

# Infekcije u djece s akutnom limfatičnom leukemijom

---

Vranešević, Klara

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:158353>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-04**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Klara Vranešević

INFEKCIJE U DJECE S AKUTNOM LIMFATIČNOM LEUKEMIJOM

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Klara Vranešević

INFEKCIJE U DJECE S AKUTNOM LIMFATIČNOM LEUKEMIJOM

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: Prof. dr. sc. Jelena Roganović, dr.med.

Diplomski rad ocijenjen je dana 29.06.2022. u/na Katedri za pedijatriju, pred povjerenstvom

u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Srđan Banac, dr.med.

2. Prof.dr.sc. Igor Prpić, dr.med.

3. Doc.dr.sc. Srećko Severinski, dr.med.

Rad sadrži 44 stranice, 23 slike, 1 tablicu, 41 literaturni navod.

## Zahvala

*Ovim putem bih se htjela zahvaliti svojoj mentorici, prof. dr. sc. Jeleni Roganović, dr.med. na velikoj podršci, korisnim savjetima i uloženom trudu tijekom pisanja ovog diplomskog rada, ali i za vrijeme studiranja. Također, veliko hvala sestri Nikolini Nadarević na pomoći s prikupljanjem podataka.*

*Mojim „manekenkama“, Martini, Tei i Zani, hvala vam što ste mi studiranje i život u drugom gradu pretvorile u jedno predivno iskustvo koje nikada neću zaboraviti. Sada je vrijeme da svaka odleti na svoju stranu.*

*Dori i Niki, hvala vam na svim satima provedenima na kauču, učeći i raspravljajući o svakojakim temama. Bez vas bi studiranje definitivno bilo puno teže i dosadnije.*

*Franu, hvala ti na svojoj pažljivosti i što si sa mnom proživljavao sve stresne, ali i lijepe trenutke ovog perioda. Pomogao si i više nego što misliš.*

*Na kraju bih htjela zahvaliti svojoj cijeloj obitelji što su mi nesebično omogućili bezbrižno studiranje i podržavali me u svim mojim odlukama i željama. Hvala vam što ste mi kroz cijeli život najveća podrška i što niste sumnjali u mene, čak i onda kada sama nisam vjerovala da to mogu.*

*Bez svih vas ne bih bila danas tu gdje jesam.*

*Ovaj diplomski rad bih htjela posvetiti svome dedi. Ti si razlog zbog kojega sam upisala medicinu te se nadam da ću biti barem upola dobra doktorica kao što si ti.*

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Potporna terapija .....	2
1.2. Prevencija infekcija.....	2
1.2.1 Mjere za prevenciju infekcija .....	3
1.2.2 Prevencija <i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonije.....	3
1.2.3. Čimbenik rasta za granulocitne kolonije .....	4
1.2.4. Imunizacija u prevenciji infekcija .....	4
1.3. Infektivne komplikacije .....	5
1.3.1. Vrste infekcija.....	6
1.3.2. Bakterijemija i infekcije udružene s vaskularnim kateterima.....	6
1.3.3. Infekcije respiratornog trakta .....	8
1.3.4. Infekcije gastrointestinalnog trakta .....	9
1.3.5. Ostale infekcije .....	10
1.4. Febrilna neutropenija .....	11
1.4.1. Evaluacija djeteta s febrilnom neutropenijom .....	12
2. CILJ RADA .....	13
3. ISPITANICI I POSTUPCI .....	13
3.1. Ispitanici.....	13
3.2. Metode ispitivanja .....	13
3.3. Statistička obrada podataka .....	14
4. REZULTATI .....	15
5. RASPRAVA .....	31
6. ZAKLJUČAK .....	34
7. SAŽETAK .....	36
8. SUMMARY .....	37
9. LITERATURA.....	38
10. ŽIVOTOPIS .....	44

## Popis skraćenica

ALL - Akutna limfatična leukemija

SR - Standardni rizik

IR - Intermedijarni rizik

HR - Visoki rizik

ABN - Apsolutni broj neutrofila

CMV - *Citomegalovirus*

VZV - *Varicella zoster virus*

PJP - *Pneumocystis jirovecii pneumonia*

TMP - SMX - Trimetoprim–sulfametoksazol

G-CSF - Čimbenik rasta za granulocitne kolonije (eng. Granulocyte colony-stimulating factor)

CVK - Centralni venski kateter

KBC - Klinički bolnički centar

RSV - Respiratorni sincicijski virus

PCR- Lančana reakcija polimeraze (eng. Polymerase chain reaction)

HSV - *Herpes simplex virus*

SŽS - Središnji živčani sustav

EBV - *Epstein-Barr virus*

FN - Febrilna neutropenija

IE - Infektivna epizoda

ESBL – Beta- laktamaze proširenog spektra (eng. Extended Spectrum Beta-Lactamases)

JIL- Jedinica intenzivnog liječenja

## 1. UVOD

Akutna limfatična leukemija (ALL) najčešća je maligna bolest u pedijatrijskoj populaciji, s udjelom od 25% svih neoplazmi u djece mlađe od 15 godina (1,2). Unatoč visokoj stopi izlječenja, koja danas prelazi 90%, ALL ostaje važan uzrok morbiditeta i mortaliteta kod djece (3). U Hrvatskoj od ALL-a oboli 30-35 djece godišnje. Najčešća je u dobi između treće i šeste godine, nešto češća u dječaka (4). Dijagnoza se postavlja nalazom više od 25% limfoblasta u punktatu koštane srži. Imunofenotipizacija određuje T- ili B- stanično podrijetlo. Najčešći imunološki podtip, koji je ujedno i najpovoljnije prognoze, je „common“ ALL gdje je B-stanični klon zastao u sazrijevanju na razini pre pre B-limfocita. Najlošiju prognozu imaju zrele B-ALL, s udjelom od 1% oboljelih. Klinička slika ALL-a u početku nije specifična. Zbog bujanja malignih stanica u koštanoj srži i posljedičnog potiskivanja normalne hematopoeze, s vremenom se razvijaju anemija, trombocitopenija i neutropenija. Djeca su blijeda te se žale na umor i nespecifičnu bol u nogama, često s modricama. Podložnija su infekcijama te je febrilitet često razlog odlaska liječniku.

ALL se stratificira u različite skupine rizika na temelju kliničkih i bioloških značajki, kao i odgovora na terapiju. Brzina odgovora na inicijalno liječenje jedan je od najsignifikantnijih prognostičkih indikatora (5). Prema internacionalnom ALL IC-BFM 2009 protokolu, prihvaćenom u većini zemalja Europe, ALL se dijeli u tri skupine rizika: standardni (SR), intermedijarni (IR) i visoki (HR) rizik. Najveći broj oboljelih pripada skupini intermedijarnog rizika.

Liječenje pedijatrijskog ALL-a se u većini europskih zemalja provodi prema ALL IC-BFM 2009 protokolu i ima nekoliko faza: fazu indukcije, rane intenzifikacije, konsolidacije, reindukcije i održavanja. Cilj uvodnog liječenja, tzv. faze indukcije, je postići kompletnu remisiju



maksimalnom eliminacijom limfoblasta. Na fazu indukcije nastavljaju se faza rane intenzifikacije i faza konsolidacije koja koristi drugu kombinaciju citostatika da bi se spriječila rezistencija na lijekove. Faza reindukcije podrazumijeva intenzifikaciju terapije nakon postignute remisije. Navedeno liječenje traje ukupno 6-12 mjeseci, ovisno kojoj skupini rizika pacijenti pripadaju, nakon čega još 12-18 mjeseci peroralno primaju niske doze citostatika u sklopu terapije održavanja. Nakon prekida liječenja, dijete treba redovito pratiti još najmanje 5 godina. Ako nema povrata bolesti 7 godina nakon početka liječenja, dijete se s 99%-tnom sigurnošću smatra izliječenim (4).

### 1.1. Potporna terapija

Potporna terapija esencijalna je komponenta liječenja malignih bolesti u djece. Kako je posljednjih desetljeća postignut veliki napredak u liječenju ALL-a i time se značajno poboljšali ishodi za pacijente, mijelosupresija i infekcije su sve češće nuspojave koje bez rane intervencije mogu biti opasne po život. Zbog toga je važno da napredak u potpornoj njezi bude paralelan s napretkom terapije pedijatrijskih neoplazmi.

### 1.2. Prevencija infekcija

Djeca s ALL-om imaju povećan rizik za bakterijske, virusne, gljivične i parazitarne infekcije te su one jedan od najčešćih uzroka hospitalizacija tijekom liječenja ALL-a te ujedno i najčešći uzrok smrti nakon relapsa ili progresije bolesti. Stoga su prevencija i liječenje infekcija ključne komponente potporne terapije u pedijatrijskoj onkologiji. Osim neutropenije koja se smatra najznačajnim čimbenikom rizika za infekciju, prisutnost intravaskularnih i drugih katetera, primjena drugih imunosupresivnih lijekova te intenzivna kemoterapija također mogu pridonijeti razvoju infekcije.

### 1.2.1 Mjere za prevenciju infekcija

Danas se na razne načine pokušavaju suzbiti i prevenirati infekcije u djece s ALL-om. Redovito pranje i dezinficiranje ruku, korištenje osobnih zaštitnih sredstava (maski, ogrtača, navlaka za cipele), dezinfekcija instrumenata, medicinskog pribora i okoline te provođenje medicinskih postupaka u aseptičnim, antiseptičkim uvjetima neke su od najbitnijih mjera za sprečavanje i suzbijanje širenja bolničkih infekcija. Smatra se da se oko 30–40% infekcija povezanih sa zdravstvenom zaštitom može prevenirati intenzivnom higijenom i mjerama kontrole širenja infekcije (7). Postavljanje venskog katetera i ostale invazivne postupke treba izbjegavati u stanjima neutropenije. U slučaju da odgađanje postupka nije moguće, preporuča se ispiranje katetera kombinacijom antibiotika i heparina (4). Iako uvođenje posebne prehrane tijekom neutropenije nema dokazanu ulogu u smanjenju učestalosti infekcija, preporuča se izbjegavati potencijalno kontaminirane namirnice poput nepasteriziranog mlijeka i sira te morskih plodova. Aciklovir, kao virusna profilaksa, primjenjuje se kod djece s velikim rizikom infekcije *citomegalovirusom* (CMV) i *Varicella-zoster virusom* (VZV).

### 1.2.2 Prevencija *Pneumocystis jiroveci* pneumonije

*Pneumocystis jirovecii* jest gljiva koja u imunokompromitiranih pacijenata uzrokuje životno ugrožavajuće pneumonije. Prognoza *Pneumocystis jirovecii* pneumonije (PJP) u imunosuprimiranih pacijenata je znatno lošija, s mortalitetom od 30–50% (8). Uzrok je najvjerojatnije zakašnjelo postavljanje dijagnoze i odgađanje terapije (9). PJP je prije uključivanja profilakse u standardnu medicinsku skrb 1980-ih bila najčešći infektivni uzrok smrti u djece s ALL-om (10). Danas je lijek izbora za prevenciju PJP-a kotrimoksazol, fiksna kombinacija trimetoprima i sulfametoksazola (TMP–SMX). Bez kemoprofilakse, do 25% pedijatrijskih onkoloških pacijenata koji primaju kemoterapiju će razviti PJP (11). Intravenski

ili aerosolizirani pentamidin prihvatljiva je alternativa za djecu koja zbog alergijske reakcije ili hematološke toksičnosti ne podnose kotrimoksazol (10).

### 1.2.3. Čimbenik rasta za granulocitne kolonije

Čimbenik rasta za granulocitne kolonije (G-SCF) se koristi za liječenje i prevenciju težih neutropenija s ciljem podizanja vrijednosti ABN-a te smanjenja broja i težine infekcija. Spada u glikoproteine koji stimuliraju proliferaciju i diferencijaciju mijeloidnih stanica te funkcionalnu aktivaciju zrelih stanica mijeloidne loze (12). Doza i učestalost primjene variraju među pacijentima te zahtijevaju titriranje. Preporučena doza iznosi 5 µg/kg/dan te se može primijeti kao subkutana injekcija ili intravenska infuzija razrijeđena u 5%-tnoj otopini glukoze. Supkutani put se preferira. Terapija G-CSF-om najčešće započinje 24-72 sata nakon provedenog ciklusa kemoterapije i traje do oporavka broja neutrofila (13).

G-CSF se može primjenjivati kao primarna i sekundarna profilaksa. Potreba za primarnom profilaksom obično je zadana protokolom, kako bi se održao ritam primjene intenzivne kemoterapije u pacijenata s rizikom za febrilnu neutropeniju većim od 20% ili u uvjetima mobilizacije progenitornih stanica. Cilj ovakve primjene G-CSF-a je onemogućiti nastanak neutropenije i njenih komplikacija. G-CSF se kao sekundarna profilaksa primjenjuje kod djece u kojih su prethodne epizode neutropenije dovele do teških infekcija, odgode ili smanjenja doze kemoterapije.

### 1.2.4. Imunizacija u prevenciji infekcija

Djecu s malignim bolestima potrebno je imunizirati protiv cijepljenjem preventibilnih bolesti nakon završetka, a ponekad i tijekom liječenja. Međutim, raspored cijepljenja za ovu djecu treba izmijeniti zbog prisutne imunosupresije povezane s bolešću i liječenjem. Neki

aspekti imuniteta stečenog cjepivom gube se tijekom kemoterapije. Dopunsko cijepljenje se preporuča za svu djecu 6 mjeseci nakon završetka antitumorske terapije, dok se potpuni program revakcinacije preporučuje za djecu godinu dana ili više nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica.

### 1.3. Infektivne komplikacije

Zbog supresivnog djelovanja maligne bolesti na različite komponente specifičnog i nespecifičnog imunološkog sustava, u imunokompromitiranih pacijenata postoji veći rizik od razvoja infekcije. Osobito je povećan rizik za invazivne infekcije kao posljedice sustavnog širenja patogena koji čine normalnu floru organizma, reaktivacije latentnih kroničnih infekcija poput VZV-a i CMV-a, ali i egzogenih infekcija čiji su izvor kontaminirane površine i predmeti iz bolesnikove okoline i/ili zaražene osobe. Kod ovih pacijenata su osim stanične i humoralne imunosti najčešće nedostatni i drugi obrambeni mehanizmi poput prekida kontinuiteta kože i sluznica koje imaju funkciju barijere, prilikom izvođenja terapijskih i dijagnostičkih postupaka ili lokalnih infekcija. Citotoksični učinak lijekova, bolničko okruženje i prethodna primjena antimikrobnih lijekova utječu na normalnu fiziološku floru te tako omogućuju kolonizaciju organizma. Neutropenija, kao česta posljedica kemoterapije, jedan je od najvažnijih čimbenika za sklonost infekciji. Neutrofili su vrsta leukocita koji fagocitozom bakterijskih i gljivičnih patogena štite organizam od infekcija. Padom ABN-a ispod  $100/\text{mm}^3$  i trajanjem neutropenije dulje od 7 dana razvija se rizik od teških infekcija koje mogu biti životno ugrožavajuće. Najmanje 50% pacijenata s ABN-om manjim od  $500/\text{m}^3$  ima infekciju, a u 20% se razvije bakterijemija kada je  $\text{ABN} < 100\text{mm}^3$  (14).

### 1.3.1. Vrste infekcija

Mikroorganizmi se prema građi dijele na bakterije, viruse, gljive i parazite, a prema djelovanju na ljude mogu se podijeliti na patogene, koji uzrokuju različite infekcije, nepatogene i uvjetno patogene koji uzrokuju bolest samo u ljudi s oslabljenom obranom (15). Pacijenti s neoplazmama podložniji su svim vrstama infekcija, zbog čega su upravo infekcije čest uzrok pobola i smrtnosti u ovih pacijenata.

### 1.3.2. Bakterijemija i infekcije udružene s vaskularnim kateterima

Bakterijemija se u užem smislu riječi definira kao prisustvo mikroorganizama u krvotoku, ali svaka bakterijemija ne rezultira infekcijom, odnosno sepsom. Asimptomatska bakterijemija može nastati i u svakodnevnim aktivnostima, poput provođenja oralne higijene ili kao posljedica manjih medicinskih intervencija. U zdrave osobe su ovakvi prodori obično prolazni i ne uzrokuju ozbiljnije komplikacije, ali kada mehanizmi obrane imunokompromitirane osobe zakažu, bakterijemija postaje prava infekcija koja se može brzo proširiti i zahvatiti više organskih sustava. Simptomatska bakterijemija zahtijeva promptnu primjenu antimikrobne terapije. Empirijsku terapiju treba izabrati na temelju podataka o lokalnoj antimikrobnoj rezistenciji patogena te na temelju raspoloživih podataka o pacijentu i njegovom kliničkom stanju. Antibiotika rezistencija čini sepsu velikim globalnim izazovom i vodećim uzrokom smrtnosti hospitaliziranih pacijenata (16).

Centralni venski kateter (CVK) je svaki kateter koji je postavljen perkutanim putem ili preparacijom u gornju ili donju šuplju venu, odnosno desni atrij. CVK je od iznimne važnosti u liječenju malignih bolesti zbog izbjegavanja učestalog postavljanja perifernog venskog puta koji kod djece predstavlja traumu. Nadalje, ovakav pristup vaskularnom sustavu omogućuje jednostavno uzimanje uzoraka krvi za dijagnostičke pretrage, kao i primjenu citostatske

terapije, krvnih pripravaka, većih količina tekućine, antibiotika i drugih lijekova. Postavljanje CVK-a je neophodno i zbog iritacije koju citostatici izazivaju na perifernim venama (17). Postoje dvije vrste CVK-a, oni za kratkotrajnu te oni za dugotrajnu primjenu koji se mogu još podijeliti na nekoliko vrsta. Za onkološke pacijente koriste se vanjski tunelirani i unutarnji implantirani CVK.

Razlikuje se nekoliko kliničkih oblika infekcija povezanih s CVK-om: infekcija mjesta izlazišta katetera, infekcija tunela katetera i bakterijemija/sepsa. Najčešće izolirani patogeni kod ovih infekcija su stafilokoki (koagulaza negativni *Staphylococcus spp.*, *S. aureus*, *Enterococcus spp.*, *Candida spp.*), a rjeđe gram-negativni bacili (*Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.*). Infekcija mjesta izlazišta katetera prezentira se kao lokalni eritem ili purulentna sekrecija te induracija ili osjetljivost na palpaciju u blizini izlazišta katetera. Može biti prisutna i sistemska infekcija s općim simptomima poput vrućice, zimice i opće slabosti. Simptomi infekcije tunela slični su onima u prethodnom obliku te također uključuju eritem, induraciju i osjetljivost, ali u ovom slučaju udaljenu više od 2 cm od mjesta izlazišta. Bakterijemija/sepsa je posljedica kontaminacije lumena katetera ili migracije bakterija s kože. Prezentira se povišenom tjelesnom temperaturom i drugim općim simptomima infekcije uz pojavu zimice, tresavice, hipotenzije i hiperventilacije (18). Nakon pojave simptoma infekcije preporuča se primjena odgovarajuće antimikrobne terapije i uklanjanje CVK-a i postavljanje novog na drugo mjesto nakon prestanka bakterijemije. Ako su hemokulture pozitivne i 72 sata nakon pojave znakova infekcije, treba razmotriti mogućnost endokarditisa i metastatskih žarišta infekcije (pneumonija, osteomijelitis) (19).

### 1.3.3. Infekcije respiratornog trakta

Klinička slika respiratornih infekcija može uvelike varirati, od blagih simptoma sličnih običnoj prehladi, do težih simptoma donjeg respiratornog trakta koji zahtijevaju bolničko liječenje i rijetko mehaničku potporu. Djeca s hematološkim malignomima često zbog oslabljenog imunološkog odgovora i upalnog procesa imaju prikrivene kliničke znakove i laboratorijske nalaze infekcija. Kao rezultat toga, upala pluća se može prezentirati samo kao subakutna groznica, dok respiratorni simptomi, poput kašlja, dispneje ili pleuralne boli mogu izostati (20). Najčešće izolirani mikroorganizmi u neutropenijskoj pneumoniji su gram-negativne bakterije. Najčešće identificirani su *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Nocardia spp.* i grupa D enterokoka (21). U dijagnostici se često primjenjuje bronhoalveolarna lavaža, koja osim uzgoja uobičajenih patogena treba uključivati i uzgoje na mikoplazmu, klamidije, legionelu, nokardiju i gljive.

*Pneumocystis jirovecii* jedan je od gljivičnih patogena koji mogu dovesti do teške plućne infekcije s posljedičnom hipoksemijom i respiratornim zatajenjem. Ostali invazivni gljivični mikroorganizmi uključuju *Aspergillus spp.* (prvenstveno *A. fumigatus*), *Mucor* i *Rhizopus*. Ovi mikroorganizmi mogu uzrokovati teški traheobronhitis, upalu pluća i, u slučaju *Mucora*, invaziju plućnih krvnih žila. Zbog poteškoća u postavljanju dijagnoze, pacijenti često primaju produljenu empirijsku antifungalnu terapiju, poput vorikonazola ili mikafungina. *Candida spp.* je čest kolonizator respiratornog trakta u onkoloških pacijenata (osobito onih s produljenom antibiotskom terapijom), ali primarna pneumonija uzrokovana Candidom je relativno rijetka (22).

Česte virusne respiratorne infekcije u pedijatrijskih onkoloških pacijenata su uzrokovane rinovirusima, respiratorno sincicijskim virusima (RSV), virusima influence i parainfluence,

humanim metapneumovirusom i CMV-om. Citomegalovirusna pneumonija može biti u obliku primarne infekcije ili kao reaktivacija u osoba koje su prethodno bile zaražene. Dijagnoza virusnih infekcija potvrđuje se virusnom kulturom, direktnim fluorescentnim imunotestom ili najčešće lančanom reakcijom polimeraze (PCR).

#### 1.3.4. Infekcije gastrointestinalnog trakta

Infekcije gastrointestinalnog trakta se s obzirom na lokalizaciju dijele na one u području gornjeg i donjeg probavnog trakta. Manifestiraju se heterogenim i nespecifičnim znakovima i simptomima koji uključuju bol u trbuhu, povraćanje, krvarenje i dijareju s ili bez povišene temperature. Citostatska terapija može uzrokovati nastanak ulceracija u usnoj šupljini koje djeluju kao ulazno mjesto raznih patogena. Upale usne šupljine, stomatitis, su osim bakterijom *Streptococcus viridans*, često uzrokovane virusom herpes simpleksa (HSV) i gljivama, *Candida spp.* i *Aspergillus spp.* Upale jednjaka karakterizirane su bolnim i otežanim gutanjem te su najčešći uzročnici *Candida spp.*, HSV i CMV. Djeca s malignim bolestima također imaju veći rizik od razvoja infekcije uzrokovane bakterijom *Clostridium difficile*, pri čemu je stopa obolijevanja 15 puta veća nego u drugim populacijama pedijatrijskih pacijenata (23). Simptomi uključuju dijareju, ponekad s primjesama krvi, grčeve i bol u trbuhu te rjeđe mučninu i povraćanje. Povećani rizik povezan je s nedavnom izloženosti antibioticima, posebno antipseudomonalnim  $\beta$ -laktamima. Infekcija s *Clostridium difficile* povezana je s produljenom hospitalizacijom i povećanim rizikom od smrti. Liječi se peroralno metronidazolom ili vankomicinom. Produljena kolonizacija (povremena ili trajna) opisana je u više od 50% onkološke djece nakon provedenog liječenja (24).

Neutropenični enterokolitis je teško stanje karakterizirano ozljedom sluznice i transmuralnom mikrobnom invazijom zbog neutropenije. Tipične značajke su bol u trbuhu, obično



generalizirana ili lokalizirana u desnom donjem kvadrantu, vrućica i zadebljanje crijevne stijenke koje se dokazuje slikovnim pretragama. Iako se još naziva i "tiflitis" ili "ileocekalni sindrom" obzirom na najčešću lokalizaciju, može biti zahvaćen bilo koji segment crijeva (25).

### 1.3.5. Ostale infekcije

Djeca s malignim bolestima podložnija su infekcijama kože. Najčešći je celulitis uzrokovan stafilokokima i streptokokima, iako se kod neutropeničnih pacijenata mogu izolirati i ostali patogeni, poput *Escherichie coli* i *Pseudomonas aeruginose*. Celulitis je bakterijska infekcija kože i potkožnog tkiva, a simptomi su povišena tjelesna temperatura, bol i eritem. Kod pacijenata s neutropenijom se može razviti i ecthyma gangrenosum, bezbolna nekrotična lezija s crnim središtem koja je često udružena s bakterijemijom (14). Kandidijaza kože se može očitovati različitim kliničkim oblicima, a najčešće makulopapuloznim osipom u kožnim naborima.

Oralni mukozitis je česta upala sluznice usne šupljine u onkoloških pacijenata višestruke etiologije koja uzrokuje izrazitu bol i otežano hranjenje s mogućom posljedičnom pothranjenosti. Stopa incidencije kreće se od 52% do 100% pacijenata koji primaju visoke doze kemoterapije (26). Inicijalno se prezentira kao peckanje u ustima, praćeno upalnim promjenama na mekim tkivima usne šupljine, nakon čega se javljaju eritematozne i ulcerozne lezije. Istraživanja su pokazala povećanje udjela gram-negativnih bacila kao uzročnika oralnog mukozitisa, kao što su *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* i *Enterobacter spp.* (27). Ako se ne liječi adekvatnim mjerama, mukozitis predstavlja važan ograničavajući čimbenik nastavka kemoterapije i može pogoršati prognozu pacijenta.

Infekcije središnjeg živčanog sustava (SŽS) značajno doprinose morbiditetu i mortalitetu djece s malignim bolestima. Incidencija infekcija SŽS-a procijenjena u šire proučavanoj odrasloj

populaciji kreće se od 0,8% do 15% (28). Uzročnici infekcija često su oportunistički organizmi, a identificirani su različiti patogeni koji uključuju bakterije, gljive, viruse i parazite (29). Prema lokalizaciji, infekcije SŽS-a se mogu podijeliti na upale ovojnice (meningitis), upale moždanog parenhima (encefalitis) i lokalizirane upalne promjene (apsces). Dijagnoza uključuje slikovne pretrage, pregled cerebrospinalnog likvora i, u pojedinim slučajevima, biopsiju lezije. Dominantni gljivični patogen je *Aspergillus spp.*, a rjeđi su *Candida spp.* i Mucorales (30). *Aspergillus spp.* ima karakterističan angiotropizam: ima široke hife kojima prodire u srednje i velike arterije i vene, što rezultira akutnim infarktom i krvarenjem. Hife se zatim šire u okolno tkivo izazivajući infektivni cerebritis ili formiraju apsces. Rijetko se aspergiloza SŽS-a manifestira meningitisom. Vorikonazol je lijek izbora zbog zadovoljavajuće sposobnosti prodora u SŽS (31). Od virusnih uzročnika infekcija SŽS-a prevladavaju herpes virusi, posebno HSV, Epstein-Barr virus (EBV) i humani herpes virus-6 (HHV-6). Virusne infekcije obično se manifestiraju kao meningoencefalitis, ali su mogući i moždani udari uzrokovani VZV-om te leukoencefalopatija povezana s John Cunningham virusom (32).

#### 1.4. Febrilna neutropenija

Febrilna neutropenija (FN) je i teška i česta komplikacija antitumorske terapije. Definira se kao ijatrogeno inducirani sindrom s jednokratnim povišenjem oralne tjelesne temperature  $>38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  ili kao 2 uzastopna povišenja  $>38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$  tijekom 1 sata, uz ABN  $<500/\text{mm}^3$  ili  $<1000/\text{mm}^3$  s očekivanim padom ispod  $500/\text{mm}^3$  (33). Bolesnici s FN-om imaju puno veći rizik za teške bakterijske infekcije, a povišena tjelesna temperatura može biti jedini simptom infekcije. Zbog toga treba pažljivo tražiti ostale znakove infekcije na svim očekivanim mjestima, primjerice u ždrijelu, na koži oko noktiju, izlazištima vaskularnih katetera, u perianalnom području i plućima. Ako znakovi i simptomi upućuju na ishodište infekcije u respiratornom sustavu, treba

učiniti rendgensku sliku pluća. Mikrobiološki pregled stolice i mokraće je potrebno učiniti ukoliko postoji klinička indikacija (14). Adekvatno liječenje naglašava rano prepoznavanje FN-a i primjenu antibiotske terapije unutar prvih 60 minuta od prijema (34). Broj patogena koji se obično povezuju s FN-om je opsežan te uključuje gram-negativne bacile poput *Pseudomonas aeruginosa* i gram-pozitivne organizme kao što su stafilokoki, streptokoki i enterokoki. U liječenju FN-a preporučuje se empirijska terapija antipseudomonalnim  $\beta$ -laktamskim antibiotikom širokog spektra do rezultata kultura (35). Institucionalni antibiogram također treba uzeti u obzir pri odabiru lijeka kako bi se osigurala maksimalna pokrivenost dominantnih patogena. I gljivični patogeni (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.* i *Cryptococcus spp.*) su važan uzrok infekcija u pacijenata s FN-om (36). Empirijsku antifungalnu terapiju treba započeti u osoba s visokim rizikom od invazivne gljivične infekcije s produljenom FN ( $\geq 96$  h) koje ne reagiraju na antimikrobne lijekove širokog spektra (34).

#### 1.4.1. Evaluacija djeteta s febrilnom neutropenijom

Samo brzim prepoznavanjem i antibiotskim liječenjem moguće je spriječiti komplikacije infekcije i moguć loš ishod. Pristup liječenju djeteta s FN-om je individualan i ovisi o procjeni rizika za razvoj teže infekcije. Kod pacijenata s niskim rizikom liječenje se može započeti peroralnim antibiotikom. Pacijenti s visokim rizikom moraju se hospitalizirati te liječenje započeti intravenskim antibioticima. Postoje dva pristupa primjene antibiotika, eskalacijski i deeskalacijski. U eskalacijskom pristupu liječenje započinje jednim  $\beta$ -laktamskim antibiotikom radi bakterije *Pseudomonas aeruginosa*, a poslije se po potrebi dodaju drugi antimikrobni lijekovi. U deeskalacijskom pristupu se kreće s kombinacijom lijekova,  $\beta$ -laktamskim antibiotikom zbog istog razloga i još najmanje jednim antibiotikom za

multirezistentne patogene. Antifungalni lijekovi se uvode kod perzistentne vrućice. Ostale mjere uključuju potpurnu terapiju uz G-CSF.

## 2. CILJ RADA

Cilj ovog rada je ispitati epidemiološke, kliničke i mikrobiološke karakteristike te ishoda infekcija u pedijatrijskih bolesnika s akutnom limfatičnom leukemijom koji su liječeni na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Rijeka.

## 3. ISPITANICI I POSTUPCI

### 3.1. Ispitanici

U ovom retrospektivnom istraživanju analizirano je 23 pedijatrijskih pacijenata s dijagnozom ALL-a u dobi od 1 do 13 godina. Ispitanici su liječeni na Zavodu za hematologiju, onkologiju i kliničku genetiku Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka prema ALL IC-BFM 2009 protokolu i hospitalizirani zbog infektivnih komplikacija u razdoblju od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2020. godine. Iz istraživanja su isključeni ispitanici s relapsom osnovne bolesti.

### 3.2. Metode ispitivanja

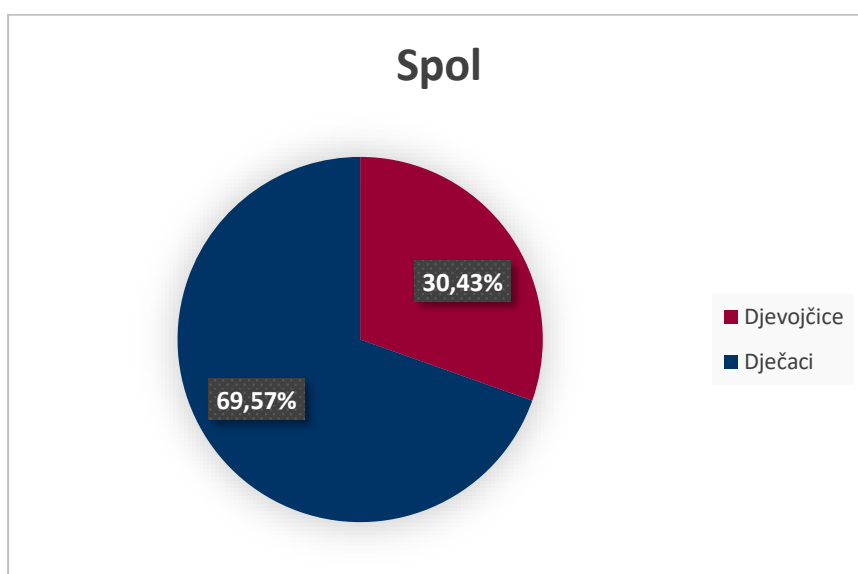
Podaci prikupljeni u svrhu ovog istraživanja dobiveni su pregledom nalaza iz informatičkog sustava IBIS te obradom podataka ispitanika iz arhive na Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka. Prikupljeni su sljedeći parametri: demografski podaci, stupanj i duljina neutropenije, karakteristike infekcije (lokalizacija, klinička slika, broj febrilnih epizoda, faza kemoterapije), mikrobiološki izolati i duljina antimikrobne terapije, duljina hospitalizacije i ishod liječenja/bolesti. Sve infektivne epizode (IE) su kao zajedničko obilježje imale povišenu tjelesnu temperaturu  $>38^{\circ}\text{C}$  i zahtijevale su bolničko liječenje.

### 3.3. Statistička obrada podataka

Prikupljeni podaci uneseni su u elektroničke tablice podataka putem računalnog programa Microsoft Office Excel 365. Nominalna i ordinalna mjerenja prikazana su kroz frekvencije (n) i proporcije (%), a numerička kroz prosječne vrijednosti i standardne devijacije. Struktura promatranih parametara prikazana je tablično i u grafovima nakon statističke analize.

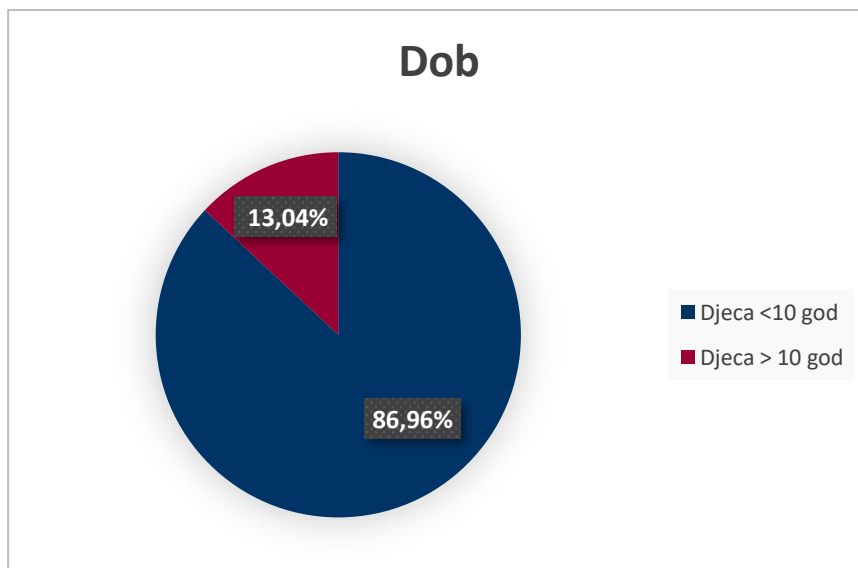
## 4. REZULTATI

U razdoblju od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2020. na Zavodu za hematologiju, onkologiju i kliničku genetiku Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka liječeno je ukupno 23 djece s dijagnozom ALL-a, od toga 16 dječaka (69,57%) i 7 djevojčica (30,43%). Slika 1 prikazuje raspodjelu ispitanika po spolu.



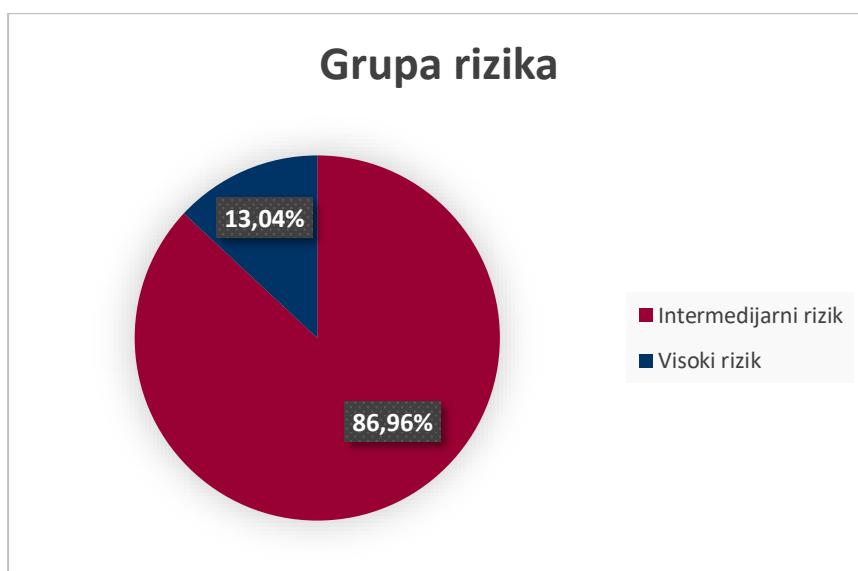
Slika 1. Podjela ispitanika po spolu

Prosječna dob djece je bila  $5,9 \pm 2,82$  godina, od čega je 20 djece (86,96%) bilo mlađe od 10 godina. (Slika 2)



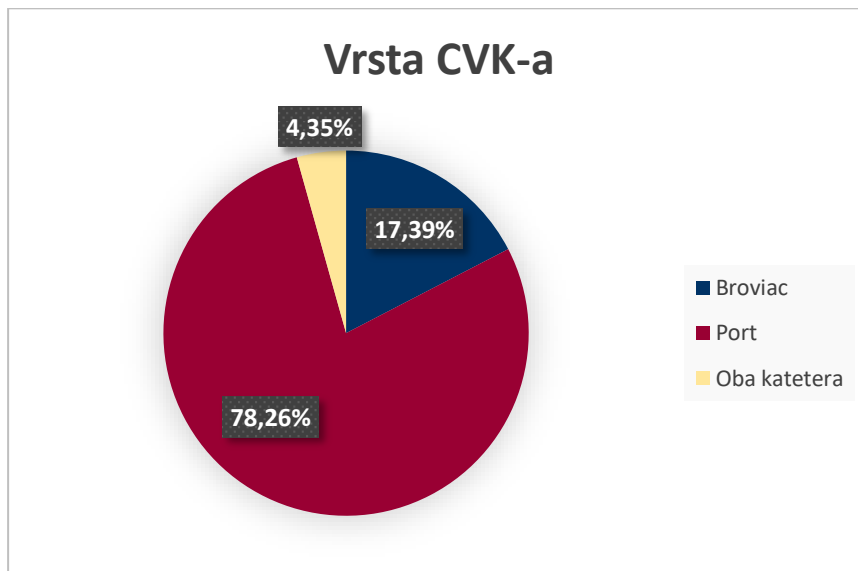
Slika 2. Podjela ispitanika po dobi

Slika 3 prikazuje podjelu pacijenata u grupe rizika. Dvadeset pacijenata (86,96%) pripadalo je skupini intermedijarnog rizika, troje (13,04%) skupini visokog rizika, a niti jedan pacijent skupini standardnog rizika.



Slika 3. Podjela ispitanika po grupi rizika

Sva su djeca imala ugrađen centralni venski kateter:18 (17,39%) je imalo Port-a-Cath®, njih 4 (78,26%) Broviac®, dok je 1 dijete (4,35%) najprije imalo postavljen Port-a-Cath®, a potom Broviac®. (Slika 4)



Slika 4. Podjela prema vrsti postavljenog CVK-a

U ovom istraživanju su obrađene 104 IE. Prosječan broj hospitalizacija zbog infekcije po pacijentu iznosi  $4,52 \pm 2,28$ . Ispitanici su s obzirom na broj IE podijeljeni u 3 skupine: skupina s jednom IE, skupina s 2 IE i skupina s 3 ili više IE. Najveći broj ispitanika (82,61%) imao je 3 ili više IE, što je prikazano na slici 5. Najveći broj hospitalizacija zbog infekcija koje je jedno dijete imalo za vrijeme kemoterapije bio je 10.

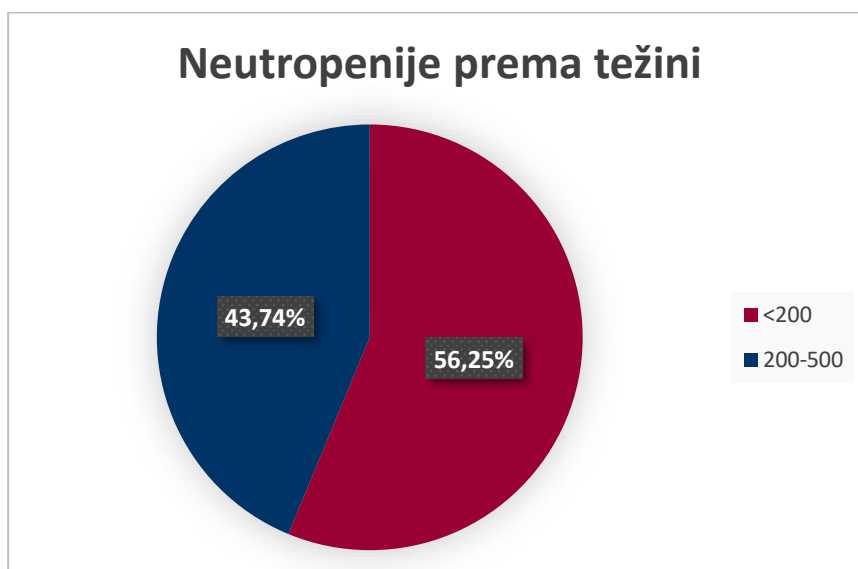




Slika 5. Podjela ispitanika po broju infektivnih epizoda

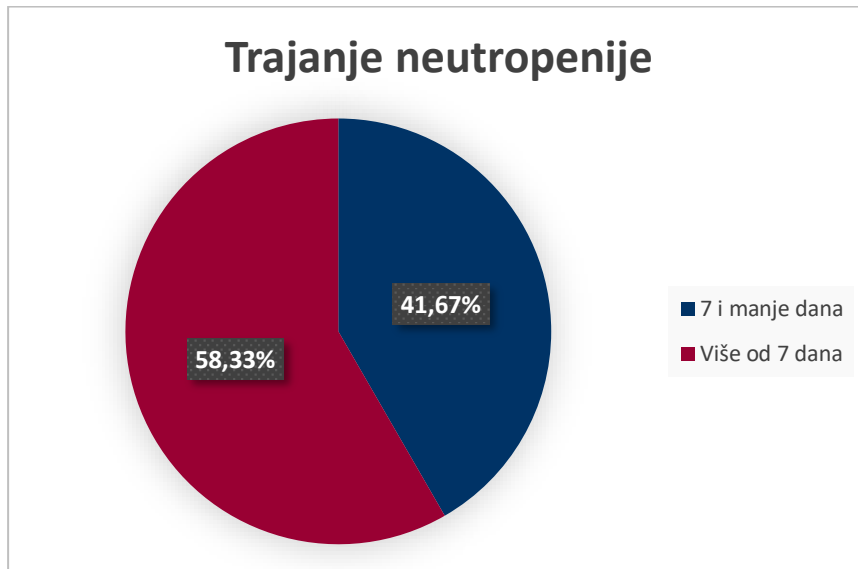
Svih 23 ispitanika (100%) je primalo profilaksu protiv PCP.

U 48 IE (46,15%) apsolutni broj neutrofila (ABN) je bio manji od 500, od čega je u 27 slučajeva bio manji od 200 (Slika 6).



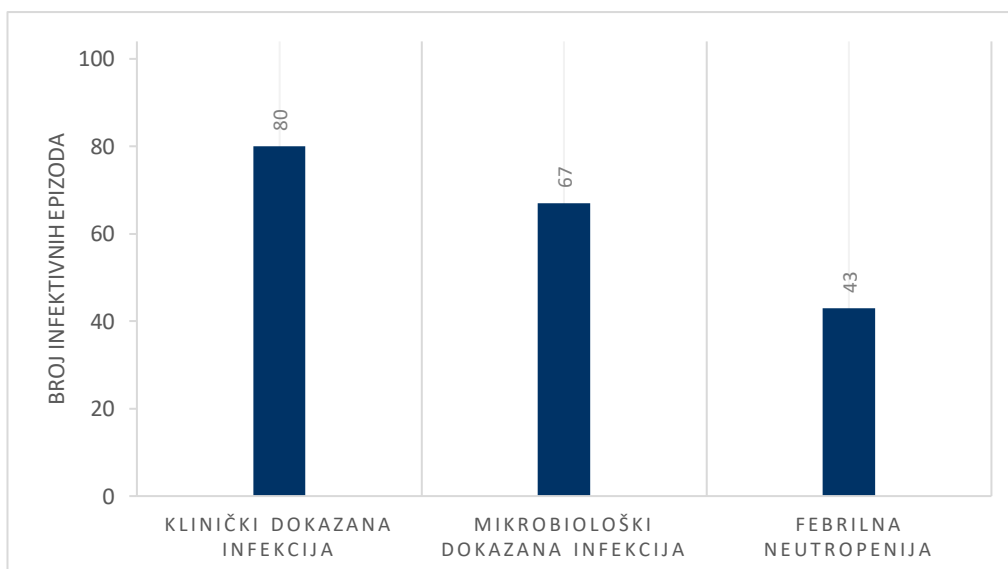
Slika 6. Podjela neutropenija prema apsolutnom broju neutrofila

U 20 IE (41,67%) neutropenija je trajala 7 dana i kraće, dok je u preostalih 28 IE (58,33%) trajala dulje od 7 dana. (Slika 7)



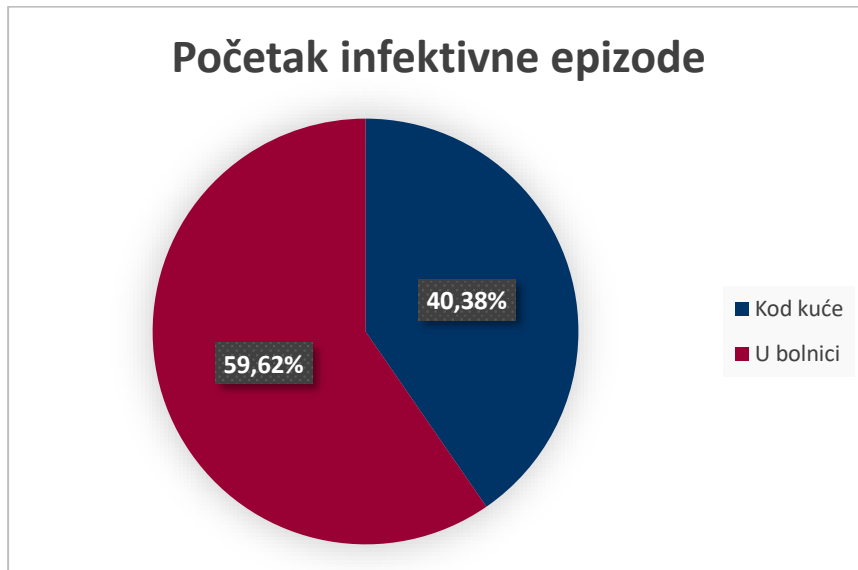
Slika 7. Podjela neutropenije prema trajanju

Febrilna neutropenija je bila prisutna u 43 IE (41,35%). Uzročnici su bili izolirani u 67 IE (64,42%), dok je infekcija bila klinički dokumentirana u njih 80 (76,92%). (Slika 8)



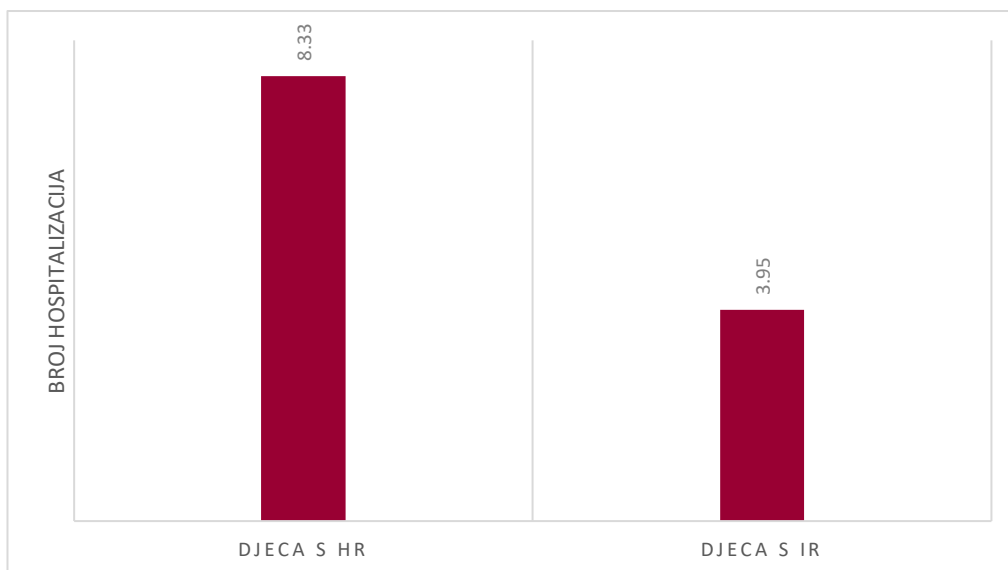
Slika 8. Klinički i mikrobiološki dokazane infekcije u usporedbi s febrilnom neutropenijom

Početak većine IE (62, odnosno 59,62%) je bio u bolnici, dok je njih 42 (40,38%) započelo kod kuće te je liječnička pomoć bila zatražena putem hitnog medicinskog prijema. (Slika 9)



Slika 9. IE po mjestu početka infekcije

Prosječan broj hospitalizacija zbog infekcije razlikuje se kod pacijenata intermedijarnog rizika i visokog rizika. Prosječan broj hospitalizacija kod djece s IR iznosi  $3,95 \pm 1,7$ , dok je kod djece s HR  $8,33 \pm 1,7$ . (Slika 10)



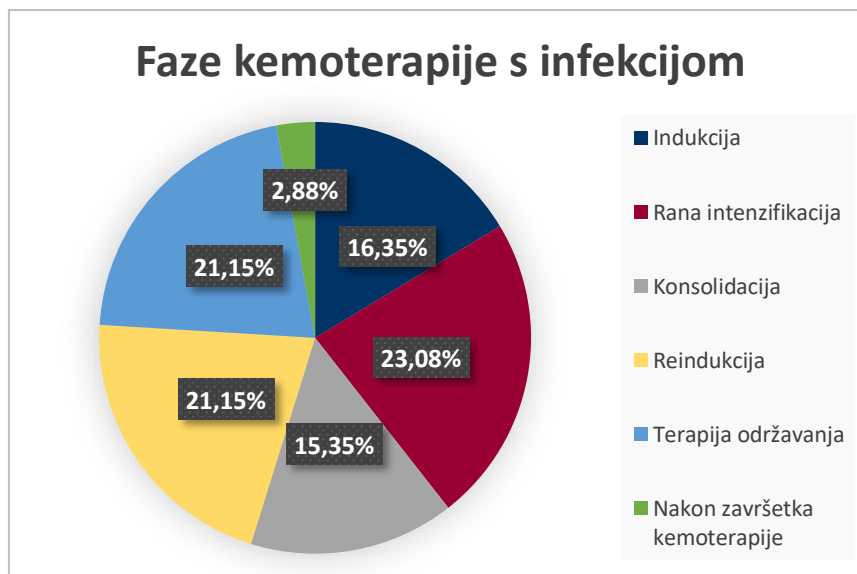
Slika 10. Hospitalizacija djece u skupini intermedijarnog i visokog rizika (IR = intermedijarni rizik, HR = visok rizik)

Kašalj i slab apetit su bila dva najčešća simptoma, zabilježena u preko 30% djece prilikom prijema, dok je sekreciju iz nosa, glavobolju i zimicu imalo približno 20% djece. U Tablici 1 prikazani su i ostali simptomi kod prijema u bolnicu prema učestalosti pojavnosti.

Tablica 1. Simptomi pri prijemu u bolnicu

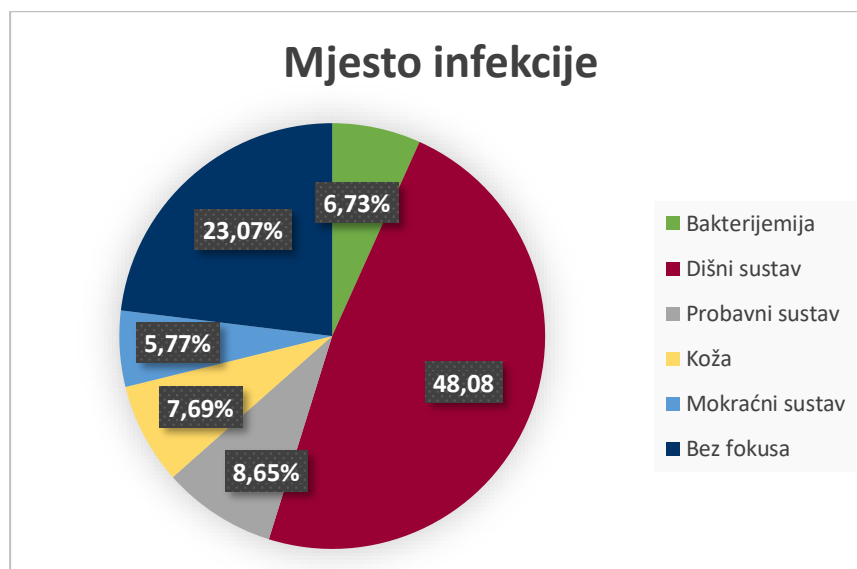
Simptom	N	%
Kašalj	35	33,65%
Slab apetit	34	32,69%
Zimica	22	21,15%
Glavobolja	21	20,19%
Sekrecija iz nosa	20	19,23%
Proljev	17	16,35%
Umor	15	14,42%
Bol u trbuhu	14	13,46%
Grlobolja	10	9,62%
Povraćanje	9	8,65%
<i>Bol u mišićima</i>	8	7,69%
<i>Bol u uhu</i>	2	1,92%

Najviše prijema u bolnicu zbog infekcije bilo je tijekom faze rane intenzifikacije (23,08%), slijede faza reindukcije i terapija održavanja (21,15%), dok je u fazi indukcije i konsolidacije broj hospitalizacija bio ispod 20%. Najmanji broj hospitalizacija bio je nakon završetka kemoterapije (3, odnosno 2,88%). (Slika 11)



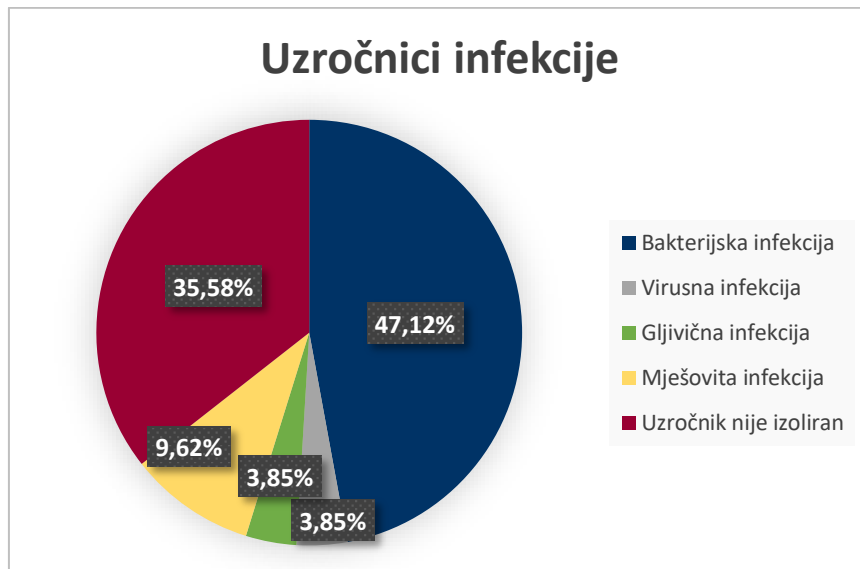
Slika 11. Podjela IE prema fazi kemoterapije

Dišni sustav najčešće je sijelo infekcije u 48,08% prijema, nakon čega slijede infekcije bez fokusa (23,08%). Najmanje infekcija (5,77%) bilo je podrijetlom iz mokraćnog trakta. Distribucija lokalizacija infekcija prikazana je sa slici 12.



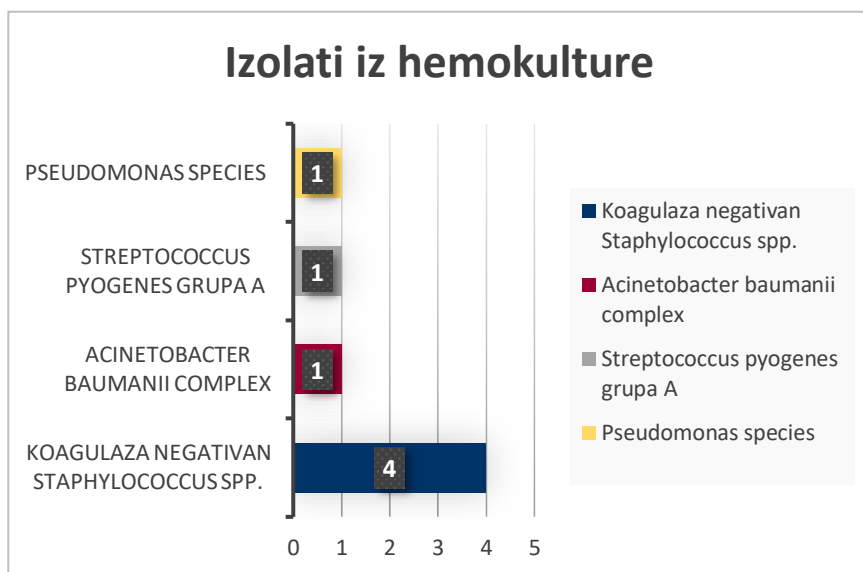
Slika 12. Podjela IE prema mjestu nastanka infekcije

Bakterijski uzročnici su bili izolirani u 49 IE(47,12%). U 37 slučajeva (35,58%) patološki uzročnik nije bio izoliran, dok je u 10 slučajeva (9,62%) bila prisutna mješovita infekcija. Virusni tj. gljivični uzročnik bio je izoliran u manje od 4% slučajeva. (Slika 13)



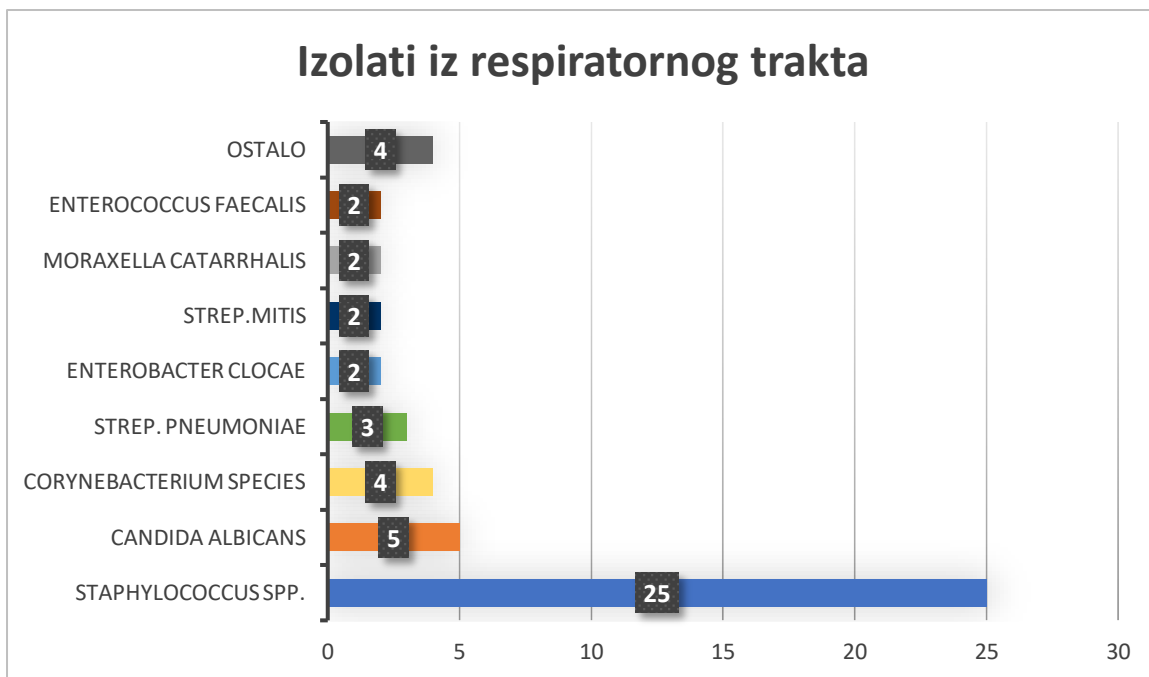
Slika 13. Podjela IE prema vrsti uzročnika

Hemokultura je bila uzeta u 78,85% slučajeva, od čega je u 91,46% slučajeva bila negativna. Od 7 pozitivnih hemokultura, u 4 (57,14%) je kao uzročnik bio izoliran koagulaza negativan *Staphylococcus spp.*, dok su u preostala 3 slučaja bili izolirani *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas species* i *Streptococcus pyogenes grupa A* s pojedinačnom zastupljenosti od 21,43%. (Slika 14)



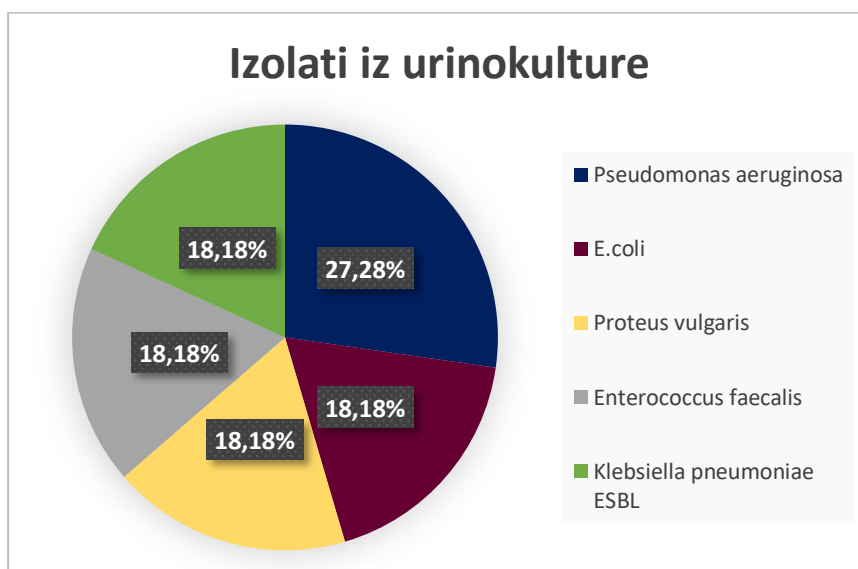
Slika 14. Patogeni izolirani iz hemokultura

Klinički uzorci za mikrobiološke pretrage dijele se prema mjestu uzorkovanja. Razlikuju se uzorci respiratornog sustava (bris nosa, ždrijela, nazofarinksa, aspirat sinusa), gastrointestinalnog trakta, urinokultura i uzorci s kože. U respiratornom traktu najčešće je (25 slučajeva, odnosno 51,02%) bio izoliran *Staphylococcus spp*, slijede *Candida albicans* (10,2%) i *Corynebacterium spp.* (8,16%). Na slici 15 prikazani su i ostali izolati iz respiratornog sustava. U „Ostalo“ su ubrojani izolati izolirani u samo jednom uzorku: *Klebsiella oxytoca*, *Strep constellatus*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Bacillus species*.



Slika 15. Izolati iz respiratornog trakta

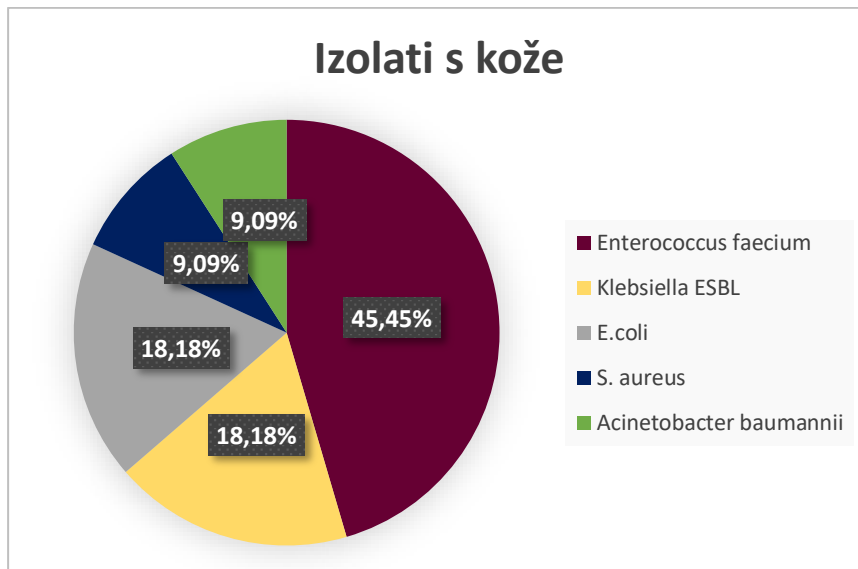
Urinokultura je bila pozitivna u 11 slučajeva (10,58%). Najčešće izolirani patogen je bio *Pseudomonas aeruginosa* (27,28%). *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Enterococcus faecalis* i *Klebsiella pneumoniae* ESBL izolirani su u preostalih 8 slučajeva, po 18,18% svaki. (Slika 16)



Slika 16. Izolati iz urinokulture

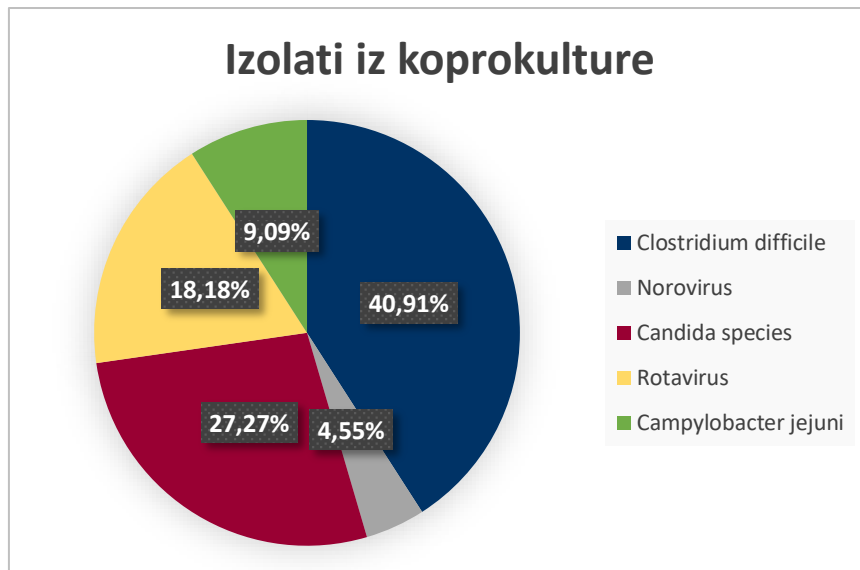


Od patogena izoliranih s kože, najprisutniji je bio *Enterococcus faecium* (45,45% slučajeva), slijede *Klebsiella pneumoniae* ESBL i *Escherichia coli* (18,18%), dok su *Acinetobacter baumannii* i *Staphylococcus aureus* bili izolirani u samo jednom uzorku (9,09%). (Slika 17)



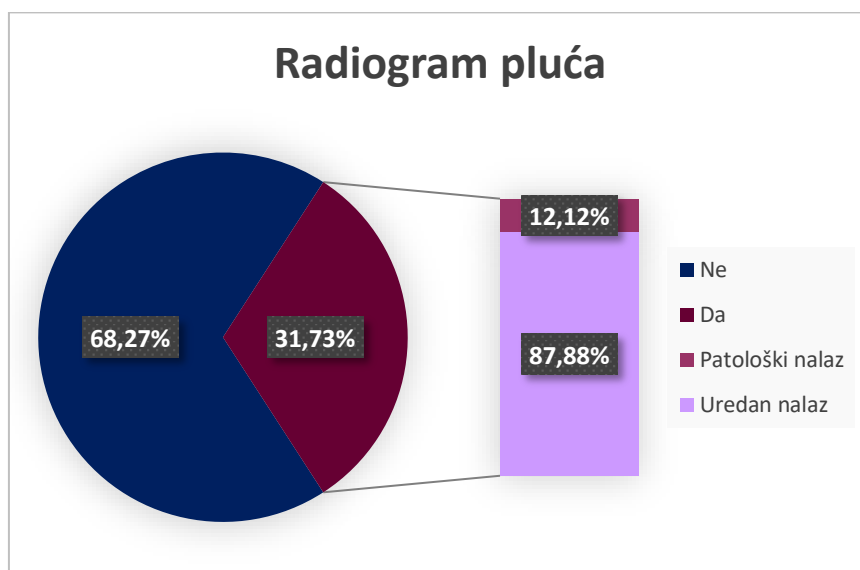
Slika 17. Izolati s kože

Koprokultura je bila pozitivna u 22 IE (21,15%). *Clostridium difficile* najčešće je izolirani patogen iz stolice (40,91%), slijede *Candida species* (27,27%), *Rotavirus* (18,18%) te *Norovirus* i *Campylobacter jejuni* u manje od 10% slučajeva. (Slika 18)



Slika 18. Izolati iz koprokulture

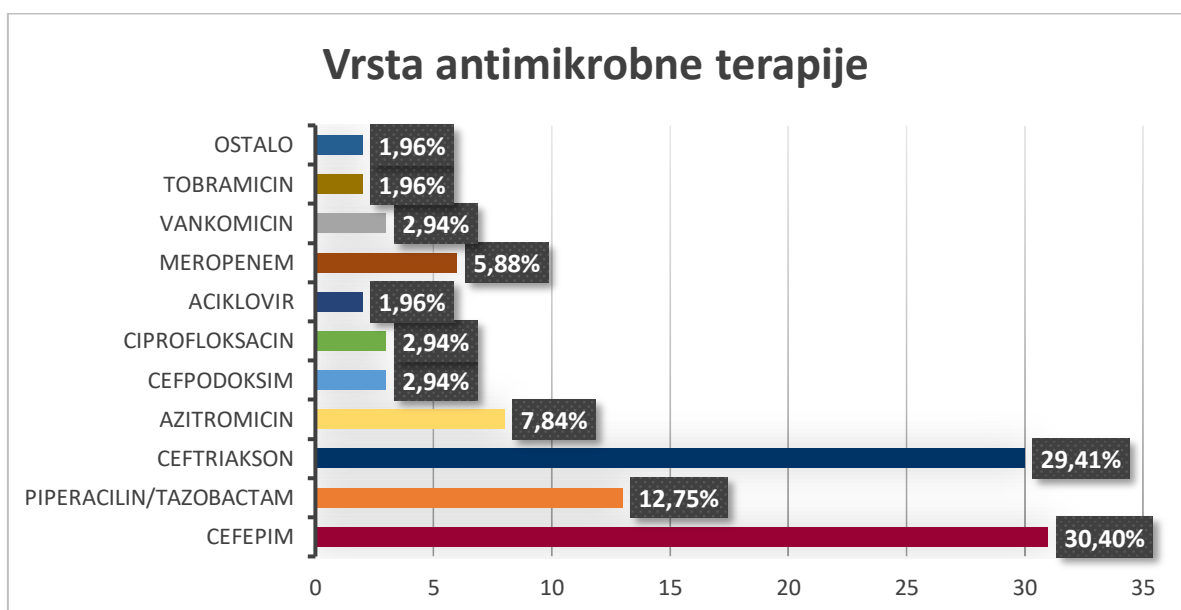
Radiogram grudnih organa bio je učinjen u 33 IE, a patološke promjene su dokumentirane u 12,12% slučajeva. (Slika 19)



Slika 19. Radiogram pluća

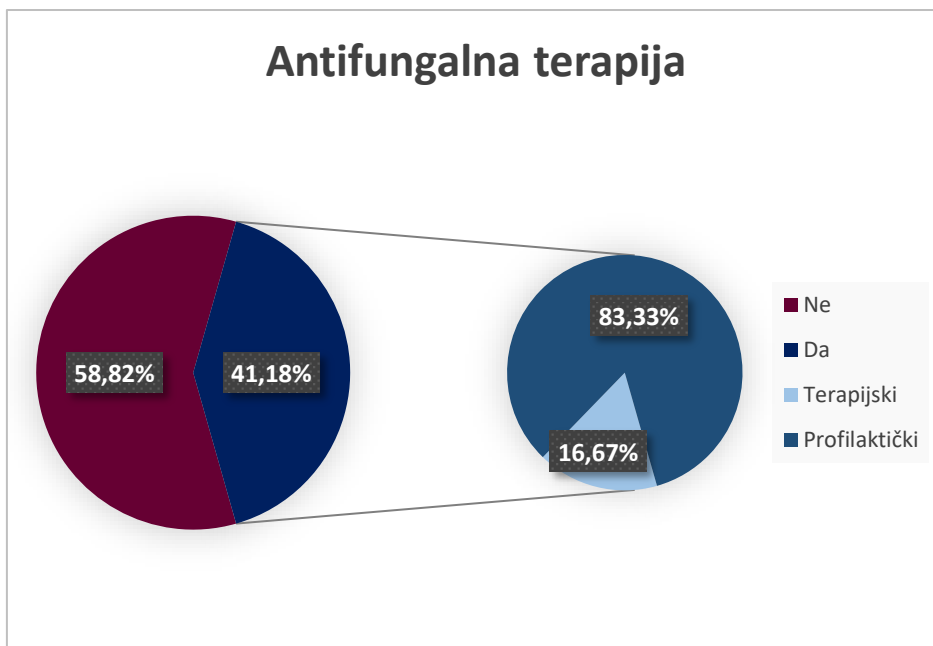
Antimikrobna terapija je bila provedena u 102 IE (98,08%). Prosječna duljina antimikrobne terapije je bila  $8,5 \pm 4,74$  dana.

U prvoj liniji liječenja je u većine pacijenata (53,85%) provedena monoterapija, a dva najčešća lijeka su bili cefepim i ceftriakson (ukupno 60% slučajeva). Piperacilin/tazobaktam je bio korišten u 12,75% slučajeva, azitromicin u 7,84%, meropenem u 5,88%, dok su ostali antibiotici (cefpodoksim, ciprofloksacin, vankomicin, tobramicin i amoksicilin) bili korišteni u manje od 5% slučajeva. U 44 slučaja (43,14%) je zbog izoliranja patološkog uzročnika i/ili perzistiranja febriliteta terapija revidirana, od čega je u 27,27% slučajeva bio primijenjen meropenem. (Slika 20)



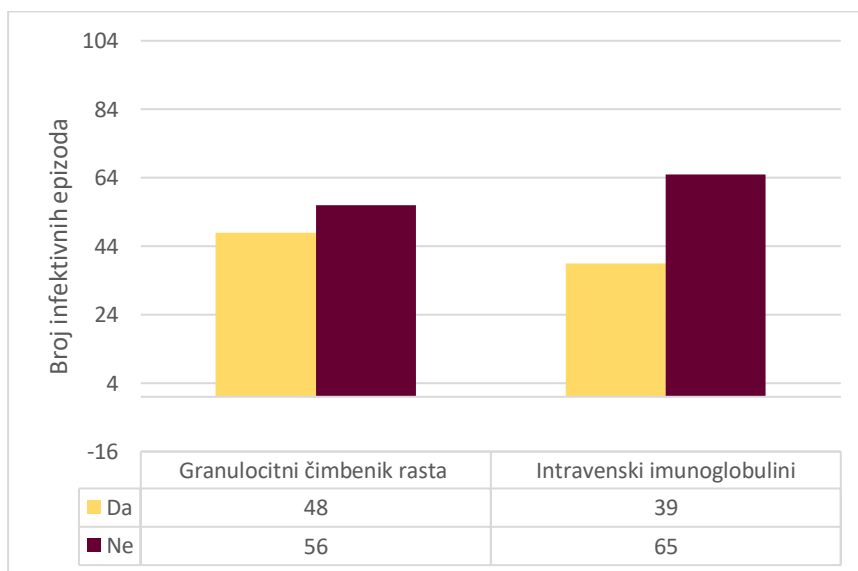
Slika 20. Vrsta antimikrobne terapije

Antifungalna terapija je bila primijenjena u 42 slučaja (41,18%), od čega je u 7 slučaja (16,67%) bila u terapijske svrhe, a u preostalih 35 (83,33%) kao profilaksa. Najčešće korišten antifungik je bio flukonazol (85,71%), a rijetko mikafungin (7,14%), vorikonazol (4,76%) i kaspofungin (2,38%). (Slika 21)



Slika 21. Antifungalna terapija

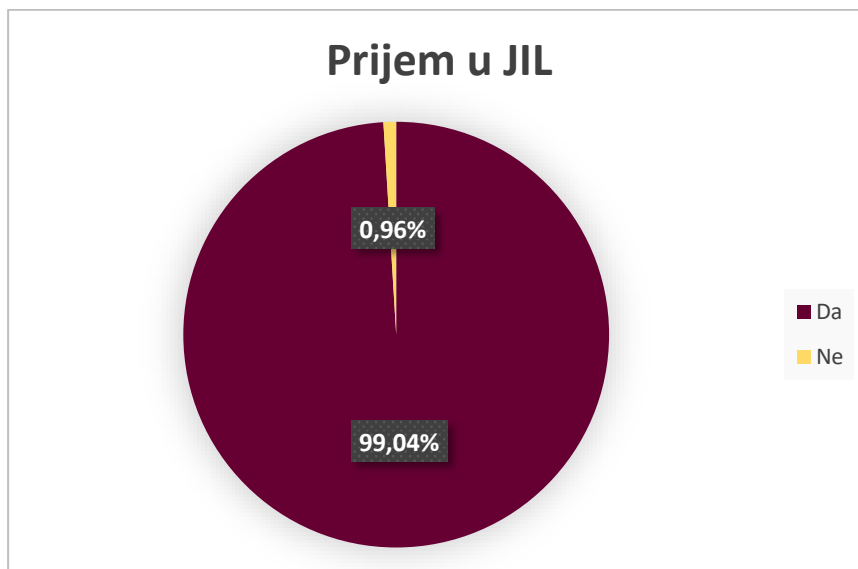
Terapija G-CSF-om je bila provedena u 46,15% slučajeva, a intravenski imunoglobulini u 37,5% slučajeva. (Slika 22)



Slika 22. Primjena granulocitnog čimbnika rasta i intravenskih imunoglobulina

Prosječna duljina hospitalizacije je bila  $10,4 \pm 7,32$  dana. U Jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) zbog komplikacija infekcije je bio zaprimljen samo jedan pacijent u jednom navratu (0.96% IE).

(Slika 23) Smrtnih ishoda nije bilo.



Slika 23. Prijem u Jedinicu intenzivnog liječenja

## 5. RASPRAVA

U djece koja se liječe od ALL-a infekcije su najčešće i potencijalno po život opasne komplikacije. U ovom radu analizirani su podaci o demografskim karakteristikama pacijenata, obilježja infekcija, stupanj i duljina neutropenije, mikrobiološki izolati, vrsta i duljina antimikrobne terapije, duljina hospitalizacije i ishod liječenja.

U razdoblju od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2020. na Zavodu za hematologiju, onkologiju i kliničku genetiku Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka liječilo se 23 djece s ALL-om (16 dječaka i 7 djevojčica; omjer dječaci : djevojčice 2,3:1). Prosječna dob ispitanika je bila  $5,9 \pm 2,82$  godine. Spolna i dobna distribucija su u skladu s drugim ispitivanjima (37, 38, 4). Dvadesetero djece je spadalo u skupinu intermedijarnog rizika, troje u skupinu visokog rizika, a niti jedan pacijent nije bio standardnog rizika. Takva raspodjela, s najvećim brojem oboljelih u intermedijarnoj skupini ALL-a, također odgovara podacima iz literature (39).

Svi su pacijenti imali postavljen centralni venski kateter, od kojih je 18 (78,26%) imalo postavljen Port-a-Cath®. Ovakav terapijski pristup s rutinskom ugradnjom CVK-a opisan je i u istraživanju Inabe H. i sur. iz St. Jude instituta (40). Sličnost s ovim istraživanjem postoji i kod primjene TMP-SMX u profilaksi PCP-a, bez drugih profilaktičkih antibiotika ili antifungika.

Ukupan broj obrađenih febrilnih IE u ovom radu je 104. Prosječan broj IE odnosno hospitalizacija radi IE po pacijentu bio je  $5,52 \pm 2,28$ . Najveći broj pacijenata, njih 19 (82,61%), je tijekom liječenja imao 3 ili više IE, dok je samo jednu IE imao samo jedan pacijent. Maksimalan broj hospitalizacija po pacijentu bio je 10. Značajna razlika u broju IE odnosno hospitalizacija zbog IE zamijećena je između dvije različite skupine rizika. Tako je prosječan broj IE u intermedijarnoj skupini  $3,95 \pm 1,75$ , dok je u skupini visokog rizika taj broj dvostruko veći i iznosi  $8,33 \pm 1,7$ . Slična raspodjela po broju IE opisana je u istraživanju iz Saudijske

Arabije, gdje je 3 ili više hospitalizacija imalo 82,63% pacijenata (41). Većini pacijenata (59,62%) je infekcija započela u bolnici, što upućuje na naš oprez u pažljivom praćenju pacijenata s mijelosupresijom tijekom citostatske terapije. U spomenutom istraživanju zabilježen je neznatno manji postotak infekcija (57%) započelih u bolnici (41). S obzirom na fazu kemoterapije, najviše IE je zabilježeno za vrijeme faze rane intenzifikacije (23,08%). Ukupno 78 IE (75%) je zabilježeno za vrijeme intenzivnog liječenja (prve 4 faze terapije), 22 (21,15%) tijekom terapije održavanja, a 3 IE (2,88%) nakon završetka kemoterapije. Ovi rezultati se podudaraju s onima iz istraživanja Bakhshi i sur. u kojem je 166 od 222 IE (74,7%) zabilježeno u početnim fazama terapije, a 56 (25,3%) u fazi održavanja (38).

Težina i duljina neutropenije, kao glavni čimbenici za sklonost infekcijama, koreliraju s težinom kliničke slike. U ovom istraživanju, teška neutropenija ( $ABN < 500/mm^3$ ) je bila prisutna kod 45,15% ispitanika, a kod 58,33% je trajala dulje od 7 dana. Naši rezultati se mogu usporediti s onima iz istraživanja Khan i sur., gdje je  $ABN < 500/mm^3$  imalo 61,2% ispitanika, a neutropeniju dužu od 7 dana 58,8% ispitanika (41). FN bila je zabilježena u 43 IE (41,35%). Broj klinički dokazanih infekcija u ovom radu bio je 80 (76,92%), dok je uzročnik bio dokazan u njih 67 (64,42%). Neznatno veća učestalost FN-a (45,73%) opisana je u istraživanju Inabe H. i sur. (40).

S učestalosti od 48,08%, najčešće sjelo infekcije u ovom radu bio je respiratorni trakt, a drugi po učestalosti (8,65%) gastrointestinalni trakt. Ovi rezultati se ne podudaraju s istraživanjem Inabe H. i sur. (40), gdje je infekcija najčešće bila dokazana u krvi, dok je respiratorni trakt bio drugo najčešće sjelo. Od 67 mikrobiološki dokazanih infekcija, u njih 49 (73,13%) dokazali smo bakterijskog uzročnika, dok su virusni i gljivični uzročnici bili izolirani u 3,85% infekcija. Dominantnost bakterijskih infekcija dokazana je i u drugim europskim i svjetskim istraživanjima (37, 38, 41). Među izoliranim bakterijama prevladavale su gram pozitivne

bakterije, a najčešće izolirana je bila *Staphylococcus spp.* U respiratornom sustavu njena učestalost je bila 56,82%, dok je iz hemokultura bila izolirana u 57,14% slučajeva. Od gram negativnih bakterija, najčešće izolirana bila je *Pseudomonas aeruginosa* (5,97%). Ovi rezultati ukazuju na dominantnost gram pozitivnih bakterijskih infekcija u našem pedijatrijskom onkološkom centru, što je suprotno od rezultata indijskog istraživanja u kojem su dvostruko češće bile infekcije uzrokovane gram negativnim bakterijama (38).

Antimikrobna terapija bila je provedena u 98,08% IE, s prosječnom dužinom trajanja  $8,5 \pm 4,74$  dana. U 54,9% slučajeva u prvoj liniji liječenja korišten je bio jedan antibiotik, najčešće cefepim (30,40%) i ceftriakson (29,41%). Cefepim se navodi kao najčešće korišteni antibiotik u istraživanju Inabe H. i sur. (40). Modifikacija terapije zbog perzistentog febriliteta i/ili dospjeća pozitivnih kultura bila je prisutna u 43,14% slučajeva, od čega je u 27,27% bio uveden meropenem.

Antifungalna terapija je bila provedena u 41,18% slučajeva, od čega je u 83,33% bila uvedena kao profilaksa nakon perzistiranja febriliteta. Najčešće korišteni antifungik bio je flukonazol (85,71% slučajeva). U istraživanju Bakhshi S. i sur., najčešće korišteni antifugici bili su flukonazol i amfotericin B (38).

Prijem u JIL je bio zabilježen u samo jednom slučaju (0,96%). Iako se u literaturi incidencija smrtnosti od infekcija navodi između 2,5% i 6% (37, 38), u našem istraživanju nijedno dijete nije preminulo.



## 6. ZAKLJUČAK

Unatoč velikom smanjenju smrtnosti i poboljšanju dugoročne prognoze djece s ALL-om, infekcije i dalje predstavljaju jedan od glavnih terapijskih problema. Ovim retrospektivnim istraživanjem provedenim na 23 pedijatrijska pacijenta s ALL-om liječenih na Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka tijekom 6- godišnjeg razdoblja dokazano je:

- ALL je bila 2,3 puta češća u dječaka.
- Najviše ispitanika je bilo mlađe od 10 godina.
- Najveći broj ispitanika pripadao je skupini intermedijarnog rizika.
- Svi pacijenti su imali postavljen CVK.
- Svi pacijenti primali su profilaksu protiv PCP.
- Prosječan broj IE po pacijentu je bio 4,5, s dvostruko većim brojem IE u skupini visokog rizika.
- U 48 IE (46,15%) je bila prisutna teška neutropenija te je u većini slučajeva trajala dulje od 7 dana.
- FN je bila dokumentirana u 41,35% IE.
- Većina IE (59,62%) je započela u bolnici.
- Najviše IE (23,08%) je zabilježeno za vrijeme faze rane intenzifikacije.
- Dišni sustav najčešće je sijelo infekcije (48,08%).
- Najčešće izolirani uzročnici (47,12%) su bile bakterije. Prevladavale su gram pozitivne bakterije, a najčešće izolirana je bila *Staphylococcus spp.*
- Antimikrobna terapija je bila primijenjena u 98,08% slučajeva. Prosječna duljina terapije je bila 8,5 dana.

- U prvoj liniji liječenja je u većine pacijenata bila primijenjena monoterapija, cefalosporinima treće i četvrte generacije.
- Antifungalna terapija je bila primijenjena u 41,18% slučajeva, od čega u 16,67% u terapijske svrhe. Najčešće primijenjen antifungik bio je flukonazol.
- Prosječna duljina hospitalizacije pacijenta je bila 10,4 dana.
- Nije zabilježena smrtnost povezana s infekcijom.

Prevenција infekcija, pomno praćenje uz identifikaciju rizičnih pacijenata, brza primjena antibiotika u bolesnika s FN-om i pravovremene modifikacije terapije imaju ključnu ulogu u smanjenju morbiditeta i mortaliteta uzrokovanog infekcijom.

## 7. SAŽETAK

Provedeno je retrospektivno istraživanje infektivnih komplikacija u pacijenata oboljelih od akutne limfatične leukemije (ALL), liječenih prema ALL IC-BFM protokolu od 2016. do 2020. godine na Zavodu za hematologiju, onkologiju i kliničku genetiku Kliničkog bolničkog centra Rijeka. U istraživanje je bilo uključeno 23 djece (16 dječaka i 7 djevojčica) s ALL-om, 20 intermedijarnog rizika i 3 visokog rizika. Prosječna dob bila je 5,9 godina (raspon 1,2 – 12,2 godine). Svi su pacijenti imali ugrađen centralni venski kateter i svi su primali oralni trimetoprim/sulfametoksazol za profilaksu *Pneumocystis jiroveci* pneumonije.

Obrađene su 104 infektivne epizode (IE): 1 pacijent je imao 1 IE, 3 pacijenta 2 IE, a 19 pacijenata je imalo  $\geq 3$  IE (prosječno 4,5 IE po pacijentu). IE su najčešće bile dokumentirane tijekom faze rane intenzifikacije. Neutropenija je bila prisutna u 48 IE (46,15%), s trajanjem duljim od 7 dana u 28 epizoda (58,33%). Respiratorni trakt je bio najčešće sijelo infekcije (48,08%), a slijedi ga gastrointestinalni trakt (8,65%). Identificirano je bilo 49 izolata bakterija (47,12%), 4 virusna (3,85%), 4 gljivična (3,85%), 10 miješanih (9,6%), a u 37 IE (35,6%) patogen nije bio identificiran. Glavni uzročnici bakterijemije bili su koagulaza-negativni stafilocoki. Najčešća empirijska terapija bili su cefalosporini treće i četvrte generacije, a slijedi piperacilin/tazobaktam. Modifikacija prve linije antimikrobne terapije bila je potrebna u 58 IE (56,9%). Granulocitni čimbenik rasta bio je primijenjen u 56 IE (53,85%), a intravenski imunoglobulini u 65 IE (62,5%). Jedan pacijent je zahtijevao prijem na jedinicu intenzivnog liječenja. Nije zabilježena smrtnost povezana s infekcijom.

## 8. SUMMARY

This is a retrospective study of infectious complications in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated in ALL IC-BFM protocol from 2016 to 2020 at the Division of Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, Clinical Hospital Centre Rijeka. Twenty-three children (16 boys and 7 girls) with ALL (20 intermediate risk and 3 high risk-ALL) were included in the study. The median age was 5.9 years (range 1.2 – 12.2 years). All patients had implanted central venous catheters and were receiving oral trimethoprim/sulfamethoxazole for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia prophylaxis.

We verified 104 infectious episodes (IE): 1 patient had 1 IE, 3 patients had 2 IE, and 19 patients had  $\geq 3$  IE (average 4.5 IE/patient). IE were mostly observed during the early intensification phase. Neutropenia was present in 48 IE (46.15%), with duration longer than 7 days in 28 episodes (58.33%). Respiratory tract was the most common site of infection (48.08%), followed by gastrointestinal tract (8.65%). There were 49 bacterial isolates (47.12%), 4 viral (3.85%), 4 fungal (3.85%), 10 mixed (9.6%), and in 37 IE (35.6%) associated pathogen was not identified. The main cause of bacteremia were coagulase-negative staphylococci. The most common empiric therapy was third- and fourth-generation cephalosporins, followed by piperacillin/tazobactam. Modification of first-line antimicrobial therapy was required in 58 IE (56.9%). Granulocyte colony stimulating factor was administered in 56 IE (53.85%), and intravenous immunoglobulins in 65 IE (62.5%). One patient required admission to the intensive care unit. No infection-related death was observed.

Keywords: Antibiotic Prophylaxis; Infections; Lymphoid Leukemia

## 9. LITERATURA

1. Nordlund J, Syvänen AC. Epigenetics in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Semin Cancer Biol.* 2018;51:129-138. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.09.001. Epub 2017 Sep 5. PMID: 28887175.
2. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol.* 2011 Feb 10;29(5):551-65. doi: 10.1200/JCO.2010.30.7405. Epub 2011 Jan 10. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2011;29(36):4847. PMID: 21220611; PMCID: PMC3071256.
3. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2017;35(9):975-983. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7836. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28297628; PMCID: PMC5455679.
4. Mardešić D. i sur. *Pedijatrija.* VIII. prerađeno i dopunjeno izdanje. Školska knjiga, Zagreb 2016; 679-81.
5. Silverman LB, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2003;1135-66.
6. Dale DC. How I manage children with neutropenia. *Br J Haematol.* 2017;178(3):351-363. doi: 10.1111/bjh.14677. Epub 2017 Apr 17. PMID: 28419427.
7. Bassi GL, Ferrer M, Torres A. Nosocomial pneumonia. In: Fink MP, Vincent JL, Abraham E, Moore FA, Kochanek P, editors. *Textbook of critical care.* 7th edition ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. p. 477-92.

8. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S. Infektologija. Prvo izdanje. Zagreb: Profil, 2006;675-7.
9. Pavliša G, Hećimović A, Džubur F, Samaržija M. Pneumonije u imunosuprimiranih bolesnika. Medicus 2016;25:65-71.
10. Mantadakis E. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Children with Hematological Malignancies: Diagnosis and Approaches to Management. J Fungi (Basel). 2020;6(4):331.doi:10.3390/jof6040331
11. Hughes WT, Price RA, Kim HK, Coburn TP, Grigsby D, Feldman S. Pneumocystis carinii pneumonitis in children with malignancies. J Pediatr. 1973;82(3):404-15. doi: 10.1016/s0022-3476(73)80113-1. PMID: 4572932.
12. Sieff C, Negrin R, Tirnauer J. (2016) Introduction to recombinant hematopoietic growth factors. Dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/introduction-to-recombinant-hematopoietic-growth-factors> (preuzeto 21.05.2022.)
13. Nivestim, INN-filgrastim, Product information. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nivestim-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nivestim-epar-product-information_hr.pdf) (preuzeto 21.05.2022.)
14. Begovac J. i sur. Klinička infektologija, Medicinska naklada, Zagreb, 2019. ;332-5.
15. Kalenić S, Mlinarić-Missoni E: Medicinska bakteriologija i mikologija. Prehrambenotehnološki inženjering, Zagreb, 1995.
16. Rhee C, Kadri SS, Dekker JP, et al; CDC Prevention Epicenters Program. Prevalence of Antibiotic-Resistant Pathogens in Culture-Proven Sepsis and Outcomes Associated With Inadequate and Broad-Spectrum Empiric Antibiotic Use. JAMA Netw Open.

2020;3(4):e202899. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2899. PMID: 32297949; PMCID: PMC7163409.

17. Central Venous Access. eMedicine Pediatrics: Surgery. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/940865-overview> (preuzeto 08.06.2022.)

18. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al; Infectious Diseases Society of America; American College of Critical Care Medicine; Society for Healthcare Epidemiology of America. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis. 2001;32(9):1249-72. doi: 10.1086/320001. Epub 2001 Apr 3. PMID: 11303260.

19. Verghese A, Widrich WC, Arbeit RD. Central venous septic thrombophlebitis - the role of medical therapy. Medicine (Baltimore). 1985;64(6):394-400. doi: 10.1097/00005792-198511000-00004. PMID: 3932817.

20. Koskenvuo M, Möttönen M, Rahiala J, et al.. Respiratory viral infections in children with leukemia. Pediatr Infect Dis J. 2008;27(11):974-80. doi: 10.1097/INF.0b013e31817b0799. PMID: 18833026.

21. Armenian SH, La Via WV, Siegel SE, Mascarenhas L. Evaluation of persistent pulmonary infiltrates in pediatric oncology patients. Pediatr Blood Cancer. 2007;48(2):165-72. doi: 10.1002/pbc.20747. PMID: 16411212.

22. Elbahlawan L, Rains KJ, Stokes DC. Respiratory Care Considerations in the Childhood Cancer Patient. Respir Care. 2017;62(6):765-775. doi: 10.4187/respcare.05223. PMID: 28546377.

23. Fisher BT, Sammons JS, Li Y, et al.. Variation in Risk of Hospital-Onset Clostridium difficile Infection Across  $\beta$ -Lactam Antibiotics in Children With New-Onset Acute Lymphoblastic

Leukemia. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2014;3:329–35. doi: 10.1017/ice.2019.360 PMID: 31896369

24. Dominguez SR, Dolan SA, West K, et al.. High colonization rate and prolonged shedding of *Clostridium difficile* in pediatric oncology patients. *Clin Infect Dis.* 2014;59(3):401-3. doi: 10.1093/cid/ciu302. Epub 2014 Apr 29. PMID: 24785235.

25. de Lijster MS, Smets AM, van den Berg H, Reekers JA. Embolisation for caecal bleeding in a child with typhlitis. *Pediatr Radiol.* 2015;45(2):283-5. doi: 10.1007/s00247-014-3059-0. Epub 2014 Jun 12. PMID: 24917127.

26. Cheng KK, Lee V, Li CH, Yuen HL, Epstein JB. Oral mucositis in pediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy: the impact of symptoms on quality of life. *Support Care Cancer.* 2012;20(10):2335-42. doi: 10.1007/s00520-011-1343-1. Epub 2011 Dec 14. PMID: 22167295.

27. Sixou JL, de Medeiros-Batista O, Bonnaure-Mallet M. Modifications of the microflora of the oral cavity arising during immunosuppressive chemotherapy. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1996;32B(5):306-10. doi: 10.1016/0964-1955(96)00006-1. PMID: 8944833.

28. Vassal G, Deroussent A, Hartmann O, et al. Dose-dependent neurotoxicity of high-dose busulfan in children: a clinical and pharmacological study. *Cancer Res.* 1990;50(19):6203-7. PMID: 2400986.

29. Steele RW. Managing infection in cancer patients and other immunocompromised children. *Ochsner J.* 2012;12(3):202-10. PMID: 23049456; PMCID: PMC3448241.

30. Mattiuzzi G, Giles FJ. Management of intracranial fungal infections in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol.* 2005;131(3):287-300. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05749.x. PMID: 16225648.



31. Abbasi S, Shenep JL, Hughes WT, Flynn PM. Aspergillosis in children with cancer: A 34-year experience. *Clin Infect Dis*. 1999;29(5):1210-9. doi: 10.1086/313445. PMID: 10524965.
32. M. Schmidt-Hieber, G. Silling, E. Schalk, W, et al. CNS infections in patients with hematological disorders (including allogeneic stem-cell transplantation) - Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO), *Ann Oncol*. 2016;27(7):1207-25. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419356844> (preuzeto 09.06.2022)
33. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al.; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56-93. doi: 10.1093/cid/cir073. PMID: 21258094.
34. Rivera-Salgado D, Valverde-Muñoz K, Ávila-Agüero ML. Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias [Febrile neutropenia in cancer patients: management in the emergency room]. *Rev Chilena Infectol*. 2018;35(1):62-71. Spanish. doi.org/10.4067/s0716-10182018000100062
35. Mongkolrattanothai K, Dien Bard J. Sepsis in Children with Febrile Neutropenia. *J Appl Lab Med*. 2019;3(4):530-3. doi.org/10.1373/jalm.2018.028142
36. Schmiedel Y, Zimmerli S. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and *Pneumocystis pneumonia*. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14281. doi: 10.4414/smw.2016.14281. PMID: 26901377.
37. Zawitkowska J., Drabko K., Szmydki-Bara, A, et al. Infectious profile in children with ALL during chemotherapy: A report of study group for infections. *J Infect Chemother*. 2019;25(10):774-9. doi:10.1016/j.jiac.2019.04.005

38. Bakhshi S, Padmanjali KS, Arya LS. Infections in childhood acute lymphoblastic leukemia: an analysis of 222 febrile neutropenic episodes. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008;25(5):385-92. doi:10.1080/08880010802106564
39. Roganović J. Akutna limfoblastična leukemija u djece. *Medicina Fluminensis* [Internet]. 2011 [pristupljeno 12.06.2022.];47(4):343-52. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/76665>
40. Inaba H, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol*. 2017;28(2): 386-92. doi:10.1093/annonc/mdw557
41. Khan ZU, Amin ., Mohamma, GAM, et al. Prevalence of Infectious Complications in Children with Cancer. *J Cancer Ther*. 2019;10: 938-47. doi.org/10.4236/jct.2019.1012080

## 10. ŽIVOTOPIS

Klara Vranešević rođena je 22. srpnja 1996. godine u Zagrebu. Završila je osnovnu školu „Vladimir Nazor“ u Zagrebu, nakon čega je obrazovanje nastavila u VII. Gimnaziji u Zagrebu koju je završila 2015. godine. Akademske godine 2016./2017. upisala je Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Za vrijeme studija sudjelovala je u Twinning međunarodnoj bilateralnoj razmjeni u Moldaviji i Erasmus+ Blended Intensive Programme (BIP) Diagnostics in Gynaecology programu u Mariboru. Godine 2021. je s kolegicama s fakulteta pokrenula studentski projekt „CJEPKO ZNA - najbitnije o cijepljenju“ u sklopu kojega je napravljena edukativna knjižica o cijepljenju koja je podijeljena u brojne pedijatrijske ambulante. Na završnoj godini studija obnaša dužnost demonstratora u Kabinetu vještina u sklopu Katedre za anesteziologiju, reanimatologiju, hitnu i intenzivnu medicinu. Aktivno i pasivno sudjeluje na brojnim studentskim kongresima u Hrvatskoj i inozemstvu. Tečno govori engleski jezik, a služi se i talijanskim i francuskim.