

# **Infekcije kod imunokompromitovanih**

# Imunodeficijencije

- Primarne imunodeficijencije
  - Defekti neutrofila
  - Humoralni: poremećaj B ćelija
  - Humoralni: Komplement
  - Ćelijski: T ćelije
  - Kombinovana teška imunodeficijencija
- Sekundarne imunodeficijencije
  - AIDS
  - Neutropenija
    - Post-transplantaciono
    - Transplantacija kosne srži
    - Hemioterapija
  - Splenektomija
  - Imunosupresivna terapija

# Primarne imunodeficijencije - patogeni -

- Poremećaji humoralne imunosti

- Inkapsulirane bakterije
  - *S. pneumoniae*
  - *H. influenzae*
  - *N. meningitidis*
  - *S. aureus*
- Enterovirusi
- Mikoplazme

- Poremećaji neutrofila

- *S. aureus*, *Candida*,  
*Aspergillus*

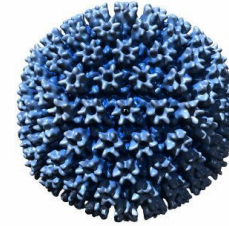
- Poremećaji celularne imunosti

- intracelularne bakterije
  - *Mycobacterium spp*,  
*Salmonella*, *Listeria*,  
*Legionella*
- Virusi
  - Herpes, virusne infekcije respiratornog i GIT-a
- Gljivice i protozoe
  - *Candida*, *Aspergillus*,  
*Pneumocystis*,  
*Cryptococcus*,  
*Cryptosporidium*,  
*Toxoplasma*

# **Virusne infekcije kod imunokompromitovanih**

- **Prave oportunističke viruse**
  - one koji nisu patogeni kod imunokompetentnih osoba, ali izazivaju ozbiljne infekcije kod imunokompromitovanih (CMV, JC, BK)
- Viruse koji izazivaju **samo-ograničavajuće bolesti kod imunokompetentnih osoba, ali mogu izazvati ozbiljne i dugotrajne infekcije imunokompromitovanih**
  - HSV, RSV, virus parainfluenzae

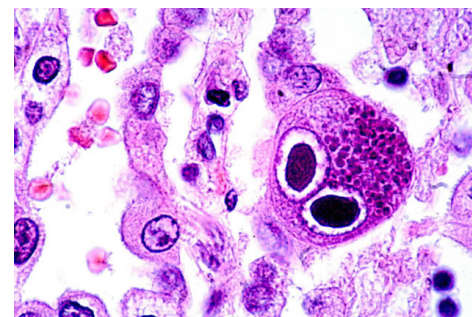
# Cytomegalovirus (CMV)- Kliničke manifestacije



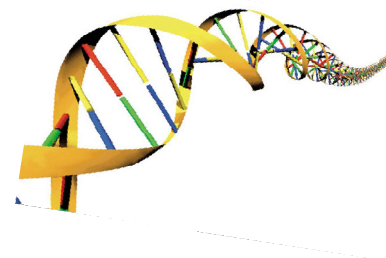
- Diseminovana infekcija
  - transplantirani, posebno kosne srži
- Pneumonia
  - transplantirani
- Kolitis, ezofagitis, gastritis
  - AIDS
- Hepatitis
  - Transplantirani
- Retinitis
  - AIDS
- Encefalitis, encefalopatije, radikulomijelitis, neuritis perifernih nerava
  - AIDS
- Nefritis
  - transplantirani solidni organi  
bubreg na pr.

# Cytomegalovirus – laboratorijska dijagnostika

1. Izolovanje virusa u kulturi ćelija
2. "Shell vial" metoda
3. Histološko i citološko ispitivanje
4. Imunohistohemijske metode:
  - Tehnika imunofluorescencije (IF)
  - Tehnika imunoperoksidaze (IP)
5. Test antigenemije (dokazivanje matriksnog pp65 Ag)



# Cytomegalovirus – laboratorijska dijagnostika



## 6. Molekularno-biološke tehnike

- PCR
- Kvantitativni PCR – određivanje “viral load”
- RT-PCR - za otkrivanje iRNK koje ukazuju na aktivnost infekcije
- NASBA – otkrivanje iRNK za kasni protein CMV (pp67), koja se prepisuje samo u toku aktivne infekcije

## 7. Serološke metode - ELISA

# Laboratorijska dijagnostika CMV infekcije

Metode koje imaju značaj u **predviđanju nastanka simptomske infekcije** kod transplantiranih pacijenata i obolelih od AIDS-a, takođe imaju značaj i u **praćenju uspešnosti antivirusne terapije**:

- Test antigenemije (kvantitativan)
  - Kvantitativan PCR
  - RT-PCR
  - NASBA
- 
- **Serološka dijagnostika** – značajna samo u pretransplantacionoj proceni davaoca i primaoca

# Terapija CMV infekcija

- Postoji specifična antivirusna terapija: ganciklovir, foscarnet, cidofovir
- Negativni efekti antivirusne terapije – toksičnost za bubrege i kostnu srž (neutropenija), mogućnost razvoja rezistencije na lek

**Značaj tkz. “pre-emptive” terapije – terapija koja se uvodi neposredno pre pojave simptoma CMV infekcije**

# Epstein-Barr virus (EBV)- kliničke manifestacije

- Posttransplantacioni limfoproliferativni poremećaj, limfomi transplantirani
- Limfom CNS-a, non Hodgkin limfomi  
AIDS
- Limfocitna intersticijalna pneumonia  
AIDS
- Aplastična anemija, hipogamaglobulinemija, agranulocitoza  
limfoproliferativni sindrom vezan za X hromozom

# Herpes simplex virus (HSV)- kliničke manifestacije

- Teške mukokutane infekcije
- Ezofagitis
- Pneumonia
- Retinitis
- Meningoencefalitis



## Varicella-zoster virus (VZV)

- Herpes zoster (lokalizovan ili generalizovan)
- Retinitis
- Meningoencefalitis



# Humani herpesvirus 6 (HHV-6) i 7 (HHV-7) kliničke manifestacije

- Encefalitis, supresija kostne srži i hepatitis – kod transplantiranih pacijenata
- Povezani sa CMV infekcijom

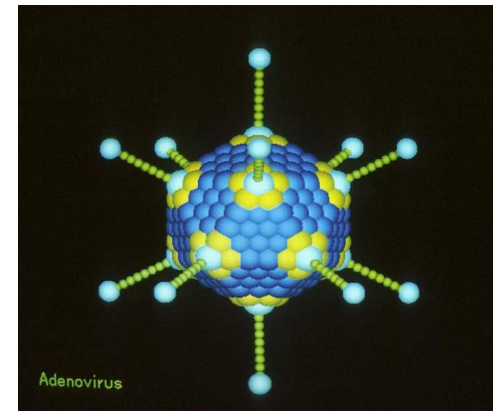
## Humani herpesvirus 8 (HHV-8) - KSV (Kapoši sarkoma virus)

- Prvi put otkriven kod obolelih od AIDS-a, kasnije povezan i sa infekcijom primalaca bubrega
- Kaposi' s sarkom
- Poseban oblik limfoma kod obolelih od AIDS-a  
Castelmanova bolest



# Adenovirusi- kliničke manifestacije kod imunokompromitovanih

- Diseminovana infekcija
  - Hepatitis (često sa fatalnim ishodom)
  - Pneumonia
  - Hemoragični cistitis (primaoci bubrega)
- 
- U prva 4 meseca posle transplantacije, u AIDS-u i kod urođenih imunodeficijencija



# **Polyomaviridae - JC virus i BK virus**

## **JC virus**

- Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PMLE) kod obolelih od AIDS-a
- Poremećaji motorike, vida, govora

## **BK virus**

- Otkriven 1971. godine u urinu primaoca bubrega
- Ime mu potiče od inicijala pacijenta kod kojeg je prvi put otkriven
- Izaziva hemoragični cistitis

# Parvoviridae - Parvovirus B19

Kod imunokompromitovanih – aplazija crvene krvne loze

## Paramyxoviridae

- **Respiratorni sincicijalni virus (RSV)**
  - Pneumonia
  - Perzistentna respiratorna bolest
- **Morbili virus**
  - Pneumonia
  - Encefalitis
  - Diseminovana infekcija



## Picornaviridae

- **Enterovirusi**
  - Hronični meningoencefalitis (kod urođene hipogamaglobulinemije)

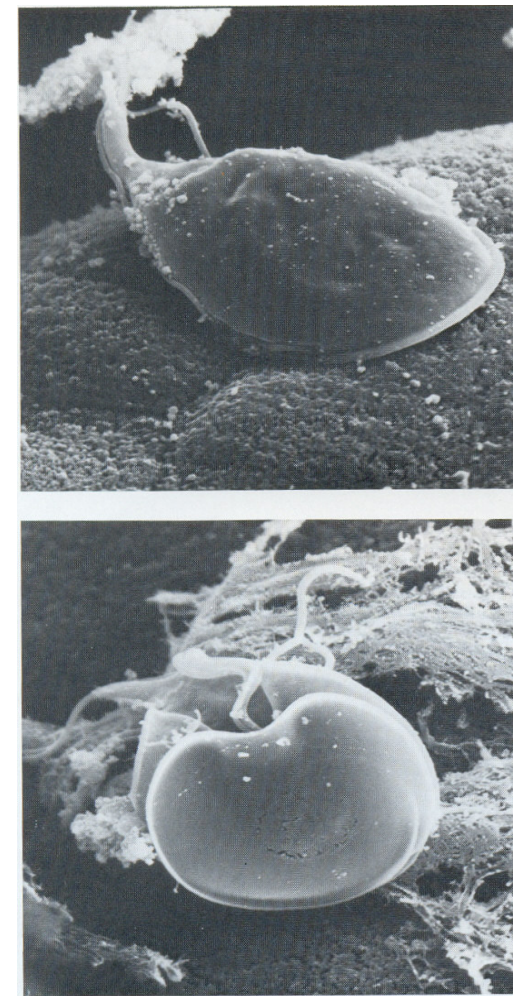
# Parazitarne i gljivične infekcije imunokompromitovanih

## *Giardia lamblia*

- Imunodeficijentni su predisponirani za nastanak infekcije:
  - hipogamaglobulinemija
  - smanjena produkcija sekretornih IgA
  - gastrična ahlorhidrija
  - gastrektomija

**Dg** Entero test, biopsija

#Prezeto iz: Garcia LS, Bruckner DA. Diagnostic medical parasitology. 3th ed. Washington D.C.: ASM Press; 1997.



**FIGURE 3.2** *Giardia lamblia* trophozoites on the mucosal surface. (Scanning electron micrographs courtesy of Marietta Voge.)

# Toxoplasma gondii

- Kod imunokompromitovanih infekcije CNS, naročito AIDS (difuzne encefalopatije, meningoencefalitis ili masivne lezije mozga)

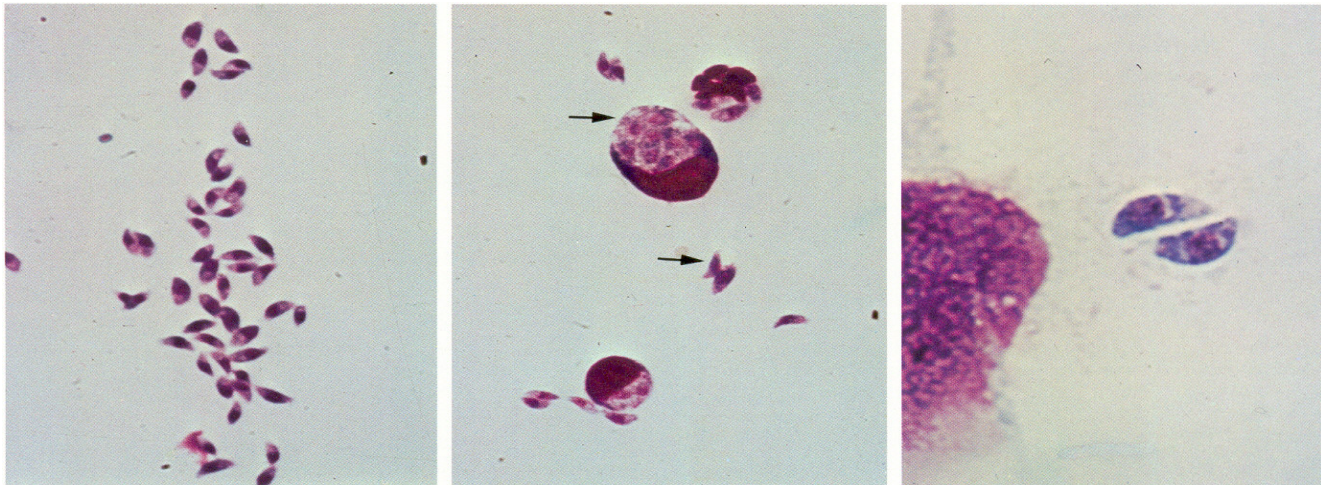
**Dg** Serologija: povišen nivo IgM i IgG u serumu, ali i u CST u skladu sa kliničkom slikom

Molekularne tehnike: PCR, RTPCR

Izolacija uzročnika

Slika: Trofozoiti *T. Gondii*

#Preuzeto iz: Yamaguchi T. A colour atlas of clinical parasitology. 1st ed. London: Wolfe Medical Publications Ltd; 1981.

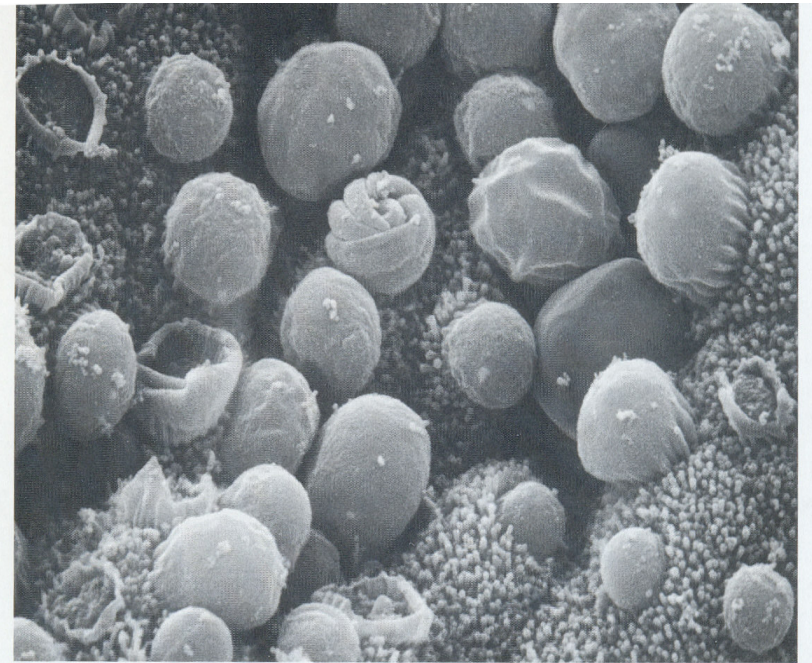


# Cryptosporidium parvum

- Kod imunokompromitovanih dijareje sa gubitkom do 10l/dan
- Diseminovane forme - drugi organi
- AIDS - respiratorna bolest (terapija nije efikasna)

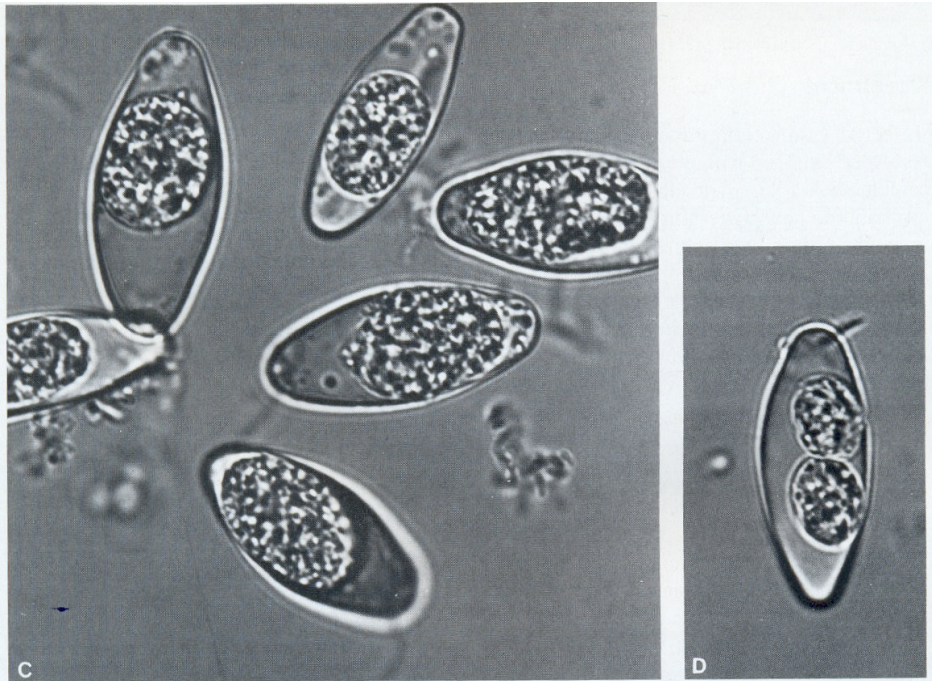
**Dg** Detekcija Ag – imunološke tehnike  
Bojeni preparat Kynion bojenje  
(modifikovan ZN)  
Bioptati - HE bojenje

#Prezeto iz: Garcia LS, Bruckner DA. Diagnostic medical parasitology. 3th ed. Washington D.C.: ASM Press; 1997.



Scanning electron micrograph of *Cryptosporidium parvum* on the intestinal mucosal surface (courtesy of Dr. William L. Current, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana).

# Isospora belli



**FIGURE 4.10** *Isospora belli*. (A and B) Oocysts photographed by phase-contrast microscopy ( $\times 2,000$ ); (C and D) oocysts photographed by light microscopy ( $\times 3,000$ ). (Courtesy of William Current.)

- Kod imunokompromitovanih teške forme dijareje, bolovi u stomaku

**Dg** biopsija!

Pregledom stolice mogući lažno negativni rezultati  $\approx$  mali broj oocista

PVA narušava morfologiju

#Prezeto iz: Garcia LS, Bruckner DA. Diagnostic medical parasitology. 3th ed. Washington D.C.: ASM Press; 1997.

# Strongyloides stercoralis

- Kod imunokompromitovanih (leukemija, limfomi, TBC, transplantirani, sistemski lupus erythematosus, različite gljivične infekcije)
- **diseminovana strongiloidoza**  $\approx$  naseljavanje organa koji nisu zahvaćeni životnim ciklusom
- **hiperinfekcija**  $\approx$  transformacija L2 u L3: metaboliti kortikosteroida (ecdysteroidi) kao aktivator presvlačenja larve

**Dg** uzorak stolice - često negativan  
serologija IFT, ELISA  
Entero test

Slika: ženka, mužjak, rabditiformna larva L2

#Preuzeto iz: Yamaguchi T. A colour atlas of clinical parasitology. 1st ed. London: Wolfe Medical Publications Ltd; 1981.



# Candida sp.

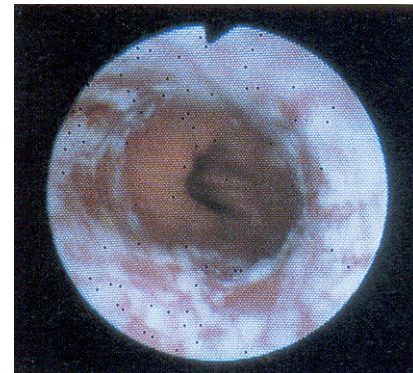
**Najčešća gljivična infekcija kod imunokompromitovanih pacijenata !**

- **Hronična mukokutana kandidoza:** česta kod dece sa oštećenjem T ćelijske imunosti (sluzokože, koža, nokti, dlake)
- **Orofaringealna kandidoza:** dijabetes, terapija antibioticima, kortikosteroidima, naročito HIV
- **Gastrointestinalna kandidoza:** posle operacija u abdomenu, maligniteti, AIDS,
- **Sistemska kandidoza:** može da se diseminuje iz gastrointestinalnog fokusa

**Dg** u pravo vreme! Dif. dg - bakterijske infekcije



**Fig. 28.12** Chronic mucocutaneous candidiasis in a child with impaired T cell response to antigens. (Courtesy of MJ Wood.)



**Fig. 28.13** *Candida* esophagitis. Endoscopic view showing extensive areas of whitish exudate. (Courtesy of I Chesner.)

# Cryptococcus neoformans

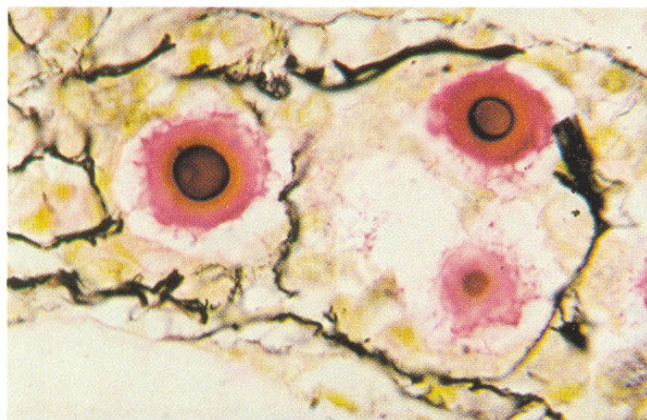
Kod pacijenata sa oštećenim ćelijskim imunitetom, HIV/AIDS

- **Pneumonija**
- **Meningoencefalitis**
- **Mogu biti zahvaćeni koža, kosti, zglobovi**

**Dg** CST tuš preparat

Latex aglutinacija za detekciju Ag

#Preuzeto iz: Frey D, Oldfield RJ, Bridger RC. A colour atlas of pathogenic fungi. 2nd ed. London: Wolfe Medical Publications Ltd; 1979.



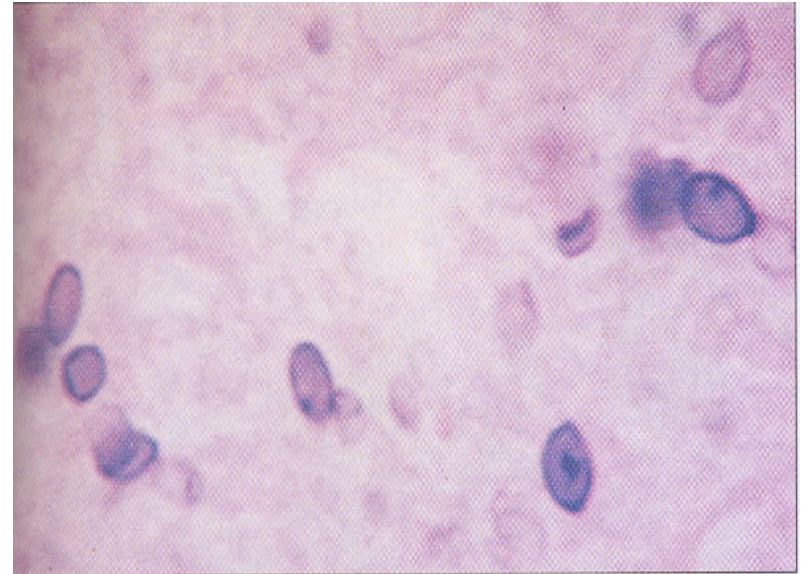
51.4 Lung tissue, yeast cells. Mayer's mucicarmine. 700×

# Histoplasma capsulatum

Kod imunokompromitovanih infekcija može da nastane godinama nakon izloženosti agensu

- Inhalacijom, spore u alveolama, limfnim putem do limfnih čvorova

**Dg** histopatološki pregled biopsije kostne srži i limfnih čvorova



Slika: *H. Capsulatum* u plućima. MS bojenje.

#Preuzeto iz: Mims C, Playfair J, Roitt I, Wakelin D, Williams R. Medical microbiology. 2nd ed. London: Mosby; 1998.



# Aspergillus sp.

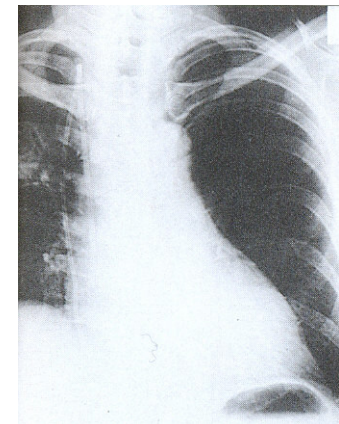
Često fatalna bolest kod imunokompromitovanih (neutropenija, kortikosteroidi)

- Inhalacijom, pluća
- Diseminacija CNS i srce kod 25%

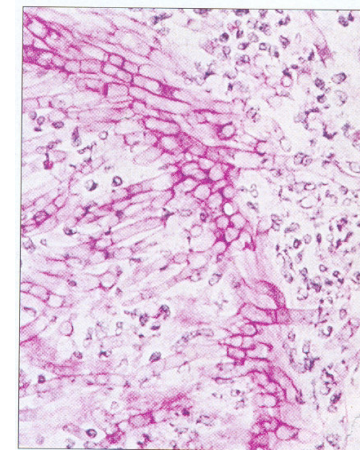
**Dg** histopatološki pregled biopsije pluća i drugih organa

Detekcija Ag

Izolacija: čest kontaminant



**Fig. 28.17** Chest radiograph showing invasive aspergillosis in the right lung of a patient with acute myeloblastic leukemia. (Courtesy of C Kibbler.)



**Fig. 28.18** Numerous septate hyphae invading a blood vessel wall in cerebral aspergillosis. Periodic acid-Schiff stain. (Courtesy of WE Farrar.)

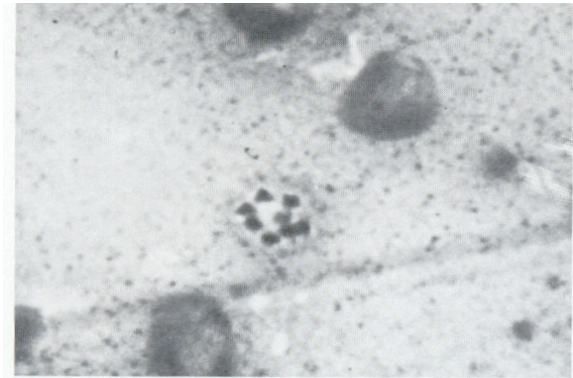
# Pneumocystis carinii

Kod pacijenata sa oštećenim ćelijskim imunitetom, imunosupresivna terapija kod transplantiranih, HIV/AIDS

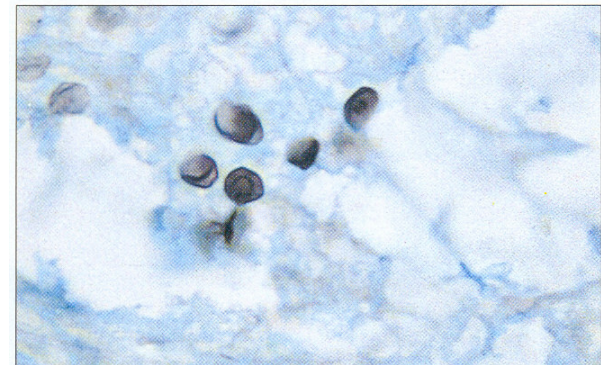
- Pneumonija (reaktivacija endogenih sojeva)

**Dg** sputum NE!

Obavezno BAL, biopsija pluća



**FIGURE 6.9** *Pneumocystis carinii* trophozoites from an open lung biopsy specimen stained with Giemsa. (From A Pictorial Presentation of Parasites: A cooperative collection prepared and/or edited by H. Zaiman.)



**Fig. 28.19** Darkly staining cysts of *Pneumocystis carinii* in an open lung biopsy from an AIDS patient with pneumonia. Grocott silver stain. (Courtesy of M Turner-Warwick.)

#Preuzeto iz: Mims C, Playfair J, Roitt I, Wakelin D, Williams R. Medical microbiology. 2nd ed. London: Mosby; 1998.

# **Bakterijske infekcije kod imundeficijentnih – M. tuberculosis (MTB)**

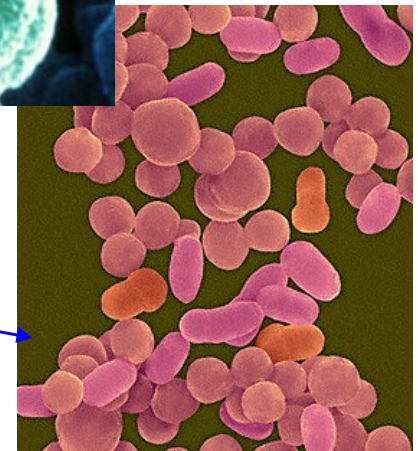
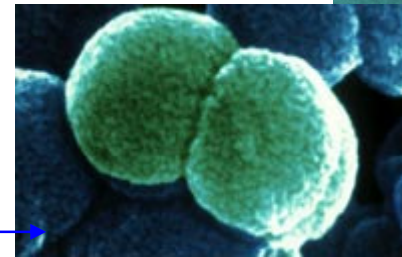
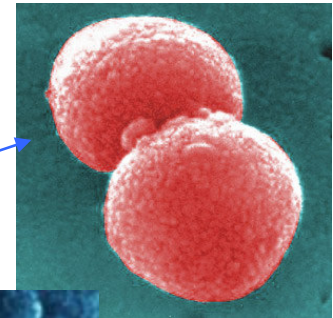
- HIV/AIDS: 2-10% godišnji rizik
  - Najčešće u pitanju reaktivacija stare infekcije
- Hronična stanja imunosupresije (hemioterapija, transplantacija i dr.)
  - Reaktivacija najčešća
- Klinički simptomi
  - Rapidna progresija bolesti u slučaju primarne infekcije
  - Reaktivacija: subfebrilno stanje, noćno znojenje, gubitak u težini
  - Ekstrapulmonarne manifestacije češće kod HIV + kako broj CD4+ pada
- Intrahospitalne pneumonije
  - Kod AIDS pacijenata koji su imali negativan nalaz ZN bojenja sputuma

# ***Mycobacterium avium-intracellulare*** **(MAI) kompleks**

- *M. avium* - “TB kod ptica”
- *M. intracellulare* - atipični humani izolati
  - Ubikvitarne (zemlja, voda, hrana, životinje)
- Klinička slika
  - Plućne infekcije kod HIV + pacijenata
  - Diseminovane infekcije kod poodmaklog AIDS -a ( $CD4 < 0.1 \times 10^9/l$ )
  - T°, noćno znojenje, gubitak u težini – posledica masivne infiltracije organa
- Dijagnoza
  - Izolacija klasična (1-4 nedelje), automatizovani sistemi
  - Molekularne tehnike: PCR
- Terapija
  - Problem: rezistencija na antituberkulozne lekove

# Infekcije izazvane inkapsuliranim bakterijama

- Immunodeficijencije izazvane
  - Splenektomijom
  - Urođenom deficijencijom komplementa
  - Hipogamaglobulinemijom
- Uzročnici- inkapsulirane bakterije:
  - *N.meningitidis*
  - *S.pneumoniae*
  - *H.influenzae*
- Infekcije:
  - Sepsa
  - Meningitis
- Prevencija
  - Vakcinacija je indicirana u brojnim stanjima stanjima imunodeficijencije

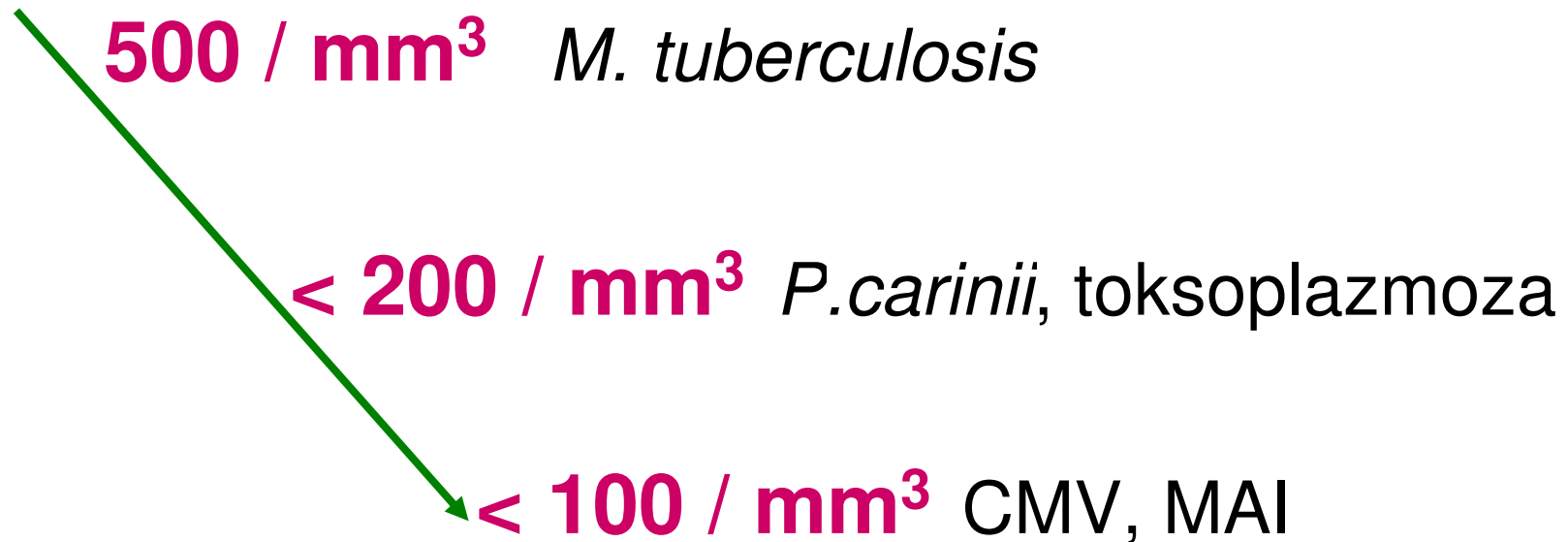


# Najčešće infekcije kod HIV / AIDS pacijenata

|                     |                     |                                                      |
|---------------------|---------------------|------------------------------------------------------|
| virusi              | CMV                 | retinitis, kolitis, encefalopatije                   |
|                     | EBV                 | non Hodgekin limfomi, Burkittov limfom, imunoblastom |
|                     | HHV8                | Kapoši sarkom, limfomi, Kastlemanova bolest          |
| bakterije           | MTB                 | tuberkuloza pluća i drugih organa                    |
|                     | MAI                 | plućne i diseminovane infekcije                      |
| paraziti i gljivice | <i>Candida</i>      | ezofagealna, GIT kandidoza                           |
|                     | <i>P.carinii</i>    | pneumonija                                           |
|                     | <i>C.neoformans</i> | meningitis                                           |
|                     | <i>T.gondii</i>     | meningitis, horioretinitis                           |

# AIDS

- Spektar infekcija je u korelaciji sa progresijom bolesti (broj CD4+ limfocita) Primer:



- Broj CD4 + povećan zbog HAART – a
- Profilaksa se može dati u slučaju pada CD4+ za PCP, MAI, CMV (imunorekonstitutivna terapija)

# AIDS – dijagnostički problemi

- Mnogi uzročnici se ne mogu ili se teško kultivirati
- Često nemoguće uzeti materijal (intrakranijalni proces)
- Polimikrobne infekcije su pravilo!
- Serologija – ograničena primena
- Detekcija antigena i gena (PCR, DNA probe) često neophodna za dijagnozu bolesti
- Često neophodno uzimanje biopsije radi dijagnoze

**HAART terapija** – značaj: mnoge oportunističke infekcije se ređe sreću u toku HIV / AIDS -a

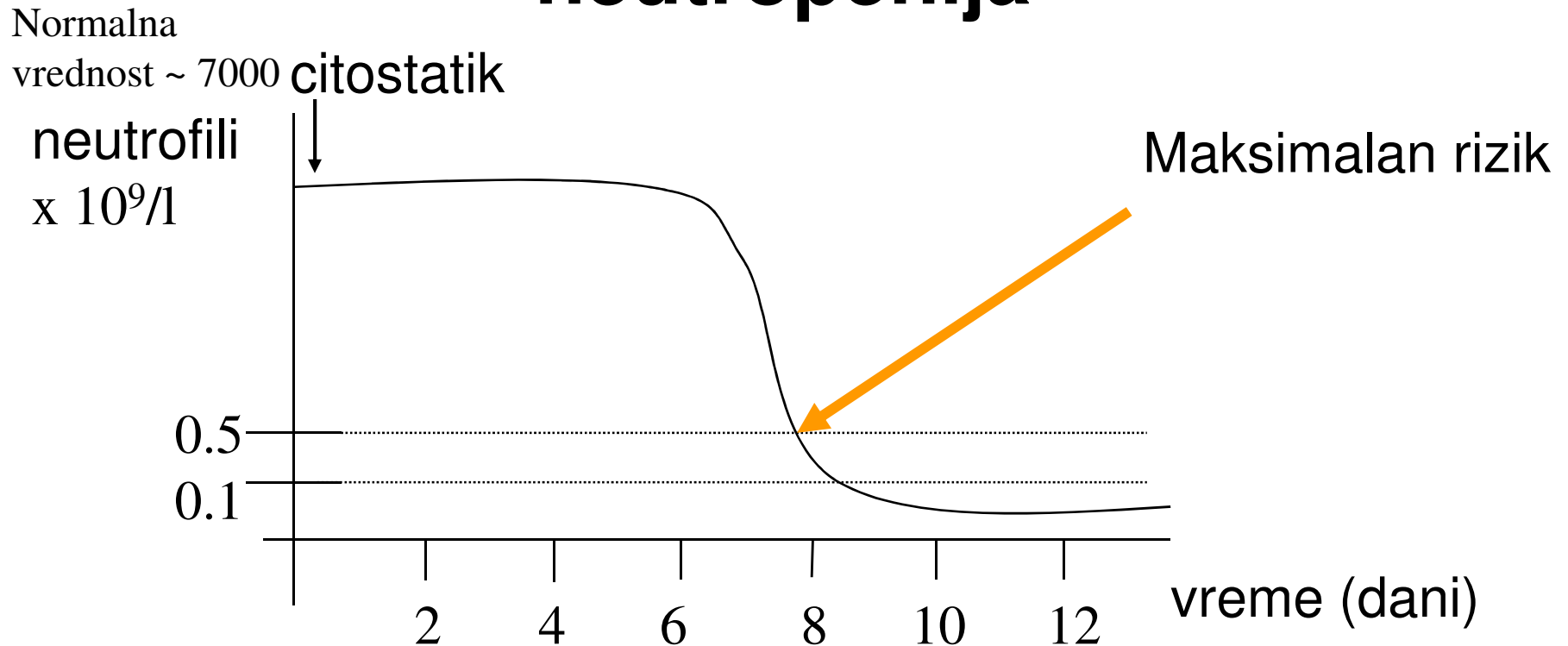
# Najčešće infekcije kod transplantiranih pacijenata

|                     |                          |                                                                                                                     |
|---------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Virusi              | CMV                      | Solidni organi: pneumonija, GIT, hepatitis, transplantiran organ, diseminovane forme<br>Kosna srž: teške pneumonije |
|                     | EBV                      | post transplantacione limfoproliferativne bolesti, limfomi (posle par godine)                                       |
|                     | VZV                      | Primarna inf.: teški oblici sa encefalitisom, pneumonijom<br>Herpes zoster - česte epizode                          |
|                     | HSV                      | teške diseminovane forme, česte reaktivacije                                                                        |
|                     | HHV 6 i 7                | CNS manifestacije, encefalitis, uticaj na CMV reaktivaciju                                                          |
| Bakterije           | MTB                      | tuberkuloza pluća i drugih organa                                                                                   |
| Paraziti i gljivice | <i>Candida</i>           | ezofagealna, GIT kandidoza                                                                                          |
|                     | <i>Aspergillus</i> i dr. | teške pneumonije i diseminovane infekcije                                                                           |
|                     | <i>P.carinii</i>         | pneumonija - prevencija                                                                                             |
|                     | <i>T.gondii</i>          | meningitis, horioretinitis                                                                                          |

# Najčešće infekcije kod pacijenata sa hematološkim malignitetima

|                     |                                          |                                           |
|---------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| bakterije           | razne ekstracelularne bakterije          | pneumonije                                |
|                     | <i>S.aureus</i>                          | razne infekcije - rane, pneumonije, sepsa |
|                     | mikoplazme, hlamidije                    | atipične pneumonije                       |
|                     | <i>C.difficile</i>                       | dijareja, pseudomembranozni kolitis       |
| paraziti i gljivice | <i>Candida</i> spp.                      | GIT, diseminovana kandidoza               |
|                     | Ostale gljivice                          | respiratorne i druge infekcije            |
|                     | <i>Aspergillus</i> spp.                  | plućne i sistemske infekcije              |
|                     | <i>P.carinii</i>                         | plućne infekcije - profilaksa             |
| virusi              | manji značaj u odnosu na druge uzročnike |                                           |

# Stečena imunodeficijencija - neutropenija -



Važna je pravovremena i adekvatno “dozirana” hemioterapija !

- $< 0.5 \times 10^9 / l$  rizik od infekcije
- $< 0.1 \times 10^9 / l$  visok rizik od infekcije i septicemije

# **Problemi dijagnostike kod neutropeničnih pacijenata**

- Problem lokalizacije infekcije - odsustvo gnojne infekcije
  - retko je T° znak bolesti
- Febrilna neutropenija - ne smeju se čekati rezultati kultivisanja
- URGENTNO se daje terapija
- Mere prevencije:
  - poželjno imati HEPA filtere po sobama ili UV lampe
  - izolacija pacijenata
  - dekontaminacija GIT-a