

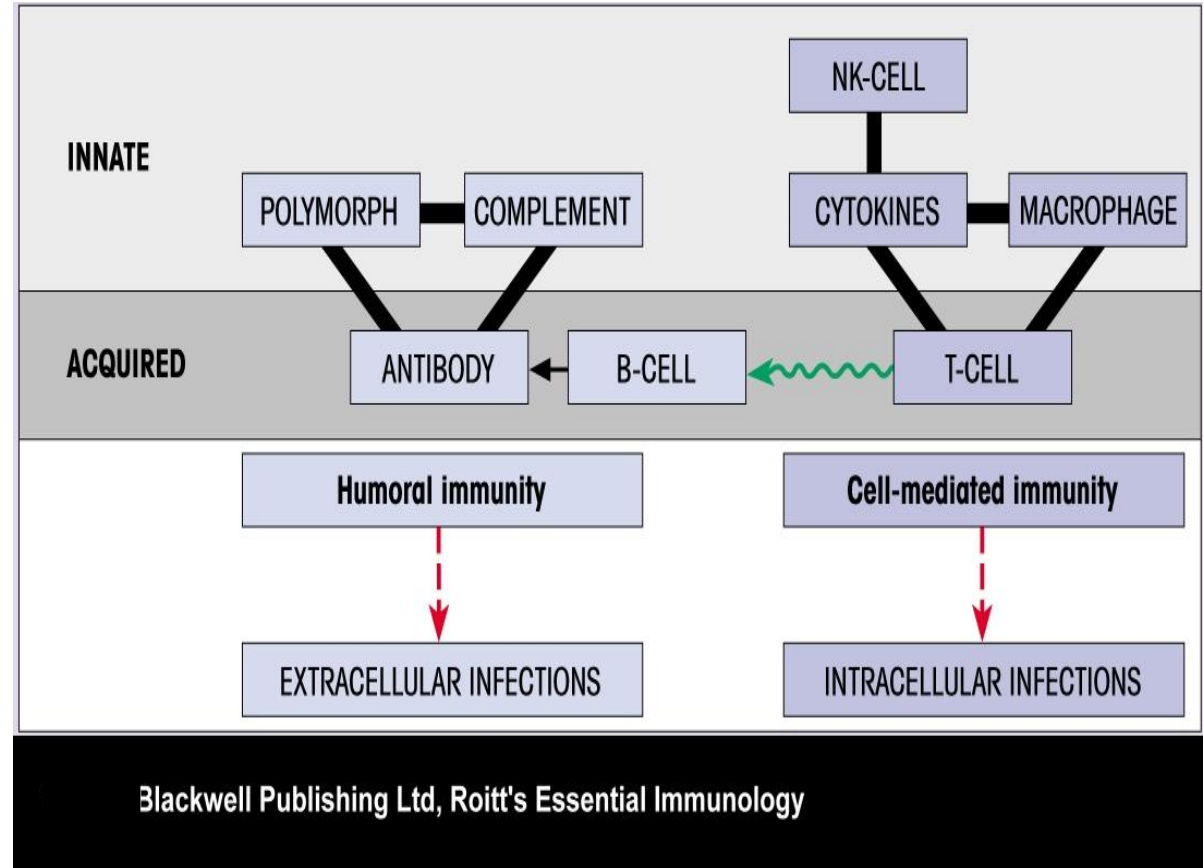
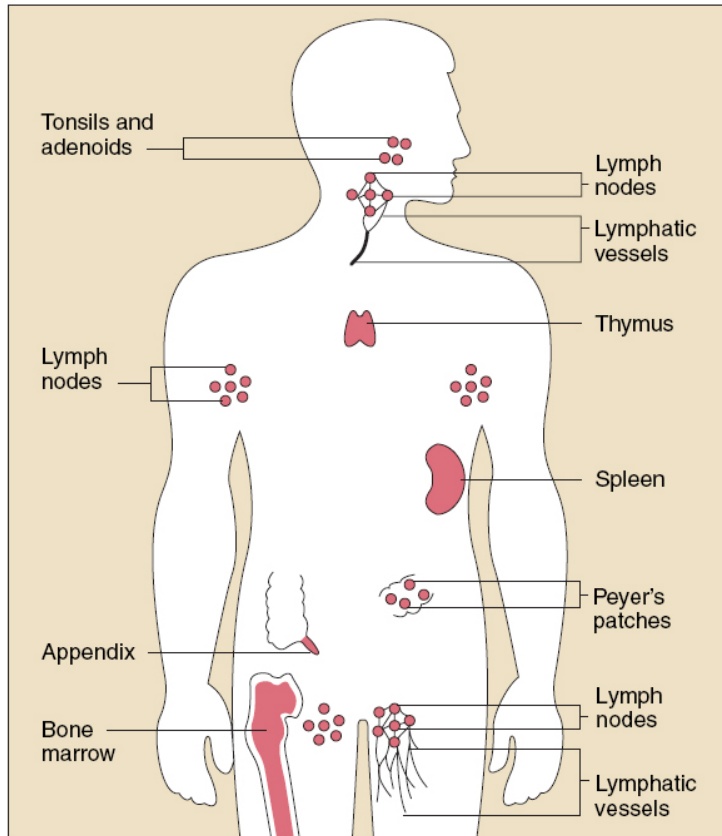
UiO : Det medisinske fakultet

# Immunsupprimerte pasienter

Anne Ma Dyrhol Riise – Overlege Infeksjonsmedisin  
Oslo Universitetssykehus, Ullevål



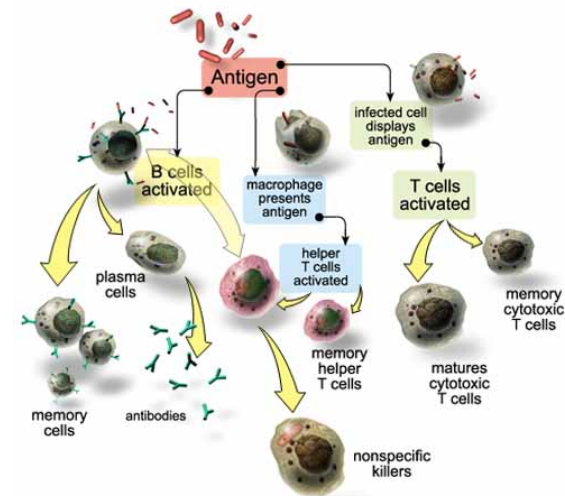
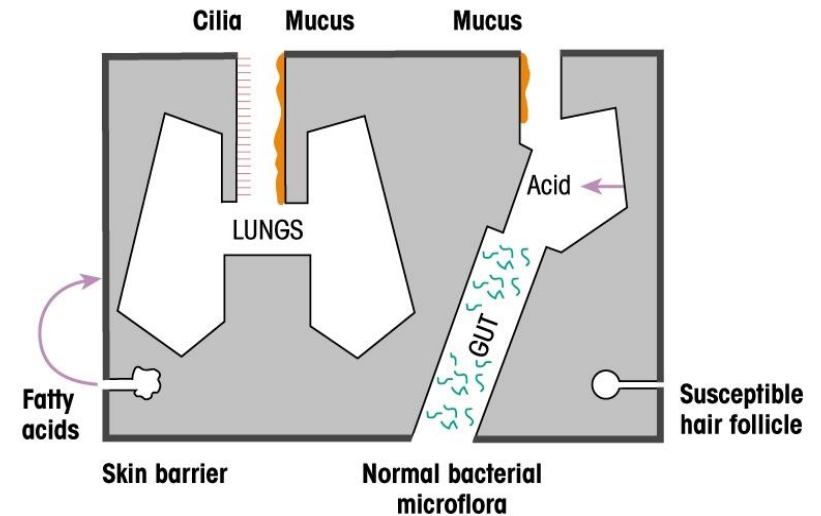
# Immunforsvaret



Blackwell Publishing Ltd, Roitt's Essential Immunology

# Hva kan svikte i infeksjonsforsvaret ?

- Barriersvikt
  - Hud
  - Slimhinner
- Innate immunsystem
  - Granulocytter
  - Makrofager
  - Komplement
- Adaptive immunsystem
  - Humorale defekter
  - Cellulære defekter

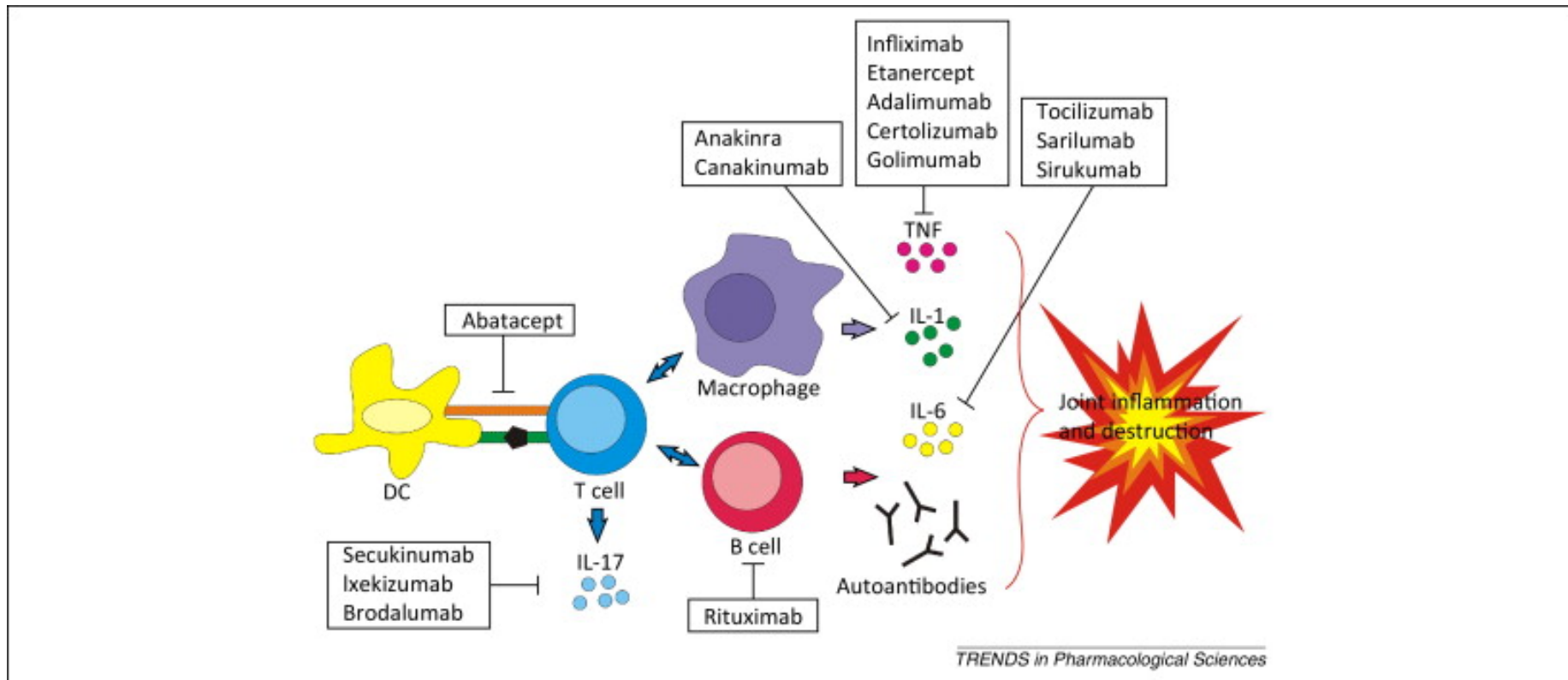


# SEKUNDÆR immunsvikt

## Vanlig-oftest flere komponenter

- Maligne sykdommer
- Kronisk sykdom (Diabetes, KOLS)
- Iatrogen-Immunsuppressiv behandling (ex steroider)
- Kirurgi - anestesi
- Defekt miltfunksjon
- Strålebehandling
- Infeksjoner (ex: HIV)
- Underernæring
- Brannskader
- Alkoholisme
- Nyfødt/høy alder

# Biologiske “immunmodulerende” medikamenter hemmer spesifikke deler av immunforsvaret



**Glucocorticoider (pred 10-15mg) hemmer mange armer av immunforsvaret**

# Hvilke infeksjoner?

## 1. Antistoffdefekt

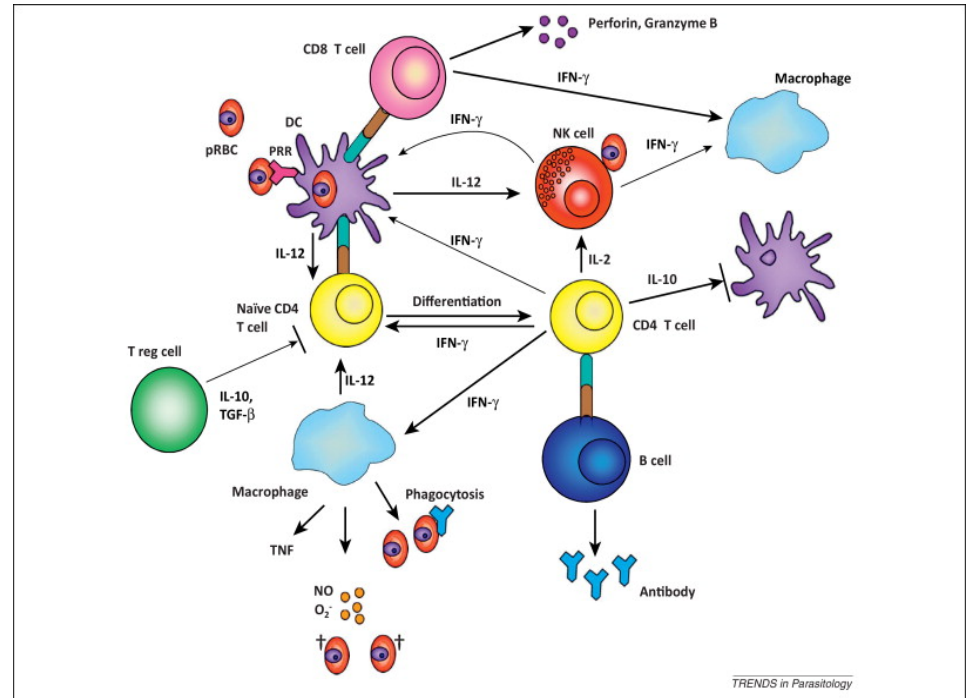
- ekstracellulære bakterier

## 2. Cellulær defekt

- Intracellulære bakterier/virus/sopp

## 3. Fagocyttddefekt:

- alvorlige bakterielle infeksjoner



*Mange pasienter (ex. transplanterte) har defekter i flere komponenter og kan få ulike infeksjoner*

# 1. Antistoff defekter (hypo IgG)

- **Hyppige og residiverende luftveisinfeksjoner**

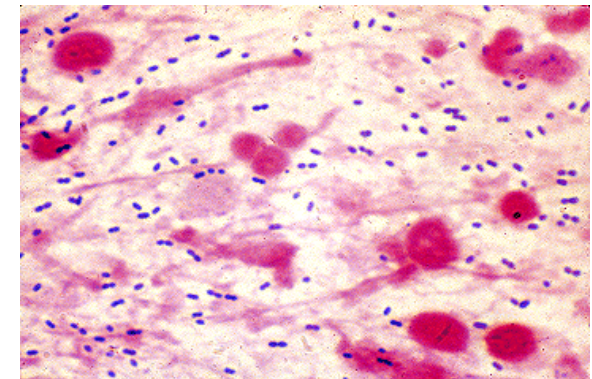
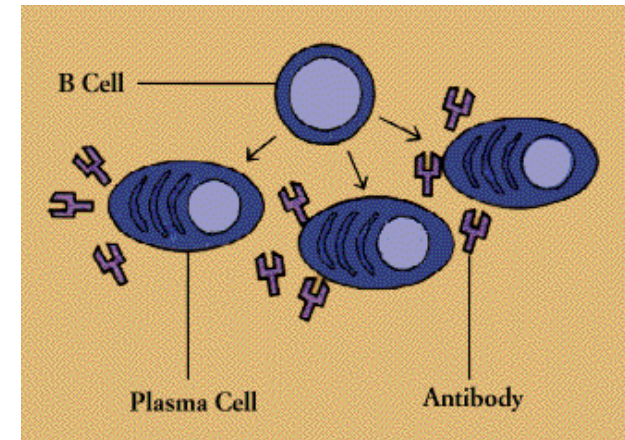
- Hemophilus influenzae
- Pneumokokker
- Moraxella catarrhalis

- **Enkelte virusinfeksjoner**

- Enterovirus – CNS infeksjoner
- Hepatitt C virus – rask cirrhoseutvikling/reakivering

- **Parasittinfeksjon**

- Giardia lamblia-gastroenteritt



**Sputum from pneumococcal pneumonia** Gram stain of sputum (x1000) shows abundant inflammatory cells and Gram positive diplococci; *Streptococcus pneumoniae* was identified from this specimen by culture and by the optochin disk test. Courtesy of Harriet Provine.

# Differensial Diagnoser ved hypogammaglobulinemia

- **Medikamentutløst**
  - Antimalaria medisin
  - Carbamazepine
  - Steroider
  - Anti-CD20 antistoff
- **Genetiske tilstander**
  - Ataxia Telangiectasia
  - Autosomal/ X-linked SCID
  - Hyper IgM Immunsvikt
  - X-agammaglobulinemi
- **CVID**
  - ”Common variable immunodeficiency ”
- **Infeksjonssykdommer**
  - HIV
  - Congenital Rubella/CMV/Toxo
  - Epstein-Barr Virus
- **Malignitet**
  - Lymfoproliferative sykdommer
- **Systemiske sykdommer**
  - Hyperkatabolisme
  - Nefrose
  - Brannskade
  - Diare



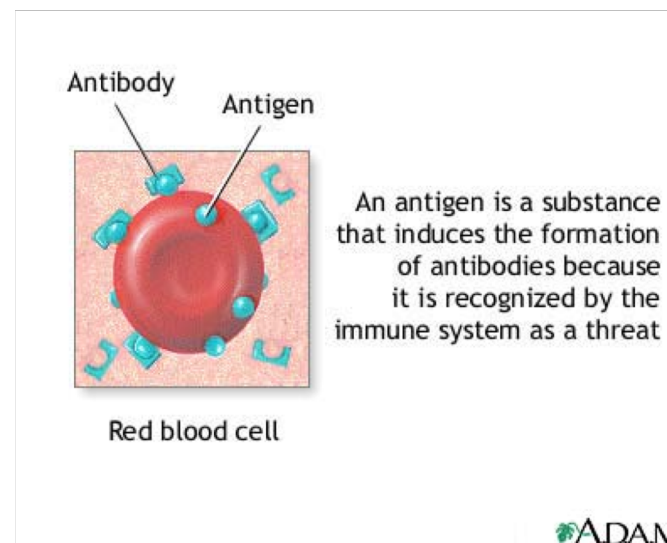
# Residiverende infeksjoner ved Hypogammaglobulinemi

- Bredt spekter av mikrober:
  - Bakterielle, virale, sopp, parasitter
- Øvre/nedre luftveisinfeksjoner
  - Otitt, sinusitt, pneumoni
- GI-systemet/galleveier
  - Gastroenteritt
  - Cholangitt
- Leddinfeksjoner
- Hud infeksjoner




# Prinsipper ved CVID behandling

- Ig substitusjon for å hindre kroniske infeksjoner
  - Vaksiner (pneumokokk, meningokokk, influensa etc)
- Antibiotika ved gjennombrudds infeksjoner
- Behandling av sykdomskomplikasjoner



# Kasustikk 1- Kvinne 26 år

- I oppveksten juvenil revmatoid artritt, vitiligo, og alopecia areata.
  - Et par episoder med hemolytisk anemi.
  - Flere luftveisinfeksjoner (pneumoni/sinusitt)
  - Sepsis
- 
- Plaget med malabsorpsjon (vekstretardasjon) og kronisk diare.
  - Kronisk gastritt (B12 mangel)

## Gjentatte innleggelseser i sykehus

# Kasustikk 1- Kvinne 26 år

## Bakteriologi

**Luftveier:** Moraxella catarrhalis, Gr. A streptokokker, Strept. pneumonia

**GI-tractus:** Clostridium diff. Campylobacter lari, Giardia lamblia

**Hvordan vil du utrede videre?**

# Kasustikk 1- Kvinne 26 år

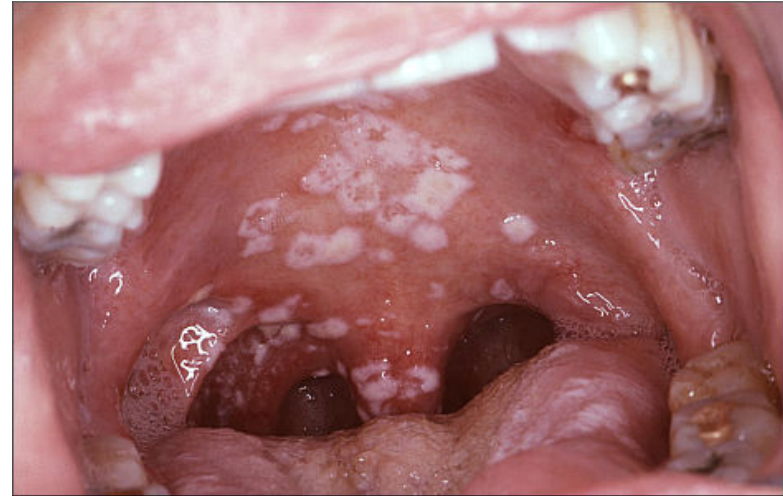
## Common Variable ImmunoDeficiency-CVID

- Immunoglobuliner
  - IgG: **2.9** (N 6-15.3)
  - IgM **0.6** (N 0.5-2.5)
  - IgA **< 0.2**
- B-celle funksjon
  - Neg. Isohemagglutinin respons (anti-A/B)
  - Pneumokokk/difteri antistoff. respons nedsatt
- Lymfocytter
  - Normalt antall T celler (CD4 og CD8)
  - Lavt antall B-celler (**3.9%**, **79** - 6%, 120) Normalt: 6-23%, 110-499)
- Gentest Cystisk fibrose, alfa-1-antitrypsin mangel, ANA: alle normale

## 2. Cellulære defekter

- HIV/AIDS
- Cancer
- Transplantasjon
- Iatrogen
  - anti-TNF behandling
  - Purin-analoger
- Sjeldne primære immundefekter

**Candidainfeksjon i GI-tractus**



**Disseminert Herpes Zoster**



# Infeksjoner ved cellulære immundefekter

- Alvorlige infeksjoner med **intracellulære patogener** som gir mild/sjelden sykdom ved normalt infeksjonsforsvar
  - **Bakterier:** mykobakterier, salmonella.
  - **Virus:** HSV, HZV, CMV, EBV, JC
  - **Sopp:** Candida, kryptokokker
  - **Parasitter:** Toxoplasma, Pneumocystis, Cryptosporidier

# Kasustikk 2- mann 38 år

- Asylsøker fra Ethiopia
- 1 års opphold i Norge –ikke vært i kontakt med helsevesen
- 3-4 uker med vekttap, tørrhoste og tung pust og legges inn på sykehus?



Hvilken undersøkelser ?

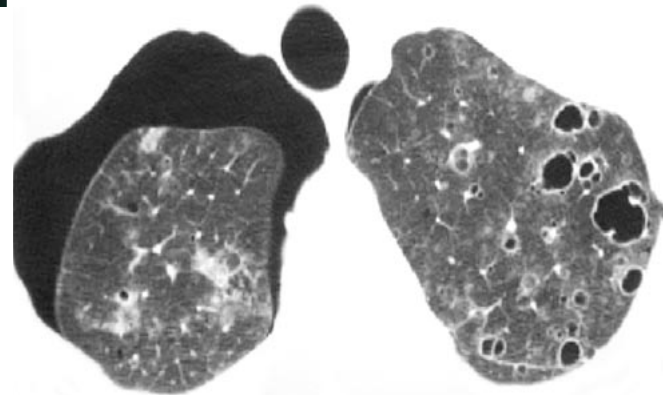
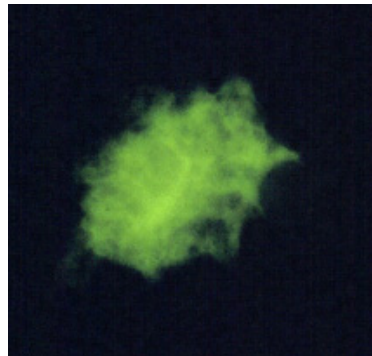
Tentative diagnoser?



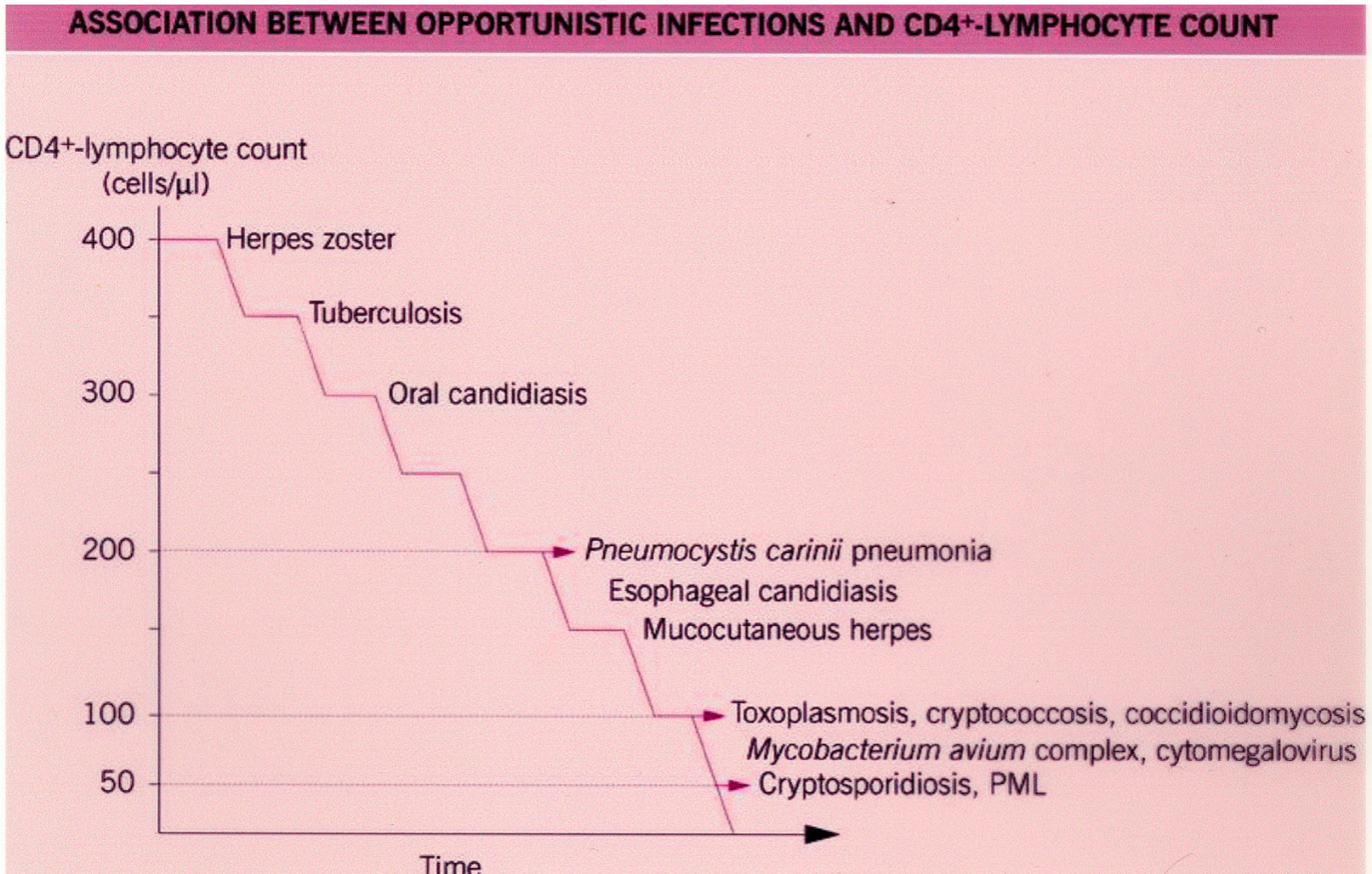
# Kasustikk 2- mann 38 år

## Pneumocystis (carinii) jiroveci Pneumonia (PCP)

- Hypoksi.
- Dyspnoe.
- Brystsmerter
- (Ikke-produktiv) hoste
  
- HIV positiv
- CD4 tall 50 (80% < 100)
  
- **Behandling: Co-trimoxazole (Bactrim)**

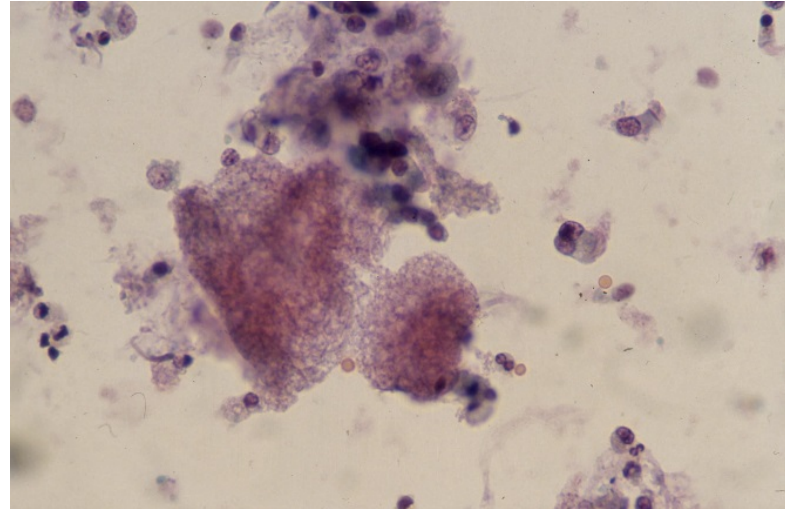


# OPPORTUNISTISKE INFEKSJONER VED HIV INFEKSJON

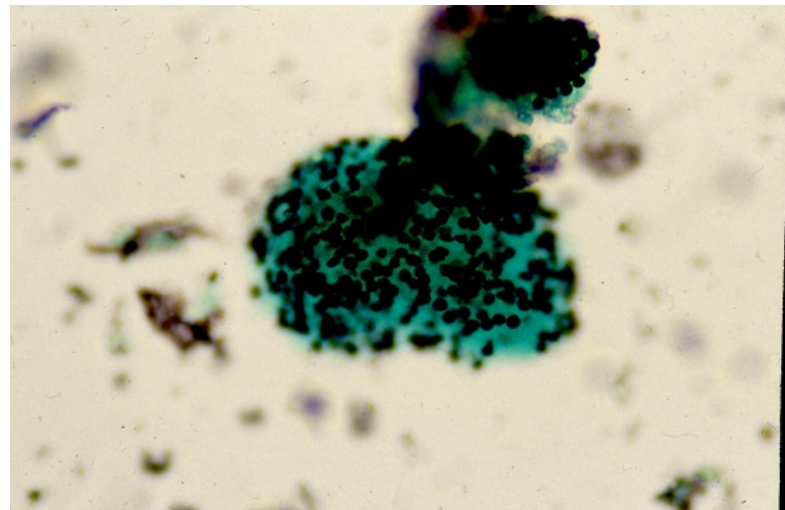


# Pneumocystis jirovecii påvisning i BAL (bronkoalveolær skyllevæske)

I utstryk laget fra skyllevæske (= cytologi!) kan man finne «skumaktig» eller «boblet» materiale



Med Grocotts farge påvises karakteristiske rundovale strukturer



# 3. Fagocytdefekter

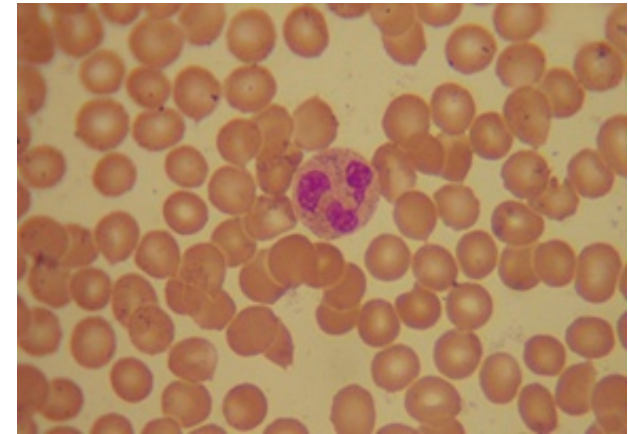
- Granulocytopeni

- Cytostatika

- Ofte samtidig barriereskader (sår GI /hud)

- Medikamenter

- Antibiotika (ex: Bactrim)



- Sjeldne primære immunsvikter

- Kronisk granulomatøs sykdom (CGD)

- Feber ofte eneste symptom

- Kliniske og rgt. logiske tegn uteblir ofte

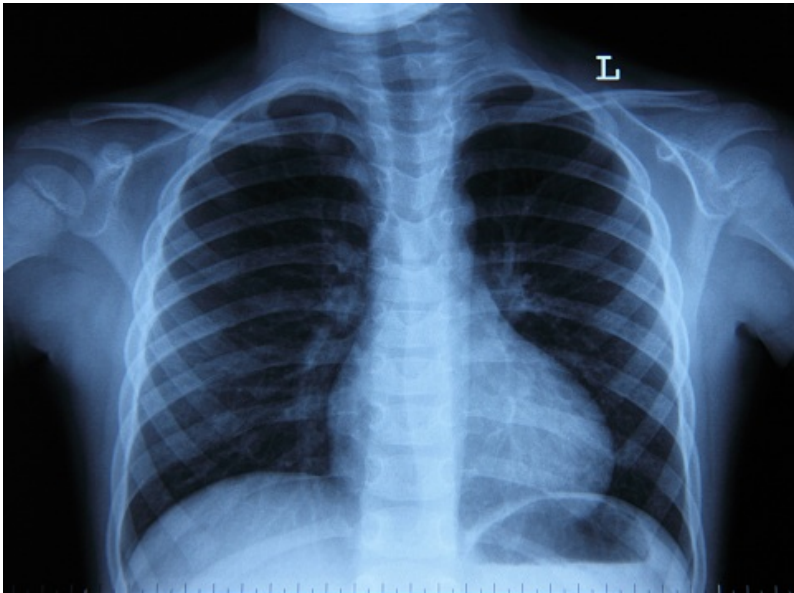
# Infeksjoner ved fagocyttdefekter

- **Mikrober som tilhører normalfloraen**
  - Fra tarm
    - *Gram-negative tarmbakterier*
  - Fra svelg/munn
    - Streptokokker
  - Fra hud:
    - Hudbakterier (stafylokokker)
  - Soppinfeksjoner
    - candida



# RØNTGEN FUNN VED ULIKE TYPER IMMUNSVIKT

Kan være normalt ved  
**agranulocytose**



Store forandringer  
ved **CGD**

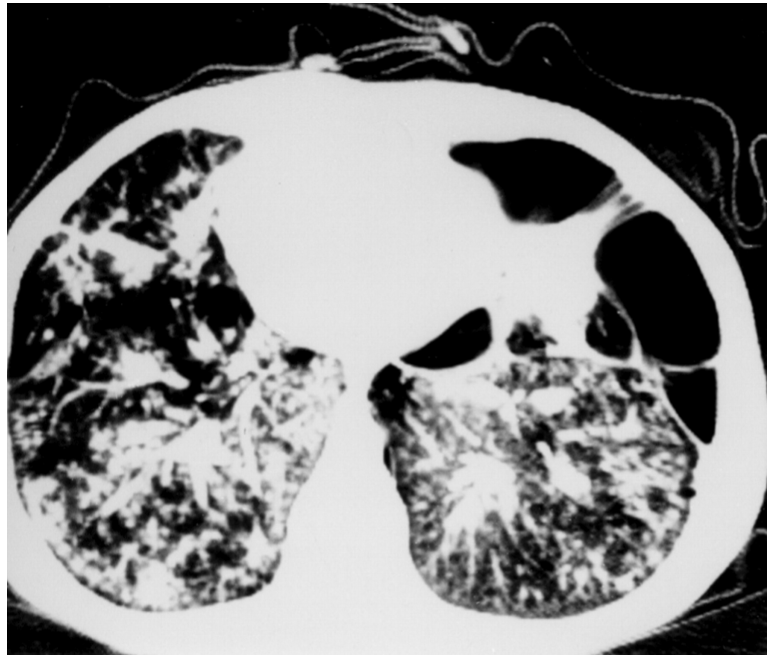


Pneumocystis  
pneumoni ved **AIDS**

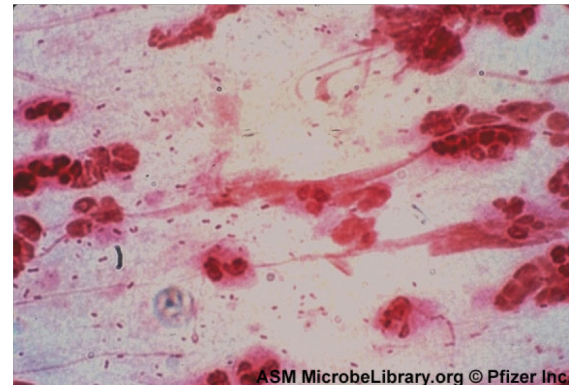


# Komplikasjoner til immunsvikt

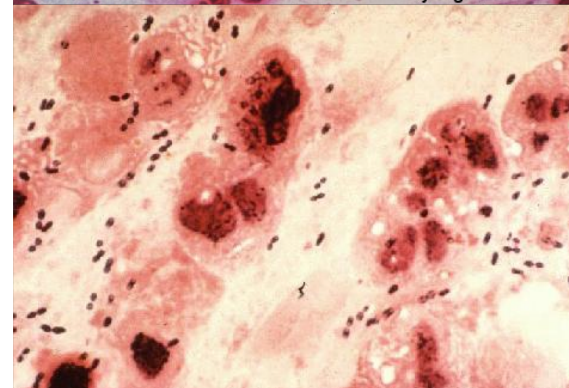
Bronkiektasier ved CVID



Hemophilus inf. (G-kokkobasiller)



Pneumokokker (G+ diplokokker)



# Hematologiske maligniteter

| Akutte leukemier   | Kroniske leukemier  |
|--|---|
| Akutt myelogen leukemi<br>Benmargssvikt<br>Anemi<br><b>Granulocytopeni</b><br>(Monocytopeni)<br>Trombocytopeni | Kroniske myeloproliferative sykdommer<br>Benmargssvikt i liten grad   |
| Akutt lymfoblastisk leukemi<br>Benmargssvikt<br>Anemi<br><b>Granulocytopeni</b><br>Trombocytopeni              | Kroniske lymfoproliferative sykdommer<br>Benmargssvikt i liten grad<br>Immunsvikt derimot<br><b>Hypogammaglobulinemi</b><br><b>T-cellesvikt</b> |
| Infeksjoner i munnhule, svelg og luftveier<br>Hudinfeksjoner<br>Mangelfull respons på adekvat<br>behandling    | Residiverende infeksjoner med<br>kapselkledde bakterier<br>Reaktivering av virus-infeksjoner  |



# Behandling av akutt leukemi

- Nødvendig med sentralvenøs tilgang
  - Hudflora av stor betydning
- Tung kjemoterapi
  - Alvorlig benmargssvikt
    - » Agranulocytose i 1-3 uker
  - Barrierebrudd
    - » Egenflora er trusselen
- Høydose kortikosteroider
  - » G- tarmflora er særlig stort problem
- Ekstern smitte
  - Et lite problem

# Behandling av akutt leukemi

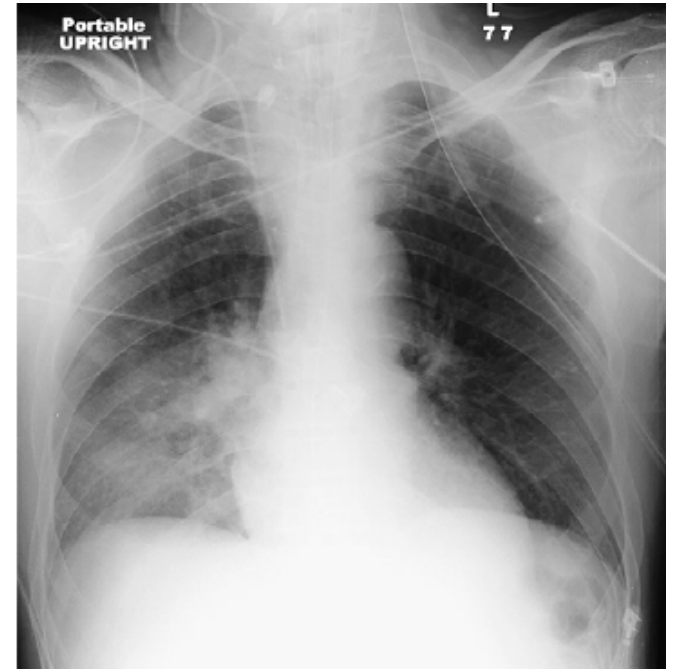
- Få symptomer ved infeksjon
  - Symptomer er vanligvis en følge av immunrespons
  - Infiltratene mangler – radiologi negativ
  - Vanskelig å identifisere fokus
  - Temperatur er beste parameter
    - » Feber og også hypotermi
- Rask progresjon til alvorlig infeksjon
  - Barrierebrudd
  - Fravær av granulocyt- og monocyt-funksjon

# Behandling Neutropen feber eller sepsis:

- Ofte ikke kjent primært infeksjonsfokus
- Rask antibakteriell behandling
  - Bred antibiotikadekning
    - Penicillin+aminoglykosid vanlig i Norge
  - God dekning mot G-negative staver viktigst
  - Streptokokkdekning viktig hvis sår i munn og svelg
- Behandling av granulocytopenien
  - Vekstfaktorterapi = GSF ??
  - (Vær tålmodig til granulocytallet stiger)

# Kasustikk 4- kvinne 74 år

- Nyoperert med totalprotese i høyre hofteledd.
- KOLS – bruker steroider.
- Intubert og på respirator
- Temperatur 40 C.
- **Diff. diagnoser ?**
- **Hvilke faktorer kan ha svekket hennes infeksjonsforsvar ?**



# SEKUNDÆR immunsvikt

## Vanlig-oftest flere komponenter

- Maligne sykdommer
- Kronisk sykdom (Diabetes, **KOLS**)
- **Iatrogen-Immunsuppressiv behandling**
- **Kirurgi - anestesi**
- Defekt miltfunksjon
- Strålebehandling
- Infeksjoner (ex: HIV)
- Underernæring
- Brannskader
- Alkoholisme
- Nyfødt/ **høy alder**

# Mikrobiologi - Intensivpasienter

## Disponert for infeksjon:

- Immunsvekket
- Ernæring?
- Annen behandling
  - ✓ Respirator
  - ✓ CVK
  - ✓ Urinveiskateter
  - ✓ etc

## Luftveisinfeksjoner – «Ventilator-associated pneumonia» = VAP

- ✓ Gram-negative stavbakterier  
*Klebsiella, E coli, Enterobacter,*  
*Pseudomonas, Acinetobacter* etc
- ✓ *Staphylococcus aureus*
- ✓ Andre

# Mikrobiologi - Intensivpasienter

## Infeksjoner assosiert med intravasale katetre

- ✓ Koagulase-negative stafylokokker
- ✓ *Staphylococcus aureus*
- ✓ Enterokokker
- ✓ *Candida* sp
- ✓ *Klebsiella*
- ✓ *Pseudomonas*
- ✓ Andre gram-negative stavbakterier

## Kateter-assosierte urinveisinfeksjoner

- ✓ *E coli*
- ✓ Enterokokker
- ✓ *Candida* sp
- ✓ *Klebsiella*
- ✓ *Pseudomonas*
- ✓ Andre gram-negative stavbakterier

# Konklusjon

- Immunsvekkelse øker i takt med økt alder, cancer og avansert immunmodulerende behandling
- Ofte flere predisponerende årsaker
- Screene og forebygge latente infeksjoner (ex. TB)
- Spesifikk behandling mot årsak immunsvekkelse (ex. HIV)
- Forebyggende og terapeutisk antibiotika og vaksiner