

# Mortalità legata alle infezioni fungine neonatali e pediatriche

Mortality related to neonatal and pediatric fungal infections

Paolo Manzoni <sup>1</sup>, Elio Castagnola <sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Presidente, Academy of pediatric and neonatal fungal infections. SC Neonatologia e TIN, Ospedale S. Anna, Torino*

<sup>2</sup> *Responsabile UOC Malattie Infettive, Istituto Giannina Gaslini, Genova*

## Abstract

Thanks to the recent advances in the treatment of neonatal fungal infections, the burden of mortality has been decreasing. However a widely accepted definition is yet to be found, since different thresholds of survival are used in the published trials, and therefore mortality is assumed as occurring 7, 20, 30, or 90 days after treatment, according to the different studies. Regardless of the uncertainty of the definitions, it is more important to know if the patient died with the fungal infection or because of the fungal infection. The new antifungal drugs currently available for neonatal patients were able to increase the survival rates: the attention should, therefore, be focused on the long-term sequelae, which, on the contrary, still affect a big amount of patients. In particular, neurobehavioral and neurosensorial disorders become often evident with age.

## Keywords

*Fungal infections; Long-term sequelae; Mortality rate; Neurobehavioral disorders*

### Corresponding author

Paolo Manzoni  
paolomanzoni@hotmail.com

### Disclosure

Il presente Congress Report è stato supportato da Astellas Pharma SpA

## Infezioni fungine in neonatologia e outcome di riferimento

Le infezioni fungine sono generalmente gravi e si associano con frequenza a un'elevata mortalità.

Al giorno d'oggi, tuttavia, il successo di una strategia antifungina si misura non solo in termini di diminuita mortalità, ma – a seconda dei setting – in termini di sopravvivenza senza reliquati o lesioni invalidanti (neonatologia), di non interruzione dei cicli terapeutici per la malattia di base (oncoematologia) e

di sopravvivenza al trapianto (trapianti di midollo osseo – BMT, o altri trapianti).

Bisogna quindi considerare che di fronte alle infezioni fungine il medico ha la sfida non solo di mantenere il paziente in vita, ma allo stesso modo di vincere le difficoltà di mantenerlo in vita bene. Si tratta di due concetti egualmente importanti.

Occorre fare una premessa sul concetto di **definizione di mortalità**: dalla letteratura si evince quanto sia complesso mettersi d'accordo su una definizione condivisa e univoca. Si possono trovare, infatti, definizioni di mortalità a 1 settimana, a 20, a 30, a 90 giorni. Nei neonati, inoltre, a queste si aggiungono mortalità predimissione o mortalità postdimissione, ecc.

Il punto cruciale consiste invece nel comprendere se il paziente è morto **per** l'infezione fungina o **con** l'infezione fungina. Se il paziente manifesta uno shock settico si può dire che è morto per l'IF, così come se il paziente ha un'aspergillosi polmonare e muore dopo un'emottisi massiva, ma se il paziente è leucemico con malattia in recidiva o addirittura in progressione si può dire che è morto con l'IF. Allo stesso modo, un neonato polimalformato di 21 settimane di età gestazionale, sopravvissuto alla nascita tra mille difficoltà e che sviluppa a 15 giorni di vita una candidemia fatale, muore per la candidemia o perché era di 21 settimane? Forse per entrambe le cause, e quindi una classificazione sarà sempre difficile o opinabile.

Gli studi clinici riportano le definizioni decise dagli Autori o talvolta mediante delle forme di *consensus* per cercare di standardizzare la risposta alla terapia, la risposta parziale e la risposta completa. Ma la definizione presente nello studio clinico potrebbe non essere applicabile nella pratica di tutti i giorni. Il soggetto leucemico, con aspergillosi, con lesione ferma a tre mesi (ad es., 10 cm<sup>2</sup> di diametro all'inizio e rimasta di 10 cm<sup>2</sup> dopo tre mesi) secondo la rigida nomenclatura di definizione, sarebbe da considerare un fallimento terapeutico; purtuttavia – e questa è la cosa importante – il paziente è vivo, può continuare a ricevere la terapia per la malattia di base, e quindi a tutti gli effetti dal punto di vista clinico non si tratta di un fallimento, perché nella pratica quotidiana anche una situazione di stabilità potrebbe essere un successo.

Al giorno d'oggi, nelle leucemie acute la mortalità per aspergillosi è fortemente diminuita: ormai con i nuovi farmaci l'aspergillosi viene debellata con grande probabilità, ma è dimostrato che un paziente guarito da un'aspergillosi presenta una sopravvivenza a 5 anni (che di fatto è il surrogato della guarigione di un tumore) di molto inferiore. Quindi, nonostante il successo riportato sull'aspergillosi o sulla candidosi, l'attività dell'infettivologo non ha permesso all'ematologo di continuare una cura efficace contro la leucemia.

Sarebbe quindi opportuno che non solo nella pratica clinica, ma anche nei trial clinici di terapia antifungina, si cambiasse l'endpoint primario, tenendo presente una considerazione ovvia ma spesso sottovalutata: non si cura con un antifungino un paziente sano. Queste problematiche, infatti, si verificano in pazienti che presentano una complicanza per una grave patologia di base. Perciò gli obiettivi da raggiungere sono la cura e la guarigione della malattia di base, mentre il trattamento antifungino è solo una tappa di questo percorso.

Un grande maestro dell'infettivologia italiana, il prof. Martino, era solito dire: «Io non sono qui per curare l'aspergillosi, ma la leucemia. Cioè io curo l'aspergillosi per poter permettere all'ematologo di continuare la cura della leucemia». Al neonatologo diceva: «Io non prevengo una candidosi. Io prevengo una candidosi per far sì che cresca un bambino intellettualmente sano, che poi diventa un uomo».

Con questo insegnamento, ogni infettivologo dovrebbe imparare a conoscere meglio i punti di vista degli specialisti che curano il neonato o il paziente leucemico.

Concludendo questa introduzione sul concetto di mortalità legata alle infezioni fungine, va comunque ricordato che quanto è pubblicato sui lavori scientifici, o riportato nelle raccomandazioni e linee guida diventa relativamente vincolante per le pratiche dei medici e per la loro *liability*, cioè per il fatto di poter essere chiamati in causa a rendere conto dei propri comportamenti. Spetta al medico, con la sua cultura e implementando la cultura nell'agire pratico, tenere presente che l'outcome di mortalità è un outcome assolutamente limitato e probabilmente non aderente alle reali necessità di inquadramento del paziente e di individuazione del miglior percorso terapeutico per il singolo paziente. Si tratta dello stesso concetto dell'emocoltura: ci sono lavori in cui si definisce "infezione" il riscontro di emocoltura positiva e "guarigione" la persistenza in vita del paziente. Ma all'atto pratico la situazione è molto diversa e compete al medico comprenderne le ragioni.

## Conseguenze a lungo termine

Nel neonato con infezione fungina l'obiettivo principale è ottenere la sopravvivenza con una buona qualità di vita, perché con l'affinamento delle capacità di gestione del neonato prematuro molte volte si riesce a far sopravvivere il paziente, ma con una scarsa qualità di vita. La IF neonatale è gravata da conseguenze a lungo termine molto pesanti [1,2]. Pertanto, quando si parla dell'impatto che l'infezione da *Candida* ha su un neonato, è preoccupante tanto la morte immediata per infezione da *Candida*, quanto (se non di più) il ritardo neurologico che un bambino con infezione da *Candida* manifesta in una grande percentuale di casi.

Nel neonato, al di là della variabilità di cifre (dovuta al fatto che molti fattori non vengono considerati, per cui molti studi sono poco confrontabili), sicuramente la mortalità è maggiore laddove il peso è più basso [1,3], nei pazienti con infezione sistemica [4], quando l'infezione è dovuta a *C. albicans* [1] (come si può vedere dalla Tabella I, in questo caso la differenza è davvero molto importante) e nei pazienti con coinvolgimento d'organo, che nei neonati è il passo necessario per arrivare agli esiti a distanza: tutti gli organi possono essere coinvolti, ma il sistema nervoso centrale è quello più critico perché può determinare degli esiti a distanza [5].

Gli esiti a distanza, secondo i dati dell'NIH, ricavati da 4.500 neonati sotto i 1.000 g, possono occorrere addirittura nel 73% dei neonati con infezioni da *Candida*. In pratica 3 neonati su 4 sotto i 1.000 grammi muoiono (20-30%) o possono avere esiti a distanza [1]. Perciò la medicina è ancora lontana dal capire come vada gestita un'infezione da funghi nel neonato, perché se gli esiti a distanza infausti sono così frequenti, evidentemente la terapia in uso non è ottimale, oppure non è ottimale il *timing* della terapia, cioè si è intervenuti quando era già presente una disseminazione avanzata: si torna, in questo caso, alle difficoltà diagnostiche.

Ora è comunque possibile intervenire in maniera più efficace di un tempo, perché esistono farmaci antifungini attivi sui biofilm (a differenza di fluconazolo), cioè le echinocandine. Con questi farmaci si possono probabilmente migliorare – almeno in parte – quegli outcome negativi legati alla formazione dei biofilm e all'infezione di alcuni organi [6]. Tuttavia ciò rimane ancora da dimostrare, e proprio per questo c'è uno studio internazionale in atto dal quale si attendono importanti risultati.

Specie	N	Morti	%
<i>C. albicans</i>	147	63/147	42,9
<i>C. parapsilosis</i>	127	25/127	19,7
<i>C. tropicalis</i>	3	0/3	0,0
Altri	25	8/25	32

**Tabella I.** Mortalità in pediatria a seconda della specie di *Candida* che ha causato l'infezione. Modificato da [1]

Al di là del SNC, occorre considerare le complicanze a carico dell'occhio, sia la retinite da *Candida* (va sempre cercata l'endofthalmitis), sia la retinopatia del pretermine (ROP), che è significativamente associata all'infezione da funghi e non all'infezione batterica [7]. Riguardo alla ROP, in una metanalisi molto completa [8] tutti e sei gli studi considerati hanno trovato, concordemente, un'associazione tra infezione da funghi e retinopatia grave, cioè di tipo chirurgico: il neonato con infezione fungina presenta un rischio da 3 a 4 volte maggiore di avere il distacco di retina, cioè la necessità di chirurgia o di laser per una forma molto grave di retinopatia del prematuro (ROP). L'impatto è pesantissimo se si pensa che la ROP è la prima causa di cecità infantile nei Paesi industrializzati. La gravità dell'infezione fungina in neonatologia è pienamente espressa da un altro dato altamente significativo: il 57% dei neonati sotto i 1.000 grammi che hanno avuto un'infezione fungina sistemica e che sono sopravvissuti presenta esiti a distanza in termini di alterato sviluppo neurocomportamentale [1,9]. Al follow-up neonatologico, infatti, le prestazioni neurocomportamentali o neurosensoriali a 20 mesi di vita sono significativamente penalizzate nei bambini con pregressa infezione da *Candida* rispetto a bambini che non ne hanno patito. Il Bayley score, un punteggio/scala di adeguatezza e performance neurocomportamentali, è infatti diminuito di circa il 50% nei bambini che hanno avuto una candidosi neonatale. Allo stesso modo, anche il deficit visivo si verifica nel doppio dei casi, la cecità vera è tre volte maggiore e sono notevolmente peggiori anche il deficit uditivo e il ritardo mentale. Quindi vi sono pesanti handicap a distanza, anche più gravi in caso di meningite documentata da *Candida*, e questi dati sono riferiti a bambini che sono sopravvissuti. Il *take-home message* è: non mortalità ma esiti a distanza. Perciò bisogna indagare sul motivo per cui i bambini sopravvissuti, quindi trattati e tecnicamente guariti, in realtà presentano esiti a distanza gravi. La criticità può riguardare il ritardo nell'inizio della terapia o la somministrazione di farmaci non adatti o entrambe le cose. In relazione ai farmaci probabilmente potranno esserci novità grazie alle echinocandine; in relazione ai tempi bisogna sviluppare una sensibilità e una cultura alla quale cerchiamo di invogliare con questi input.

## Differenze tra adulti e bambini

Nelle altre popolazioni, oggi l'outcome mortalità è ancora molto importante. Per ora non sono ancora stati condotti studi a livello pediatrico misurando l'impatto sulla cura della malattia di base del paziente, che potrebbe anche essere un'appendicite (per esempio un ascesso addominale a seguito di un intervento): in questo caso il paziente è sano e dopo aver curato l'infezione starà bene. Per il paziente oncematologico, quindi quello più a rischio, secondo dati storici [10-17], la mortalità è più bassa rispetto a quella dell'adulto, globalmente, forse perché i bambini sono "macchine nuove" e quindi resistono di più agli insulti dei farmaci che vengono loro somministrati o perché ricevono terapie completamente differenti rispetto agli adulti. Ad esempio una leucemia linfoblastica nell'adulto viene curata in un certo modo, mentre nel bambino, anche se ha avuto una micosi, dopo i primi sei mesi si passa a una terapia molto più leggera, e quindi il rischio di riattivazione si riduce. Con i nuovi farmaci antifungini la terapia delle infezioni sta subendo e ha subito sicuramente un cambiamento anche nell'adulto, che può essere rilevante nella misura in cui si riesce a restituire il paziente al curante in condizioni tali da portare avanti il trattamento per la sua malattia.

La mortalità è maggiore per determinate tipologie di infezioni (lieviti vs funghi filamentosi) o di pazienti (neonato vs paziente oncematologico) (Tabella II). Ma questa suddivisione non è più sufficiente: il neonato dovrà essere il più sano possibile, e le problematiche legate al SNC sono quelle che suscitano i maggiori timori, soprattutto sul lungo termine. D'altro canto bisogna anche considerare la necessità di curare una malattia grave, quale può essere una leucemia o un trapianto allogenico per una malattia metabolica e quindi la necessità di capire quanto l'IF impatti sulla sopravvivenza finale: perciò occorrerebbe cominciare a ragionare in modi diversi, cercando di tenere una prospettiva più di lungo termine, dal momento che spesso ormai il paziente con IF riesce a sopravvivere. Il paziente con aspergilloso

	Parametro	N episodi	Mortalità (%)	p
Agente eziologico	<i>C. albicans</i>	1.090	38,5	0,65
	<i>C. glabrata</i>	269	45,0	0,02
	<i>C. parapsilosis</i>	263	25,9	< 0,001
	<i>C. tropicalis</i>	140	41,4	0,42
Condizione predisponente	Chirurgia	892	35,3	0,26
	Terapia intensiva	791	42,4	0,02
	Tumore solido	442	49,2	< 0,001
	Tumore ematologico	247	44,9	0,03
	Infezione da HIV	61	23,4	0,03
	Nascita prematura	123	26,8	0,02
Età	< 1 anno	142	26,0	0,006
	1-19 anni	148	22,3	< 0,001
	20-69 anni	1.096	36,6	0,46
	≥ 70 anni	556	47,7	< 0,001
	Popolazione totale	1.942	37,9	

**Tabella II.** Incidenza di mortalità in base alla malattia e alle caratteristiche del paziente. Modificato da [18]

che, per essere trapiantato, deve essere prima sottoposto a una segmentectomia, sarà comunque un adolescente che, se vorrà giocare a calcio o a pallacanestro, potrebbe avere qualche problema per via della sua capacità polmonare ridotta rispetto a un coetaneo sano.

La sopravvivenza del paziente è un evento molto più frequente rispetto al passato, quindi bisogna iniziare a cercare di migliorare la qualità di vita. Questa è la sfida dei prossimi decenni, soprattutto considerando l'aumento del numero dei soggetti che vengono definiti "guariti" da una malattia oncologica, ma che presentano importanti sequele dei trattamenti.

## Bibliografia

1. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006; 117: 84-92; <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-2292>
2. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129: 72-80; [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(96\)70192-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(96)70192-0); [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(96\)70191-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(96)70191-9)
3. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110(2 Pt 1): 285-91; <http://dx.doi.org/10.1542/peds.110.2.285>
4. Clerihew L, Lamagni TL, Brocklehurst P, et al. Invasive fungal infection in very low birthweight infants: national prospective surveillance study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: F188-92; <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2005.082024>

5. Benjamin DK Jr, DeLong ER, Steinbach WJ, et al. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 112: 543-7; <http://dx.doi.org/10.1542/peds.112.3.543>
6. Kuhn DM, George T, Chandra J, et al. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1773-80; <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.46.6.1773-1780.2002>
7. Rodríguez-Adrián LJ, King RT, Tamayo-Derat LG, et al. Retinal lesions as clues to disseminated bacterial and candidal infections: frequency, natural history, and etiology. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 187-202; <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-200305000-00005>; <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000076008.64510.f1>
8. Bharwani SK, Dhanireddy R. Systemic fungal infection is associated with the development of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a meta-review. *J Perinatol* 2008; 28: 61-6; <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211878>
9. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004; 292: 2357-65; <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.19.2357>
10. Castagnola E, Cesaro S, Giacchino M, et al. Fungal infections in children with cancer: a prospective, multicenter surveillance study. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 634-9; <http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000220256.69385.2e>
11. Viscoli C, Castagnola E, Giacchino M, et al. Bloodstream infections in children with cancer: a multicentre surveillance study of the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology. Supportive Therapy Group-Infectious Diseases Section. *Eur J Cancer* 1999; 35: 770-4; [http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049\(99\)00052-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049(99)00052-0)
12. Grigull L, Beier R, Schrauder A, et al. Invasive fungal infections are responsible for one-fifth of the infectious deaths in children with ALL. *Mycoses* 2003; 46: 441-6; <http://dx.doi.org/10.1046/j.0933-7407.2003.00931.x>
13. Krupova Y, Sejnova D, Dzatkova J, et al. Prospective study on fungemia in children with cancer: analysis of 35 cases and comparison with 130 fungemias in adults. *Support Care Cancer* 2000; 8: 427-30; <http://dx.doi.org/10.1007/s005200050013>
14. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 358-66; <http://dx.doi.org/10.1086/318483>
15. Ridola V, Chachaty E, Raimondo G, et al. *Candida* infections in children treated with conventional chemotherapy for solid tumors (transplant recipients excluded): The Institut Gustave Roussy Pediatrics Department experience. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 332-7; <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.10452>
16. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999 May;28(5):1071-9; <http://dx.doi.org/10.1086/514731>
17. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, et al. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1103-10; <http://dx.doi.org/10.1086/374339>
18. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, et al; ECMM Working Group on Candidaemia. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 317-22; <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-004-1103-y>