λεμφοκυττάρων
 - **PCR μυελού θετική για *Leishmania*.**
- Ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με λιποσωμακή αμφοτερικίνη (14-18/5/12 και 29/5 και 5/5) με ανταπόκριση όσον αφορά το εμπύρετο και σχετική βελτίωση της αιματολογικής του εικόνας χωρίς πλήρη αποκατάσταση.

Ποία κριτήρια HPS είχε ο ασθενής;

Αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια HPS

- ✓ Πυρετός
- ✓ Σπληνομεγαλία
- ✓ Κυτταροπενίες (2 > σειρές)
 - Hb: <9mg/dl (7,8)
 - PLT: <100.000/μl (19.000)
 - Neutr.: <1.000/μl
- ✓ Υπερτριγλυκεριδαμία και/ή υποϊνωδογοναμία
 - TG: ≥265mg/dl (368)
 - Ινωδογόνο: <150mg/dl
- ✓ Αιμοφαγοκύτταρα στο μυελό, σπλήνα ή λεμφαδένες
- ✓ Απουσία κακοήθειας

Νέα κριτήρια

- ✓ Μειωμένη δραστικότητα NK-κυττάρων
- ✓ Φερριτίνη ορού: ≥500 ng/ml
- ✓ Δ/τός υποδοχέας IL-2: ≥ 2400 U/ml

Πορεία νόσου

- Ενάμιση μήνα μετά την ολοκλήρωση της αγωγής, ο ασθενής επανεισήχθη στις 25/6/12 λόγω επανεμφάνισης της πυρετικής κίνησης έως 38,5 χωρίς εμφανή εστία λοίμωξης με εμφάνιση εκ νέου πανκυτταροπενίας.
- Έγινε νέα οστεομυελική βιοψία στην οποία η PCR για *Leishmania* ήταν αρνητική.
- Η επαναληπτική αξονική τομογραφία θώρακος και άνω-κάτω κοιλίας ήταν αμετάβλητη.
- CD₄: 199, CD₈: 247, CD₄/CD₈: 0,8, NK: 113

Leishmania

- 18/4/12 Εργαστήριο ΣΩΤΗΡΙΑ: Total abs: (-)
- 15/5/12 Εργαστήριο ΓΕΝ. ΚΡΑΤΙΚΟ: Total abs: (-)
- 26/6/12 Εργαστήριο ΓΕΝ. ΚΡΑΤΙΚΟ: Total abs: (-)
- 15/5/12 Εθν. Σχολή Δημ. Υγείας:
 - PCR σε μυελό θετική,
 - PCR στο αίμα αρνητική
- 2/7/12 Εθν. Σχολή Δημ. Υγείας:
 - PCR σε μυελό αρνητική,
 - PCR στο αίμα αρνητική

Τι προτείνετε για τη συνέχεια;

Πορεία νόσου

- Λόγω του διπλού αμφημερινού χαρακτήρα του πυρετού και της πανκυτταροπενίας, καθώς και του αρχικού ευρήματος στη PCR του μυελού, χωρίς άλλη εμφανή εστία:
- Η επανεμφάνιση του πυρετού αποδόθηκε σε υποτροπή της λείσμανιάσης σε έδαφος υποκείμενης λεμφοπενίας και ο ασθενής ετέθη σε 2ο κύκλο λιποσωματικής αμφοτερικίνης (27/6-1/7 και 13/7 και 20/7 και 27/7 και 3/8) με γρήγορη βελτίωση της κλινικής του εικόνας, με υποχώρηση του πυρετού και ήπια βελτίωση της αιματολογικής του εικόνας.

Πορεία νόσου

- Ο ασθενής παρουσίασε διάχυτη υπεργαμμασφαιριναιμία και θετικοποίηση αρκετών IgM αντισωμάτων όταν στους προηγούμενους ελέγχους υπήρχαν μόνο θετικά IgG
- Bartonella: IgG: +1/256, IgM: **Αμφίβολα**
- Θετικοποίηση EBV, HSV και οριακά των HTLV αντισωμάτων.

**Θα αξιολογούσατε την
αντισωματική απάντηση;**

Ενδοκαρδίτιδα από *Bartonella*;

- Η θετικοποίηση αυτή δεν αξιολογήθηκε ως κλινικής σημασίας γιατί δεν μπορούσε να ερμηνεύσει την κλινική πορεία εμπυρέτου τόσων μηνών, με αρνητικό διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς.
- Αποδόθηκαν στην προοδευτικά επιδεινούμενη υπεργαμμασφαιριναμία.

Triplex καρδιάς:

- 17/4/12-διαθωρακικό:
Χωρίς ευρήματα ενδοκαρδίτιδος
- 5/7/12-διαθωρακικό:
Χωρίς ευρήματα ενδοκαρδίτιδος
- 7/8/12-διοισοφάγειο:
Χωρίς ευρήματα ενδοκαρδίτιδος

Πορεία νόσου

- Σε επανάληψη του ανοσολογικού ελέγχου, βρέθηκαν θετικά τα αντισώματα ASMA (πιθανότατα λόγω ανοσοδιέγερσης) με αρνητικά ANA, AMA, antiCCP, anti dsDNA και ρευματοειδή παράγοντα.
- Κατά τις πρώτες ημέρες του επαναληπτικού σχήματος λιπασωματικής αμφοτερικίνης παρατηρήθηκε ήπιος επηρεασμός της νεφρικής λειτουργίας που αντιμετωπίστηκε με ενυδάτωση και μείωση της δόσης, με αποτέλεσμα την επάνοδο της νεφρικής λειτουργίας σε φυσιολογικά επίπεδα.

Πορεία νόσου - Επιπλοκή

- Από 3/7 έως 10/7/12 ο ασθενής έλαβε δαπτομυκίνη ενδοφλεβίως λόγω εμπυρέτου επιπολής θρομβοφλεβίτιδας που υποχώρησε ταχέως.
- Στις 13/7/12 ο ασθενής υπεβλήθη σε νέα βρογχοσκόπηση και TBNA μεσοθωρακικού λεμφαδένα που και πάλι ήταν μη διαγνωστική και έλαβε για 7 ημέρες από του στόματος αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό λόγω πυρετού που εμφάνισε αμέσως μετά τη βρογχοσκόπηση.

Βρογχοσκόπηση-TBNA λεμφαδένα

- Άμεσο για TB σε washing (-),
- Κυτταρολογική από washing αρνητική για κακοήθεια,
- Κ/α από ιστό στείρα,
- Κυτταρολογική από TBNA λεμφαδένα: αρνητική για κακοήθεια,
- Ιστολογική από λεμφαδένα μη διαγνωστική,
- Ziehl-Neelsen/Lowenstein Jensen βρογχικών εκκρίσεων αρνητική,
- Ziehl-Neelsen/Lowenstein-Jensen/MGIT/AMTD για TB λεμφαδένα μεσοθωρακίου αρνητική.

Νέα υποτροπή

- Στις 3/8/12, κατά την επανεισαγωγή του ασθενούς για την τελευταία δόση του 2ου κύκλου αμφοτερικίνης, διαπιστώθηκε υποτροπή του πυρετού έως 39 C.
- Νέος απεικονιστικός έλεγχος με CT ανέδειξε εξαφάνιση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων, ενώ οι καλλιέργειες αίματος και ούρων ήταν στείρες.
- Το ενδεχόμενο ενδοκαρδίτιδος δεν θεωρήθηκε πιθανό καθώς, ήδη, δύο διαθωρακικά και ένα διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς δεν είχαν δείξει ευρήματα συμβατά με εκβλαστήσεις.

Τι προτείνετε για τη συνέχεια;

Τα νέα δεδομένα

Λόγω:

- του χαρακτήρα του εμπυρέτου,
 - της εξαφάνισης των λεμφαδένων στη CT
 - της ανταπόκρισης στη προηγούμενη αγωγή και
 - **των ευρημάτων νέας οστεομυελικής βιοψίας που υπαινισσόταν την παρουσία σωματίων Donovan,**
- η επανεμφάνιση του πυρετού αποδόθηκε σε υποτροπή της λεισμανίασης σε έδαφος λεμφοπενίας.

Τι αγωγή θα χορηγούσατε;

Επιλέξαμε το αντιμόνιο

- Ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με άλατα πεντασθενούς αντιμονίου.
- Μετά από τις 2 πρώτες δόσεις πεντασθενούς αντιμονίου παρατηρήθηκε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, με υπερδιπλασιασμό της κρεατινίνης, οπότε έγινε διακοπή της αγωγής και ενυδάτωση του ασθενούς.

Σοβαρή επιδείνωση

- Παρά τη διακοπή της αγωγής, συνεχίστηκε η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας με παράλληλη
 - ηπατοτοξικότητα,
 - μυελοτοξικότητα και
 - αύξηση παγκρεατικών ενζύμων,
 ενώ ο ασθενής εμφάνισε ναυτία οπότε διεκόπη η σίτιση.
- Η γενική ούρων είχε ευρήματα συμβατά με οξεία σωληναριακή νέκρωση.

Σοβαρή επιδείνωση

- Λόγω εμφάνισης πυρετού έως 39, ο ασθενής ετέθη σε εμπειρική αγωγή με Piper/tazo και δαπτομυκίνη για το ενδεχόμενο ενδονοσοκομειακής λοίμωξης.
- Η Coombs θετικοποιήθηκε (2+) και ο ασθενής τέθηκε σε ενδοφλέβια πρεδνιζολόνη χωρίς βελτίωση της εργαστηριακής του εικόνας.

PET/CT scan

- Διενεργήθηκε PET/CT scan (27/8/12) που ανέδειξε διάχυτο υπερμεταβολισμό στο
 - πάγκρεας (συμβατός με φλεγμονή),
 - στόμαχο (στα πλαίσια γαστρίτιδος) και
 - ήπιο υπερμεταβολικό λεμφαδένα στο πρόσθιο μεσοθωράκιο αριστερά, το πιθανότερο φλεγμονώδους αιτιολογίας.

Επίδεινωση της νεφρικής λειτουργίας

- Ο ασθενής υπεβλήθη σε συνεδρίες αιμοκάθαρσης και έλαβε αγωγή για αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο με κορτικοειδή και γ-σφαιρίνη.
- Πιθανολογήθηκε ότι οφειλόταν σε υποτροπιάζουσα-ανθεκτική λείσημανιαση σε ασθενή με εμμένουσα ανοσοανεπάρκεια (λεμφοπενία) αγνώστου αρχής.
- Σημειώθηκε σταδιακή αποκατάσταση της νεφρικής, της ηπατικής και της παγκρεατικής δυσλειτουργίας

Τι θα χορηγούσατε στη συνέχεια;

Μιλτεφοσίνη (Impavidio)

- Ο ασθενής έλαβε αγωγή με PO Μιλτεφοσίνη 50mg x 2 ως ανθεκτική-υποτροπιάζουσα λεισμανίαση για 1 μήνα (24/8/12-22/9/12) με αποτέλεσμα να απυρετήσσει και να βελτιωθεί η κλινική και εργαστηριακή του εικόνα.

Νέα εισαγωγή

- Από 1/10/12 έως 5/10/12 επανεισήχθη λόγω λοίμωξης αναπνευστικού για την οποία έλαβε από του στόματος λεβοφλοξασίνη
- Διενεργήθηκε HRCT θώρακος που ανέδειξε οζόμορφη αλλοίωση δεξιάς βάσης και ινωδοατελεκτατική αλλοίωση αριστεράς βάσης, που απεικονίζονταν σταδιακά μειούμενες σε μέγεθος σε επαναληπτικό απεικονιστικό έλεγχο που έγινε 1 μήνα και 3 μήνες αργότερα (τελευταία HRCT θώρακος 24/1/13).
- Η καλλιέργεια πτυέλων ανέδειξε *Aspergillus niger* που θεωρήθηκε αποικισμός.

Συμπερασματικά

- Πρόκειται για ασθενή με ανθεκτική-υποτροπιάζουσα σπλαγχνική λείσμανίαση για την οποία έλαβε 2 κύκλους λιποσωμιακής αμφοτερικίνης και 1 κύκλο μιλτεφοσίνης πιθανότατα σε έδαφος υποκείμενης ανοσοκαταστολής (εμμένουσας λεμφοπενίας) αγνώστου αρχής.

Συμπερασματικά

- Η εμμένουσα περιφερική λεμφοπενία, η πολύ χαμηλή τιμή λεμφοκυττάρων στον ανοσοφαινότυπο μυελού των οστών καθώς και το ύποπτο αποτέλεσμα στην κυτταρολογική λεμφαδένα της 1^{ης} TBNA συνηγορούσαν υπέρ υποκείμενου λεμφοϋπερπλαστικού νοσήματος στο οποίο θα μπορούσε να αποδοθεί η ανθεκτική/υποτροπιάζουσα πορεία της λείσμανίασης στην αγωγή.
- Ωστόσο το σπινθηρογράφημα με γάλλιο ήταν αρνητικό όπως και τα αποτελέσματα επανειλημμένων οστεομυελικών βιοψιών ενώ, παράλληλα, η λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου υποχώρησε.

Συμπερασματικά

- Τα παραπάνω ευρήματα μας οδηγούν να συμπεράνουμε ότι πρόκειται για ασθενή με λείσμανίαση με ατελή ανταπόκριση στην ενδεικνυόμενη αγωγή, πιθανά λόγω υποκείμενης ανοσοανεπάρκειας που δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί μετά από πολλαπλές διαγνωστικές προσπάθειες.
- Σε τελευταίο επανέλεγχο στις 24/1/13, ο ασθενής βρισκόταν σε άριστη κλινική κατάσταση με επάνοδο της αιματολογικής-εργαστηριακής του εικόνας σε φυσιολογικά επίπεδα και με υποχώρηση της υπεργαμμασφαιριναιμίας.

Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο και λοιμώδεις παράγοντες

Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο

Σύνδρομο σπάνιο, δύσκολο να διαγνωστεί και να αντιμετωπιστεί

- Πυρετός
- Σπληνομεγαλία
- Κυτταροπενίες
- αυξημένη τιμή φερριτίνης ορού

Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο

✓ **Πρωτοπαθές** (οικογενής αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση)

✓ **Δευτεροπαθές** (επίκτητο)

Οφείλεται σε **ανεπιτυχή και καταστροφική ανοσολογική απάντηση** λόγω ανεπάρκειας των NK κυττάρων, ανεξέλεγκτης ενεργοποίησης των μακροφάγων και υπερπαραγωγής κυτοκινών

- Αιματολογικές ή άλλες κακοήθειες
- Αυτοάνοσα νοσήματα
- **ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ**

Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο

Classification of Hemophagocytic Syndrome in Adults

Underlying Disease	No. of Cases
Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome (LAHS)	
T/natural killer lymphoma	12
B lymphoma	12
T/B unknown	2
Virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS)	
Epstein-Barr virus	4
Measles	1
Parainfluenza	1
Hepatitis A	1
Not identified	10
Bacteria-associated hemophagocytic syndrome (BAHS) and fungal infections	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> infection	2
<i>Staphylococcus aureus</i> infection	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection	1
<i>Corynebacteria</i> infection	1
<i>Candida albicans</i> infection	1
Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome (AAHS)	
Systemic lupus erythematosus	3

52 pts HPS

✓ 50% lymphoma-associated HPS
-26pts

✓ 25% τεκμηριωμένη λοίμωξη
-13pts

✓ 6% ΣΕΛ -3pts

✓ 20% αδιευκρίνιστο
[πιθανά ιογενές]

Takahashi et al, Int J Hematology 2001;74:209-213

REVIEW

HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια HPS

- ✓ Πυρετός
- ✓ Σπληνομεγαλία
- ✓ Κυτταροπενίες (2 σε σειρά)
 - Hb: <9mg/dl
 - PLT: <100.000/μl
 - Neutr.: <1.000/μl
- ✓ Υπερτριγλυκεριδαμία και/ή υποϊνωδογοναμία
 - TG: ≥265mg/dl
 - Ινωδογόνο: <150mg/dl
- ✓ Αιμοφαγοκύτταρα στο μυελό, σπλίνα ή λεμφαδένες
- ✓ Απουσία κακοήθειας

Χρειάζονται >5 κριτήρια

Νέα κριτήρια

- ✓ Μειωμένη δραστικότητα NK-κυττάρων
- ✓ Φερριτίνη ορού: ≥500 ng/ml
- ✓ Δ/τός υποδοχέας IL-2: ≥ 2400 U/ml

Henter et al, Pediatr Blood Cancer 2007;48:124-131

Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο και λοιμώδεις παράγοντες

Εκλυτικός παράγοντας ΑΜΦΣ

Ιογενείς λοιμώξεις

- > EBV λοίμωξη → το συχνότερο λοιμώδες αίτιο ΑΜΦΣ
- > CMV, HHV8, HIV, influenza v, parvovirus, hepatitis virus, enterovirus

Βακτήρια-μύκητες

Παράσιτα

- > Λείσμανιαση → το μοναδικό αίτιο που η ειδική θεραπεία αρκεί
- > ελονοσία

Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο και Λεισμανίαση

- Συχνά οι κλινικές εκδηλώσεις ΑΜΦΣ και λεισμανίασης αλληλοεπικαλύπτονται.
- Το αρχικό δείγμα μυελού συνήθως είναι μη διαγνωστικό (65% αρνητικό για παράσιτα / 36% χωρίς φαγοκύτταρα).
- Περίπου 1/3 των ασθενών χρειάζεται συμπληρωματική θεραπεία, **ιδίως** όσοι διαγνώστηκαν με καθυστέρηση.
- **VL must be considered and excluded in all patients with HLH, especially in endemic areas.**

S. Rajagopala, et al. Visceral leishmaniasis associated HLH, J Infect 2008

Δευτεροπαθές Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο- Αντιμετώπιση

- IV ώση μεθυλπρεδνιζολόνης 0,5-1g x 3 ημέρες
- ακολούθως iv πρεδνιζολόνη 0,5-1mg/kg ΒΣ
- iv γ-σφαιρίνη σε συνολική δόση 2g/kg ΒΣ σε 5 ημέρες

Συμπεράσματα

- Κλινική υποψία ΑΜΦΣ πρέπει να τίθεται πάντα σε περιπτώσεις ασθενών με υψηλό πυρετό, σπληνομεγαλία, κυτταροπενίες και υψηλή φερριτίνη ορού.
- Η έγκαιρη αναγνώριση και η ορθή αντιμετώπιση του συνδρόμου μπορούν να αναστρέψουν τη δυνητικά θανατηφόρο έκβαση του.

Leishmaniasis
Αντίσταση στη Θεραπεία

Parasite Susceptibility to Amphotericin B in Failures of Treatment for Visceral Leishmaniasis in Patients Coinfected with HIV Type 1 and *Leishmania infantum*

Laurence Lachaud,^{1,2,3} Nathalie Bourgeois,^{2,3} Marie Plourde,¹ Philippe Leprohon,¹ Patrick Bastien,^{2,4} and Marc Ouellette¹

Clinical Infectious Diseases 2009; 48:e16-22

Methods

- VL is still observed among patients with low CD4 cell counts, and most co-infected patients receiving HAART experience relapse, despite initial treatment with liposomal amphotericin B.
- Through long-term monitoring of VL in 10 patients with HIV-1 infection and/or AIDS, we compared parasite strains derived from primary and secondary episodes of VL.
- All the patients have received many courses of amphotericin B treatment and/or prophylaxis.

Clinical Infectious Diseases 2009; 48:e16-22

Results

- Through molecular techniques, we have shown that secondary episodes of VL can be attributable to - relapse (7 of 10 episodes) or - reinfection (3 of 10).
- We developed an assay to measure amphotericin B susceptibility and found no evidence of decreased susceptibility among strains isolated from patients, some of whom were infected with the same isolate for up to 10 years.

Clinical Infectious Diseases 2009;48:e16-22

Conclusions

- The apparent absence of resistance, as determined by in vitro susceptibility testing, has important consequences and suggests that:
- Amphotericin B will remain a useful drug of choice against VL, even after repetitive treatments or prophylactic use.

Clinical Infectious Diseases 2009;48:e16-22

VL with multiple relapse and multi-drug unresponsive.
Kumar N, et al. Int J Clin Pharm. 2011;33:726-9.

- We report a 32-year old, relapse case of Visceral leishmaniasis, treated with Paromomycin who came from a endemic zone of Bihar state, India.
- After confirmation, he was treated with Amphotericin B, followed by Liposomal Amphotericin B in full course and even in higher dose.

VL with multiple relapse and multi-drug unresponsive.
Kumar N, et al. Int J Clin Pharm. 2011;33:726-9.

- But after each therapy, the patient either did not responded or relapsed after treatment.
- Ultimately, the patient was successfully treated with combination therapy of Liposomal Amphotericin B and Miltefosine without any relapse.

VL case of resistance to Amphotericin B
Srivastava P, et al. J Clin Microbiol 2011;49:3088-91

- A 69-year-old male patient was treated with a total dose of 15 mg/kg Amphotericin B (AB) on alternate days for 30 days.
- Three months later following discharge there was relapse of his signs and symptoms.
- The patient was subsequently treated with Ambisome in a dose of 3 mg/kg of body weight for 7 days and made a full recovery.

VL case of resistance to Amphotericin B
Srivastava P, et al. J Clin Microbiol 2011;49:3088-91

- This first report of VL from central Uttar Pradesh combined with a poor response to AB, confirmed by increased drug tolerance *in vivo*, is unique.
- Four single nucleotide polymorphisms (SNPs) detected in the cysteine proteinase B gene resulted in changes to the deduced amino acid sequence: valine → alanine and arginine → leucine.

Relapse of kala-azar after use of multiple drugs

Pandey K, et al. Indian J Med Microbiol. 2012;30:227-9

- We present a case of kala-azar infection that recurred in a patient after completion of the standard treatment course of miltefosine, amphotericin B-deoxycholate (short course), and amphotericin B lipid formulations.
- The patient was cured after continuous amphotericin B-deoxycholate administration for 4 weeks.
- This is a unique case of relapse following the use of three important drugs.
- An extended course of amphotericin B-deoxycholate may be beneficial in patients with resistance to the standard short course and other anti-leishmania drugs.

New Treatment Approach in Indian Visceral Leishmaniasis: Single-Dose Liposomal Amphotericin B Followed by Short-Course Oral Miltefosine

Shyam Sundar,¹ M. Rai,¹ J. Chakravarty,¹ D. Agarwal,¹ N. Agrawal,² Michel Vaillant,³ Piero Olliaro,^{4,5} and Henry W. Murray⁶

Clinical Infectious Diseases 2008;47:1000-6

Methods

We randomized 181 subjects to treatment with:

- 5 mg/kg of L-AmB alone (group A)
- 5 mg/kg of L-AmB followed by miltefosine for 10 days (group B) or 14 days (group C),
- 3.75 mg/kg of L-AmB followed by miltefosine for 14 days (group D).
- When it became apparent that all regimens were effective, 45 additional, nonrandomized patients were assigned to receive 5 mg/kg of L-AmB followed by miltefosine for 7 days (group E).

Clinical Infectious Diseases 2008;47:1000-6

Results

- Each regimen was satisfactorily tolerated, and all 226 subjects showed initial apparent cure responses.

Nine months after treatment, final cure rates were:

- group A, 91%
- group B, 98%
- group C, 96%
- group D, 96%
- group E, 98%

Clinical Infectious Diseases 2008;47:1000-6

Conclusions

These results suggest that treatment with

- single-dose L-AmB
- followed by 7–14 days of miltefosine is active against Indian kala-azar.

Clinical Infectious Diseases 2008;47:1000-6

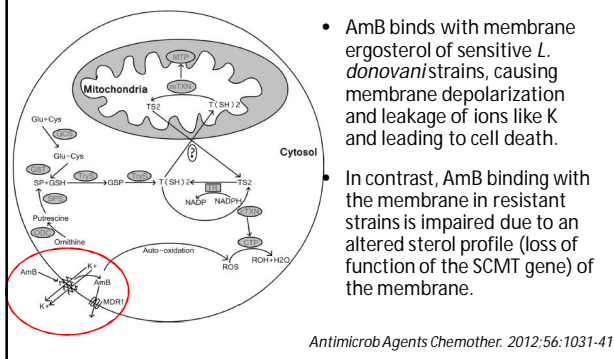


Mechanism of Amphotericin B Resistance in Clinical Isolates of *Leishmania donovani*

Bidyut Purkait,² Ashish Kumar,² Nilay Nandi,⁵ Abul Hasan Sardar,³ Sushmita Das,² Sudeep Kumar,⁶ Krishna Pandey,² Vidyananda Ravidas,² Manish Kumar,² Tripti De,⁶ Dharmendra Singh,² and Pradeep Das²

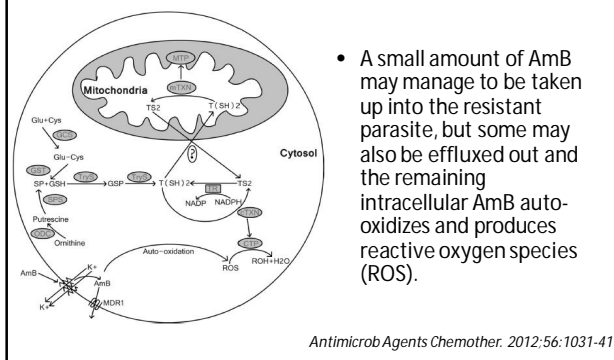
Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:1031-41

Hypothetical model showing intracellular events in conferring amphotericin B resistance



- AmB binds with membrane ergosterol of sensitive *L. donovani* strains, causing membrane depolarization and leakage of ions like K and leading to cell death.
- In contrast, AmB binding with the membrane in resistant strains is impaired due to an altered sterol profile (loss of function of the SCMT gene) of the membrane.

Hypothetical model showing intracellular events in conferring amphotericin B resistance



- A small amount of AmB may manage to be taken up into the resistant parasite, but some may also be effluxed out and the remaining intracellular AmB auto-oxidizes and produces reactive oxygen species (ROS).

Drug combinations for visceral leishmaniasis.
Olliaro PL, et al. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23:595-602.

- Sequential treatments with liposomal amphotericin B followed by miltefosine or paromomycin (as short as 7 days), as well as the concomitant administration of miltefosine and paromomycin (for 10 days) are very effective in India (>95%).
- Sodium stibogluconate plus paromomycin for 17 days is more than 90% effective in East Africa.

Leishmaniasis και Λεμφοπενία

Visceral leishmaniasis in Idiopathic CD4+ T lymphocytopenia

- López-Medrano F, et al.
Clin Infect Dis. 2007;44:1522-3.
- Prigione I, et al.
Pediatr Infect Dis J. 2009;28:161-3.

Όμως...

- Ο ασθενής μας δεν είχε Ιδιοπαθή CD4+ T **λεμφοπενία** γιατί δύο μήνες πριν την εισαγωγή του είχε φυσιολογική γενική αίματος.
- Άρα η λεμφοπενία του οφειλόταν είτε την ίδια τη Λεισμανίαση, είτε σε κάποιο άλλο αίτιο (ιογενής λοίμωξη;) που έδρασε στο δίμηνο χρονικό διάστημα πριν την εισαγωγή του στο νοσοκομείο

Αίτια λεμφοπενίας

The most common cause of temporary lymphocytopenia is a recent infection, such as the common cold.

Lymphocytopenia, is associated with:

- CS use,
- infections with HIV and other viral, bacterial, and fungal agents, malnutrition, SEL, severe stress, intense physical exercise, RA, sarcoidosis
- Lymphocytopenia is a frequent, temporary result from many types of chemotherapy.
- Some malignancies that have spread to involve the bone marrow, such as leukemia or advanced Hodgkin's disease.

Profound CD4+ Lymphocytopenia in the Absence of HIV Infection in a Patient with Visceral Leishmaniasis

- A 37-year-old woman, after a holiday spent in a region of endemic leishmaniasis, she had a chronic fever.
- She had no hepatosplenomegaly or lymphadenopathy.
- Hemoglobin level was 10² g/l
- Leukocyte count was 2.8×10⁹ per liter
- Lymphocytopenia (357×10⁶ per liter)
- low CD4+ count (53×10⁶ per liter)
- CD4/CD8 ratio = 0.36.

Cozon G, et al. N Engl J Med 1990; 322:132

Table 1. T-Lymphocyte Subsets and Leishmania Antibody Levels in Peripheral Blood in a Woman with Visceral Leishmaniasis.

DATE	LYMPHOCYTE COUNT*				LEISHMANIA ANTIBODY TITERS†
	TOTAL	CD3+	CD4+	CD8+	
12/86	1013	—	—	—	—
6/87	598	319	78	232	1:640
7/87	357	189	53	161	1:2560
9/87	882	427	122	292	1:640
10/88	876	315	140	158	1:160
4/89	870	392	183	174	1:160

*Normal mean (±SD) values (cells × 10³ per liter): CD3+, 1330 ± 450; CD4+, 830 ± 190; and CD8+, 520 ± 340. Phenotypic lymphocyte markers were investigated after staining with anti-CD3, anti-CD4, or anti-CD8 antibodies. Fluorescent cells were counted on a fluorescence-activated cell sorter.

†Normal values <1:40.

Cozon G, et al. N Engl J Med 1990; 322:132

After treatment of her leishmaniasis, the patient's blood lymphocyte and CD4+ counts increased, although both remained below normal

Prognostic analytes in dogs with *L. infantum* infection living in a non-endemic area.

More useful parameters to predict shorter survival were:

- proteinuria,
- hypoalbuminemia *and*
- lymphopenia.

Geisweid K, et al. Vet Rec. 2012 Oct 20;171:399

Ευχαριστώ

ΕΕΛ, Αθήνα 12/3/2013
