

Gestione del rischio infettivo nel paziente splenectomizzato o con asplenia funzionale

Maddalena Casale¹, Lucia De Franceschi², Manuela Balocco³, Giovanna Graziadei⁴, Giovanni Palazzi⁵, Silverio Perrotta¹, Valeria Pinto³, Paolo Rigano⁶, Giovanna Russo⁷, Laura Sainati⁸ e Gian Luca Forni³

¹ Dipartimento di Pediatria, Seconda Università di Napoli, Napoli

² Dipartimento di Medicina, sezione di Medicina Interna B- AOUI, Università di Verona, Verona

³ Centro della Microcitemia e Anemie Congenite, E.O. Ospedali Galliera, Genova

⁴ Centro Anemie Congenite, Policlinico di Milano, Milano

⁵ Dipartimento Materno-Infantile, Università di Modena, Modena

⁶ U.O.C. Ematologia II con Talassemia, Ospedali Riuniti P.O. Cervello Palermo, Palermo

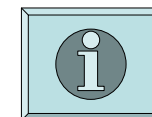
⁷ Centro di riferimento di Ematologia Pediatrica, Università di Catania, Catania

⁸ Clinica di Pediatria Onco-Ematologica, Università degli Studi di Padova, Padova

Editing a cura di Alessandra Rosa³

Documento redatto da un *panel* di esperti della “Società Italiana Talassemie Emoglobinopatie”SITE ed “Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica”AIEOP

Scaricabile dal sito: www.site-italia.org



Algoritmo

- Un soggetto splenectomizzato (es: intervento post-traumatico, malattia ematologica di base) o con iposplenismo funzionale (es: drepanocitosi), ha una maggiore suscettibilità ad infezioni da parte di alcuni micro-organismi quali: *Streptococco pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Neisseria meningitis*.
- Pertanto, e' indispensabile, in caso di febbre, e/o segni e sintomi che possano indirizzare verso uno stato infettivo, iniziare immediatamente la terapia antibiotica e richiedere la valutazione clinica. Il medico del territorio dovrà essere informato della peculiare condizione del soggetto splenectomizzato/asplenico in modo tale che possa intervenire precocemente, monitorare l'evoluzione clinica del soggetto ed indirizzarlo a specialista se non risoluzione rapida dei segni e sintomi.
- I morsi di animali e le punture di insetti devono essere trattati con particolare prontezza ed attenzione, in quanto possono costituire la porta d'ingresso di microrganismi patogeni.
- Sulla base di queste premesse nel soggetto splenectomizzato/asplenico sono fortemente raccomandate la vaccinazione anti-pneumococcica, anti haemophilus, anti meningococcica ed antinfluenzale.
- Nel contesto dell'attuale globalizzazione, il soggetto splenectomizzato/asplenico ha un rischio maggiore di contrarre la malaria rispetto alla popolazione normale (si fa riferimento a permanenze ≥ 15 gg in aree endemiche per la malaria).

Misure di profilassi nel paziente asplenico raccomandazioni generali

Vaccinazioni

Profilassi antibiotica

Management Evento Febbre nel paziente Asplenico

Adulto

Bambino

Documento SITE-AIEOP

Bibliografia

Asplenic Adulto con febbre e/o segni e sintomi che possano indirizzare verso uno stato infettivo

Il paziente può raggiungere l'ospedale per intraprendere terapia antibiotica parenterale entro 2 ore dall'insorgenza della febbre?

SI

NO

Valutazione medica ed esami di laboratorio, comprese emocolture, continuare con antibiotico se già in corso altrimenti iniziare subito Ceftriaxone (im/ev)

Antibiotico per via orale (possibilmente prescritto in precedenza e in possesso del paziente)

Condizioni generali compromesse o anomalie agli esami di laboratorio*

- Amoxicillina-Clavulanico oppure
 - Levofloxacin
 - Moxifloxacin

SI

NO

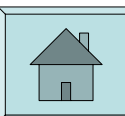
Iniziare subito l'assunzione di antibiotici per via endovenosa: Cefepime e valutare se associare Vancomicina es.: meningismo (oppure un regime alternativo)

Il paziente può essere dimesso se vengono assicurati a domicilio antibiotico terapia e monitoraggio clinico da parte del medico curante e possibilità di rapido ritorno in ospedale in caso di peggioramento clinico. Diversamente ricovero.

* Spiccata leucocitosi o leucopenia, leucociti immaturi alla conta differenziale, o piastrinopenia, alterazione dei parametri infiammatori

Ricovero

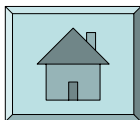
N.B. L'emolisi immuno-mediata è un effetto indesiderato grave, benché raro, delle penicilline e cefalosporine soprattutto di seconda e terza generazione. Per il **ceftriaxone**, i sintomi in genere si manifestano entro 45 minuti dalla somministrazione del farmaco ed includono tachicardia, dispnea, pallore e dolore dorsale o alle gambe, accompagnati da una caduta dei livelli di emoglobina. La sospensione del farmaco, e in alcuni casi, la somministrazione di corticosteroidi e/o trasfusioni di sangue sono i provvedimenti da mettere in atto nei pazienti che presentano questi sintomi



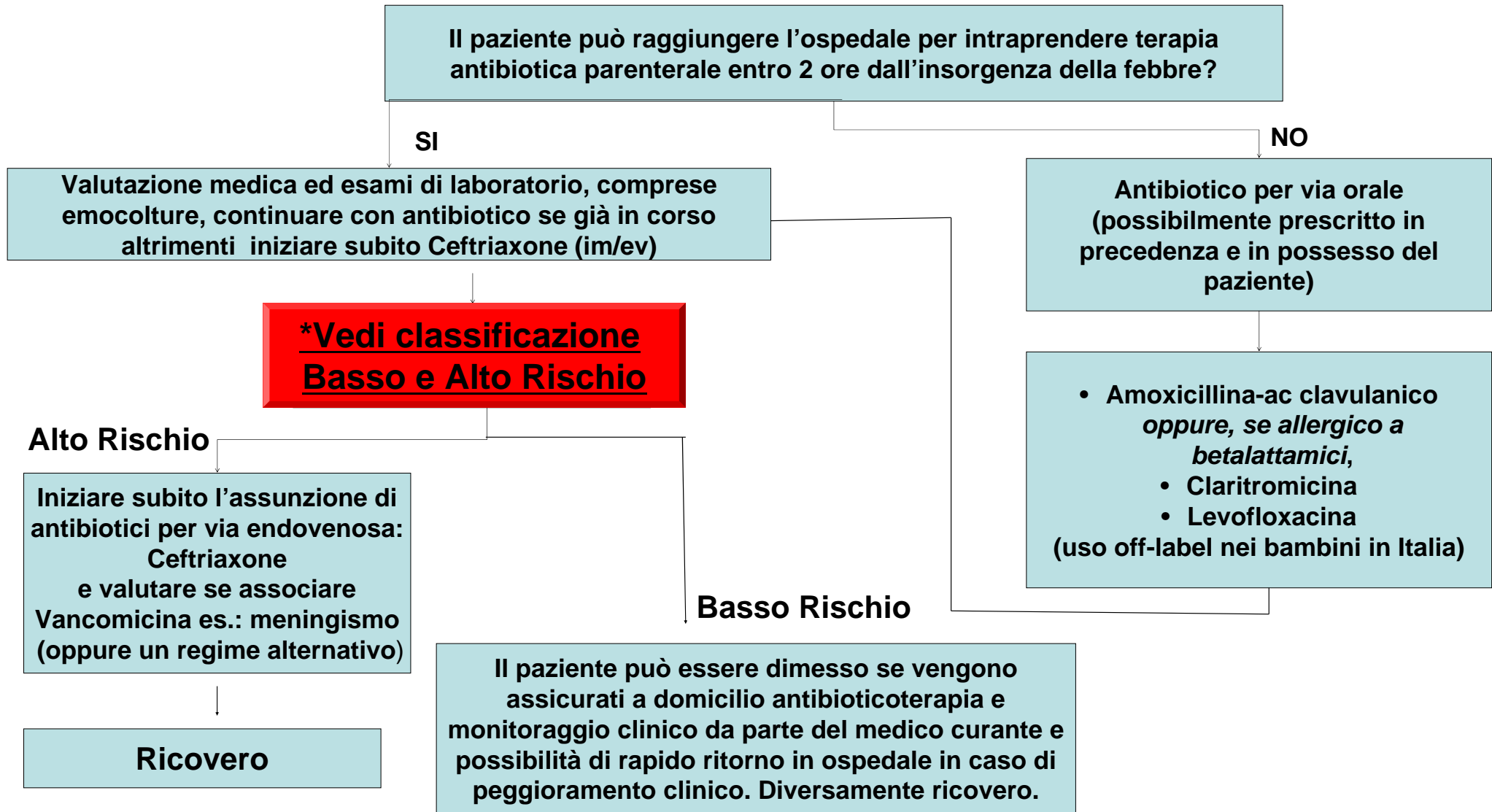
Febbre in paziente Asplenico Bambino

Classificazione basso e alto rischio:

	Alto rischio (1 o più seguenti parametri)	Rischio standard (tutti i seguenti parametri)
Condizioni generali	Compromesse	Stabili
Temperatura	$\geq 40^{\circ} \text{ C}$	$\geq 38.5^{\circ} \text{ C}$ e $< 40^{\circ} \text{ C}$
Tempo di refill	Aumentato	Normale
Stato di idratazione	Disidratazione e/o scarsa assunzione di fluidi e/o oliguria	Normale
Storia precedente di sepsi o infezione invasiva	Si	No
Allergia a penicillina e cefalosporine	Si	No
Pressione arteriosa	Ipotensione	Normale
Hb	$< 5 \text{ g/dl}$	Riduzione $\leq 2 \text{ g/dl}$ rispetto a basale
Globuli bianchi	$\geq 30000/\text{mmc}$ oppure $< 5000/\text{mmc}$	Valore basale
Piastrine	$< 100000/\text{mmc}$	normali

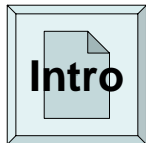


Bambino asplenico con febbre e/o segni e sintomi che possano indirizzare verso uno stato infettivo



N.B. L'emolisi immuno-mediata è un effetto indesiderato grave, benché raro, delle cefalosporine soprattutto di seconda e terza generazione. Per il **Ceftriaxone**, i sintomi in genere si manifestano entro 45 minuti dalla somministrazione del farmaco ed includono tachicardia, dispnea, pallore e dolore dorsale o alle gambe, accompagnati da una caduta dei livelli di emoglobina. La sospensione del farmaco, e in alcuni casi, la somministrazione di corticosteroidi e/o trasfusioni di sangue sono i provvedimenti da mettere in atto nei pazienti che presentano questi sintomi





Vaccinazioni

Antipneumococcica

Antimeningococcica

Antihaemophilus

Antinfluenzale

Documento SITE-AIEOP

Bibliografia

Vaccinazione antipneumococcica

Ciclo vaccinale primario

Fascia d'età	Ciclo Vaccinale	Commenti
2 mesi- 2 anni	4 dosi di PCV 13 (3 nel primo anno e la quarta nel secondo anno) + 1 dose di PS23	PS23 va somministrato solo dopo i 2 anni d'età e dopo almeno 8 settimane dall'ultima dose di PCV13
2- 5 anni	2 dosi di PCV13 + 1 dose di PS23 (dopo almeno 8 settimane)	se non ha mai fatto vaccino coniugato oppure ha fatto meno di 3 dosi di vaccino coniugato (PCV 13 o PCV7)
	1 dose di PCV13 + 1 dose di PS23 (dopo almeno 8 settimane)	se ha fatto almeno 3 dosi di vaccino coniugato (PCV13 o PCV7)
≥ 6 anni, adulti e anziani	1 dose di PCV13 + 1 dose di PS23 (dopo almeno 8 settimane)	se mai vaccinato
	1 dose di PS23	se hanno fatto almeno 1 dose di PCV13
	1 dose di PCV13	se hanno fatto solo PS23

PCV7: vaccino coniugato eptavalente (Prevenar7); PCV13: vaccino coniugato 13-valente (Prevenar13);

PS23: vaccino polisaccaridico (Pneumo23).

Richiami: al ciclo primario riportato in tabella è previsto un **primo richiamo con il PS23** da eseguirsi **dopo 5 anni** dalla prima dose di PS23 ed **un secondo richiamo dopo i 65 anni d'età** ed almeno dopo 5 anni dalla dose di PS23 precedente. Dunque il numero massimo di dosi di PS23 somministrabili nella vita di un paziente asplenicò è 3, di cui una dopo i 65 anni e dopo almeno 5 anni dalla dose di PS23 precedente (il paziente che ha ricevuto almeno 1 dose di PCV 13 e PS23 dopo i 65 anni non deve eseguire ulteriori richiami).

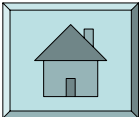
Documento SITE-AIEOP

Schema di distanziamento

Vaccinazione antipneumococcica

Schema di distanziamento dei diversi vaccini antipneumococcici

I vaccino	II vaccino	tempo tra le due dosi
PCV13	PS23	almeno 8 settimane
PS23	PCV13	almeno 1 anno
PS23	PS23	almeno 5 anni (non più di 2 somministrazioni)



Ciclo vaccinale contro Meningococco A- C- W135- Y

Fascia d'età	Ciclo Vaccinale	Commenti
< 2 anni	2 dosi di MenC + 2 dosi di MenACWY coniugato (Nimenrix) (dopo il compimento di 1 anno d'età)	<i>il vaccino monovalente coniugato MenC può essere somministrato nel primo anno di vita. Si consiglia di completare il ciclo vaccinale con il vaccino tetravalente coniugato MecACWY autorizzato dopo 1 anno d'età (Nimenrix)</i>
≥ 2 anni, adolescenti e adulti	2 dosi di MenACWY coniugato (Nimenrix o Menveo) (a distanza di almeno 8- 12 settimane)	<i>il vaccino MenACWY coniugato deve essere preferito per la vaccinazione dei soggetti asplenic. Può essere somministrato come dose di richiamo in coloro che hanno ricevuto in precedenza la vaccinazione primaria con un altro vaccino meningococcico coniugato o un vaccino meningococcico polisaccaridico non coniugato.</i>

MenC: vaccino coniugato monovalente (Meningitec, Menjugate, Neisvac-C)

MenACWY coniugato: vaccino coniugato tetravalente (Nimenrix autorizzato a partire da 1 anno d'età, Menveo autorizzato a partire dai 2 anni d'età)

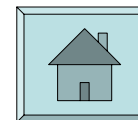
Gli studi di efficacia e sicurezza riguardano soggetti fino ai 55 anni (per il Nimenrix) e fino ai 65 anni (per il Menveo); tuttavia le schede tecniche non riportano alcuna controindicazione sopra tali età. I soggetti asplenic devono essere vaccinati con vaccino tetravalente coniugato.

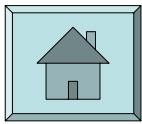
Richiami: 1 dose di richiamo con **MenACWY coniugato** ogni 5 anni

Ciclo vaccinale contro Meningococco B

Fascia d'età	Ciclo Vaccinale	Commenti
2- 5 mesi	4 dosi di 4CMenB (a partire dai 2 mesi e l'ultima somministrata tra i 12 e i 23 mesi)	<i>distanza minima tra le dosi almeno 4 settimane</i>
6- 23 mesi	3 dosi di 4CMenB (l'ultima somministrata nel secondo anno di vita)	<i>distanza minima tra le dosi almeno 8 settimane</i>
> 2 anni, adolescenti e adulti	2 dosi di 4CMenB	<i>distanza minima tra le dosi almeno 8 settimane</i>

4CMenB: vaccino coniugato contro il sierotipo B (Bexsero)

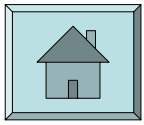




Vaccinazione anti *Haemophilus Influenzae* tipo b (Hib)

Ciclo vaccinale contro *Haemophilus Influenzae* tipo b (Hib)

Fascia d'età	Ciclo Vaccinale	Commenti
< 1 anno	3 dosi	<i>come previsto da raccomandazioni nazionali</i>
12- 59 mesi	2 dosi	<i>Soggetti non vaccinati o che hanno ricevuto una sola dose</i>
	1 dose	<i>Soggetti che hanno ricevuto 2 dosi nei primi 12 mesi</i>
> 5 anni, adolescenti e adulti	1 dose	<i>distanza minima tra le dosi almeno 8 settimane</i>



Vaccinazione antinfluenzale

Vaccinazione antinfluenzale

Annuale

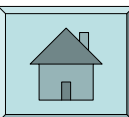
Profilassi Antibiotica

Indicazioni	Commenti
Bambini asplenicici nei primi 5 anni di vita	<i>Indicazione assoluta</i>
Soggetti asplenicici oltre i 5 anni d'età	<i>Se precedente episodio di batteriemia o condizioni di particolare rischio infettivo</i>
	<i>Nei primi due anni successivi alla splenectomia</i>
Soggetti asplenicici adulti	<i>Non vi e' indicazione alla profilassi, ma attenta educazione del paziente all'assunzione precoce di terapia antibiotica se febbre e/o segni o sintomi d'organo (es. tosse, cefalea, dolore dentale)</i>
<i>Al momento non esistono evidenze scientifiche solide che permettano di stabilire quale, tra i diversi regimi raccomandati (vedi tabella) sia il più sicuro ed efficace.</i>	



Profilassi Antibiotica

Fascia d'età	Regime consigliato	Referenza
< 5 anni	Amoxicillina 10 mg/kg 1 volta/die	<i>Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force</i>
5 – 14 anni	Amoxicillina 125 mg 1 volta/ die	
≥ 14 anni	Amoxicillina 250-500 mg 1 volta/ die	
2 mesi- 2 anni	Amoxicillina 20 mg/kg 1 volta/die (max 250 mg/die)	<i>Australasian Society for Infectious Diseases</i>
Bambini	Amoxicillina 250 mg/ 1 volta/ die	
2 – 6 mesi	Trimethoprim 5 mg/ Sulfametoxazolo 25 mg/kg 1 volta/ die	<i>The Hospital for Sick Children, Toronto</i>
6 mesi – 5 anni	Amoxicillina 20 mg/kg 2 volte/die	
> 5 anni	Amoxicillina 250 mg 2 volte/ die	



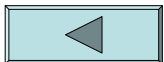
BIBLIOGRAFIA

- Willimas JA, Flynn PM, Harris S, Day SW, Smith R, Chesney PJ, Rodman JH, Eguiguren JM, Fairclough DL, Wang WC. A randomized study of outpatient treatment with ceftriaxone for selected febrile children with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 1993;329:472-6
- Rubin LG, Schaffner W. Clinical practice. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med.* 2014 Jul 24;371(4):349-56. doi: 10.1056/NEJMcp1314291. Review. PubMed PMID: 25054718.
- Raccomandazioni per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica in Italia. Gruppo di Lavoro del Globulo Rosso della Associazione Italiana di Ematologia Pediatrica, AIEOP 2012. Available at www.aieop.org/?q=lineeguida.html
- Raccomandazioni per la gestione del paziente adulto affetto da Anemia Falciforme della Società Italiana Emoglobinopatie Talassemie (SITE). L. De Franceschi, G. Graziadei, P. Rigano, P. Cianciulli, G.L. Forni. 2014, Available at <http://www.site-italia.org>
- [Forni GL](#), [Finco G](#), [Graziadei G](#), [Balocco M](#), [Rigano P](#), [Perrotta S](#), [Olivieri O](#), [Cappellini MD1](#), [De Franceschi L](#). Development of interactive algorithm for clinical management of acute events related to sickle cell disease in emergency department. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Jun 23;9:91. doi: 10.1186/1750-1172-9-91
- Strikas RA; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); ACIP Child/Adolescent Immunization Work Group. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years--United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015 Feb 6;64(4):93-4.



BIBLIOGRAFIA

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013 Jun 28;62(25):521-4.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010 Sep 3;59(34):1102-6.
- Kaplan SL, Duckett T, Mahoney DH et al. Immunogenicity of Haemophilus influenzae type b polysaccharide- tetanus protein conjugate vaccine in children with sickle hemoglobinopathy or malignancies, and after systemic Haemophilus influenzae type b infection. J Pediatr 120: 367-70, 1992.
- Cimaz R, Mensi C, D'Angelo E et al. Safety and immunogenicity of a conjugate vaccine against Haemophilus influenzae type b in splenectomized and non splenectomized patients with Cooley anemia. J Infect Dis 183: 1819-21, 2001.
- Piano Nazionale Vaccini 2005-2007. Ministero della Salute. Commissione Vaccini. Bartolozzi G. Vaccini e vaccinazioni. Seconda Edizione. Capitolo 21; 517- 550, 2005.
- Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. Guidelines for the prevention and the treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. BMJ 1996;312:430-434.



BIBLIOGRAFIA

- Davies JM, Barnes R, Milligan D. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. Clin Med 2002;2:440-3.
- Price VE, Dutta S, Blanchette VS, Butchart S, Kirby M, Langer JC, Ford-Jones EL. The prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia: practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. Pediatr Blood Cancer 2006;46:597-603
- Price VE, Blanchette VS, Ford-Jones EL. The prevention and management of infections in children with asplenia or hyposplenia. Infect Dis Clin N Am 2007;697-710.
- Infectious Diseases and Immunization Committee Cps. Prevention and Therapy of bacterial infections for children with asplenia or hyposplenia. Paediatr Child Health 1999;4:417-21.
- Spelman D, BATTERY J, Daley A, Isaacs D, Jennens I, Kakakios A, Lawrence R, Roberts S, Torda A, Watson DA, Woolley I, Anderson T, Street A; Australasian Society for Infectious Diseases. Guidelines for the prevention of sepsis in asplenic and hyposplenic patients. Int Med J.2008;38:349–356.

