Κεφάλαιο 7

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΜΕΝΑ ΠΑΙΔΙΑ

Εμμανουήλ Ροπλίδης

1. Κύρια αίτια ανοσοανεπαρκειών

(Πίνακας 1)

Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες (ΠΑΑ)	**Δευτεροπαθείς ανοσοανεπάρκειες**
Ανεπάρκειες παραγωγής αντισωμάτων	Λοιμώξεις (HIV, άλλοι ιοί)
Ανεπάρκειες των Τ κυττάρων ή συνδυασμένες ανεπάρκειες	Φάρμακα (στεροειδή, κυτταροτοξικά, ανοσοκατασταλτικά, βιολογικοί παράγοντες)
Ανεπάρκειες/διαταραχές των φαγοκυττάρων	Κακοήθειες/μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αιμοποιητικών κυττάρων
Ανεπάρκειες του συμπληρώματος	Απώλεια στοιχείων (π.χ. πρωτεϊνόρροια από το γαστρεντερικό, νεφρωσικό σύνδρομο)
Άλλες ανοσοανεπάρκειες	Βαριά σύνδρομα δυσαπορρόφησης/ βαριά υποθρεψία
	Ασπληνία (ανατομική/λειτουργική)
	Ορισμένα μεταβολικά νοσήματα

2. Είδος ανοσοεπάρκειας και μικροοργανισμοί που προκαλούν λοιμώξεις

(Πίνακας 2)

Ανοσοανεπάρκεια	**Κυριότεροι μικροοργανισμοί**
Υπογαμμασφαιριναιμία (π.χ. ΠΑΑ, φάρμακα, απώλεια)	Ελυτροφόρα βακτήρια (π.χ. πνευμονιόκοκκος, αιμόφιλος ινφλουένζας, μηνιγγιτιδόκοκκος), εντεροϊοί, *Giardia lamblia, Cryptosporidia*
Ανεπάρκεια συμπληρώματος (C5b - C9)	Μηνιγγιτιδόκοκκος
Ανεπάρκεια Τ κυτταρικής σειράς, στεροειδή, AIDS, μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αιμοποιητικών κυττάρων	Μεγαλοκυτταροϊός, ενδοκυττάρια βακτήρια (λιστέρια, μυκοβακτηρίδια), κάντιντα, πνευμονοκύστη, τοξόπλασμα
Ουδετεροπενία (π.χ. σοβαρή χρόνια ουδετεροπενία, κυτταροστατικά φάρμακα)	Πυογόνοι κόκκοι (σταφυλόκοκκος, στρεπτόκοκκος), εντεροβακτηριοειδή, ψευδομονάδα, κάντιντα, ασπέργιλλος
Ανεπάρκεια λειτουργίας φαγοκυττάρων (π.χ. στεροειδή, χρόνια κοκκιωματώδης νόσος)	Ίδια όπως και στην ουδετεροπενία

ΠΑΑ: Πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια.

3. Αρχές αντιμετώπισης λοιμώξεων σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά

- Ο πυρετός πρέπει να θεωρηθεί σημείο λοίμωξης μέχρι να αποδειχθεί ότι δεν είναι ή να υποχωρήσει. **Προσοχή!** Τα κλινικά σημεία και λοιπά συμπτώματα μπορεί να είναι αβλητρά.
- Πρέπει να γίνεται κάθε δυνατή προσπάθεια απομόνωσης του αιτιολογικού παράγοντα (π.χ. κ/ες αίματος και άλλων πιθανών εστιών, ορολογικές εξετάσεις, PCR, κ.λπ.). **Προσοχή!** Σε παιδιά με ανεπάρκεια παραγωγής αντισωμάτων η αναζήτηση του υπεύθυνου μικροοργανισμού θα πρέπει να γίνεται με καλλιέργεια ή multiplex PCR και όχι με ορολογικές εξετάσεις.
- Κάθε μικροοργανισμός, ανεξάρτητα λοιμογόνου δύναμης, πρέπει να θεωρείται δυνητικά παθογόνος.
- Για την εμπειρική αντιμετώπιση εμπυρέτου πρέπει να χρησιμοποιούνται ευρέος φάσματος μικροβιοκτόνα αντιμικροβιακά φάρμακα.
- Ουδετεροπενία με αριθμό ουδετεροφίλων <500/μl και ιδιαίτερα <100/μl αυξάνει τον κίνδυνο των βακτηριακών λοιμώξεων. Ουδετεροπενία για μεγάλο χρονικό διάστημα (>10 ημέρες) αυξάνει τον κίνδυνο μυκητιακών λοιμώξεων κυρίως από Ασπέργιλλο. Πυρετός σε ουδετεροπενικούς ασθενείς πρέπει να διερευνάται και να αντιμετωπίζεται άμεσα.
- Κατά την αντιμετώπιση των λοιμώξεων θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια να διορθωθεί η ανοσοανεπάρκεια, είτε με τη διακοπή των στεροειδών και των λοιπών ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων είτε σε ουδετεροπενικούς ασθενείς, με τη χορήγηση αυξητικών παραγόντων (π.χ. G-CSF) για την ενίσχυση της φαγοκυτταρικής άμυνας.
- Συστηματικές μυκητιάσεις μπορεί να προκαλέσουν σε ουδετεροπενικό ασθενή παρατεινόμενο πυρετό που είναι ανθεκτικός σε χορήγηση αντιμικροβιακών φαρμάκων ευρέος φάσματος για τουλάχιστον 4 ημέρες. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να γίνονται περαιτέρω εξετάσεις (αξονική θώρακα, υπερηχογράφημα άνω κοιλίας, γαλακτομαννάνη ορού) και εφόσον κάποια από αυτές είναι θετική, να προστίθεται νωρίς αντιμυκητιακό φάρμακο [λιποσωμική αμφοτερικίνη Β ή μία από τις εχινοκανδίνες (κασποφουγκίνη, μικαφουγκίνη ή ανιδουλαφουγκίνη)].

4. Αντιμετώπιση πυρετού σε ουδετεροπενικό παιδί

Η αντιμετώπιση του παιδιού με πυρετό και ουδετεροπενία δεν διαφέρει σημαντικά από αυτήν του ενήλικα. Έτσι, για περισσότερες λεπτομέρειες παραπέμπουμε στο αντίστοιχο κεφάλαιο των ενηλίκων. Μετά το ιστορικό και την κλινική εξέταση (προσοχή σε σημεία που μπορεί να είναι εστίες λοίμωξης, όπως στόμα, σημεία εισόδου καθετήρων, πρωκτός), πρέπει να ληφθούν εργαστηριακές εξετάσεις (γεν. αίματος, βιοχημικές εξετάσεις, κ/α αίματος, και κατά περίπτωση κ/ες ούρων και άλλων πιθανών εστιών, α/α θώρακα). Η αντιμικροβιακή θεραπεία ευρέος φάσματος (**Πίνακας 3**) πρέπει να αρχίσει άμεσα.

Πίνακας 3. Αντιμικροβιακή θεραπεία για την αντιμετώπιση πυρετού σε ουδετεροπενικό παιδί

Καρβαπενέμη (μεροπενέμη) *ή* **Αντιψευδομοναδική πενικιλλίνη + αναστολέας β-λακταμασών** (πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη)	
+ αμινογλυκοσίδη (γενταμικίνη ή αμικασίνη) **επί:** ●σοβαρής σήψης/σηπτικού shock ●υποψίας λοίμωξης από ψευδομονάδα ή από άλλα ανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια	**+ γλυκοπεπτίδια** (βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη) **επί:** ●σοβαρής σήψης/σηπτικού shock

Σχόλια:

- Η ύπαρξη ενδαγγειακών καθετήρων, και ειδικά μόνιμων, όπως Hickman, Portacath, κ.λπ., αποτελεί σημαντική πηγή λοιμώξεων στα ανοσοκατασταλμένα παιδιά. Συχνότερα αίτια είναι μικρόβια από τη μικροβιακή χλωρίδα του δέρματος (π.χ. πηκτάση-αρνητικοί σταφυλόκοκκοι, στρεπτόκοκκοι, είδη κορυνοβακτηρίων, προπιοβακτήριο), χρυσίζων σταφυλόκοκκος, είδη κάντιντας και ψευδομονάδα.

Αφαίρεση του καθετήρα: Σε επίμονη βακτηριαιμία, σε υποτροπιάζουσα βακτηριαιμία που οφείλεται στο ίδιο παθογόνο, όταν το αίτιο είναι κάντιντα ή ανθεκτικός στα γλυκοπεπτίδια εντερόκοκκος ή όταν πρόκειται για πολυμικροβιακή λοίμωξη.

- Επί οισοφαγίτιδας, προστίθεται αντιμυκητιακό/αντι-ιικό φάρμακο.
- Επί πνευμονικών διηθήσεων, ενδείκνυται η χορήγηση μακρολίδης ή/και αντιμυκητιακού ή/και κοτριμοξαζόλης για κάλυψη ευκαιριακών αναπνευστικών παθογόνων.
- Επί κοιλιακών ευρημάτων ή διάρροιας προστίθεται μετρονιδαζόλη. Επίσης, βανκομυκίνη από το στόμα (κολίτιδα από *Clostridioides difficile*).
- Επί παράτασης ή υποτροπής πυρετού, ιδιαίτερα εφόσον υπάρχουν ακτινολογικά ή εργαστηριακά ευρήματα μυκητίασης, ενδείκνυται προσθήκη αντιμυκητιακού φαρμάκου (π.χ. λιποσωμική αμφοτερικίνη Β ή μία εχινοκανδίνη).
- Η εμπειρική αγωγή ενδέχεται να αλλάξει μόλις γίνουν γνωστά τα ακτινολογικά και εργαστηριακά ευρήματα (π.χ. καλλιέργειες) ή υπάρξουν νέα δεδομένα (π.χ. θετικό αποτέλεσμα βιοδεικτών όπως γαλακτομαννάνης στον ορό ή/και στο BAL και αποτέλεσμα της πολυπλεκτικής PCR).
- Η διάρκεια της αγωγής εξαρτάται από την κλινική απάντηση, τον βαθμό και τη διάρκεια της ουδετεροπενίας, την ανεύρεση ή όχι του υπεύθυνου αιτιολογικού παράγοντα και το είδος του μικροοργανισμού.
- Σε νοσοκομεία με αυξημένη συχνότητα απομόνωσης Gram-αρνητικών βακτηρίων με εκτεταμένου φάσματος β λακταμάσες ή/και καρβαπενεμάσες, η αρχική θεραπεία της εμπύρετης ουδετεροπενίας πρέπει να περιλαμβάνει μία αμινογλυκοσίδη και, αν αποδειχθεί ότι οφείλεται σε καρβαπενέμη-ανθεκτικό Gram-αρνητικό στέλεχος, να είναι σε άμεση διάθεση και η κολιστίνη ή ένα από τα νέα αντιμικροβιακά, που είτε πρόσφατα απέκτησαν (κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη, κεφτολοζάνη-ταζομπακτάμη) ή δεν έχουν ακόμη (ιμιπενέμη-σιλαστατίνη-ρελαμπακτάμη, σεφιντεροκόλη) παιδιατρική ένδειξη.
- Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από το αίτιο του εμπυρέτου.

5. Πυρετός σε ανοσοκατασταλμένο παιδί με ευρήματα από τους πνεύμονες

Γενικές αρχές

Οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος αποτελούν συχνές επιπλοκές στα ανοσοκατασταλμένα παιδιά. Το φάσμα των υπεύθυνων μικροοργανισμών σχετίζεται με τον τύπο και τη διάρκεια της ανοσολογικής διαταραχής, τη νοσοκομειακή ή όχι προέλευση της λοίμωξης και την παρουσία άλλων επιβαρυντικών παραγόντων (**Πίνακας 4**).

Πίνακας 4. Υπεύθυνοι μικροοργανισμοί ανάλογα με τα ακτινολογικά ευρήματα

Εντοπισμένα ευρήματα-βρογχοπνευμονικές διηθήσεις	Πνευμονία από την κοινότητα (πνευμονιόκοκκος, χλαμύδια, αναπνευστικοί ιοί, λεγιονέλλα)
Υποξείες-χρόνιες διηθήσεις	Νοκάρδια, μύκητες, πνευμονοκύστη, φυματίωση, άτυπα μυκοβακτηρίδια, μυκόπλασμα
Διάχυτες διηθήσεις, διάμεση πνευμονίτιδα	Πνευμονοκύστη, CMV, influenza

Εντοπισμένες πνευμονικές διηθήσεις	Διάχυτες πνευμονικές διηθήσεις
Μη ουδετεροπενικοί ασθενείς	
Βακτήρια: Πνευμονιόκοκκος, μοραξέλλα, λεγιονέλλα, μυκοβακτηρίδια, μυκόπλασμα	**Βακτήρια:** Μυκοβακτηρίδια, νοκάρδια, λεγιονέλλα, μυκόπλασμα, χλαμύδια
Μύκητες: Κρυπτόκοκκος	**Μύκητες:** Ασπέργιλλος, κάντιντα, μουκορμύκητες, κρυπτόκοκκος
Ιοί: RSV, αδενοϊοί, influenza, parainfluenza	**Ιοί:** RSV, αδενοϊοί, influenza, HSV, parainfluenza, CMV, VZV
	Πρωτόζωα: Πνευμονοκύστη, τοξόπλασμα
Ουδετεροπενικοί ασθενείς	
Βακτήρια: Gram-θετικά και Gram-αρνητικά βακτήρια, μυκοβακτηρίδια, νοκάρδια	**Βακτήρια:** Gram-θετικά και Gram-αρνητικά βακτήρια, νοκάρδια, μυκοβακτηρίδια, λεγιονέλλα, μυκόπλασμα, χλαμύδια
Μύκητες: Ασπέργιλλος, κάντιντα, ζυγομύκητες, κρυπτόκοκκος	**Μύκητες:** Ασπέργιλλος, κάντιντα, ζυγομύκητες, κρυπτόκοκκος.
Ιοί: RSV, αδενοϊοί, influenza, parainfluenza	**Ιοί:** RSV, αδενοϊοί, influenza, CMV, parainfluenza, VZV, HSV
	Πρωτόζωα: Πνευμονοκύστη, τοξόπλασμα

Η διαγνωστική προσέγγιση πρέπει να είναι γρήγορη και πολύπλευρη (κ/ες αίματος, πτυέλων, βρογχοπνευμονικού εκπλύματος, άμεσο παρασκεύασμα πτυέλων, απεικονιστικές μέθοδοι, ορολογικές εξετάσεις, multiplex PCR για αναζήτηση του υπεύθυνου μικροοργανισμού, κ.λπ.).

Η εμπειρική θεραπευτική προσέγγιση βασίζεται στο είδος των απεικονιστικών ευρημάτων και στην ύπαρξη ή όχι ουδετεροπενίας.

Σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά με εντοπισμένα ευρήματα από τους πνεύμονες χορηγείται ευρέος φάσματος αντιμικροβιακή αγωγή. Επί ουδετεροπενίας, συζητείται η πιθανότητα πνευμονίας από μύκητες (αξονική τομογραφία, γαλακτομαννάνη ορού ή/και BAL, καλλιέργεια BAL και PCR για μύκητες) και η προσθήκη αντιμυκητιακής αγωγής.

Σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά με διάχυτες πνευμονικές διηθήσεις/διάμεση πνευμονία, πιθανή προσθήκη μακρολίδης ή/και κοτριμοξαζόλης ή/και λιποσωμικής αμφοτερικίνης Β για κάλυψη ευκαιριακών αναπνευστικών παθογόνων (άτυπα βακτήρια, πνευμονοκύστη, μύκητες). Σε υποψία πνευμονίας από CMV (απεικονιστικά ευρήματα διάμεσης πνευμονίας, ασθενείς υψηλού κινδύνου όπως παιδιά με μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου ή αιμοποιητικών κυττάρων, ορολογική ή/και μοριακή ένδειξη) χορηγείται γανσικλοβίρη και κατά περίπτωση και ειδική αντι-CMV σφαιρίνη.

6. Χημειοπροφύλαξη και παθητική ανοσοποίηση σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά

(Πίνακας 5)

Αίτιο	**Ενδείξεις**	**Προφύλαξη**
CMV	Μεταμόσχευση ήπατος - νεφρού - αιμοποιητικών κυττάρων (οροθετικός δότης/οροαρνητικός λήπτης ή οροθετικός λήπτης)	- Γανσικλοβίρη, letermovir - Foscarnet σε υποψία ανθεκτικότητας ή σε μυελοτοξικότητα
VZV	Σε έκθεση	- Ειδική ανοσοσφαιρίνη
Πνευμονοκύστη	- Λευχαιμία - Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων - Μεγάλη ανοσοκαταστολή - Πρώιμη μεταμοσχευτική περίοδος - HIV	- Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη **ή** - εισπνεόμενη Πενταμιδίνη
Μύκητες Κάντιντα, Ασπέργιλλος, σπανιότεροι μύκητες	- Παράταση εμπυρέτου - Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων	- Φλουκοναζόλη (δεν έχει δράση στους νηματοειδείς μύκητες) - Βορικοναζόλη - Ποσακοναζόλη
Βακτήρια	Σε παιδιά με ασπληνία (ανατομική ή λειτουργική)	- Πενικιλλίνη

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lehrnbecher T, Robinson PD, Ammann RA et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in pediatric patients with cancer and hematopoietic cell transplantation recipients: 2023 Update. *J Clin Oncol.* 2023;41(9):1774-85. (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36689694/).
2. Groll AH, Pana D, Lanternier F et al. 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. (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33811813/). 8th European Conference on Infections in Leukaemia. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):e254-e269.
3. Santolaya ME, Alvarez AM, Acuña M et al. Efficacy of pre-emptive versus empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(10):2860-6.
4. Dupuis LL, Fisher BT, Sugalski AJ et al. Clinical practice guideline-inconsistent management of fever and neutropenia in pediatric oncology: A Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer.* 2024;71(4):e30880.