

## NEUTROPENIA FEBRILĂ P-HTM-13

### Ghid propus de Centrul de Hematologie si Transplant medular Institutul Clinic Fundeni

Dr. Anca Popp

## NEUTROPENIA FEBRILĂ

### Definiții:

Febră: temperatura (se măsoară după procedura obișnuită sau cu termometrul auricular) > 38,3 grade C sau > 38 grade C determinată de 2 ori în decurs de o oră.

Excepție: corticoterapie, la care se ia în considerare și temperatura sub 38 grade C.

• Neutropenie: neutrofile sub 1500 pe microlitru

### Grade :

1. 1500-1000/mm<sup>3</sup>
2. 1000-500
3. 500-100
4. sub 100

Neutropenia febrilă: temperatura peste 38,3 asociată cu neutrofile sub 500/mm<sup>3</sup> (sau sub 1000 /mm<sup>3</sup>, dar cu potențial de scădere sub 500/mm<sup>3</sup>).

### • Infectii:

- a) dovedită (documentată microbiologic)
- b) probabilă (criterii clinice, imagistice, fungi sau bacterii comensale izolate într-o singură hemocultură.)
- c) posibilă (febră de origine necunoscută)

- Sepsis: sindrom de răspuns inflamator sistemic la o infecție.
- Sepsis sever: sepsis plus disfuncții de organe.
- Șoc septic: hipotensiune indusă de șoc, în ciuda resuscitării volemice.

## Evaluarea inițială

- a) **Clinic**: - anamneza: de înregistrat data debutului febrei, data ultimului tratament citostatic, **dacă s-a făcut recent antibioterapie sau corticoterapie, existența comorbidităților**

-examen clinic minutios: piele, sinusuri, orolaringe, torace, abdomen, perineu, cateter, branule, sonde si flebopunctii multiple. Semnele clinice la neutropenic pot fi fruste.

### b) **Paraclinic**:

- hemograma cu formulă leucocitară
- transaminaze, bilirubină totală, sodiu, potasiu, creatinină, sumar urină

- imagistic: radiografie toracică (obligatoriu)
- alte teste imagistice se vor efectua la pacienții cu semne specifice,
- CRP

### c) Microbiologic

se vor recolta probele microbiologice înainte de începerea antibioticoterapiei de primă intenție! (vezi anexa)

- Două hemoculturi venoase periferice recoltate la interval de 1 oră. (o hemocultura = un set de baloane aerob, anaerob, eventual fungi)

Cantitatea minimă necesară per balon de hemocultură **este de 10 ml!**

- În prezența unui cateter venos central, pentru excluderea unei eventuale infecții de cateter, se va recolta suplimentar de pe cateter 1 set de hemocultură simultan cu recoltarea hemoculturii din vena periferică.

- Uroculturi: minim 3 la interval de câte 24 de ore, preferabil recoltate din prima urină dimineața

- coproculturi în caz de diaree (testare obligatorie pentru toxina Clostridium. Diff., pentru bacterii, virusuri și protozoare).

- Exudat nazo-faringian

- Frotiu și culturi din alte produse patologice sugerate de examenul clinic (spută, BAL, leziuni cutanate, LCR etc).

**Evaluarea riscului initial pentru complicatii severe:** cel puțin unul din următoarele:

- pacient internat.
  - comorbidități semnificative (insuficiență renală, insuficiență hepatică, mucozită gradul 3-4, diabet zaharat).
  - instabilitate clinică, sau infecții complexe (exemplu pneumonia).
  - boală tumorală în progresie.
  - Recipienți BMT.
- neutropenie severă (sub 100 pe microlitru) preconizată mai mult de 7 zile.

SAU

Indexul pentru identificarea pacienților neutropenici febrili cu risc scăzut în momentul prezentării cu febră (scor MASCC)

- |   |   |
|---|---|
| · Extinderea bolii                              |   |
| · fără simptome                                 | 5 |
| · simptome ușoare                               | 5 |
| · simptome moderate                             | 3 |
| · fără hipotensiune                             | 5 |
| · fără BPCO                                     | 4 |
| · fără infecție fungică                         | 4 |
| · fără deshidratare                             | 3 |
| · pacient external în momentul apariției febrei | 3 |
| · vârsta sub 60 ani                             | 2 |

Scorul cel mai ridicat teoretic este 26. Un scor mai mare sau egal cu 21 indică posibilitatea încadrării pacientului neutropenic febril în grupa cu risc scăzut pentru complicații.

## **Tratament antibiotic**

### **Inițierea tratamentului antibiotic de primă intenție (schema nr. 1)**

#### **Principii:**

- inițiere promptă
- antibiotice cu spectru larg
- doză maximă
- cale de administrare a antibioticelor: în funcție de gradul de risc

#### **A. Grupa cu risc scazut: per oral:**

- fluorochinolone (de ex. ciprofloxacin 500 mg la 12 ore) + amoxicilină clavulanat 1 g la 12 ore
- \* modelul de tratament poate fi modificat în funcție de spectrul infecțiilor din serviciul respectiv
- \* în situații excepționale tratamentul se poate face la domiciliu, cu control regulat și urmărirea temperaturii la domiciliu.

#### **B. Grupa cu risc crescut:**

- se face IV în condiții de spitalizare obligatorie.
- Beta-lactamine antipseudomonas: - piperacilin-tazobactam 4,5 g la 8 ore sau ticarcilin-clavulanat 3,1-6,2 g la 4 -6 ore

SAU

- Cefalosporină de generația a III-a, a IV-a, (de ex. Cefepime 2 g la 12 ore; Cefotaxime 1 g la 8 ore, Cefotaxime 2g la 8 ore) sau Cefoperazone+Sulbactam, 2 g la 8-12 ore.
- se asociază de prima linie aminoglicozid: gentamicin 160 mg în PEV unică pe zi.

SAU

- amikacin, 1 g doză unică pe zi (pentru reducerea efectelor nefro- și ototoxice) doar în situațiile:

1. mare probabilitate de infecție cu germeni Gram neg. rezistenți (conform epidemiologiei locale)
2. în sepsis sever sau șoc septic
  - se asociază de prima linie glicopeptid (vancomicin 500mg, la 6 ore în perfuzie de o oră SAU teicoplanin 400 mg intravenos la 12 ore în prima zi, apoi 400mg la 24 ore în bolus)

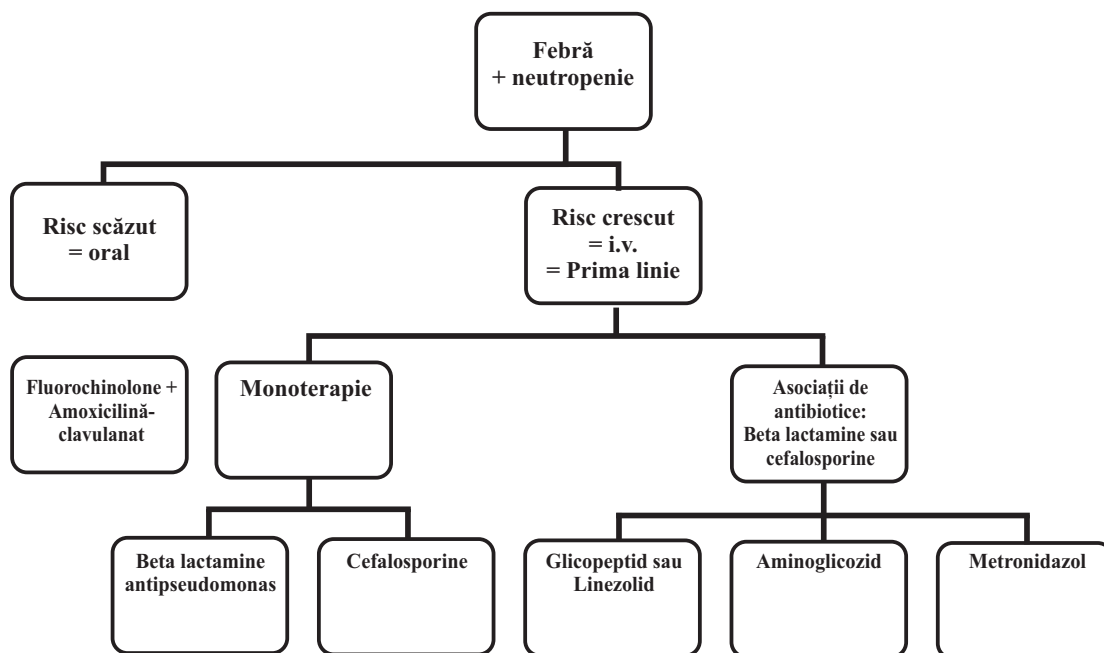
SAU

linezolid 600mg la 12 ore în 1-2 ore, doar în situațiile:

1. pacient cunoscut cu colonizare de MRSA sau pneumococ penicilino rezistent.
2. hipotensiune arterială sau șoc
3. infecții de piele sau țesut moale, inclusiv infecții legate de cateter
4. epidemiologie locală cu rată crescută de MRSA sau streptococ viridans rezistent la penicilină.

- se asociază de prima linie metronizadol în caz de suspiciune de infecție cu germeni anaerobi.

## Schema nr. 1



### Reevaluarea după 3 zile

- A. Pacient afebril cu etiologie identificată:  
- se modifică AB în funcție de antibiogramă
- B. Pacient afebril fără etiologie identificată:  
- continuă AB în aceeași schemă
- C. Pacient febril cu etiologie identificată:  
- se modifică AB în funcție de antibiogramă
- D. Pacient febril fără etiologie identificată:

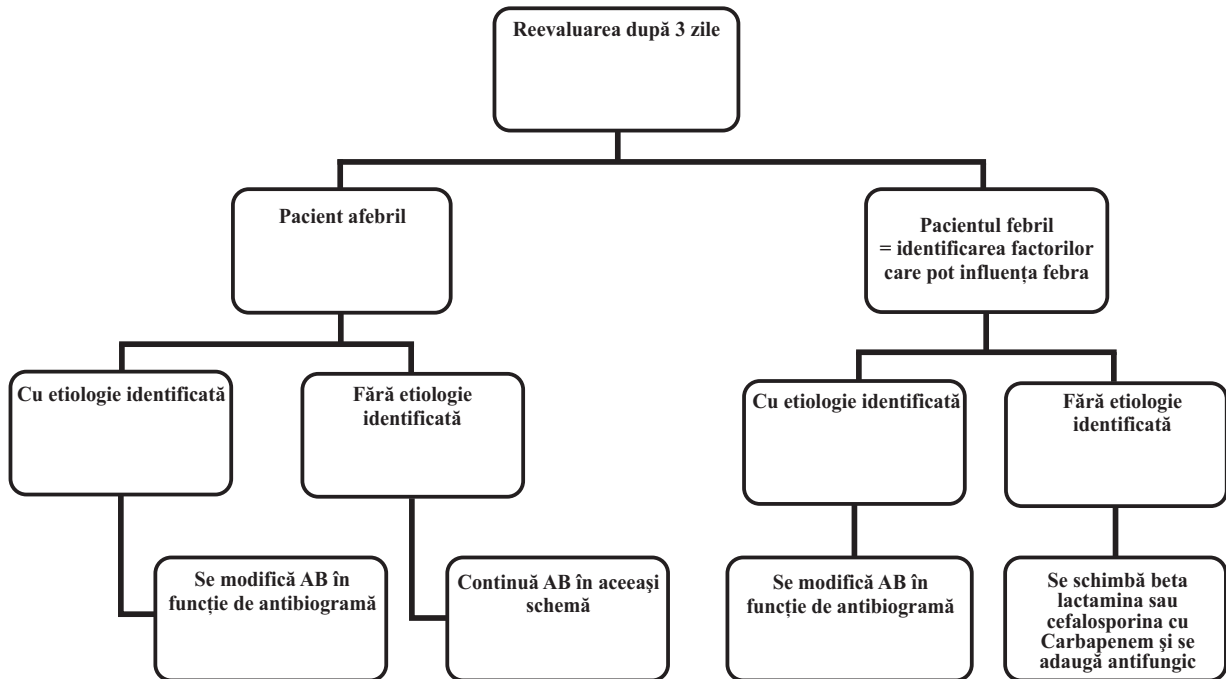
I. se schimbă beta-lactamina sau cefalosporina de prima linie cu un carbapenem (Imipenem 1 g la 8 ore iv sau Meropenem 1 g la 8 ore iv). Aminoglicozidul sau glicopeptidul se vor continua maximum 5 zile.

II. se adaugă antifunic empiric: (a se vedea ghidul Doc. Hem. 2007)

1. fără profilaxie antifungică anterioară cu fluconazol: se începe cu fluconazol 400 mg/zi x 2 p.o sau i.v sau echinocandine (caspofungin 70mg prima zi apoi 50 mg/zi pev)

- b) cu documentare microbiologică tratamentul se adaptează conform antibiogramei
- c) infecție virală dovedită: se adaugă antiviral, până la rezolvarea infecției virale, în următoarele situații:
- \*infecție cu HSV, VZV: aciclovir 1 g po la 6 ore
  - \*infecție cu CMV: ganciclovir 5 mg/kgc iv la 12 ore sau valganciclovir 900mg la 12 ore

*Schema nr. 2*



**Durata ABT (schema nr 3)**

A. pacient afebril dupa 3-5 zile:

a. dacă neutrofilele  $\geq 500/\text{mm}^3$ , 2 zi le consecutiv, STOP ABT după 48 ore de afebrilitate

b. dacă neutrofilele  $< 500/\text{mm}^3$ :

I. clinic stabil: stop ABT după 5-7 zile de afebrilitate

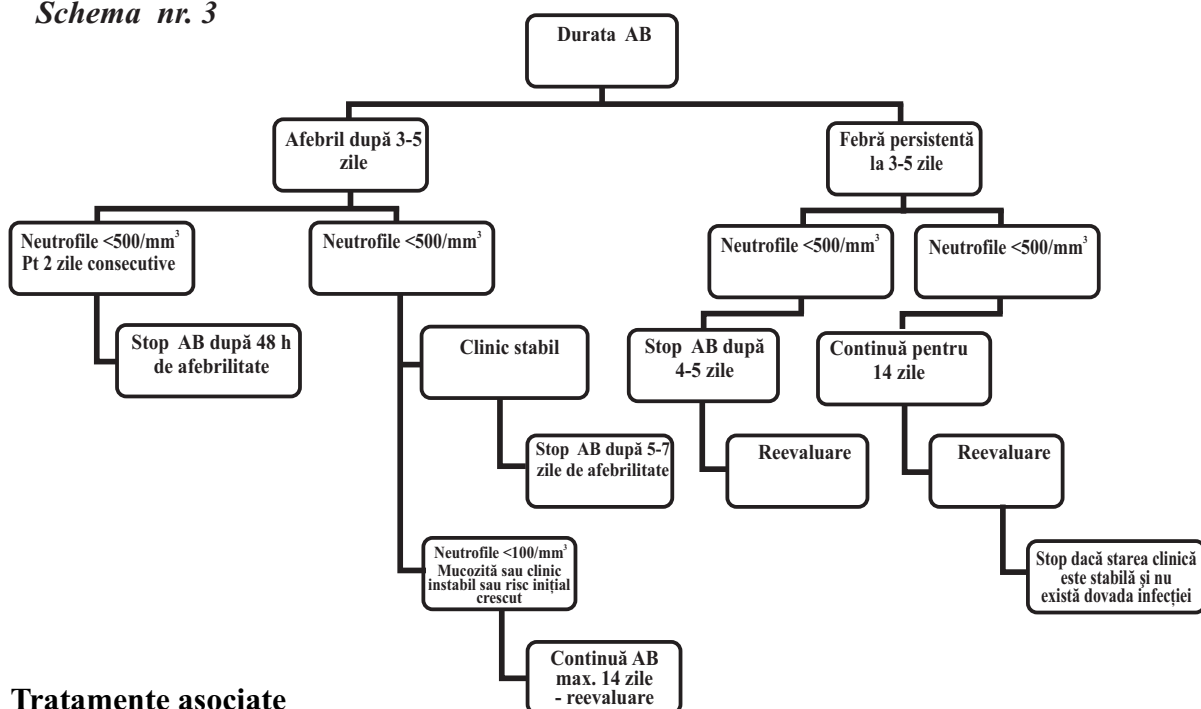
II. clinic instabil sau mucozită sau risc inițial crescut: se continuă ABT maxim 14 zile, apoi se revalueaza cazul

B. pacient cu febră persistentă după 3-5 zile.

a. dacă neutrofilele  $\geq 500/\text{mm}^3$ , 2 zile consecutiv, STOP ABT dupii 4-5 zile apoi. reevaluarea cazului

b. dacă neutrofilele  $< 500/\text{mm}^3$ : continuă ABT 14 zile apoi reevaluarea cazului. Stop ABT dacă starea clinică este stabilă sau nu avem dovada infecției

Schema nr. 3



### Tratamente asociate

**A. Factori de creștere a coloniilor granulocitare:** Neupogen 5-10 micrograme/kgc/zi. (1-2 fiole/zi) sc. sau în perfuzie

Factorul de creștere a coloniilor granulocitare are indicație majoră în neutropenia febrilă complicată (pneumonie, hTA, celulite sau sinuzite severe, infecții fungice invazive, sepsis cu disfuncții multiorganice) SAU la pacienții cu neutropenie severă ( $<500/mm^3$  peste 7 zile) cu infecție documentată microbiologic și care nu răspund la ABT țintită.

**B. Masa leucocitară.** Nu se recomandă folosirea de rutină a transfuziei de granulocite datorită riscului crescut de : infecție CMV, alloimunizare, insuficiență respiratorie și a eficienței reduse

Excepție:

- cazuri de neutropenie profundă în care agentul microbial este documentat și infecția nu este controlată de ABT țintită și de administrarea factorilor de creștere
- cazuri de infecții fungice invazive severe care nu sunt controlate de tratamentul antifungic

**C. Măsuri de terapie suportivă:**

- reechilibrare hidro-electrolitică
- alimentație parenterală
- terapia durerii
- substituție cu produse de sânge labile

**Investigarea microbiologică de rutină la pacientul neutroenic febril**

**Principii generale:**

- recoltare inițiată înaintea începerii terapiei de prima intenție
- recoltare de produs patologic corespunzător în cantitate suficientă și în recipient adecvat (10 ml sânge flacon, 1 ml urină /recipient gură largă, 1 - 10 ml aspirat traheal, 5-10 ml aspirat pleural, 2 cm cateter / placă cu mediu cultură și 2 cm / tub steril)

- transport rapid (<2 h) însoțit de buletin ce conține date despre pacient, produs, diagnostic;
- se anunță laboratorul în cazul unor recoltări speciale (LCR)

Localizare infecție	Produs patologic	Investigare microbiologică	Observatii
Necunoscută / Orice localizare	sânge v.periferică +/- sânge cale centrală	Bacterii aerobe, bacterii anaerobe, levuri	Se recoltează simultan v. Periferică și cale centrală cu asepsie tegument (1 minut)
Căi respiratorii sup.	Exudate faringiene Ex. nazale/ Aspirate sinusuri/ țesut	S. pyogenes S aureus S. pneumoniae, H influenzae, M. catarrhalis Levuri, fungi (Aspergillus)	Se recoltează din leziuni active
Căi respiratorii inf.	Spută	S. pneutnoniae H influenzae Pncumococ M. tuberculosis Fungi (Aspergillus)	După tuse spontană sau indusă cu aerosoli  Nu se admite pool din recoltări multiple
Tract urinar	urină	Bacterii aerobe (enterobacterii) Ciuperci	3 eșantioane matinale de 1 ml; • recoltare aseptică cateter, proba pozitivă ptr. levuri la 1000 ufc /ml de urină Nu se admite pool din recoltări multiple
Tract digestiv	scaun	Enterobacterii patogene (Shigella, salmonella, Yersinia Campylobacter) Clostridium difficile/toxina A Ciuperci	Nu se admite pool din recoltări multiple
Cateter	Fragment intern de 4 cm de cateter, secționat în 2 părți	Baeterii aerobe Ciuperci	1 fragment rulat pe placa geloza sânge 1 fragment în tub steril cu 1 ml ser fiziologic

Investigarea microbiologică la pacientul neutropenic febril non responsiv la tratamentul de primă intenție:

#### A. Febră fără simptome de prgan

Localizare infectie	Produs patologic	Investigare microbiologică	Observatii
Necunoscută	Sânge	Bacterii aerobe/anaerobe, ciuperci (candida, cryptococcus) fungi (Fusarium)	Se recoltează minim 2 seturi, în puseu febril
	Sânge total / ser	Aspergillus Antigen  Candida Antigen  Toxoplasma  CMV  EBV, HHV6	Sunt indicate testele: PCR, ELISA Teste ELISA  Teste : PCR  Atg pp65, PCR  Teste : PCR

### B. Febră cu simptome de organ

Localizare infectie	Produs patologic	Investigare microbiologică	Observatii
Căi respiratorii inf.	Lavaj bronho-alveolar / aspirat traheal	Bacterii aerobe piogene, Pneumococ,  Mycoplasma pneumoniae Chlamydia Mycobacterii Pneumocystis carinii  Aspergillus, candida, cryptococcus  Toxoplasma gondii Adenovirus, CMV, HSV1 și 2 Influenza A/B, Para influenza, RSV	Se efectuează frotiuri și culturi  ELISA, PCR Teste PCR Teste PCR. Frotiu colorație Gomori; IFI Frotiu, culturi Aspergillus PCR
	Urină	Legionella pneumoniae	Antigen Legionella
Tract digestiv (diaree)	Scaun	Clostridium/toxină Bacterii intestinale Adenovirus Rotavirus HHV6 CMV	Antigen ADV Antigen rotavir PCR PCR
Tract digestiv (hepatită)	Sânge	HBV, HCV	PCR PCR
	Biopsie ficat	HSV 1 și 2 EBV, CMV, HHV6, Adenovirus	



(continuare tabel din pg. 8)

<b>Localizare infectie</b>	<b>Produs patologic</b>	<b>Investigare microbiologica</b>	<b>Observatii</b>
Piele	Biopsie piele, noduli subcutan, abcese	HHV6, Parvovirus B19 Bacterii piogene, ciuperci Bacterii aerobe Bacterii anaerobe	PCR Frotiu, culturi  Aspirare 1 ml în seringă care se astupă cu dop plută
SNC	LCR	Bacterii aerobe: pneumococ, stafilococ, BGN  Listeria Micobacterii CMV, HHV6, HSV, VZV EBV, adenovirus, Parvovirus B19	Frotiu, culturi, detecție directă ag. bacteriene  PCR PCR