

ΑΚΑΔΗΜΙΑ



ΑΘΗΝΩΝ



IIBEAA

ΙΔΡΥΜΑ ΙΑΤΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
«ΑΤΤΙΚΟΝ»



Ασθενής με ΣΕΛ και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις από άτυπους μικροοργανισμούς



Άγγελος Μπανός
Μεταδιδακτορικός Ερευνητής
Εργαστήριο Αυτοανοσίας και Φλέγμονης
Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών

Ασθενής 42 ετών, ΣΕΛ από 5ετίας

Ατομικό αναμνηστικό (1)

- **ΣΕΛ** με πρωτοδιάγνωση το 2013 υπό υδρόξυχλωροκίνη, κορτικοστεροειδή, μπελίμουμαμπ και ριτούξιμαμπ (αζαθειοπρίνη στο παρελθόν)
- Στο παρελθόν, **νεφρίτιδα του ΣΕΛ** θεραπευθείσα με 2 κύκλους Endoxan και αιμοκάθαρση
- Εξάρσεις με πυρετό, πολυαρθρίτιδα, περικαρδίτιδα, πνευμονίτιδα, μικροθρομβώσεις
- **APS** υπό ριβαροξαμπάν, Φονταπαρινουξ και ακετυλοσαλυκυλικό οξύ εκδηλούμενο με:
 - Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (2006)
 - Ισχαιμικό ΑΕΕ (2015)
 - Πνευμονική εμβολή (δισ) με φίλτρο κάτω κοίλης φλέβας
 - DVT (δε) κάτω άκρου

Ατομικό αναμνηστικό (2)

- Ανθεκτική υπέρταση – Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης
- Ανεπάρκεια μιτροειδούς-τριγλώχινος
- Ομοκυστεϊναιμία (Ομόζυγη Έλλειψη MTHFR)
- Ψευδοανεύρυσμα αριστερής επιπολής μηριαίας και αριστερής βραχιονίου αρτηρίας
- Αλλεργικές αντιδράσεις σε κινολόνες, κλινδαμυκίνη, βανκομυκίνη, αμφοτερικίνη και ενδοφλέβια σκιαγραφικά

Ατομικό αναμνηστικό (3)

Από το 2016: Πολύμηνες νοσηλείες για βακτηριαιμίες από ασυνήθη παθογόνα

- **Συστηματικές λοιμώξεις** (βακτηριαιμίες) από περιβαλλοντικά **άτυπα μυκοβακτηρίδια** (*Mycobacterium gordonae*, *neoaurum*, *arupense*) και μύκητες (*Fusarium*) → κλαριθρομυκίνη, λεβοφλοξασίνη, εθαμβουτόλη, βορικοναζόλη
- Μικροβιαμίες από πλήθος κυρίως gram(-) αλλά και gram(+) βακτηρίων, σχετιζόμενων ή όχι με κεντρικό φλεβικό καθετήρα, κάποια κατέστησαν πολυανθεκτικά. Αποδίδονται στην χρόνια ανοσοκατασταλτική αγωγή αλλά και στην ενεργότητα του ΣΕΛ
- Κατά την τελευταία νοσηλεία της, θεραπεύονται οι βακτηριαιμίες με προωθημένα αντιμικροβιακά (πιπερακιλλίνη/ ταζομπακτάμη, κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη, μεροπενέμη, φωσφομυκίμη, κολιστίνη και ΣΧΕΔΟΝ ΤΑ ΠΑΝΤΑ...)
- Οποιοσδήποτε άλλος έλεγχος (γαστροσκόπηση, κολονοσκόπηση, κοιλιοκάκη, ενδοκαρδίτιδα, PET-CT για επιμόλυνση φίλτρου κάτω κοίλης φλέβας) είχε αρνητικό αποτέλεσμα
- Βακτηριαιμία από πολυανθεκτική *Pseudomonas aeruginosa* → κολιστίνη

Κατά την τελευταία νοσηλεία (3/18-8/18)

- Υπόνοια PCP πνευμονίας ή πνευμονίτιδας του ΣΕΛ
- Επιδεινούμενη μυϊκή αδυναμία που εξελίχθηκε σε παραπληγία στα κάτω άκρα και εικόνα οξείας μυελίτιδας ανώτερης ΘΜΣΣ – **αγγειίτιδα ΚΝΣ πιθανόν αποδιδόμενη στο ΣΕΛ**
- Εγκατάσταση τετραπληγίας και κατάργηση αντανεκλαστικών
- Κεντρικός άποιος διαβήτης – Υπερνατρίαμια
- Εισρόφηση με αιμοδυναμική αστάθεια → διασωλήνωση
- **Σηπτική Καταπληξία**
- Η ασθενής καταλήγει τον Άυγουστο του 2018

Υπόθεση: Non-tuberculous mycobacteria infections driven by IFN-gamma autoantibodies

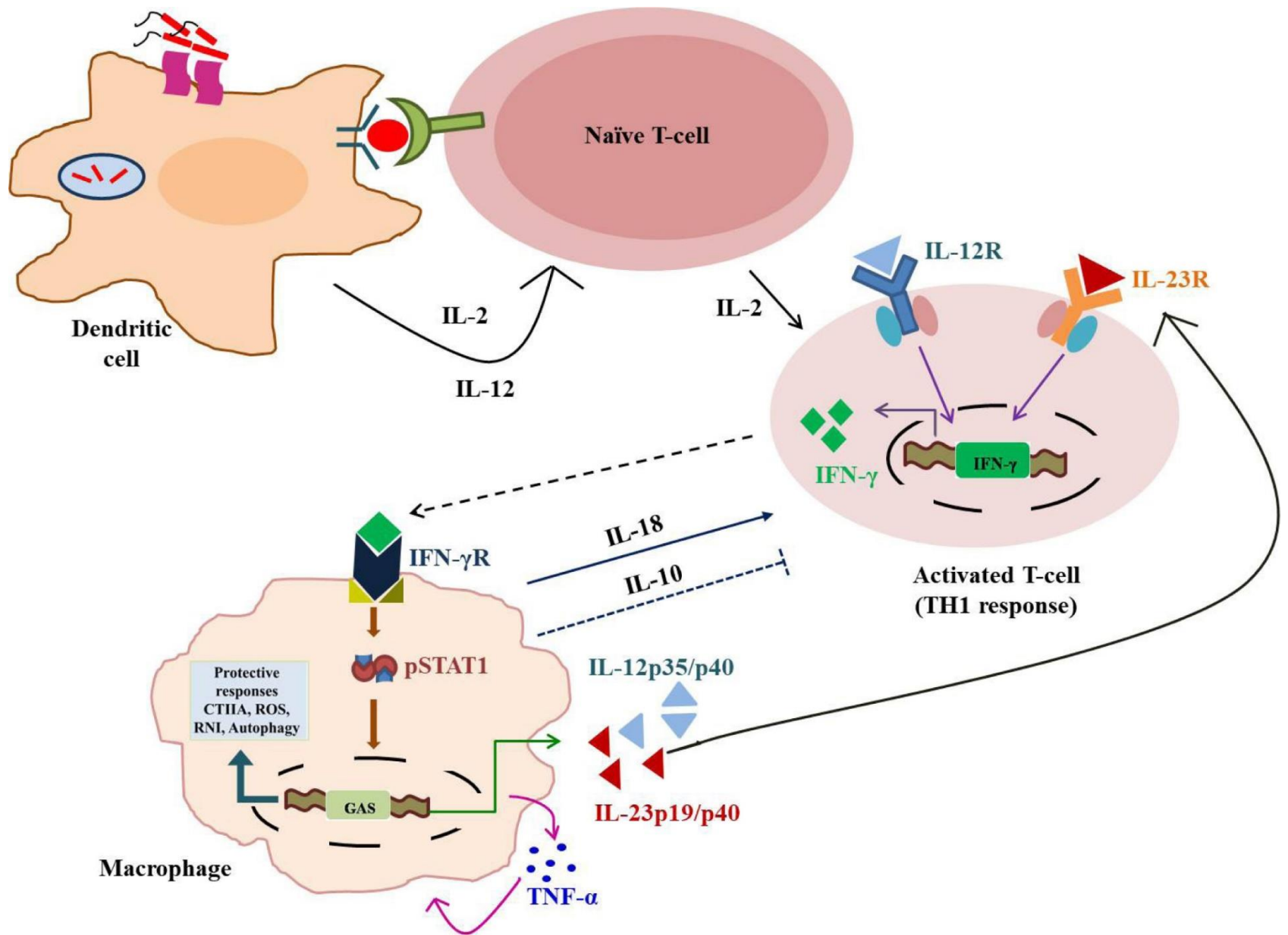


Anti-IFN- γ Autoantibodies in Disseminated Nontuberculous Mycobacterial Infections

Smita Y. Patel, Li Ding, Margaret R. Brown, Larry Lantz, Ted Gay, Stuart Cohen, Lenna A. Martyak, Bernard Kubak and Steven M. Holland

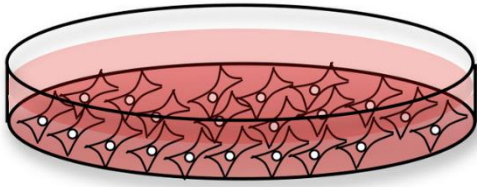
This information is current as of November 8, 2018.

J Immunol 2005; 175:4769-4776; ;
doi:10.4049/jimmunol.175.7.4769
<http://www.jimmunol.org/content/175/7/4769>



Experimental proof: Activation of immune cells by IFN-gamma

PBMCs (Healthy Volunteer)



10 minutes incubation with either healthy or patient plasma or no plasma

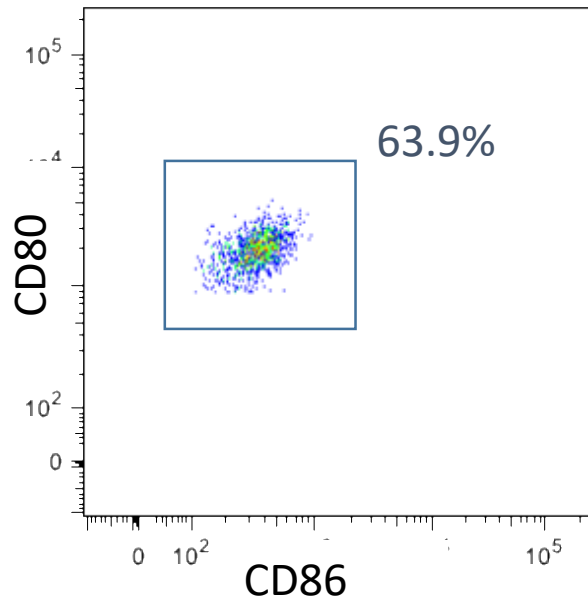
Stimulation with IFN-gamma for 10 min

Extracellular staining: Flow cytometry for activation markers (HLADR, CD80, CD86)

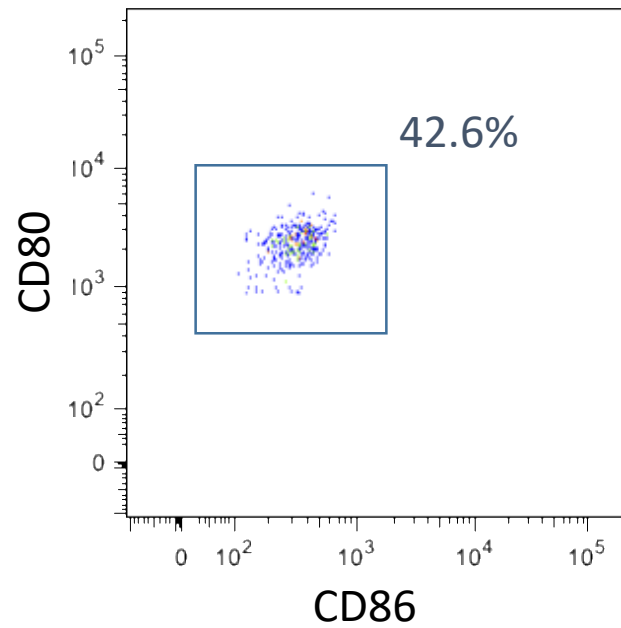
Intracellular staining: Flow cytometry for phosphor-STAT1

Μείωση των μορίων ενεργοποίησης με παρουσία του ορού του ασθενούς με ΣΕΛ

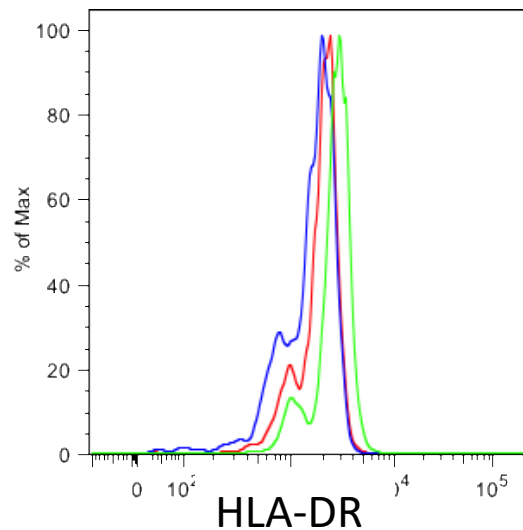
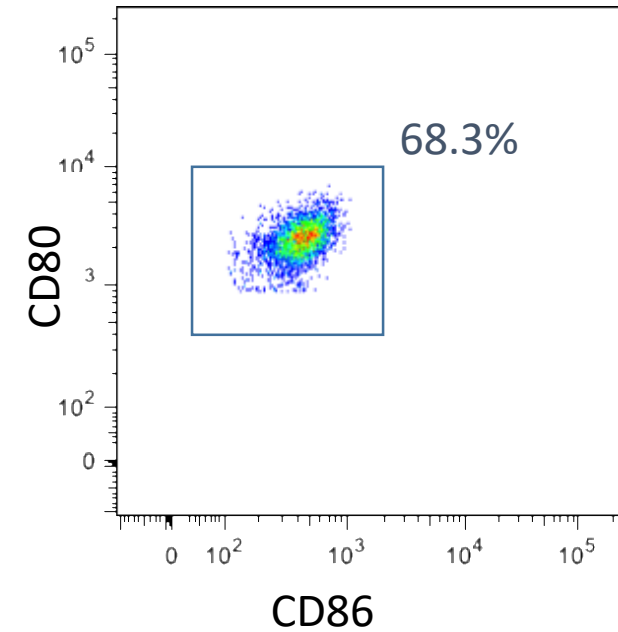
PBMCs+IFN γ



PBMCs+IFN γ +Patient plasma



PBMCs+IFN γ +Healthy plasma

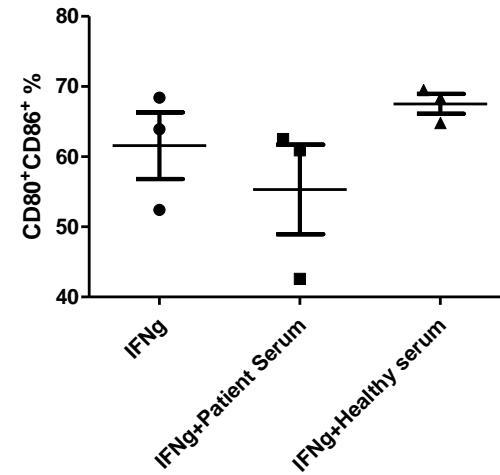
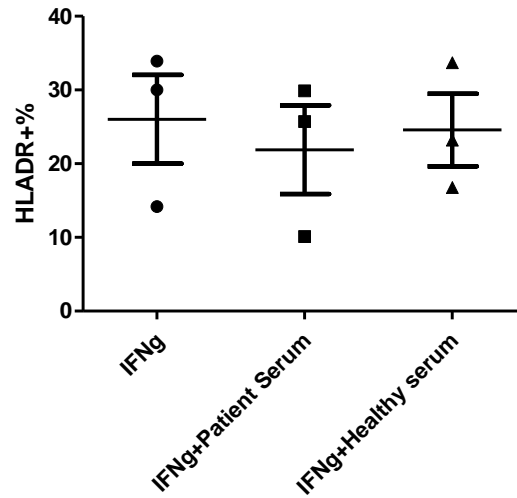


PBMCs+IFN γ

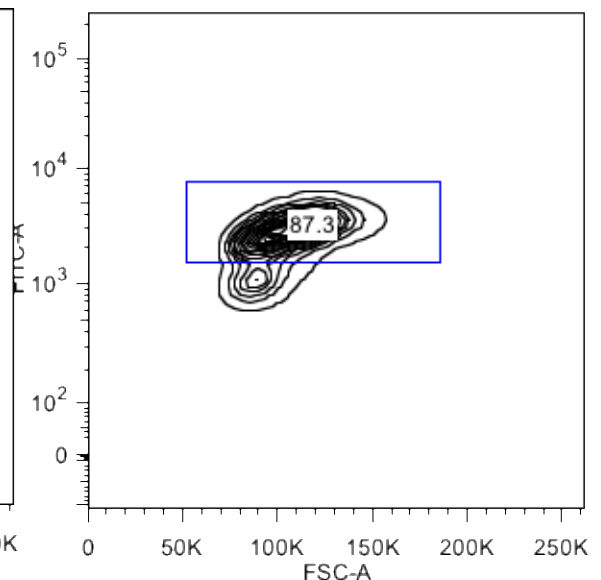
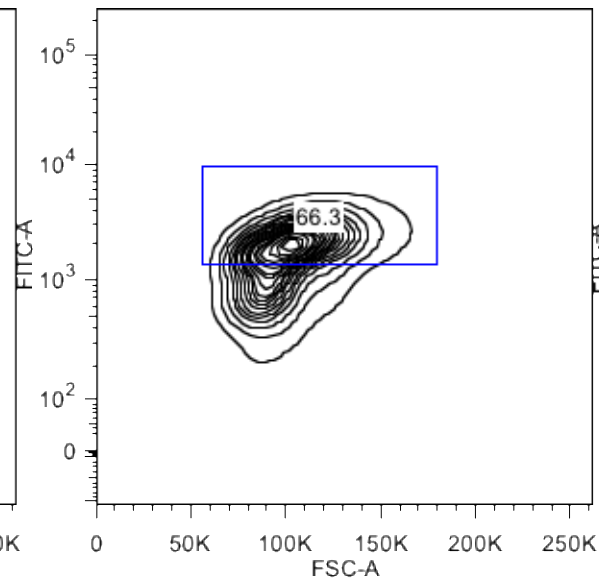
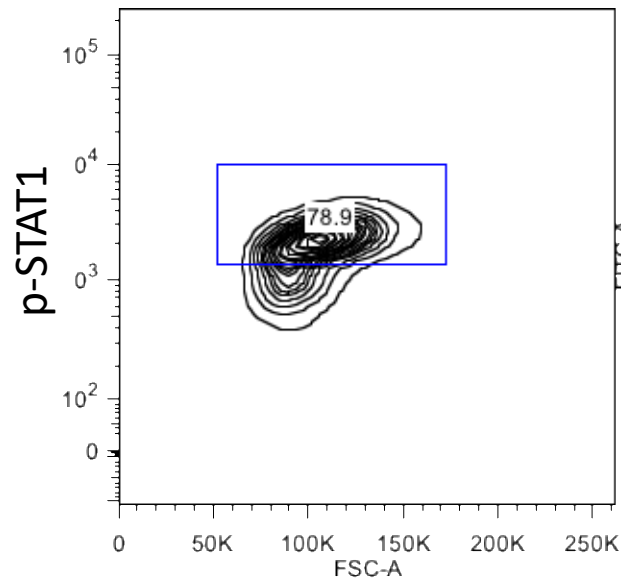
PBMCs+IFN γ +Patient plasma

PBMCs+IFN γ +Healthy plasma

Μείωση των μορίων ενεργοποίησης με παρουσία του ορού του ασθενούς με ΣΕΛ



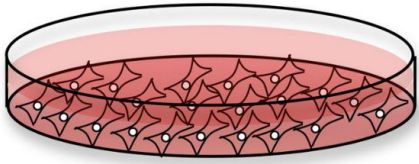
Μείωση του phospho-STAT1 με παρουσία του ορού του ασθενούς με ΣΕΛ



In Progress:

1. In vitro stimulation of healthy PBMCs

PBMCs (Healthy Volunteer)



48hrs culture with LPS+IFN γ and
Patient or Healthy plasma

Gene expression and
ELISA of IL10/TNF α

2. Plasma and DNA sent to NIH (Dr Lionakis) for detection of
specific antibodies and whole exome sequencing

Special Thanks to Dr Kostas Thomas, Dr
George Tsioulos and Dr Antigoni Pieta

