

Invazivne glivne okužbe osrednjega živčevja: diagnostične pasti in terapevtske dileme

Tereza Rojko¹

Tadeja Matos²

¹Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja

²Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo

Glivne okužbe OŽ

Redke

Večinoma pri bolnikih z imunsko motnjo (IM):

- hemato-onkološki bolniki/bolniki po PKMC/PČO
- solidni raki na kemoterapiji
- HIV/aids
- imunosupresivna zdravila: tudi novejša tarčna zdravila npr. ibutrinib
- jetrna ciroza, končna odpoved ledvic...

Dejavniki tveganja tudi: sladkorna bolezen (SB), stanja s povečanim serumskim železom

Tudi imunsko zdrave osebe

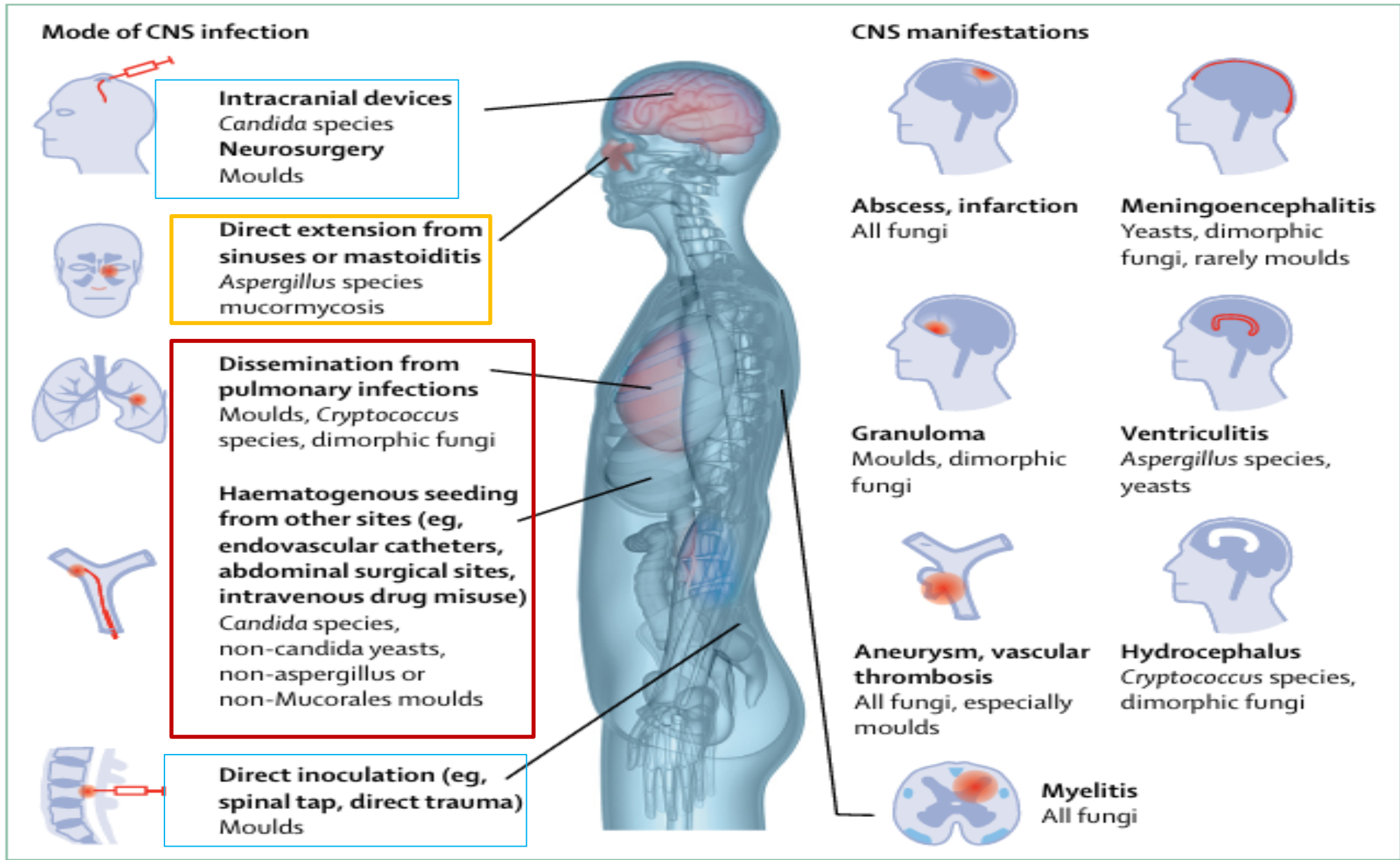


Figure 2: Modes of acquisition and clinical presentations of fungal infections of the CNS Schwartz S, et al. Lancet Neurol 2018.

Klinični sindromi

Povzročitelj	Meningitis	IK „masna“ lezija (absces, granulom)	Sindrom lobanjskega dna	Rino-orbito- cerebralna okužba	Sindrom kapi	Spinalni sindrom
Kandidoza	+	-	-	-	+	-
Kriptokokoza	+++	+	-	-	+	+
Aspergiloza	+	++	+++	+	+	+
Mukormikoza	±	++	-	+++	+	-

IK: intrakraniana (znotrajlobanjska)

Kandidoza OŽ

Način okužbe: 1) razsoj po krvi

2) vnos ob nevrokirurškem posegu/okužba umetnega materiala

Klinični sindromi: meningitis/meningoencefalitis

mikroabscesi (meja med belo in sivo možganovino)

večji abscesi (najpogosteje parietookcipitalno)

Klinična slika: vročina, glavobol, motnja zavesti

večji abscesi: epileptični napadi, fokalni nevrološki znaki

okužba umetnega materiala → motnja v delovanju

Likvor: pleocitoza, ↓ glukoza, ↑ beljakovine

Kriptokokoza OŽ

Cryptococcus neoformans – iztrebki golobov, debla dreves (rožičevec, oljke)

Način okužbe: hematogeni razsoj v OŽ iz okužbe pljuč/kože

Klinični sindromi: meningitis/meningoencefalitis

zelo redko kriptokokomi – bazalni gangliji, mali možgani, parietalno,
redko hrbtenjača, pons

Klinična slika: glavobol, v 20 % motnja zavesti

redko epileptični napadi, k.s. možganske kapi

Likvor: 2/3 zvečan znotrajlobanjski tlak

limfocitna pleocitoza, ↓ glukoza, ↑ beljakovine

Večinoma bolniki z IM, **lahko tudi sicer zdravi bolniki** (celo slabši izid)

Invazivna aspergiloza OŽ

Način okužbe: 1) razsoj po krvi v OŽ iz pljuč (invazija endotelija žil v pljučih → hife po krvi do OŽ → invazija endotelija v OŽ, tromboze, infarkti → nekrotično tkivo)
2) neposredno širjenje v OŽ iz žarišč obraza/glave
3) zelo redko nevrokirurški poseg (trans-sfenoidalni pristop)

Dejavniki tveganja:

Hematogeni razsoj:

- hemato-onkološke bolezni/stanje po PKMC, st. po PČO (jetra),...
- HIV/aids, tudi jetrna ciroza, prirojene IM (pomanjkanje STAT3, CARD9)
- ibutrinib/drugi BTK zaviralci (prizadetost OŽ pri 40 % bolnikov z IA zdravljenih z ibutrinibom)

Neposredni razsoj iz žarišča obraza/glave: **SB**, COVID-19/gripa + hosp. v IE

Redko: brez znanih dejavnikov tveganja

Razlika IA OŽ hematogeni razsoj/neposredno širjenje

	Hematogeni razsoj	Neposredno širjenje
Motnja zavesti	64 %	36 %
Krajši čas do postavitve diagnoze	2 dni	54 dni
Okvara možganskih živcev	19 %	65 %
Glavobol	24 %	65 %

Mukormikoza OŽ

Način okužbe

1) neposredno širjenje iz obnosnih votlin in nosne sluzinice

→ rino-orbito-cerebralna mukormikoza

2) zelo redko razsoj po krvi

Dejavniki tveganja:

- **SB** (še posebej v primeru neurejena SB, ketoacidoze)
- preobremenitev z železom (deferoksamin)
- nevtropenija, zdravljenje z glukokortikoidi
- hemato-onkološke bolezni/po PKMC/po PČO, HIV/aids
- uporabniki i.v. nedovoljenih drog, obsežne opekline...

Redko bolniki brez znane IM.

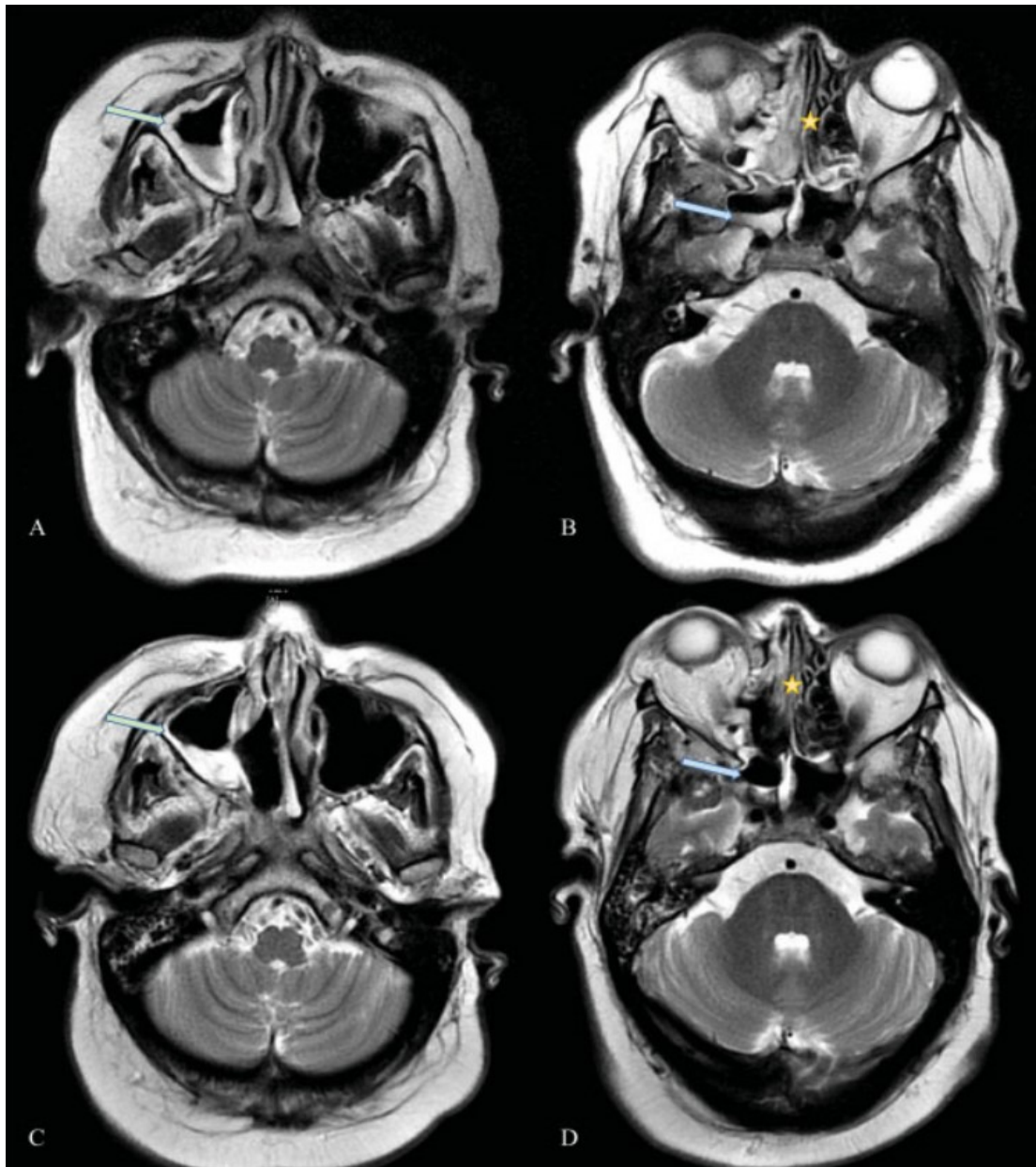
Klinična slika mukormikoze:

Posledica angioinvazije gliv → zapora žil + nekroza tkiva

Rino-orbito-cerebralna mukormikoza:

k.s. akutnega sinuzitisa: glavobol/bolečina obraza, gnojni izcedek iz nosu, periorbitalni edem, lahko dvojni vid, okvara MŽ....

lahko: črn izcedek iz nosu, kraste in nekroze v predelu nosnih školjk, razjede/perforacije trdega neba



MRI bolnika z rino-cerebralno mukormikozo

DT: neurejena sladkorna bolezen

Prezentacija: hipostezija V1, oteklina vek, progresivna proptoza

A, B: zadebeljena mukoza maksilarni sinus in sfenoidni sinus

B: opacifikacija etmoidni celic

C: po op. – odvzem tkiva + „debridement“ – sfenoidotomija, etmoidektomija
manj zadebeljena stena mukoze maksilarnega sinusa, manj tekočine sfenoidni sinus

Ostale plesni, ki povzročajo okužbo OŽ

Fusarium spp., Lomentospora prolificans, Scedosporium apiospermum

↔ Hematogeni razsoj okužbe, bolniki s hudo IM

↔ *Scedosporium apiospermum*: neposredni vnos okužbe čez sitko (utopitev)

↔ Pogosteje uspešna kultivacija iz krvi/kožnih sprememb

→ abscesi, *Fusarium spp.* tudi meningitis/meningoencefalitis

Temno obarvane plesni (“*dark pigmented fungi*”)

→ meningitis, redko mikotične anevrizme, abscesi

Exserohilum rostratum: povzročiteljica iatrogenega izbruha okužb OŽ v ZDA

posledica kontaminiranega metilprednozola apl. epiduralno
najpogostejša manifestacija meningitis

Goralska K, et al. Infection 2018.

Kauffman CA, Malani AN. Microbiol Spectr 2016.

Primer okužbe z *Exserohilum rostratum*- epiduralni absces

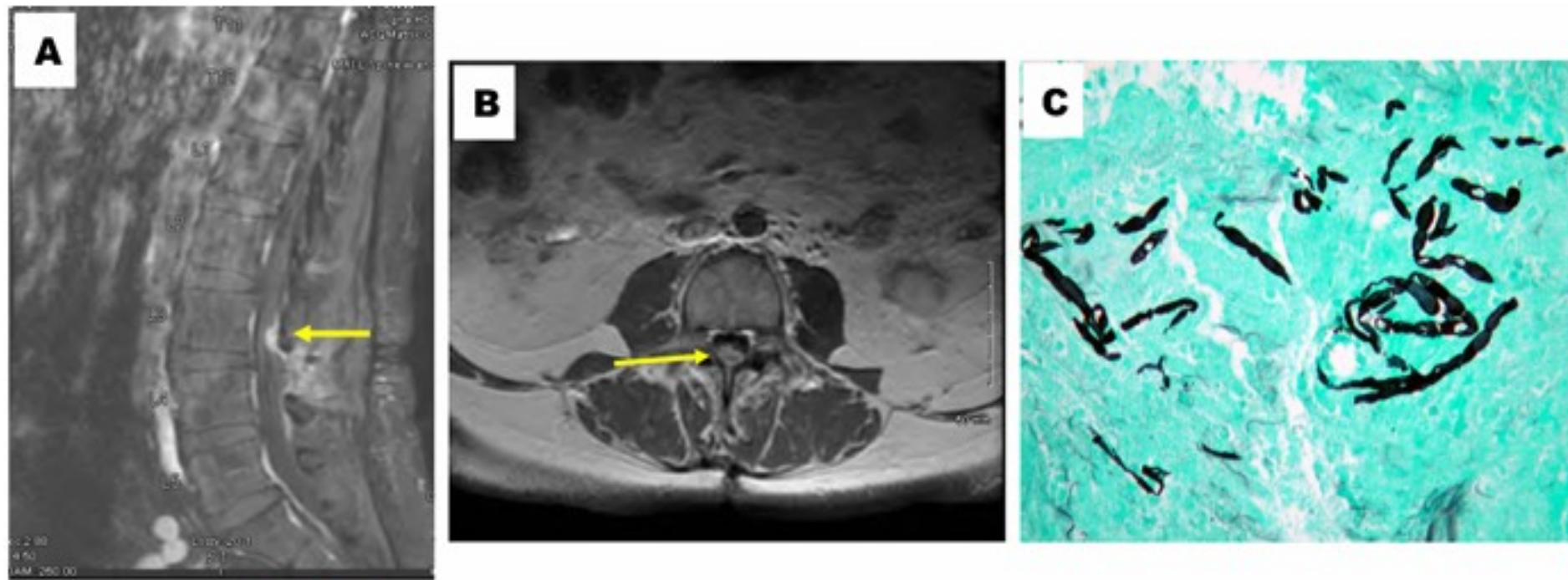


FIGURE 2 (A) Sagittal T1 fat-saturated, postcontrast image of the lumbar spine shows dorsal intradural enhancement (arrow). (B) Axial T1 postcontrast image shows intradural enhancement and clumping (arrow) in the thecal sac, consistent with arachnoiditis. (C) Operative pathology from the intradural abscess shows fungal hyphae by Gomori methenamine silver staining.

Okužba OŽ z dimorfnimi glivami

Endemske dimorfne glive:

Histoplasma capsulatum, *Coccidioides immitis*,
Blastomyces dermatitidis, *Talaromyces marneffe*

Okužba OŽ posledica razsoja po krvi

Le bolniki s hudo IM:

Sporothrix schenckii (ubikvitarna dimorfna gliva)

Klinična slika:

menigitis, meningoencefalitis, redkeje abscesi,
tumorske lezije, vaskulitis

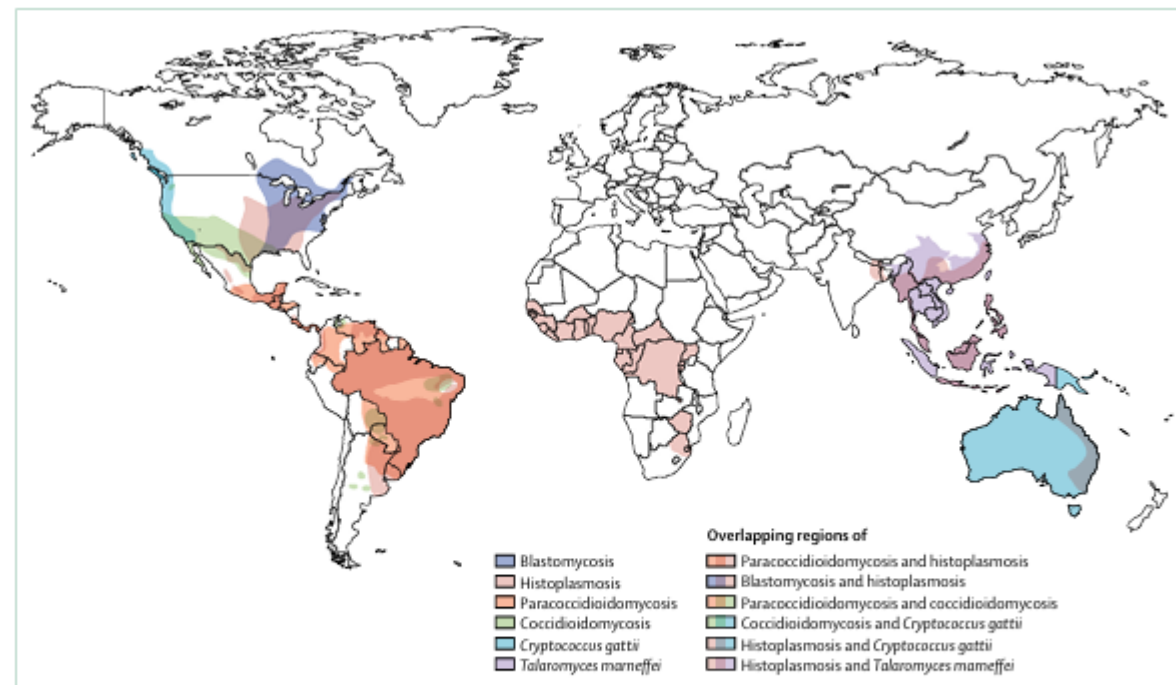


Figure 1: Geographical distribution of CNS infections caused by endemic fungi

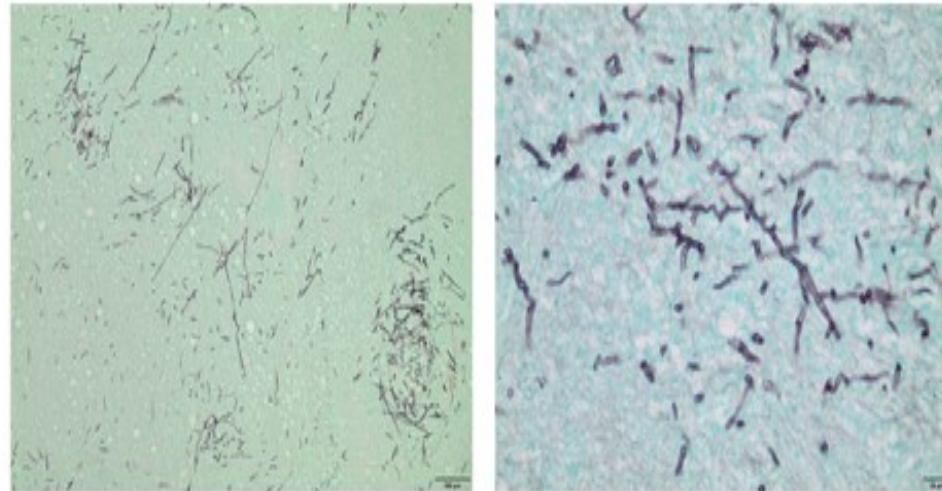
Distribution data were acquired from previous publications (appendix). Reported distributions might be under-reported in low-income settings (eg, sub-Saharan Africa). Diseases that are caused by several species are grouped (eg, paracoccidioidomycosis: *Paracoccidioides brasiliensis* and *Paracoccidioides lutzii*) and diseases that are caused by a single species are referred to by their species name (eg, *Talaromyces marneffe*).

Diagnostika invazivnih glivnih okužb

MORFOLOŠKA (MR s kontrastom)

PATOHISTOLOŠKA- pomemben odzvem vzorca

MIKROBIOLOŠKA



Kandidoza OŽ

Mikroskopija	Kultura*	PCR**	Antigeni
<p>+, CFW: posamične ali brsteče kvasovke, psevdohife.</p> <p>Relativno dobra specifičnost za opredelitev kvasovk in nizka občutljivost.</p>	<p>++, likvor, HK, biopt, punktati.</p> <p>Relativno dobra specifičnost in nizka občutljivost iz likvorja.</p>	<p>+, qPCR</p> <p>detekcija DNA najpogostejših povzročiteljev rodu <i>Candida spp.</i></p> <p>Likvor, kri, biopt, punktati.</p>	<p>+, BDG (serum): nespecifičen, možni lažno pozitivni rezultati; bolj uporaben za kandidemijo, manj specifičen za okužbe OŽ.</p> <p>Manan/antimanan (serum), občutljivost in specifičnost variirata, težka interpretacija posamičnih rezultatov.</p>

Kriptokokoza OŽ

Mikroskopija	Kultura*	PCR**	Antigeni
<p>+, indijsko črnilo: brsteče kvasovke s polisaharidno kapsulo; hiter in poceni test.</p> <p>Visoka specifičnost, nizka občutljivost; se ne priporoča več v razvitih okoljih.</p>	<p>++, likvor, HK, biopt, punktati.</p> <p>Relativno dobra specifičnost in nizka občutljivost iz likvorja.</p>	<p>+, PCR - <i>FilmArray</i> vključen v panelni test z drugimi povzročitelji meningoencefalitisa , signifikantno nižja občutljivost kot CryAg.</p>	<p>+++, CryAg: izbirni diagnostični test, zlati standard, likvor, serum, visoka specifičnost in občutljivost, tudi hitri test – manj razvite države.</p>

Invazivna aspergiloza OŽ

Mikroskopija

+, CFW: dihotomno razvejane, redno septirane hife.

Relativno **dobra specifičnost** in **nizka občutljivost**.

Kultura*

++, likvor, biopt, punktati abscesa, nekrotične mase. HK so praviloma negativne.

PCR**

++, qPCR likvor, biopt, punktati abscesa, nekrotične mase.

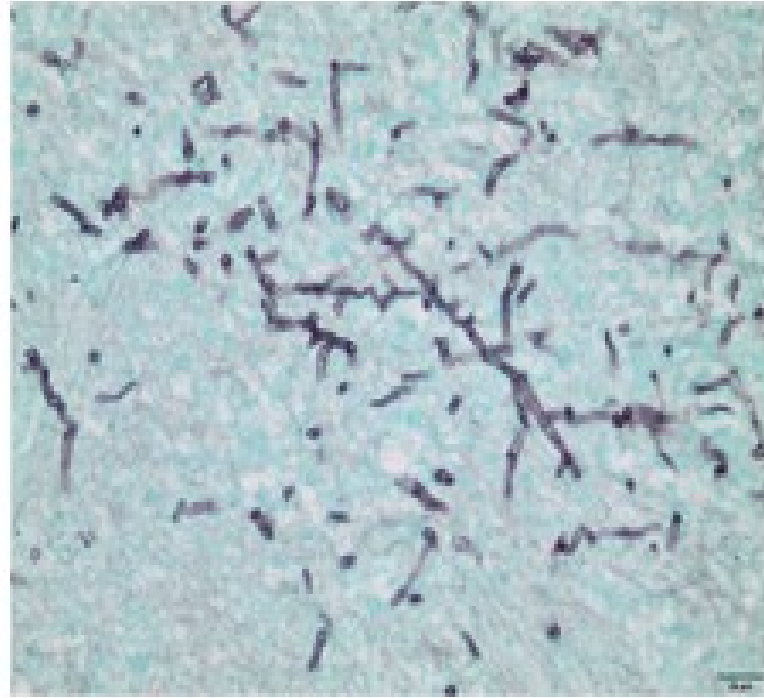
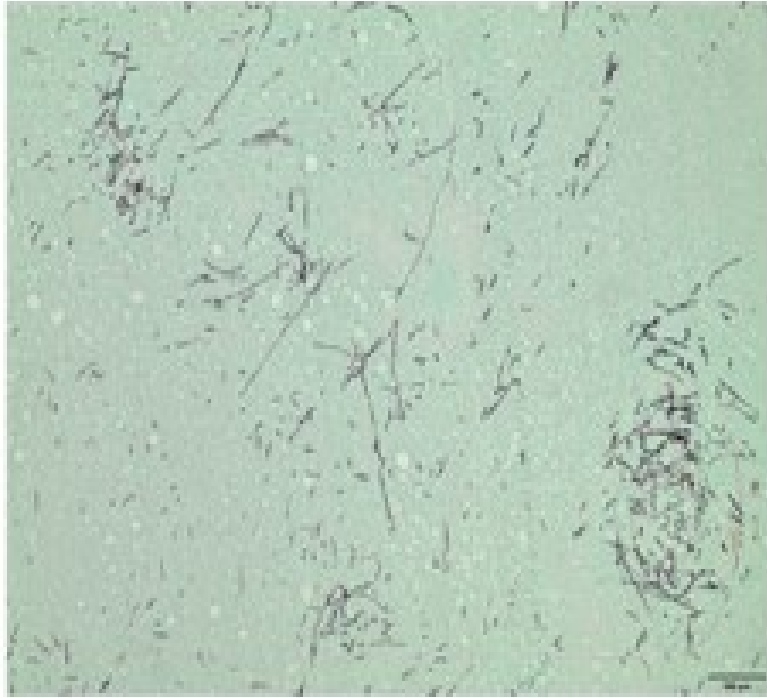
Antigeni

++, **GM** (serum, likvor): specifičen, za **likvor ni uradno standardiziran in validiran, vendar se uporablja**.

+, **BDG** (serum): nespecifičen, možni lažno pozitivni rezultati. Nizka občutljivost serumskega GM in BDG je verjetno posledica krvno-možganske pregrade, ki omejuje prehajanje intratekalno nastalih antigenov v serum.

Mukormikoza OŽ

Mikroskopija	Kultura*	PCR**	Antigeni
<p>+, CFW: široke, redko septirane hife, mestoma kolabirane, cepijo se pod pravim kotom.</p> <p>Relativno dobra specifičnost in nizka občutljivost.</p>	<p>++,</p> <p>likvor, biopt, punktat abscesa, nekrotične mase.</p> <p>HK so praviloma negativne.</p>	<p>+++, qPCR</p> <p>likvor, biopt, punktat abscesa, nekrotične mase. Višja občutljivost kot kultura.</p>	<p>Ne poznamo zanesljivih bioloških markerjev.</p>



Zdravljenje invazivnih glivnih okužb OŽ

Doseganje dovoljšnih koncentracij zdravila na mestu okužbe

Parenhim

Likvor

↔ prehod krvno možganske pregrade (KMP)
(velikost molekul/vezava na beljakovine)

boljši ob prekinitvi KMP ob vnetju ob okužbi

↔ zapleteno ocenjevanje koncentracij (malo človeških podatkov)

Učinek lahko boljši od pričakovanega glede na koncentracije zdravila v likvorju
npr. amfotericin B in kriptokokni meningitis.

Protiglivno zdravilo	Razmerje parenhim OŽ/plazma*	Likvor/plazma*
Vorikonazol	≥ 1 (ČP)	0,5–1 (ŽM, ČP)
Izavukonazol	≥ 1 (ŽM, ČP)	< 0,5 (ČP)
Posakonazol	< 0,5 (ŽM); DD	< 0,5 (ČP)
Liposomalni AmB	< 0,5 (ŽM, ČP); podaljšan $t_{1/2}$ v OŽ	< 0,5 (ŽM, ČP); podaljšan $t_{1/2}$ v likvorju
Ehinokandini	< 0,5 (ŽM, ČP); podaljšan $t_{1/2}$ v OŽ	< 0,5 (ŽM, ČP); DD
Olorofim	1 (ŽM)	NP
Fosmanegopix	1 (ŽM)	NP
Flucitozin	Dosega terapevtske koncentracije	0,6-1**
Flukonazol	Dosega terapevtske koncentracije	0,8**

OŽ: osrednje živčevje; ČP: človeški podatki; ŽM: živalski model; DD: odvisno od odmerka – povečanje razmerja parenhim OŽ/plazma ob večjem odmerku; AmB: amfotericin B; $t_{1/2}$: razpolovni čas; NP: ni podatkov. *koncentracije azolov, liposomalnega amfotericina B in ehinokandinov so povečane ob vnetju in poškodbah krvno-možganske pregrade, ** ob vnetju krvno-možganske pregrade.

Vrsta glivne okužbe OŽ	Zdravljenje prve izbire (odrasli bolniki)
Kandidoza OŽ	<p>L-AmB (5 mg/kg/dan) i.v. ± flucitozin (25 mg/kg/dan/6 ur) p.o. več tednov, v primeru občutljivosti povzročitelja → flukonazol 400-800 mg/dan i.v. ali p.o. Odstranitev morebitnih likvorskih drenaž. <u>Čas zdravljenja:</u> do popolne regresije klinične slike, likvorskih in radioloških sprememb.</p>
Kriptokokni meningoencefalitis**	<p>L-AmB (3-4 mg/kg/dan) i.v. + flucitozin (25 mg/kg/6 ur) p.o. ≥4 tedne. <u>Konsolidacijsko zdravljenje:</u> flukonazol (400-800 mg/dan) p.o. ≥ 8 tednov. <u>Vzdrževalno zdravljenje:</u> flukonazol (200 mg/dan) p.o. 6–12 mesecev.</p>
Kriptokokom	<p>L-AmB (3-4 mg/kg/dan) i.v. + flucitozin (25 mg/kg/6 ur) p.o. ≥4 tedne. Konsolidacijsko in vzdrževalno zdravljenje: flukonazol (400-800 mg/dan) p.o. 6-18 mesecev.</p> <p>Lahko dodatno zdravljenje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - glukokortikoidi: v primeru učinka tumorske mase in okolnega edema, - kirurško zdravljenje: velikost ≥ 3 cm in dostopnost.

Kriptokokni meningitis – vpliv lumbalne punkcije na preživetje

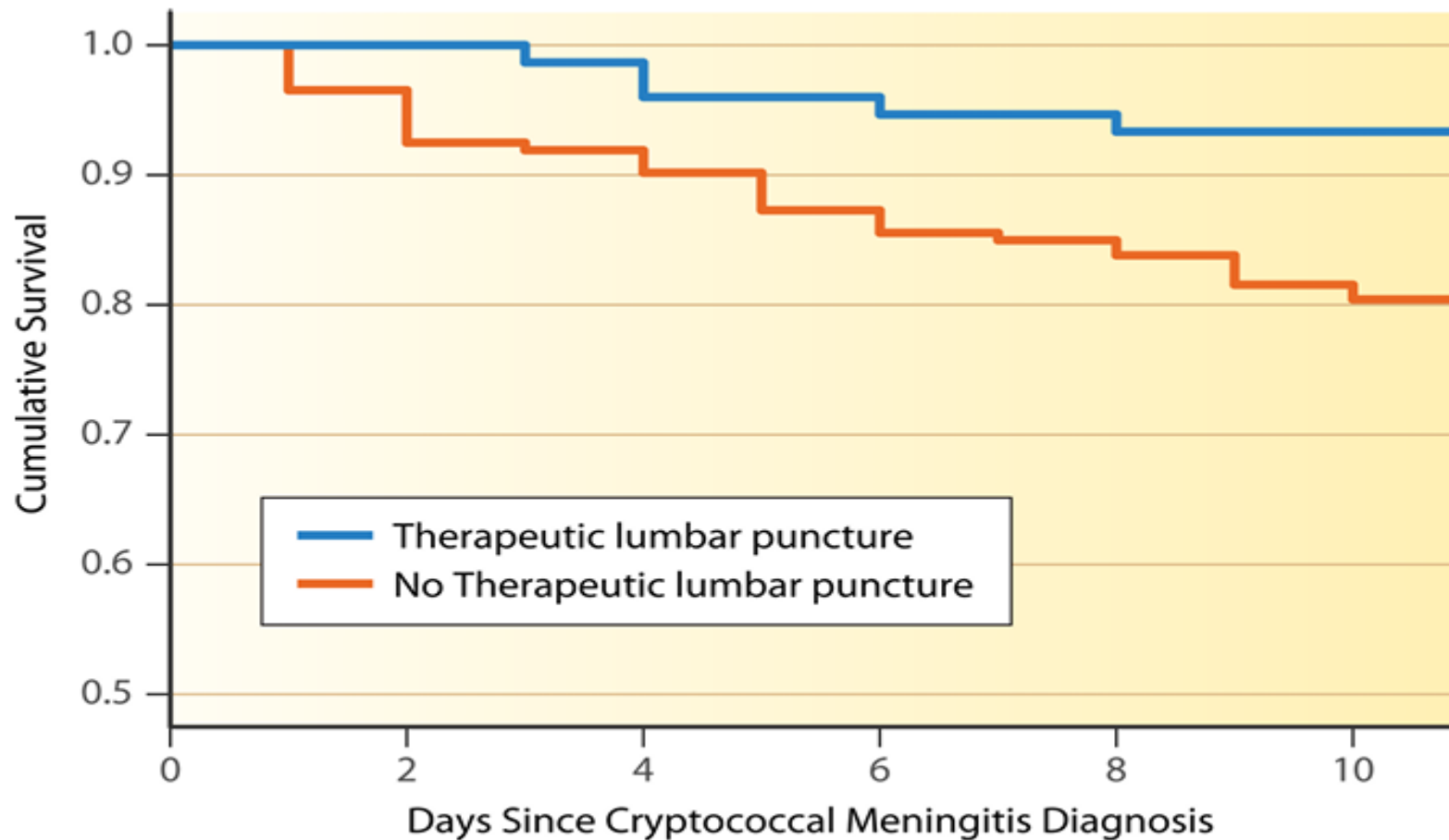


FIG 6 Cumulative survival in Ugandan and South African individuals with cryptococcal meningitis who did or did not receive a therapeutic lumbar puncture. The adjusted relative risk of mortality in those who received a therapeutic lumbar puncture was 0.31 (95% CI: 0.12–0.82), implying a 69% relative risk of mortality reduction with a lumbar puncture conducted in the first week (94). The median time to the second lumbar puncture was ~2 days (IQR: 1–4). (Based on data from reference 87.)

Vrsta glivne okužbe OŽ	Zdravljenje prve izbire (odrasli bolniki)
Aspergiloza	<p>Vorikonazol ali izavukonazol (standardni odmerki, sprva i.v., prehod na p.o. pri stabilnih bolnikih)</p> <p>L-AmB (3-5 mg/kg/dan i.v.) v primeru intolerance ali refraktarne okužbe.</p> <p><u>Čas zdravljenja:</u> do popolne regresije klinične slike, likvorskih in radioloških sprememb.</p>
Mukormikoza	<p>L-AmB (5-10 mg/kg/dan) i.v.</p> <p>+ kirurško zdravljenje, če možno.</p> <p><u>Čas zdravljenja:</u> individualen; do popolne regresije klinične slike in radioloških sprememb, v primeru vztrajanja IM razmislek o 2° profilaksi.</p>

Pri zdravljenju pomembno tudi

- Zmanjšanje imunosupresije (lahko problem IRIS)
- Redko intratekalna aplikacija amfotericina B
- V nekaterih centrih *apriori* dvotirno zdravljenje

Zaključek

Invazivne glivne okužbe OŽ: pogostejše kot v preteklosti.

Povečano število bolnikov z IM, „novi“ dejavniki tveganja.

Tudi bolniki brez motnje imunosti.

Napredek na področju diagnostike.

Napredek na področju zdravljenja.