

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

XX CONGRESSO SIMRI

Come l'ambiente sta modificando la professione del
pediatra (e dello pneumologo)

I test non convenzionali

Il bambino con patologia respiratoria diventa grande

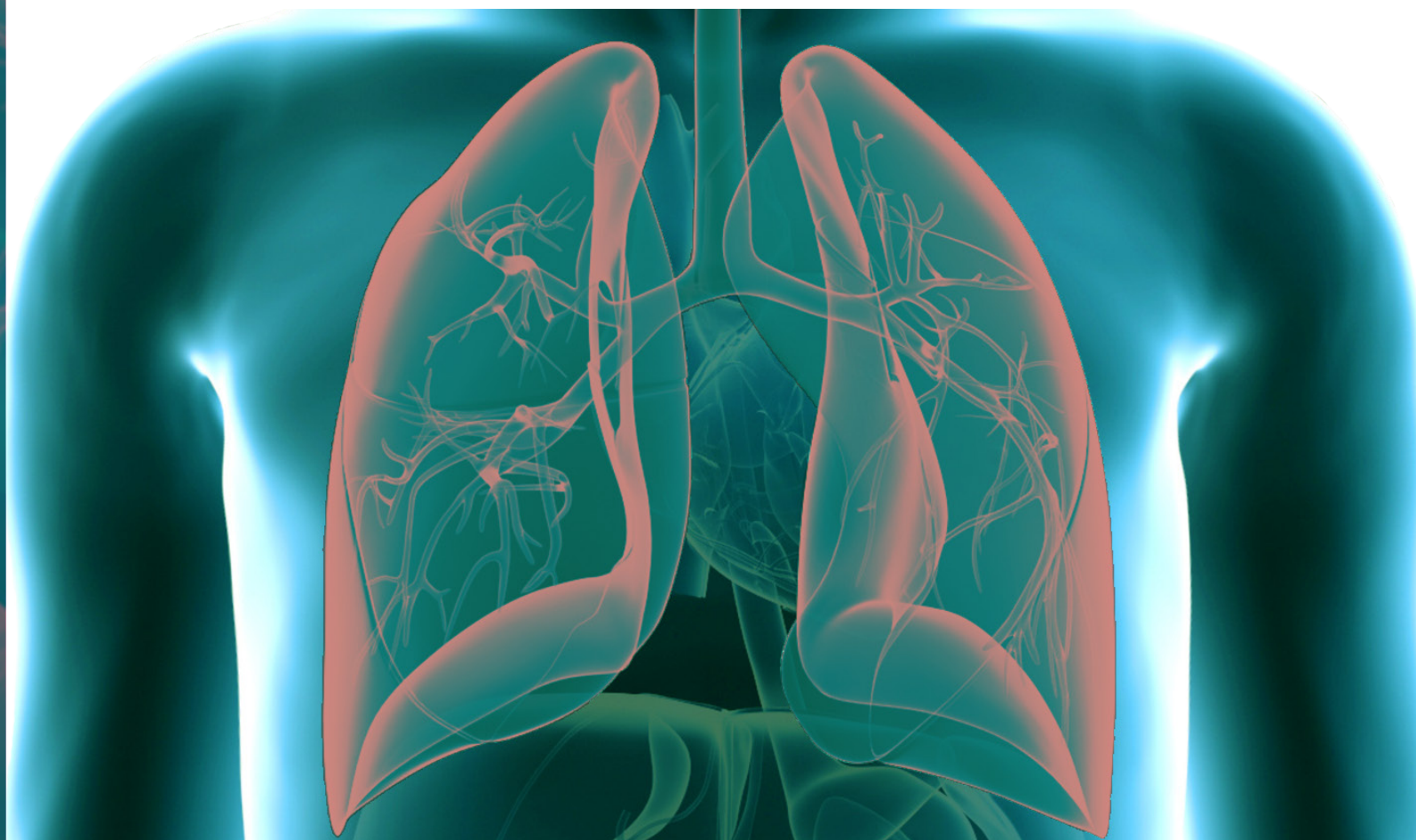
L'immunoterapia specifica: tra SLIT e SCIT

Lo stato di salute del nostro SSN

Sospettare un'allergia alimentare nel bambino con
wheezing ricorrente

Update sull'aspergillosi polmonare invasiva in età
pediatrica

Premi SIMRI 2016 ed Abstract dal Congresso SIMRI



INDICE

Editoriale

View point

Luigi Terracciano

Lo stato di salute del nostro SSN

Walter Gualtieri Ricciardi

Come l'ambiente sta modificando la professione del pediatra (e dello pneumologo)

How environment is changing paediatrician's (and pulmonologist's) profession

Giovanni Viegi, MD, FERS

Update sull'aspergillosi polmonare invasiva in età pediatrica

Update on Pediatric Pulmonary Invasive Aspergillosis

Lorenza Romani, Livia Gargiullo, Patrizia D'Argenio

I test non convenzionali

Unconventional tests

Alberto Martelli, Lorenza Serradori, Giovanni Traina, Francesca Atzeri

Sospettare un'allergia alimentare nel bambino con wheezing ricorrente

Suspecting food allergy in children with recurrent wheezing

Iride Dello Iacono, Marcello Bergamini, Maria Carmen Verga, Antonella Casani, Angela La Marca, Giovanni Simeone, Journal Club on Line SIMRI

L'immunoterapia specifica: tra SLIT e SCIT

Specific immunotherapy: between SLIT and SCIT

Fernanda Chiera, Giuseppe Crisafulli, Lucia Caminiti, Francesco Paravati, Giovanni B. Pajno

Il bambino con patologia respiratoria diventa grande

The child with respiratory disease becomes an adult

Claudio Micheletto

Premi SIMRI 2016 ed Abstract dal Congresso SIMRI

3

4

7

15

23

29

34

41

45

Pneumologia Pediatrica

Volume 16, n. 64 - dicembre 2016

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Luigi Terracciano (Milano)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispa.it

www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi

Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Realizzazione Editoriale e

Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli

SpA

Napoli

© Copyright 2015 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di gennaio 2016

Update sull'aspergillosi polmonare invasiva in età pediatrica

Update on Pediatric Pulmonary Invasive Aspergillosis

Lorenza Romani, Livia Gargiullo, Patrizia D'Argenio

Dipartimento Pediatrico Universitario-Ospedaliero di ImmunoInfettivologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.

Corrispondenza: Lorenza Romani **email:** lorenza.romani@opbg.net

Riassunto: L'aspergillosi invasiva è una delle principali cause di morbidità e mortalità nei pazienti pediatrici immuno-compromessi. Essa è descritta ampiamente nell'età adulta.

In età pediatrica, invece, dati riguardanti l'epidemiologia, i fattori di rischio, gli strumenti diagnostici ed il trattamento sono riportati solamente in piccole coorti di studio. Pertanto, nella pratica clinica in ambito pediatrico si fa spesso riferimento a dati estrapolati dall'adulto.

Tra le forme di aspergillosi invasiva, quella polmonare è la più frequente in età sia pediatrica sia adulta.

La diagnosi di tale forma è spesso resa difficile dall'assenza di segni clinici, radiologici e laboratoristici patognomonici per l'infezione da *Aspergillus*.

Questa review propone un aggiornamento sugli aspetti epidemiologici e diagnostici dell'infezione polmonare invasiva da *Aspergillus*, al fine di aiutare il clinico in una diagnosi precoce ed un inizio tempestivo della terapia.

Parole chiave: Aspergillosi polmonare, diagnosi, fattori di rischio.

Summary: Invasive aspergillosis is a major cause of morbidity and mortality in immunocompromised pediatric patients. It is widely described in adults, but its epidemiology, risk factors, diagnostic tools, and treatment for pediatric patients are described only in small cohorts.

In clinical practice, pediatricians usually refer to adult literature. Invasive Pulmonary Aspergillosis (IPA) is the most common type of aspergillosis at any age. Due to the absence of pathognomonic symptoms/signs and laboratory markers, the diagnosis of IPA is difficult. This review provides an update about epidemiology and diagnostic tools of IPA in order to help pediatricians in making an early diagnosis and promptly starting the adequate therapy.

Key words: Pulmonary aspergillosis, diagnosis, risk factors.

INTRODUZIONE

Le infezioni fungine invasive (IFI) costituiscono un'importante causa di morbidità e mortalità nei pazienti immunodepressi, anche in età pediatrica.

Le specie appartenenti all'*Aspergillus*, un fungo ubiquitario, rappresentano il principale agente eziologico. Esso possiede conidi di piccolo diametro (2-4 µm) dispersi nell'aria, in grado di penetrare all'interno del tratto respiratorio tramite inalazione; pertanto, più del 90% delle infezioni sono localizzate nel polmone.

Delle 185 specie conosciute, solo 20 sono note come causa d'infezione nell'uomo.

Il 65% delle IFI è dovuto all'*Aspergillus fumigatus*, più frequente nelle forme polmonari.

Meno comuni, ma pur sempre rilevanti, sono l'*Aspergillus niger*, l'*Aspergillus terreus* e l'*Aspergillus nidulans* (1). La germinazione dei conidi con sviluppo e crescita delle ife, indice d'infezione, dipende dallo stato immunologico del paziente. Una classificazione di tipo clinico suddivide l'aspergillosi polmonare in infezione saprofitica, malattia allergica e malattia invasiva (tabella 1).

Tab. 1. Classificazione clinica dell'infezione polmonare da *aspergillus*.

Infezione saprofitica	• colonizzazione • aspergilloma
Malattia allergica	• alveolite allergica estrinseca • aspergillosi broncopolmonare allergica • asma allergico
Malattia invasiva- aspergillosi polmonare invasiva	• aspergillosi acuta angio-invasiva • broncopneumopatia cronica • aspergillosi necrotizzante

Le prime due sono caratterizzate rispettivamente da assenza di risposta immunologica e da reazione di tipo allergico. L'aspergillosi polmonare invasiva (API), invece, è tipica dei pazienti neutropenici o con stato d'immunosoppressione da trapianto di midollo osseo (TMO) (1,2).

La comprensione della risposta immunologica verso l'*Aspergillus* e la relazione ospite-patogeno sono fondamentali per definire le categorie di pazienti a rischio d'infezione.

Tra i componenti del sistema immunitario, i macrofagi fungono da prima linea di difesa nei confronti dei conidi dell'*Aspergillus*, uccidendo le spore mediante processi non ossidativi a livello intracellulare.

La seconda forma di difesa è la produzione da parte dei neutrofili di super-ossido, meccanismo che permette di uccidere le ife del fungo.

Tutte le condizioni che determinano un'alterazione numerica o funzionale dei macrofagi e/o dei neutrofili sono per l'ospite un fattore di suscettibilità per aspergillosi invasiva (AI).

Pertanto, i pazienti onco-ematologici o sottoposti a TMO o con immunodeficienza hanno un maggior rischio di API (1). La morbilità e mortalità per API sono ancora oggi molto elevate, con un'incidenza che aumenta progressivamente e risulta superiore alla candidiasi invasiva. Obiettivo di tale review è di fornire un aggiornamento su fattori di rischio ed aspetti epidemiologici e diagnostici dell'API in età pediatrica.

FATTORI DI RISCHIO ED EPIDEMIOLOGIA

Dati di letteratura riportano il TMO e le patologie maligne onco-ematologiche tra le principali condizioni di rischio per AI in età sia adulta, sia pediatrica. I fattori che predispongono questi pazienti all'infezione includono la persistente e grave neutropenia (conta assoluta dei neutrofili ≤ 500 cellule/ μ l per ≥ 10 giorni), l'uso di gluco-corticoidi a dosi elevate (≥ 0.3 mg/kg/die di prednisone o equivalente), la *graft versus host disease* e la chemioterapia (4).

La letteratura riporta un rischio del 3.7%-28% in caso di leucemia mieloide acuta (LMA) e 4-9% nella recidiva di leucemia linfoblastica acuta (LLA), fino ad uno 0.6-2% nei casi di nuova diagnosi di LLA (3,4,5). In particolare, il TMO comporta un rischio maggiore se il donatore è *un-related*, aumentando progressivamente all'aumentare della discrepanza tra donatore e ricevente (3). La chemioterapia nel trattamento dei linfomi e tumori solidi rappresenta un importante fattore di rischio per AI. Zaoutis et al, riportano che in età pediatrica un'incidenza di AI dello 0.4% nei casi di linfoma e dello 0.1% nei tumori solidi rispetto al 3.7% e allo 0.6% dell'LMA e LLA, rispettivamente (7). Nei pazienti con trapianto di organo solido, l'incidenza di AI è compresa tra il 20 ed il 40%, mantenendo sempre una mortalità elevata (pari a quella dell'adulto), sebbene ridotta nel tempo. La terapia immunosoppressiva di lunga durata costituisce il principale fattore di rischio per i pazienti sottoposti a trapianto di organo solido, soprattutto in caso di trapianto polmonare (8). Difetti congeniti dell'immunità, come anomalia congenita nel numero o funzione di neutrofili, l'anemia aplastica, la mielo-displasia, la

malattia granulomatosa cronica e l'immunodeficienza da mutazione dei geni STAT3 e GATA2, costituiscono importante fattore di rischio (1, 3).

Uno studio italiano multicentrico prospettico sui casi di IFI riporta l'isolamento di *Aspergillus* nel 75% dei casi, la maggior parte dei quali con coinvolgimento polmonare (80%) (9).

Tra le diverse specie di *Aspergillus*, il *fumigatus* è la principale causa di AI tra i pazienti con patologia neoplastica e sottoposti a TMO, seguito da *Aspergillus flavus* ed *Aspergillus terreus* (4,10). Nei pazienti affetti da malattia granulomatosa cronica è segnalata un'elevata incidenza d'infezione polmonare da *Aspergillus nidulans* (11).

In uno studio del 2000, Zaoutis riportava un incremento di rischio di mortalità per AI di 3.8 volte per i pazienti sottoposti a TMO, di 4.7 volte nei casi di trapianto di organo solido, di 11 volte nei pazienti con leucemia ed, infine, di 14 volte nei pazienti affetti da tumore solido (7).

In uno studio più recente, lo stesso autore riporta un tasso di mortalità del 53% (73 su 139 casi) tra pazienti in trattamento antifungino per AI (10).

Il medesimo studio individua nel trattamento chirurgico un fattore protettivo di sopravvivenza, poiché il rischio di morte è ridotto del 70% nei pazienti sottoposti ad intervento (10).

I fattori di rischio per API sono riassunti nella tabella 2.

Tab. 2. Fattori rischio per Aspergillosi Invasiva Polmonare.
Neutropenia (conta assoluta di neutrofili ≤ 500 cellule/ μ L per ≥ 10 giorni) (2-4)
Uso prolungato di terapia corticosteroidica ad alte dosi (2-4)
Patologia onco-ematologia (massimo rischio nella leucemia) (3,4)
Trapianto (rischio massimo nel TMO e trapianto di polmone) (2)
Chemioterapia (3)
<i>Graft versus host disease</i> (3)
Immunodeficienza (es. Malattia Granulomatosa Cronica) (3)

DIAGNOSI

Le manifestazioni cliniche di API (tosse, febbre, espettorato purulento) sono spesso indistinguibili da qualunque altra forma di broncopolmonite batterica, comportando importanti difficoltà diagnostiche (2). L'infezione da *Aspergillus* può disseminarsi per via ematogena ad altri organi, più frequentemente a livello cerebrale, determinando la comparsa di convulsioni, infarto cerebrale, emorragia intracranica, meningite ed ascessi cerebrali. Meno frequente è il coinvolgimento di altri organi quali cute, reni, pleura, cuore, esofago e fegato (2).

La persistenza di un'infezione polmonare in corso di terapia antibiotica ad ampio spettro in presenza di alterazioni alla TC polmonare e di uno dei fattori di rischio per API è di per sé un'indicazione alla ricerca di *Aspergillus* di suoi *markers* specifici su siero e campioni respiratori (5). La difficoltà diagnostica dell'API risiede nell'assenza di elementi clinici, laboratoristici e radiologici patognomonicamente dell'infezione, oltre alla problematicità dell'isolamento culturale, che richiede procedure invasive e tempi lunghi.

Spesso nella pratica clinica la diagnosi di API è suggerita da una valutazione complessiva dei fattori di rischio e dei dati di laboratorio e/o radiologici.

La *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group* hanno definito tre differenti categorie diagnostiche di IFI: certa, probabile e possibile (12). Questa classificazione si basa su elementi istologici, radiologici e laboratoristici, oltre che su i fattori di rischio della popolazione in esame.

DIAGNOSI RADIOLOGICA

La radiografia del torace può mostrare noduli singoli o multipli, consolidazioni, *pattern* a vetro smerigliato, fino a delle vere e proprie cavitazioni.

Nei casi di diagnosi certa, la radiografia presenta una scarsa sensibilità rispetto alla tomografia computerizzata (TC) polmonare (30-40% *versus* 90%, rispettivamente).

L'uso routinario della TC polmonare ad alta risoluzione in corso di API permette una diagnosi precoce, con miglioramento dell'*outcome* (4).

Il quadro radiologico dell'API è strettamente dipendente dallo stato immunologico del paziente. Nei soggetti neutropenici con forma angio-invasiva, un segno diagnostico frequente alla TC è l'*halo sign*, un alone a vetro smerigliato che circonda un nodulo o una consolidazione polmonare (13). Tale nodulo coincide con la necrosi, indice di invasione dei funghi filamentosi nei vasi sanguigni e successiva trombosi; di conseguenza, l'alone circostante coincide con l'emorragia intra-alveolare. L'*halo sign* compare nella prima fase dell'infezione, in genere a 5 giorni dall'inizio della febbre, perdurando circa 5 giorni.

Un aumento di numero o dimensioni delle lesioni nei primi 7-10 giorni dall'inizio dell'infezione, anche in corso di adeguata terapia antifungina, non dovrebbe essere considerato come progressione di malattia, bensì come decorso naturale dell'evoluzione delle lesioni, che raggiungono dopo tale periodo una fase di *plateau*, per poi regredire (13).

Nella fase di risalita dei neutrofili, si assiste ad una modifica del quadro radiologico.

I neutrofili, mediante il rilascio di proteasi, riassorbono l'area necrotica; ciò determina un nuovo segno radiologico, detto *air crescent sign*, ovvero una mezza luna che progressivamente si sostituisce al nodulo.

Vi è sospetto di inefficacia terapeutica se, dopo 2-3 settimane di trattamento, non si assiste alla riduzione del numero o delle dimensioni delle lesioni o alla comparsa dell'*air crescent sign* (13). Più autori riportano che in età pediatrica entrambi i segni (*air crescent sign* e *halo sign*) sono poco frequenti e più spesso si riscontrano noduli polmonari aspecifici (10,13).

La TC polmonare nell'API assume un ruolo importante anche nella valutazione dell'efficacia terapeutica e della prognosi. L'inizio della terapia antifungina sulla base dell'*halo sign*, si associa ad una migliore risposta clinica ed a un aumento della sopravvivenza, mentre la grandezza o il numero iniziale delle lesioni polmonari non risulta predittivo dell'*outcome* (13).

D'altra parte, l'assenza di cavitazione e la mancata riduzione in numero e grandezza delle lesioni dopo 2 settimane di trattamento sono segni suggestivi di fallimento terapeutico (13).

Indicatori di reinfezione sono, invece, la ricomparsa dell'*halo sign* o di nuove lesioni a 2 settimane dall'inizio del trattamento (13). L'*halo sign* e l'*air crescent sign* non sono segni patognomici d'infezione polmonare da *aspergillus*, in quanto possono essere presenti anche in infezioni polmonari causate da altri funghi filamentosi, micobatteri, *Staphylococcus aureus*, *Nocardia* e gram-negativi (13).

DIAGNOSI MICROBIOLOGICA

Il *gold standard* per la diagnosi di AI rimane l'identificazione diretta dell'*Aspergillus* con esame microscopico e colturale su campioni biologici prelevati dal sito di infezione o su biopsia tissutale (2,3). L'*Aspergillus* presenta una buona crescita su terreno di coltura e la conferma colturale permette di differenziare tra le altre forme di funghi filamentosi, come *Fusariosis* e *Scedosporiasis*. L'esame colturale richiede non solo tempi lunghi, tanto da condizionare l'inizio della terapia, ma anche procedure semi-invasive [lavaggio bronco-alveolare (BAL)] o invasive (biopsia), di difficile esecuzione in età pediatrica (3).

L'esecuzione di emocolture in caso di AI può avere una scarsa utilità, in quanto persino in corso di infezione disseminata possono risultare negative (14).

False negatività si riscontrano inoltre in pazienti sottoposti a terapia antifungina (14).

L'assenza di colture positive o la negatività della ricerca diretta, non escludono la diagnosi di AI, soprattutto nei pazienti immunodepressi (2, 14).

Un vantaggio dell'isolamento diretto del fungo è la valutazione della suscettibilità agli antifungini e il riscontro di eventuali resistenze emergenti (5, 14).

L'interpretazione di *Aspergillus* isolato su espettorato dipende dallo stato immunologico del paziente. Mentre nei pazienti immunocompetenti coincide con uno stato di colonizzazione, nei pazienti immunodepressi acquisisce un valore altamente predittivo di infezione invasiva (2).

Nei casi in cui la ricerca e l'isolamento diretto del patogeno non siano possibili, un ausilio diagnostico è dato dalla ricerca del galattomannano, antigene dell'*Aspergillus*, su siero o BAL (3). Il galattomannano è un polisaccaride della parete cellulare che viene rilasciato durante la fase di replicazione ed identificato in laboratorio mediante tecnica di immunoistochimica.

Il monitoraggio del galattomannano è di ausilio anche durante la fase terapeutica, poiché una sua riduzione coincide con una ridotta replicazione fungina (2, 5).

Tra gli studi condotti in età pediatrica, prevalentemente in pazienti onco-ematologici o sottoposti a TMO, la sensibilità e specificità del galattomannano su siero risultano essere del 76% e 86% rispettivamente, sovrapponibili a quelle riportate in età adulta (73% e 90% rispettivamente) (4). Anche se il *cut-off* diagnostico ottimale del galattomannano non è ben definito, nei bambini la soglia di 0,5 (indice di densità ottica) viene considerata come risultato positivo (4).

Falsi positivi si possono verificare:

- nel caso di un'infezione da un fungo diverso dall'*Aspergillus*, come l'*Histoplasma spp* ed il *Penicillium marneffi*;
- in concomitanza di somministrazione endovena di prodotti derivanti dai funghi, come antibiotici beta-lattamici;
- in corso di infusione di emoderivati.

Falsi negativi sono possibili anche in corso di terapia con posaconazolo o voriconazolo, che ostacolano la liberazione, del galattomannano (4).

L'uso combinato del dosaggio del galattomannano su siero e della TC polmonare permette una diagnosi precoce di API e l'inizio tempestivo della terapia antifungina (14).

La ricerca del galattomannano su BAL è una metodica validata nell'adulto, mentre non lo è ancora in età pediatrica. Da uno studio condotto su 59 bambini immunodepressi, è emersa una correlazione significativa tra il galattomannano su BAL e la diagnosi di API, con sensibilità e specificità del 78% e 100% rispettivamente nei casi di API probabile/certa (14, 15).

La ricerca del galattomannano sul BAL è, inoltre, un prezioso strumento diagnostico nei pazienti non neutropenici (5).

La ricerca del Beta-D-glucano, antigene di parete fungina, è inclusa tra i criteri diagnostici dell'EORTC/MSG, sebbene vi siano poche evidenze scientifiche in età pediatrica (4).

La *Polimerase chain reaction* (PCR) eseguita su sangue, siero o BAL è un ulteriore strumento per la ricerca di *Aspergillus*. I dati di letteratura nell'adulto mostrano che la PCR su BAL ha una sensibilità e specificità del 67-100% e 55-95% rispettivamente, mentre su campioni di siero presenta sensibilità del 100% e specificità del 65%.

La mancanza di studi standardizzati in età pediatrica induce a considerare l'esecuzione della PCR su sangue, siero o BAL priva di raccomandazioni (4).

PROFILASSI PRIMARIA E SECONDARIA

Considerata l'elevata mortalità associata all'API, la profilassi è percepita come un'importante approccio terapeutico (16).

In età pediatrica il farmaco di prima scelta è il posaconazolo (15).

La composizione per os è caratterizzata da una buona biodisponibilità, che aumenta se assunto con cibi grassi; l'assorbimento non è inoltre modificato da variazioni dell'acidità gastrica.

Un vantaggio del posaconazolo è rappresentato dall'azione ad ampio spettro verso le principali specie di *Aspergillus* e *Candida* (17).

L'itraconazolo, sebbene efficace, risente di un'eventuale variazione del pH gastrico, non possiede un buon assorbimento sistemico e presenta numerose interazioni con altri farmaci, rendendone difficile l'impiego (16,17).

Nella quarta edizione dell'*European Conference on Infections in Leukaemia* (ECIL-4) si riporta una raccomandazione A-II per l'utilizzo di profilassi (la cui scelta del farmaco deve basarsi sul target del precedente isolato) per tutta la durata della fase neutropenica o di immunosoppressione.

Altri dati di letteratura mettono invece in discussione l'efficacia della profilassi, dando maggiore enfasi, nei pazienti a rischio, alla ricerca dei segni d'infezione, dei *markers* di laboratorio e dei segni radiologici, favorendo una terapia precoce e un *outcome* migliore (16).

Il rischio di recidiva di un'infezione fungina invasiva è del 30-50% (4).

Da studi condotti sull'adulto, farmaci quali voriconazolo, itraconazolo, caspofungina ed amfotericina B liposomiale riducono la recidiva nel paziente che ha risposto con successo alla terapia iniziale. In età pediatrica, studi limitati indicano che pazienti sottoposti a terapia con amfotericina B liposomiale seguita da voriconazolo, durante e dopo il TMO, hanno un rischio di recidiva minore (4).

TERAPIA EMPIRICA

Le linee guida pediatriche raccomandano l'inizio di una terapia antifungina empirica nei pazienti ad alto rischio con febbre ricorrente o persistente per più di 96 ore dall'inizio di una terapia antibiotica ad ampio spettro. Per il trattamento dell'API sono disponibili tre classi di agenti antifungini: gli azoli (voriconazolo, posaconazolo, itraconazolo), l'amfotericina B e le echinocandine. Dai *trial* condotti in età pediatrica, risulta come l'amfotericina B liposomiale (1-3 mg/kg/die) sia superiore all'amfotericina deossicolato (1 mg/kg/die) in termini di efficacia e nefrotossicità, mentre la caspofungina (50 mg/m²/die) presenta la stessa efficacia dell'amfotericina B liposomiale (3 mg/kg/die) ma migliore tolleranza (3, 4).

La terapia empirica antifungina dovrebbe essere considerata nei pazienti persistentemente febbrili con una patologia a basso rischio se sono presenti grave neutropenia e danno mucosale severo. Non ci sono dati riguardo la terapia empirica per pazienti che assumono già una profilassi antifungina; risulta ragionevole in tali situazioni cambiare la classe rispetto a quella usata in precedenza (4).

TERAPIA MIRATA

I principi fondamentali del trattamento dell'API includono (4):

- tempestivo inizio della terapia antifungina;
- controllo dei fattori di rischio;
- riduzione della terapia immunosoppressiva;
- utilizzo di *colony-stimulating factors* se vi è neutropenia;
- interruzione della terapia steroidea;
- eventuale intervento chirurgico.

La durata ottimale della terapia non è definita. Molto dipende dai tempi di risoluzione dei segni e sintomi suggestivi dell'infezione e dalla ripresa della condizione d'immunodepressione sottostante (4). Farmaci raccomandati per il trattamento iniziale dell'API sono:

- voriconazolo (solo per pazienti di età >2 anni) associato a monitoraggio farmacologico (raccomandazione A-I);
- amfotericina B liposomiale (B-I);
- amfotericina B in complessi lipidici (B-II).

L'*Infectious Diseases Society of America* e l'ECIL-4 raccomandano l'utilizzo orale o endovenoso del voriconazolo per adulti e bambini con API, preferendo la somministrazione endovena per i casi severi.

I dati attualmente disponibili non suggeriscono alcuna superiorità nell'utilizzo di una duplice terapia.

Nei pazienti che assumono già una profilassi antifungina è consigliato uno *switch* di classe. Ulteriori opzioni approvate in età pediatrica sono la caspo-fungina e l'amfotericina B in complessi lipidici (4). Pochissimi sono gli studi in merito alla terapia combinata come trattamento di salvataggio e riguardano associazioni tra voriconazolo o amfotericina B ed echinocandine, al momento senza raccomandazioni precise (4).

La terapia mirata è riassunta nella tabella 3.

Tab. 3. Terapia mirata dell'Aspergillosi invasiva (4).

Voriconazolo	Bambini di età tra i 2 ed i 12 anni o tra i 12 ed i 14 anni con peso <50 Kg: 8mg/kg (giorno 1, 9 mg/kg) due volte al giorno endovena o 9 mg/kg due volte al giorno per os. Bambini di età ≥15 anni o tra i 12 ed i 14 anni con peso ≥50 Kg: 4 mg/kg (giorno 1, 6 mg/kg) due volte al giorno o 200 mg due volte al giorno, con TDM (A-I)
Amfotericina B liposomiale	3 mg/kg al giorno endovena in singola dose (B-I)
Amfotericina B in complesso lipidico	5 mg/kg al giorno endovena in singola dose (B-II)
Terapia antifungina combinata	Echinocandine più polieni o triazoli (C-III)

BIBLIOGRAFIA

- (1) Warris A. *The biology of pulmonary aspergillus infections*. J Infection 2014; 69:36-41.
- (2) Kousha M, Tadi R, Soubani AO. *Pulmonary aspergillosis: a clinical review*. Eur Respir Rev 2011; 20:156-174.
- (3) Frange P, Bougnoux ME, Lanternier F, et al. *An update on pediatric invasive aspergillosis*. MedMal Infect 2015; 45: 189-198.
- (4) Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, et al. *Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation*. Lancet Oncol 2014; 15: 327-340.
- (5) Bassetti M, Righi E, De Pascale G, et al. *How to manage aspergillosis in non-neutropenic*. Crit Care 2014; 18: 458.
- (6) Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. *Prospective Surveillance for Invasive Fungal Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, 2001–2006: Overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET)*. Clin Infect Dis 2010; 50: 1091-1100.
- (7) Zaoutis TE, Heydon K, Chu JH, et al. *Epidemiology, Outcomes, and Costs of Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Children in the United States, 2000*. Pediatrics 2006; 117: 711.
- (8) Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al. *Invasive Fungal Infections among Organ Transplant Recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET)*. Clin Infect Dis 2010; 50: 1101-1111.
- (9) Castagnola E, Cesaro S, Giacchino M, et al. *Fungal Infections in Children With Cancer*. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 634-639.

- (10) Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, et al. *Pediatric Invasive Aspergillosis: A Multicenter Retrospective Analysis of 139 Contemporary Cases*. Pediatrics 2008; 121: 1286.
- (11) Henriët SVS, Verweij PE, Warris A. *Aspergillus nidulans and Chronic Granulomatous Disease: A Unique Host–Pathogen Interaction*. Infect Dis J 2012; 206: 1128-1137.
- (12) Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. *Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus*. Clin Infect Dis 2002; 34: 7-14.
- (13) Toma P, Bertaina A, Castagnola E, et al. *Fungal infections of the lung in children*. Pediatr Radiol 2016; 46: 1856-1865.
- (14) Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. *Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis 2008; 46: 327-360.
- (15) Desai R, Ross LA, Hoffman JA. *The Role of Bronchoalveolar Lavage Galactomannan in the Diagnosis of Pediatric Invasive Aspergillosis*. Pediatr Infect Dis J 2009; 28: 283-286.
- (16) De Pauw BE, Peter Donnelly JP. *Prophylaxis and Aspergillosis — Has the Principle Been Proven?* New Engl J Med 2007; 356: 409-411.
- (17) Nagappan V, Deresinski S. *Posaconazole: A Broad-Spectrum Triazole Antifungal Agent*. Clin Infect Dis 2007; 45: 1610-1617.