

## Diagnosi e terapia della febbre nel paziente neutropenico

### Lucio Patoia

Medicina Interna e Scienze Oncologiche,  
Azienda Ospedaliera di Perugia e  
Ce.R.P.E.A. – Umbria (Centro Regionale  
per la Promozione dell'Efficacia e dell'Appropriatezza  
in sanità della Regione Umbria), Perugia

La febbre in un paziente neutropenico deve essere considerata un'emergenza medica, in quanto espressione di un possibile processo infettivo sottostante. In effetti, circa il 50% dei pazienti neutropenici febbrili ha un'infezione sottostante e circa il 20% dei pazienti febbrili con meno di 100 neutrofil/mm<sup>3</sup> ha una sepsi<sup>1</sup>. La mortalità è variabile a seconda del tipo di tumore (neoplasie solide 5% circa, neoplasie ematologiche fino all'11%), della presenza di sepsi da Gram negativi (18%) o da Gram positivi (5%), dell'indice prognostico secondo il Multinational Association for Supportive Care (MASCC score) (3% se MASCC score >21, 36% se MASCC score <15), ed è maggiore nei pazienti anziani<sup>2</sup>.

### Definizione di febbre e suoi equivalenti

Nel paziente neutropenico si definisce come febbre una singola registrazione di temperatura orale  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ - $38,5^{\circ}\text{C}$  o una temperatura >38 per almeno 1-2 ore<sup>1-3</sup>. A differenza della prassi italiana, la temperatura andrebbe misurata oralmente (o per via rettale e in questo caso va aggiunto uno 0,6°C in più; tuttavia nel neutropenico tale modalità va sconsigliata per il pericolo di colonizzazioni o infezioni). La linea guida 2010 dell'Infectious Diseases Society of America (IDSA) sconsiglia la misurazione ascellare perché potrebbe non rappresentare in misura accurata la temperatura corporea<sup>4</sup>. La temperatura orale può dare valori falsamente elevati in caso di mucosite del cavo orale. L'uso di farmaci antipiretici o di steroidi può mascherare in tutto o in parte la febbre e, nei pazienti di età avanzata, può verificarsi un'infezione in assenza di febbre; alternativamente un'infezione può manifestarsi solo con ipotermia (<35°C), ipotensione, deterioramento clinico, o con la loro presenza combinata.

### Definizione di neutropenia

Per neutropenia si intende un valore assoluto di neutrofilo inferiore a 500/mm<sup>3</sup> o una situazione in cui è prevedibile che in breve tempo (48 ore) il valore assoluto dei neutrofilo scenda al di sotto dei 500/mm<sup>3</sup><sup>2,4</sup>. Va notato tuttavia che nella linea guida ASCO<sup>3</sup> per neutropenia si intende un valore di neutrofilo <1000/mm<sup>3</sup>. Un'ulteriore distinzione riguarda il valore di neutrofilo <100/mm<sup>3</sup>, che definisce la "neutropenia profonda", un fattore di rischio importante<sup>3</sup>.

### La valutazione del paziente con neutropenia febbrile

La valutazione di un paziente con neutropenia febbrile, pur seguendo gli stessi passaggi necessari a valutare qualsiasi tipologia di pazienti (anamnesi, esame obiettivo, accertamenti diagnostici), presenta alcune peculiarità.

### L'esame clinico del paziente neutropenico febbrile

La neutropenia può spesso comportare la scarsa rappresentazione o addirittura l'assenza di qualsiasi segno/sintomo di infiammazione e quindi la febbre (o l'ipotermia, il deterioramento clinico, l'ipotensione) può essere l'unica spia di un'infezione. È pertanto indispensabile in questi pazienti eseguire un esame clinico sistematico dei vari organi ed apparati, indipendentemente dai sintomi/segni eventualmente presenti (tabella I).

### La categoria di rischio

Va sempre valutata, in quanto il rischio di sviluppare complicazioni gravi condiziona la prognosi e di conseguenza la terapia. Il MASCC scoring index (tabella II) è lo strumento più utilizzato e appropriatamente validato negli adulti<sup>5</sup>; va notato come nel MASCC score non sia considerata la durata della neutropenia, giacché nell'analisi multivariata non è risultata una covariata indipendente. Tuttavia, sia l'esperienza clinica studi clinici controllati sui fattori di rischio in questi pazienti hanno evidenziato che uno o più dei seguenti criteri condizionano la presenza di un rischio elevato<sup>4,6</sup>:

- neutropenia ( $\leq 100/\text{mmc}$  secondo le linee guida IDSA<sup>3</sup> e ASCO<sup>4</sup>, <500/mm<sup>3</sup> secondo altri). A questo proposito: non ci sono studi che abbiano definito in maniera chiara eventuali differenze di rischio tra questi 2 valori di neutrofilo e quindi ai fini pratici è conveniente considerare una neutropenia <500/mm<sup>3</sup> per un tempo superiore o prevedibilmente superiore a 7 giorni come un fattore di rischio elevato);
- condizioni di instabilità emodinamica;
- infiltrati polmonari di nuova insorgenza, o ipossiemia, o malattie polmonari croniche;
- mucosite orale o gastrointestinale grave, o sintomi gastrointestinali gravi di recente insorgenza (diarrea, vomito, dolori addominali);
- alterazioni neurologiche o psichiche di nuova insorgenza;
- sospetta/accertata infezione del catetere venoso centrale – CVC (specie del tunnel);
- leucosi acuta non in remissione completa o altra neoplasia in progressione dopo più di 2 cicli di chemioterapia;
- uso di alemtuzumab nei 2 mesi precedenti;

**Tabella I. Accertamenti diagnostici.**

Valutazione clinica del paziente neutropenico con febbre
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamnesi accurata con particolare riferimento a tipo di neoplasia, stadio, chemio/radioterapia precedente</li> <li>Parametri vitali (PA, polso, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, Sat. O<sub>2</sub>)</li> <li>Esame obiettivo sistematico di: addome, organi ipocondriaci, torace, cuore, esame neurologico, cute, sede di inserzione CVC o di cateteri venosi periferici, tasca del port-a cat, mucosa orale, arcate dentarie, faringe, seni paranasali, zona perianale, mucosa genitale e anale.</li> </ul>
Esami diagnostici
<ul style="list-style-type: none"> <li>Almeno 2 set di emocolture prelevati in tempi diversi. Un set è costituito da un prelievo da vena periferica e un prelievo da ogni via del CVC se presente. Se non è presente un CVC sono necessari almeno 2 set da 2 venipunture separate. Ogni prelievo di sangue va suddiviso in una bottiglia di coltura per germi aerobi e in una per germi anaerobi, seguendo le procedure del locale laboratorio di microbiologia. In caso di persistenza della febbre nei giorni successivi, vanno prelevati altri due set al giorno per altri due giorni. Se la febbre scompare e poi ricompare va prelevato un set in occasione del picco febbrile.</li> <li>VES, emocromo con formula, funzionalità renale ed epatica, elettroliti, quadro emostatico.</li> <li>Esami culturali guidati dalla clinica: esame urine e urinocoltura (sospetta infezione vie urinarie), ricerca della tossina del <i>Clostridium difficile</i> nelle feci (diarrea; scarso valore ha l'esame culturale per batteri patogeni e la ricerca dei parassiti); liquor (sospetta meningite), aspirazione o biopsia di lesioni cutanee per Gram ed esame colturale; escreato e/o BAL (sintomi/segni respiratori o reperti radiografici toracici patologici); tampone nasale e faringeo per ricerca virus respiratori (influenza, parainfluenza, adenovirus, virus respiratorio sinciziale, <i>metapneumovirus uman</i>) (in caso di sintomi simil-influenzali).</li> <li>Radiografia del torace; (HRTC: vedi testo).</li> </ul>
Accertamenti non consigliati
<ul style="list-style-type: none"> <li>Proteina C reattiva, Procalcitonina, IL-6, IL-8, septifast (vedi testo)</li> </ul>

- insufficienza epatica (transaminasi >5 volte i valori normali) o renale (clearance della creatinina <30 ml/min). Secondo altri esperti la valutazione della categoria di rischio può essere semplificata considerando come<sup>5</sup>:
  - *basso rischio*: pazienti in cui ci si attende un valore di neutrofili <500/mmc per ≤7giorni e senza comorbidità rilevanti o insufficienza renale o epatica significative;
  - *alto rischio*: pazienti in cui ci si attende un valore di neutrofili <500/mmc per >7giorni, oppure pazienti neutropenici con febbre e comorbidità rilevanti o insufficienza renale o epatica significative, indipendentemente dalla durata della neutropenia.
 Pertanto la definizione di categoria ad alto rischio può essere fatta se ricorre un punteggio MASCC score <21 o uno degli altri criteri sopra riportati<sup>3</sup>.

**Tabella II. MASCC Scoring System per identificare pazienti neoplastici e con neutropenia febbrile a basso rischio di complicazioni mediche.**

Caratteristiche	Punteggio
• Non sintomi secondari alla neutropenia febbrile o sintomi di grado lieve*	5
• Non ipotensione (pressione arteriosa sistolica > 90mmHg)	5
• Non malattia polmonare cronica ostruttiva**	4
• Neoplasia solida o ematologica ma non precedente infezione fungina#	4
• Non disidratazione di grado tale da richiedere fluidi endovena	3
• Sintomi secondari alla neutropenia febbrile di grado moderato*	3
• Paziente a domicilio	3
• Età <60 anni	
Lo score massimo è 26; uno score ≥21 indica un basso rischio.	
* La gravità dovrebbe essere valutata sulla base della scala seguente: <ul style="list-style-type: none"> <li>– non sintomi o sintomi lievi (punteggio 5);</li> <li>– sintomi moderati (punteggio 3);</li> <li>– sintomi gravi o paziente moribondo (punteggio 0);</li> <li>– lo score di 3 e lo score di 5 non sono cumulativi.</li> </ul>	
**Per malattia polmonare cronica ostruttiva si intende una bronchite cronica riacutizzata, l'enfisema, un valore ridotto del volume espiratorio forzato, o la necessità di ossigenoterapia e/o di steroidi, e/o di broncodilatatori alla presentazione della neutropenia febbrile.	
# Per infezione fungina pregressa si intende una infezione fungina documentata o un trattamento antifungino empirico per una infezione fungina sospetta.	

Tradotta da Flowers et al<sup>3</sup>.

### Accertamenti diagnostici (tabella I)

L'esecuzione della radiografia (Rx) del torace viene da alcuni consigliata di routine<sup>2</sup>, da altri solo nei pazienti con segni/sintomi respiratori<sup>4,7</sup>, mentre da altri si consiglia l'Rx nei pazienti a basso rischio e la TC torace ad alta risoluzione (HRTC) in quelli ad alto rischio<sup>8</sup>. Tali raccomandazioni sono basate sul parere degli esperti/studi descrittivi e quindi opinabili. Vista la possibile assenza di segni/sintomi il nostro consiglio è di eseguire routinariamente un Rx torace, riservando l'esecuzione di un HRTC in tempi rapidi in caso di Rx positiva, o di comparsa di sintomi/segni respiratori o di mancata risposta alla terapia empirica dopo 72-96 ore. Infatti l'uso dell'HRTC si è dimostrato in grado di accelerare la diagnosi di localizzazione infettiva polmonare rispetto alla Rx, ma senza determinare un vantaggio prognostico. I dati finora disponibili non autorizzano l'utilizzo routinario della determinazione della procalcitonina nella neutropenia febbrile<sup>9,10</sup>, né quello del septifast (test molecolare in PCR real time multiplex per la rilevazione rapida di batteri e funghi nel sangue); per di più i risultati del septifast si hanno dopo alcune ore, men-

tre in caso di neutropenia febbrile è necessario l'inizio più rapido possibile del trattamento empirico ed inoltre, in caso di documentazione di batteriemia, è necessaria l'esecuzione di un antibiogramma per guidare la terapia antibiotica, cosa che non può essere fatta con il septifast.

### La terapia del paziente neutropenico con febbre

Al momento attuale, in assenza di dati di letteratura adeguati, tutti i pazienti neutropenici febbrili debbono essere ricoverati<sup>2,4</sup>. Dopo la valutazione clinico-strumentale e la definizione della classe di rischio va iniziata prima possibile una terapia antibiotica empirica, che ha lo scopo di coprire i patogeni più frequentemente in causa e più virulenti che, in presenza di neutropenia, possono causare in tempi rapidi gravi complicanze e morte. La scelta del tipo di terapia è basata sulla classe di rischio del paziente, sui sintomi/segni di localizzazione infettiva, sui dati epidemiologici locali o individuali del paziente con particolare riguardo alla eventuale colonizzazione da batteri resistenti. Per motivi di sintesi l'approccio terapeutico viene presentato esclusivamente sotto forma di algoritmi, derivati dalle linee guida indicate in bibliografia e relativi ai pazienti a basso rischio ed ai pazienti ad alto rischio (figure 1 e 2, rispettivamente).

Di seguito vengono evidenziati solo alcuni aspetti.

### Approccio terapeutico al paziente a basso rischio (figura 1)

Dopo la valutazione iniziale, i pazienti a basso rischio, purché non precedentemente sottoposti a profilassi antibatterica con chinoloni, possono essere trattati con una combinazione empirica di flurochinoloni (ciprofloxacina o levofloxacina) e amoxicillina-acido clavulanico (o clindamicina nei pazienti allergici alle penicilline). In alternativa può essere utilizzata una terapia per via endovenosa con gli stessi farmaci dei pazienti ad alto rischio. Questi stessi schemi per via endovenosa vanno utilizzati nei pazienti precedentemente sottoposti a profilassi con chinoloni e nei pazienti con mucosite orale o gastroenterica grave.

### Approccio terapeutico al paziente ad alto rischio (figura 2)

La monoterapia antibiotica empirica con un agente anti-*P. aeruginosa* e altri batteri Gram negativi pericolosi è altrettanto efficace della sua combinazione con un aminoglicoside e, almeno per il beta-lattamico, è meno tossica<sup>4,11</sup>. Nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio con batteriemia/polmonite da Gram negativi o neutropenia profonda è preferibile invece sfruttare l'attività battericida e l'effetto sinergico tra anello beta-lattamico ed aminoglicosidi<sup>2</sup>. In base ad alcuni studi il ceftazidime ha evidenziato una attività ridotta verso i batteri Gram negativi e scarsa verso molti Gram positivi (ad es. streptococchi) che lo renderebbe non indicato per la terapia empirica. Vancomicina o Teicoplanina vanno utilizzate empiricamente solo in situazioni particolari (tuttavia sempre se c'è il sospetto di infezione correlata al catetere venoso centrale) per il rischio di insorgenza di ceppi resistenti di *Enterococcus spp* e *S.*

*aureus* ed il farmaco iniziato in via empirica va sospeso se le emocolture risultano negative per germi sensibili<sup>4</sup>. Linezolid, quinupristin-dalfopristin, daptomicina, tigeciclina e televancina non vanno utilizzati in terapia empirica.

Dopo l'inizio della terapia empirica, il tempo mediano di sfebbramento è di 5 giorni nel paziente oncoematologico o con trapianto di midollo e 2 giorni nel paziente con neoplasia solida; quindi è solo dopo un tempo adeguato che può essere fatta la valutazione dell'efficacia del trattamento antibiotico<sup>11-14</sup>.

Nei pazienti ad alto rischio con febbre persistente dopo 4-7 giorni di terapia antibiotica empirica va effettuata la ricerca di infezioni fungine e iniziata terapia antifungina empirica. Nei pazienti a basso rischio invece non è indicato l'uso di empirico di un antifungino, in quanto il rischio di infezioni invasive è basso.

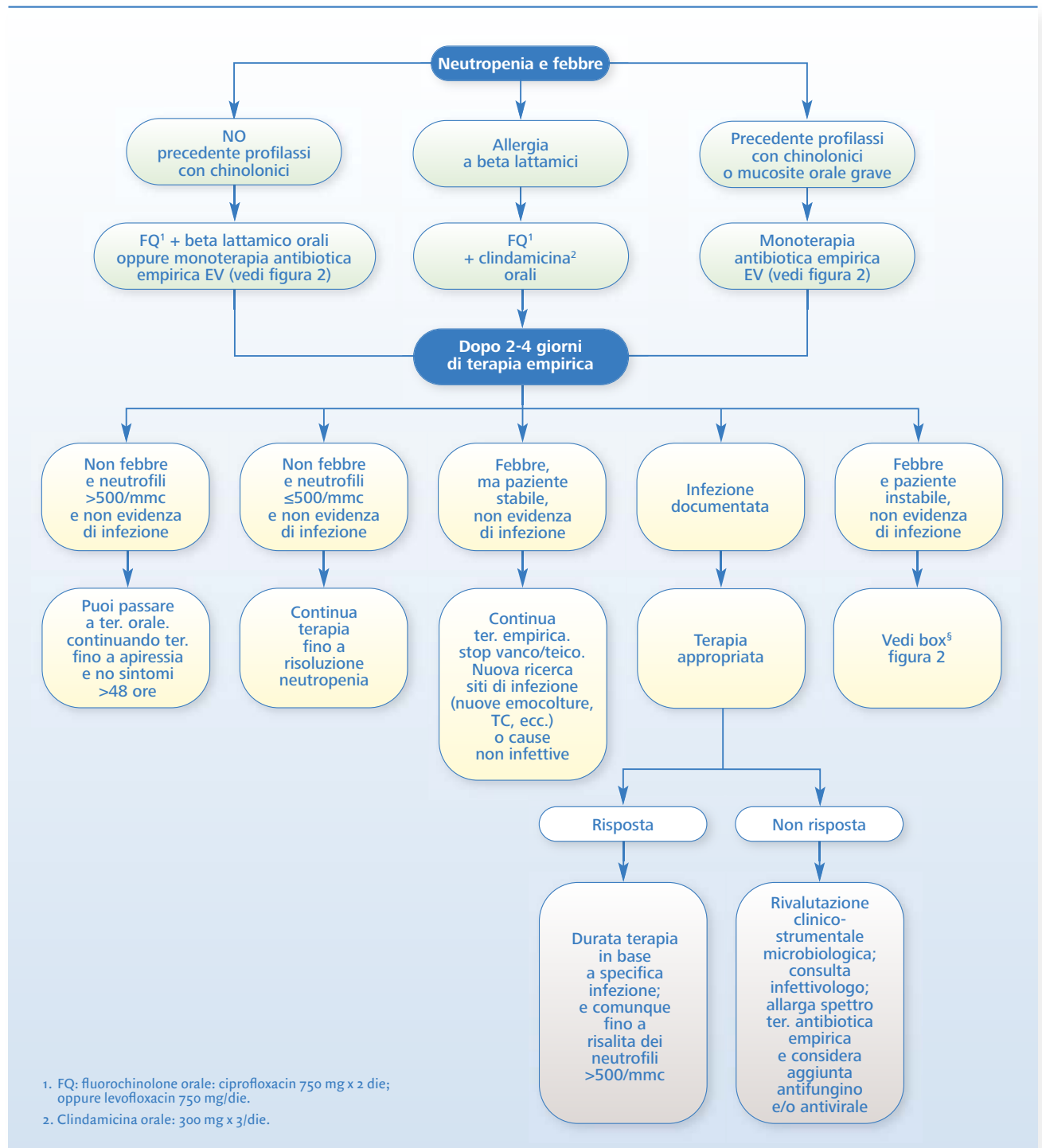
L'uso di fattori di crescita ematopoietici in aggiunta alla terapia antibiotica non è indicato nel trattamento della febbre nel paziente neutropenico. Gli studi pubblicati hanno evidenziato riduzioni statisticamente significative ma poco rilevanti dal punto di vista clinico nella durata della neutropenia, della febbre e del tempo di ospedalizzazione e nessun vantaggio dal punto di vista della sopravvivenza<sup>15-17</sup>.

### Aspetti peculiari della gestione delle infezioni correlate al catetere venoso centrale

Per sepsi correlata al CVC si intende una batteriemia o una fungemia in un paziente con emocoltura da CVC positivizzata più di 2 ore prima dell'emocoltura da sangue periferico, purché le emocolture siano state prelevate contemporaneamente e siano positive per lo stesso microrganismo (identica tipizzazione), antibiogramma e MIC.

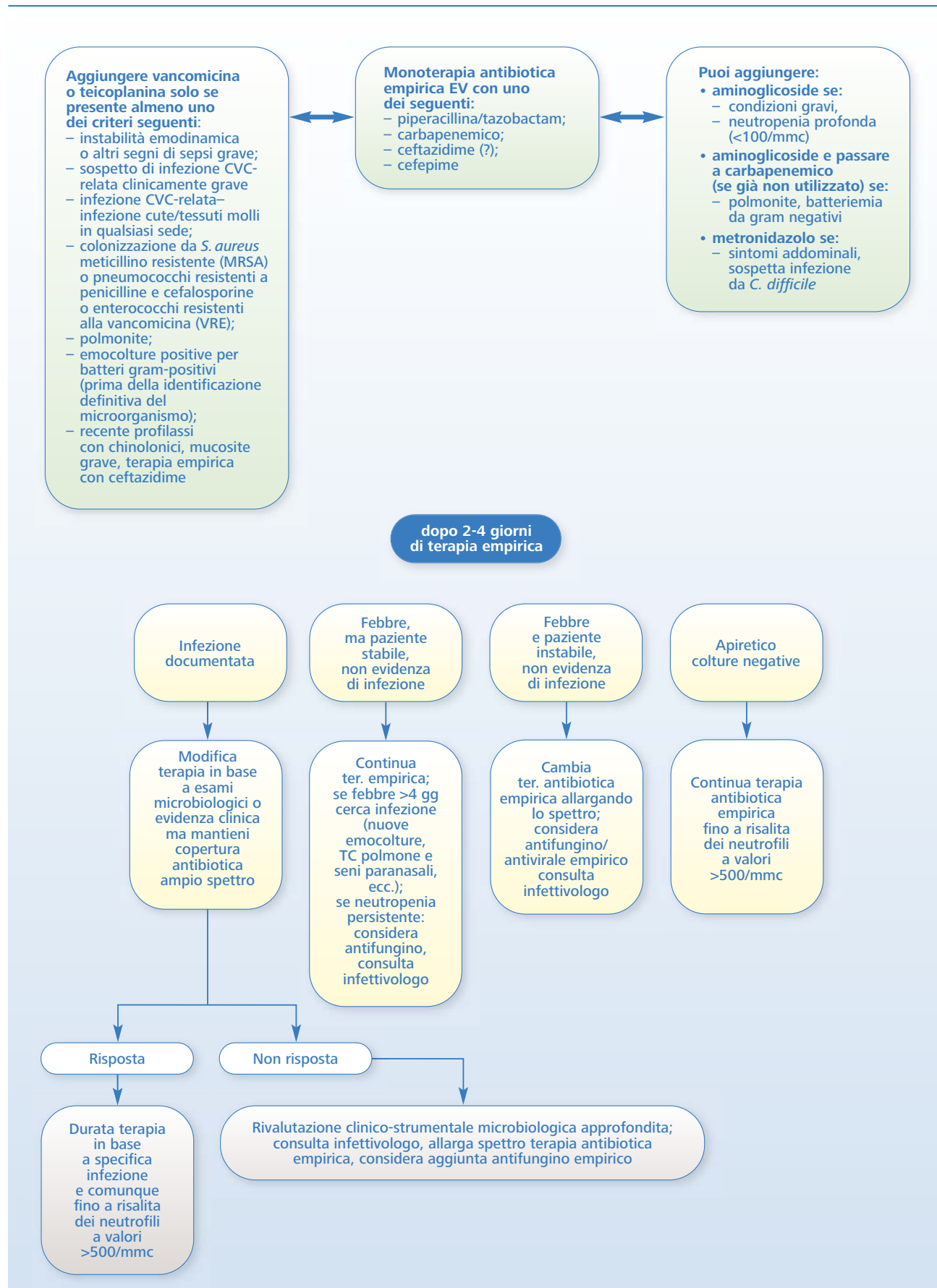
Oltre alla terapia antibiotica empirica per via endovenosa (che va somministrata tramite il CVC, ruotando le vie in caso di CVC a lume multiplo) deve essere valutato se il CVC va rimosso. La rimozione del CVC è sempre indicata in caso di segni di infezione del tunnel o del port o se il quadro clinico è grave (ipotensione, insufficienza multiorgano), o in peggioramento, o se è stata documentata una sepsi complicata (da endocardite, osteomielite o trombosi settica del CVC), o in caso di batteriemia/fungemia persistenti dopo  $\geq 72$  ore di terapia antibiotica appropriata, o nei casi di sepsi da *S. aureus*, o da funghi o da micobatteri, anche se tale sepsi è non complicata. Un CVC a breve permanenza può invece essere lasciato in sede in caso di sepsi non complicata da stafilococchi coagulasi-negativi, trattando il paziente con una terapia antibiotica sia sistemica che di instillazione (*lock therapy*). Nel caso di CVC a lunga permanenza (tunnellizzato o port sottocutaneo) che è più difficile da rimuovere e da sostituire può essere tentato il salvataggio del presidio nel caso di sepsi non complicata da stafilococchi coagulasi negativi, da batteri Gram negativi, da *Enterococcus spp*, utilizzando anche in questi casi sia una terapia antibiotica sistemica che una *lock therapy*. Per una trattazione più approfondita della diagnosi e del trattamento delle infezioni correlate al CVC si rimanda alla linea guida IDSA 2009<sup>18</sup>. •

**Figura 1. Approccio terapeutico al paziente neutropenico con febbre a basso rischio.**



Modificata, adattata e tradotta in italiano da de Naurois et al<sup>1</sup>.

Figura 2. Approccio terapeutico al paziente neutropenico con febbre ad alto rischio



Modificata, adattata e tradotta in italiano da Freifeld et al<sup>1</sup>.

## Bibliografia

1. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.
2. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v252-v256.
3. Flowers C, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31: 794-810.
4. Freifeld AJ, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *CID* 2011; 52: e56-e93.
5. Klasterky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index. A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038-51.
6. Bow E, Marr KA, Thorner AN. Risk assessment of adults with chemotherapy-induced neutropenia. In: *UpToDate* 2013, Wolters Kluwer Health, Philadelphia, PA.
7. Wingard JR, Marr KA, Thorner AR. Diagnostic approach to the adult presenting with neutropenic fever. In: *UpToDate* 2013, Wolters Kluwer Health, Philadelphia, PA.
8. Bow E, Marr KA, Thorner AR. Treatment and prevention of neutropenic fever syndromes in adult cancer patients at low risk for complications. In: *UpToDate* 2013, Wolters Kluwer Health, Philadelphia, PA.
9. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34: 1996.
10. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 210.
11. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, et al. Beta-lactam versus betalactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD003038.
12. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2006; 43:447-59.
13. Cometta A, Kern WV, De Bock R, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 382-9.
14. Gil L, Styczynski J, Komarnicki M. Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: risk factors analysis and outcome. *Infection* 2007; 35: 421-7.
15. Maher DW, Lieschke GJ, Green M, et al. Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. A double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 121: 492-501.
16. Vellenga E, Uyl-de Groot CA, de Wit R, et al. Randomized placebo controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 619-27.
17. Garcia-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:31-8.
18. Mermel LA, AllonM, Bouza E, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2009; 49: 1-45.