

Abordarea antibiotică a infecțiilor severe la pacientul pediatric cu imunosupresie

Dr. Mihailov Maria-Delia

UMF "Victor Babeș"

Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Țurcanu"

Timișoara

>300 IDP

- Deficiența celulelor B -agamaglobulinemia X-linkată
 - imunodeficiența comună variabilă
 - deficiențe specifice de anticorp
- Deficiența celulelor T - Sindrom DiGeorge
- Deficiența combinată a celulelor B și T -SCID X-linkat (imunodef combinată sev)
 - Sindromul Wiskott-Aldrich
- Defecte ale fagocitelor -boala granulomatoasă cronică
- Deficiențe ale complementului -deficit C5, C6
 - deficiența inhibitorului C1 (angioedem ereditar)
- Idiopatice

Semne care pot indica o IDP:

Clinic

Infecții recurente respiratorii superioare (> 6 otite/an, otomastoidită, > 2 sinuzite/an)

Pneumonia (>2 pneumonii/an)

Meningita (>2 /an)

Abcese cutanate recurente, micoze/osoase

Răspuns nesatisfăcător la tratamentul antibiotic

Infecții cu germeni neobișnuiți/localizări neobișnuite

Infecții oportuniste (mucozite)

Tulburări autoimune (lupus, DZ tip I)

Diaree cronică cu retard de creștere

Istoric familial de imunodeficiențe

Spitalizări frecvente (>2 luni de tratament antibiotic)

2 sau mai multe infecții invazive (meningită, sepsis, osteomielită)

Imunodeficiența secundară

- Boli oncologice
- Toxice (chimioterapie, corticoterapie, toxine din mediu)
- Infecții (HIV)
- Deficite nutriționale
- Obezitate

Definiții

- Febră: $>38^{\circ}\text{C}$; 2 episoade diferite, la distanță de $> 1\text{h}$
 - SAU un episod febril $>38.5^{\circ}\text{C}$
- și
- Neutropenie:
 - ușoară: 1000 – 1500/mmc.
 - medie: 500 – 1000/mmc.
 - severă $<500/\text{mmc}$.
 - Neutropenie prelungită: durată peste 7 zile

Agenti infecțioși:

Virusuri	Bacterii	Fungi
Rhinovirus	Pseudomonas	Candida
Virus sincițial respirator	Klebsiella	Aspergillus
Influenza A/Parainfluenza	Escherichia coli	Fusarium
Coronavirus (inclusiv SARS-CoV2)	Streptococcus pneumoniae	Pneumocystis jirovecii
Cytomegalovirus	Staphylococcus aureus	
Herpesvirus (HHV-6/7/8)	Nocardia	
Adenovirus	Enterococcus grup D	
Bocavirus uman	Mycoplasma	
Metapneumovirus uman	Chlamydia trachomatis	

Evaluarea riscului:

AMMAN 2003

Implicare măduvă hematogenă

CVC

Leucemie pre-B

Absența semnelor clinice de infecție virală

CRP ≥ 50 mg/l

L $\leq 500/\mu$ l

Hb > 10 g/dl

≤ 3 factori de risc: risc scăzut de infecție severă

Factori favorizanți pentru infecții severe:

- Deficitul imun celular sau umoral
- Gradul și durata neutropeniei (infecții bacteriene și fungice)
- Severitatea limfopeniei (infecții virale și fungice)
- Tipul malignității (LAL vs. LAM)
- Remisiune/recădere/refractară
- Pancitopenia (invazie malignă/secundară administrării M citotoxice)
- Transplantul medular
- Mucozita (→ alterarea barierelor mucoase gastrointestinale)
- Infecție CVC

- Ghidurile actuale-internare
- Febra la un pacient neutropenic/imunosupresie=URGENȚĂ!
- Atb cu spectru larg
- ”ora de aur”
- Profilaxia primară antibacteriană și antifungică influențează strategia diagnostică și terapeutică
- Febră >38°C→Atb!
- Febra poate fi mascată de steroizi (Dexa)→instabilitate rapidă, fără febră
- De preferat să supraestimăm (deteriorare rapidă)!
- Germeni: stafilococ coagulazo-negativ (23%), Enterobacter (23%), streptococ viridans (13%) și *Pseudomonas aeruginosa* (9%)

Tratamentul inițial al neutropeniei febrile

Semne de alarmă pentru șocul septic:

- Modificări de comportament (iritabil, letargic aresponsiv)
- tegumente marmorate, TUC prelungit
- respirator: dispnee, tahipnee, ↓ Sat O₂
- CV: tahicardie (în absența febrei!)
- oligurie
- scoruri pentru detectarea precoce a sepsisului

✓ Tratamentul inițial al neutropeniei febrile

- Neutropenic: **Piperacilină/Tazobactam** 100mg/kg/6 ore
- Alergie minoră la Penicilină (raș); se înlocuiește cu **Cefepime** 50mg/kg la 8h (max. 2g/doză) sau cu **Ceftazidim** (50mg/kg la 8h, max 2g/doză) plus **Vancomicină** (15mg/kg la 6h).
- Reacție alergică anterioară amenințătoare de viață, se înlocuiește cu **Ciprofloxacina** (10mg/kg la 8h) plus **Vancomicină** (15mg/kg la 6h).
- istoric ESBL: **Piperacilină/Tazobactam** (100mg/kg la 6h)+**Amikacină** (15-20mg/kg/zi)
- ESBL cu rezistență cunoscută la **Amikacină**: **Meropenem** monoterapie 40mg/kg la 8h (max. 2g/doză)

- High dose Cytarabină/tratament LAM: **Piperacilină/Tazobactam** (100mg/kg la 6h)+**Vancomicină** (15mg/kg la 6h)
- Șoc septic: **Piperacilină/Tazobactam** (100mg/kg la 6h)+**Vancomicină** (15mg/kg la 6h)+**Amikacină** (15-20mg/kg la 24h)
- Risc înalt cu suspiciune de infecție gatrointestinală sau tiflită: se adaugă **Metronidazol**
- Meningită: **Meropenem** 40mg/kg la 8h (max. 2g/doză)+**Vancomicină** (15mg/kg la 6h)
- Infecție CVC (risc MRSA): **Teicoplanin** (10 mg/kg/doză la 12 h - 3 doze, apoi 6 mg/kg la 24h)–preferabil față de **Vancomicină** (cumul de medicamente nefrotoxice)

Germezi care NU sunt acoperiți de Piperacilină/Tazobactam:

- 1) Staphylococcus coagulazo-negativ
- 3) Stenotrophomonas (**Cotrimoxazol**).
- Hemoculturi:
- Se repeta la 24 h dacă pacientul este în continuare febril și la 48 h dacă rămâne febril. Apoi hemoculturi la nevoie.

- Sepsis intraabdominal: **Beta-lactamine** și **Carbapeneme** pentru acoperirea germenilor anaerobi
- Sepsis cu punct de plecare pelvic/abdominal: **Metronidazol**
- Infecție cutanată: se adaugă un **glicopeptid (Vancomicină, Teicoplanin)**
- Pneumonie/modificări Rx toracic -**aminoglicozide și/sau glicopeptide** prima linie
- **Aminoglicozidele** în doză unică sunt mai puțin nefrotoxice decât când se administrează în 2-3 doze/zi
- Infecție virală: pacienții cu leziuni veziculoase și stare clinică alterată- **Aciclovir**

- **Macrolid** pentru acoperirea agenților atipici (*Mycoplasma pneumoniae*) sau *Legionella*; la alegere: **Fluorochinolonă**
- persistența febrei peste 4 zile: se adaugă antifungic (**Micafungin, Caspofungin sau Amphotericină B liposomală**)
- neutropenie prelungită și stare clinică alterată-se are în vedere *Pneumocystis jirovecii* sau *Aspergillus*

Evaluat la 48h:

- Ajustarea antibioticelor în funcție de sensibilitatea germenilor
- Pacienții cu risc crescut nu vor fi externați până la remisiunea neutropeniei
- Dacă nu se dezvoltă germeni Gram-pozitivi, stop **Vancomicina**
- S-a inițiat **Meropenem**→**Tazocin** la 48 h dacă nu mai există suspiciune de germeni multirezistenți
- Oprirea antibioterapiei empirice: la pacienții cu culturi negative la 48 h afebrili pentru cel puțin 24 h care au ieșit din aplazie.

Modificarea terapiei

- Escaladare:
- Dacă starea generală este bună sau se ameliorează, dar febra persistă 24-72 h, nu se modifică terapia empirică.
- DOAR în caz de agravare clinică se trece pe administrare de **Meropenem** și **Vancomicină**.
- febră persistentă după administrarea de **Meropenem** și/sau **Amphotericină lipozomală**, se consultă infecționistul pediatru
- Se are în vedere posibilitatea infecției virale cu HSV, VZV, CMV, EBV, Adenovirus etc

Febril după 4-5 zile:

- Reevaluare, inclusiv investigații invazive și imagistice complexe
- Monoterapie: se adaugă **Vancomicina**
- **Meropenem** 40mg/kg la 8h +/- **Aminoglicozid**
- Evaluarea riscului de infecție fungică: β -D-glucan și/sau CT
- risc crescut de infecție fungică invazivă: LAM, LAL high risk, recădere LAL, neutropenie prelungită și doze mari de corticosteroizi.
- risc crescut și febră persistentă > 96 h: CT pulmonar, cerebral, sinusal, abdominal sau alte sedii de infecție.
- Se adaugă **Amfotericină lipozomală (AmBisome[®])** iv 3mg/kg o dată pe zi
 - monitorizarea electroliților și a funcției renale la 24-48 h

CONCLUZII

- Imunodeficiența-predispoziție la infecție
- Corticoterapia poate masca febra
- Antibiototerapia –precoce
- Semne clinice de alarmă
- Ghiduri

MULȚUMESC



Grupe de risc

- Dacă nu avem la dispoziție HLG recentă, încadrăm pacientul în grupe de risc, în funcție de terapia anterioară
- Pacienții febrili cu $Ne=500-1.000/mm^3$ trebuie evaluați pentru necesitatea administrării antibioterapiei empirice

Parametru	Risc scăzut	Risc crescut (oricare din următoarele)
Nr absolut neutrofile	500-1000/mm ³	500/mm ³
Durata neutropeniei	< 7 zile	≥ 7-10 zile
Co-morbidități	Fără	- Toxic/șocat - Pacient cu transplant medular - LAM - LAL la inducție