

## ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

# Καταγραφή λοιμώξεων σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους

ΣΚΟΠΟΣ Στην παρούσα μελέτη καταγράφεται ο τύπος, η συχνότητα, η σοβαρότητα και η έκβαση όλων των επεισοδίων λοίμωξης που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ), κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους. ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 86 ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΟΛΛ, κατά το διάστημα 4/1994–2/2000, στο Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας του Νοσοκομείου Παίδων «Αγία Σοφία». Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία τροποποιημένου πρωτοκόλλου ΟΛΛ-BFM. Αναδρομικά μελετήθηκαν όλοι οι τύποι λοιμώξεων και συσχέτιστηκαν με τη φάση της θεραπείας και το βαθμό ουδετεροπενίας. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Συνολικά, καταγράφηκαν 610 λοιμώξεις. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης παρατηρήθηκαν οι περισσότερες λοιμώξεις (n=347, 57%), με συχνότερες τις μη ειδικές ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού (40%). Επιπλέον, 38/58 ειδικές ιογενείς λοιμώξεις συνέβησαν κατά τη φάση αυτή: 16 από απλό ερπητοϊό, 7 από ιό της ανεμευλογιάς και 10 από έρπητα ζωστήρα (VZV). Κατά τη θεραπεία εφόδου, παρατηρήθηκαν 123 (20,3%) επεισόδια λοίμωξης, με συχνότερες τις βακτηριαμίες (n=29) και τα επεισόδια πυρετού άγνωστης αιτιολογίας (n=28). Οι βακτηριαμίες που οφείλονταν σε Gram (-) οργανισμούς ήταν 26/52 (50%). Η πλειοψηφία των λοιμώξεων (59,5%) συνέβη χωρίς υποκείμενη ουδετεροπενία (AAO >1 Κ/μL). Λιγότερες λοιμώξεις (9,3%) πιστοποιήθηκαν ενώ συνυπήρχε πολύ σοβαρή ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων, AAO <0,1 Κ/μL). Το 38,5% των θετικών βακτηριαμιών καταγράφηκε σε φάση σοβαρής ουδετεροπενίας. Καμία λοίμωξη δεν είχε θανατηφόρα έκβαση. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Οι περισσότερες βακτηριαμίες καταγράφηκαν στη φάση θεραπείας εφόδου. Όμοια κατανομή είχαν οι βακτηριαμίες που οφείλονταν σε Gram (+) και Gram (-) παθογόνους οργανισμούς. Οι μη ειδικές ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού ήταν οι συχνότερες λοιμώξεις καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας και κατά τη συντήρηση. Ειδικές ιογενείς λοιμώξεις καταγράφηκαν σε μικρότερο ποσοστό επί του συνόλου (ο VZV ήταν το συχνότερο αίτιο). Οι λοιμώξεις αποτέλεσαν σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας, αλλά είναι αξιοσημείωτο ότι δεν πρόκαλεσαν θανάτους.

Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) αποτελεί το συχνότερο τύπο λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας, καταλαμβάνοντας ποσοστό 80% στο σύνολο των λευχαιμιών. Ταυτόχρονα, είναι η συχνότερη μορφή κακοήθειας στα παιδιά, με ποσοστό 35%. Το ποσοστό επιβίωσης στα παιδιά με ΟΛΛ έχει βελτιωθεί σημαντικά και υπολογίζεται >80%, ενώ και οι επιπλοκές από λοιμώξεις έχουν μειωθεί με την πάροδο των ετών.<sup>1-3</sup>

Παρά την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των επιπλοκών από λοιμώξεις σε ανοσοκατασταλμένους ασθε-

νείς, το ποσοστό νοσηρότητας και θνητότητας παραμένει υψηλό. Όμως, ο τύπος και η συχνότητα των λοιμώξεων, εκτός από την εντατική φάση της χημειοθεραπείας εφόδου και ίσως και τη φάση της συντήρησης, δεν έχει μελετηθεί επαρκώς.<sup>4-6</sup> Βακτηριαμίες, λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού και πνευμονία αποτελούν τις συχνότερες διαγνώσεις εμπύρετου επεισοδίου σε ασθενείς με ΟΛΛ.<sup>7,8</sup> Η διαδεδομένη χρήση καθετήρων κεντρικής φλεβικής πρόσβασης έχει συντελέσει στην αλλαγή των παθογόνων οργανισμών που ευθύνονται για τις βακτηριαμίες, τα τελευταία χρόνια. Επιπλέον, η άμεση έναρξη εμπειρικής αντιμικροβιακής थे-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2009, 26(3):366–373  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2009, 26(3):366–373

Κ. Κατσιμπάρδη,<sup>1</sup>  
Β. Παπαδάκης,<sup>1</sup>  
Α. Χαρισιάδη,<sup>2</sup>  
Σ. Χαϊδός,<sup>1</sup>  
Σ. Πολυχρονοπούλου<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας,

<sup>2</sup>Μικροβιολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία», Αθήνα

Infections in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia during the entire course of treatment

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Λοιμώξεις  
Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία  
Ουδετεροπενία  
Παιδική ηλικία

Υποβλήθηκε 10.6.2008

Εγκρίθηκε 26.6.2008

ραπείας έχει συμβάλει σημαντικά στην καλύτερη έκβαση των ασθενών.<sup>5,7,8</sup>

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η καταγραφή και η αξιολόγηση όλων των τύπων λοιμώξεων, της σοβαρότητας και της συχνότητάς τους σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΟΛΛ, καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας τους. Κάθε επεισόδιο λοίμωξης αναλύθηκε με βάση τη φάση θεραπείας και το συνυπάρχοντα βαθμό ουδετεροπενίας. Τέλος, παρουσιάζεται η έκβαση των ασθενών μετά από κάθε επεισόδιο λοίμωξης.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Υλικό της μελέτης αποτέλεσαν όλοι οι ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΟΛΛ, κατά το διάστημα 4/1994–2/2000, στο Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας. Συνολικά, 86 ασθενείς (47 αγόρια) έλαβαν θεραπεία με βάση τροποποιημένο πρωτόκολλο ΟΛΛ-BFM 90 και ΟΛΛ-BFM 95.<sup>1,9</sup> Στην εικόνα 1 αναφέρεται, συνοπτικά, το πρωτόκολλο ΟΛΛ-BFM 95. Η μέση ηλικία των ασθενών στη διάγνωση ήταν 6,3 έτη (εύρος 0,3–14,9 έτη). Από τους 86 ασθενείς, 83 διαγνώστηκαν με Β-ΟΛΛ και 3 ασθενείς με Τ-ΟΛΛ. Θεραπεία μέσου κινδύνου (MR, median risk) έλαβαν 69 ασθενείς, ενώ 17 ασθενείς έλαβαν θεραπεία υψηλού κινδύνου (HR, high risk): 15/17 λόγω πτωχής ανταπόκρισης στην πρεδνιζολόνη την ημέρα +8 και 2/17 λόγω μη ύφεσης την ημέρα +33 της εφόδου.<sup>9</sup> Σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν HR θεραπεία στη φάση των HR1, HR2 και HR3 Blocks (consolidation, εδραίωση) χορηγήθηκε G-CSF βάσει πρωτοκόλλου. Οι υπόλοιποι ασθενείς έλαβαν G-CSF μόνο σε περιπτώσεις ουδετεροπενίας και αποδεδειγμένης λοίμωξης χωρίς αρχική ανταπόκριση. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Καθετήρας κεντρικής φλεβικής πρόσβασης τύπου Hickman-Bronias τοποθετήθηκε σε όλους τους ασθενείς, κατά τη διάγνωση. Ο καθετήρας Hickman παρέμεινε στη θέση του για μέσο διάστημα 309 ημερών (εύρος 79–721 ημέρες). Η προφυλακτική αγωγή για

**Πίνακας 1.** Χαρακτηριστικά ασθενών.

	Αριθμός ασθενών	BFM-90	BFM-95
Ασθενείς	86	29	57
Άνδρες	47	17	30
Γυναίκες	39	12	27
Μέση ηλικία (έτη)	6,3	5,9	6,5
Εύρος	0,3–14,9	0,3–1,1	2,0–14,9
Ομάδα κινδύνου ΟΛΛ			
MR	69	21	48
HR	17	8	9

ΟΛΛ: Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, MR: Μέσου κινδύνου, HR: Υψηλού κινδύνου

λοιμώξεις βασιζόταν στην εντατική στοματική υγιεινή και σε τοπικά αντιμυκητιασικά φάρμακα (μυκοστατίνη ή μικοναζόλη). Ως χημειοπροφύλαξη λοίμωξης από *Pneumocystis carinii* χορηγήθηκε cotrimoxazole από του στόματος, 3 φορές την εβδομάδα. Ασθενείς με αντένδειξη λήψης cotrimoxazole έλαβαν πενταμιδίνη.

Ως χρόνος παρακολούθησης των ασθενών υπολογίστηκε το διάστημα από τη διάγνωση του ασθενούς έως το τέλος της θεραπείας συντήρησης, στους ασθενείς με ύφεση της νόσου (75 ασθενείς), και από τη διάγνωση έως την υποτροπή ή το θάνατο, σε άλλες 8 και 2 περιπτώσεις, αντίστοιχα. Στον έναν ασθενή στον οποίο πραγματοποιήθηκε μεταμόσχευση μυελού των οστών, ο χρόνος παρακολούθησης ήταν μέχρι την προετοιμασία για μεταμόσχευση.

Ως πυρετός ορίστηκε η θερμοκρασία σώματος >38 °C (μασχαλαία μέτρηση). Στην έναρξη κάθε εμπύρετου επεισοδίου έγινε προσεκτική λήψη ιστορικού του ασθενούς, καθώς και ο απαραίτητος εργαστηριακός έλεγχος: γενική αίματος, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, απεικονιστικός έλεγχος, έλεγχος του τίτλου αντισωμάτων ή αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) για την ανίχνευση παθογόνων οργανισμών.

Όλα τα επεισόδια λοίμωξης ταξινομήθηκαν και αναλύθηκαν βάσει (α) του συστήματος όπου εντοπίστηκαν, (β) της φάσης, της θεραπείας όπου συνέβησαν (έφοδος, εδραίωση, επανέφοδος, συντήρηση) και (γ) του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων στο περιφερικό αίμα, στην έναρξη της λοίμωξης.

## Απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων

Κάθε επεισόδιο λοίμωξης συσχετίστηκε με τον αρχικό βαθμό ουδετεροπενίας. Ως μετρίου, σοβαρού και πολύ σοβαρού βαθμού ουδετεροπενία ορίστηκε ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (AAO) 0,5–1,0 K/μL, 0,1–0,5 K/μL, <0,1 K/μL, αντίστοιχα. Ως μη ουδετεροπενία ορίστηκε ο AAO >1 K/μL.<sup>10</sup>

## Κατηγοριοποίηση των επεισοδίων λοίμωξης

Καταγράφηκαν βακτηριαμίες, επεισόδια πυρετού άγνωστης αιτιολογίας (FUO), λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, κυρίως ιογενούς αιτιολογίας, αλλά και εντοπισμένες λοιμώξεις (παραρρινοκολπίτιδα, οξεία μέση ωτίτιδα, αμυγδαλίτιδα, λαρυγγίτιδα) και λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού, όπως πνευμονία και βρογχοπνευμονία, ανάλογα με τα κλινικά και τα απεικονιστικά ευρήματα. Η διάγνωση ειδικών ιογενών λοιμώξεων βασίστηκε σε συγκεκριμένα κλινικά ευρήματα και ορολογικούς ελέγχους. Δερματικές λοιμώξεις, είτε στην έξοδο του καθετήρα Hickman είτε σε άλλα σημεία (δοθιήνωση, πυόδερμα, παρωνυχία ή μυκητιασικές δερματικές λοιμώξεις), διαγνώστηκαν με βάση τα κλινικά και τα εργαστηριακά ευρήματα. Η τεκμηρίωση λοίμωξης της γαστρεντερικής οδού βασίστηκε σε κλινικά, ορολογικά ή παθολογοανατομικά ευρήματα. Λοιμώξεις της ουροποιογεννητικής οδού περιελάμβαναν λοιμώξεις του ουροποιητικού, καθώς και επεισόδια κολλίτιδας. Αναφέρθηκαν επίσης λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) καθώς και οφθαλμικές λοιμώξεις.

## Θεραπευτική αντιμετώπιση της λοίμωξης

Η θεραπεία ορίστηκε ανάλογα με τον εκάστοτε τύπο λοίμωξης καθώς και τα συνοδά ευρήματα. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με πυρετό και ουδετεροπενία χορηγήθηκε εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία (αμικασίνη και κεφταζιδίμη, ενδοφλεβίως). Σε περίπτωση θετικής καλλιέργειας αίματος, η θεραπεία τροποποιήθηκε με βάση την ευαισθησία του αντιβιογράμματος. Σε περίπτωση παρατεταμένου εμπυρέτου >7 ημέρες προστέθηκε αντιμυκητιασική αγωγή (αμφοτερικίνη-B). Σε λοιμώξεις της ουροποιητικής οδού χορηγήθηκαν αντιβιοτικά βάσει αντιβιογράμματος. Σε επιπεφυκίτιδα χορηγήθηκαν τοπικά αντιβιοτικά ή και στεροειδή.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά, καταγράφηκαν 610 επεισόδια λοίμωξης σε 86 ασθενείς με ΟΛΛ: 473 (77,5%) λοιμώξεις σε 69 ασθενείς MR και 137 λοιμώξεις (22,5%) σε 17 ασθενείς HR. Καμιά λοίμωξη δεν είχε θανατηφόρα έκβαση σε αυτόν τον πληθυσμό.

Τα περισσότερα επεισόδια λοίμωξης (347 επεισόδια, 57%) καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, η οποία αποτελεί και τη μεγαλύτερη χρονικά φάση της χημειοθεραπείας. Στη φάση εφόδου και στη φάση εδραίωσης καταγράφηκαν το 20,3% και το 13,2% των λοιμώξεων, αντίστοιχα. Στην επανέφοδο παρατηρήθηκαν 58 λοιμώξεις (9,5%).

Η πλειοψηφία των επεισοδίων λοίμωξης (59,5%) συνέβη σε φάση μη ουδετεροπενίας. Σε μέτριου, σοβαρού και πολύ σοβαρού βαθμού ουδετεροπενία καταγράφηκαν το 13,7%, το 17,5% και το 9,3% των λοιμώξεων, αντίστοιχα. Η μέση διάρκεια ουδετεροπενίας ήταν 3,4 ημέρες (εύρος 1–17 ημέρες). Στον πίνακα 2 συνοψίζονται οι τύποι λοίμωξης ανάλογα με το βαθμό της ουδετεροπενίας στην έναρξή της.

## Θετικές καλλιέργειες αίματος και επεισόδια πυρετού άγνωστης αιτιολογίας

Θετική καλλιέργεια αίματος είχαν 38 (44,2%) από τους 86 ασθενείς. Στους 38 αυτούς ασθενείς τεκμηριώθηκαν 52 θετικές καλλιέργειες αίματος, αντιπροσωπεύοντας το 8,5% όλων των επεισοδίων λοίμωξης. Οι περισσότερες βακτηριαίες παρατηρήθηκαν στη φάση εφόδου (29 επεισόδια, 56%). Από τους παθογόνους οργανισμούς που απομονώθηκαν, 25 περιπτώσεις (48%) οφείλονταν σε Gram (+) βακτηρίδια, 26 περιπτώσεις (50%) σε Gram (-) και μία περίπτωση (2%) σε μύκητα. Τα επεισόδια FUOs αντιπροσώπευαν το 12,5% των συνολικών λοιμώξεων (n=77) και παρατηρήθηκαν συχνότερα στη φάση εφόδου (28 επεισόδια, 36%).

## Θετικές καλλιέργειες αίματος κατά τη συντήρηση

Από τις 8 θετικές καλλιέργειες αίματος που καταγράφηκαν κατά τη συντήρηση, 6 οφείλονταν σε Gram (+) οργανισμούς (5 σε σταφυλόκοκκο και μία σε κορυνοβακτηρίδιο) και 2 σε Gram (-) οργανισμούς (μία σε εντεροβακτηρίδιο και μία σε αερομονάδα). Όλες οι σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις διαγνώστηκαν σε ασθενείς που έφεραν καθετήρα Hickman, κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων μηνών της συντήρησης. Σε δύο μόνο περιπτώσεις υπήρχε υποκείμενη ουδετεροπενία μέτριου βαθμού. Όσον αφορά στις Gram (-) λοιμώξεις, και οι δύο συνέβησαν σε απουσία ουδετεροπενίας, η μία από αυτές στην αρχή της συντήρησης και ενώ υπήρχε καθετήρας Hickman και η άλλη στο τέλος της θεραπείας συντήρησης.

## Λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού

Οι λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού ήταν οι συχνότερες λοιμώξεις που καταγράφηκαν συνολικά, αντιπροσωπεύοντας το 43,5% όλων των επεισοδίων λοίμωξης (n=265). Στην πλειοψηφία τους (232 επεισόδια, 88,5%) αφορούσαν στην ανώτερη αναπνευστική οδό, ενώ οι λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού ανέρχονταν σε 33 (12,5%).

## Λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού

Καταγράφηκαν συνολικά 162 λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού (AAO), πιθανώς ιογενούς αιτιολογίας. Εντοπισμένες λοιμώξεις της AAO παρατηρήθηκαν στο 30% των περιπτώσεων συνολικά και εκδηλώθηκαν ως οξεία μέση ωτίτιδα (n=37, 53%), αμυγδαλίτιδα (n=13, 19%), παραρρινοκολπίτιδα (n=12, 17%) και λαρυγγίτιδα (n=8, 11%).

## Λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού

Συχνότερη ήταν η διάγνωση βρογχοπνευμονίας (24/33 λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού, 73%). Λοβώδης πνευμονία πιστοποιήθηκε σε 9 περιπτώσεις (27%).

## Λοιμώξεις της γαστρεντερικής οδού

Εντοπίστηκαν σε 58 περιπτώσεις (9,5%), με συχνότερη την ιογενή γαστρεντερίτιδα (44 επεισόδια, 76%). Επιπλέον, εντοπίστηκε μία λοίμωξη από *Helicobacter pylori* (2%), 2 περιπτώσεις πυώδους οξείας σκληροκοειδίτιδας (3%) και 11 επεισόδια στοματίτιδας (19%).

## Λοιμώξεις της ουροποιογεννητικής οδού

Λοιμώξεις της ουροποιογεννητικής οδού παρατηρήθηκαν σε 24 περιπτώσεις (92%) από το σύνολο των 26

**Πίνακας 2.** Τύπος λοίμωξης ανάλογα με το βαθμό ουδετεροπενίας.

Λοιμώσεις	AAO (K/uL)				
	Σύνολο	>1,0	1,0-0,5	0,5-0,1	<0,1
<i>Βακτηριαμία</i>	52	13	9	10	20
Gram (+)	25	8	6	4	7
Gram (-)	26	5	2	6	13
Μύκητας	1	-	1	-	-
<i>Δέρματος</i>					
Έξοδος Hickman	20	13	2	1	4
Άλλες	44	28	3	11	2
<i>ΑΑΣ</i>					
Ιογενής λοίμωξη	162	133	18	9	2
Τοπική	70				
Παραρρινοκολπίτιδα	12	7	3	1	1
Οξεία μέση ωτίτιδα	37	27	5	4	1
Αμυγδαλίτιδα	13	9	2	2	-
Λαρυγγίτιδα	8	5	2	1	-
<i>ΚΑΣ</i>					
Βρογχοπνευμονία	24	17	3	1	3
Λοβώδης πνευμονία	9	4	1	3	1
<i>ΟΓΟ</i>					
Λοιμώσεις ουροποιητικού	24	9	3	7	5
Κολπίτιδα	2	1	1	-	-
<i>Γαστρεντερικού</i>					
Ιογενής γαστρεντερίτιδα	44	33	6	3	2
<i>Helicobacter pylori</i>	1	1	-	-	-
Πυώδης σκληροειδίτιδα	2	1	-	1	-
Στοματίτιδα	10	4	4	2	-
<i>Οφθαλμών</i>					
Επιπεφυκίτιδα	10	6	3	1	-
<i>ΚΝΣ</i>					
Ιογενής μηνιγγίτιδα	1	1	-	-	-
<i>Ιογενείς</i>					
Παρωτίτιδα	2	1	-	1	-
EBV	2	2	-	-	-
HSV	25	17	2	4	2
Coxsackie	2	2	-	-	-
VZV					
Ανεμευλογία	12	8	2	2	-
Έρπητας ζωστήρας	14	9	2	3	-
Παρβοϊός B19	1	1	-	-	-
FUO	77	11	12	40	14

AAO: Απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων, ΑΑΣ: Ανώτερο αναπνευστικό σύστημα, ΚΑΣ: Κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, ΟΓΟ: Ουροποιητική οδός, ΚΝΣ: Κεντρικό νευρικό σύστημα, FUO: Πυρετός άγνωστης αιτιολογίας

ουροποιογεννητικών λοιμώξεων. Κολπίτιδα διαγνώστηκε σε 2 ασθενείς.

#### Δερματικές λοιμώξεις

Οι δερματικές λοιμώξεις αντιπροσώπευσαν το 10,5%

(n=64) του συνόλου των λοιμώξεων. Από αυτές, ποσοστό 31% (n=20) αφορούσε σε λοιμώξεις της εξόδου του καθετήρα Hickman, ενώ σε 3 περιπτώσεις τεκμηριώθηκε και θετική καλλιέργεια αίματος με απομόνωση σταφυλοκόκκου. Σε 5 ασθενείς μόνο ήταν απαραίτητη η αφαίρεση του καθετήρα Hickman.

### Ειδικές ιογενείς λοιμώξεις

Συνολικά, διαγνώστηκαν 58 περιπτώσεις ειδικών ιογενών λοιμώξεων (9,5%). Από αυτές, συχνότερη διάγνωση ήταν η λοίμωξη από ιό της ανεμευλογιάς και έρπητα ζωστήρα (VZV) (26 επεισόδια συνολικά, 45%). Συγκεκριμένα, εκδηλώθηκαν 12 επεισόδια ανεμευλογιάς και 14 επεισόδια έρπητα ζωστήρα. Λοιμώξεις από απλό ερπητοϊό (HSV) καταγράφηκαν σε 25 περιπτώσεις (43%). Τεκμηριωμένες λοιμώξεις από ιό Coxsackie, ιό Epstein-Barr και ιό της παρωτίτιδας εμφανίστηκαν σε 2 περιπτώσεις, αντίστοιχα (3% καθεμιά λοίμωξη). Λοίμωξη από παρβοϊό-B19 εντοπίστηκε σε μία περίπτωση (2%).

### Οφθαλμικές λοιμώξεις

Συνολικά, καταγράφηκαν 10 περιπτώσεις επιπεφυκίτιδας (1,5%).

### Λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος

Ένα επεισόδιο μηνιγγίτιδας εκδηλώθηκε κατά τη θεραπεία συντήρησης. Δεν πιστοποιήθηκε το ακριβές παθογόνο αίτιο.

Στον πίνακα 3 παρουσιάζεται ο τύπος των λοιμώξεων ανάλογα με τη φάση της θεραπείας.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη καταγράφονται όλα τα επεισόδια λοίμωξης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΟΛΛ, κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους. Οι επιπλοκές λόγω λοιμώξεων αποτέλεσαν σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας στον πληθυσμό αυτό. Στους 86 ασθενείς που μελετήθηκαν παρουσιάστηκαν συνολικά 610 επεισόδια λοίμωξης (7 επεισόδια ανά ασθενή). Αντίθετα, η θνητότητα λόγω λοίμωξης ήταν μηδενική. Κανένας από τους ασθενείς δεν κατέληξε λόγω λοίμωξης, σε αντίθεση με παλαιότερη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Τμήμα μας από το 1972–1981, όπου από τους 524 ασθενείς με ΟΛΛ 55 κατέληξαν λόγω λοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους.<sup>11</sup>

Στη μελέτη μας, η πλειοψηφία των σοβαρών λοιμώξεων παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας εφόδου. Η έφοδος αποτελεί την πλέον εντατική φάση της θεραπείας για ΟΛΛ. Στη φάση αυτή, οι ασθενείς βρίσκονται σε ουδετεροπενία και ανοσοκαταστολή, φέρουν κατετήρα κεντρικής φλεβικής παροχής και δεν έχουν φθάσει ακόμη σε κλινική ύφεση.<sup>12,13</sup> Έτσι, είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι σε σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις.<sup>4,5,12</sup> Σύμφωνα και με τη βιβλιογραφία, στη φάση της θεραπείας εφόδου αναμένεται επικράτηση βακτηριακών και επεισοδίων FUO.<sup>8,13,14</sup> Στην παρούσα μελέτη, οι βακτηριακές και τα επεισόδια FUO

απέτελεσαν τις συχνότερες επιπλοκές στη φάση εφόδου. Το 1/5 των συνολικών λοιμώξεων και περισσότερες από τις μισές βακτηριακές, καθώς και τα 3/4 των επεισοδίων FUO, συνέβησαν στην έφοδο. Παράλληλα, τα περισσότερα επεισόδια βακτηριακής συνέβησαν ενώ οι ασθενείς βρίσκονταν σε φάση ουδετεροπενίας. Μόνο 13 βακτηριακές καταγράφηκαν με AAO >1 Κ/μL, ενώ 9, 10 και 20 βακτηριακές τεκμηριώθηκαν σε μέτριου, σοβαρού και πολύ σοβαρού βαθμού ουδετεροπενία, αντίστοιχα.

Βακτηριακές αναπτύσσονται όμως και σε λιγότερο εντατικές φάσεις της θεραπείας για ΟΛΛ. Στη συντήρηση, 8 ασθενείς είχαν βακτηριακή, οι μισοί από αυτούς χωρίς να φέρουν κατετήρα κεντρικής φλεβικής πρόσβασης και 6 από αυτούς χωρίς να παρουσιάζουν ουδετεροπενία. Φαίνεται λοιπόν ότι η προσεκτική κλινική εξέταση και η αξιολόγηση κάθε εμπύρετου επεισοδίου, καθώς και η χορήγηση εμπειρικής αντιβιοτικής θεραπείας, έχουν ιδιαίτερη σημασία σε όλες τις φάσεις της θεραπείας. Ακόμη και μετά την έφοδο, οι ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία βρίσκονται υπό ποικίλου βαθμού ανοσοκαταστολή, που μπορεί να ευθύνεται για την ανάπτυξη σοβαρών λοιμώξεων.<sup>4,12</sup>

Στη φάση εδραίωσης, συχνότερα ήταν τα επεισόδια FUO (23,5%), λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού (20%) και βακτηριακών (16%). Η εδραίωση διαφέρει σημαντικά σε ασθενείς μεσαίου (MR) και σε ασθενείς υψηλού (HR) κινδύνου ΟΛΛ. Είναι λοιπόν αναμενόμενο, ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία HR να παρουσιάζουν περισσότερες λοιμώξεις σε σχέση με τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία MR. Στην παρούσα μελέτη, 69 ασθενείς MR εμφάνισαν 473 λοιμώξεις, όμως μόνο 34 επεισόδια λοίμωξης (7%) παρατηρήθηκαν στη φάση εδραίωσης. Αντίθετα, στους 17 ασθενείς HR εκδηλώθηκαν 138 λοιμώξεις και 46 από αυτές (33%) πιστοποιήθηκαν στη φάση εδραίωσης. Παρατηρείται λοιπόν σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο αυτών ομάδων κινδύνου.<sup>12</sup>

Οι λοιμώξεις που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια της φάσης επανεφόδου ήταν λιγότερες σε αριθμό (9,5%) και μικρότερης βαρύτητας, σε σχέση με τις άλλες φάσεις της θεραπείας. Στην επανεφόδο, συχνότερα ήταν τα επεισόδια FUO (38%) και οι λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού (24%) και ειδικότερα οι ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού.

Σύμφωνα και με τη βιβλιογραφία, οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι σε διάφορες ειδικές ιογενείς λοιμώξεις, κυρίως από HSV, VZV και κυτταρομεγαλοϊό (CMV).<sup>6,15,16</sup> Ειδικότερα, λοιμώξεις από VZV και CMV μπορεί να είναι ιδιαίτερα απειλητικές για τη ζωή.<sup>6,8</sup> Στους 86 ασθενείς της συγκεκριμένης μελέτης, οι περισσότερες από τις ειδικές ιογενείς λοιμώξεις συνέβησαν κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης. Στη φάση αυτή, τα CD4+ κύτταρα

**Πίνακας 3.** Τύπος λοίμωξης ανάλογα με τη φάση της θεραπείας για οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία.

Λοιμώξεις	Φάση θεραπείας				
	Σύνολο	Έξοδος	Εδραίωση	Επανεξοδος	Συντήρηση
<i>Βακτηριαμία</i>	52	29	13	2	8
Gram (+)	25	14	4	1	6
Gram (-)	26	14	9	1	2
Μύκητας	1	1	-	-	-
<i>Δέρματος</i>					
Έξοδος Hickman	20	9	5	2	4
Άλλες	44	10	4	3	27
<i>ΑΑΣ</i>					
Ιογενής λοίμωξη	162	6	9	8	139
Τοπική	70				
Παραρρινοκολπίτιδα	12	2	1	-	9
Αμυγδαλίτιδα	13	2	1	2	8
Οξεία μέση ωτίτιδα	37	3	-	1	33
Λαρυγγίτιδα	8	-	2	-	6
<i>ΚΑΣ</i>					
Βρογχοπνευμονία	24	2	1	2	19
Λοβώδης πνευμονία	9	3	2	1	3
<i>ΟΓΟ</i>					
Λοιμώξεις ουροποιητικού	24	10	5	4	5
Κολπίτιδα	2	-	1	-	1
<i>Γαστρεντερικού</i>					
Ιογενής γαστρεντερίτιδα	44	8	5	2	29
<i>Helicobacter pylori</i>	1	-	-	-	1
Πυώδης σκληροειδίτιδα	2	1	-	-	1
Στοματίτιδα	10	-	4	4	2
<i>Οφθαλμών</i>					
Επιπεφυκίτιδα	10	2	3	-	5
<i>ΚΝΣ</i>					
Ιογενής μηνιγγίτιδα	1	-	-	-	1
<i>Ιογενείς</i>					
Παρωτίτιδα	2	-	-	-	2
EBV	2	-	-	-	2
HSV	25	3	6	-	16
Coxsackie	2	1	-	-	1
VZV					
Ανεμυλογιά	12	4	-	1	7
Έρπητας ζωστήρας	14	-	-	4	10
Παρβοϊός Β19	1	1	-	-	-
FUO	77	28	19	22	8

ΟΓΟ: Ουροποιογεννητικό σύστημα, ΑΑΣ: Ανώτερο αναπνευστικό σύστημα, ΚΑΣ: Κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, ΚΝΣ: Κεντρικό νευρικό σύστημα, FUO: Πυρετός άγνωστης αιτιολογίας

καθώς και τα Β-λεμφοκύτταρα είναι ιδιαίτερα μειωμένα.<sup>17</sup> Από τις 58 ειδικές ιογενείς λοιμώξεις, συχνότερες ήταν οι λοιμώξεις από VZV (n=17, 29,3%) και HSV (n=16, 27,5%). Στην πλειοψηφία τους συνέβησαν χωρίς υποκείμενη ουδετεροπενία. Παρόλο που παρατηρήθηκαν ιογενείς λοιμώξεις,

ιδιαίτερα απειλητικές για τη ζωή, σε καμία περίπτωση δεν υπήρξε θανατηφόρα έκβαση.

Μη ειδικές ιογενείς λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού παρατηρούνται συχνά σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με κακοήθεια. Σύμφωνα με τη μελέτη μας, οι ιογενείς λοι-

μύξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού αποτέλεσαν το συχνότερο τύπο λοίμωξης (n=162, 26,5%). Στην πλειοψηφία τους συνέβησαν στη θεραπεία συντήρησης (n=139, 23%), η οποία διαρκεί 2 και 2,5 έτη, στα κορίτσια και τα αγόρια, αντίστοιχα. Θεωρούμε ότι σε αυτή την ομάδα των ασθενών ίσως να εκδηλώθηκαν περισσότερες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, οι οποίες όμως να μην καταγράφηκαν. Επίσης, είναι δύσκολο να πραγματοποιηθεί σύγκριση των ιογενών λοιμώξεων που παρουσιάζονται σε υγιή παιδιά και σε παιδιά με ΟΛΛ, επειδή συνήθως στα υγιή παιδιά δεν καταγράφονται πλήρως οι λοιμώξεις αυτές.

Σε παλαιότερες μελέτες στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι έχουν αλλάξει οι παθογόνοι οργανισμοί που ευθύνονται για την πρόκληση βακτηριαιμιών σε ασθενείς με εμπύρετη ουδετεροπενία. Μέχρι το 1970, συχνότερη αιτία ήταν οι Gram (-) αερόβιοι οργανισμοί (ειδικά, αεριογόνος ψευδομονάδα, κολοβακτηρίδιο και *Klebsiella pneumoniae*). Τη δεκαετία του 1980, συχνότερη αιτία αποτέλεσαν οι Gram (+) οργανισμοί, όπως ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος, ο σταφυλόκοκκος της επιδερμίδας και διάφορα στελέχη του στρεπτοκόκκου, αντιπροσωπεύοντας έως και το 70% των παθογόνων οργανισμών.<sup>18-20</sup> Σε παλαιότερη μελέτη, που πραγματοποιήθηκε στο Τμήμα μας κατά την περίοδο 1972-1981, οι συχνότεροι οργανισμοί που απομονώθηκαν ήταν οι Gram (-) και ειδικότερα η *Pseudomonas* και η *Klebsiella*.<sup>11</sup> Την επόμενη δεκαετία, σε άλλη μελέτη του Τμήματός μας που ακολούθησε, αναφέρεται ότι υπερίσχυαν οι Gram (+) οργανισμοί.<sup>21</sup>

Η αιτιολογία αυτής της επιδημιολογικής αλλαγής φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική και δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Ενδεχομένως μπορεί να οφείλεται στη χρήση πιο επιθετικής χημειοθεραπείας, η οποία προκαλεί συχνά σοβαρή βλεννογονίτιδα και μακρά ουδετεροπενία, στην αυξημένη χρήση καθετήρων κεντρικής φλεβικής πρόσβασης, στη χρήση H<sub>2</sub> ανταγωνιστών, καθώς και στη χρήση προφυλακτικής αντιμικροβιακής θεραπείας για την κάλυψη Gram (+) οργανισμών.<sup>13,22,23</sup>

Συμπερασματικά, στην παρούσα μελέτη καταγράφονται όλες οι λοιμώξεις που εκδηλώθηκαν σε ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους για ΟΛΛ. Ο τύπος των λοιμώξεων διέφερε ανάλογα με τη φάση της θεραπείας, το βαθμό ουδετεροπενίας και την ύπαρξη καθετήρα Hickman. Παρόλο που οι λοιμώξεις αποτέλεσαν σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας, δεν προκάλεσαν το θάνατο σε κάποια περίπτωση.

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται σημαντική βελτίωση των συνθηκών νοσηλείας και έκβασης των ασθενών με κακοήθεις νόσους. Η σύγχρονη αντιμετώπιση των αιματολογικών και των ογκολογικών ασθενών προϋποθέτει και την πολύπλευρη, συνδυαστική και εντατική υποστηρικτική αγωγή. Νεότερα τροποποιημένα χημειοθεραπευτικά σχήματα και κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία αποτελούν τις προϋποθέσεις και τις εγγυήσεις της αυξημένης επιβίωσης των παιδιών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και της σημαντικής βελτίωσης της ποιότητας ζωής τους.

## ABSTRACT

### Infections in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia during the entire course of treatment

K. KATSIBARDI,<sup>1</sup> V. PAPADAKIS,<sup>1</sup> A. HARISIADI,<sup>2</sup> S. HAIDAS,<sup>1</sup> S. POLYCHRONOPOULOU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Hematology-Oncology, <sup>2</sup>Department of Microbiology, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2009, 26(3):366-373

**OBJECTIVE** To assess the type, frequency, severity and outcome of all infectious episodes in a cohort of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL), during the entire course of leukemia treatment. **METHOD** Eighty six patients diagnosed with ALL, during the period 4/1994-2/2000 in a Pediatric Hematology-Oncology unit were enrolled in the study. The patients were treated according to a modified ALL-BFM protocol. Retrospective analysis was made of all types of infections, according to the treatment phase and the degree of neutropenia. **RESULTS** A total of 610 infectious episodes were recorded, most of which (57%) were documented during maintenance. Of the 347 episodes encountered during maintenance, the commonest diagnosis (40%) was non-specific viral upper respiratory tract infection (URI). Furthermore, 38 of 58 total specific viral infections occurred during maintenance: Sixteen herpes simplex, 7 varicella and 10 herpes zoster (VZV). During induction 123 infections (20.3%) were documented, with bacteremia (n=29) and episodes of fever of unknown origin (FUO) (n=28) being the commonest infectious episodes. The number of cases of Gram (-) bacteremia was 50% (26/52). The majority of the infections (59.5%) occurred in the absence of neutropenia (absolute neutrophil count, ANC > 1.0 K/ $\mu$ L). Fewer infections (9.3%) were recorded with con-

current very severe neutropenia (ANC <0.1 K/ $\mu$ L), although 38.5% of positive blood cultures were documented with severe neutropenia. Infection related fatality was negligible. **CONCLUSIONS** Most of the severe infections occurred during the induction phase of ALL treatment. Gram (+) and Gram (-) bacteremia were observed in almost equal proportions. URIs were the commonest infections during the entire treatment and during maintenance. Specific viral infections represented a smaller percentage of the total; VZV was the commonest pathogen. Infectious complications represented a significant morbidity factor during ALL treatment, but notably, mortality was negligible.

**Key words:** Acute lymphoblastic leukemia, Childhood, Infections, Neutropenia

## Βιβλιογραφία

- PAPADAKIS V, PANAGIOTOU PJ, POLYCHRONOPOULOU-ANDROU-LAKAKI S, MIKRAKI V, PARCHARIDOU A, TSITSIKAS C ET AL. Results of childhood acute lymphoblastic leukemia treatment in Greek patients using a BFM-based protocol. *Haema* 2003, 6:208–216
- PUI CH, EVANS WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998, 339:605–615
- PUI CH, RIBEIRO RC. International collaboration on childhood leukemia. *Int J Hematol* 2003, 78:383–389
- LEX C, KORHOLZ D, KOHLMULLER B, BÖNIG H, WILLERS R, KRAMM CM ET AL. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoma – a rationale for tailored supportive care. *Support Care Cancer* 2001, 9:514–521
- PIZZO PA, RUBIN M, FREIFELD A, WALSH TJ. The child with cancer and infection I. Empirical therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. *J Paediatr* 1991, 119:679–694
- PIZZO PA, RUBIN M, FREIFELD A, WALSH TJ. The child with cancer and infection II. Non-bacterial infections. *J Paediatr* 1991, 119:845–857
- HUGHES WT, ARMSTRONG D, BODEY GP, BROWN AE, EDWARDS JE, FELD R ET AL. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997, 25:551–573
- RAHIALA J, PERKKIO M, RIIKONEN P. Infections occurring during the courses of anticancer chemotherapy in children with ALL. *Pediatr Hematol Oncol* 1998, 15:165–174
- SCHRAPPE M, REITER A, LUDWIG WD, HARBOTT J, ZIMMERMANN M, HIDDEMANN W ET AL. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: Results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 2000, 95:3310–3322
- BODEY GP, BUCKLEY M, SATHE YS, FREIREICH EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1996, 64:328–340
- HIDAS S, GRAFAKOS S, ZIVA M, KATARA A, KALMANTI M, MICHALAKOS S ET AL. Infections in leukemic children. *Ann Clin Pediatr Univ Atheniensis* 1984, 31:100–107
- ALEXANDER SW, WALSH TJ, FREIFELD AG, PIZZO PA. Infectious complications in pediatric cancer patients. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds) *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia, 2002:1239–1283
- MEIR HM, BALAWI IA, MEER HM, NAYEL H, AL-MOBARAK MF. Fever and granulocytopenia in children with acute lymphoblastic leukemia under induction therapy. *Saudi Med J* 2001, 22:423–427
- RACKOFF WR, GE J, SATHER HN, COOPER HA, HUTCHINSON RJ, LANGE BJ. Central venous catheter use and the risk of infection in children with acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999, 21:260–267
- BALFOUR HH Jr. Varicella-zoster virus infections in the immunocompromised host. Natural history and treatment. *Scand J Infect Dis Suppl* 1991, 80:69–74
- WOOD DJ, CORBITT G. Viral infections in childhood leukemia. *J Infect Dis* 1985, 152:266–273
- KOSTARIDOU S, POLYCHRONOPOULOU S, PSARRA K, KAPSIMALI V, PARCHARIDOU A, KATEVAS P ET AL. Decrease of CD4+ and B-lymphocyte population is not associated with severe infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia during maintenance. *Int J Hematol* 2004, 80:354–360
- AQUINO VM, PAPPO A, BUCHANAN GR, TKACZEWSKI I, MUSTAFA MM. The changing epidemiology of bacteremia in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1995, 14:140–143
- DONOWITZ GR, MAKI DG, CRNICH CJ, PAPPAS PG, ROLSTON KV. Infections in the neutropenic patients – new views of an old problem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001: 113–139
- ZINNER SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: Emphasis on Gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999, 29:490–494
- POLYCHRONOPOULOU S, PANAGIOTOU PI, RAFTOPOULOU A, PAGALI A, HIDAS S. Prevalence of Gram (+) microorganisms in septicemias in immunocompromised children. *Paediatriki* 1994, 17:75
- GIAMARELLOU H, ANTONIADOU A. Infectious complications of febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am* 2001, 15:457–482
- KARTHAUS M, DOELLMANN T, KLIMASCH T, KRAUTER J, HEIL G, GANSER A. Central venous catheter infections in patients with acute leukemia. *Chemotherapy* 2002, 48:154–157

Corresponding author:

V. Papadakis, Department of Pediatric Hematology-Oncology, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Thivon & Livadias Ave., GR-115 27 Athens, Greece  
e-mail: vpapadak@otenet.gr