



F. Porta  
F. Schumacher  
C. D'Ippolito  
R. Marzollo  
L. Notarangelo  
A. Soresina\*

Oncoematologia Pediatrica e  
Trapianto di Midollo Osseo,  
\*Clinica Pediatrica, Ospedale  
dei Bambini, Brescia

## **Le infezioni fungine nel paziente pediatrico immunodepresso: fattori di rischio, strategie di prevenzione ed approccio clinico**

### **La profilassi anti-fungina nei bambini onco-ematologici**

Le infezioni in campo oncoematologico sono correlate primariamente alla riduzione della competenza immunologica (sia umorale che cellulare) legata all'intensità del trattamento utilizzato. Rispetto al decennio scorso i risultati clinici dei protocolli chemoradioterapici sono migliorati sensibilmente grazie ad un intensificazione dei trattamenti. Inoltre la patologia ematologica di base (i.e. leucemie mieloidi e linfoidi acute, linfomi, etc) gioca un ruolo non indifferente nel mediare e modulare il rischio infettivo. Tra i patogeni i funghi, oltre a costituire ancora un problema diagnostico, contribuiscono in maniera rilevante alla morbilità e mortalità dei trattamenti chemioradioterapici intensivi. In campo trapiantologico inoltre l'uso di farmaci immunosoppressivi in combinazione aggiunge un fattore di rischio aggiuntivo. La condizione di immunodeficienza secondaria è comunque nella maggior parte dei casi transitoria, laddove al termine del trattamento si giunga allo stop-trapianto sia completa. In caso di persistenza di reazione del trapianto contro l'ospite cronica al contrario il bambino si trova esposto con-

tinuamente ad insulti infettivi.

Tuttavia, nell'ambito dei protocolli cooperativi nazionali, pur essendo riposta grande attenzione alla terapia di supporto, soprattutto con l'intensificarsi dei trattamenti, le indicazioni protocollari alla profilassi antifungina, sono difformi. Nel caso in cui i protocolli siano di derivazione europea, talvolta le indicazioni mancano. Di seguito vengono riportati gli schemi di profilassi antifungina suggeriti dai principali protocolli chemioradioterapici in uso nel nostro paese:

#### LLA 2000

- Decontaminazione intestinale? Neomicina, Colistina: durante le fasi di neutropenia prolungata.
- Profilassi PCP? Co-trimoxazolo: 10 mg/kg x 2 un giorno alla settimana, oppure 5 mg/kg x 2 due giorni alla settimana
- Profilassi antimicotica? Nistatina 50.000 UI/kg/die in 4 dosi, oppure Amfotericina B 50 mg/kg/die per os in 4 dosi
- In caso di esposizione a Varicella? Ig iperimmuni

#### LAM 2002

- Decontaminazione intestinale? secondo linee guida locali
- Profilassi PCP? Co-trimoxazolo 150/750 mg/m<sup>2</sup>/die per 3 giorni consecutivi/sett.

- Dopo HD-Ara-C? profilassi con penicillina fino a PMN > 500/mm<sup>3</sup>
- In caso di esposizione a Varicella? Ig iperimmuni
- In caso di TMOauto?
  - Acyclovir 750 mg/m<sup>2</sup>/die in 3 dosi, dal giorno - 1 al giorno + 90, solo per i pazienti con sierologia positiva per HSV.
  - Fluconazolo 6 mg/kg/die o Amfotericina B 0.5 mg/kg/die ev, dal giorno -2 fino a PMN > 500/mm<sup>3</sup>
  - Profilassi antibatterica? Chinolonico EV
- In caso di TMOallo?
  - Acyclovir 750 mg/m<sup>2</sup>/die in 3 dosi, dal giorno -1 al giorno + 90
  - Fluconazolo 6 mg/kg/die o Amfotericina B 0.5 mg/kg/die ev, dal giorno -2 fino a PMN > 500/mm<sup>3</sup>
  - Profilassi antibatterica? Chinolonico EV

#### EURO-LB 02

- Decontaminazione intestinale? non raccomandata (non dimostrata efficacia e potrebbe selezionare ceppi resistenti)
- Profilassi antimicotica? Amfotericina B o Fluconazolo (non Nistatina)
- Profilassi PCP? 5 mg/kg x 2 due giorni a settimana
- Profilassi antivirale? non consigliata continuativa, solo trattamento e profilassi post-esposizione

#### NB-AR-01

- Profilassi antibatterica? *per il momento non si ritiene opportuno consigliare profilassi a tutti i soggetti, ma solo in casi selezionati, da identificare di volta in volta*; eventuale profilassi (Cefuroxime) prima e dopo CVC
- Profilassi antimicotica? idem
- Profilassi PCP? Co-trimoxazolo 5 mg/kg x 2 per 3 giorni consecutivi/sett., in tutti i pazienti fin dall'inizio della chemioterapia
- Profilassi antivirale? Acyclovir, solo in pazienti HSV + sottoposti a TMO

RMS 2005 & NRSTS 2005? non specificata

MH 2004

- Vaccinazione anti-pneumococcica, anti-haemophilus e anti-influenzale? consigliata a tutti i pazienti > 2 anni (in particolare se RT su milza o splenectomia) almeno 14 giorni prima della chemioterapia
- Profilassi antivirale? non consigliata continuativa: solo trattamento e profilassi post-esposizione
- Profilassi PCP? come al solito

HIT-SIOP-PNET 4? non specificata

INTERFANT 2006

- Profilassi PCP
- Dopo HD-Ara-C? penicillina orale
- Profilassi antimicotica? Amfotericina, Nistatina o Fluconazolo
- Profilassi antivirale? non consigliata continuativa, solo trattamento e profilassi post-esposizione

WILMS 2003? non specificata

In molte nazioni europee si cerca ora di trovare protocolli di profilassi anti-fungina condivisi, collaborativi multicentrici che trovino come minimo comune multiplo non più la patologia, ma lo stato di immunosoppressione indotta, intensificando la profilassi laddove il protocollo, ad esempio, inserisca un braccio terapeutico di intensità maggiore.

Ad esempio, come suggerito da colleghi tedeschi, le indicazioni alla profilassi antifungina primaria potrebbero essere aggregate per patologia come: AML, ricadute AML e ALL, induzione di una terapia immunosoppressiva in anemia aplastica, TMO allogenico, GvHD.

Alcune terapie di tumori solidi eleggibili alle alte dosi.

Per quanto riguarda i farmaci viene proposta un atteggiamento più aggressivo con utilizzo di

molecole ad oggi sostanzialmente usate prevalentemente per la terapia:

uno schema prevede ad esempio l'utilizzo del Voriconazolo a 400 mg x 2 per bambini sopra i 12 anni il primo giorno, seguito da Voriconazolo 200 mg x 2 (sotto i 40 kg di peso), mentre tra i 2-12 anni 200 mg x 2 senza loading. Sotto i due anni di vita a Ambisome 1 mg/kg/die. Qualora non sia possibile somministrare i farmaci per bocca viene suggerito un protocollo con Voriconazolo IV: 12 aa 4 mg/kg/die x 2; < 12 aa 7 mg/kg/die x 2 sempre senza loading.

Il protocollo prevede un controllo trough dopo 5 giorni se < 0,2 uG/mL l'indicazione è somministrare Posaconazolo nei bambini sopra i 12 anni a 200 mg x 3, oppure se il bambino è tra i due e i dodici anni Ambisome 1 mg/kg/die. Il gruppo tedesco per il gruppo dei bambini trapiantati prevede terapia profilattica con Fluconazolo 8-12 mg/kg/die x 1 (>13 aa 400 mg) dal condizionamento fino a +75 gg. Questo è uno dei protocolli proposti; sicuramente la profilassi antifungina nel terzo millennio va rivista alla luce dei nuovi protocolli mediante la collaborazione di tutti i centri coordinatori nazionali, prendendo in considerazione anche molecole di nuova generazione quali il voriconazolo ed il posaconazolo.

### La profilassi anti-fungina nei bambini con immunodeficienza primitiva

Diversa la situazione dei bambini affetti da immunodeficienza primitiva. I bambini infatti presentano una condizione morbosa congenita che è caratterizzata dalla mancanza o dal difettivo funzionamento delle cellule preposte alla difesa immunologica del bambino. Tra le immunodeficienze primitive la patologia più esposta al rischio di sviluppare un'infezione micotica sistemica è la malattia granulomatosa cronica. La malattia granulomatosa cronica (CGD) rappresenta un raro gruppo di alterazioni genetiche

ereditarie che colpiscono il sistema immunitario caratterizzate dalla incapacità delle cellule fagocitiche (granulociti neutrofili e monociti) di uccidere i microorganismi fagocitati. La causa è da ricondurre a mutazioni dei geni che codificano per l'enzima NADPH ossidasi indispensabile per l'attività microbica dei fagociti. La malattia colpisce in media 1 su 250.000 nati vivi. I soggetti affetti vanno incontro a frequenti e gravi infezioni batteriche e fungine dal caratteristico aspetto granulomatoso delle lesioni infiammatorie nei preparati istologici, da cui prende il nome la malattia.

La profilassi continuativa con cotrimoxazolo è risultata in grado di ridurre le infezioni batteriche (J. Inf. Dis 1990; 162:723-6) e la profilassi con itraconazolo ha ridotto il numero delle infezioni fungine nei soggetti trattati rispetto a gruppi di controllo che non avevano eseguito tale profilassi (NEJM 2003; 348: 2416-22). Tuttavia, malgrado i progressi realizzati nella profilassi e nella terapia delle infezioni, tale malattia è gravata da una elevata mortalità.

In particolare, le infezioni fungine rappresentano l'evento più temibile e la prima causa di morte nei pazienti con Malattia Granulomatosa Cronica (CGD). Gli agenti più frequenti sono l'*Aspergillus Fumigatus* e l'*Aspergillus Flavus*, ma recentemente anche altre specie di funghi, come lo *Scedosporium apiospermium*, possono causare infezioni disseminate a prognosi infausta. Gli organi più colpiti sono polmone, ossa, muscoli e cervello.

L'utilizzo dell'itraconazolo nella profilassi antifungina dei soggetti con CGD si è dimostrato efficace in maniera significativa (NEJM 2003; 348: 2416-22). Tuttavia alcuni lavori pubblicati recentemente (Clin. Inf. Dis. 2005; 40:1684-8, Eur J Ped 2006) hanno segnalato l'insorgenza di nuovi patogeni, resistenti all'itraconazolo, ed il fallimento della profilassi continuativa con lo stesso farmaco.

È necessario, perciò, nei tempi più brevi aver a disposizione farmaci alternativi, efficaci nel

prevenire l'insorgenza di infezioni fungine.

Considerata la rarità del CGD, soltanto uno studio collaborativo multicentrico potrà consentire di dare risposte rigorose in tempi relativamente brevi. Questo obiettivo, che è la base su cui si regge il seguente progetto di ricerca, è perseguibile perché nel 1999 è stato costituito un Network Nazionale per le Immunodeficienze Primitive, coordinato dal Prof. A. Plebani coadiuvato dalla Dott.ssa A. Soresina, al quale aderiscono 60 centri ospedalieri ed universitari variamente distribuiti sul territorio nazionale, con lo scopo di condividere dei protocolli di diagnosi e di terapia delle varie forme di immunodeficienze primitive e garantire a tutti i pazienti le stesse possibilità diagnostiche e terapeutiche. In questo ambito quindi, i protocolli diagnostici e terapeutici per malattia contengono anche indicazioni sulla profilassi antifungina specifica. Ai centri aderenti al Network viene richiesto di registrare via internet i dati clinici ed immunologici dei pazienti da loro seguiti in una specifica banca dati centralizzata. I coordinatori stanno prendendo in considerazione l'opportunità di aprire uno studio che permetta di raggiungere nel prossimo futuro i seguenti obiettivi:

- disporre di un numero maggiore di farmaci efficaci nella profilassi antifungina dei bambini affetti da CGD;
- valutare e comparare l'efficacia di itraconazolo vs voriconazolo in profilassi
- validare le raccomandazioni di diagnosi e terapia per il CGD più aggiornate.

---

## Bibliografia

1. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogenic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic Fluconazole. *J Infect Dis* 2000;181:309-316.
2. Ullman AJ, Lipton JH, Vesole DH et al. Posaconazole or Fluconazole for prophylaxis in severe Graft-versus-Host-Disease. *N Engl J Med* 2006;356:335-347.
3. Sabatelli F, Patel R, Mann PA, et al. In vitro activities of Posaconazole, Fluconazole, Itraconazole, Voriconazole and Amfotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemoter* 2006;50:2009-2015.
4. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. Voriconazole versus Amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-4015
5. Riedel A, Choe L, Inciardi J, et al. Antifungal prophylaxis in chemotherapy-associated neutropenia: a retrospective, observational study. *BMC Infect Dis* 2007;7:70.
6. Shehab N, DePestel DD, Mackler ER, et al. Institutional experience with voriconazole compared with liposomal amphotericin B as empiric therapy for febrile neutropenia. *Pharmacotherapy* 2007;27:970-979.
7. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Johansen HK. Voriconazole versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD004707.
8. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2005 Oct 22-28;366:1435-1442.
9. Collins CD, Stuntebeck ER, DePestel DD, Stevenson JG. Pharmacoeconomic analysis of liposomal amphotericin B versus voriconazole for empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Drug Investig*. 2007;27:233-41.
10. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Global Antifungal Surveillance Study Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance study, 1997 to 2005: an 8.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species and other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol*. 2007 Jun;45(6):1735-45. Epub 2007 Apr 18.