

Infezioni fungine invasive in particolari pazienti a rischio

Invasive fungal disease in specific at-risk patients

Elio Castagnola¹, Francesco Giuseppe De Rosa², Anna Maria Nosari³, Rosario Urbino⁴

¹ *Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico Gaslini, Genova*

² *Clinica di malattie infettive, Università degli Studi di Torino*

³ *Ematologia, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano*

⁴ *Anestesia e Rianimazione 1, A.O. San Giovanni Battista, Torino*

Abstract

Hematological patients, such as patients with lymphoproliferative syndromes, pediatric patients and patients in ICU, are not conventionally classified as high risk patients for the development of IFI, however invasive fungal infections should not be underestimated. In this subset of patients, particularly patients with lymphoproliferative syndromes are classified at intermediate risk for IFI especially if treated with monoclonal antibodies, purine analogs or steroids. With regard to pediatric patients the incidence of IFD is lower than in adults and is greater in patients with acute myeloid leukemia and in allotransplant patients. Finally, in patients in ICU there is high incidence of mold and *Candida*. Factors associated with increased mortality is the delay in admission in intensive care units, high-dose corticosteroid therapy, and GvHD.

Keywords

Invasive fungal infections; Lymphoproliferative disorders; ICU; Pediatric patients

Corresponding author

Elio Castagnola
castagnola.lavoro@gmail.com

Disclosure

Il presente Congress Report è stato supportato da Astellas Pharma SpA.

Infezioni fungine invasive e malattie linfoproliferative

Mielomi, leucemie linfatiche croniche e linfomi sono malattie ematologiche maligne che possono associarsi a un rischio infettivo, legato da una parte alle caratteristiche stesse della malattia, e dall'altra alle terapie innovative che sono state efficacemente introdotte negli ultimi anni. In particolare, le caratteristiche delle malattie linfoproliferative che possono favorire lo sviluppo di IFI sono:

- le alterazioni dell'immunità cellulo-mediata;
- i difetti del complemento;
- i difetti qualitativi di neutrofilo e monociti.

Sono quindi malattie che già di per sé portano a una condizione di immunosoppressione; inoltre i nuovi farmaci introdotti hanno sicuramente determinato un'immunosoppressione diversa, più profonda e duratura, che ha contribuito all'insorgenza di infezioni opportunistiche che non venivano riscontrate con l'utilizzo dei farmaci alchilanti.

In generale, i pazienti con sindromi linfoproliferative vengono classificati a rischio intermedio per IFI e i farmaci che maggiormente predispongono all'infezione sono gli analoghi delle purine, gli anticorpi monoclonali e gli steroidi.

Epidemiologia

In una casistica francese di 393 pazienti, il 77% di coloro che presentavano IFI avevano una malattia ematologica, che nel 35% dei casi era una sindrome linfoproliferativa [1]. Quindi, il 21% di tutta la casistica era costituito da sindromi linfoproliferative croniche, che rappresentavano la seconda malattia ematologica dopo le leucemie acute, in termini di incidenza di IFI. I dati italiani dello studio retrospettivo SEIFEM del 2004, e relativo agli anni 1999-2003, riportano un'incidenza di IFI nelle sindromi linfoproliferative pari all'1,4% [2]. Questo valore è stato confermato dal successivo studio prospettico osservazionale Hema e-Chart, che ha considerato i pazienti con un episodio febbrile degenti nelle ematologie italiane negli anni 2007-2009 [3]. È stata riscontrata un'IFI nel 20% dei pazienti, l'11% dei quali era affetto da leucemia linfatica cronica, linfoma di Hodgkin e non-Hodgkin, con un'incidenza pari all'1,7%.

Anticorpi monoclonali e IFI

L'anticorpo monoclonale più utilizzato in ematologia è sicuramente rituximab, in quanto rappresenta uno standard di terapia per diverse patologie. Da una metanalisi, che confrontava il ciclo CHOP con rituximab e il medesimo ciclo senza rituximab, è stato evidenziato che tra i due gruppi di trattamento non vi era una differenza significativa in termini di incidenza di infezioni. L'unica popolazione in cui questa differenza era evidente era la popolazione dei pazienti HIV positivi, nei quali è stato evidenziato un aumento delle infezioni opportunistiche, e quindi della mortalità, in coloro ai quali veniva somministrato rituximab. L'unico lavoro che valuta in dettaglio le complicanze infettive associate all'uso di rituximab è uno studio condotto su 34 pazienti anziani (> 75 anni) trattati con R-CHOP, confrontati con pazienti di pari età che non avevano incluso rituximab al CHOP. I pazienti nel braccio R-CHOP hanno presentato una maggiore incidenza di infezioni fungine del genere *Candida*, prevalentemente superficiali, mentre le infezioni totali erano sovrapponibili nei due gruppi. È stato inoltre osservato un aumento di IFI nei pazienti che nel periodo precedente il trapianto avevano ricevuto rituximab e/o analoghi delle purine. All'analisi univariata, la terapia con questi due farmaci è infatti risultata essere un fattore di rischio statisticamente significativo per IFI.

Per quanto riguarda un altro anticorpo monoclonale, alemtuzumab, il rischio di infezioni opportunistiche sarebbe più elevato se somministrato in pazienti con malattie ematologiche attive o in pluritrattamento.

In conclusione, sebbene le IFI siano sporadiche nei pazienti con sindromi linfoproliferative, il rischio comunque esiste, ed è pertanto importante non sottovalutare la presenza di febbre persistente che potrebbe rappresentare la prima manifestazione clinica di infezione fungina.

Le micosi nel paziente pediatrico trapiantato

L'incidenza delle infezioni micotiche invasive varia con l'età; indicativamente si può affermare che al di sotto dei 10 anni l'incidenza di micosi nei bambini è inferiore rispetto agli adulti, mentre dai 10 anni in poi diventa simile. La ragione più probabile è che, mentre la colonizzazione da *Candida* avviene più o meno nel momento del parto, o comunque molto presto nel corso della vita, i funghi filamentosi necessitano di un'esposizione all'ambiente esterno per colonizzare e la colonizzazione è una condizione necessaria affinché si sviluppi una micosi invasiva in un paziente in chemioterapia e/o trapiantato. L'incidenza di infezioni fungine invasive è maggiore nei pazienti con leucemia mieloide acuta e negli allotrapiantati, con una maggiore incidenza di muffe, rispetto ai lieviti. Rapportando il dato di proporzione alla durata del periodo di rischio si può affermare che il paziente allotrapiantato con GvHD ha un'incidenza per 1.000 giorni di rischio inferiore, rispetto a quella osservata nei pazienti in fase di neutropenia post-chemioterapia, e ai pazienti con leucemia mieloide acuta, specie se in terapia per recidiva.

In uno studio condotto presso l'Istituto Gaslini di Genova [dati non pubblicati], che ha valutato l'epidemiologia delle infezioni (batteriche e micotiche) nel paziente allotrapiantato, è emerso che le micosi invasive hanno una frequenza pari a 1/3-1/5 delle infezioni batteriche. La maggiore frequenza si è osservata nel periodo di neutropenia pre-attecchimento, mentre nei periodi successivi la frequenza si riduce, anche se in alcuni casi si sono osservati episodi anche molto tardivi (> 1 anno dal trapianto). In un'analisi precedente era stata evidenziata un'influenza del donatore sul rischio di IFI, con un 77% di eventi in caso di donatore alternativo. Tuttavia, dati più recenti suggeriscono che i pazienti che sviluppano GvHD presentano un'incidenza di micosi decisamente più elevata, rispetto a coloro che non sviluppano GvHD (Figura 1), indipendentemente dal tipo di donatore.

La diagnosi

Per quanto riguarda la diagnostica per immagini, i quadri radiologici pediatrici sono simili a quelli dell'adulto, anche se le lesioni polmonari in pediatria sono più spesso aspecifiche. Dai dati di sensibilità e specificità l'efficienza della ricerca del galattomannano (GM) su siero per la diagnosi indiretta di aspergillosi invasiva è simile a quella dell'adulto, e può essere effettuata con una certa affidabilità anche nel BAL e nel liquor. È necessario però fare attenzione, così come nell'adulto, ai falsi positivi nei pazienti con GvHD, specie intestinale, e all'uso di lattini formulati particolari che vengono usati in pazienti con sindromi da malassorbimento da GvHD e che sono ricchi di GM. Per il β -D-glucano non ci sono dati sufficienti in ambito pediatrico; è noto che è molto elevato in pazienti con infezione documentata ma il cut off di 80 pg/ml, indicato per la positività del test, non ha mostrato validità in età pediatrica.

Profilassi e terapia

Le raccomandazioni di profilassi in pediatria sono scarse per l'assenza di dati specifici in questa popolazione. Di solito si tende ad assimilarle a quelle dell'adulto, ma senza fornire indicazioni sulla forza di queste raccomandazioni. È necessario rammentare che per la profilassi

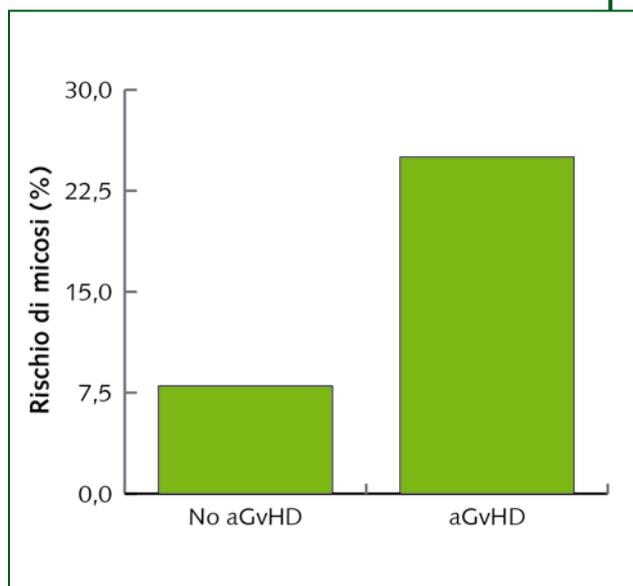


Figura 1. Rischio cumulativo di micosi in pazienti con e senza aGvHD

contro le muffe, se si utilizzano azoli come voriconazolo o posaconazolo, è assolutamente necessario il monitoraggio dei livelli ematici e tenere in considerazione il rischio di interazioni con altri farmaci. Per la terapia valgono le stesse indicazioni valide per l'adulto, ma anche qui è necessario mantenere un controllo costante dei livelli ematici, soprattutto per alcuni farmaci (voriconazolo).

La profilassi secondaria è raccomandata finché il paziente è neutropenico o immunodepresso e deve essere indirizzata contro il fungo precedentemente identificato.

Per quanto riguarda la terapia empirica, in ambito pediatrico sta perdendo di importanza, con raccomandazioni di livello e forza inferiori al passato, mentre la terapia pre-emptive viene indicata come possibile, ma non viene ancora data nessuna raccomandazione specifica.

Il paziente ematologico in terapia intensiva

La gestione del paziente ematologico in terapia intensiva (*Intensive Care Unit* – ICU) è più complessa, rispetto a quella di pazienti con neoplasie solide o ai pazienti non oncologici. Per quanto riguarda la mortalità, dai risultati di un recentissimo lavoro [4], è emerso che nei pazienti ematologici ammessi in ICU è decisamente più elevata, rispetto alla popolazione ammessa in ICU per altre cause, come evidenziato in Tabella I.

Tuttavia, nell'ultima decade il destino dei pazienti sottoposti a trapianto di midollo è nettamente migliorato, un recente lavoro [5] ha infatti dimostrato una riduzione della mortalità nei pazienti ematologici rispetto al passato e ha inoltre evidenziato la presenza di due importanti indicatori di prognosi: la ventilazione meccanica e l'insufficienza di 2 o più organi. Variabili tradizionali come la neutropenia, lo stato del trapianto, l'APACHE II score non sembrerebbero invece avere valore prognostico. In analisi univariata anche le infezioni fungine invasive sono state associate ad aumento della mortalità, ma il dato non è stato confermato nell'analisi multivariata in cui si consolidano come fattori prognostici la ventilazione meccanica e l'insufficienza di 2 o più organi.

In Tabella II vengono riportate alcune delle ragioni che hanno portato a un miglioramento dell'outcome nei pazienti con trapianto di cellule staminali ematopoietiche, che ricevono ventilazione meccanica o che sono ammessi in ICU [6].

Per quanto riguarda le infezioni fungine in ICU, da uno studio recente condotto a Taiwan [7], oltre alla conferma della maggiore incidenza delle muffe, rispetto alla *Candida* (72,1% vs 50%), emerge che i fattori associati a un'aumentata mortalità sono il ritardo nell'ammissione in terapia intensiva, la corticoterapia ad alto dosaggio e la GvHD.

Difficoltà di diagnosi

Nel paziente in ICU non sempre le IFI insorgono nel polmone, pertanto per effettuare la diagnosi è importante ricercare le localizzazioni profonde da *Candida*, soprattutto addominali, anche nel paziente immunocompromesso. Ci sono inoltre forme particolari di aspergillosi, che radiograficamente

| | | Pazienti (n.) | Mortalità in ICU (%) | Mortalità a 90 gg (%) | Mortalità a 365 gg (%) |
|-----------------|---------------------------|------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Herlev Hospital | Pazienti ematologici | 68 | 56 | 72 | 78 |
| Rigshospitalet | Pazienti ematologici | 320 | 44 | 65 | 77 |
| | Altre ammissioni in acuto | 4.366 | 13 | 27 | 33 |

Tabella I. Tassi di mortalità nei pazienti ammessi in ICU in due ospedali britannici [4]

| Progresso/intervento | Motivi/esempi |
|--|--|
| Migliore selezione dei pazienti da sottoporre a trapianto | Trapianti precoci nel corso della malattia |
| Regimi preparativi meno tossici | Dose su base individuale di busulfan |
| Recupero ematopoietico più veloce | Uso di fattori di crescita ematopoietici Aumento dell'utilizzo di sangue invece del midollo osseo |
| Miglioramento delle trasfusioni dei componenti del sangue | - |
| Terapie antibiotiche più efficaci/meno tossiche e più precoci | Amfotericina lipida e triazoli, terapia pre-emptive anti-CMV |
| Riconoscimento più precoce e migliore terapia di supporto in caso di lesione di organi viscerali | Defibrotide per veno-occlusione epatica, corticosteroidi per emorragia alveolare diffusa |
| Tempestivo riconoscimento di peggioramento clinico e precoce trasferimento in ICU | - |
| Strategie di protezione polmonare durante le ventilazione meccanica in ARDS | - |
| Terapia target precoce in caso di sepsi severa e shock settico | - |

Tabella II. Alcune ragioni del miglioramento dell'outcome nei pazienti trapiantati in ventilazione meccanica o in ICU

ARDS = *Acute Respiratory Distress Syndrome*; CMV = *Citomegalovirus*

potrebbero non essere visibili, e che sono più evidenti con la TAC, e aspergilloso meno riconoscibili, che possono coinvolgere solo la trachea, e che possono complicare la gestione della ventilazione meccanica.

Possono presentarsi anche infezioni più rare, tipo le mucormicosi, che a volte non hanno patogenesi respiratoria propriamente detta, ma potrebbero insorgere dal sito d'inserzione del catetere venoso centrale. È quindi importante porre attenzione quotidiana anche ai piccoli segni che possono a prima vista sembrare insignificanti, ma che a un esame più accurato potrebbero aiutare a effettuare una diagnosi precoce di IFI nel paziente in terapia intensiva.

Bibliografia

1. Lortholary O, Gangneux JP, Sitbon K, et al; French Mycosis Study Group. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007). *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1882-9; doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03548.x
2. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006; 91: 1068-75
3. Pagano L, Caira M, Rossi G, et al.; Hema e-Chart Group, Italy. A prospective survey of febrile events in hematological malignancies. *Ann Hematol* 2012; 91: 767-74; doi: 10.1007/s00277-011-1373-2
4. Magid T, Haase N, Andersen JS, et al. Intensive care of haematological patients. *Dan Med J* 2012; 59: A4395
5. Bird GT, Farquhar-Smith P, Wigmore T, et al. Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study. *Br J Anaesth* 2012; 108: 452-9; doi: 10.1093/bja/aer449

6. Naeem N, Reed MD, Creger RJ, et al. Transfer of the hematopoietic stem cell transplant patient to the intensive care unit: does it really matter? *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 119-33; doi: 10.1038/sj.bmt.1705222
7. Hung CY, Kao KC, Wang PN, et al. Invasive fungal infection among hematopoietic stem cell transplantation patients with mechanical ventilation in the intensive care unit. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 44; doi: 10.1186/1471-2334-12-44