



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών  
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΕΦΗΒΩΝ**



## **ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ  
ΠΑΙΔΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ  
ΕΜΠΕΙΡΙΑ 10 ΕΤΩΝ**

**Μωραϊτάκη Ελένη MD**

**Βιοπαθολόγος**

*Ηράκλειο, (Φεβρουάριος) 2024*

## Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

- 1. Ευτυχία Στειακάκη**, Καθηγήτρια Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης
- 2. Γεώργιος Χαμηλός**, Καθηγητής Κλινικής Μικροβιολογίας-Μικροβιακής Παθογένεσης, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης
- 3. Αθανάσιος Τραγιαννίδης**, Αν. Καθηγητής Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Αιματολογίας, Ογκολογίας, Τμήματος Ιατρικής Α.Π.Θ

## **Ευχαριστίες**

*Θα ήθελα να ευχαριστήσω το Θεό που με κράτησε σε αυτή τη γη υγιή ώστε να μπορέσω να ολοκληρώσω την εργασία μου,*

*τη μητέρα μου που με ενθάρρυνε πάντα να συνεχίζω να εξελίσσομαι*

*τον πατέρα μου που με εμπνέει πάντα να εργάζομαι και να μελετάω*

*τα παιδιά μου που είναι η χαρά της ζωής μου*

*το θείο μου που είναι ένας καλός φίλος και σύμβουλος*

*την Ειρήνη Γεργιανάκη για το χρόνο που αφιέρωσε για να με συμβουλέψει*

*το σκύλο μου που περίμενε υπομονετικά για τις βόλτες του.*

*Ευχαριστώ την τριμελή επιτροπή, η οποία απαρτίζεται από καταξιωμένους γιατρούς, για την τιμή που μου κάνανε να επιβλέψουν την εργασία μου,*

*την κυρία Στειακάκη Ευτυχία για τη βοήθεια της όποτε τη χρειαζόμουνα,*

*τον κύριο Χαμηλό Γεώργιο για τις ιδέες που μου έδωσε και*

*τον κύριο Τραγιαννίδη Αθανάσιο για τις χρήσιμες συμβουλές.*

*Ένα μεγάλο ευχαριστώ στους ήρωες μου, τωρινούς και παλαιότερων εποχών.*

---

*Στην Ιασώ, Αίγλη, Πανάκεια, Υγιεία και Ακεσώ.*

---

---

## Περιεχόμενα

	Σελίδα
<b>Περίληψη</b>	v
<b>Abstract</b>	vii
<b>Συνομογραφίες</b>	ix
<b>1. Εισαγωγή</b>	1
1.1. Γενικά	1
1.2. Ορισμοί	2
1.3. Παθογένεια μυκητιασικών λοιμώξεων	3
1.4. Επιδημιολογία των IFDs σε παιδιά με νεοπλασία	4
1.5. Μικροβιολογία μυκήτων	5
1.6. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση IFD σε παιδιά με νεοπλασία.	7
1.7. Αντιμυκητιακή προφύλαξη	7
1.8. Αιτιολογικοί παράγοντες IFD	8
1.9. Σύνοψη	18
<b>2. Μεθοδολογία</b>	19
2.1. Ασθενείς της μελέτης	19
2.2. Μέθοδοι	19
2.3. Παράμετροι	20
2.4. Στατιστική ανάλυση	21
2.5. Έγκριση Επιτροπής Δεοντολογίας	22
<b>3. Αποτελέσματα</b>	23
3.1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών	23
3.2. Επίπτωση των IFDs	25
3.3. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με IFD	25
3.4. Μικροβιολογικά δεδομένα	27
3.5. Κλινικά χαρακτηριστικά της IFD	29
3.6. Παράγοντες κινδύνου	30
3.7. Μη διεισδυτικές μυκητιασικές λοιμώξεις	32

	<b>Σελίδα</b>
3.8. Παρενέργειες αντιμυκητιασικών φαρμάκων	33
<b>4. Συζήτηση</b>	<b>34</b>
<b>5. Συμπέρασμα</b>	<b>39</b>
<b>6. Βιβλιογραφία</b>	<b>40</b>
<b>7. Πίνακες και γραφήματα</b>	<b>45</b>

## Περίληψη

**Εισαγωγή.** Παρόλο που η σύγχρονη αντιμετώπιση των παιδιατρικών νεοπλασιών έχει μειώσει δραματικά τις συνυπάρχουσες λοιμώξεις, οι διεισδυτικές μυκητιασικές λοιμώξεις (IFDs) αποτελούν ένα σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας παιδιών και εφήβων με νεοπλασία<sup>1</sup>. Ο παγκόσμιος επιπολασμός των IFDs ειδικά σε παιδιά με οξεία μυελογενή λευχαιμία αγγίζει το 23.1%. Το συνεχώς μεταβαλλόμενο προφίλ των IFDs καθιστά την επιδημιολογική επιτήρηση τους αναγκαία.

**Μέθοδος.** Αναδρομική, μονοκεντρική μελέτη με σκοπό την εκτίμηση της επίπτωσης και την κλινικο-επιδημιολογική περιγραφή των μυκητιασικών λοιμώξεων που καταγράφηκαν στους ιατρικούς φακέλους του συνόλου των παιδιατρικών και εφήβων ασθενών στην κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου (n=154) για την περίοδο 2013-2022. Τα δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά συσχετίστηκαν με την εμφάνιση ή όχι διεισδυτικής μυκητιασικής λοίμωξης. Η πιθανή ή επιβεβαιωμένη IFD ορίστηκε βάσει των αναθεωρημένων κριτηρίων της EORTC.

**Αποτελέσματα.** Στο σύνολο των ασθενών που μελετήθηκαν (n=154 όπου 57% άρρενες, 58% αιματολογικές νεοπλασίες, μέση ηλικία 8.7 ετών, με ιστορικό χρόνιων αναπνευστικών παθήσεων στο 17%) η μέση αδρή επίπτωση της IFD υπολογίζεται στο 8.0% (12/154). Η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν τα 9.8 έτη( SD ± 6.4). Η συχνότερη IFD ήταν η- μη τεκμηριωμένη με βιοψία πνεύμονα- πνευμονική ασπεργίλλωση (στο 50% των περιπτώσεων) και ακολούθησε η μυκηταιμία από *Candida* (στο 38%). Οι ασθενείς που είχαν αποικιστεί από μύκητες σε θέσεις άλλες από τη στοματική κοιλότητα (φάρυγγας, ουροδόχος κύστη, συσκευές παροχέτευσης και κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες), είχαν υψηλότερο κίνδυνο για IFDs, σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν αποικιστεί (p=0.001). Οι IFDs είχαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη νοσηλεία στη ΜΕΘ για περισσότερες από 7 μέρες (p=0.017) καθώς και με τη χορήγηση υψηλού αριθμού (>7) διαφορετικών αντιμικροβιακών σκευασμάτων (p=0.010), με τη διάρκεια ουδετεροπενίας για > 44 μέρες (p=0.011). Η χορήγηση ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης (IVIg) φαίνεται να συνδέεται με την εμφάνιση IFD (p=0.024). Το 6% των ασθενών εμφάνισε επιπολής μυκητιασικές λοιμώξεις (9/154),

όπου απομονώθηκαν *Candida albicans* και *Candida parapsilosis* σε ισάριθμες περιπτώσεις. Η *Candida parapsilosis* ήταν το κύριο αίτιο μυκηταϊμίας (4/6) . Δύο παιδιά στο σύνολο των 12 που εμφάνισαν IFD απεβίωσαν με ανθεκτική νόσο ή σε υποτροπή.

**Συμπεράσματα.** Στην παρούσα μελέτη η επίπτωση των IFDs στους παιδοογκολογικούς ασθενείς παραμένει υψηλή, συγκρίσιμη όμως με τη διεθνή βιβλιογραφία. Εμφανίζεται σε μεγαλύτερα σε ηλικία παιδιά. Η λεπτομερέστερη επιδημιολογική περιγραφή των IFDs στον πληθυσμό των παιδιατρικών ασθενών που πάσχουν από αιματολογικές ή συμπαγείς όγκους θα μπορούσε να συμβάλλει στην καλύτερη πρόληψη και αντιμετώπιση τους.

**Λέξεις κλειδιά:** Διεισδυτικές μυκητιασικές λοιμώξεις, νεοπλασία, παιδιά, επιδημιολογία, παράγοντες κινδύνου, διάγνωση, θεραπεία, προφύλαξη



## Abstract

Title: Retrospective study of fungal infections in a paediatric oncology center.  
Literature review and experience of 10 years

**Introduction.** Although the current management of paediatric neoplasia has dramatically reduced infections, invasive fungal infections (IFDs) continue to be a significant cause of morbidity and mortality in children and adolescents with neoplasia. The global prevalence of IFDs in children with neoplasia has an increasing trend, while in children with acute myeloid leukemia it may reach up to 23.1%. Their epidemiological monitoring can provide data for their better control and prevention.

**Methods.** Retrospective, single-center study with aim to estimate incidence and describe the clinical and epidemiological characteristics recorded in the medical files of all pediatric and adolescent patients at the pediatric hematology-oncology clinic of Heraklion University Hospital (n=154) for the period 2013-2022. Various demographic, clinical and laboratory parameters were studied as possibly associated with the presence of IFD. Possible, probable or confirmed IFD was defined according to the revised EORTC criteria.

**Results.** In the patients studied (n=154, where 57% males, 58% hematological malignancies, average age of 8.7 years, with a history of chronic respiratory conditions in 17%), the crude average incidence of IFDs was estimated to be 8% (12/154). The mean age at diagnosis of IFD was 9.8 years (SD  $\pm$  6.4). The most common IFD was possible pulmonary aspergillosis (in 50%) of the cases, followed by candidemia (in 38%). Patients who were colonized by fungi in sites other than the oral cavity (pharynx, urinary bladder, drainage devices, central venous catheters) were at a higher risk for IFD, compared to those who were not colonized (p=0.001). IFDs had a statistically significant association with ICU hospitalization for more than 7 days, as well as with the administration of a high number of different antimicrobials (p=0.010), with the duration of severe neutropenia for > 44 days (p=0.011). The

administration of intravenous globulin (IVIG) seems to be related to the development of IFD ( $p=0.024$ ). Six percent of the patients developed superficial fungal infections (9/154). *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* were identified in equal number of cases as the causative agent of superficial mycosis whereas *Candida parapsilosis* was the main causative agent of fungemia (4/6). Two children out of a total of twelve with IFD died due to resilient disease or relapse.

**Conclusions.** In the present study, the incidence of fungal infections in paediatric patients with neoplasia remains high, but comparable to the literature. More detailed epidemiological description of fungal infections in the population of paediatric patients suffering from hematological or solid neoplasms can contribute to optimization of prevention and treatment.

Key words: Invasive fungal diseases, malignancy, children, epidemiology, risk factors, diagnosis, treatment, prophylaxis

## Συντομογραφίες

**ALL:** Acute lymphoblastic leukemia (Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία)

**A.MB:** Anaplastic Myeloblastoma (Αναπλαστικό μυελοβλάστωμα)

**AML:** Acute Myeloid Leukemia (Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία)

**BAL:** Bronchoalveolar Lavage (Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα)

**CML:** Chronic Myeloid Leukemia (Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία)

**CMV:** Cytomegalovirus (Κυτταρομεγαλοϊός)

**CRP:** C- Reactive Protein (C- αντιδρώσα πρωτεΐνη)

**ECIL:** European Conference on Information Literacy

**ESCMID:** European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

**ECMM:** European Confederation of Medical Mycology

**ΕΟΔΥ:** Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας

**EORTC:** European Organization for Research and Treatment of Cancer

**EPN:** Ependymoma (Επινεδύμωμα)

**ES:** Ewing Sarcoma (Σάρκωμα Ewing)

**GCSF:** Granulocyte Colony Stimulating Factor (Αυξητικός παράγοντας των κοκκιοκυττάρων)

**GVHD:** Graft Versus Host Disease (Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή)

**HL:** Hodgkin Lymphoma (Λέμφωμα Hodgkin)

**HSCT:** Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων)

**IA:** Invasive Aspergillosis (Διεισδυτική ασπεργίλλωση)

**IFD:** Invasive Fungal Disease (Διεισδυτική μυκητίαση)

**IgA:** Immunoglobulin A (Ανοσοσφαιρίνη Α)

**IVIG:** Intravenous Immunoglobulin (Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη)

**ΚΕΚ:** Κρανιοεγκεφαλική Κάκωση

**ΚΝΣ:** Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

**ΚΦΚ:** Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας

**L-AmB:** Liposomal Amphotericin B (Λιποσωματική αμφοτερικίνη-Β)

**ΜΕΘ:** Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

**MIC:** Minimum Inhibitory Concentration (Ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση)

**MCR:** Mucormycosis (Μουκορμύκωση)

**ΠΑ:** Πνευμονική Ασπεργίλλωση

**PAMP:** Pathogen Associated Molecular Patterns (Μοριακά πρότυπα παθογόνου)

**PCP:** Pneumocystis Pneumonia (Πνευμοκύστωση)

**PCR:** Polymerase Chain Reaction (Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης)

**PPR:** Pattern Recognition Receptors (Υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων)

**SXT:** Sulfamethoxazole-Trimethoprim (Σουλφαμεθοξαζόλη-Τριμεθοπρίμη)

**TLR:** Toll Like Receptors (Ανάλογοι των Toll υποδοχείς)

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### 1.1. Γενικά

Οι μυκητιασικές λοιμώξεις, και ιδιαίτερα οι διεισδυτικές [Invasive Fungal Diseases (IFDs)], αποτελούν ένα σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας παιδιών και εφήβων με νεοπλασία<sup>1,2</sup>. Η επίπτωση θεωρείται ότι υποεκτιμάται, με μελέτες να υποστηρίζουν ότι η επίπτωση τους αγγίζει το 75%. Τα τελευταία τριάντα χρόνια η επίπτωση της διεισδυτικής καντιντίασης έχει αυξηθεί κατά 40 φορές<sup>1</sup>.

Οι παιδιατρικοί ασθενείς που πάσχουν από νεοπλασία εμφανίζουν προδιάθεση για IFDs ως αποτέλεσμα της διαταραχής όλων σχεδόν των μηχανισμών άμυνας του οργανισμού<sup>8</sup> εξαιτίας της εντατικής χημειοθεραπείας, των κορτικοστεροειδών που συνήθως λαμβάνουν, καθώς και της ενδεχόμενης μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων [Hematoroetic Stem Cell Transplantation ( HSCT)]<sup>1</sup>.

Η διάγνωση και η αντιμετώπισή των IFDs αποτελεί κλινική πρόκληση. Διαφέρουν από αυτές των ενηλίκων όσον αφορά την επιδημιολογία, την ευαισθησία των διαγνωστικών κριτηρίων ταξινόμησής τους αλλά και την θεραπευτική διαχείριση, εν απουσία σχετικών κλινικών δοκιμών φάσης III και αντίστοιχων τεκμηριωμένων οδηγιών<sup>2</sup>. Ως εκ τούτου η κλινικο-επιδημιολογική περιγραφή της εμφάνισης και της έκβασης των IFDs, αλλά και οι παράγοντες που την επηρεάζουν μπορούν να συμβάλλουν στην καλύτερη κατανόηση τους και στην περαιτέρω ανάπτυξη μέτρων πρόληψης και ελέγχου<sup>3</sup>.

Το συνεχώς μεταβαλλόμενο προφίλ των IFDs καθιστά την επιδημιολογική παρατήρηση αναγκαία. Η σταδιακή μεταβολή των υπεύθυνων μυκήτων και των αντοχών τους στα φάρμακα οφείλεται στην ευρεία χρήση αντιμυκητιακής προφύλαξης αλλά και στην εκτεταμένη χρήση αντιμυκητιασικών φαρμάκων στη γεωργία<sup>22</sup>.

Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στην καταγραφή των μυκητιασικών λοιμώξεων και ιδίως των IFDs στο κέντρο αναφοράς των παιδιατρικών νεοπλασιών στην Κρήτη με σκοπό την ανάδειξη της τοπικής επιδημιολογίας και των παραγόντων κινδύνου εμφάνισης τους. Παράλληλα η μελέτη θα αναδείξει την εμπειρία του κέντρου στην πρόληψη, διάγνωση, αντιμετώπιση και θεραπεία των IFDs. Κατόπιν βιβλιογραφικής ανασκόπησης θα καταγραφούν τα πιο πρόσφατα ευρήματα και συστάσεις για τη διάγνωση και αντιμετώπιση τους.

## 1.2. Ορισμοί

**Επιτολής μυκητιασικές λοιμώξεις** είναι αυτές που εντοπίζονται στο δέρμα και τα εξαρτήματα του (τρίχες, νύχια) καθώς και στους βλεννογόνους.

Οι **IFDs** είναι συστηματικές λοιμώξεις οι οποίες προκύπτουν από την εγκατάσταση των μυκήτων σε εν τω βάθει ιστούς. Εντοπίζονται στο αίμα, το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), τους οφθαλμούς, τα οστά και άλλους εν τω βάθει ιστούς<sup>4</sup>. Τα περιστατικά των IFDs ορίζονται ως τεκμηριωμένες ή πιθανές, σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια EORTC<sup>3</sup>.

Η **επιβεβαιωμένη IFD** απαιτεί την απομόνωση του μύκητα σε αιμοκαλλιέργεια, ή την ιστολογική/κυτταρολογική τεκμηρίωση, ή θετική καλλιέργεια της βιοψίας ιστού, ή την ανίχνευση του γενετικού υλικού του μύκητα με PCR σε μονιμοποιημένα δείγματα με παρουσία μυκήτων στη μικροσκόπηση, από στείρες φυσιολογικά θέσεις. Η **πιθανή IFD** ορίζεται ανάλογα με το είδος του μύκητα και την εντόπιση, χρησιμοποιώντας κλινικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά κριτήρια<sup>20</sup>.

Η **υποτροπιάζουσα IFD** συμβαίνει μετά την αρχική ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή, οφείλεται στον ίδιο μύκητα και συνήθως συμβαίνει στο ίδιο σημείο χωρίς όμως να αποκλείεται και η διασπορά αυτής (Ελληνική Εταιρία Ιατρικής Μυκητολογίας 2019).

**Εκ διαφυγής IFD (breakthrough IFD)** ορίζεται κάθε λοίμωξη η οποία συμβαίνει κατά τη διάρκεια έκθεσης του ασθενούς σε κάποιο αντιμυκητιακό φάρμακο, το οποίο λαμβάνεται είτε ως προφύλαξη, είτε ως θεραπεία (Ελληνική Εταιρία Ιατρικής Μυκητολογίας 2019).

Η **καντινταιμία** ορίζεται ως η απομόνωση μυκήτων του γένους *Candida* σε μία τουλάχιστον αιμοκαλλιέργεια<sup>19</sup>.

Η **βαριά ουδετεροπενία** ορίζεται ως ο απόλυτος αριθμός των ουδετερόφιλων  $\leq 500/\mu\text{L}$  και σχετίζεται με αυξημένη προδιάθεση σε λοιμώξεις. Η ακοκκιοκυτταραιμία χαρακτηρίζεται από αριθμό ουδετερόφιλων  $\leq 200/\mu\text{L}$  και σχετίζεται με κίνδυνο απειλητικών για τη ζωή λοιμώξεων από ευκαιριακά παθογόνα, όπως είναι οι μύκητες<sup>5</sup>.

Το **παρατεταμένο εμπύρετο** ορίζεται ως πυρετός για  $> 96$  ώρες, ο οποίος όταν δεν ανταποκρίνεται στα αντιβιοτικά ευρέως φάσματος εγείρει την υπόνοια μυκητιασικής λοίμωξης σε παιδιά με αυξημένο κίνδυνο για IFDs<sup>6</sup>.

### 1.3. Παθογένεια μυκητιασικών λοιμώξεων

Η οδός μετάδοσης των μυκήτων είναι μέσω άμεσης επαφής ή μέσω εισπνοής των σπόρων (κονίδια). Τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα δενδρίτικα κύτταρα και τα ουδετερόφιλα αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας εναντίων των μυκήτων<sup>7</sup>. Οι ακέραιοι βλεννογόνοι του γαστρεντερικού και αναπνευστικού συστήματος εμποδίζουν την εισβολή των μυκήτων, ενώ εν αντιθέσει κατεστραμμένοι ιστοί αποτελούν πύλη εισόδου και τόπο αναπαραγωγής τους<sup>8</sup>.

Τα παιδιά και οι έφηβοι με νεοπλασία είναι ανοσοκατεσταλμένοι λόγω της χημειοθεραπείας, με αποτέλεσμα την παρατεταμένη ουδετεροπενία, την καταστροφή των επιθηλιακών φραγμών, τη μειωμένη περίσταση του εντέρου, τη μειωμένη έκκριση σιέλου, βλέννης, γαστρικού οξέος και IgA και τη δυσασπορρόφηση. Η διαταραχή των κύριων μηχανισμών άμυνας του οργανισμού

θέτει τα παιδιά και εφήβους με νεοπλασία σε αυξημένο κίνδυνο για IFDs. Η μεταμόσχευση του μυελού των οστών αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο αυτόν, λόγω παρατεταμένης μυελικής απλασίας<sup>8</sup>. Το 12-16% των παιδιών που έχουν υποβληθεί σε αλλογενή HSCT εμφανίζουν IFDs τις πρώτες 30 μέρες, πριν την εγκατάστασή των ουδετερόφιλων<sup>13</sup>. Η παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα δημιουργεί μια ακόμα πύλη εισόδου για τους μύκητες του δέρματος στο αίμα<sup>8</sup>. Το 50% των περιστατικών της καντινταιμίας σχετίζεται με την παρουσία ΚΦΚ<sup>19</sup>.

#### **1.4. Επιδημιολογία των IFDs σε παιδιά με νεοπλασία**

Η επίπτωση των IFDs στα παιδιά εξαρτάται από γεωγραφικές παραμέτρους, τον πληθυσμό και την περίοδο που μελετάται καθώς και το θεραπευτικό πρωτόκολλο που λαμβάνει ο ασθενής<sup>49</sup>. Ο παγκόσμιος επιπολασμός των IFDs σε παιδιά με νεοπλασία εκτιμάται στο 5.9%<sup>9</sup>, κυμαινόμενος σε διάφορες μελέτες από 2-21%<sup>49</sup>. Ειδικά σε παιδιά με οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) είναι ιδιαίτερα αυξημένος αγγίζοντας το ποσοστό του 23.1% και σε παιδιά που έχουν υποβληθεί σε HSCT το 16.9%<sup>9</sup>. Εκτιμάται ότι είναι συχνότερες σε μεγαλύτερα παιδιά<sup>44</sup>.

Η πρόσφατη εστίαση της βιβλιογραφίας στην παιδιατρική IFD έχει αναδείξει τα ποσοστά επιπολασμού των κύριων αιτιολογικών παραγόντων. Σε παλαιότερες μελέτες τα γένη του είδους *Candida* αποτελούσαν το κύριο αίτιο των IFDs στους παιδιατρικούς ασθενείς και το 4<sup>ο</sup> πιο κοινό αίτιο νοσοκομειακής μικροβιαμίας στην Αμερική και την Ευρώπη<sup>10</sup>. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες το κύριο αίτιο επιβεβαιωμένης ή πιθανής IFD είναι το γένος *Aspergillus*<sup>11,12</sup>, γεγονός το οποίο αναδεικνύει το συνεχώς μεταβαλλόμενο προφίλ των IFDs, καθώς και την ανάγκη επιδημιολογικής επιτήρησης.

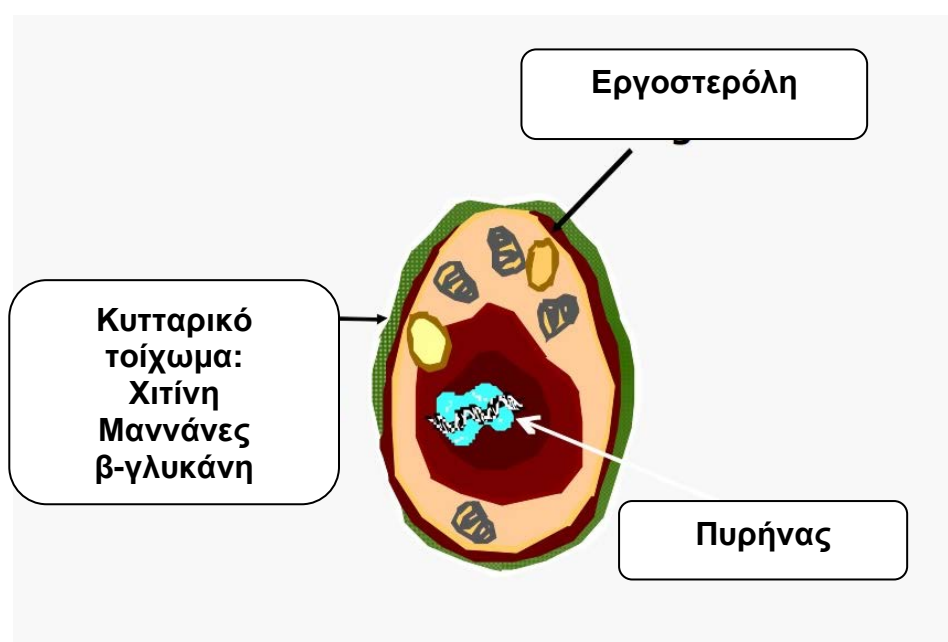
Σε αμερικάνικες μελέτες έχει υπολογιστεί ότι σε μη νεογνικούς, παιδιατρικούς ασθενείς, η διεισδυτική καντιντίαση προσθέτει μία μέση αύξηση κατά \$92 266 (95%



confidence interval, \$65058-\$119474) ανά επεισόδιο<sup>50</sup>. Παρομοίως η διεισδυτική ασπεργίλλωση αυξάνει το κόστος νοσηλείας κατά \$49309 ανά επεισόδιο<sup>51</sup>.

## 1.5. Μικροβιολογία μυκήτων

Οι μύκητες είναι ευκαρυωτικοί οργανισμοί (Εικόνα 1) ευρέως διαδεδομένοι στο περιβάλλον και τις επιφάνειες του σώματος. Κατατάσσονται σε ζυμομύκητες και υφομύκητες (νηματοειδείς μύκητες). Οι ζυμομύκητες, όπως η *Candida*, πολλαπλασιάζονται με εκβλάστηση ή διχοτόμηση. Οι υφομύκητες, όπως ο Ασπέργιλλος, σχηματίζουν δίκτυο νηματίων (υφές). Η ανάπτυξη γίνεται από το άκρο της υφής, με αποτέλεσμα την επέκτασή της. Φαίιοϋφομύκητες ονομάζονται οι υφομύκητες που περιέχουν μελανίνη στα κυτταρικά τους τοίχωμα, συνεπώς οι υφές τους φαίνονται στο οπτικό μικροσκόπιο κεχρωσμένες<sup>41</sup>.



Εικόνα 1: Η δομή των μυκήτων<sup>8</sup>

Ο πιο γνωστός μύκητας είναι η *Candida* και αποτελεί τμήμα της χλωρίδας των βλεννογόνων, ενώ συγκεκριμένα η *Candida parapsilosis* αποικίζει κυρίως το δέρμα<sup>8</sup>. Ο Ασπέργιλλος βρίσκεται επίσης σε όλες τις επιφάνειες καθώς και στον αέρα. Οι μύκητες της οικογένειας *Mucorales* βρίσκονται στο χώμα, στα φυτά, στα λαχανικά, και στα φρούτα που αποσυντίθενται<sup>14</sup>. Συμβιώνουν με τον άνθρωπο χωρίς να προκαλούν λοιμώξεις, όταν το ανοσοποιητικό του σύστημα είναι ικανό και οι επιθηλιακοί φραγμοί ακέρατοι<sup>8</sup>. Υπό συνθήκες ανοσοκαταστολής οι μύκητες εισέρχονται στον οργανισμό από διαφορετικές πύλες εισόδου, όπου εγκαθίστανται, πολλαπλασιάζονται και διασπείρονται σε απομακρυσμένες περιοχές.

Το ανοσοποιητικό σύστημα εμπεριέχει ειδικούς διαμεμβρανικούς υποδοχείς [Pattern Recognition Receptors (PPR)], για παράδειγμα τις δεκτίνες και τους Toll Like Receptors (TLR), οι οποίοι αναγνωρίζουν συστατικά του τοιχώματος των μυκήτων [Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMP)], όπως η χιτίνη και η β-1,3-γλυκάνες. Η ανίχνευση των PAMP από τους PPR ενεργοποιεί την ανοσιακή απόκριση, η οποία περιλαμβάνει τη φαγοκυττάρωση και την παραγωγή κυτταροκινών και χημειοκινών, με αποτέλεσμα την ισχυρή φλεγμονώδη απόκριση<sup>7</sup>. Λόγω της ανοσοκαταστολής των παιδιών με νεοπλασία, αλλά και της ικανότητας των μυκήτων, να τροποποιούν τα μόρια επιφανείας του τοιχώματος τους<sup>7</sup>, οι κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να είναι νωθρές και να ποικίλουν ανάλογα με το μύκητα<sup>13</sup>. Πολυμορφισμοί στα γονίδια των PPR έχουν συσχετιστεί με αυξημένη ευαισθησία σε μυκητιασικές λοιμώξεις (διηθητική καντιντίαση, ασπεργίλλωση και φαιοϋφομόκωση<sup>33,39</sup>) και μπορεί να εξηγεί γιατί ασθενείς με τους ίδιους προδιαθεσικούς παράγοντες δεν εμφανίζουν όλοι IFD<sup>38</sup>.

## **1.6. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση IFD σε παιδιά με νεοπλασία**

Ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για IFD είναι η ουδετεροπενία με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων  $< 100/\mu\text{L}$  για περισσότερες από 10-15 μέρες, που σχετίζεται με διεισδυτική ασπεργίλλωση (IA). Επίσης, ο αριθμός των μονοκυττάρων  $< 100/\mu\text{L}$  κατά τη διάρκεια της εμπύρετης ουδετεροπενίας και η υψηλή δόση κορτικοστεροειδών ( $>1 \text{ mg/kg}$  πρεδνιζολόνης /ημέρα για περισσότερο από μία εβδομάδα) είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση IFD<sup>21</sup>.

Πολύ σημαντική είναι η πρωτοπαθής νόσος, με την ΟΜΛ να σχετίζεται με εμφάνιση IFD σε ποσοστό 3.7-28%, καθώς τα κύτταρα της μυελικής σειράς είναι κρίσιμα για την αναστολή του πολλαπλασιασμού των μυκήτων και η ουδετεροπενία είναι πιο επίμονη κατά τη θεραπεία, σε σχέση με άλλα νεοπλάσματα<sup>22</sup>. Η υποτροπιάζουσα Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΟΛΛ) και η HSCT θέτουν τα παιδιά και εφήβους  $< 18$  ετών σε υψηλό κίνδυνο για IFD<sup>2</sup>.

Η προηγηθείσα και επί μακρόν χορήγηση ευρέως φάσματος αντιβιοτικών είναι υψηλός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη IFD<sup>25</sup>. Τέλος ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση διηθητικών μυκητιάσεων είναι η χορήγηση παρεντερικής διατροφής, η αζωθαιμία, η βλεννογονίτιδα και η παραμονή σε ΜΕΘ<sup>19</sup>.

## **1.7. Αντιμυκητιακή προφύλαξη**

Υπάρχουν ισχυρές συστάσεις για τη χορήγηση προφυλακτικής αντιμυκητιακής αγωγής σε παιδιά α) με AML, β) υποτροπιάζουσα ή υψηλού ρίσκου ALL, γ) σε παιδιά που υποβάλλονται σε HSCT μέχρι τη φάση ανοσολογικής αποκατάστασης, και δ) σε αυξημένη ανοσοκατασταλτική θεραπεία στα πλαίσια της νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD), όπως για παράδειγμα δόσης  $\geq 0.3 \text{ mg/kg}$  /ημέρα ισοδύναμο

πρεδνιζόνης, ή χορήγηση αντιφλεγμονωδών αντισωμάτων. Οι παραπάνω καταστάσεις σχετίζονται με  $\geq 10\%$  κίνδυνο εμφάνισης IFD. Η χορηγούμενη προφύλαξη πρέπει να λαμβάνει υπόψιν την τοπική επιδημιολογία<sup>2</sup>. Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες οδηγίες παρά μόνο συστάσεις λόγω της έλλειψης κλινικών δοκιμών φάσης III στα παιδιά. Για παιδιά < 13 ετών συστήνεται η προφύλαξη με εχινοκανδίνη, βορικοναζόλη ή ιτρακοναζόλη<sup>40</sup>. Υπάρχουν ισχυρές συστάσεις για τη χρήση φλουκοναζόλης σε μία δόση ημερησίως των 8–12 mg/kg μέγιστη δόση 400 mg) ενδοφλέβια ή από του στόματος, (ή μिकाφουγκίνης<sup>44</sup>), εκτός από την περίοδο πριν και μετά την εγκατάσταση του μυελού των οστών (pre- και post-engraftment phase) σε λήπτες αλλογενών αιμοποιητικών μοσχευμάτων, όπου κυριαρχούν οι λοιμώξεις από νηματοειδείς μύκητες όπως ο Ασπέργιλλος<sup>2142</sup>. Επίσης, σύμφωνα με οδηγίες σε παιδιά άνω των 13 ετών συστήνεται η ποσακοναζόλη ως προφύλαξη<sup>2</sup>. Παιδιά και έφηβοι με ΟΜΛ, όσοι έχουν υποβληθεί σε HSCT, και όσοι λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία για GVHD, συστήνεται να λαμβάνουν προφύλαξη δραστική έναντι νηματοειδών μυκήτων. Ισχυρές συστάσεις υπάρχουν για τη βορικοναζόλη σε αυτές τις περιπτώσεις, ενώ δε συστήνεται η προφύλαξη με λιποσωμακή αμφοτερικίνη Β.

## 1.8 Αιτιολογικοί παράγοντες IFD

### A. Καντιντίαση

Οι μύκητες του γένους *Candida* ανήκουν στους ζυμομύκητες (yeasts), οι οποίοι επιβιώνουν ως ελεύθερα κύτταρα ή μπορεί να αναπτύξουν ένα εξωκυττάριο πλέγμα, στο οποίο προσκολλώνται και σχηματίζουν μία πολύ οργανωμένη κοινότητα μικροβιακών κυττάρων<sup>15</sup>. Αποικίζουν το δέρμα, το γαστρεντερικό σωλήνα και τον κόλπο χωρίς να προκαλούν λοιμώξεις. Η καντιντίαση είναι η λοίμωξη που προκαλείται από την υπερανάπτυξη των μυκήτων αυτών<sup>15</sup> και περιλαμβάνει τη δερματική, βλεννογονική και εν τω βάθει λοίμωξη<sup>16</sup>.

Οι περισσότεροι, αν όχι όλοι οι παιδιατρικοί ασθενείς με νεοπλασία, αναπτύσσουν στοματική καντιντίαση στα πλαίσια της ανοσοκαταστολής. Το αποτέλεσμα είναι το στοματικό άλγος, η ξηρότητα των βλεννογόνων, απώλεια της γεύσης και αποστροφή στη λήψη τροφής, με δευτερογενής επιπλοκές<sup>15</sup>.

Η διεισδυτική καντιντίαση περιλαμβάνει την καντινταιμία, τη μυκηταιμία με διασπορά σε απομακρυσμένα όργανα και την οξεία και χρόνια ηπατοσπληνική καντιντίαση. Οι ζυμομύκητες εισέρχονται στο αίμα μετά από διάσπαση του γαστρεντερικού βλεννογόνου στους ουδετεροπενικούς ασθενείς, ή μέσω ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα (ΚΦΚ)<sup>13</sup>. Τα χέρια των υγειονομικών αποτελούν ένα σημαντικό φορέα των νοσοκομειακών λοιμώξεων από *Candida parapsilosis*, η οποία επίσης αναπτύσσεται μέσα στα διαλύματα παρεντερικής σίτισης, αυξάνοντας περαιτέρω τον κίνδυνο λοίμωξης<sup>16</sup>.

Η καντινταιμία είναι μία από τις πιο συχνές ιατρογενείς λοιμώξεις στα πλαίσια τοποθέτησης ΚΦΚ (40-50% των επεισοδίων καντινταιμίας<sup>19</sup>), με κύριο αιτιολογικό παράγοντα την *Candida albicans* στους ενήλικες και στα παιδιά, ενώ την τελευταία δεκαετία έχει παρατηρηθεί αύξηση των περιστατικών της καντινταιμίας από τα είδη *Candida parapsilosis* και *Candida glabrata*<sup>18</sup>. Παρεμφερείς μελέτες αναδεικνύουν την *Candida parapsilosis* ως πρώτο αιτιολογικό παράγοντα της καντινταιμίας στα παιδιά με νεοπλασία<sup>9,12</sup>.

### **(i) Διάγνωση διεισδυτικής καντιντίαςης (IC)**

Η διάγνωση της καντινταιμίας γίνεται με την καλλιέργεια αίματος. Το αίμα πρέπει να λαμβάνεται και από τον ΚΦΚ αλλά και από περιφερική φλέβα<sup>19</sup>.

Η αιμοκαλλιέργεια χρειάζεται > 48 ώρες για να θετικοποιηθεί<sup>17</sup>. Η τυποποιημένη PCR μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ταχύτερη ανίχνευση των στελεχών κάντιντα στον ορό, το πλάσμα ή σε ολικό αίμα, σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια EORTC/ MSGERC. Η ανίχνευση της β-D- γλυκάνης στον ορό του αίματος αποτελεί μυκητολογικό κριτήριο πιθανής διεισδυτικής καντιντίαςης (και όχι ασπεργίλλωσης), αλλά δε συνιστάται λόγω της πτωχής προγνωστικής αξίας (17-49%)<sup>2</sup>.

Η αιματογενής διασπορά της *Candida* μπορεί να αφορά όλα τα όργανα, όπως το ήπαρ, το σπλήνα, τους οφθαλμούς, το γαστρεντερικό σύστημα και το ΚΝΣ. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει την αιφνίδια έναρξη πυρετού, περιστασιακά με ρίγος, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, υπόταση κατά τη θεραπεία με ευρέως φάσματος αντιβιοτικά, πολυμυαλγία και αζωθαιμία. Μπορεί η αρχική εικόνα να είναι ασυμπτωματική λόγω της λήψης κορτικοστεροειδών. Στο 10% των περιπτώσεων παρατηρούνται ροζ-μωβ ανώδυνα, υποδόρια οζίδια οπουδήποτε στο σώμα, τα οποία χρήζουν βιοψία και καλλιέργεια ιστού<sup>8</sup>.

Συναφείς οδηγίες περιλαμβάνουν οφθαλμολογική εξέταση για όλους τους ασθενείς με καντιναιμία για τον αποκλεισμό της οφθαλμικής καντιντίασης, η οποία μπορεί να προκαλέσει απώλεια της όρασης<sup>13</sup>. Οφθαλμολογική εξέταση με βυθοσκόπηση συστήνεται μετά την ανάκαμψη της βαριάς ουδετεροπενίας, γιατί οι χαρακτηριστικές βλάβες της ενδοφθαλμίτιδας μπορεί να μην είναι εμφανείς σε περιόδους βαριάς ουδετεροπενίας<sup>38</sup>.

Η ηπατοσπληνική καντιντίαση, παρά το γεγονός ότι είναι σπάνια οντότητα, παραμένει η πιο συχνή εντόπιση της διάσπαρτης καντιντίασης. Παρατηρείται κυρίως σε αιματολογικούς ασθενείς με παρατεταμένη ουδετεροπενία<sup>18</sup>. Η αιμοκαλλιέργεια είναι αρνητική και η διάγνωση είναι κυρίως ακτινολογική, με εστιακές χαρακτηριστικές αλλοιώσεις στο ήπαρ και το σπλήνα<sup>13</sup>. Η τυπική κλινική εικόνα περιλαμβάνει το παρατεινόμενο εμπύρετο παρά την ανάκαμψη του αριθμού των ουδετερόφιλων<sup>13</sup>.

Υπάρχει ισχυρή σύσταση από την ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) και την ECMM (European Confederation of Medical Mycology) για τη χρήση της PCR σε υλικό βιοψίας ή αναρρόφησης δια βελόνης για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της διεισδυτικής καντιντίασης<sup>2</sup>.

### **(iii) Αντοχή σε αντιμυκητιασικά φάρμακα**

Η αντίσταση στα αντιμυκητιασικά φάρμακα μπορεί να είναι ενδογενής ή επίκτητη. Η ενδογενής αντοχή οφείλεται σε δομικά χαρακτηριστικά του μύκητα, για παράδειγμα η αντοχή της *Candida krusei* (*Pichia kudriavzevii*), *Candida glabrata* και την αναδυόμενη *Candida auris* στη φλουконаζόλη<sup>15</sup>.

Η επίκτητη αντοχή οφείλεται συνήθως στην παρατεταμένη αντιμυκητιασική θεραπεία και είναι απότοκος γονιδιακών μεταλλάξεων. Συχνά η επίκτητη αντοχή υποστρέφει με τη διακοπή της θεραπείας. Η αντοχή εξαρτάται από τη γεωγραφική περιοχή, για παράδειγμα τα υψηλά ποσοστά αντοχής στη φλουконаζόλη στην Ευρώπη<sup>15</sup>.

### **(iii) Εμπειρική αγωγή**

Η εμπειρική αντιμετώπιση της διεισδυτικής καντιντίασης περιλαμβάνει άμεση έναρξη με εχινοκανδίνες ή λιποσωματική αμφοτερικίνη Β<sup>2</sup>. Η Ιτρακοναζόλη, η βορικοναζόλη και η μिकाφουγκίνη δεν έχουν πάρει έγκριση για εμπειρική θεραπεία<sup>22</sup>. Παρά το γεγονός αυτό μία μελέτη σε παιδιατρικό πληθυσμό με διεισδυτική καντιντιντίαση έδειξε ότι η μिकाφουγκίνη και η αμφοτερικίνη Β έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα (72.9% και 76% αντίστοιχα)<sup>22</sup>. Πρέπει να γίνεται τυποποίηση του στελέχους και των αντοχών του και να αφαιρείται ο ΚΦΚ ή άλλες προσθετικές συσκευές.

## **B. Ασπεργίλλωση**

Ο Ασπεργίλλος είναι ευρέως διαδεδομένος, σε εσωτερικούς και εξωτερικούς χώρους, νηματοειδής μύκητας (υφομύκητας)<sup>23</sup>. Τα κονίδια εισέρχονται από τη μύτη στους παραρρινίους κόλπους και τελικά καταλήγουν στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, που αποτελεί και την κύρια πύλη εισόδου<sup>8</sup>. Η έναρξη της λοίμωξης ξεκινά με την εκβλάστηση των υφών (νηματίων) από τα κονίδια, οι οποίες εισβάλλουν στους ιστούς.

Το πιο συχνό αίτιο λοίμωξης είναι ο *Aspergillus fumigatus*<sup>10,26,27</sup>, αλλά υπάρχουν γεωγραφικές περιοχές με υψηλό επιπολασμό σε *A. Flavus*<sup>28</sup>, ενώ περιστατικά λοιμώξεων έχουν καταγραφεί και από *A. niger* και *A. terreus*.

Η διεισδυτική ασπεργίλλωση (ΙΑ) είναι ένας σημαντικός παράγοντας νοσηρότητας και θνητότητας σε άτομα με παρατεταμένη ουδετεροπενία και σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση (45% θνητότητα)<sup>23</sup>.

Η πιο κοινή θέση λοίμωξης είναι το πνευμονικό παρέγχυμα, αλλά η διάσπαρτη λοίμωξη μπορεί να αφορά τον οφθαλμό, το γαστρεντερικό σύστημα, τις καρδιακές βαλβίδες, τα νεφρά, τα οστά, το δέρμα, και το ΚΝΣ ιδίως σε ανοσοκατεσταλμένα παιδιά<sup>13</sup>.

#### **(i) Διαγνωστικά κριτήρια ΙΑ<sup>24</sup>**

Επιβεβαιωμένη ΙΑ: Ιστολογική/κυτταρολογική παρουσία υφών Ασπέργιλλου σε δείγμα βιοψίας πνεύμονα ή αναρρόφησης δια βελόνης, ή θετική καλλιέργεια από στείρα θέση και κλινικο/απεικονιστικά ευρήματα συμβατά με λοίμωξη.

Πολύ πιθανή ΙΑ: Τουλάχιστον ένας προδιαθεσικός παράγοντας του ξενιστή (ουδετερόφιλα < 500/μL για > 10 μέρες, HSCT, >3 εβδομάδες χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών τις τελευταίες 60 μέρες, θεραπεία με T-ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, λευχαιμία, οξεία τάξης II GVHD με συμμετοχή του πνεύμονα, ήπατος ή κορτικοανθεκτική) και θετική μικροσκοπική εξέταση ή καλλιέργεια πτυέλων ή BAL, και τουλάχιστον 2 θετικές PCR, και θετική γαλακτομαννάνη στο BAL/εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες η χρήση της γαλακτομαννάνης και η PCR στον ορό ή το πλάσμα δε συνιστώνται<sup>6</sup>.

Πιθανή ΙΑ: Τουλάχιστον ένας προδιαθεσικός παράγοντας του ξενιστή και κλινικά κριτήρια λοίμωξης (πυκνωτική, σαφώς περιγεγραμμένη βλάβη με ή χωρίς σημείο ατόλης (halo sign), μηνίσκου (air-crescent sign) ή σχηματισμού κοιλότητας στην CT



θώρακα, τραχειοβρογχίτιδα στη βρογχοσκόπηση, ή διηθήματα που σχετίζονται με συμπτώματα ή σημεία (πλευροδυνία, αιμόπτυση).

### **(ii) Αντοχή σε αντιμυκητιασικά φάρμακα**

Ο *A. flavus* είναι το δεύτερο πιο κοινό είδος που ευθύνεται για ΙΑ και το κυρίαρχο είδος σε υποτροπικές περιοχές. Έχει ενδογενή αντοχή στην αμφοτερικίνη Β και υψηλή ελάχιστη ανασταλτική αντίσταση (MIC) στη βορικοναζόλη. Ο *A. nidulans* προκαλεί πιο συχνά διάσπαρτη νόσο και υπάρχουν αναφορές για ενδογενή αντίσταση στην αμφοτερικίνη Β. Ο *A. niger* παρουσιάζει υψηλές MIC στις τριαζόλες και γι' αυτό το λόγο δε συστήνονται για πρώτη γραμμής θεραπεία<sup>28</sup>.

### **(iii) Εμπειρική αγωγή**

Η διάγνωση της ΠΑ απαιτεί άμεση έναρξη εμπειρικής θεραπείας καθώς και περιβαντολογικά μέτρα, όπως φίλτρα αέρα στο δωμάτιο. Η θνητότητα χωρίς θεραπεία στους παιδιατρικούς ασθενείς προσεγγίζει το 100%, και παραμένει υψηλή παρά την εντατική θεραπεία. Η επιλογή πρώτης γραμμής σε παιδιά > 2 ετών είναι η βορικοναζόλη και η λιποσωμακή αμφοτερικίνη Β. Σε παιδιά κάτω των δύο ετών η λιποσωμακή αμφοτερικίνη Β είναι το φάρμακο εκλογής. Σε παιδιά άνω των δώδεκα ετών, βρέθηκε ότι έχουν καλύτερη ανταπόκριση στην βορικοναζόλη με καλύτερη επιβίωση στις 12 εβδομάδες και λιγότερες σοβαρές παρενέργειες. Η βορικοναζόλη απαιτεί έλεγχο των θεραπευτικών επιπέδων στο αίμα και η συγκέντρωση της 1-5mg/L θεωρείται επαρκής για την προφύλαξη και θεραπεία της ΠΑ<sup>24</sup>.

## **Γ. Μουκορμύκωση (MCR)**

Τα γένη της οικογένειας *Mucorales* αποτελούν ευρέως διαδεδομένους μύκητες στο έδαφος, τα φυτά, την κοπριά, λαχανικά και φρούτα σε αποσύνθεση. Είναι γνωστοί και ως φαιοϋφομύκητες, λόγω της παρουσίας μελανίνης στα τοιχώματα των υφών

και των κονιδίων. Τα σπόρια μεταφέρονται αερογενώς και εισέρχονται μέσω της ρινικής κοιλότητας και των παραρρινίων κόλπων στα κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, όπου και εκβλαστάνουν όταν ο ξενιστής είναι ανοσοκατεσταλμένος, ή μπορεί να εισέλθουν μέσω λύσης της συνέχειας του δέρματος, προσβάλλοντας τους υποδόριους ιστούς<sup>29</sup>.

Τα κύρια αίτια μουκορμύκωσης είναι τα γένη *Rhizopus spp* (39.7 %), *Lichtheimia spp* (17.5 %) και *Mucor spp* (12.7 %)<sup>10</sup> και οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της είναι κυρίως ο σακχαρώδης διαβήτης, η λήψη κορτικοστεροειδών, και η ανοσοκαταστολή.<sup>29</sup>

Η παθοφυσιολογία σχετίζεται με την παραγωγή οξειδωτικών μεταβολιτών και ντιφενσινών από το μύκητα, τα οποία καταστρέφουν τα ουδετερόφιλα και μακροφάγα του ξενιστή. Σε περίπτωση ουδετεροπενίας ο ασθενής έχει αυξημένες πιθανότητες να νοσήσει<sup>29</sup>. Η παραγωγή τοξινών από τους μύκητες, παρά τη θανάτωση των σπόρων τους, συμβάλει στην ιστική καταστροφή<sup>31</sup>.

Η επιδημιολογία ποικίλει ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή, με την Ευρώπη να παρουσιάζει επίπτωση 0.4% σε άτομα με HSCT, ενώ στην Αμερική να αναφέρεται ότι μύκητες της οικογένειας *Mucorales* προκαλούν το 8% των μυκητιασικών λοιμώξεων. Παγκοσμίως η ετήσια επίπτωση ανέρχεται στις 910.000 περιπτώσεις/έτος<sup>30</sup>.

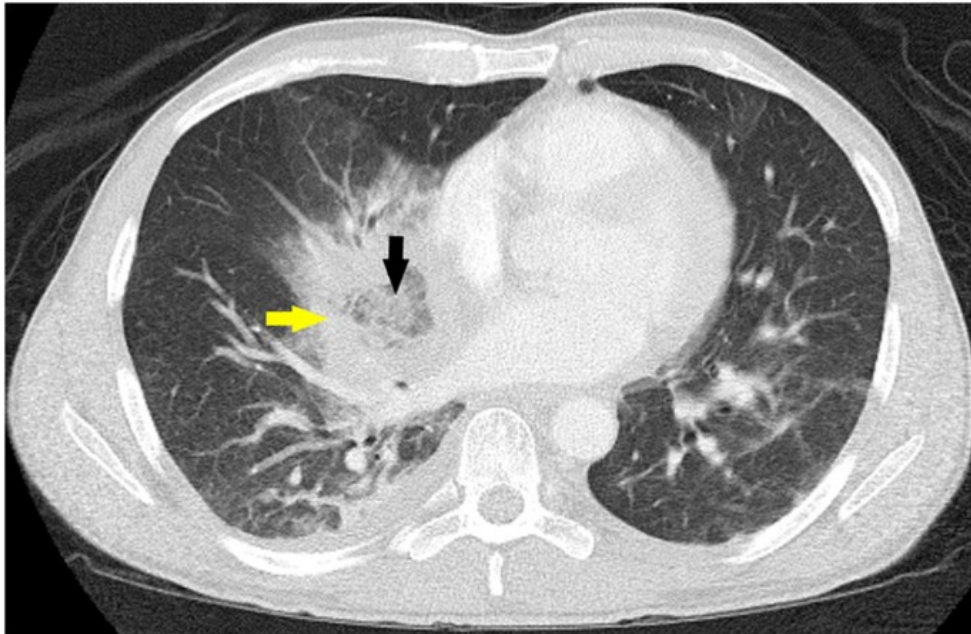
Η συνήθης εντόπιση είναι η πνευμονική στους αιματολογικούς ασθενείς, ενώ η ρινο-εγκεφαλική, η οποία είναι πιο συνηθισμένη θέση εντόπισης, παρατηρείται κυρίως σε διαβητικούς ασθενείς. Η λοίμωξη είναι αγγειο-διεισδυτική και μπορεί να γίνει αιματογενής διασπορά σε οποιοδήποτε σύστημα και όργανο<sup>30</sup>.

### **(i) Διάγνωση**

Η ταχεία διάγνωση της MCR είναι δύσκολη, αλλά απαραίτητη, δεδομένου της ταχείας εξάπλωσης του μύκητα, που υπερβαίνει αυτήν του Ασπέργιλλου. Η καθυστέρηση της θεραπείας για περισσότερο από 5 μέρες διπλασιάζει τη θνητότητα στις 12 εβδομάδες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Η επιβεβαιωμένη διάγνωση

απαιτεί την καλλιέργεια του μύκητα από στείρες θέσεις ή την ιστοχημική ανίχνευση του. Οι εξετάσεις αυτές έχουν υψηλό ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων (55-75%), λόγω των συνθηκών καλλιέργειας ή διαχείρισης του δείγματος<sup>31</sup>.

Η λοίμωξη μπορεί να διαφοροδιαγνωστεί από την ΠΑ βάσει τον ακτινολογικών ευρημάτων στην αξονική θώρακα, όπου παρατηρείται το σημείο της ανάστροφης ατόλης (reversed halo sign) (Εικόνα 2)<sup>32</sup>. Για τη ρινο-εγκεφαλική ΜCR απαιτείται MRI, βιοψία, άμεση μικροσκόπηση και καλλιέργεια του δείγματος<sup>29</sup>.



Εικόνα 2: Το σημείο της ανάστροφης ατόλης στην ΜCR<sup>32</sup>

## (ii) Αντοχή σε αντιμυκητιασικά φάρμακα

Οι αντοχές στα αντιμυκητιασικά φάρμακα διαφέρουν ανάλογα με το είδος του μύκητα. Για παράδειγμα τα είδη *Cunninghamella spp* έχουν υψηλή MIC για την Αμφοτερικίνη Β. Ακόμα και τα πιο δραστικά φάρμακα σχετίζονται με μειωμένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα και συνιστάται συνδυασμός φαρμάκων<sup>33</sup>.

## (iii) Θεραπεία

Η έκβαση εξαρτάται από την ταχεία έναρξη αμφοτερικίνη Β και χειρουργικής εξαίρεσης με καθαρά όρια. Ο συνδυασμός λιποσωματικής αμφοτερικίνης Β μαζί με κασποφουγκίνη ή ποσακοναζόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό (οριακή σύσταση grade C).

## Δ. *Pneumocystis jirovecii* (carinii)

Ο μύκητας *Pneumocystis jirovecii* είναι μονοκυττάριος οργανισμός που δεν επιβιώνει στο περιβάλλον, λόγω της έλλειψης κυτταρικού τοιχώματος. Το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα του ανθρώπου αποτελεί τη μοναδική δεξαμενή του είδους, και η μετάδοση γίνεται αερογενώς από τον ένα ξενιστή στον άλλο μέσω στενής επαφής στον ίδιο χώρο<sup>34</sup>.

Προκαλεί την πνευμοκύστωση (PCP) σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με κεραυνοβόλο αναπνευστική ανεπάρκεια και ποσοστά θνητότητας που ανέρχονταν στο 34-62% πριν την εποχή της χημειοπροφύλαξης<sup>35</sup>.

Η κύρια γραμμή άμυνας έναντι του μύκητα είναι η T-κυτταρική ανοσία, συνεπώς ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο για PCP. Η χρήση κορτικοστεροειδών >2mg/kg, ή >20mg/ημέρα, για >14 μέρες είναι ένας ακόμα ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου<sup>36</sup>. Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των Β-κυττάρων, την

ακτινοθεραπεία κρανίου, σπονδυλικής στήλης και θώρακα, HSCT, GVHD, T-ειδική κυτταρική θεραπεία, πχ alemtuzumab, και γενικότερα τις ανοσοκατασταλτικές θεραπείες<sup>36</sup>.

Η κλινική εικόνα στα παιδιά με νεοπλασία ή HSCT περιλαμβάνει οξεία συμμετοχή του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος με υποξία, έντονο βήχα κατά τη βαθιά εισπνοή, οξεία αναπνευστική δυσχέρεια απουσία αιμόπτυσης, παραγωγικού βήχα ή πλευριτικής συλλογής. Οι εξωπνευμονικές εντοπίσεις της λοίμωξης είναι σπάνιες. Αν δεν αντιμετωπιστεί οδηγεί σε αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο, ενώ με θεραπεία τα ποσοστά θνητότητας μειώνονται στο 14%, και 21% όταν υπάρχει επιπρόσθετη λοίμωξη από CMV<sup>36</sup>.

#### **(i) Διάγνωση**

Ο χρυσός κανόνας στη διάγνωση της PCP είναι η ανίχνευση του γενετικού υλικού της πνευμονοκύστης με PCR στο βρογχοπνευμονικό έκπλυμα (BAL) που λαμβάνεται κατά τη βρογχοσκόπηση, μαζί με τη μικροσκοπική εξέταση του εκπλύματος με ειδικές χρώσεις. Ενώ η μικροσκόπηση έχει χαμηλή ευαισθησία, η ευαισθησία της PCR είναι περίπου 97%<sup>36</sup>.

#### **(ii) Αντοχή σε φάρμακα**

Μεταλλάξεις στον ενζυμικό στόχο της Σουλφαμεθοξαζόλης-Τριμεθοπρίμης (SXT), η οποία αποτελεί θεραπεία εκλογής για την PCP, επιφέρουν αντίσταση στην ουσία και είναι συνήθως απότοκοι της παρατεταμένης έκθεσης στο φάρμακο που χορηγείται προφυλακτικά<sup>37</sup>

#### **(iii) Προφύλαξη**

SXT για τρεις φορές την εβδομάδα για τρεις συνεχόμενες μέρες είναι η προτιμώμενη προφύλαξη, με εναλλακτικές επιλογές την Πενταμιδίνη, Δαψόνη και το

Ατοναμونه. Η διάρκεια είναι 6 εβδομάδες μετά τη χημειοθεραπεία, ή τα κορτικοστεροειδή, 6 μήνες μετά την αλλογενή HCST και για μεγαλύτερη διάρκεια σε παρατεταμένη ανοσοκαταστολή ή GVHD<sup>36</sup>.

#### **(iv) Θεραπεία**

Η πρώτη γραμμή θεραπείας είναι η SXT 5mg/kg ενδοφλέβια αρχικά κάθε 6 με 8 ώρες και μετά από βελτίωση των ευρημάτων χορηγείται από του στόματος για συνολικά 21 μέρες.

## **1.9. Σύνοψη**

Οι IFDs αποτελούν σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας σε παιδιά και εφήβους με νεοπλασία, και σε HCST, λόγω της παρατεταμένης ανοσοκαταστολής. Η επιβεβαίωση της λοίμωξης απαιτεί απομόνωση του μύκητα ή παρατήρηση του σε υλικό βιοψίας ή αναρρόφησης δια βελόνης από στείρες θέσεις, είναι δυσχερής και αποδίδει συχνά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Η χορήγηση προφυλακτικής αγωγής είναι αναγκαία σε παιδιά με AML, υψηλού ρίσκου ή υποτροπιάζουσα ALL, στην HCST και GVHD. Η τοπική επιδημιολογία είναι βασική για την επιλογή της κατάλληλης προφυλακτικής αγωγής. Εμπειρική θεραπεία συνιστάται σε παιδιά υψηλού ρίσκου για IFD, με παρατεταμένο εμπύρετο, που δεν ανταποκρίνεται στα ευρέως φάσματος αντιβιοτικά και δε λαμβάνουν αντιμυκητιασική προφύλαξη. Σε παιδιά υπό προφύλαξη για ζυμομύκητες συνιστάται η αλλαγή σε ουσία δραστική έναντι των υφομυκήτων όταν η κλινική και απεικονιστική εικόνα συνηγορεί υπέρ IFD.

## 2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

### 2.1. Ασθενείς της μελέτης

Ο πληθυσμός της μελέτης αφορά το σύνολο των παιδιατρικών και εφήβων ασθενών, στην κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου (Πα.Γ.Ν.Η. ) Κρήτης με διάγνωση νεοπλασίας (οξεία λευχαιμία, λεμφώματα και συμπαγείς όγκοι) από την 01.01.13 μέχρι και τις 31.12.22.

### 2.2. Μέθοδοι

Αναδρομική, μονοκεντρική μελέτη επιδημιολογικής καταγραφής των διεισδυτικών μυκητιασικών λοιμώξεων. Μελετήθηκαν συνολικά 154 φάκελοι παιδιών και εφήβων της κλινικής που είχαν διαγνωστεί με νεοπλασία τη δεκαετία 2013 με 2022. Η κλινική αποτελεί κέντρο αναφοράς για παιδιά με νεοπλασία στην Κρήτη και κατά συνέπεια εξυπηρετεί όλον τον παιδιατρικό πληθυσμό του νησιού. Καταγράφηκαν όλοι οι ασθενείς για τη σύγκριση αυτών που πήραν αντιμυκητιασική προφύλαξη και αυτών που δεν έλαβαν ως προς την εμφάνιση IFD.

Η βιβλιογραφική αναζήτηση έγινε στο PubMed και περιλάμβανε άρθρα της τελευταίας πενταετίας με θέμα της IFDs σε παιδιά και εφήβους με νεοπλασία. Μόνο τα άρθρα που ήταν στην αγγλική γλώσσα μελετήθηκαν, με εξαίρεση τις οδηγίες του ΕΟΔΥ για τη διαχείριση των κρουσμάτων από *Candida auris*.

### 2.3. Παράμετροι

Έγινε καταγραφή των δημογραφικών χαρακτηριστικών: φύλο, ηλικία, σωματικό βάρος και τόπος διαμονής. Καταγράφηκε το ατομικό αναμνηστικό, το είδος της νεοπλασίας, το χημειοθεραπευτικό πρωτόκολλο που ελάμβαναν, η ενδεχόμενη θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα, αυξητικό παράγοντα των κοκκιοκυττάρων (G-CSF), ή ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη (IVIg) και άλλες συνοδές παθήσεις ή συννοσηρότητες.

Η εξαρτώμενη μεταβλητή ήταν η εμφάνιση ή όχι διεισδυτικής μυκητιασικής λοίμωξης. Καταγράφηκε επίσης η ύπαρξη, επιβεβαιωμένης με καλλιέργεια, αποικισμού από μύκητα σε μη στείρες περιοχές και το είδος και γένος του μύκητα, εκτός από την περιοχή της στοματικής κοιλότητας που είναι κοινή εντόπιση στα παιδιά που λαμβάνουν χημειοθεραπεία. Για τους ασθενείς που εμφάνισαν IFD καταγράφηκε η συνολική δόση κορτιζόνης που έλαβαν μέχρι την εμφάνιση της, ο συνολικός αριθμός αντιμικροβιακών φαρμάκων που είχαν λάβει το τελευταίο τρίμηνο, οι ημέρες νοσηλείας στην ΜΕΘ που είχαν προηγηθεί, ο αριθμός των ουδετερόφιλων και η προηγηθείσα διάρκεια ουδετεροπενίας, ο απόλυτος αριθμός των λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων κατά τη διάγνωση της IFD, η θερμοκρασία σώματος και το χρονικό διάστημα που ήταν αυξημένη, η τιμή της CRP, η αντιμυκητιασική προφύλαξη που είχε χορηγηθεί και το χρονικό διάστημα για το οποίο χορηγήθηκε, η ειδική θεραπεία που ακολούθησε για την αντιμετώπιση της λοίμωξης, η έκβαση της, και τυχών παρενέργειες που παρουσιάστηκαν από τα αντιμυκητιασικά φάρμακα. Η πιθανή ή επιβεβαιωμένη IFD ορίστηκε βάσει των αναθεωρημένων κριτηρίων της EORTC. Καταγράφηκε το είδος της IFD, ο υπεύθυνος μύκητας σε περίπτωση που αυτός ταυτοποιήθηκε, καθώς και τα κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση.

Για τους ασθενείς που δεν εκδήλωσαν IFD, καταγράφηκε ο συνολικός αριθμός αντιμικροβιακών φαρμάκων που έλαβαν κατά το διάστημα της καταγραφής, το



ναδέρ των ουδετερόφιλων και η διάρκεια που παρέμειναν σε επίπεδα βαριάς ουδετεροπενίας (<500/μL), ο χαμηλότερος απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων στο αίμα, η ύψιστη θερμοκρασία σώματος που εμφάνισαν κατά το μακρύτερο διάστημα αυξημένης θερμοκρασίας (>37.1° C), είτε συνεχόμενα, είτε σε υποτροπιάζουσα μορφή, με διάστημα φυσιολογικής θερμοκρασίας ≤ 3 μέρες. Η τιμή της μέγιστης CRP κατά την περίοδο αυτήν επίσης σημειώθηκε. Το είδος, η διάρκεια, και η χορηγούμενη δόση αντιμυκητιασικής προφύλαξης καταγράφηκε, καθώς και τυχών ανεπιθύμητες ενέργειες.

## 2.4. Στατιστική ανάλυση

Η περιγραφική στατιστική ανάλυση με ποσοστά (%) χρησιμοποιήθηκε για κατηγορικές μεταβλητές και η μέση τιμή χρησιμοποιήθηκε για τις συνεχείς μεταβλητές.

Ελέγχθηκε η κανονικότητα όλων των μεταβλητών με το Kolmogorov-Smirnov test. Ακολούθησε ανάλυση των κατηγορικών μεταβλητών με το chi-square test και το Fisher's exact test για την επίδραση των κατηγορικών μεταβλητών στην εμφάνιση της IFD. Ανάλυση των ποσοτικών μεταβλητών έγινε με το Mann-Whitney, για την εύρεση στατιστικά σημαντικών διαφοροποιήσεων στους μέσους όρους των δύο πληθυσμών, δηλαδή αυτούς που εμφάνισαν IFD και αυτούς που δεν εμφάνισαν. Οι συνεχείς μεταβλητές συγκρίθηκαν με το Wilcoxon test. Η τιμή του  $p \leq 0.05$  θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο SPSS V22.

## **2.5. Έγκριση Επιτροπής Δεοντολογίας**

Σύμφωνα με τους κανονισμούς της επιτροπής ηθικής και δεοντολογίας του νοσοκομείου, η καταγραφή των περιστατικών ήταν ανωνυμοποιημένη. Η συλλογή των δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας μόνο αριθμούς που αντιπροσώπευαν τον κάθε ασθενή σε μία τυποποιημένη φόρμα καταγραφής.

### 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 3.1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών

##### Στο σύνολο των ασθενών:

*Φύλο και ηλικία.* Μελετήθηκαν τα αρχεία 154 ασθενών με νεοπλασία, εκ των οποίων το 57% ήταν άρρενες και το 43% θήλεα.

Η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν τα 8.7 έτη. Το ένα τρίτο των ασθενών κατά τη διάγνωση της νεοπλασίας ήταν στη νηπιακή ηλικία, μεταξύ 2-5 ετών (30%), ακολουθούμενη από την παιδική ηλικία των 5- 10 ετών (24%), την όψιμη εφηβική ηλικία των 15-18 ετών (15%), τη βρεφική ηλικία < 2 ετών (12%), τη μετεφηβική ηλικία των 18-20 ετών (8%), τη μέση εφηβική ηλικία των 13-15 ετών (7%) και τέλος την πρώτη εφηβική ηλικία των 11-12 ετών (4%). Ο νεαρότερος ασθενής σε ηλικία ήταν ένα άρρεν βρέφος 32 ημερών με νευροβλάστωμα και ο μεγαλύτερος ηλικιακά ασθενής ένας νεαρός 20 ετών με οστεοσάρκωμα.

*Τόπος διαμονής.* Οι μισοί ασθενείς είχαν ως τόπο κατοικίας την πόλη του Ηρακλείου και τις γύρω ημιαστικές περιοχές. 8.9 % περίπου προερχόταν από μη αστικές περιοχές του νομού Ηρακλείου (Συνολικά 58.9 % από το νομό Ηρακλείου). Η δεύτερη σε συχνότητα προέλευση των ασθενών ήταν από το νομό Χανίων (17.4%), 8.4% από το νομό Ρεθύμνης, 5.8% από την Ιεράπετρα, 3.9% από τον Άγιο Νικόλαο, 3.2% από τη Σητεία. 2.4 % των παιδιών διαβίωναν εκτός Κρήτης.

*Κύρια και συνοδά νοσήματα.* Η πιο συχνή νεοπλασία ήταν η ALL (27%), ακολουθούμενη από τα λεμφώματα (23%), τους όγκους του ΚΝΣ (19%), τα σαρκώματα (9%), το νευροβλάστωμα [NBL (8%)], την AML (6%), τα νεοπλάσματα του

νεφρού (4%), τη CML (2%), ενώ τα υπόλοιπα νεοπλάσματα αποτελούσαν το 2% (Πίνακας 1).

**Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά πληθυσμού σχετικά με την νεοπλασία**

<b>ΑΣΘΕΝΕΙΣ #</b>	<b>154</b>
<b>ΑΡΡΕΝΕΣ</b>	<b>57%</b>
<b>ΘΗΛΕΑ</b>	<b>43%</b>
<b>ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ</b>	<b>8.7</b>
<b>B-ALL</b>	<b>27%</b>
<b>ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ</b>	<b>23%</b>
<b>ΟΓΚΟΙ ΚΝΣ</b>	<b>19%</b>
<b>ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ</b>	<b>9%</b>
<b>AML</b>	<b>6%</b>
<b>NBL</b>	<b>8%</b>
<b>ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΝΕΦΡΟΥ</b>	<b>4%</b>
<b>CML</b>	<b>2%</b>
<b>ΑΛΛΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ</b>	<b>2%</b>
<b>ΥΠΟΤΡΟΠΗ</b>	<b>13%</b>
<b>HSCT ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ</b>	<b>2.6%</b>
<b>HSCT ΑΥΤΟΛΟΓΗ</b>	<b>7%</b>
<b>ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ</b>	<b>20.1%</b>

Από το ατομικό αναμνηστικό, 17% των παιδιών είχαν χρόνιες παθήσεις του αναπνευστικού (άσθμα, επαναλαμβανόμενες βρογχίτιδες, βρογχιολίτιδες, ρινίτιδες και οξεία μέση ωτίτιδα) για τις οποίες λάμβαναν χρόνια αγωγή με εισπνεόμενα φάρμακα. Το 8% των παιδιών είχαν νοσηλευτεί σε μονάδες εντατικής νοσηλείας (MENN κυρίως και 1 στη ΜΕΘ για ΚΕΚ. 7% του πληθυσμού της μελέτης είχε χειρουργηθεί (κυρίως αδενοειδεκτομή). 6% των παιδιών είχαν περάσει σοβαρές λοιμώξεις (πνευμονία κυρίως). 5% είχαν αλλεργικές εκδηλώσεις(δερματικές κυρίως) και 3% είχαν γενετικά σύνδρομα (Down, NF1, West, Kartagener και NF1).

### 3.2. Επίπτωση των IFDs

Η μέση αδρή επίπτωση υπολογίζεται στο 8.0% (12/154).

Συγκεκριμένα, 15 IFDs καταγράφηκαν σε 12 ασθενείς, εκ των οποίων οι 7 ήταν επιβεβαιωμένες, μία ήταν πολύ πιθανή (probable) και οι άλλες 7 ήταν πιθανές (possible). Ένας ασθενής παρουσίασε 3 IFDs και ένας άλλος παρουσίασε δύο IFDs. Ένας ασθενής υποτροπίασε. Το 80% των IFDs (12/15) ήταν λοιμώξεις εκ διαφυγής (breakthrough). Η επίπτωση την τελευταία πενταετία έχει αυξηθεί κατά 185%, καθώς την πενταετία 2013-2017 ήταν στο 3.5% των παιδιών με νεοπλασία, ενώ την πενταετία 2018-2022 η επίπτωση ήταν στο 10% των παιδιών.

### 3.3. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με IFD

Το 58% των ασθενών με IFD (7/12) ήταν άρρενες και το 42% θήλεα (5/12).

Η μέση ηλικία διάγνωσης της IFD ήταν τα 9.8 έτη. 50% ήταν >12 ετών, 25% ήταν < 3 ετών και 25% ήταν 4.5-8 ετών (Γράφημα 1). Η μικρότερη ηλικία εμφάνισης IFD ήταν 7 μηνών και η μεγαλύτερη 19 ετών.

Η συνηθέστερη IFD ήταν η πιθανή πνευμονική ασπεργίλλωση (53%), και δεύτερη η μυκηταιμία (38%) (Γράφημα 2). Αναλυτικότερα οι IFDs ήταν οι εξής:

Επτά (7) πιθανές πνευμονικές ασπεργιλλώσεις και μία (1) πολύ πιθανή πνευμονική ασπεργίλλωση με θετική καλλιέργεια και θετική PCR στο BAL για *Aspergillus spp* (53%)

Πέντε (5) τεκμηριωμένες με καλλιέργεια αίματος μυκηταιμίες (33%)

Μία (1) υποδόρια λοίμωξη επιβεβαιωμένη με καλλιέργεια ιστού (7%)

Μία (1) PCP τεκμηριωμένη με 3 θετικά δείγματα με PCR στο BAL (7%)

Από τους 12 ασθενείς που εμφάνισαν IFD οι 7 είχαν AML (58%), ένας ασθενής είχε B-ALL, ένας είχε λέμφωμα Hodgkin (HL), ένας είχε σάρκωμα Ewing (ES), ένας είχε επενδύωμα (EPN) και ένας αναπλαστικό μυελοβλάστωμα (A.MB) (γράφημα 3).

Είναι αξιοσημείωτο ότι από τα 10 συνολικά περιστατικά ΟΜΛ της μελέτης, οι 7 εμφάνισαν IFD (70%). Συνολικά από τους 39 ασθενείς με ΟΛΛ, ένας μόνο εμφάνισε IFD (2.6%), και ήταν ο μόνος που είχε λάβει προφύλαξη κατά τους κύκλους της χημειοθεραπείας με L-AmB. Οι υπόλοιποι 38 ασθενείς είχαν λάβει μικαφουγκίνη ως αντιμυκητιασική προφύλαξη. Τα παιδιά με ΟΜΛ έλαβαν προφύλαξη κυρίως με μικαφουγκίνη στο 80% των περιστατικών ή και L-AmB, και κατόπιν φλουκοναζόλη στο 50%, ποσακοναζόλη στο 30% και βορικοναζόλη στο 20%. Είναι χαρακτηριστικό ότι 3/12 ασθενείς είχαν εμφανίσει υποτροπή της πρωτοπαθούς νόσου.

*Θεραπευτικά πρωτόκολλα.* Το 69% των περιστατικών είχαν λάβει το θεραπευτικό πρωτόκολλο AML-BFM, ενώ 2 είχαν λάβει αλλογενή HSCT, και ένας ασθενής είχε υποβληθεί σε αυτόλογη HSCT.

Ένας ασθενής είχε παρουσιάσει νόσο GVHD και λάμβανε κορτιζόνη μαζί με ruxolitinib πριν εμφανίσει PCP. Συνολικά 2 ασθενείς από τους 12 λαμβάνανε μονοκλωνικά αντισώματα (ο δεύτερος λάμβανε gemtuzumab-ozogamicin πριν την εμφάνιση πιθανής πνευμονικής ασπεργίλλωσης και απεβίωσε).

4/12 ασθενείς δεν είχαν λάβει καθόλου κορτιζόνη, 6 ασθενείς είχαν λάβει χαμηλές δόσεις κορτιζόνης (37.5 mg-487.5 mg ισοδύναμα πρεδνιζόνης), και δύο είχαν λάβει υψηλές δόσεις (1470 και 7725mg).

Ο μέσος αριθμός αντιβιοτικών ευρέως φάσματος που είχε λάβει κάθε ασθενής το τελευταίο τρίμηνο πριν τη εμφάνιση της IFD ήταν 7 (από 2 έως 17 διαφορετικά σκευάσματα), 7 /12 ασθενείς είχαν λάβει ακυκλοβίρη και 5/12 είχαν λάβει αντι-πρωτοζωικά φάρμακα (pentamidine/atovaquone).

*Νοσηλεία σε ΜΕΘ:* Το 33% (4/12) των ασθενών είχαν νοσηλευτεί σε ΜΕΘ πριν την εμφάνιση της IFD με μέση διάρκεια νοσηλείας 27 μέρες (από 17 ως 32 μέρες).

*Εργαστηριακά ευρήματα:* Κατά τη διάρκεια της εμφάνισης των IFDs, τρεις ασθενείς είχαν > 500 WBC (600-2300/  $\mu$ L). Ο ασθενής που νόσησε από PCP είχε τις τελευταίες 22 μέρες χαμηλά λεμφοκύτταρα (400/ $\mu$ L), ενώ τα ουδετερόφιλα ήταν 2300/  $\mu$ L και τα μονοκύτταρα 1600/ $\mu$ L. Όλοι οι ασθενείς, εκτός από δύο, είχαν απόλυτο αριθμό

μονοκυττάρων ίσο με μηδέν και τα λεμφοκύτταρα ήταν σε όλα τα περιστατικά, εκτός από δύο, από μηδέν έως 200/μL.

Η μέση τιμή της CRP ήταν 9.7 mg/dL με εύρος από 0.33 έως 18.38 mg/dL. Η υψηλότερη θερμοκρασία σώματος είχε μέση τιμή 38.9° C, με εύρος από 37,3 ως 40° C και είχε μέση διάρκεια 13 μέρες, με εύρος τιμών από 2 ως 61 μέρες.

Δύο παιδιά με πιθανή πνευμονική ασπεργίλλωση και ΟΜΛ (M5 κατά FAB) απεβίωσαν (από το σύνολο των 12 παιδιών), το ένα πιθανότατα από την πρωτοπαθή νόσο, καθώς η νόσος ήταν ανθεκτική στη χημειοθεραπεία και είχε εντόπιση και στον πνεύμονα.

### 3.4. Μικροβιολογικά δεδομένα

Το πιο συχνό παθογόνο που εμπλεκόταν στις IFD που καταγράφηκαν ήταν ο Ασπέργιλλος(53%). Σε όλες τις περιπτώσεις η λοίμωξη αφορούσε το πνευμονικό παρέγχυμα και ήταν όλες σχεδόν πιθανές πνευμονικές ασπεργιλώσεις (Π.Α). Στο 25% των περιπτώσεων (2/8) δε λάμβαναν αντιμυκητιακή προφύλαξη τις τελευταίες επτά μέρες πριν την έναρξη των συμπτωμάτων. Στο 25% των περιπτώσεων οι ασθενείς λαμβάνανε μикаφουγκίνη, το 25% λάμβανε λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β (L-AmB), στο 12.5% (1/8) χορηγήθηκε κασποφουγκίνη, και στο 12.5% (1/8) φλουконаζόλη.

Όλοι σχεδόν οι ασθενείς (7/8) αντιμετωπίστηκαν για την Π.Α. αρχικά με συνδυασμό L-AmB και βορικοναζόλης για μέσο όρο 19 ημερών (από 11 ως 31 μέρες), και κατόπιν λάβανε δισκία βορικοναζόλης μέχρι τη συμπλήρωση τρίμηνης αγωγής. Στο 72% των περιπτώσεων (5/7) επήλθε ίαση με βελτίωση των κλινικο-εργαστηριακών ευρημάτων ή και αρνητική PCR και γαλακτομαννάνη στο BAL. Δύο ασθενείς απεβίωσαν (28%), ο ένας μετά από σταδιακή επιδείνωση εντός 28 ημερών, και ο άλλος 51 μέρες μετά την έναρξη της αγωγής, σε μονάδα HSCT. Και οι δύο ασθενείς απεβίωσαν στην Αθήνα. Ένας ασθενής έλαβε μονοθεραπεία ισαβουκοναζόλης για 48 μέρες και ιάθηκε.

Το δεύτερο σε συχνότητα παθογόνο ήταν η *Candida parapsilosis* (29%) με κύρια εντόπιση στο αίμα (καντινταιμία), ενώ σε μία περίπτωση απομονώθηκε μαζί με *Candida paratropicalis* (6% των IFDs, 1/16 περιστατικά ) σε καλλιέργεια ιστού από εν τω βάθει οζίδιο που εντοπιζόταν στη μηροβουβωνική περιοχή. Σε μία μόνο περίπτωση απομονώθηκε *Candida albicans* από το αίμα (6%) και σε ένα περιστατικό απομονώθηκε *Exorhiala dermatitidis* (6%) (Γράφημα 4).

Σε όλες τις περιπτώσεις μυκηταιμίας από *Candida parapsilosis*, οι ασθενείς λαμβάνανε αντιμυκητική προφύλαξη με μिकाφουγκίνη. Ο ασθενής που είχε μυκηταιμία από *Candida albicans* δε λάμβανε προφύλαξη, ενώ στην περίπτωση της *Exorhiala dermatitidis* η προφύλαξη γινόταν με βορικοναζόλη. Η θεραπεία ήταν αποτελεσματική με αρνητικοποίηση των καλλιεργειών αίματος μετά από χορήγηση είτε L-AmB ως μονοθεραπεία για την *Candida albicans* , είτε μετά από συνδυασμό βορικοναζόλης και L-AmB, ή συνδυασμό φλουκοναζόλης και L-AmB. Για την *Exorhiala dermatitidis* χορηγήθηκε μονοθεραπεία με βορικοναζόλη. Ένα περιστατικό το οποίο λάμβανε μόνο L-AmB, είχε θετική καλλιέργεια στις 22 μέρες μετά από συνεχή αγωγή, οπότε αφαιρέθηκε ο ΚΦΚ, χορηγήθηκε L-AmB για άλλες 15 μέρες, και συνέχισε με φλουκοναζόλη για άλλες 20 μέρες. Στις 4/6 περιπτώσεις με μυκηταιμία αφαιρέθηκε ο ΚΦΚ.

Ο ασθενής που εμφάνισε PCP ήταν ο μεγαλύτερος ηλικιακά του πληθυσμού που νόσησε από IFD (19 ετών) και βρισκόταν σε προφύλαξη με pentamidine μηνιαία. Έλαβε Trimethoprim/sulfamethoxazole 350mg x4 για τέσσερις μέρες και κατόπιν primaquine 30mg x 1 για άλλες 28 μέρες και ιάθηκε. Ο ίδιος ασθενής είχε άλλες δύο IFD που είχαν προηγηθεί. Η πρώτη ήταν εν τω βάθει μυκητίαση στη μηροβουβωνική περιοχή, με εκτεταμένη κυτταρίτιδα, ενώ ήταν υπό προφύλαξη με L-AmB 150 mg x1. Στην περίπτωση αυτή έλαβε posaconazole 200mg x 4 για 44 μέρες και ιάθηκε. Η δεύτερη IFD ήταν πιθανή Π.Α.



### 3.5. Κλινικά χαρακτηριστικά των IFDs

Η κλινική εικόνα της Π.Α. περιλάμβανε πυρετό που δεν ανταποκρινόταν στα αντιβιοτικά. Η μέση θερμοκρασία ήταν 39.1° C (από 38.1 ως 39.8° C) και η μέση διάρκεια του πυρετού ήταν 17 μέρες (από 5 ως 17 μέρες). Σε όλες τις περιπτώσεις ο πυρετός ήταν συνεχής με ανταπόκριση στα αντιπυρετικά, εκτός από ένα περιστατικό που δεν υποχωρούσε (ο ασθενής αυτός απεβίωσε), και σε ένα άλλο που ήταν διαλείπων. Στις μισές περιπτώσεις (4/8) ο βήχας ήταν ήπιος και ξηρός, σε ένα περιστατικό υπήρχε αιμόπτυση (1/8), 1 ασθενής ήταν διασωληνομένος στη ΜΕΘ (1/8), και 2 ασθενείς δεν είχαν βήχα. Στο 25% (2/8) υπήρχε δύσπνοια, ταχύπνοια και χαμηλός κορεσμός οξυγόνου στο αίμα. Στο 37% (3/8) υπήρχε άλγος, το οποίο εντοπιζόταν στην ωμοπλάτη (σε δύο περιστατικά), και στον τράχηλο και στην πλάγια κοιλιακή χώρα (σε ένα περιστατικό). Εντοπισμένη μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος υπήρχε στο 37% και εντοπισμένοι μη μουσικοί ήχοι στο 50%. Ένα περιστατικό είχε φυσιολογικούς αναπνευστικούς ήχους. Στο 37% των περιστατικών υπήρχαν εκδηλώσεις από το δέρμα, οι οποίες περιλάμβαναν κηλιδώδες ή κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα ή ερύθημα σε παλάμες και πέλματα. Στην αξονική τομογραφία (CT) θώρακος 5/8 ασθενείς (62%) είχαν μία ή περισσότερες οζώδεις ή στρογγυλές βλάβες με εικόνα θολής υάλου πέριξ αυτών. Στο 25% (2/8) υπήρχε το σημείο του μηνίσκου. Σε έναν ασθενή υπήρχε ολική ατελεκτασία του πνεύμονα και σε έναν άλλο υπήρχαν κυψελιδικά διηθήματα με ακτινοσκοιερές περιοχές και πλευριτική συλλογή.

Το μόνο κοινό χαρακτηριστικό της μυκηταιμίας ήταν ο πυρετός, με μέση θερμοκρασία 38.8° C (38.1-39.6° C) και διάρκεια 10 μέρες (2-15 μέρες).

Ο ασθενής που νόσησε από PCP εμφάνισε πυρετό με μέγιστη θερμοκρασία 38.8° C, για πέντε μέρες συνεχόμενα. Είχε ήπιο βήχα και ταχύπνοια, ορθόπνοια και μειωμένο κορεσμό οξυγόνου στο αίμα. Από τα ακροαστικά ευρήματα είχε παχείς μη

μουσικούς ήχους σε όλα τα πνευμονικά πεδία αμφοτερόπλευρα και μειωμένο αναπνευστικό ψιθύρισμα στις βάσεις των πνευμόνων. Η CT θώρακος ανέδειξε διάσπαρτες αμφοτερόπλευρες οζώδεις πυκνώσεις με εικόνα θολής υάλου πέριξ αυτών και κάποιες είχαν αγγειακή σύνδεση. Ο ασθενής έκανε καρδιοαναπνευστική ανακοπή και εισήχθη στη ΜΕΘ.

Η κλινική εικόνα της κυτταρίτιδας από *Candida parapsilosis* και *C. paratropicalis* ξεκίνησε αρχικά ως ένα επώδυνο σκληρό μόρφωμα στη μηροβουβωνική περιοχή. Το υπερηχογράφημα ανέδειξε εκτεταμένη κυτταρίτιδα με υγρική διαπότιση του υποδόριου λίπους και υποηχογενή πάχυνση της δερμίδας. Η μέγιστη θερμοκρασία σώματος ήταν 37.3° C και διήρκησε δύο μέρες.

### 3.6. Παράγοντες κινδύνου

Οι IFDs είχαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη νοσηλεία στη ΜΕΘ για περισσότερες από 7 μέρες ( $p=0.017$ ), με τη χορήγηση > 7 διαφορετικών αντιμικροβιακών σκευασμάτων ( $p=0.010$ ), με διάρκεια βαριάς ουδετεροπενίας για > 44 μέρες ( $p=0.011$ ), με πυρετό ύψους >38.8° C ( $p=0.01$ ) διάρκειας πάνω από δέκα μέρες, και με CRP > 10mg/dL ( $p=0.01$ ) (Πίνακες 2,3,4).

Στη συνέχεια μελετήθηκε η συσχέτιση μεταξύ διαφόρων κλινικών εργαστηριακών μεταβλητών στον εξεταζόμενο πληθυσμό. Βρέθηκε ότι οι ισχυρότερες συσχετίσεις ήταν ο αριθμός των ουδετερόφιλων μαζί με τη διάρκεια της ουδετεροπενίας ( $p<0.01$ ), ο αριθμός των ουδετερόφιλων με τον αριθμό των μονοκυττάρων ( $p<0.01$ ) και ο αριθμός των ουδετερόφιλων με τον αριθμό των λεμφοκυττάρων ( $p<0.01$ ) (Πίνακας 5). Ο απόλυτος αριθμός των λεμφοκυττάρων και των μονοκυττάρων, ως ανεξάρτητοι παράγοντες, δε φάνηκε να σχετίζονται με την εμφάνιση IFD (Πίνακας 3).

Μελετήθηκε η συσχέτιση των επιβαρυντικών παραγόντων των ασθενών όπως θρομβώσεις, δομικές καρδιαγγειακές ανωμαλίες, ενδοκρινικές παθήσεις, γενετικά σύνδρομα και νεφρικές παθήσεις, όπου δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση στην εμφάνιση IFD ( $p=0.535$ ) (Πίνακες 6 και 7).

Ανάλυση έγινε για τις πιο συχνές νεοπλασίες, δηλαδή B-ALL, HL, NBL και ES, καθώς και για τα πιο συχνά θεραπευτικά πρωτόκολλα, ALLIC BFM και OEPA/COPDAC, όπου δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση στην εμφάνιση της IFD ( $p=0.594$ ) (πίνακας 8 και 9).

Ο αριθμός των υποτροπών της νόσου (Πίνακας 3) και η HSCT (Πίνακας 10) δε φάνηκε να σχετίζονται με την εμφάνιση IFD ( $p=0.898$  και  $p=0.855$  αντίστοιχα) .

Οι ασθενείς που εμφάνισαν IFD είχαν λάβει στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη μέση δόση κορτιζόνης σε σχέση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν ( $p=0.002$ )(Πίνακας 3)

Η χορήγηση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων (ruxolitinib, imatinib, rituximab, brentuximab vedotin, lenvatinib, trametinib, blinatumomab, dinatuximab, bevacizumab, gemtuzumab ozogamicin, denosumab, nilotinib, venetoclax, rembrolizumab και sorafenib) δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στην εμφάνιση της IFD ( $p=0.969$ ) (πίνακες 11 και 12 ). Αυτό φαίνεται και από το γεγονός ότι στα 157 περιστατικά 30 είχαν λάβει ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες, από τους οποίους 3 εμφάνισαν IFD, σε αντίθεση με τα 127 περιστατικά που δεν είχαν λάβει ανοσοθεραπεία εκ των οποίων οι 13 εμφάνισαν IFD.

Η αντιμυκητιασική προφύλαξη δε φαίνεται να έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης IFD στο δείγμα της μελέτης ( $p=0.237$ ) (πίνακες 13 και 14).

Η χορήγηση GCSF δε φαίνεται να έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης IFD ( $p=0.867$ ) (πίνακες 15 και 16).

Η χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης (IVIg) φαίνεται να συνδέεται με την εμφάνιση IFD. Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης IFD σε σχέση με το

αναμενόμενο συγκρίνοντας με τους ασθενείς που δεν έλαβαν IVIG (πίνακες 17 και 18).

Οι ασθενείς που έχουν αποικιστεί από μύκητες σε θέσεις άλλες από τη στοματική κοιλότητα (φάρυγγας, ουροδόχος κύστη, συσκευές παροχέτευσης και ΚΦΚ), βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για IFDs, σε σύγκριση με εκείνους που δεν έχουν αποικιστεί ( $p=0.001$ ) (πίνακες 19 και 20)

### 3.7. Μη διεισδυτικές μυκητιασικές λοιμώξεις

Το 6% των ασθενών εμφάνισε επιπολής μυκητιασικές λοιμώξεις (9/154). Συνολικά καταγράφηκαν 12 περιστατικά καθώς δύο ασθενείς είχαν από δύο εντοπίσεις. Στο 50% των περιπτώσεων απομονώθηκε *Candida albicans* και στο άλλο 50% *Candida parapsilosis*.

Το 33% (4/12) αφορούσε πιθανές ονυχομυκητιάσεις. Οι καλλιέργειες ονύχων ήταν αρνητικές στο 50% των περιπτώσεων (2/4) πιθανότατα λόγω του ότι οι ασθενείς λαμβάνανε αντιμυκητιασική προφύλαξη με φλουκοναζόλη. Το άλλο 50% (2/4) δεν έκανε καλλιέργεια και λάμβανε προφύλαξη με φλουκοναζόλη και κασποφουγκίνη αντίστοιχα.

Σε δύο από τους 12 ασθενείς η μυκητίαση εντοπίσθηκε στα γεννητικά όργανα (βάλανο και πόσθη αντίστοιχα) σε άλλους δύο διεγνώσθη μυκητιασικό παράτριμμα και σε άλλους δύο εντοπιζότανε στις μηροβουβωνικές πτυχές.

Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις η διάγνωση έγινε κλινικά και μόνο σε μία απομονώθηκε *Candida albicans* από την καλλιέργεια ξέσματος του δέρματος. Ο ασθενής αυτός δε λάμβανε αντιμυκητιασική προφύλαξη. Το 67% (4/6) των ασθενών βρίσκονταν υπό προφύλαξη με μικαφουγκίνη ενώ οι υπόλοιποι δε λαμβάνανε αντιμυκητιασική προφύλαξη.

Ένας ασθενής παρουσίασε οισοφαγίτιδα από *Candida* (8% των περιστατικών). Η πιθανή διάγνωση ήταν ξένο σώμα οισοφάγου. Μετά από γαστροσκόπηση τέθηκε η

διάγνωση της μυκητιασικής οισοφαγίτιδας. Ο ασθενής βρισκόταν υπό προφύλαξη με μικαφουγκίνη. Μετά τη διάγνωση έλαβε L-AmB 4mg/kg ημερησίως για 2 εβδομάδες και ιάθηκε.

*Candida parapsilosis* απομονώθηκε από πύον γύρω από την περιοχή της γαστροστομίας μαζί με *Pseudomonas aeruginosa* σε έναν ασθενή (8%) που βρισκόταν υπό προφύλαξη με κασποφουγκίνη. Ο ασθενής βρισκόταν σε κώμα και απεβίωσε από τη νεοπλασματική νόσο.

### **3.8. Παρενέργειες αντιμυκητιασικών φαρμάκων**

Στους 25 ασθενείς που λάβανε L-AmB, οι 4 εμφάνισαν αλλεργικές αντιδράσεις (16%). Το πιο κοινό σύμπτωμα ήταν το εξάνθημα κατά την έγχυση μέσα στα πρώτα δεκαπέντε λεπτά (3/4). Ένας ασθενής παρουσίασε αγγειοοίδημα χειλέων και προσώπου.

Στους 8 ασθενείς που λάβανε βορικοναζόλη, οι δύο εμφάνισαν παρενέργειες (25%). Αυτές περιλάμβαναν εμετό από συγχορήγηση βορικοναζόλης με Sora-K στην μία περίπτωση και οπτικές ψευδαισθήσεις στην άλλη.

## 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μελετήθηκαν αναδρομικά η επιδημιολογία, οι παράγοντες κινδύνου, η πρόληψη, η διάγνωση, η θεραπεία και η έκβαση των IFDs σε 154 ασθενείς που διαγνώστηκαν και αντιμετωπίστηκαν για νεοπλασία στη μοναδική Παιδοογκολογική Κλινική της Κρήτης κατά τη δεκαετία 2013-2022.

Η μέση αδρή επίπτωση των IFDs υπολογίζεται στο 8.0% (12/154), το οποίο συμβαδίζει με άλλες διεθνείς μελέτες<sup>11,10,11</sup>. Με βάση τα ευρήματα της μελέτης μας η πλειοψηφία των ασθενών που εκδήλωσαν IFDs έπασχαν από ΟΜΛ (58%) όπως αναφέρεται και στη διεθνή βιβλιογραφία. Σύμφωνα με αυτή η επίπτωση στους παιδιατρικούς ασθενείς κυμαίνεται στο 2%-23%<sup>49</sup>. Οι διαθέσιμες πληροφορίες για την επίπτωση και έκβαση των IFDs σε παιδιά προέρχονται κυρίως από μονοκεντρικές αναδρομικές μελέτες<sup>11</sup>.

Το 50% των IFDs αφορούσε πιθανές πνευμονικές ασπεργιλλώσεις που δεν τεκμηριώθηκαν καθώς απαιτείται βιοψία πνεύμονα σύμφωνα με τα κριτήρια της EORTC/MSG, η οποία δύσκολα διενεργείται σε παιδοογκολογικούς ασθενείς. Η πνευμονική ασπεργίλλωση είναι πολύ δύσκολο να διαγνωστεί με βεβαιότητα<sup>17</sup> και στα παιδιά είναι μία πρόκληση λόγω της επικινδυνότητας της βιοψίας του πνεύμονα<sup>45</sup>.

Το 38 % των περιστατικών ήταν μυκηταιμίες από *Candida parapsilosis* (67%), *Candida albicans* (16,5%) και *Exophiala dermatitidis* (16.5%), οι οποίες τεκμηριώθηκαν με καλλιέργεια αίματος. Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί αύξηση στην επίπτωση της καντινταιμίας από *C. parapsilosis* με κλινικές επιπτώσεις καθώς εμφανίζει μειωμένη ευαισθησία στις εχινοκανδίνες<sup>18</sup>.

Το 6% των IFDs ήταν PCP (1/16), που τεκμηριώθηκε με 3 θετικές PCR στο BAL. Ο ασθενής που νόσησε από PCP είχε όλους σχεδόν τους παράγοντες κινδύνου, όπως

λεμφοκύτταρα 400/μL<sup>36</sup> και θεραπεία με κορτικοστεροειδή και ruxolitinib<sup>46,47</sup> για GVHD.

Το 6% των IFDs ήταν κυτταρίτιδα από *Candida parapsilosis* και *Candida paratropicalis*, που τεκμηριώθηκε με καλλιέργεια και ιστοπαθολογική εξέταση βιοψίας ιστού. Η εντόπιση της *Candida* στα εν τω βάθει μαλακά μόρια είναι εξαιρετικά σπάνια. Η άτυπη κλινική εικόνα ενός ερυθρού επώδυνου οζιδιού απαιτεί άμεση διάγνωση και αντιμετώπιση για τη βέλτιστη πρόγνωση<sup>48</sup>.

Η μέση ηλικία εμφάνισης της IFD ήταν τα 9.8 έτη. Πολλαπλές μελέτες συμφωνούν ότι οι IFDs είναι πιο συχνές σε μεγαλύτερα παιδιά με κατώφλι τις ηλικίες των 7.5 και 10 ετών<sup>21</sup>.

Η επίπτωση ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ΟΜΛ, οι οποίοι αποτελούσαν το 58% των ασθενών που νόσησαν από IFD. Οι ασθενείς με ΟΜΛ θεωρούνται υψηλού ρίσκου ασθενείς και συνιστάται η χορήγηση αντιμυκητιασικής προφύλαξης<sup>2</sup>.

Το ποσοστό θνητότητας στα παιδιά που εμφάνισαν IFD ήταν 12.5% (2/16), το οποίο σε σύγκριση με άλλες μελέτες είναι χαμηλότερο<sup>10,44</sup>. Ποσοστό θνητότητας ίσο με 15.8% αναφέρεται σε παιδιά με καντινταιμία<sup>10</sup>, ενώ στην παρούσα μελέτη δεν καταγράφηκε κανένας θάνατος από καντινταιμία.

Πυρετός > 38.8° C και CRP > 10.14mg/dL είχαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την παρουσία IFD.

Η μακρά παραμονή στη ΜΕΘ, η χορήγηση ευρέως φάσματος αντιβιοτικών, και η ουδετεροπενία, είναι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη IFD<sup>38</sup>.

Παρόμοια, στην παρούσα μελέτη οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της IFD ήταν οι αυξημένες μέρες νοσηλείας στη ΜΕΘ (>7), ο υψηλός αριθμός των διαφορετικών αντιμικροβιακών σκευασμάτων (>7), η παρατεταμένη διάρκεια της ακοκκιοκυτταραιμίας (>44 μέρες) και ο αποικισμός από μύκητες σε θέσεις άλλες από τη στοματική κοιλότητα (ουροδόχος κύστη, προσθετικές συσκευές).

Ο αποικισμός από τα είδη *Candida* θεωρείται προαπαιτούμενος για την εξέλιξη σε IFD<sup>38</sup>. Η *Candida parapsilosis* είναι ο πιο συχνά απομονωμένος μύκητας στις

αιμοκαλλιέργειες και θέσεις αποικισμού στην κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων του νοσοκομείου Πα.Γ.Ν.Η.

Η παρουσία ΚΦΚ ή άλλων συσκευών παροχέτευσης θέτει τα παιδιά σε αυξημένο κίνδυνο για διεισδυτική λοίμωξη, καθώς ο σχηματισμός της βιομεμβράνης (biofilm) ξεκινάει αμέσως μετά την τοποθέτηση της συσκευής. Ο σχηματισμός βιομεμβράνης προφυλάσσει το μύκητα από τα αντιμυκητικά φάρμακα και επιτρέπει τη διασπορά των μυκήτων σε απομακρυσμένες εστίες. Για τους λόγους αυτούς είναι αναγκαία η αφαίρεση της συσκευής αν έχει αποικιστεί από μύκητα. Ένας πολύ σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας είναι το χειρουργείο κοιλίας. Επιπρόσθετα τα χέρια των επαγγελματιών υγείας είναι γνωστοί φορείς των νοσοκομειακών λοιμώξεων από το είδος αυτό. Η *Candida parapsilosis* και έχει την ικανότητα να επιβιώνει για μεγάλες περιόδους στους νοσοκομειακούς χώρους<sup>16</sup>.

Η μέθοδος διάγνωσης της καντινταιμίας είναι η καλλιέργεια αίματος αλλά έχει χαμηλή ευαισθησία (21-71%)<sup>38</sup>. Δε συνιστάται η μέτρηση της β-D-γλυκάνης στον ορό λόγω των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων<sup>6</sup>. Παρ' όλα αυτά η εξέταση έχει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία, καθιστώντας τη μυκηταιμία αδύνατη σε αρνητικό αποτέλεσμα<sup>38</sup>.

Όλοι οι ασθενείς της μελέτης που εμφάνισαν καντινταιμία από *C. parapsilosis* λαμβάνανε προφυλακτική αγωγή με μικαφουγκίνη από 10-100mg ημερησίως ανάλογα με το βάρος σώματος του παιδιού. Η *C. parapsilosis* σχετίζεται με υψηλή MIC στις εχινοκανδίνες, αλλά η ευαισθησία στην L-AmB φτάνει σχεδόν το 100%. Τριαζόλες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για προφύλαξη σε παιδιά με αυξημένο κίνδυνο για IFDs, αλλά χρήζουν προσοχής λόγω της αλληλεπίδρασης με ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, τη βινκριστίνη και άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα<sup>20</sup>.

Υπάρχουν ισχυρές συστάσεις για τη χρήση εχινοκανδίνης ή L-AmB για τη θεραπεία της διεισδυτικής καντιντίασης, ακόμα και για την *C. parapsilosis*. Ο πληθυσμός της μελέτης έλαβε L-AmB είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με φλουконаζόλη και βορικοναζόλη αρχικά και κατόπιν μονοθεραπεία (stepdown) με τριαζόλες και



ιάθηκε, εκτός από τη μία περίπτωση που ο ασθενής υποτροπίασε σε μονοθεραπεία με L-AmB πιθανότατα λόγω του ότι δεν αφαιρέθηκε ο αποικισμένος ΚΦΚ. Η διάρκεια της θεραπείας είναι μέχρι και για 14 μέρες μετά την αρνητικοποίηση της καλλιέργειας αίματος και εξαφάνισης των συμπτωμάτων του πυρετού και της υπότασης.

Οι πρακτικοί τρόποι της πρόληψης των λοιμώξεων από το γένος *Candida* περιλαμβάνουν το σχολαστικό καθαρισμό και απολύμανση τόσο του θαλάμου του ασθενή, όσο και του κινητού εξοπλισμού με απολυμαντικά που περιέχουν χλώριο (συγκεντρώσεις 1000 ppm), υπεροξείδιο του υδρογόνου ή άλλα απολυμαντικά με αντιμυκητική δράση (Οδηγίες του 2021 από τον ΕΟΔΥ). Η καλή υγιεινή των χεριών και η περιποίηση του ΚΦΚ και άλλων συσκευών παροχέτευσης είναι πολύ σημαντική για την πρόληψη των IFDs που προκαλούνται από τα γένη *Candida*<sup>38</sup>.

Από τη στατιστική ανάλυση της μελέτης φάνηκε ότι η HSCT δε σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης IFD, ενώ στο 8<sup>ο</sup> ECIL, η συγκεκριμένη ομάδα ασθενών ορίσθηκε ως αυξημένου κινδύνου για IFDs από νηματοειδείς μύκητες και συστήθηκε ο προφύλαξη αυτών<sup>2</sup>. Σε μία πρόσφατη μονοκεντρική, αναδρομική μελέτη δεκαετίας σε παιδιά που υποβλήθηκαν σε HSCT, αξιολογήθηκε η στρατηγική του κέντρου να μη χορηγεί συστηματική προφύλαξη, εκτός αν υπήρχε ιστορικό προηγθείσας IFD.

Τα αποτελέσματα της προαναφερθείσας μελέτης έδειξαν ότι η επίπτωση των IFDs ήταν 6.5% και η θνητότητα από αυτές ήταν 14% στο σύνολο του πληθυσμού, ποσοστά τα οποία δε διαφέρουν από άλλες επιδημιολογικές μελέτες όπου οι ασθενείς είχαν λάβει συστηματική προφύλαξη. Σημασία δόθηκε κυρίως στην περιβαντολογική προφύλαξη, με αυστηρή υγιεινή των χεριών, απολύμανση των χώρων και στρωτή ροή του αέρα με θετική πίεση, χρησιμοποιώντας φίλτρα HEPA (High Efficiency Particulate Air). Μόνο κατά την περίοδο της βαριάς ουδετεροπενίας οι ασθενείς λάβανε από το στόμα Fungizone (Αμφοτερικίνη Β).<sup>42</sup>.

Η αντιμετώπιση αυτή έχει προτερήματα, όσον αφορά τη μειωμένη έκθεση του ασθενή σε φάρμακα, μειωμένες αλληλεπιδράσεις και τοξικότητα. Από την παρούσα

μελέτη φάνηκε ότι η προφύλαξη δεν έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στην εμφάνιση της IFD ( $p=0.235$ ), και το 80% των ασθενών που εμφάνισαν IFD λάμβανε προφύλαξη. Η άμεση εμπειρική θεραπεία σε άτομα με παρατεταμένη ουδετεροπενία και κλινικο-εργαστηριακά συμβατή εικόνα IFD είναι μία λογική επιλογή για αυτούς τους ασθενείς.

Ο κύριος περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι ο μικρός σχετικά αριθμός των περιστατικών. Σημαντικό πλεονέκτημα της μελέτης είναι η καταγραφή της τοπικής επιδημιολογίας η οποία είναι απαραίτητη για τη βέλτιστη λήψη των κλινικών αποφάσεων και του σχεδιασμού πρόληψης των IFDs.

## 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Στην παρούσα αναδρομική μελέτη καταγράφηκαν στοιχεία από τους φακέλους των παιδιών και εφήβων με νεοπλασία που αντιμετωπίστηκαν για τη νόσο τους στη μοναδική Παιδοογκολογική Κλινική της Κρήτης για μία δεκαετία.

Το 10.4% των ασθενών εμφάνισε IFD με κύριο αίτιο την πιθανή πνευμονική ασπεργίλλωση (53%) και δεύτερο αίτιο τη μυκηταιμία από *Candida parapsilosis*. Το ποσοστό θνητότητας ήταν 12.5%.

Η *C. parapsilosis* ήταν ο κύριος αποικιστής στην κλινική και το κύριο επιβεβαιωμένο αίτιο IFD παρά την αντιμυκητιασική προφύλαξη, κυρίως με μिकाφουγκίνη. Η αντιμυκητιασική προφύλαξη δε φάνηκε να έχει σημαντική επίδραση στην εμφάνιση της IFD. Παρ' όλα ταύτα η μελέτη συμπεριέλαβε μικρό δείγμα ασθενών και απαιτούνται περισσότερες μελέτες στο θέμα της προφύλαξης.

Μεγάλη σημασία έχει η αυστηρή υγιεινή των χεριών, η περιποίηση των συσκευών όπως οι καθετήρες και οι στομίες (γαστροστομίες, νεφροστομίες), καθώς και η απολύμανση του χώρου με χλωριούχα απολυμαντικά, αλλά και όλων των ιατρικών συσκευών. Η χρήση ειδικών φίλτρων αέρα που δημιουργούν την κατάλληλη ροή, ελεύθερη σωματιδίων είναι κρίσιμα για την πρόληψη της πνευμονικής IFD.

Η εμπειρική θεραπεία των ασθενών υψηλού ρίσκου με κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα συμβατά με IFD ίσως να ήταν προτιμότερη από την αντιμυκητιασική προφύλαξη, αφ' ενός μειώνοντας τις τοξικές δράσεις και αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων και αφ' ετέρου μειώνοντας την πίεση που ασκείται για την εμφάνιση πιο ανθεκτικών στελεχών.

## 6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ávila Montiel D, Saucedo Campos A, Avilés Robles M, Murillo Maldonado MA, et al. Fungal infections in pediatric patients with acute myeloid leukemia in a tertiary hospital. *Frontiers in Public Health*. 2023 Mar 22;11:1056489
2. Groll AH, Pana D, Lanternier F, Mesini A, Ammann RA, et al; 8th European Conference on Infections in Leukaemia. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncology*. 2021 Jun;22(6)
3. Calle-Miguel L, Garrido-Colino C, Santiago-García B, Moreno Santos MP, Gonzalo Pascual H, et al. Changes in the epidemiology of invasive fungal disease in a Pediatric Hematology and Oncology Unit: the relevance of breakthrough infections. *BMC Infectious Diseases*. 2023 May 25;23(1):348.
4. Fang W, Wu J, Cheng M, Zhu X, Du M, Chen C, Liao W, Zhi K, Pan W. Diagnosis of invasive fungal infections: challenges and recent developments. *Journal of Biomedical Science*. 2023 Jun 19;30(1):42.
5. Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Seminars in Hematology*. 2013 Jul;50(3):198-206.
6. Lehrnbecher T, Robinson PD, Ammann RA, Fisher B, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2023 Update. *Journal Of Clinical Oncology*. 2023 Mar 20;41(9):1774-1785.
7. Reddy GKK, Padmavathi AR, Nancharaiah YV. Fungal infections: Pathogenesis, antifungals and alternate treatment approaches. *Current Research in Microbial Sciences*. 2022 Apr 27;3:100137.
8. De Pauw BE. What are fungal infections? *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2011;3(1)
9. Calle-Miguel L, Garrido-Colino C, Santiago-García B, Moreno S.M.P, et al. Changes in the epidemiology of invasive fungal disease in a Pediatric Hematology and Oncology Unit: the relevance of breakthrough infections. *BMC Infectious Diseases*. 2023 May 25;23(1):348.
10. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2017 Sep 1;6(suppl\_1): S3-S11
11. Lehrnbecher T, Schöning S, Poyer F, Georg J, et al. Incidence and Outcome of Invasive Fungal Diseases in Children With Hematological Malignancies and/or Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Results of a Prospective Multicenter Study. *Frontiers in Microbiology*. 2019 Apr 16;10:681.
12. Sezgin Evim M, Tüfekçi Ö, Baytan B, Ören H, et al. Invasive Fungal Infections in Children with Leukemia: Clinical Features and Prognosis. *Turkish Journal of Haematology*. 2022 Jun 1;39(2):94-102.

13. Otto WR, Green AM. Fungal infections in children with haematologic malignancies and stem cell transplant recipients. *British Journal of Haematology*. 2020 May;189(4):607-624.
14. Hussain MK, Ahmed S, Khan A, Siddiqui AJ, Khatoon S, Jahan S. Mucormycosis: A hidden mystery of fungal infection, possible diagnosis, treatment and development of new therapeutic agents. *European Journal of Medical Chemistry*. 2023 Jan 15;246:115010.
15. Czajka KM, Venkataraman K, Brabant-Kirwan D, Santi SA, et al. Molecular Mechanisms Associated with Antifungal Resistance in Pathogenic *Candida* Species. *Cells*. 2023 Nov 19;12(22):2655.
16. Branco J, Miranda IM, Rodrigues AG. *Candida parapsilosis* Virulence and Antifungal Resistance Mechanisms: A Comprehensive Review of Key Determinants. *Journal of Fungi (Basel)*. 2023 Jan 5;9(1):80.
17. Hope W, Natarajan P, Goodwin L. Invasive fungal infections. *Clinical Medicine (London)*. 2013 Oct;13(5):507-10.
18. Oliva A, De Rosa FG, Mikulska M, Pea F, Sanguinetti M, Tascini C, Venditti M. Invasive *Candida* infection: epidemiology, clinical and therapeutic aspects of an evolving disease and the role of rezafungin. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2023 Jul-Dec;21(9):957-975.
19. Bassetti M, Azoulay E, Kullberg BJ, Ruhnke M, Shoham S, et al. EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Mar 12;72(Suppl 2):S121-S127.
20. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Sep 12;71(6):1367-1376.
21. Fisher BT, Robinson PD, Lehrnbecher T, Steinbach WJ, et al. Risk Factors for Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. *Journal of Pediatric Infectious Diseases Society*. 2018 Aug 17;7(3):191-198.
22. Bossù G, Di Sario R, Muratore E, Leardini D, et al. Novel Insights into Fungal Infections Prophylaxis and Treatment in Pediatric Patients with Cancer. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Sep 27;11(10):1316.
23. Aljutaily HI, Al-Shamrani A. Invasive Pulmonary Aspergillosis in Children: A Case Report and Literature Review. *American Journal of Case Reports*. 2022 Jun 5;23:e935971.
24. Terlizzi V, Motisi MA, Pellegrino R, Galli L, Taccetti G, Chiappini E. Management of pulmonary aspergillosis in children: a systematic review. *Italian Journal of Pediatrics*. 2023 Mar 28;49(1):39.
25. Ávila Montiel D, Saucedo Campos A, Avilés Robles M, Murillo Maldonado MA, et al. Fungal infections in pediatric patients with acute myeloid leukemia in a tertiary hospital. *Frontiers in Public Health*. 2023 Mar 22;11:1056489.

26. Magira EE, Chemaly RF, Jiang Y, Tarrand J, Kontoyiannis DP. Outcomes in Invasive Pulmonary Aspergillosis Infections Complicated by Respiratory Viral Infections in Patients With Hematologic Malignancies: A Case-Control Study. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Jul 19;6(7):ofz247. doi: 10.1093/ofid/ofz247. Erratum in: *Open Forum Infectious Diseases*. 2019 Nov 25;6(11)
27. Olbrich P, Vinh DC. Inborn Errors of Immunity Causing Pediatric Susceptibility to Fungal Diseases. *Journal of Fungi (Basel)*. 2023 Jan 22;9(2):149.
28. Stemler J, Többen C, Lass-Flörl C, Steinmann J, et al. Diagnosis and Treatment of Invasive Aspergillosis Caused by Non-*fumigatus Aspergillus* spp. *Journal of Fungi (Basel)*. 2023 Apr 21;9(4):500.
29. Hussain MK, Ahmed S, Khan A, Siddiqui AJ, Khatoon S, Jahan S. Mucormycosis: A hidden mystery of fungal infection, possible diagnosis, treatment and development of new therapeutic agents. *European Journal of Medical Chemistry*. 2023 Jan 15;246:115010.
30. Prakash H, Chakrabarti A. Global Epidemiology of Mucormycosis. *Journal of Fungi (Basel)*. 2019 Mar 21;5(1):26.
31. Alqarihi A, Kontoyiannis DP, Ibrahim AS. Mucormycosis in 2023: an update on pathogenesis and management. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023 Sep 21;13:1254919.
32. Penner JC, Dyster TG, Babik JM. The Reverse Halo Sign in an Immunocompromised Host. *Journal of General Internal Medicine*. 2021 Aug;36(8):2452-2453. doi: 10.1007/s11606-021-06795-5. Epub 2021 Apr 26.
33. Dannaoui E. Antifungal resistance in mucorales. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2017 Nov;50(5):617-621.
34. Xue T, Kong X, Ma L. Trends in the Epidemiology of *Pneumocystis* Pneumonia in Immunocompromised Patients without HIV Infection. *Journal of Fungi (Basel)*. 2023 Jul 31;9(8):812.
35. Williams KM, Ahn KW, Chen M, Aljurf MD, Agwu AL, Chen AR, et al. The incidence, mortality and timing of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after hematopoietic cell transplantation: a CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Apr;51(4):573-80.
36. Cross SJ, Wolf J, Patel PA. Prevention, Diagnosis and Management of *Pneumocystis jirovecii* Infection in Children With Cancer or Receiving Hematopoietic Cell Therapy. *The Pediatric Infectious Diseases Journal*. 2023 Dec 1;42(12):e479-e482.
37. Leidner F, Kurt Yilmaz N, Schiffer CA. Deciphering Antifungal Drug Resistance in *Pneumocystis jirovecii* DHFR with Molecular Dynamics and Machine Learning. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2021 Jun 28;61(6):2537-2541.
38. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018 May 11;4:18026.
39. Liu X, Jiang B, Hao H, Liu Z. CARD9 Signaling, Inflammation, and Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2022 Mar 30;13:880879.
40. Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, Beauchemin M, Carlesse F, et al. Clinical Practice Guideline for Systemic Antifungal Prophylaxis in Pediatric Patients

- With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Sep 20;38(27):3205-3216.
41. Powers-Fletcher MV, Kendall BA, Griffin AT, Hanson KE. Filamentous Fungi. *Microbiology Spectrum*. 2016 Jun;4(3).
  42. Ricard N, Zebali L, Renard C, Goutagny MP, Benezech S, Bertrand Y, Philippe M, Domenech C. New Perspectives on Primary Prophylaxis of Invasive Fungal Infection in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A 10-Year Retrospective Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2023 Mar 31;15(7):2107.
  43. Lehrnbecher T, Bochennek K, Groll AH. Mold-Active Antifungal Prophylaxis in Pediatric Patients with Cancer or Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation. *Journal of Fungi (Basel)*. 2023 Mar 22;9(3):387.
  44. Sezgin Evim M, Tüfekçi Ö, Baytan B, Ören H, et al. Invasive Fungal Infections in Children with Leukemia: Clinical Features and Prognosis. *Turkish Journal of Haematology*. 2022 Jun 1;39(2):94-102.
  45. Seth R, Xess I, Jana M. Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Children. *Indian Pediatrics*. 2019 Mar 15;56(3):229-236.
  46. Lee SC, Feenstra J, Georghiou PR. Pneumocystis jiroveci pneumonitis complicating ruxolitinib therapy. *BMJ Case Report*. 2014 Jun 2;2014:bcr2014204950.
  47. Reinwald M, Silva JT, Mueller NJ, Fortún J, Garzoni C, de Fijter JW, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). *Clinical Microbiology and Infection*. 2018 Jun;24 Suppl 2:S53-S70.
  48. Krishnan N, Patel B, Palfrey W, Isache C. Rapidly progressive necrotizing cellulitis secondary to *Candida tropicalis* infection in an immunocompromised host. *IDCases*. 2020 Jan 3;19:e00691.
  49. Buljan D, Kranjčec I, Pavić I, Krnjaić P, Šalig S, et al. INVASIVE FUNGAL INFECTIONS IN CHILDREN TREATED FOR HEMATOLOGIC MALIGNANCIES - A FIVE-YEAR SINGLE CENTER EXPERIENCE. *Acta Clinica Croatica*. 2022 Dec;61(4):647-654.
  50. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, et al. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2005 Nov 1;41(9):1232-9.
  51. Zaoutis TE, Heydon K, Chu JH, Walsh TJ, Steinbach WJ. Epidemiology, outcomes, and costs of invasive aspergillosis in immunocompromised children in the United States, 2000. *Pediatrics*. 2006 Apr;117(4):e711-6. .
  52. Alali, Muayad MD\*; Giurcanu, Mihai PhD†; Elmuti, Lena MD‡; Kumar, Madan DO§. Pediatric Invasive Fungal Risk Score in Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients With Febrile Neutropenia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 44(2):p e334-e342, March 2022.

53. Groll AH, Ebrahimi-Fakhari D. Conference Report 33rd European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID): New developments in pediatric oncology infectious disease supportive care. Transplant Infectious Diseases. 2023 Dec;25(6):e14146



## 7. ΠΙΝΑΚΕΣ ΚΑΙ ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ

**Πίνακας 2: Παράμετροι που ελέγχθηκαν για συσχέτιση με IFD**

Ranks				
	IFD	N	Mean Rank	Sum of Ranks
ΑΡΙΘΜΟΣ ΥΠΟΤΡΟΠΩΝ	OXI IFD	141	79.09	11152.00
	IFD	16	78.19	1251.00
	Total	157		
ΜΕΘ	OXI IFD	141	77.03	10861.00
	IFD	16	96.38	1542.00
	Total	157		
ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	OXI IFD	140	75.38	10553.00
	IFD	16	105.81	1693.00
	Total	156		
ΑΡΙΘΜΟΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ	OXI IFD	141	80.35	11330.00
	IFD	16	67.06	1073.00
	Total	157		
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑΣ	OXI IFD	141	75.89	10701.00
	IFD	16	106.38	1702.00
	Total	157		
ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΩΝ	OXI IFD	141	79.24	11173.50
	IFD	16	76.84	1229.50
	Total	157		
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ	OXI IFD	141	79.73	11241.50
	IFD	16	72.59	1161.50
	Total	157		
ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ ΠΥΡΕΤΟΥ	OXI IFD	140	75.64	10589.00
	IFD	16	103.56	1657.00
	Total	156		
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑΣ	OXI IFD	140	73.68	10315.00
	IFD	16	120.69	1931.00
	Total	156		
ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ	OXI IFD	141	82.71	11662.00
	IFD	16	46.31	741.00
	Total	157		
CRP	OXI IFD	129	69.48	8963.50
	IFD	15	98.43	1476.50
	Total	144		

Πίνακας 3: Συσχέτιση διαφόρων παραμέτρων με IFD

Test Statistics<sup>a</sup>

	ΑΡΙΘΜΟΣ ΥΠΟΤΡΟΠ ΩΝ	ΜΕΘ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚ ΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟ ΦΙΛΩΝ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΟΥΔΕΤΕΡΟ ΠΕΝΙΑΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΟΝΟΚΥΤΤ ΑΡΩΝ	ΛΕΜΦΟΚΥ ΤΤΑΡΩΝ	ΘΕΡΜΟΚΡΑ ΣΙΑ ΠΥΡΕΤΟΥ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΘΕΡΜΟΚΡΑ ΣΙΑΣ	ΚΟΡΤΙΖΟΝ Η	CRP
Mann-Whitney U	1115	850	683	937	690	1093.5	1025.5	719	445	605	578.5
Wilcoxon W	1251	10861	10553	1073	10701	1229.5	1161.5	10589	10315	741	8963.5
Z	-.128	-2.384	-2.565	-1.209	-2.554	-.270	-.604	-2.351	-3.977	-3.05	-2.544
Asymp. Sig. (2-tailed)	.898	.017	.010	.227	.011	.787	.546	.019	.000	.002	.011

a. Grouping Variable: IFD

Πίνακας 4: Τιμές των παραμέτρων που σχετίζονται με IFD

		Descriptives							
		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minim um	Maxim um
						Lower Bound	Upper Bound		
ΜΕΘ	OXI IFD	141	1.35	6.083	.512	.34	2.37	0	59
	IFD	16	7.94	13.056	3.264	.98	14.89	0	39
	Total	157	2.03	7.320	.584	.87	3.18	0	59
ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	OXI IFD	140	4.48	3.475	.294	3.90	5.06	0	14
	IFD	16	7.31	4.362	1.091	4.99	9.64	1	18
	Total	156	4.77	3.663	.293	4.19	5.35	0	18
ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ	OXI IFD	141	2440.79	2559.121	215.517	2014.71	2866.88	0	12136
	IFD	16	747.06	1926.925	481.731	-279.72	1773.85	0	7725
	Total	157	2268.18	2549.248	203.452	1866.31	2670.06	0	12136
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ Σ	OXI IFD	141	22.20	28.009	2.359	17.54	26.86	0	141
	IFD	16	44.56	45.964	11.491	20.07	69.05	1	162
	Total	157	24.48	30.875	2.464	19.61	29.34	0	162
ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ ΠΥΡΕΤΟΥ	OXI IFD	140	38.261	.9726	.0822	38.098	38.423	36.8	40.9
	IFD	16	38.850	.6356	.1589	38.511	39.189	37.3	39.8
	Total	156	38.321	.9589	.0768	38.169	38.473	36.8	40.9
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑΣ	OXI IFD	140	4.09	5.781	.489	3.12	5.05	0	30
	IFD	16	12.50	14.629	3.657	4.70	20.30	1	61
	Total	156	4.95	7.565	.606	3.75	6.15	0	61
CRP	OXI IFD	129	5.8846	6.09130	.53631	4.8234	6.9458	.04	31.00
	IFD	15	10.1447	6.43651	1.66190	6.5802	13.7091	.33	18.38
	Total	144	6.3283	6.24286	.52024	5.3000	7.3567	.04	31.00

Πίνακας 5: Συσχέτιση μεταξύ κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων

## Correlations

	ΑΡΙΘΜΟΣ ΥΠΟΤΡΟΠΩΝ	ΜΕΘ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΩΝ	ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ	ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ ΠΥΡΕΤΟΥ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑΣ	CRP	
Spearman's rho	ΑΡΙΘΜΟΣ ΥΠΟΤΡΟΠΩΝ	1.000	.037	.168*	.096	-.086	.027	.018	-.127	.072	.106	.175*
	ΜΕΘ		1.000	.265**	-.114	-.070	.003	-.059	-.096	.164*	.281**	-.026
	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ			1.000	.203*	-.606**	.603**	-.489**	-.515**	.602**	.622**	.291**
	ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ				1.000	-.246**	.142	-.487**	-.307**	.195*	.071	.222**
	ΑΡΙΘΜΟΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ					1.000	-.783**	.735**	.753**	-.454**	-.426**	-.172*
	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑΣ						1.000	-.622**	-.673**	.453**	.490**	.257**
	ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΩΝ							1.000	.673**	-.432**	-.427**	-.185
	ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ								1.000	-.443**	-.332**	-.255*
	ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ ΠΥΡΕΤΟΥ									1.000	.669**	.334*
	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑΣ										1.000	.273*
	CRP											1.000

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

\*\*. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

**Πίνακας 6: Αριθμός ασθενών με και χωρίς επιβαρυντικούς παράγοντες****ΆΛΛΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ \* IFD Crosstabulation**

Count		IFD		Total
		ΟΧΙ IFD	IFD	
ΆΛΛΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ	ΟΧΙ ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	108	11	119
	ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	32	5	37
Total		140	16	156

**Πίνακας 7: Συσχέτιση επιβαρυντικών παραγόντων με την εμφάνιση IFD****Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.559 <sup>a</sup>	1	.455		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.191	1	.662		
Likelihood Ratio	.529	1	.467		
Fisher's Exact Test				.535	.319
Linear-by-Linear Association	.555	1	.456		
N of Valid Cases	156				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.79.

b. Computed only for a 2x2 table

**Πίνακας 8: Συσχέτιση των συχνότερων νεοπλασμάτων ( B-ALL,HL,NBL,ES) με την εμφάνιση IFD****Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	.726 <sup>a</sup>	3	.867
Likelihood Ratio	1.221	3	.748
Linear-by-Linear Association	.006	1	.938
N of Valid Cases	66		

**Πίνακας 9: Ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν τα πιο συνήθη χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα**

Count

		IFD		Total
		OXI IFD	IFD	
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΧΩΡΙΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ		17	1	18
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ALLIC-BFM 2009	36	1	37
	ΟΕΡΑ/COPDAC	18	0	18
Total		71	2	73

**Πίνακας 10: Συσχέτιση ανάμεσα στα συνηθέστερα χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα και την IFD****Chi-Square Tests**

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.043 <sup>a</sup>	2	.594
Likelihood Ratio	1.415	2	.493
Linear-by-Linear Association	1.022	1	.312
N of Valid Cases	73		

a. 3 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .49.

**Πίνακας 11: Συσχέτιση ανάμεσα στην HSCT και την IFD****Chi-Square Tests**

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.988 <sup>a</sup>	2	.370
Likelihood Ratio	2.656	2	.265
Linear-by-Linear Association	.034	1	.855
N of Valid Cases	157		

a. 3 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .41.

**Πίνακας 12: Αριθμός ασθενών που έλαβαν ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες****ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ \* IFD Crosstabulation**

Count		IFD		Total
		OXI IFD	IFD	
ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΧΩΡΙΣ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	114	13	127
	ΜΕ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	27	3	30
Total		141	16	157

**Πίνακας 13: Συσχέτιση ανάμεσα στη λήψη ανοσοτροποποιητικών παραγόντων και την IFD****Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.001 <sup>a</sup>	1	.969		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.001	1	.969		
Fisher's Exact Test				1.000	.636
Linear-by-Linear Association	.001	1	.969		
N of Valid Cases	157				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.06.

b. Computed only for a 2x2 table

**Πίνακας 14: Ασθενείς που λάμβανε ή όχι αντιμυκητιασική προφύλαξη****ΑΝ ΕΠΕΡΝΕ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΓΙΑ IFD \* IFD Crosstabulation**

Count		IFD		Total
		ΟΧΙ IFD	IFD	
ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΓΙΑ IFD	ΚΑΜΙΑ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ	47	3	50
	ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ	94	13	107
Total		141	16	157

**Πίνακας 15: Συσχέτιση ανάμεσα στην αντιμυκητιασική προφύλαξη και στον κίνδυνο εμφάνισης IFD****Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.408 <sup>a</sup>	1	.235		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.816	1	.366		
Likelihood Ratio	1.534	1	.216		
Fisher's Exact Test				.274	.185
Linear-by-Linear Association	1.399	1	.237		
N of Valid Cases	157				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.10.

b. Computed only for a 2x2 table

**Πίνακας 16: Αριθμός ασθενών που έλαβε αυξητικό παράγοντα (GCSF)****GCSF \* IFD Crosstabulation**

Count		IFD		Total
		ΟΧΙ IFD	IFD	
GCSF	ΧΩΡΙΣ ΑΥΞΗΤΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ	94	11	105
	ΜΕ ΑΥΞΗΤΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ	47	5	52
Total		141	16	157



**Πίνακας 17: Συσχέτιση ανάμεσα στη χορήγηση GCSF και την IFD****Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.028 <sup>a</sup>	1	.867	1.000	.555
Continuity Correction <sup>b</sup>	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.028	1	.866		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	.028	1	.867		
N of Valid Cases	157				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.30.

b. Computed only for a 2x2 table

**Πίνακας 17: Αριθμός ασθενών που έλαβε IVIG****IVIG \* IFD Crosstabulation**

			IFD		Total
			OXI IFD	IFD	
IVIG	ΧΩΡΙΣ IVIG	Count	114 <sub>a</sub>	9 <sub>b</sub>	123
		Expected Count	110.5	12.5	123.0
	ΜΕ IVIG	Count	27 <sub>a</sub>	7 <sub>b</sub>	34
		Expected Count	30.5	3.5	34.0
Total		Count	141	16	157
		Expected Count	141.0	16.0	157.0

Each subscript letter denotes a subset of categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the .05 level.

**Πίνακας 18: Συσχέτιση ανάμεσα στη χορήγηση IVIG και IFD****Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5.126 <sup>a</sup>	1	.024	.048	.032
Continuity Correction <sup>b</sup>	3.778	1	.052		
Likelihood Ratio	4.419	1	.036		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	5.093	1	.024		
N of Valid Cases	157				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.46.

b. Computed only for a 2x2 table

**Πίνακας 19: ασθενείς αποικισμένοι με μύκητες (εκτός από στοματική κοιλότητα)**

**ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΣ \* IFD Crosstabulation**

			IFD		Total
			OXI IFD	IFD	
ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΣ	ΚΑΝΕΝΑΣ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΣ	Count	132	11	143
		Expected Count	128.4	14.6	143.0
	ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΣ	Count	9	5	14
		Expected Count	12.6	1.4	14.0
Total		Count	141	16	157
		Expected Count	141.0	16.0	157.0

**Πίνακας 20: Συσχέτιση ανάμεσα στον αποικισμό από μύκητες και IFD**

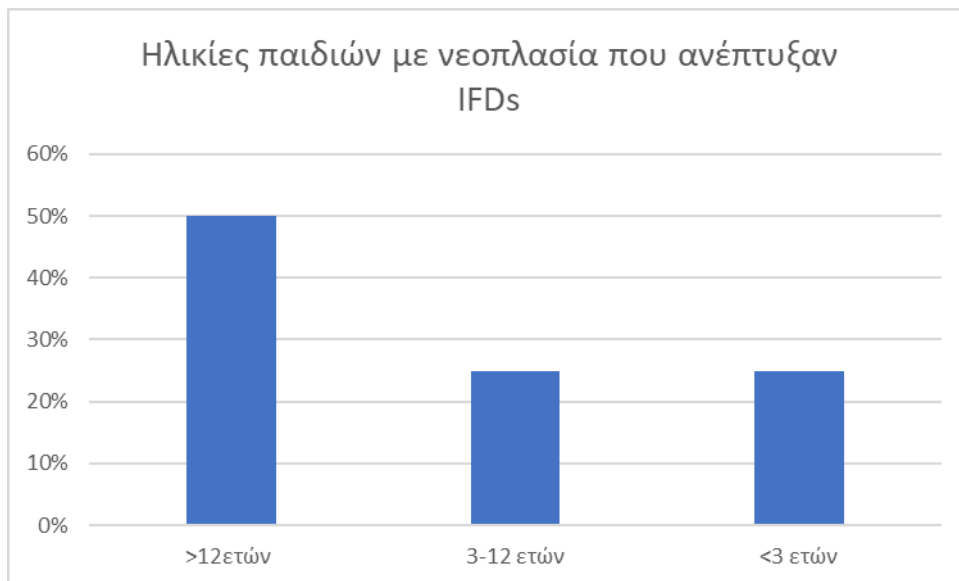
**Chi-Square Tests**

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	10.940 <sup>a</sup>	1	.001	.007	.007
Continuity Correction <sup>b</sup>	8.093	1	.004		
Likelihood Ratio	7.579	1	.006		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	10.870	1	.001		
N of Valid Cases	157				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.43.

b. Computed only for a 2x2 table

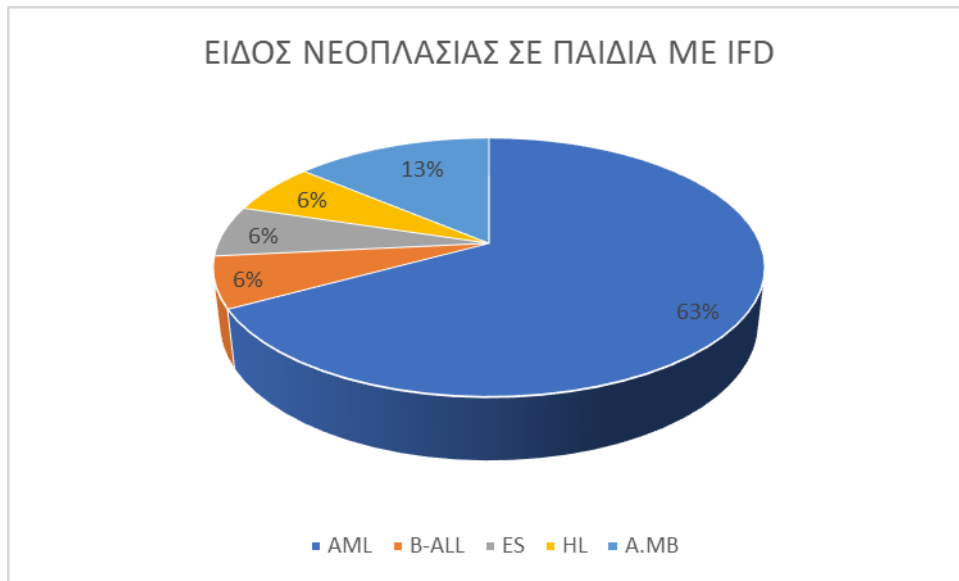
**Γράφημα 1**



**Γράφημα 2**



Γράφημα 3



Γράφημα 4

