

Infecțiile la pacienții imunodeprimați

Irina Magdalena Dumitru

De ce sunt infecțiile periculoase la pacienții imunodeprimați?

- **Simptomele obișnuite pot fi absente**
 - Pacienții cu sistem imunitar slab pot să nu prezinte semnele clasice de infecție, uneori, singurul simptom al unei infecții poate fi febra.
- **Infecția poate evolua rapid**
 - În cazul scaderii neutrofilelor, infecția poate progresa rapid la sepsis, insuficiența de organ și deces.
- **Este posibil ca sistemul imun să nu răspundă rapid la infecție**
 - Ex, o infecție virală poate dura mai mult la un pacient cu un sistem imunitar compromis, comparativ cu o persoană cu un sistem imunitar indemn.

- **Granulocitopenia**

- este factorul major care predispune pacienții cu cancer la infecții
- Germeni gram-negativi
 - **Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa și Klebsiella sp** care provin din flora gastrointestinală, mucoasă sau cutanată endogenă (adesea modificată de agenți patogeni dobândiți în spital)
- Fungi
 - Candida sp și Aspergillus sp

- **Alterarea barierelor anatomice.**

- tumori, radioterapie, chimioterapie, proceduri chirurgicale de diagnostic și terapeutice, linii intravenoase și alte dispozitive.
- agenții patogeni sunt similari cu cei întâlniți la pacienții cu granulocitopenie.

- **Imunodepresia**

- în special la pacienții cu limfoame, mieloame multiple și leucemie limfatică cronică
- **Mycobacterium sp, Nocardia spp, precum și Pseudomonas aeruginosa și Stafilococcus.**
- Virusuri: herpes simplex, herpes varcelo zosterian
- Paraziții: Toxoplasma gondii
- Fungii: Pneumocystis jirovecii implicați în infecții la pacienți, la care imunitatea mediată celular este afectată.

În funcție de natura
imunodepresiei lor, pacienții pot
fi expuși riscului pentru o
varietate de complicații
infecțioase, atât comune, cât și
rare

1. ASPLENIA ȘI HIPOSPLENISMUL FUNCȚIONAL

- Splina are mai multe **roluri importante în funcția sistemului imunitar**, contribuind la răspunsuri imune adaptative complexe.
- Splina joacă un rol important **în producerea și maturarea limfocitelor cu memorie B și a opsoninelor** (rol în fagocitoză).
- Acestea sunt esențiale pentru combaterea infecțiilor, în special a celor cauzate de organisme încapsulate, cum ar fi **Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis și Haemophilus influenzae tip B**.

- Pacienții cu asplenie care prezintă febră sau alte semne și simptome de infecție trebuie tratați prompt cu antibiotice cu spectru larg
- Tratament de prima intentie - **ceftriaxone cu vancomicin**
 - Ceftriaxona vizează cele mai importante bacterii
 - **S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitides.**
- **Imunizare specifică**
 - cel puțin 14 zile postoperator pentru pacienții supuși splenectomiei de urgență,
 - de îndată ce afectarea este identificată la pacienții cu asplenie funcțională.

Recommended vaccine	Initial vaccination schedule	Revaccination (booster)
Pneumococcal	If pneumococcal-vaccine naïve; one dose PCV 13 followed by one dose PPSV23 at least 8 weeks later	PPSV23 every 5 years
<i>Haemophilus influenzae</i> type B	One dose	Not applicable
Meningococcal serotype ACWY	Two-dose series; repeated at least 8 weeks apart	Every 5 years
Meningococcal serotype B	<ul style="list-style-type: none"> • MenB-4C: Two-dose series at least 1 month apart • MenB-FHbp: Three doses at 0, 1-2, and 6 months Note that MenB-4C and MenB-FHbp are not interchangeable	Not applicable
Influenza	One dose annually for each flu season (live attenuated vaccine, not recommended)	Repeat annually

2. HIV

- Infecția cu HIV afectează mai multe componente ale sistemului imunitar
 - limfocitele B,
 - limfocitele T (CD4 și CD8),
 - țesut limfoid

CD4 count (cells/mm ³)	Opportunistic infection or neoplasm
>500	<ul style="list-style-type: none">• Herpes zoster• TB
200-500	<ul style="list-style-type: none">• Oral hairy leukoplakia• <i>Candida</i> pharyngitis (thrush)• Mucocutaneous Kaposi sarcoma• Recurrent bacterial pneumonia• Cervical or anal neoplasia
100-200	<ul style="list-style-type: none">• <i>P. jirovecii</i> pneumonia• Disseminated <i>Histoplasmosis capsulatum</i> infection• Visceral Kaposi sarcoma• Progressive multifocal leukoencephalopathy• Non-Hodgkin lymphoma
<100	<ul style="list-style-type: none">• <i>Candida esophagitis</i>• CMV retinitis• <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>• <i>Toxoplasma gondii</i> encephalitis• <i>Cryptosporidium parvum</i> enteritis• <i>Cryptococcus neoformans meningitis</i>• Herpes simplex virus, chronic, ulcerative• CMV esophagitis or colitis• Primary central nervous system lymphoma

Reprinted from Montague BT, Rana AI, Wing EJ, Flanigan TP. *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine*. 9th ed.; 2015:101-102, with permission of Elsevier.

Profilaxie

Organism or infection	Updates	First-line prophylaxis
<i>Pneumocystis pneumonia</i>	Updated references for stopping PCP prophylaxis in patients with CD4 counts between 100 and 200 cells/mm ³ and plasma viral loads below detection limits of assays	Trimethoprim-sulfamethoxazole: 1 double-strength tablet daily
Disseminated <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) disease	Patients with HIV infection who immediately initiate antiretroviral therapy no longer require primary prophylaxis for MAC, regardless of CD4 cell count	Azithromycin 1,200 mg weekly
Human papillomavirus (HPV)	AIII recommendation: Females and males ages 13 to 26 years with HIV infection should have 9-valent HPV recombinant vaccine as opposed to recombinant bivalent or quadrivalent vaccines (0.5 mL at 0, 1 to 2, and 6 months)	No prophylaxis indicated
Hepatitis B virus infection	CIII recommendation: (due to no data in HIV population) for administration of recently approved two-dose hepatitis B vaccine conjugated to a TLR9 agonist (Heplisay-B)	Consider tenofovir/emtricitabine as backbone when possible for patients with HBsAg-negative/anti-HBc-positive disease to prevent hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapy

Vaccinurile vii (virusul gripal viu atenuat, rujeola-oreion-rubeola, varicela/zosterul) sunt contraindicate la pacientii cu HIV si CD4 sub 200

3. TRANSPLANT DE ORGANE SOLIDE

- Din cauza sistemelor lor imunitare alterate, primitorii de transplant sunt expuși unui risc crescut de infecție, în comparație cu populația generală.

Category	Examples	Immunosuppressive role
Glucocorticoids	<ul style="list-style-type: none">• Hydrocortisone• Methylprednisolone• Prednisolone• Prednisone	Multiple effects on gene expression, WBC number and function, and cytokine levels
Calcineurin inhibitors	<ul style="list-style-type: none">• Tacrolimus• Cyclosporine	Selectively inhibit calcineurin, thereby impairing the production of cytokines in T lymphocytes
Inhibitors of mammalian (mechanistic) target of rapamycin (MTOR)	<ul style="list-style-type: none">• Sirolimus• Everolimus	Block the response of T and B cell activation by cytokines
Inhibitors of purine and pyrimidine synthesis or antimetabolite drugs	<ul style="list-style-type: none">• Azathioprine• Mycophenolate mofetil• Mycophenolate sodium	Exhibit a cytostatic effect on T and B lymphocytes
Antibody therapy	<ul style="list-style-type: none">• Basiliximab• Daclizumab	Target B and T cells

- **Perioada timpurie post-transplant**
 - **Infecții bacteriene și fungice**
 - mai frecvente în primele 30 de zile după operație
 - infecțiile în acest timp sunt de obicei derivate de la **donator**, de la **primitor** sau din cauza **complicațiilor chirurgicale**.
- **Perioada intermediara post-transplant**
 - **Bolile virale** sunt cele mai frecvente cauze de febră în perioada intermediară post-transplant (1 până la 6 luni)
- **Perioada tardivă de transplant (6 luni sau mai mult după operație)**
 - terapia imunosupresoare este adaptată și scade riscul general de infecție
 - **Infecții fungice invasive**
 - Candidiasis, Cryptococcosis
 - Aspergillus, Zygomycosis
 - Histoplasma, Coccidioides, Blastomyces

Infectii virale (1-6 luni)

- **BK virus infection**
 - apare de obicei în copilărie, 50% dintre copii au seroconversie până la vârsta de 4 ani
 - Reactivarea infecției latente apare adesea după **transplantul renal**.
 - Până la 10% dintre pacienții cu transplant renal dezvoltă nefropatie cu virus BK, care poate duce la **pierderea grefei**.
- **Epstein-Barr virus (EBV)**
 - infecția primară și boala latentă ulterioară afectează până la 90% dintre adulți.
 - asociat cu dezvoltarea anumitor afecțiuni maligne, cum ar fi **tulburare limfoproliferativă post-transplant și limfomul Burkitt**.
- **Cytomegalovirus (CMV)** rămâne una dintre cele mai frecvente complicații care afectează pacienții care au suferit transplant de organe.
 - **respingerea alogrefei**
 - complicații specifice de organ
 - **bronsiolita obliterantă la primitorii de transplant pulmonar**
 - **fibroza tubulointerstitială la pacienții cu transplant de rinichi**
- Alte virusuri care pot rămâne latente la pacienți, dar provoacă boală după transplant includ **varicela zoster și herpes simplex**

Profilaxie/tratament/vaccinări

- P. jirovecii pneumonia
 - trimethoprim-sulfamethoxazole (2cp de trei ori pe săptămână)
- BK virus
 - IV immunoglobulin
 - antivirale leflunomide/cidofovir.
- CMV
 - Donatorii și primitorii sunt testați pentru CMV înainte de transplantul de organe
 - Beneficiarii de transplant CMV negativ ai căror donatori sunt CMV-pozitivi prezintă cel mai mare risc de a dezvolta boala CMV.
 - Profilaxia CMV este adesea începută la 10 zile după transplant și continuă timp de cel puțin 3 până la 6 luni.
 - Valganciclovirul este cel mai frecvent utilizat medicament pentru profilaxie; aciclovirul, valaciclovirul și ganciclovirul sunt de asemenea utilizate.
 - În caz de infecție, tratamentele de primă linie recomandate pentru infecția cu CMV sunt valganciclovir sau ganciclovir

- EBV

- Monitorizarea viremiei EBV

- VACCINARI

- Vaccin pneumococic

- o doză de vaccin pneumococic conjugat (PCV 13) urmată de o doză de vaccin pneumococic polizaharidic (PPSV23) pentru pacienții cu vârsta peste 19 ani

- Vaccinarea antigripală este recomandată anual.

- Vaccinurile vii (varicelă, rujeolă, oreion, rubeolă, vaccinul antigripal viu atenuat) sunt în general contraindicate după transplant, deoarece pot provoca boală diseminată la pacienții imunodeprimați..

4. TRATAMENT CU BIOLOGICE

- Bolile inflamatorii mediate imun sunt asociate cu **supraproducția de diferite citokine**, cum ar fi factorul de necroză tumorală alfa (TNF-alfa) și interleukinele IL-1, IL-6 și IL-23)
- Cele mai frecvent utilizate medicamente biologice sunt
 - **anti-TNF-alfa**,
 - etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab și golimumab.
 - **anti-CD20/celule B** (rituximab),
 - **anti-interleukină** (anakinra, tocilizumab).

Bacterial

- *Legionella pneumonia*
- Listeriosis
- *Mycobacterium*/TB

Viral

- Varicella zoster
- Hepatitis B
- Hepatitis C

Fungal

- Histoplasmosis
- Coccidioidomycosis
- Aspergillosis

Profilaxie/tratament/vaccinări

- Înainte de a începe orice agent biologic, pacienții trebuie testați și tratați pentru TB, precum și pentru hepatită B și C
 - La pacienții cu **TBC latentă** se recomandă rifampicina orală (10 mg/kg zilnic; maxim 600 mg) timp de 4 luni; un agent biologic poate fi început după 1 lună de tratament.
 - La pacienții cu **hepatită cronică B** (AgHBs pozitiv), terapia antivirală (entecavir sau tenofovir) trebuie administrată concomitent cu medicamentele biologice.
 - Orice pacient pozitiv pentru **hepatita C** trebuie tratat cu antivirale înainte de inițierea terapiei biologice

- Vaccinare
 - **V. pneumococic, V gripal**
 - Vaccinurile vii nu trebuie făcute în timp ce pacienții sunt sub terapie biologică;
 - 1 lună înainte de începerea terapiei sau la 1 lună după întreruperea acestuia.
- Profilaxia antimicrobiană nu este recomandată în mod obișnuit
 - **profilaxia Pneumocystis** cu trimetoprim-sulfametoxazol poate fi luată în considerare la pacienții cu risc ridicat, care beneficiază de terapie biologică concomitentă și corticosteroizi (adică, pacienții care primesc mai mult de 20 mg de prednison zilnic timp de mai mult de 1 lună).
- Tratamentul infecțiilor la pacienții cu medicamente biologice tinde să fie agresiv din cauza riscului de boală severă și diseminată
 - Managementul ar trebui să includă **reducerea dozei sau întreruperea tratamentului**

5. CANCER

- **Factori legați de tumori.**

- Imunodepresia cauzată de infiltrarea măduvei osoase apare în afecțiunile maligne hematologice
- Imunosupresia cancerelor non-hematologice, atunci când exista metastaze ale măduvei osoase

- **Factori legați de tratament**

- alterarea barierelor imune înnăscute,
- mielosupresie și imunosupresie

- gradul de imunosupresie variază în funcție de agenții de chimioterapie utilizați, regimurile antineoplazice citotoxice utilizate pentru a trata cancerele hematologic - tind să provoace o **imunosupresie mai mare care poate fi profundă și persistentă.**
 - Toate liniile celulare sunt afectate,
 - Neutrofilele
 - sub 1.000 de celule/mcL pacienții sunt considerați neutropenici.
 - riscul de infecție este invers legat de numărul absolut de neutrofile,
 - Risc crescut **neutrofile mai puțin de 100 celule/mcL mai mult de 7 zile**

- La pacienții care primesc terapie țintită pentru cancer, riscul de infecție oportunistă depinde de medicație
- 20% până la 30% dintre pacienții cu episoade febrile au o infecție documentată.
- Bacteremia poate fi singura dovadă de infecție, care apare la 10% până la 25% dintre pacienții cu febră neutropenică
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Staphylococcus sp*
- Infecțiile virale reactivate,
 - *herpesul simplex și varicela zoster, CMV*, sunt frecvente la pacienții cu neutropenie prelungită și/sau corticosteroizi în doze mari pe termen lung
- Infecții fungice invazive,
 - *Candida sp. și Aspergillus sp. Criptococoza pulmonară*

Profilaxie/tratament/vaccinări

- **Legate de tumori.**

- Profilaxia antimicrobiană nu este recomandată în mod obișnuit pentru pacienții cu tumori solide

- **Legat de chimioterapie**

- **evaluare inițială a riscului la pacienții cu neutropenie**

- risc ridicat (număr absolut de neutrofile mai mic de 100 celule/mcL pentru mai mult de 7 zile)
- risc scăzut (număr absolut de neutrofile mai mic de 500 celule/mcL pentru mai puțin de 7 zile)

- **profilaxia concomitentă** cu

- antibiotice (fluorochinolonă),
- antifungice (azol sau echinocandină)
- antivirale (analog nucleozidic)
- Profilaxia P. Jirovecii pneumonia
 - cei care primesc mai mult de 20 mg de prednisone/zi, mai mult de 30 de zile
 - cei care primesc analogi de purină

- Vaccinările reprezintă o măsură preventivă importantă la pacienții cu tumori solide și la cei cu malignități hematologice.
 - Vaccinurile **antigripale** și **pneumococice** (PCV13 urmat de PPSV23) sunt recomandate tuturor pacienților cu cancer, **cu excepția celor care primesc anticorpi anti-celulele B (cum ar fi rituximab) și chimioterapie intensivă** (cum ar fi terapia de inducție sau de consolidare pentru leucemie).
- Momentul vaccinării este important, în special la pacienții care primesc chimioterapie.
 - Când este posibil, **toate vaccinurile indicate trebuie făcute înainte de chimioterapie** (cu cel puțin 2 săptămâni înainte pentru vaccinurile inactivate și cu cel puțin 4 săptămâni înainte pentru vaccinurile vii).
 - **Nu administrați vaccinuri inactivate și vii în timpul chimioterapiei** (cu excepția vaccinului antigripal).
 - pot fi administrate la **3 luni după terminarea chimioterapiei**;
 - la pacienții care au primit anticorpi anti-celulele B, această perioadă este extinsă la **6 luni**

Concluzii

- Medicii de familie sunt probabil primul punct de contact pentru pacienții imunocompromiși care se confruntă cu complicații infecțioase.
- Acești pacienți sunt vulnerabili la agenți patogeni neobișnuiți și au adesea simptome atipice.
- Abordarea multidisciplinară este o parte integrantă a managementului pacienților imunodeprimați.
- **Profilaxia, tratamentul și vaccinările adecvate** - inclusiv evaluarea și acțiunea promptă - pot ajuta la încetinirea sau prevenirea progresiei complicațiilor infecțioase, ducând la rezultate mai favorabile pentru pacient.