ROZDZIAŁ 13

Infekcje i stany gorączkowe u chorych onkologicznych

Małgorzata Salamonowicz-Bodzioch

Wstęp

Infekcje oraz stany gorączkowe występujące u dzieci z chorobą nowotworową pojawiają się na różnych etapach leczenia. Dotyczą one zarówno momentu samej diagnozy, etapu intensywnej chemioterapii, leczenia podtrzymującego, radioterapii, okresu po allo-HCT czy opieki po zakończonym leczeniu. Rola lekarza POZ jest szczególnie istotna na etapie rozpoznania choroby nowotworowej, w trakcie leczenia podtrzymującego, a także po zakończeniu terapii. Przebieg infekcji zależy od kilku czynników: rodzaju nowotworu, etapu leczenia, chorób współistniejących. Wśród dzieci z guzami litymi ryzyko ciężkich powikłań infekcyjnych jest znacząco mniejsze niż u tych z rozrostami chłonnymi. Zupełnie inaczej przebiegają zakażenia u chorych w trakcie intensywnej chemioterapii, a inaczej chorują pacjenci poddawani mniej intensywnej terapii podtrzymującej. Odrębną grupę chorych, narażonych na odmienne czynniki chorobotwórcze, stano-

wią pacjenci poddani allo-HCT. Z uwagi na powyższe odrębności w dalszej części rozdziału opisano poszczególne infekcje z podziałem na okresy leczenia chorego.

Infekcje i stany gorączkowe w trakcie diagnozy choroby nowotworowej

Często pierwsze objawy nowotworu do złudzenia przypominają infekcję. Należy zwrócić uwagę na powyższe symptomy infekcji będące zarazem pierwszym objawem nowotworu:

- gorączka – białaczki, chłoniaki, nerwiak zarodkowy współczulny (*neuroblastoma* – NBL), nerczak płodowy, mięsak prążkowanokomórkowy (*rhabdomyosarcoma* – RMS),
- infekcja dróg moczowych – nerczak płodowy, RMS,
- zapalenie jamy ustnej – ciężka anemia aplastyczna (*severe aplastic anemia* – SAA), białaczki,
- objawy infekcji przewodu pokarmowego – zespół hemofagocytarny (*hemophagocytic lymphohistiocytosis* – HLH), nerczak płodowy, NBL, chłoniaki nieziarnicze (*non-Hodgkin lymphoma* – NHL), mięsaki,
- gorączka, ból, obrzęk kończyny – mięsak Ewinga, RMS,
- zapalenie spojówek, przekrwienie gałek ocznych – siatkówczak,
- objawy neuroinfekcji, wymioty, drgawki – guz OUN, białaczki.

Postępowanie

Podstawą postępowania, które niejednokrotnie spoczywa na lekarzach POZ, jest postawienie trafnego rozpoznania oraz pilne skierowanie chorego do ośrodka onkologii i hematologii dziecięcej w celu leczenia choroby podstawowej.

Infekcje i stany gorączkowe w trakcie intensywnego leczenia przeciwnowotworowego

W tej fazie leczenia zwykle chory przebywa w szpitalu, jednak w rzadkich przypadkach (przerwa między cyklami chemioterapii, niespełnianie kryteriów podania kolejnego bloku leczenia) może trafić pod opiekę lekarza POZ. Należy wówczas zwrócić uwagę na istotne dane dotyczące wywiadu:

- **obecność cewnika centralnego,**
- **neutropenia,**
- **faza leczenia (II protokół w ALL),**
- **stosowana profilaktyka przeciwgrzybicza,**
- **remont w mieszkaniu,**
- **dieta,**
- **skargi na złe cofanie się krwi z cewnika centralnego**.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny obejmuję gorączkę, dreszcze, wymioty, biegunkę, bóle jamy ustnej, dysfagię. Cechami sugerującymi rozwijającą się uogólnioną infekcję będą: średni stan ogólny, zmiana zachowania, tachykardia bez uchwytnej przyczyny, tachypnoe, słaba diureza, niskie wartości ciśnienia tętniczego, opóźniony powrót włośniczkowy, obrzęki. W takiej sytuacji pacjent powinien zostać niezwłocznie skierowany przez lekarza POZ do ośrodka onkologii i hematologii dziecięcej lub najbliższego oddziału pediatrycznego, gdzie włączona zostanie szeroko spektralna antybiotykoterapia. W żadnym wypadku nie wolno na tym etapie pozostawiać chorego do obserwacji domowej, nawet pod warunkiem włączenia antybiotyków doustnych i leków przeciwgorączkowych. Etiologia zakażeń występujących w trakcie intensywnej chemioterapii została przedstawiona w tabeli 13.1.

Infekcje w trakcie leczenia podtrzymującego

Na tym etapie terapii pacjent zwykle przez większość czasu pozostaje pod opieką lekarza POZ.

Z uwagi na mniejszą intensywność leczenia powikłania infekcyjne występują znacznie rzadziej.

W trakcie wizyty lekarz POZ powinien zwrócić szczególną uwagę na poniższe kwestie:

- **Czy chory otrzymuje jedynie doustne leczenie przeciwnowotworowe; czy otrzymuje też leki dokanałowo lub podskórnie?**
- **Czy pacjent otrzymuje 50-100-150% dawki leków w ramach przeciwnowotworowego leczenia podtrzymującego?**
- **Czy objawy u pacjenta nie nasuwają podejrzenia wznowy choroby nowotworowej?**
- **Czy pacjent posiada cewnik centralny?**

Etiologia zakażeń

Do najczęstszych infekcji należą infekcje wirusowe górnych dróg oddechowych wywołane przez *Rhinovirusy*, *Bocavirusy*, *Paramyxovirusy*, *Coronavirusy* oraz infekcje bakteryjne szczepami otoczkowymi. Zakażenia grzybicze i pasożytnicze są rzadkie.

Postępowanie

W przypadku objawów infekcji bakteryjnych chory, który nie posiada cewnika centralnego i jest w dobrym stanie ogólnym, może przebywać w domu, otrzymując doustną antybiotykoterapię. **Należy pamiętać, iż błaha infekcja w ALL, przebiegająca bez gorączki nie jest wskazaniem do przerwania leczenia podtrzymującego, a w przypadku konieczności stosowania antybiotyku, po spadku gorączki należy niezwłocznie powrócić do jego podawania.** Pacjenci posiadający cewnik centralny lub prezentujący niepokojące objawy wymagają hospitalizacji.

Tabela 13.1. Etiologia infekcji u pacjentów onkologicznych w trakcie intensywnej chemioterapii

Zakażenie bakteryjne	*Staphylocci* koagulazoujemne *S. aureus* *Streptococci* *Enterococci* *Enterobacteriaceae* *Pseudomonas aeruginosa* *Stenotrophomonas maltophil* *Acinetobacter* *Clostridioides difficile* *Bacterioides*
Zakażenia wirusowe	*Rhinovirus*, *Bocavirus* *Paramyxovirus* *Coronavirus* (HCoV-229E, HCoV 0C43) Wirus grypy A, B Wirus ospy wietrznej i półpaśca Wirus opryszczki pospolitej Wirusy przewodu pokarmowego (*Enterovirus*, *Rotavirus*, *Adenovirus*) SARS-CoV-2
Zakażenie grzybicze	*Candida* *Aspergillus* sp. Inne niż *Aspergillus* sp. (mukormykoza, fusarioza, scedosporioza)
Zakażenia pasożytnicze	*Pneumocystis jiroveci* *Toxocara canis* *Toxoplasma*

Chorzy po zakończonym leczeniu onkologicznym pozostają pod opieką lekarza POZ. W trakcie infekcji otrzymują standardową antybiotykoterapię doustną bądź leczenie objawowe. Należy pamiętać o uzupełnieniu szczepień zgodnie z indywidualnym kalendarzem oraz o utrzymywaniu odpowiedniego poziomu immunoglobulin.

Infekcje i stany gorączkowe u chorego po allo-HCT

Pacjenci po przebytej transplantacji mają szczególnie duże ryzyko powikłań infekcyjnych. W ciągu pierwszych tygodni po allo-HCT przebywają na oddziałach przeszczepowych i tam wdrażana jest terapia przeciwinfekcyjna. W zależności od okresu, jaki minął od przeszczepu, poszczególne patogeny stanowią dla nich niebezpieczeństwo. Największe zagrożenie na etapie opieki lekarza POZ stanowią powikłania wirusowe oraz zakażenia szczepami otoczkowymi. Podstawowe objawy najczęstszych infekcji wirusowych przedstawiono w tabeli 13.2. Chorzy po allo-HCT zawsze wymagają pilnego skierowania do Oddziału Transplantacji Szpiku. Wynika to z konieczności włączenia specjalistycznego leczenia przeciwwirusowego lekami dożylnymi, jak również konieczności częstej kontroli miana wirusów w surowicy i w moczu.

Tabela 13.2. Objawy najczęstszych infekcji wirusowych u chorych po allo-HCT

Wirus	Objawy kliniczne/laboratoryjne obserwowane w POZ
EBV	Gorączka, kaszel, duszność, obrzęki, limfadenopatia, hepatosplenomegalia, żółtaczka, wysypki skórne, podwyższona leukocytoza, hemoliza
CMV	Gorączka, kaszel, duszność, zaburzenia widzenia, biegunka, zmiany angiopatyczne, spadek liczby PLT, hiperbilirubinemia
ADV	Gorączka, zły stan ogólny, zapalenie spojówek, biegunka, objawy dyzuryczne, krwiomocz, krwinkomocz
BKV	Gorączka, zły stan ogólny, zapalenie spojówek, biegunka, objawy dyzuryczne, krwiomocz, krwinkomocz

Podsumowanie

- Infekcje i stany gorączkowe są częstym problemem u chorych w immunosupresji.
- Etap leczenia, obecność cewnika centralnego, rodzaj nowotworu wpływa na sposób postępowania z chorym onkologicznym i decyduje, czy może on pozostawać jedynie pod opieką ambulatoryjną, czy musi pilnie trafić do szpitala.
- Pacjenci z chorobami rozrostowymi szpiku są narażeni na znacznie cięższe powikłania infekcyjne niż dzieci z guzami litymi. Infekcje w trakcie intensywnej chemioterapii, jak również u chorych po allo-HCT mogą mieć gwałtowny przebieg i zawsze wymagają hospitalizacji.
- Pierwsze objawy nowotworu mogą przypominać infekcję. Wymagają one wnikliwej obserwacji i szybkiej diagnozy.

Piśmiennictwo

1. Czyżewski K, Dziedzic M, Salamonowicz M i wsp. Epidemiology, outcome and risk factors analysis of viral infections in children and adolescents undergoing hematopoietic cell transplantation: antiviral drugs do not prevent Epstein-Barr virus reactivation. Infect Drug Resistance 2019;12:3893-3902.
2. Durnaś B. Zakażenia w oddziałach onkologicznych. W: Postacie kliniczne zakażeń szpitalnych (red. Dzierżanowska D). α-medica press. Bielsko-Biała 2007;80-114.
3. Kowalczyk JR, Stefaniak MJ, Kałwak K i wsp. Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w inwazyjnej chorobie grzybiczej u dzieci: rekomendacje PTOiHD. Post N Med 2016;29(8):528-533.
4. Salamonowicz M, Ociepa T, Frączkiewicz J i wsp. Incidence, course, and outcome of Clostridium difficile infection in children with hematological malignancies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2018;37(9):1805-1812.
5. Stachowicz-Stencel T, Krawczyk M, Balcerska A. Wczesna diagnostyka choroby nowotworowej u dzieci. Forum Medycyny Rodzinnej 2010;4(6):431-437.
6. Styczyński J. Inwazyjne zakażenia grzybicze: strategie postępowania w onkologii i hematologii. Onkologia po Dyplomie 2014;5:38-44.
7. Zając-Spychała O, Gryniewicz-Kwiatkowska O, Salamonowicz M i wsp. Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zakażeniach bakteryjnych

u dzieci: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Przegl Pediatr 2018;47(2):62-75.

8. Zając-Spychała O, Skalska-Sadowska J, Wachowiak J i wsp. Infections in children with acute myeloid leukemia: increased mortality in relapsed/refractory patients. Leuk Lymphoma 2019;60(12):3028-3035.
9. Zając-Spychała O, Wachowiak J, Gryniewicz-Kwiatkowska O i wsp. Prevalence, epidemiology, etiology, and sensitivity of invasive bacterial infections in pediatric patients undergoing oncological treatment: a multicenter nationwide study. Microb Drug Resist 2021;27(1):53-63.
10. Zawitkowska J, Drabko K, Szmydki-Baran A i wsp. Infectious profile in children with ALL during chemotherapy: a report of study group for infections. J Infect Chemother 2019;25(10):774-779.