

Percorsi clinico-diagnostici nelle infezioni fungine in pediatria

Clinical and diagnostic pathways in pediatric fungal infections

Elio Castagnola ¹

¹ Responsabile UOC Malattie Infettive, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Abstract

Generally speaking, in pediatrics the patients mostly affected by fungal infections are hematological patients, followed by those with solid tumors, and transplant recipients. *Candida* infections generally occur just after birth, whereas *Aspergillus* infections are age-related, and increase their incidence with age. However, among infections, the incidence of bacteremias are still greater than that of mycoses. In pediatrics, in Italy the immunocompromised patients – thus particularly susceptible to fungal infections – are mainly those with severe combined immunodeficiency, chronic mucocutaneous candidiasis, and chronic granulomatous disease. Particular *Aspergillus* or *Scedosporium* infections should be considered in peculiar kinds of patients, such as those affected by cystic fibrosis. Finally, different kinds of fungi should be considered in those who come from or spend a lot of time in specific areas, such as South America (e.g. coccidioidomycoses, for which differential diagnosis is with tuberculosis).

Keywords

Fungal infections; Children; Risk factors; Underlying pathologies; Oncology; Leukemia

Corresponding author

Elio Castagnola
castagnola.lavoro@gmail.com

Disclosure

Il presente Congress Report è stato supportato da Astellas Pharma SpA

Popolazioni pediatriche a rischio

La gestione delle micosi parte dall'identificazione delle popolazioni di pazienti in cui è più frequente l'insorgenza di una micosi, cercando di comprenderne le cause scatenanti e favorenti.

I pazienti a maggior rischio di micosi sono citati nel box.

Escludendo il neonato, che è oggetto di una trattazione a parte, e che presenta un pattern di quadri clinici ed eziologia abbastanza ristretto, il paziente a maggior rischio in termini sia assoluti sia relativi è quello ematologico, specie trapiantato di cellule staminali emopoietiche (TCSE). Tutte le altre condizioni, per la rarità di alcune procedure pediatriche rispetto a quelle nell'adulto (per esempio il trapianto d'organo) o delle malattie in oggetto o per le basse percentuali di pazienti con micosi, determinano un "carico di lavoro" sicuramente inferiore.

La colonizzazione è la condizione necessaria per sviluppare una micosi, ma da sola non è sufficiente. La colonizzazione da *Candida* avviene spesso alla nascita, o comunque molto precocemente. Per l'*Aspergillus* la colonizzazione è età-correlata e la frequenza di soggetti che si ammalano cresce con il crescere dell'età: la frequenza di aspergilloso è bassa fino ai 10 anni circa, quando si raggiunge un tasso di colonizzazione per cui la frequenza delle infezioni in

Pazienti a maggior rischio di micosi

- Neonati di basso peso (< 1.000/1.500 g)
- Pazienti con deficit immunologico congenito (malattia granulomatosa cronica > immunodeficienza combinata grave > altre)
- Pazienti oncoematologici e trapiantati di cellule staminali emopoietiche
- Trapiantati d'organo (polmone > intestino > fegato > altro)
- Pazienti sottoposti a chirurgia estesa (soprattutto addominale)
- Pazienti con immunosoppressione farmacologica (> anti-TNF)
- Pazienti con malformazioni urinarie (ristagno)
- Malati di fibrosi cistica (aspergilloso broncopolmonare allergica, altro)
- Pazienti in terapia intensiva
- Pazienti che hanno subito traumi stradali
- Pazienti con cateteri venosi a permanenza

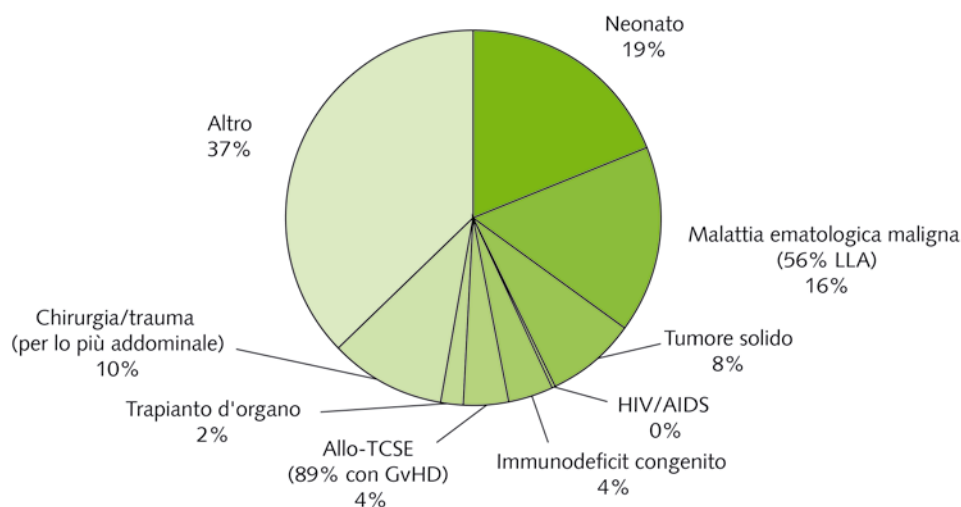


Figura 1. Condizioni in cui più spesso si osservano le infezioni da *Candida*. Modificato da [1]

Allo-TCSE = trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche; GvHD = malattia da trapianto contro l'ospite; LLA = leucemia linfocitica acuta

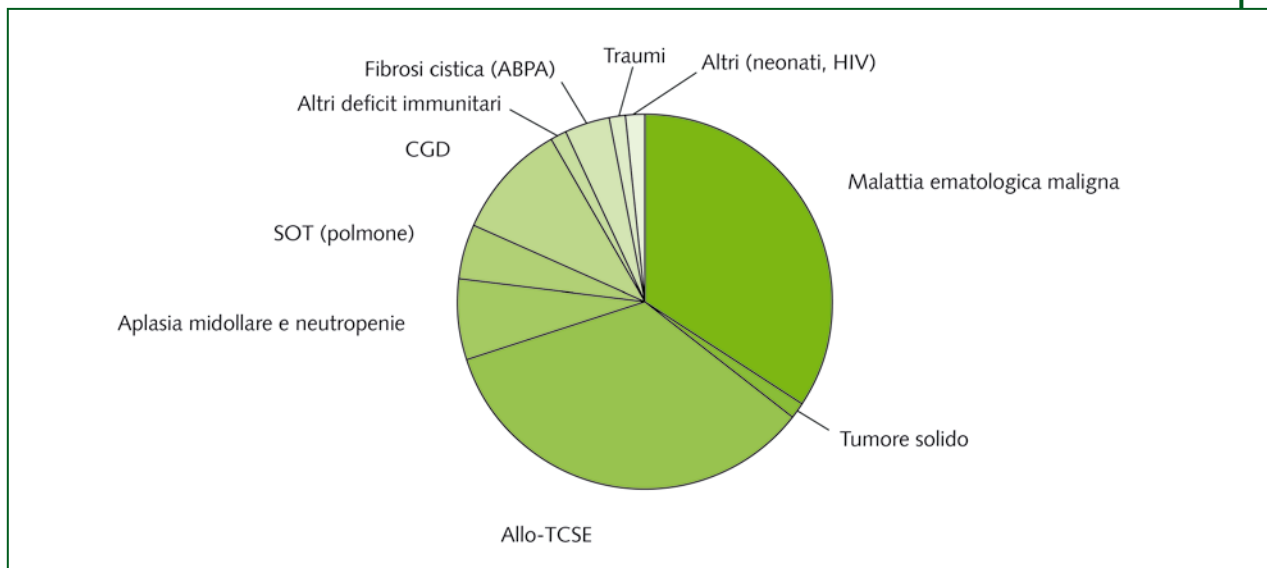


Figura 2. Proporzione di pazienti con determinate situazioni cliniche che sviluppano una micosi invasiva

ABPA = aspergillosi broncopolmonare allergica in fibrosi cistica; Allo-TCSE = trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche; CGD = malattia granulomatosa cronica; SOT = trapianto di organo solido

presenza di fattori di rischio diventa simile a quella del soggetto adulto. Possono, però, esserci dei fattori locali contingenti: ad esempio, se a un neonato viene diagnosticata un'aspergillosi, la prima cosa da fare è controllare la presenza di muffe nelle stanze di degenza e il funzionamento del sistema di condizionamento dell'aria.

L'areogramma riportato in Figura 1 [1] mostra come, a parte la voce "altro", che rappresenta il 37% dei casi (ma comprende un numero molto elevato di patologie), il basso peso alla nascita e la malattia ematologica maligna, soprattutto la leucemia linfoblastica acuta, siano le condizioni a maggior rischio di infezione da *Candida*, seguite successivamente da chirurgia o traumi per lo più addominali (considerando la sede da cui entra la *Candida*, ciò non è poi così sorprendente).

Una frequenza simile a quella delle leucemie si verifica nel paziente sottoposto a TCSE allogenico (è molto più bassa, invece, in caso di trapianto autologo), e in questo caso un ruolo fondamentale è svolto dalla malattia da trapianto contro l'ospite (GvHD). L'HIV è assai poco rappresentato, grazie alle terapie più moderne, e i deficit immunitari congeniti sono tutto sommato abbastanza rari.

I soggetti a rischio di aspergillosi comprendono prevalentemente coloro che hanno una malattia ematologica maligna o che hanno subito un allotrapianto (Figura 2). In misura inferiore vi sono anche i pazienti che hanno un tumore solido; inoltre si riscontra una discreta presenza delle aplasie midollari e delle neutropenie congenite, di deficit immunitari e soprattutto di malattia granulomatosa cronica, non tanto in

Strato di rischio	Gruppo di pazienti
Alto ($\geq 10\%$)	<ul style="list-style-type: none"> Leucemia mieloide acuta Leucemia acuta in recidiva Allo-TCSE Leucemia linfocitica acuta*
Basso ($\leq 5\%$)	<ul style="list-style-type: none"> Linfoma non-Hodgkin Auto-TCSE
Casi sporadici	<ul style="list-style-type: none"> Tumore solido Tumore cerebrale Linfoma di Hodgkin

Tabella I. Stratificazione dell'incidenza di micosi invasiva in bambini sottoposti a chemioterapia o trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE). Modificato da [2]

*Dipendente dal protocollo e da fattori aggiuntivi

termini di dimensione rispetto al totale, quanto in termini di numero di soggetti con malattia granulomatosa cronica (CGD), che se non fanno profilassi rischiano di sviluppare una micosi invasiva nel corso della loro vita.

La classificazione riportata in Tabella I deriva da atti pubblicati dal tedesco Andreas Groll, che ha cercato di dare una quantificazione relativa del rischio di micosi in pazienti pediatrici con malattia oncoematologica [2]. Il rischio arriva a superare il 10% se si resta nell'ambito delle malattie ematologiche maligne trattate in modo più aggressivo. È invece più basso negli autotrapianti e nei linfomi non-Hodgkin, anche se per alcuni aspetti i linfomi non-Hodgkin in pediatria si avvicinano alle leucemie linfoblastiche per farmaci impiegati e schemi di trattamento, quindi vi sono casi "sporadici", sicuramente molto più rari che nelle altre condizioni. In effetti, è sempre possibile che l'infezione avvenga e quindi non bisogna rifiutare l'ipotesi a priori. Soprattutto nelle leucemie linfoblastiche, nelle mieloidi

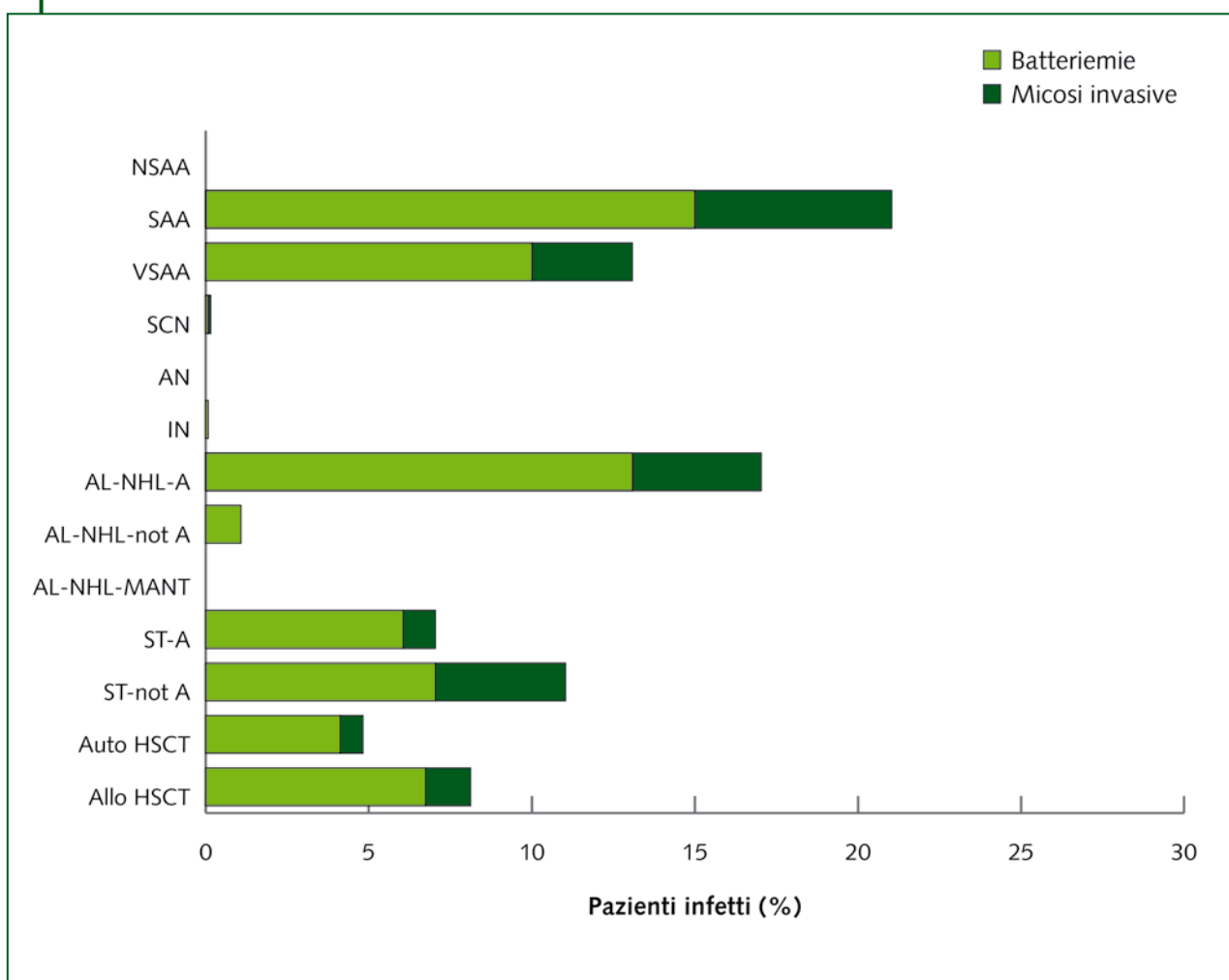


Figura 3. Proporzioni di pazienti con batteriemia e infezioni fungine

Allo-HSCT = trapianto di cellule staminali emopoietiche allogenico; AL-NHL-A = leucemia acuta-linfoma non-Hodgkin in terapia aggressiva; AL-NHL-MANT = leucemia acuta-linfoma non-Hodgkin in terapia di mantenimento; AL-NHL-not A = leucemia acuta-linfoma non-Hodgkin in terapia non aggressiva; AN = neutropenia autoimmune; Auto-HSCT = trapianto di cellule staminali emopoietiche autologo; IN = neutropenia idiopatica; NSAA = anemia aplastica non grave; SAA = anemia aplastica grave; SCN = neutropenia congenita grave; ST-A = tumore solido in terapia aggressiva; ST-not A = tumore solido in terapia non aggressiva; VSAA = anemia aplastica molto grave

e negli allotrapianti i funghi filamentosi oggi sono molto più frequenti in pediatria rispetto ai lieviti, e ciò pone dei problemi di diagnostica e di terapia.

In Figura 3 si riporta il confronto tra l'incidenza di batteriemie e quella delle micosi invasive: benché questa trattazione sia focalizzata sulle infezioni fungine, occorre ricordare che le infezioni batteriche restano le più frequenti. Si può inoltre osservare come la maggior parte dei casi di micosi invasive sia data dai pazienti con malattia oncoematologica: le leucemie acute e gli allotrapianti sono tra quelli con i tassi più elevati.

Per quanto riguarda i pazienti neutropenici, considerando tutti gli episodi di neutropenia (con o senza febbre) o anche solo quelli con complicanza febbrile, la micosi invasiva rappresenta una complicanza infrequente. La percentuale di micosi invasive come causa di febbre in corso di neutropenia rimane al di sotto del 10%, con valori più alti, comunque, nelle forme trattate più aggressivamente. L'aggressività della chemioterapia costituisce, in effetti, un'importante condizione di rischio, in questo caso di neutropenia e mucosite, per il paziente.

In Figura 4 sono riportati i tassi (episodi/1.000 giornate a rischio) di batteriemie e micosi invasive nei trapianti in rapporto alla fase di rischio: nelle prime fasi la frequenza di micosi è data dalla neutropenia pre-atteccimento. Ciò pone problemi di gestione e di diagnostica: conviene iniziare una profilassi o

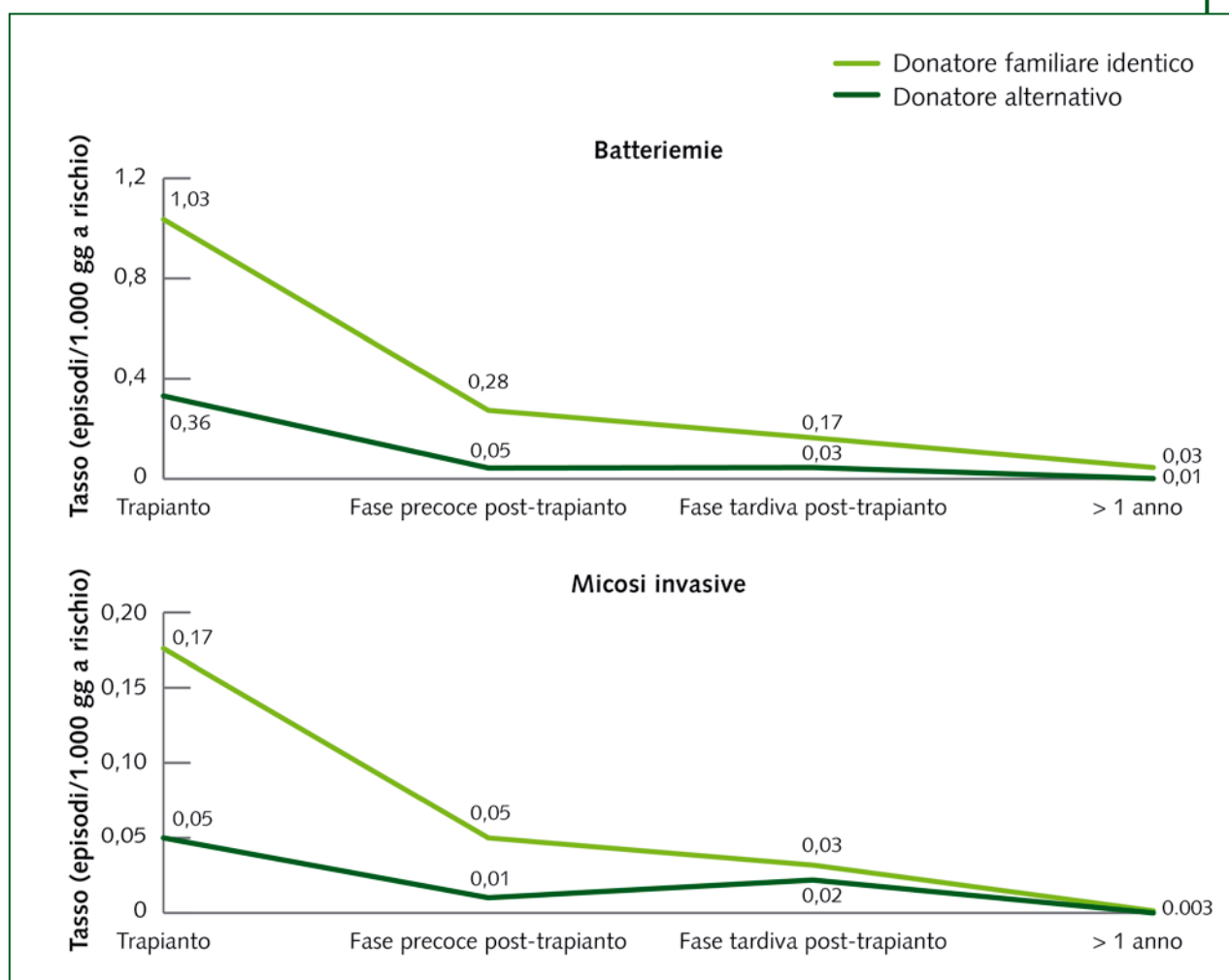


Figura 4. Tassi di batteriemie e micosi invasive nelle diverse fasi post-trapianto in rapporto al tipo di donatore. Modificata da [3]

effettuare una terapia empirica? La risposta rimane oggetto di dibattito. Chiaramente ciò che gioca il ruolo principale è da un lato il tipo di donatore (es. familiare identico), ma soprattutto la presenza di GvHD, anche se i dati di incidenza in rapporto a questa complicanza non sono ancora stati studiati in maniera approfondita.

Per il trapianto di organo solido, invece, le indicazioni pediatriche sono talmente più rare che diventa estremamente difficile estrapolare dati precisi sull'epidemiologia delle micosi in pediatria. Il trapianto di fegato sicuramente è a rischio per le dimensioni dell'intervento e per il coinvolgimento dell'intestino, tipicamente colonizzato da *Candida*; il trapianto di polmone può essere a rischio di inalazione di un *Aspergillus*: quindi l'organo trapiantato diventa un organo bersaglio. È interessante notare che in questi casi la maggior parte degli episodi avviene nei primi due mesi, il periodo più vicino all'intervento chirurgico. Il trapianto di rene è il più diffuso a livello pediatrico e si possono sviluppare una candidosi delle vie urinarie, che colpisce quindi almeno indirettamente l'organo trapiantato, o una candidemia per la presenza di accessi venosi centrali (questa, ovviamente, può interessare tutti i tipi di trapianto per la presenza di accessi vascolari). È invece improbabile che il paziente trapiantato di rene sviluppi un'aspergillosi perché il tipo di immunosoppressione e di intervento non lo espone a questo rischio. In questo caso, il sistema di profilassi deve essere costruito sulla *Candida*, non sull'*Aspergillus*.

Anche nel trapianto d'organo è importante notare che le forme batteriche sono molto più frequenti delle infezioni fungine.

Ci sono, inoltre, delle popolazioni peculiari: per esempio nei pazienti con fibrosi cistica possono manifestarsi forme particolari di aspergillosi, come l'aspergillosi broncopolmonare allergica o le aspergillosi invasive con aspergillomi (per ora si tratta solo di segnalazioni rare, ma si registra un incremento), le infezioni da *Scedosporium* e da *Candida*.

Altri gruppi di pazienti a rischio sono i ricoverati nelle unità di terapia intensiva post-chirurgiche, gli ustionati, specie se colonizzati (in questo caso è fondamentale prevenire le colonizzazioni) e i pazienti in terapia con farmaci anti-TNF, anche se in reumatologia pediatrica l'incidenza di micosi è praticamente nulla, diversamente da quanto riportato nell'adulto. È infine importante ricordare che tutti i pazienti in terapia steroidea prolungata praticamente per qualunque affezione (oncoematologica, TCSE trapianto d'organo) sono a rischio non trascurabile di pneumocistosi (*Pneumocystis jirovecii* viene definito un fungo ormai da molti anni). Si può non fare profilassi, ma occorre ricordare che la polmonite, specie con un particolare quadro clinico-radiologico in un paziente che sta assumendo steroidi (anche se in fase di riduzione della dose), potrebbe essere una pneumocistosi e come tale andrebbe indagata.

Il catetere venoso centrale a permanenza costituisce un altro fattore di rischio, oltre che nel paziente con malattia oncoematologica o TCSE, in tutti i soggetti trapiantati e in terapia intensiva e in situazioni particolari quali i bambini con sindrome dell'intestino corto o patologie similari che devono essere sottoposti a nutrizione parenterale per tutta la vita.

Si devono infine considerare i soggetti sottoposti a chirurgia estesa, quindi ad esempio gli ustionati e coloro che hanno subito traumi gravi. Tra questi, i pazienti che hanno avuto traumi stradali possono presentare infezioni da funghi tipo *Aspergillus* o *Scedosporium*. È importante ricordare questa possibilità, specie in presenza di ritardata guarigione di ferita chirurgica, con conseguente osteomielite e magari rischio di amputazione.

Le micosi invasive hanno una diversa distribuzione nei pazienti con deficit immunologico congenito, soprattutto nella CGD o nelle forme gravi combinate. Sostanzialmente i tre gruppi di pazienti con deficit immunitario congenito a rischio di micosi invasiva sono costituiti dai soggetti affetti da:

- *Severe Combined ImmunoDeficiency* (SCID), ove si riscontrano soprattutto le *Candida* superficiali o la pneumocistosi;
- candidosi mucocutanea cronica, che fa registrare per lo più *Candida* superficiali;
- malattia granulomatosa cronica (CGD), nella quale si verificano più frequentemente aspergillosi.

In Italia l'infezione da HIV in pediatria è pressoché inesistente perché nascono sempre meno bambini HIV-positivi, benché vi siano delle madri infette. Si tratta ormai di un problema che nei Paesi sviluppati coinvolge in maniera assolutamente preponderante, se non del tutto esclusiva, l'adulto.

Un'altra situazione che pone i pazienti a rischio aumentato di particolari infezioni come la criptococcosi è la terapia con etanercept o infliximab. Altri lieviti possono raramente causare malattia nell'uomo, quali *Trichosporon*, *Geotrichum*, *Saccharomyces cerevisiae*; in questo senso occorre prestare attenzione anche ai probiotici (*Saccharomyces boulardii*), che in alcuni tipi di pazienti a rischio (oncoematologici) hanno causato fungemia (per ora non riportata nei neonati). Le sensibilità agli antimicotici di questi patogeni non sono ben note. Quindi, prima di somministrare un probiotico a un paziente con una malattia intestinale grave è necessario ponderare con cautela il rischio.

Infine, esistono alcune micosi a localizzazione geografica (le cosiddette micosi endemiche), soprattutto per il Sud America. Alcuni bambini nati in Italia da genitori stranieri trascorrono periodi di soggiorno più o meno lunghi nei Paesi di origine delle famiglie, altri si trasferiscono in Italia quando sono già grandi: alcuni funghi maggiormente presenti in loco devono essere considerati nella diagnosi differenziale di numerose patologie, specie polmonari (la diagnosi differenziale è spesso con forme di tubercolosi). Bisogna tener presente questi funghi particolari, per esempio, quando in un bambino proveniente da determinate aree geografiche si riscontrano leucemia e polmonite: potrebbe trattarsi non di un *Aspergillus*, ma di una coccidioidomicosi. In Italia i medici sono in grado di fare una diagnosi rapida di queste micosi "endemiche".

Riassumendo, i pazienti pediatrici a maggior rischio di *Candida* sono:

- il neonato a basso peso;
- il paziente con malattia oncoematologica;
- il paziente con deficit immunologici congeniti T-cellulari.

Occorre anche tener presente che nei bambini, rispetto agli adulti, vi è in questi casi:

- una maggior incidenza di shock settico in corso di candidemia; in questo caso, come nel caso della sepsi di Gram-negativi, l'inizio tempestivo della terapia è fondamentale. Nel "paziente giusto", cioè ad esempio nel paziente neutropenico febbrile, leucemico, che ha finito il ciclo di chemioterapia, che si presenta con uno shock settico, si potrebbe anche decidere all'inizio di dare l'antibatterico e l'antifungino, purché, una volta posta la diagnosi ed esclusa la micosi, si tolga l'antifungino, per evitare la tossicità e non incorrere in uno spreco anche economico (dato il costo di questi farmaci). Se però si trova una *Candida*, è meglio lasciare l'antibatterico nel neutropenico;
- una maggior incidenza di meningite, soprattutto nel neonato;
- una maggior incidenza di infezioni da *C. parapsilosis* (abbastanza diffusa in tutte le tipologie di pazienti, con eccezione del neonato; anche se la frequenza non è superiore alla *C. albicans*, risulta comunque elevata).

Per quanto riguarda, invece, i fattori di rischio per l'infezione da *Aspergillus*, vi sono:

- fattori ambientali e loco-regionali;
- deficit di funzione del granulocita;
- malattie oncoematologiche (con quadri clinici e *imaging* simili a quelli descritti per gli adulti).

Bibliografia

1. Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, et al; and the International Pediatric Fungal Network. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 1252-7; <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3182737427>
2. Groll A, Castagnola E, Cesaro S, et al. ECIL 4 – Pediatric Group Considerations for Fungal Diseases and Antifungal Treatment in Children. Disponibile all'indirizzo <http://www.ebmt.org/Con->

tents/Resources/Library/ECIL/Documents/ECIL%204%202011%20Paediatric%20guidelines%20Fungi%20and%20antifungals.pdf (ultimo accesso gennaio 2013)

3. Castagnola E, Bagnasco F, Faraci M, et al. Incidence of bacteremias and invasive mycoses in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single center experience. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 339-47; <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1705921>