

Articole originale

## NEUTROPENIA FEBRILĂ – URGENȚĂ MEDICALĂ ÎN ONCOLOGIE

Adela Calancea<sup>1\*</sup>, Teodora Alexa<sup>2</sup>, Lucian Miron<sup>2</sup>

1 - Institutul Regional de Oncologie Iași, Clinica de Oncologie Medicală, Spitalul Municipal „Sf. Doctori Cosma și Damian” Rădăuți

2 - Institutul Regional de Oncologie Iași, Clinica de Oncologie Medicală

2 - Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”- Iași

### Rezumat

**Introducere:** Neutropenia febrilă (NF) este o complicație relativ frecventă și îngrijorătoare a chimioterapiei și constituie o cauză majoră de mortalitate la pacientul oncologic. **Prezentare de caz:** Pacienta L.A., 30 ani, a fost diagnosticată în septembrie 2015 cu o formațiune tumorală pelvină, pentru care s-a intervenit chirurgical în cadrul Clinicii Chirurgie Oncologică IRO-Iași, practicându-se histerectomie totală cu anexectomie bilaterală și apendicectomie. BAP: tumoră de granuloasă de tip juvenil cu diseminare peritoneală pT3cN0L1V1Pn0. Ulterior, în cadrul Clinicii de Oncologie IRO se inițiază chimioterapie adjuvantă protocol BEP. La adresarea pentru cura 4 ziua 15, pacienta prezintă stare generală influențată, fatigabilitate, stomatită, odinofagie, febră (38,5°C) în ultimele 48 ore, ECOG-3. Bioumoral: Hb-7.4g/dl, Leucocite-500/mmc, Neutrofile-200/mmc, Trombocite-27000/mmc. Investigațiile paraclinice nu obiectivează prezența agentului etiologic al unei infecții. Se inițiază antibioterapie în dublă asociere și tratament antifungic, cu remiterea febrei și normalizarea parametrilor hematologici. **Discuții:** Succesul terapeutic în NF depinde de recunoașterea promptă a acesteia și de identificarea agentului etiologic al unei eventuale infecții. Pacienta se afla la risc scăzut de dezvoltare a complicațiilor, cu un scor MASCC>21, și ca urmare confirmă datele din literatură printr-un răspuns bun la terapia empirică. **Concluzii:** Neutropenia febrilă este o urgență terapeutică, reprezentând o patologie amenințătoare de viața la pacientul oncologic. De asemenea, aceasta poate afecta prognosticul pacientului pe termen lung, prin întârzierea curelor de chimioterapie.

**N**eutropenia febrilă se definește prin valori ale PMN≤500/mmc și prin valori ale temperaturii măsurate oral de peste 38,5°C la două determinări consecutive sau de peste 38°C timp de 2 ore. În pofida progreselor din ultimii ani în profilaxia și tratamentul neutropeniei febrile, aceasta rămâne una dintre cele mai îngrijorătoare complicații ale chimioterapiei, fiind o cauză majoră de mortalitate la pacientul oncologic. Ratele de mortalitate cauzate de neutropenia febrilă ajung la 5% la pacienții cu tumori solide și la până la 11% în hemopatiile maligne. De asemenea, NF este o patologie consumatoare de resurse și care poate duce la scăderea eficacității chimioterapiei prin întârzierea administrării curelor și prin necesitatea diminuării dozelor. Recunoașterea și tratamentul prompt al NF sunt nece-

sare atât în practica oncologică curentă, cât și în celelalte specialități medicale. (1,2)

### Prezentare de caz

Pacienta L.A., 30 ani, fără antecedente patologice cunoscute, declară debutul simptomatologiei în luna august 2015 prin sindrom febril la care se asociază dureri abdominale nespecifice și sindrom algic osteoarticular generalizat.

În septembrie 2015, se adresează serviciului de Medicină Internă pentru investigații suplimentare. Ecografia abdominală decelează prezența unei formațiuni tumorale de mari dimensiuni (diametrul A-P de 100mm) la nivel pelvin, posibil cu apartenență ovariană. Valorile CA125=932,5U/ml.

În acest context, pacienta este direcționată

\* Adresă corespondență autor: Adela Calancea, MD, Spitalul Municipal „Sf. Doctori Cosma și Damian” Rădăuți, Calea Bucovinei nr. 34 A, E-mail: ada\_med88@yahoo.com

către Clinica de Chirurgie Oncologică-IRO Iași, unde în data de 02.10.2015 se intervine chirurgical practicându-se histerectomie totală cu aneختomie bilaterală și apendicectomie, cu evoluție post-operatorie favorabilă. Rezultat anatomo-patologic: tumoră de granuloasă de tip juvenil cu diseminare peritoneală pT3cN0L1V1P n0.

În 11.11.2015, se adresează Clinicii de Oncologie IRO, unde se inițiază chimioterapie adjuvantă protocol BEP, cu Cisplatin 75mg ziua 1-3, Etoposid 230mg ziua 1-3 și Bleomicina 30mg ziua 1, 8, 15. În intervalul 11.11.2015-25.01.2016 s-au administrat 3 cure complete de chimioterapie în protocolul enunțat anterior și s-a început cura 4.

La adresarea pentru cura 4 ziua 15, în 01.02.2016, pacienta prezintă stare generală influențată, fatigabilitate, stomatită, odinofagie, febră (38,5°C) în ultimele 48 ore, ECOG - 3. Bioumoral: Hb - 7.4g/dl, Leucocite-500/mmc, Neutrofile-200/ mmc, Trombocite - 27000/mmc. S-au efectuat hemoculturi și urocultură, cu rezultate negative, și investigații imagistice la care s-a găsit: la examinarea prin radiografie toracică - aspect normal, iar la examinarea abdomino-pelvină prin rezonanță magnetică s-a decelat modificări postoperatorii de tip inflamator la nivel pelvin, carcino-matoză peritoneală.

În acest context, fără obiectivarea unei infecții bacteriene, se inițiază antibioterapie de spectru larg în dublă asociere, intravenos (amoxicilină cu acid clavulanic și fluorochinolonă) și tratament cu Fluconazol pentru o posibilă candidoză orală. De asemenea, se administrează corticoterapie pentru ameliorarea trombocitopeniei și concentrat eritrocitar. Pacienta este termometrizată la fiecare 2 ore. La 24 ore de la internare, nu mai prezintă febră. Hemoleucograma la 48 de ore: Hb - 8.2g/dl, leucocite - 2000/mmc, neutrofile - 1000/mmc, trom-

bocite - 70000/mmc. Se continuă tratamentul e-nunțat, cu mențiunea că antibioterapia s-a con-tinuat per os. Pe parcursul internării, pacienta nu mai prezintă febră. După 5 zile de antibioterapie, se externează cu ameliorarea stării generale și nor-malizarea valorilor leucocitelor și neutrofilelor.

### Discuții

Succesul terapeutic în managementul neutro-peniei febrile depinde de recunoașterea promptă a acesteia și de decelarea agentului etiologic al unei potențiale infecții. Evaluarea inițială a pacienților care se adresează pentru NF cuprinde (1, 2, 4, 6):

1. se va observa prezența unui cateter venos pentru a lua în calcul o posibilă poartă de infecții;
2. evaluarea semnelor și simptomelor care sugerează un situs de infecție: tractul respira-tor, gastro-intestinal, leziuni cutanate, simptomatologie urinară, orofaringe, evalua-re neurologică pentru decelarea semnelor meningeene;
3. istoricul medical al pacientului, evaluându-se antecedentele de infecții;
4. investigații paraclinice de rutina: -hemoleu-cograma, evaluarea funcției renale și hepatici, teste de coagulare, CRP, hemoculturi, sumar de urina și urocultură, culturi din spu-tă, coprocultură, radiografie toracică;
5. investigații suplimentare: CT toracic de înal-tă rezoluție în caz de febră care nu se remite în 72 ore de antibioterapie (2, 3, 4).

Majoritatea pacienților evaluați conform indi-cațiilor de mai sus răspund bine la terapie em-pirică, fără complicații ulterioare. Există o cate-gorie de pacienți cu risc înalt, la care rata de mor-talitate ca urmare a NF este de 36%. De aceea,

CARACTERISTICI	SCOR
Fără simptomatologie/ simptomatologie ușoară	5
Simptomatologie moderată	3
Simptomatologie severă	0
Fără hipotensiune (TA sistolică>90mmHg)	5
Fără antecedente de BPOC	4
Tumoră solidă/Limfom fără antecedente de infecție fungică	4
Fără deshidratare	3
Pacient nespitalizat la momentul decelării episodului febril	3
Varsta<60ani	2

**Tabelul 1.** MASCC score index (1, 2, 3)

Multinational Association for Supportive Care (MASCC) a elaborat o scală de evaluare a riscului pacienților cu NF (Tabel 1).

Astfel, pacienții care întrunesc un index MASCC mai mare de 21, sunt considerați ca având un risc scăzut de dezvoltare a complicațiilor de 6%, și un risc de deces de 1%. Pacienta prezentată avea un index MASCC de 22 și confirmă răspunsul bun la terapia empirică, fără a dezvolta complicații. De aceea, conform indicațiilor pentru pacienții cu risc scăzut, la 48 ore de la internare, când nu există confirmarea prezenței unui agent bacterian, când pacienta nu mai prezintă febră iar valorile hematologice erau în ameliorare, s-a putut trece la antibioterapie per os, care s-a continuat timp de 5 zile. (2,3,4)

La pacienții cu scor MASCC mai mic de 21, considerați cu risc înalt, antibioterapia se face intravenos, preferandu-se asocierea dintre un aminoglicozid și un antibiotic beta-lactamic. (4,5,6)

În practica clinică, există situații de pacienți cu NF la care se impune o antibioterapie specifică:

- *Infecții pe cateter venos central*: -se vor recolta hemoculturi pe cateter și se va administra Vancomicina pentru a acoperi bacteriile gram-pozitive, până la primirea rezultatului antibiogrammei.
- *Pneumonie*: -diagnosticată clinic sau radiologic. Antibioterapia trebuie să acopere și microorganisme de tipul Legionella și Mycoplasma, adăugându-se în acest caz un macrolid unui inhibitor de beta-lactamază. În cazul unei infecții cu Pneumocystis jirovecii, se vor administra doze mari de Cotrimoxazol.
- *Celulita*: -se va adăuga Vancomicina la terapia empirică.
- *Infecție intra-abdominală sau pelvină*: -se inițiază Metronidazol.
- *Diaree*: -se va evalua prezența infecției cu Clostridium difficile și se va iniția metronidazol în caz de confirmare.
- *Infecția candidozică*: -tratamentul se va iniția și profilactic.
- *Leziuni veziculare* (suspiciune de infecție virală)- tratament inițial cu Aciclovir.
- *Suspiciunea de meningită/encefalită*: - este obligatorie puncția lombară. Meningita bacteriană trebuie tratată cu ceftazidim și ampicilină sau meropenem. Encefalita virală se va trata cu doze mari de acyclovir (7,8).

La pacienta prezentată, s-a administrat tratament antifungic atât în scop profilactic, cât și din cauza prezenței odinofagiei și a inflamației mucoasei orale.

Nu s-a mai administrat ziua 15 din cura 4 a protocolului BEP, deoarece riscul de neutropenie a rămas unul foarte mare. Protocolul de chimioterapie adjuvantă, în cazul de față, cuprinde 4 cure de chimioterapie cu Cisplatin, Etoposid și Bleomicină, deci nu considerăm că episodul de neutropenie febrilă care a împiedicat administrarea celor 30 mg de Bleomicina din ziua 15 va afecta răspunsul terapeutic și prognosticul pe termen lung al pacientei.

## Concluzii

Neutropenia febrilă este o patologie amenințătoare de viață, care necesită măsuri terapeutice prompte atât pentru a îmbunătăți starea pacientului oncologic pe termen scurt, cât și pentru a diminua cât mai mult timpul până la administrarea următoarelor cure de chimioterapie. Întârzierea administrării curelor de chimioterapie poate afecta prognosticul pe termen lung și răspunsul la chimioterapie al pacientului oncologic.

## Bibliografie:

1. De Vita, Hellman, and Rosenberg's- „Principles and Practice of Oncology, 10th edition”
2. J. de Naurois, I. Novitzky-Basso, M.J. Gill, F. Marti Marti, M.H. Cullen, F. Roila- „Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines”
3. Innes H, Lim SL, Hall A et al. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. *Support Care Cancer* 2008; 16: 485–491
4. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32 (Suppl): S30–S33.
5. Vidal L, Paul M, Ben Dor I et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (issue 4): CD003992
6. Kamana M, Escalante C, Mullen CA et al. Bacterial infections in low-risk, febrile neutropenic patients. *Cancer* 2005; 104: 422–426.
7. Innes H, Marshall E. Outpatient therapy for febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 294–298.
8. Schmutzhard E, Williams KJ, Vukmirovits G et al. A randomised comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. Meropenem Meningitis Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (Suppl): 85–97