



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE
SCUOLA DI MEDICINA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE

**Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e
Chirurgia**

Tesi di Laurea

**IL RUOLO DEL BAL NELLE SCELTE TERAPEUTICHE
ANTIMICROBICHE IN PAZIENTI EMATOLOGICI
CON INFILTRATI POLMONARI**

Relatore:

Prof. Mattia BELLAN

Correlatore:

Dott. Filippo Patrucco



Firmato digitalmente da Mattia Bellan
Data: 04.03.2024 11:37:57 CET
Organizzazione: UNIVERSITA' DEGLI
STUDI DEL PIEMONTE
ORIENTALE/01943490027

Candidato:

Davide MARTINOTTI

Matricola 20010557

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

INTRODUZIONE	2
Patologie onco-ematologiche	2
Leucemie	2
Linfomi	4
Gammopatie Monoclonali, MGUS e Mieloma Multiplo	6
Il paziente ematologico	7
Complicanze infettive e terapia antimicrobica	10
Infezioni batteriche comuni e terapia	10
Infezioni virali	13
Infezioni fungine	16
Infezioni delle basse vie respiratorie (LRTI)	17
Infiltrati polmonari: aspetto TC	18
BAL	20
Scopo dello studio	22
MATERIALI E METODI	22
Disegno dello studio	22
Analisi statistica	24
RISULTATI	25
Popolazione	25
Tempistiche BAL	29
Isolamenti	31
Sopravvivenza	35
DISCUSSIONE	40
BIBLIOGRAFIA	48

INTRODUZIONE

Patologie onco-ematologiche

L'onco-ematologia è quella branca dell'ematologia che si occupa della diagnosi e del trattamento delle neoplasie ematologiche. Nella normale pratica clinica le principali neoplasie ematologiche si dividono in: Leucemie, Linfomi (di Hodgkin e non-Hodgkin), Gammopatie monoclonali e Mieloma Multiplo.¹

Leucemie

Le leucemie sono un gruppo eterogeneo di disordini delle cellule staminali emopoietiche che perdono la capacità di differenziare normalmente e di rispondere ai fattori regolatori della proliferazione, a causa di alterazioni genetiche ed epigenetiche.² Il nome deriva dalle parole greche leukos e aimas, cioè bianco e sangue: letteralmente quindi “sangue bianco”. Ciò è da riferirsi alla enorme quantità di leucociti presenti nel sangue del paziente, che esitano in un consistente “buffy coat” visibile nel campione di sangue periferico dopo centrifugazione.^{3,4}

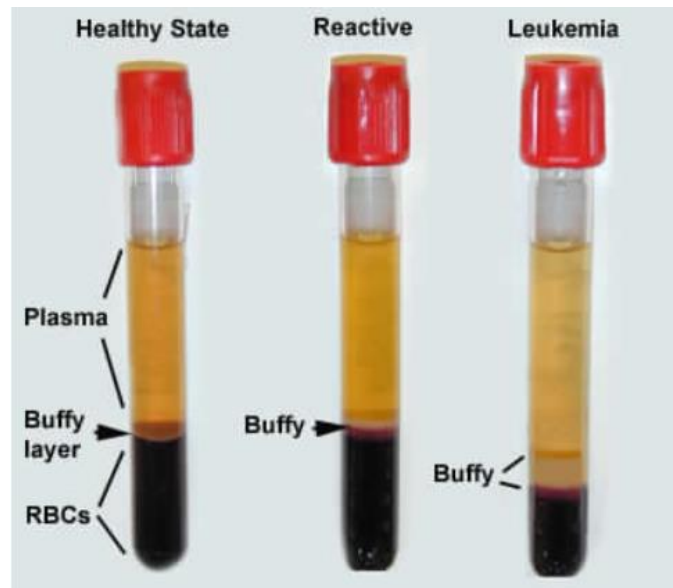


Figura 1. Confronto di tre provette con campioni ematici dopo centrifugazione: il primo è un campione normale; il secondo rappresenta uno stato infettivo, in cui fisiologicamente i globuli bianchi aumentano di numero; il terzo rappresenta uno stato di malattia leucemica. Alla base vi sono i globuli rossi (RBC, red blood cells), quindi il buffy coat e al di sopra il plasma.

Per distinguere il tipo di progressione della malattia si indicano le forme acute ad andamento repentino e prognosi peggiore dalle forme croniche caratterizzate da una maggiore indolenza. Al fine di identificare i progenitori delle cellule tumorali si utilizza il termine “mieloide” (dal greco myelos, osso) per suggerire la provenienza dal midollo osseo; “linfoide” invece riguarda cellule provenienti dalla omonima linea di maturazione.⁴ Le cellule leucemiche possono essere elementi maturi (come nella Leucemia linfatica cronica - LLC), precursori immaturi di varie linee (come nelle leucemie acute) o essere presenti entrambi (come nella Leucemia mieloide cronica - LMC)^{3,5} La trasformazione neoplastica delle cellule staminali emopoietiche conduce, attraverso un meccanismo a più step di accumulo mutazionale, all’alterazione dell’omeostasi ematopoietica, del processo proliferativo e maturativo, dei meccanismi di apoptosi e delle interazioni col microambiente. Questo insieme di condizioni esita nell’accumulo di cellule tumorali (blasti) nel sangue midollare prima e periferico poi. L’infiltrazione massiva del sangue midollare rende inoltre insufficiente il midollo stesso nelle sue normali funzioni emopoietiche, producendo una condizione definita pancitopenia.³⁻⁵ La classificazione attuale si basa sulle caratteristiche della cellula staminale interessata dalla trasformazione neoplastica, dunque sui marcatori morfologici, immunofenotipici linea specifici (mieloidi o linfoidi), citogenetici e molecolari che denotano le diverse filiere emopoietiche. Si considerano dunque due principali gruppi: le leucemie mieloidi e le leucemie linfoidi. In rari casi i blasti coesprimono entrambe le tipologie di marcatori, oppure coesistono entrambe le popolazioni: in questo caso si definiscono “a fenotipo misto”. Quando invece i blasti non esprimono alcun marcatore, vengono classificate come “indifferenziate”.²

In questi pazienti esiste un maggior rischio infettivo, soprattutto da parte di batteri e funghi, aumentato non solo dalla condizione di neutropenia, ma anche dall’azione immunosoppressiva della terapia antileucemica. Le infezioni sono causa di elevata mortalità e morbilità e possono riguardare diversi distretti: dal cavo orale all’orofaringe, all’apparato respiratorio fino ad assumere caratteristiche di infezioni sistemiche, la più frequente delle quali è la batteriemia.^{4,6}

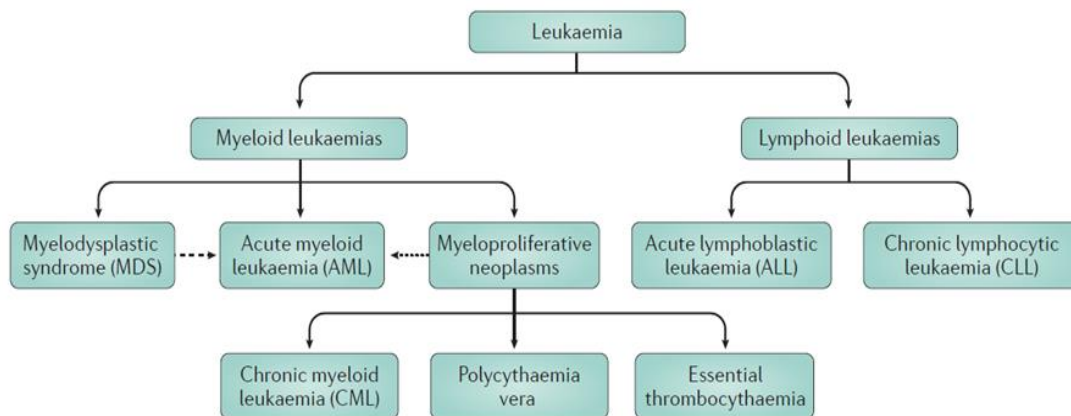


Figura 2. Visione schematica dei principali tipi di leucemia. La leucemia mieloide acuta può sia insorgere de novo, sia essere preceduta da una fase di sindrome mielodisplastica, tuttavia non accade sempre (linea tratteggiata). Alcune neoplasie mieloproliferative possono, raramente, trasformarsi in leucemia mieloide acuta (linea punteggiata). Da Juliusson G. et al., 2016.³

Linfomi

I linfomi sono un gruppo di tumori che derivano dalla trasformazione neoplastica delle cellule risidenti nei tessuti linfatici (linfonodi e milza) oppure, in minor numero, all'interno del midollo osseo o in altri organi non emopoietici.^{2,7} Generalmente la divisione è dicotomica con i Linfomi non-Hodgkin (LNH), che rappresentano circa il 90%, e i Linfomi di Hodgkin (LH), circa il 10%; tuttavia la classificazione delle neoplasie linfoidi è stata un processo lungo e laborioso, che si è evoluto in parallelo allo sviluppo di sempre nuove tecnologie che

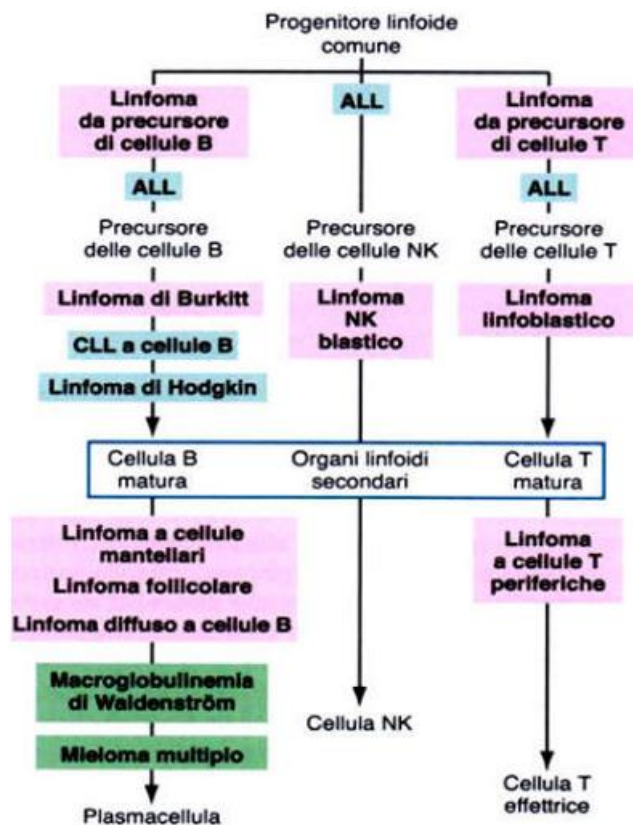


Figura 3. Visione schematica d'insieme dei principali tipi di linfomi e dello stadio maturativo della cellula a cui sono associati.

hanno permesso di ampliare le conoscenze di genetica e immunologia. Infatti, è solo

con la classificazione del 2001, proposta dalla WHO, che si è raggiunto il consenso globale e la creazione di un riferimento comune; le successive edizioni sono state ampliate con nuove informazioni e conoscenze ottenute grazie a studi di next generation sequencing, includendo profili epigenetici, pannelli di mutazioni ricorrenti e nuovi geni di fusione.^{8,9} Nella più recente versione del 2022 sono inseriti più di 80 tipi di linfomi che sono divisi in tre grandi categorie: linfomi a cellule B (circa l'80%), neoplasie a cellule T ed NK (circa il 10%) e Linfomi di Hodgkin (circa il 10%).⁸ Lo sviluppo di tali patologie è quasi certamente legato all'imponente processo di riarrangiamento subito dai recettori per l'antigene dei linfociti B e T: infatti essi vanno incontro a complesse modificazioni genetiche, al fine di realizzare un repertorio di riconoscimento antigenico che sia il più vasto possibile. Questo processo comprende due tappe: l'ipermutazione somatica e lo switch isotipico. Entrambe provocano la rottura del DNA portando ad una fisiologica e transitoria instabilità del genoma, che a sua volta favorisce la comparsa di mutazioni. Tali alterazioni possono coinvolgere tanto i geni legati alle immunoglobuline, quanto quelli legati alla sopravvivenza cellulare, l'apoptosi o la proliferazione, favorendo un'espressione continua ed aberrante. La maggior parte dei linfomi è di origine B e ciò è spiegabile in quanto le catene delle immunoglobuline (che costituiscono il B-cell receptor) sono in continuo riarrangiamento durante tutta la vita.^{2,9,10} Il profilo di espressione genica di ciascun linfoma può essere considerato la controparte neoplastica di uno stadio maturativo della fisiologica differenziazione linfocitaria.¹¹ Tuttavia, a causa di alcune eccezioni non può essere considerato uno dei soli parametri di classificazione. Inoltre, la dicotomia che esiste tra linfomi e leucemie, in alcuni casi risulta virtuale, in quanto le differenze sono evidenti solo nelle manifestazioni delle due entità: un esempio si ha considerando la Leucemia Linfatica Cronica (LLC) ed il Linfoma Linfocitico (LL), in cui la differenza sostanziale è la maggior presenza di blasti linfoidi nel torrente circolatorio nella LLC, mentre nel LL li si trova prevalentemente negli organi linfoidi. Infine, non si può escludere la tendenza di alcune forme di linfoma (Follicolare o Mantellare) a "leucemizzare" ossia ad aumentare la quota dei blasti nella circolazione ematica oltre una certa soglia.² Anche in questo caso, vi sono forme di linfomi aggressivi e forme più indolenti (alto e basso grado), molte delle quali (fatte alcune

esclusioni) sono LNH; è tuttavia possibile il passaggio dalla forma indolente a quella aggressiva.⁹

I pazienti con linfoma sono vulnerabili alle infezioni per via della patologia stessa, correlata ad intrinseche anomalie nell'immunità cellulo-mediata; tuttavia, anche la chemioterapia gioca un ruolo importante, in quanto fortemente immunosoppressiva.^{12,13}

Gammopatie Monoclonali, MGUS e Mieloma Multiplo

La gammopatia monoclonale (GM) è un dato laboratoristico evidenziato da un caratteristico “picco” all'elettroforesi delle proteine sieriche, presente più spesso nella popolazione anziana.¹⁴

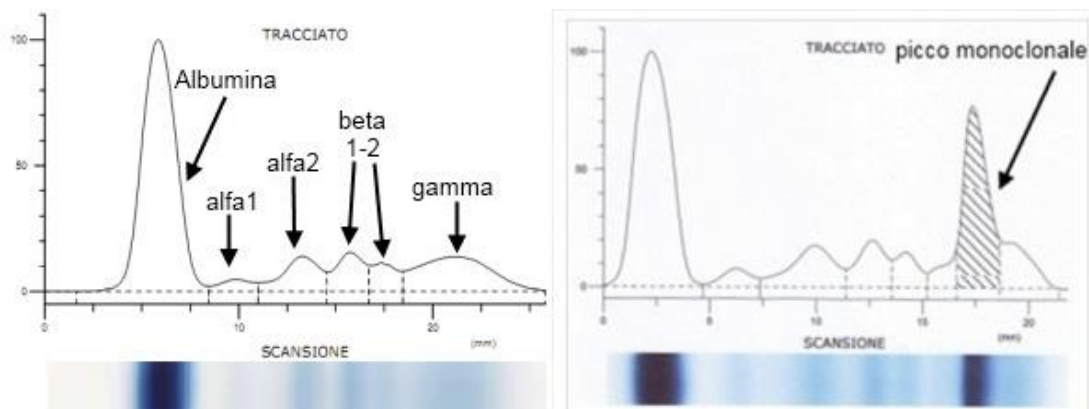


Figura 4. Tracciato di elettroforesi delle proteine sieriche normale a confronto con un tracciato presentante un picco monoclonale in zona gamma.

Quando si parla di MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) si intende un disordine linfoproliferativo in cui un clone di plasmacellule produce una componente monoclonale (CM), costituita da una immunoglobulina qualunque (ma che sia dello stesso idiotipo e isotipo) o dalla sola componente leggera (k o lambda).^{4,15} Le varie tipologie di MGUS sono dunque categorizzate in base alla CM: non-IgM (cioè IgG o IgA), IgM e *light chain*. Ogni sottotipo è caratterizzato da differenti stadi intermedi di progressione pre-maligna, il più avanzato dei quali è definito “smoldering” (SMM) ed ha una probabilità del 10% ogni anno di evolvere a Mieloma Multiplo; le altre forme di MGUS ne hanno invece solo l'1%.¹⁶ Clinicamente una MGUS è caratterizzata da una CM sierica <30% (spesso stabile nel tempo),

un'infiltrazione del midollo osseo (MO) <10% e dall'assenza della sintomatologia CRAB (Ipercalcemia, insufficienza renale, anemia, lesioni ossee).¹⁷

Il Mieloma Multiplo (MM) deriva dalla trasformazione maligna di una plasmacellula "long life" ed è sostenuto da una modificazione del microambiente del MO che promuove la neoangiogenesi, la proliferazione incontrollata e l'immunomodulazione. È caratterizzato dalla sintomatologia sistemica CRAB, da una elevata CM sierica e da un infiltrato midollare di plasmacellule >10%.^{4,18}

Il rischio infettivo nei pazienti con MGUS e MM è molto elevato, soprattutto nei primi tre mesi successivi alla diagnosi. Le infezioni comunque rimangono un importante fattore determinante la mortalità e la morbilità, in quanto i pazienti affetti da MM sono pronti alla colonizzazione da parte di ogni tipo di agente patogeno. Le condizioni predisponenti sono molteplici: l'alterazione dell'immunità umorale (ipogammaglobulinemia, aumento del catabolismo delle Ig e alterazioni del sistema del complemento), l'alterazione di quella cellulare (leucopenia e deficit dei linfociti T), l'immunosoppressione indotta dalla terapia, le complicanze renali e l'invasione del MO da parte della componente neoplastica.^{4,19,20}

Il paziente ematologico

I pazienti trattati per neoplasie ematologiche, come detto, possiedono una maggiore suscettibilità ed un rischio aumentato di contrarre infezioni gravi conseguentemente alla loro condizione di immunosoppressione.²¹ Sono infatti fattori di predisposizione: la disfunzione dell'immunità cellulo-mediata, la neutropenia (dovuta tanto alla malattia quanto alla chemioterapia), l'ipogammaglobulinemia, il danno iatrogeno alle mucose ed il frequente uso di cateteri venosi centrali.²² Le linee guida del 2013 della Società Americana di Malattie Infettive (Rubin et al. 2014)²³ hanno incluso, nella definizione di paziente immunocompromesso, soggetti rientranti nelle seguenti categorie:

- Affetti da immunodepressione multifattoriale;
- In chemioterapia antitumorale;
- sottoposti a trapianto di organo da meno di due mesi;
- infezione da HIV con una conta linfocitaria T-CD4+ inferiore a 200 cellule/mm³;

- in corso di trattamento con steroidi con una dose maggiore di 20mg/die;
- uso di immunomodulatori, come bloccanti del TNF-alpha o Rituximab.

Inoltre, nella pratica clinica, le persone con neoplasie ematologiche, quelle neutropeniche e coloro i quali assumo corticosteroidi a basso dosaggio sono comunque considerati immunocompromessi.²⁴

Tra le condizioni più frequenti che affliggono questa popolazione di pazienti prevalgono le sindromi neutropeniche con sepsi e shock settico, in funzione dell'effetto mielosoppressivo e citotossico delle chemioterapie somministrate.²⁵ I farmaci antitumorali comportano, infatti, tanto una riduzione delle cellule progenitrici a crescita rapida quanto un'inibizione della proliferazione dei precursori mieloidi: questo effetto è dose-dipendente ed è condizionato dalla continua somministrazione del farmaco. In certi altri casi quest'ultimo si comporta come aptene, determinando una sindrome da consumo su base immunitaria.²⁶ Tanto dipende anche dal tipo di chemioterapico impiegato, dal momento che alcuni trattamenti sono più mielotossici rispetto ad altri: ad esempio le terapie per tumori solidi causano neutropenie più brevi rispetto a quelle per le neoplasie ematologiche.²⁶ In ultima analisi, il trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) costituisce il gold-standard per il trattamento di molte neoplasie ematologiche, in particolare il MM, i linfomi maligni e la leucemia mieloide acuta. È stimato che circa il 90% dei pazienti sviluppi un'infezione, a causa della fase transitoria di aplasia midollare, precedente al trapianto.^{4,27,28}

La neutropenia consiste nella riduzione del numero circolante dei granulociti neutrofilo, identificabile con una conta assoluta di neutrofilo (ANC) inferiore a 1500/ μ L (microlitro). Una forma più grave appare invece con valori pari o inferiori a 500/ μ L oppure meno di 1000/ μ L, ma con una previsione di diminuzione nelle successive 48 ore.²⁹⁻³² Le conseguenze dipendono in larga misura, ma non esclusivamente, dalla sua severità: una ANC compresa tra 1000 e 1500/ μ L non compromette ancora le difese dell'ospite, ma tende a porre l'attenzione sulla possibile ingravescenza; una ANC compresa tra 500 e 1000/ μ L potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di infezioni, soprattutto in caso di altre disfunzioni del sistema immunitario; una ANC compresa tra 200 e 500/ μ L è certamente associata ad un forte aumento del rischio di contrarre infezioni nella maggior parte dei casi; infine, una ANC pari o inferiore a 200/ μ L

(definita anche “agranulocitosi”) determina un alto rischio di contrarre severe infezioni potenzialmente mortali, da parte di microorganismi opportunisti.^{32,33}

		<i>Grado di neutropenia</i>		
		1	2	3
<i>ANC</i>		1500 – 1000/ μ L	1000 – 500/ μ L	< 500/ μ L
<i>Possibile evento</i>		Possibili infezioni	FN	Shock settico, morte

Tabella 1. Differenti gradi di neutropenia, con relative conseguenze in cui può incorrere il paziente. Adattato da Nirenberg A. et al., 2006²⁹

La neutropenia cronica invece è definita come una ANC inferiore a 1500/ μ L per oltre tre mesi.³² Il periodo maggiormente a rischio per sviluppare la neutropenia inizia circa dieci giorni dopo l’ultima somministrazione della chemioterapia e si protrae per circa cinque giorni. In questo lasso di tempo si potrà verificare il “nadir” dei neutrofili (cioè, il momento in cui il loro livello è più basso), mentre il recupero dei valori normali si osserva generalmente nei cinque giorni successivi ad esso.²⁶

Durante la chemioterapia, in particolare nella fase di neutropenia, l’insorgenza di febbre è molto frequente: si stima infatti che l’80% di pazienti con neoplasie ematologiche la svilupperanno in almeno un ciclo.³⁴

Come per la neutropenia, la definizione di febbre non è universalmente condivisa. La temperatura corporea normale (37° C) è stata identificata da Carl Wunderlich nel 1868. La Società Americana di Malattie Infettive (IDSA) definisce la febbre come una condizione in cui la temperatura orale sia maggiore o uguale a 38.3°C in una singola misurazione, oppure una situazione in cui la temperatura corporea rimanga uguale o superiore a 38°C per almeno un’ora.^{31,35}

La neutropenia febbrile (FN) è definibile come l’unione delle due situazioni sopra descritte. È una complicanza frequente nei pazienti trattati per neoplasie ematologiche ed è considerata una vera e propria emergenza medica per l’aumento di morbilità e mortalità che determina: la mortalità media infatti risulta essere del 14,3%.^{36,37} Il tempestivo inizio di una terapia antibiotica empirica, a prescindere dal riscontro di batteriemia, è dunque mandatorio per evitare la progressione verso la sepsi.³⁸

Le preoccupazioni circa il rischio infettivo nei pazienti immunodepressi non sono rivolte esclusivamente verso i batteri, ma anche verso i virus: molte di queste infezioni sono cagionate da patogeni latenti che si riattivano nel corso della chemioterapia, approfittando della perdita dell'attività immunitaria, mentre una minor parte sono dovute a virus esogeni (ad esempio i virus respiratori).⁶ Uno dei fattori particolarmente predisponenti è legato alla inattività dell'immunità umorale e alla disfunzione linfocitaria, tipica di pazienti con linfoma, MM o che vengono sottoposti a trapianto di cellule staminali (HSCT).^{39,40}

Infine, anche i funghi occupano un ruolo di primo piano nell'insieme delle infezioni potenzialmente fatali nei pazienti ematologici; anche in questo caso sia la malattia di base, sia il trattamento chemioterapico ricevuto comportano i ben noti fattori di rischio che rendono questa coorte di pazienti particolarmente suscettibile ad infezioni fungine invasive: la neutropenia, la linfopenia, la disfunzione dei fagociti nonché il ridotto *performance status*.⁴¹

Complicanze infettive e terapia antimicrobica

Infezioni batteriche comuni e terapia

Nei pazienti con FN, la batteriemia è l'infezione più comunemente riscontrata; tuttavia, una larga parte degli eventi febbrili rimane classificata come febbre di origine sconosciuta (FUO), dal momento che spesso non viene isolato nessun patogeno.⁴² Anche le polmoniti sono estremamente frequenti, con un rischio maggiore nei primi tre mesi dalla diagnosi ed una successiva tendenza ad una riduzione dell'incidenza, dovuta al miglioramento delle condizioni cliniche dato dall'efficacia della terapia e al conseguente recupero dell'immunità innata.⁴ La febbre spesso risulta l'unico sintomo associato all'infezione, questo a causa dell'assenza di una attiva immunità innata.⁴³ In caso di isolamenti positivi invece, lo spettro dei patogeni è decisamente ampio e comprende sia Gram+ che Gram-. Tra i Gram+ i più comuni sono: *Stafilococchi coagulasi negativi*; *S. Aureus*, compreso MRSA; *Enterococchi spp.*, compresi i ceppi resistenti alla Vancomicina; *S. Viridans*; *S. Pneumoniae*; *S. Pyogenes*. Tra i Gram- si ritrovano invece maggiormente: *P. Aeruginosa*; *Acinetobacter spp.*; *Stenotrophomonas Maltophilia*; Enterobatteriacee come *E. Coli* e *Klebsiella spp.*, a cui sono associate gravi sepsi ad elevata mortalità, oltre a profili di resistenza ESBL

(Extended Spectrum Beta-Lactamase) e KPC (K. Pneumoniae Carbapenemase producer) per la quale l'Italia è divenuta zona endemica.^{38,42,44}

I pazienti con MM hanno un profilo di rischio particolare a causa tanto dei bassi livelli di Ig circolanti quanto della disfunzione dei linfociti T. I ceppi batterici maggiormente coinvolti (con un rischio sette volte maggiore rispetto alla popolazione generale) sono i cosiddetti capsulati, cioè *N. Meningitidis*, *S. Pneumoniae* e *H. Influenzae*, ma anche *S. Aureus* ed *E. Coli*.^{13,40} Inoltre, si deve porre attenzione alle batteriemie a partenza dal catetere venoso centrale (CVC), un dispositivo di cui spesso sono dotati i pazienti in trattamento per neoplasie ematologiche, al fine di assumere la terapia, di eseguire prelievi ematici e, talvolta, di essere nutriti.⁴⁵ I CVC possono essere fonte di batteriemia soprattutto da germi Gram+, come *S. Aureus* e Streptococchi coagulasi negativi; da Gram-, come *E. Coli* e *P. Aeruginosa*; da funghi, come *Candida spp.* Il principale fattore di rischio, oltre alla neutropenia, risulta essere il tempo di permanenza del CVC.^{45,46}

Terapia profilattica

La profilassi antimicrobica può essere primaria, quando è volta ad evitare la prima infezione nel paziente, o secondaria quando impiegata per evitarne la reinfezione.⁶ Si sviluppa lungo due principali vie strategiche: quella ambientale e quella farmacologica. La prima richiede la fornitura dei trattamenti volti alla cura della patologia di base in contesti sicuri dal punto di vista microbiologico, come stanze a pressione positiva con filtri HEPA ad alta efficienza. La protezione ambientale, la disinfezione del reparto e dei condotti di aerazione, il lavaggio delle mani da parte del personale e la corretta igiene personale fanno anch'esse parte del corollario. La seconda, quella farmacologica, si fornisce ovviamente attraverso la somministrazione di antibiotici.^{4,6}

Le strategie di profilassi sono volte prevalentemente ad evitare l'insorgenza delle batteriemie da Gram-, in quanto associate ad una più elevata mortalità. In passato, la classe dei Fluorochinoloni (FQ) è stata fondamentale sia nella prevenzione, sia nella gestione delle infezioni nei pazienti neutropenici e non, fino a diventare la classe di antibiotici più prescritta tra il 1995 e il 2002.⁶ Questo però condusse all'inevitabile selezione di ceppi resistenti (soprattutto tra le Enterobacteriacee, in particolare *E.*

Coli). Ad oggi, la preoccupazione principale riguarda la riduzione dell'efficacia dei FQ, in quanto fortemente limitata se la prevalenza di ceppi resistenti nella comunità locale supera il 20%. Un timore aggiuntivo è che spesso tali profili di resistenza coprono anche altre classi di antibiotici, come i beta-lattamici.^{28,47}

L'uso in prevenzione primaria dei FQ è tutt'ora dibattuto in letteratura. Infatti, in un trial clinico (Bucaneve G. et al., 2005⁴⁸) e in un "warning" della European Medicines Agency (EMA, 2018⁴⁹), si è delineata una critica nei confronti della profilassi con FQ sia per l'assenza di beneficio in termini di sopravvivenza, sia per la tossicità direttamente legata a queste molecole, in particolare se usate per lunghi periodi.²⁸

Dall'altro lato, due ampie metanalisi non solo dissentono su tali evidenze, ma anzi suggeriscono l'efficacia dei FQ in termini di rischio infettivo e mortalità. La metanalisi di Gafter-Gvili et al. comprende 95 studi (Gafter-Gvili A. et al. 2007)⁵⁰ e dimostra che i FQ riducono l'incidenza di febbre, infezioni e mortalità legata ai processi infettivi.^{6,47} Successivamente, un'altra importante metanalisi (Gafter-Gvili A. et al. 2012)⁵¹ con un database di 13.579 pazienti presi da 109 trials, ha comparato differenti strategie di profilassi (tra cui FQ e Trimetoprim/Sulfametossazolo - TMP/SMX) contro placebo e contro nessuna terapia, confermando i dati già riscontrati. Inoltre, non ha evidenziato particolari differenze fra le due strategie terapeutiche.⁴²

Per quanto concerne il TMP/SMX, è un farmaco impiegato fin dagli anni '70 per via dell'ampio spettro d'azione, per il relativo basso costo e per la buona tollerabilità. Le sue indicazioni, all'inizio molteplici, si sono ridotte nel corso degli anni e oggi, trova uno dei principali impieghi nella profilassi antimicrobica per i pazienti immunodepressi. Agisce infatti contro alcuni dei batteri più frequentemente associati ad infezioni in questa coorte, come *P. Aeruginosa*, *M. Catarrhalis*, *E. Coli*, *S. Maltophilia*, *Nocardia spp.* e *A. Baumannii*; ha inoltre il vantaggio di fornire una copertura anche contro *P. Jirovecii*.⁵²

Terapia empirica

Si tratta di una strategia terapeutica differente dalla profilassi, in quanto è iniziata al momento in cui siano evidenti dei segni di infezione, quali febbre, sintomi respiratori (tosse, dispnea) e elevazione degli indici di flogosi. Devono essere considerati alcuni fattori quando viene scelta la terapia empirica nei pazienti con FN e questi includono: la severità della neutropenia, il possibile sito d'infezione, i segni e la sintomatologia

del paziente, l'epidemiologia locale, eventuali precedenti infezioni da agenti multiresistenti, i risultati delle colture batteriche, l'esistenza di patogeni nosocomiali specifici, un precedente trattamento antibiotico e la presenza di eventuali allergie o tossicità.^{21,37} In linea generale, qualora sia presente febbre, dopo un attento esame obiettivo, le emocolture (almeno due) rimangono la base del processo diagnostico e sono da eseguire prima della somministrazione della terapia antibiotica. Sull'escreato dovrebbero essere eseguiti la colorazione di Gram e la coltura batterica; tuttavia, il problema è che molti dei pazienti immunocompromessi non sono in grado di espettorare.^{28,53}

Basandosi sui dati epidemiologici locali, lo spettro del trattamento empirico dovrebbe essere ampio ed includere una copertura per MRSA, *S. Viridans* e *P. Aeruginosa* MDR; inoltre, sono molto numerosi i ceppi con alta resistenza ai FQ, per cui sono raccomandati i carbapenemi, la vancomicina e il linezolid.^{21,54}

Infezioni virali

I pazienti affetti da patologia oncoematologica presentano un rischio aumentato di contrarre infezioni virali delle basse vie respiratorie, rispetto a soggetti immunocompetenti, specialmente in caso di disfunzione dei linfociti T. In questi pazienti, anche virus acquisiti in comunità e normalmente dotati di scarsa virulenza causano infezioni spesso gravi e complesse.²¹ La maggior parte delle infezioni polmonari nei pazienti ematologici iniziano in maniera insidiosa, con sintomi aspecifici legati ad infezioni del tratto respiratorio superiore -Superior respiratory tract infections o SRTI- (spesso con combinazioni di più sintomi come tosse stizzosa, rinorrea, sinusite, febbre, cefalea, otite media, mialgie); alcune si presentano invece (con maggior gravità) come infezioni del tratto inferiore -Low respiratory tract infections o LRTI- con tachipnea, dispnea, ipossiemia ed infiltrati visibili agli esami radiologici.⁵⁵ Al contrario di quanto accade per i batteri, che predominano in caso di neutropenia, le infezioni virali sono più prevalenti in presenza di linfopenia e ipogammaglobulinemia.⁵⁶

Tra i patogeni più frequenti si annoverano *Influenza*, *Parainfluenza* (PiV), *Virus respiratorio sinciziale* (RSV), *Metapneumovirus* (hMPV) e *Adenovirus*. La variabilità stagionale dei virus respiratori in questi pazienti coincide con quella osservata in comunità, oppure talvolta risulta anticipata.^{21,57} In caso di infezione, nei pazienti

oncoematologici, questi patogeni causano LRTI con un'incidenza stimata fino al 50% e, dal 10% al 50%, la morte (Shah D. et al. 2012⁵⁸; Renaud C. et al. 2011⁵⁹).⁵⁵ Un'ulteriore preoccupazione riguarda le complicanze tardive delle LRTI da RSV, PiV e hMPV: in particolare le patologie ostruttive e la bronchiolite obliterante (Erard V. et al., 2005⁶⁰; Boeckh M. et al., 2008⁶¹).⁵⁵ Secondo Erard et al. (Erard V. et al. 2005⁶⁰), circa il 29% dei pazienti sottoposti a HSCT, sviluppa un decadimento della funzione respiratoria dopo un anno, come conseguenza di un'infezione da virus respiratori. In particolare, se l'infezione è causata da RSV o PiV, l'incidenza del decremento della funzione respiratoria risulta rispettivamente del 55% e dell'86%. I principali fattori che incidono sulla gravità del quadro sono l'età, l'abitudine al fumo, l'immunosoppressione e il trattamento mielosoppressivo.⁵⁵

Con l'introduzione di strumenti diagnostici basati su procedure di biologia molecolare (come la real-time polymerase chain reaction -rt-PCR) è stato possibile ampliare i risultati microbiologici in campioni derivanti, ad esempio, da lavaggio broncoalveolare (BAL). Questa procedura viene impiegata, tra l'altro, in pazienti immunocompromessi che presentano sintomi di LRTI e ha comportato una maggiore capacità di diagnosticare polmoniti in cui è presente una coinfezione, rispetto alle precedenti procedure microbiologiche.⁶²

Le coinfezioni possono essere virali oppure essere frutto di una sovrainfezione batterica o fungina: questa condizione può peggiorare drasticamente la prognosi.⁶² Una sovrainfezione batterica o fungina viene suggerita, per esempio, da una marcata ipossiemia o da un espettorato purulento. È pertanto di grande importanza la raccolta di campioni al fine di effettuare sia indagini molecolari, sia per isolare i patogeni coinvolti ed eseguire colture che valutino la loro sensibilità alla eventuale terapia.²¹

Le infezioni da *Cytomegalovirus* (CMV) sono una delle più grandi preoccupazioni, specialmente nei pazienti con immunosoppressione grave, nei quali l'incidenza è più alta, in particolare in caso di linfopenia e ipogammaglobulinemia. I linfociti T sono particolarmente importanti nel controllo del CMV, pertanto schemi di chemioterapia aggressivi e recanti deplezione di tali cellule, conducono ad un aumento sensibile di rischio infettivo da parte di questo patogeno.^{21,63} In assenza di un'adeguata profilassi antivirale, l'incidenza tra i pazienti con neoplasia ematologica, può raggiungere il 75% (Boeckh M. et al. 2004⁶⁴) e fino al 90% in chi viene sottoposto a HSCT terapeutico

(Ljungman P. et al. 2003⁶⁵).^{39,63} Oltre alla polmonite, CMV può causare gravi infezioni sistemiche come ad esempio nefrite, epatite ed encefalite; inoltre può esso stesso causare una disfunzione del midollo emopoietico.⁶³

La riattivazione degli *Herpes simplex virus* (HSV) dallo stadio di latenza è molto comune tra i pazienti immunosoppressi, specialmente durante la terapia mieloablattiva che precede l'HSCT o in corso di quella induttiva per la LMA; le infezioni possono colpire le mucose (producendo lesioni indistinguibili dalle mucositi chemio-indotte) oppure la cute, causando un aumento del rischio di disseminazione verso SNC o verso organi splancnici del 10%. Il coinvolgimento polmonare invece può comportare una mortalità vicina al 20%. Infine, in questi pazienti, le eruzioni cutanee caratteristiche di HSV o di altri Herpesviridae (come, per esempio, *Varicella Zoster* - VZV) si presentano spesso in modo anomalo rispetto a soggetti normalmente immunocompetenti.^{6,21}

La riattivazione di *Human Herpes Virus 6* (HHV-6) appare nel 50% dei pazienti sottoposti a HSCT (Quintela A. et al. 2016⁶⁶) tanto in maniera asintomatica, quanto sotto forma di grave infezione con insufficienza d'organo ed elevata mortalità.^{28,39,63}

Le infezioni da *Virus di Epstein-Barr* (EBV) possono presentarsi con febbre e sintomi tipici della Mononucleosi; tuttavia, l'infezione spesso si rivela molto più pericolosa e grave nei pazienti sottoposti a HSCT, soprattutto nel periodo successivo al trapianto ed in particolare in concomitanza di Graft Versus Host Disease (GVHD).^{6,39}

In tempi recenti, la pandemia da COVID-19 ha causato un significativo aumento della mortalità in tutto il mondo; in particolare è aumentata in maniera sproporzionata nei pazienti con una disfunzione del sistema immunitario, come i pazienti ematologici.⁵⁶

L'infezione può essere paucisintomatica o assumere aspetti molto gravi soprattutto in caso di coinvolgimento polmonare, sia come singola infezione sia come sovrainfezione. Un altro dato che concorre alla gravità di questa infezione è il rischio aumentato di eventi tromboembolici.^{21,56}

Pertanto, il monitoraggio della viremia di HHV-6, del CMV e di EBV è effettuato di routine, mediante rt-PCR, in particolare nei pazienti linfopenici e sottoposti a HSCT.³⁹ Invece, in caso di sintomi polmonari, è necessario indagare in primo luogo infezioni virali che colpiscono tipicamente il tratto respiratorio, tra cui SARS-CoV-2.²⁸

Terapia

Alcuni studi (McDonald et al. 2012⁶⁷; Kawamura et al., 2015⁶⁸; Van Laar et al. 2014⁶⁹) hanno dimostrato che la profilassi con Aciclovir o Valaciclovir è utile a prevenire e trattare le infezioni da *Herpes Simplex* (HSV) e da Varicella-Zoster (VZV).²⁸ La profilassi può avere una durata che va da sei mesi ad un anno a partire dall'inizio della chemioterapia. In ogni caso, andrebbe comunque proseguita fino a quando la conta dei linfociti T raggiunge valori maggiori di 200 cell/ μ l.^{28,56} Per quanto riguarda invece il trattamento di un'infezione da Herpesviridae, nei pazienti immunocompromessi, è differente dallo schema normale ed è rappresentato da Aciclovir per via endovenosa ad alti dosaggi.²¹ La profilassi contro HHV-6 ed EBV non è invece raccomandata di routine.²⁸

Infezioni fungine

Le infezioni da funghi sono molto aumentate a partire dagli anni 2000, in parte per l'incremento della capacità diagnostica e in parte per la crescita della quota di pazienti che ha potuto sottoporsi a trattamenti chemioterapici e a HSCT. Tuttavia, nonostante l'uso di nuovi farmaci antimicotici e di tecniche diagnostiche migliori (come la TC ad alta risoluzione, HRCT), continuano ad associarsi ad una elevata mortalità.⁴¹ Spesso non sono responsabili del primo accesso febbrile, ma vanno sospettate se l'elevazione della temperatura corporea dura da una settimana (o più) nonostante diverse linee antibiotiche.²¹

Candida spp. e *Aspergillus* spp. sono i più comuni agenti eziologici. *C. Albicans* è la causa più frequente di candidemia, seguita da *C. Glabrata* e *C. Tropicalis*. Si manifesta con febbre e, in alcuni casi, con noduli cutanei. Oltretutto, i pazienti con candidemia sono a rischio di coinvolgimento splenico ed epatico. Negli anni '80 questo patogeno era la principale causa di micosi invasiva, ma l'utilizzo del fluconazolo come profilassi ha ridotto la sua frequenza, mentre nel contempo è aumentata quella dell'aspergillosi invasiva. Questa grave infezione è dovuta a funghi filamentosi del genere *Aspergillus* e si presenta sotto forma di polmonite o sinusite, per via della colonizzazione che avviene principalmente tramite l'inalazione di spore. Nelle aspergillosi invasive il tasso di mortalità raggiunge, nei pazienti onco-ematologici, il 50% (Marr K. et al., 2002⁷⁰). Tuttavia, in questa particolare popolazione, andrebbero considerate anche altre specie endemiche di funghi quali *Fusarium* spp., *Histoplasma Capsulatum*, *Blastomyces Dermatidis* e *Coccidioides* spp.^{21,71}

Una particolare entità nosologica è rappresentata dalla polmonite da *Pneumocystis Jirovecii* (PCP): è una patologia potenzialmente fatale nei pazienti immunocompromessi, per la quale il TMP/SMX esercita un'azione profilattica molto efficace. Esso rappresenta infatti il farmaco di scelta poiché ha ridotto la mortalità per la PCP dell'83% (Green H. et al., 2011⁷²). Ha dimostrato inoltre di essere attivo anche nella prevenzione della Toxoplasmosi e Listeriosi.^{28,73} L'assunzione del farmaco deve durare per tutto il periodo di immunosoppressione causata dalla chemioterapia, o comunque fintanto che il numero di linfociti-T supera la soglia delle 200 cell/μl. La terapia profilattica, nei pazienti che hanno subito HSCT, può prolungarsi anche per oltre sei mesi dopo la procedura.^{28,73,74} La dose raccomandata nei pazienti adulti è 160/800 mg tutti i giorni o tre volte a settimana. Altri farmaci, come la Pentamidina, l'Atovaquone e il Dapsone sono considerati di seconda linea, quando TMP/SMX non è tollerato oppure è controindicato.⁷³

In generale, il trattamento empirico antifungino andrebbe iniziato successivamente ad un trattamento antibiotico ad ampio spettro di quattro o sette giorni e deve essere specialmente diretto contro *Candida* e *Aspergillus*. Nei pazienti senza evidenza radiologica di danno polmonare si sospetta principalmente *Candida*, per cui risulta indicato l'impiego di caspofungina. Quando invece sono presenti alla TC noduli polmonari, con "halo sign" (ossia un alone congestizio periferico rispetto alla lesione) il sospetto ricade su *Aspergillus*, per cui il trattamento elettivo è costituito dal voriconazolo.^{21,34} Esistono, infine, due test che possono aiutare nella diagnosi di infezioni fungine invasive: la quantificazione del galattomannano (costituente della barriera di *Aspergillus* spp.) e del beta-D-Glucano (costituente della barriera di *Candida* spp.) nel siero.⁵³ Infine, anche un esame più invasivo, come la broncoscopia con lavaggio broncoalveolare (BAL) dovrebbe essere eseguito il prima possibile, in quanto fornisce importanti informazioni di tipo istologico, citologico, colturale, antigenico e genetico.^{21,28}

Infezioni delle basse vie respiratorie (LRTI)

Le LRTI sono state identificate dalla WHO (World Health Organization) e dal Global Burden of Disease (GBD) come la quinta causa di morte in Europa e la sesta a livello globale, avendo causato circa 2,38 milioni di vittime nel 2016 (GBD 2016⁷⁵).^{76,77} Sono infatti fra le più comuni diagnosi sia nei pazienti ospedalizzati che in quelli

ambulatoriali e costituiscono uno dei maggiori impegni economici per il sistema sanitario.^{77,78} La polmonite ne è un esempio: si tratta un'infezione acuta del parenchima polmonare causata da svariati patogeni e caratterizzata da un essudato che può essere endoalveolare, peribronchiale o interstiziale. Si può classificare in diversi gruppi, per i quali esistono diversi profili di rischio e terapie. Per CAP (community acquired pneumonia) si intende una polmonite acquisita in comunità, cioè da pazienti immunocompetenti, che non sono stati ricoverati nei trenta giorni precedenti.⁷⁷ La mortalità della CAP in un contesto ambulatoriale è di circa il 5%; il valore aumenta in caso di necessità di ospedalizzazione (in cui la mortalità risulta essere del 15%) o di ricovero in un reparto di cure intensive (in questo caso raggiunge il 35%).⁷⁹ La HAP (hospital acquired pneumonia) è invece una polmonite insorta in seguito ad una ospedalizzazione avvenuta nelle 48 ore precedenti, che era assente al momento dell'ingresso. Quest'ultima può ulteriormente suddividersi in base al reparto o alle cure mediche a cui il paziente è affetto. Un'ulteriore tipologia è la polmonite nel paziente immunodepresso.^{77,80,81} La HAP è un'eventualità grave e frequente all'interno dei reparti ospedalieri: è infatti uno dei fattori maggiormente impattanti sulla mortalità dei pazienti ospedalizzati dal momento che spesso è causata da microorganismi multiresistenti.^{81,82} Secondo uno studio controllato (Micek S. et al., 2016⁸²), la mortalità ospedaliera dei pazienti con HAP era significativamente maggiore rispetto ai pazienti ospedalizzati per altra causa, cioè del 15,5%, con una probabilità di decesso di 8,4 volte superiore.⁸²

Secondo uno studio pubblicato su Lancet (Troeger C. et al., 2018⁷⁶), nel 2016 ci sono stati globalmente oltre 336.460.000 episodi di LRTI, che hanno causato la morte di oltre 2.300.000 persone, con una mortalità stimata di 45,5 decessi su 1000 casi. Sempre nello stesso anno, in Europa occidentale ci sono stati oltre 12 milioni di episodi, che hanno cagionato la morte di 138.945 persone, con un tasso di 28,7 decessi per ogni 1000 casi.⁷⁶

Infiltrati polmonari: aspetto TC

Nei pazienti trattati per neoplasie ematologiche ed in quelli sottoposti a HSCT, gli infiltrati polmonari sono molto comuni. Alcuni studi (Soubani A. et al. 1996⁸³; Lehrnbecher T. et al. 2004⁸⁴) ne suggeriscono un'incidenza compresa tra il 13% ed il

60%, che varia a seconda della malattia di base e del tipo trattamento.⁵³ La TC del torace ad alta risoluzione (HRCT) è il metodo migliore per effettuare la diagnosi differenziale degli infiltrati polmonari, in particolare per quanto riguarda le polmoniti batteriche, micotiche o fungine.⁸⁵ Essa infatti, se confrontata con l’Rx del torace, possiede una maggiore capacità di caratterizzazione delle differenti lesioni polmonari, un maggiore valore predittivo negativo (>85%), nonché la capacità di rilevare un addensamento con cinque giorni di anticipo.^{53,86} Normalmente si esegue nei pazienti che presentano febbre o sintomi respiratori persistenti, nonostante una terapia antibiotica iniziata tra le 72 e le 96 ore precedenti.²⁸ Le evidenze più frequenti alla HRCT sono gli addensamenti nodulari, il consolidamento, le opacità a vetro smerigliato (ground glass opacity, GGO) e il versamento pleurico. Questi però possono, non di rado, sovrapporsi e fornire delle immagini aspecifiche.⁸⁶ In particolare, i pazienti ematologici, per via della loro condizione di immunosoppressione e maggiore suscettibilità alle infezioni, possono essere un terreno fertile per le coinfezioni da parte di patogeni di diverso tipo: questa eventualità complica notevolmente il quadro radiologico e rende più difficile stabilirne l’eziologia.^{87,88} Lo stesso patogeno, inoltre, può presentarsi in maniera diversa rispetto ad un individuo non immunocompromesso e, non di rado, con pattern atipici.⁸⁹ Questa particolare tipologia di pazienti è sottoposta anche all’eventuale tossicità polmonare del trattamento chemioterapico e, in aggiunta, al coinvolgimento polmonare della neoplasia ematologica sottostante, o da parte di altri tumori. Queste caratteristiche sono il motivo per cui la diagnosi differenziale è una delle maggiori preoccupazioni per i curanti, poiché la diagnosi precoce è fondamentale al fine di avviare quanto prima un trattamento mirato.⁹⁰ Oltretutto, la TC del torace risulta utile nel guidare gli esami broncoscopici (come BAL, TBNA - trans bronchial needle aspiration e brushing) al fine di acquisire campioni mirati e caratterizzare meglio la lesione.⁸⁸

In conclusione, la TC del torace pur essendo un punto chiave del processo diagnostico-terapeutico del paziente ematologico con patologia polmonare, non sempre è in grado di fornire una diagnosi certa, che pertanto andrà confermata o smentita con esami più invasivi.⁸⁷

BAL

Da quando, nel 1927, la prima irrigazione polmonare venne eseguita mediante un broncoscopio rigido, la procedura del BAL è divenuta sempre più sicura e meglio tollerata. Durante gli anni '50 e '60 venne impiegato come strumento terapeutico per il versamento pleurico e per la disostruzione bronchiale; un passo avanti fondamentale è stato rappresentato dallo sviluppo del broncoscopio flessibile, nel 1966. Bisognerà aspettare però gli anni '80, perché il BAL sia reso uno strumento diagnostico utile a campionare direttamente il contenuto alveolare.^{91,92} L'idea alla base è che il fluido iniettato raggiunga l'area patologica di interesse, che l'aspirato sia rappresentativo dell'ambiente alveolare e che contenga soluti e cellule rilevanti alla comprensione della fisiopatologia del processo patologico sottostante.⁹³ La broncoscopia e il BAL vengono oggi generalmente eseguiti anche in regime ambulatoriale, sotto sedazione cosciente. Essa consiste nella somministrazione di benzodiazepine o propofol e di un anestetico topico in spray (ad esempio lidocaina) a livello delle alte vie aeree, mentre nella laringe e nel tratto respiratorio inferiore l'anestetico è inserito tramite il broncoscopio stesso, onde evitare tosse e aumentarne la tollerabilità. Una metanalisi (Hong K. et al., 2015⁹⁴) comprendente diversi trials randomizzati ha dimostrato che la sedazione ha aumentato l'accettabilità della procedura, ha ridotto la durata dell'intervento e ha influito positivamente sulla disponibilità dei pazienti a sottoporsi ad essa nuovamente.^{91,95} Il broncoscopio è condotto in profondità fino al segmento di interesse, incuneando la sonda fino a ad occludere il bronco. Viene iniettata della soluzione fisiologica in tre aliquote da 100 ml per un totale di 300 ml di cui deve essere aspirato almeno il 30% per ottenere un campionamento ottimale. Il fluido aspirato viene inserito in un contenitore sterile e inviato al laboratorio. Gli standard di sicurezza impongono, oltre alla sedazione cosciente e agli anestetici locali, il monitoraggio dei segni vitali, della respirazione e dell'ossimetria del paziente.^{91,93}

Diversi studi (Dunagan D. et al., 1997⁹⁶; Hummel M. et al., 2008⁹⁷; Gupta S. et al., 2010⁹⁷; Shannon V. et al., 2010⁹⁸) hanno dimostrato che, nei pazienti immunosoppressi con HM o in trattamento con HSCT, gli adeguamenti della terapia antimicrobica sono eseguiti in conseguenza dei risultati di test invasivi. La broncoscopia a fibre ottiche (FBS) con BAL è un approccio comune per valutare infiltrati nodulari e diffusi nei pazienti con HM e HSCT per via del basso rischio di complicanze (come emorragia o pneumotorace), per la buona tolleranza da parte dei pazienti e per la sua resa diagnostica, stimabile dal 70% (Wang Memoli J. et al., 2012⁹⁹) al 90% (Pagano L. et al., 1997¹⁰⁰). La presenza di sintomi, la localizzazione centrale, la presenza di *bronchus sign* alla CT (cioè, un bronco che, alle immagini TC, afferisce direttamente alla lesione oppure è presente nel contesto della lesione stessa) sono predittori di resa diagnostica migliore.^{53,101,102} L'eterogeneità dei pazienti e della loro condizione clinica, il momento in cui viene eseguito il BAL, la terapia antibiotica empirica iniziata e la posizione delle lesioni da indagare sono invece fattori confondenti.¹⁰³ Le nuove tecniche diagnostiche basate sulla biologia molecolare (come la PCR) hanno enfatizzato il ruolo del BAL nell'identificare specifiche infezioni microbiche. In particolare, è spiccatamente utile nei pazienti immunocompromessi, in quanto suscettibili ad un vasto insieme di patogeni, ma che spesso non esprimono i sintomi consueti o non presentano dei reperti radiografici dirimenti.⁹¹

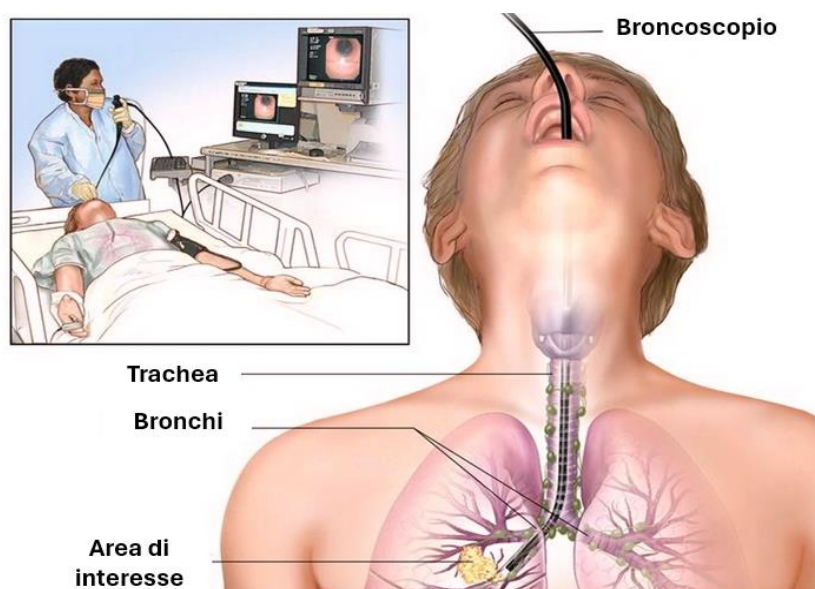


Figura 5. Illustrazione grafica ed esemplificativa della sala di broncoscopia e della "anatomia" della procedura.

Scopo dello studio

Le infezioni delle basse vie respiratorie sono particolarmente frequenti nei pazienti oncoematologici. Talvolta, in caso di non efficacia della terapia antimicrobica, di persistenza (o peggioramento) della sintomatologia o di un quadro radiologico aspecifico, è indicata l'esecuzione del BAL, al fine di avere una più precisa caratterizzazione del processo infettivo. Il risultato di questa procedura può condurre ad un cambio della terapia antimicrobica empirica. Tuttavia, la letteratura non è ancora concorde sull'effettiva utilità ed efficacia di una procedura diagnostica. D'altra parte, l'ormai diffusa resistenza agli antibiotici e la selezione di ceppi batterici sempre più difficili da debellare all'interno degli ospedali, costituisce un problema di grande rilevanza. Pertanto, risulta chiaro come la corretta scelta di antibiotici con uno spettro d'azione il più possibile ristretto e centrato sul patogeno, sia una delle vie da percorrere. Oltretutto, gli addensamenti polmonari in questa particolare popolazione possono avere significati differenti da un'infezione polmonare: infatti non sono rari i danni da farmaci o i coinvolgimenti polmonari neoplastici. In questo campo, il BAL risulta ad oggi una procedura diagnostica chiave quanto a precisione del campionamento e ridefinizione del quadro clinico. Questo studio si pone dunque l'obiettivo di valutare, in una coorte di pazienti con diverse neoplasie ematologiche, quanto il BAL incida sulla modifica della terapia antimicrobica empirica.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

E' stato condotto uno studio multicentrico, retrospettivo e osservazionale che ha incluso pazienti affetti da differenti patologie ematologiche che sono stati sottoposti a BAL. L'indicazione all'esecuzione del BAL era rappresentata dalla tipizzazione microbiologica, nel sospetto di patologia infettiva ad origine polmonare.

I dati raccolti provengono da due centri, Novara e Udine, dalle rispettive unità di Malattie dell'Apparato Respiratorio. I dati provenienti coprono un lasso di tempo che va dal 30/01/2020 al 26/10/2022.

Dal numero iniziale di 206 pazienti ne sono stati esclusi 13 in quanto non è stato possibile reperire i dati oppure perché eseguivano il BAL per motivi non legati all'obiettivo dello studio (Figura 6).



Figura 6

Per ogni paziente sono stati registrati la data di nascita, la provenienza (regime di ricovero o ambulatoriale), la diagnosi ematologica, il numero di giorni intercorsi tra l'insorgenza dei sintomi e l'esecuzione del BAL, il grado di immunosoppressione (non immunosoppresso, lieve, moderata, severa immunosoppressione in base alla conta di neutrofili, secondo Nirenberg A. et al., 2006²⁹: non immunosoppresso $>1,51 \times 10^3/\mu\text{L}$, grado lieve da $1,5$ a $1 \times 10^3/\mu\text{L}$, grado moderato da $0,9$ a $0,5 \times 10^3/\mu\text{L}$, grado severo $\leq 0,49 \times 10^3/\mu\text{L}$), i sintomi respiratori di presentazione (tosse, febbre, dispnea), gli esami ematochimici alla prima valutazione (sono stati registrati i valori medi di globuli bianchi, neutrofili, linfociti, piastrine, emoglobina, proteina c-reattiva - PCR, creatinina sierica, procalcitonina - PCT), le principali alterazioni alla TC (negativa per addensamenti, addensamenti nodulari, consolidamenti, opacità ground glass, versamento pleurico), gli esami ematochimici a ridosso del BAL (con le stesse misurazioni sopra riportate), i risultati del BAL (colturale batteri e micobatteri, pannello film-array virus respiratori e herpes virus, ricerca miceti e dosaggio galattomannano), la terapia antimicrobica in corso al momento del BAL (antibiotica,

antivirale, antimicotica), la profilassi antibiotica e/o antivirale (Thrimetoprim-Sulfametossazolo/Aciclovir-Valaciclovir), l'eventuale cambio di terapia post BAL, la percentuale di dimissione dei pazienti ospedalizzati, la sopravvivenza a 30 giorni e la data dell'eventuale exitus.

Analisi statistica

Le variabili categoriche sono presentate come valore assoluto e percentuale mentre per quelle continue come media \pm DS o mediana e intervallo interquartile [IQR] come appropriato. Abbiamo applicato il t- test per testare le differenze tra variabili continue. Abbiamo utilizzato il test ANOVA per il confronto tra tre o più medie e il test di Tukey per i confronti multipli. Per il confronto tra variabili categoriche è stato utilizzato il test di Fisher quando appropriato. Le stime di sopravvivenza sono state eseguite utilizzando le analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier; sono state valutate le differenze tra i gruppi utilizzando il log-rank test.

Tutte le p sono considerate a due code e la significatività è stata fissata <0.05 .

Per le analisi è stato utilizzato il software MedCalc (MedCalc Software Ltd, Belgio).

RISULTATI

Popolazione

Sono stati inclusi nello studio 193 pazienti (98 da Novara e 95 da Udine) affetti da patologie ematologiche che sono stati sottoposti a broncoscopia con BAL nel sospetto di infezione polmonare.

I principali dati demografici dei pazienti sono riportati in tabella 2 (*Tabella 2*).

	<i>N (%)</i>	
Numero pazienti	193	
- Novara	98 (50,8%)	
- Udine	95 (49,2%)	
Sesso		
- Maschi	56 (57,1%)	
- Femmine	42 (42,9%)	
Età (media ± DS)	58,8 ± 14,3	
Ospedalizzati	143 (74,1%)	
Ambulatoriali	50 (35,9%)	
Diagnosi ematologica	Popolazione generale - Su categoria	
	193	
- LMA	72 (37,3%)	---
- LINFOMI	52 (27%)	---
o LH	28 (14,6%)	53,8%
o LNH	13 (6,7%)	25%
o LDGB	9 (4,7%)	17,4%
o Micosi fungoide	1 (0,5%)	1,9%
o MALToma	1 (0,5%)	1,9%
- MIELOMA MULTIPLO	31 (16,1%)	---
- ALTRE LEUCEMIE	30 (15,5%)	---
o LAL	12 (6,2%)	40%
o LLC	8 (4,1%)	26,7%
o LMMC	3 (1,6%)	10%
o LMC	3 (1,6%)	10%
o HCL	2 (1%)	6,7%
o LAP	1 (0,5%)	3,3%
o LPC	1 (0,5%)	3,3%

- ALTRE PATOLOGIE EMATOLOGICHE	8 (4,1%)	---
o MDS	3 (1,6%)	37,5%
o Aplasia midollare	2 (1%)	25%
o Sd. Fisher-Evans	1 (0,5%)	12,5%
o Mielofibrosi	1 (0,5%)	12,5%
o Anemia falciforme	1 (0,5%)	12,5%
Grado di immunosoppressione		
- Non immunosoppresso	49 (25,4%)	
- Lieve	77 (39,9%)	
- Moderato	17 (8,8%)	
- Severo	50 (25,9%)	
Sintomi di presentazione		
- No	23 (11,9%)	
- Si	170 (88,1%)	
o Tosse	54 (31,7%)	
o Dispnea	71 (41,7%)	
o Febbre	129 (75,8%)	
Esami Ematochimici alla presentazione (media + DS)		
- WBC (176 dati)	6,5 ± 11,4	
- Neutrofili (147 dati)	4,1 ± 7,9	
- Linfociti (140 dati)	3,7 ± 21,3	
- Emoglobina (175 dati)	10,0 ± 2,2	
- Piastrine (178 dati)	149,7 ± 369,1	
- Proteina C reattiva (185 dati)	28,3 ± 60,8	
- Procalcitonina (34 dati)	0,3 ± 2,5	
- Creatinina (190 dati)	0,9 ± 0,4	
Reperti TC (192 dati)		
- Negativo	5	
- Positivo	187	
o Consolidamento	56 (29,9%)	
o Addensamento GGO	67 (35,8%)	
o Addensamenti nodulari	51 (27,2%)	
o Versamento pleurico	42 (22,4%)	

Tabella 2. Dati demografici dei pazienti inclusi nello studio. DS deviazione standard, LMA leucemia mieloide acuta, LH linfoma di Hodgkin, LDGB linfoma diffuso a grandi cellule B, MALT mucose associated lymphatic tissue, LAL leucemia acuta linfoblastica, LLC leucemia linfatica cronica, LMMC leucemia mielo-monocitica, LMC leucemia mieloide cronica, HCL hairy cells leukemia, LAP leucemia acuta promielocitica, LPC leucemia plasmacellulare, MDS sindromi mielodisplastiche, WBC white blood cells (globuli bianchi), TC tomografia computerizzata, GGO ground glass opacity (opacità a vetro smerigliato).

L'età media al momento dell'esecuzione della broncoscopia era di 58,8 anni e la fascia d'età maggiormente rappresentata era tra i 61 e gli 80 anni (*Figura 7*).

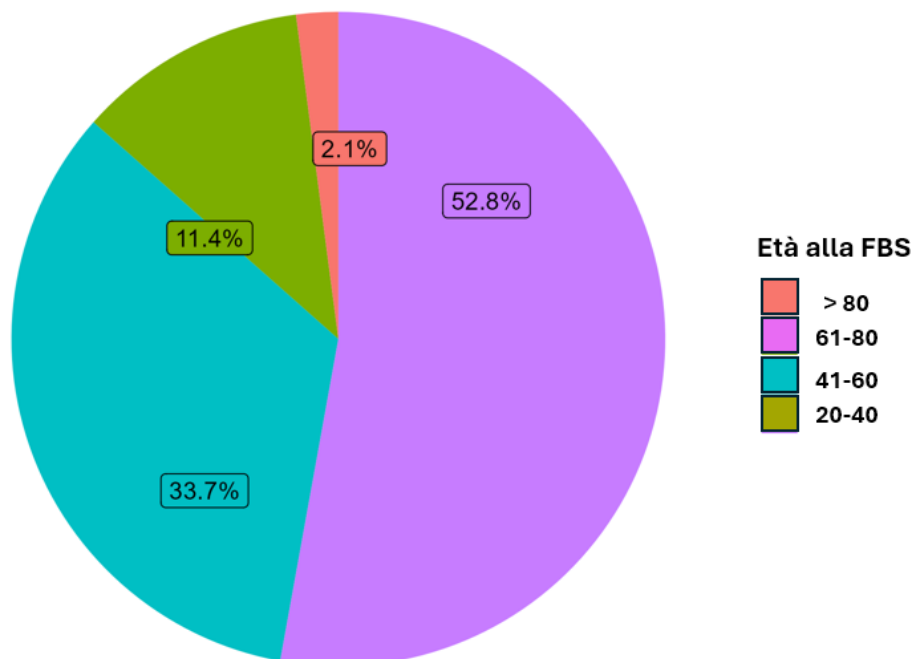


Figura 7. Fasce d'età dei pazienti alla FBS e relative percentuali.

La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (57,1%).

143 (74.1%) procedure sono state eseguite in regime di ricovero, le restanti 50 in regime ambulatoriale. I pazienti sono stati stratificati in quattro categorie in base al grado di immunosoppressione, quantificata in base alla conta assoluta dei granulociti neutrofili (Nirenberg et al., 2006²⁹): il grado moderato è stato il riscontro meno frequente, presente in solo l'8,8% dei pazienti; quello più frequente è stato il grado lieve: circa il 40%.

Tra le differenti patologie ematologiche, la leucemia mieloide acuta era la più frequente, presente nel 37.3% del campione, seguita dal mieloma multiplo. Le restanti diagnosi sono riportate in Tabella 2 (*Tabella 2*).

Il grafico in Figura 8 (*Figura 8*) mostra la diversa prevalenza delle patologie ematologiche (raggruppate secondo la Tabella 1) tra le due popolazioni dei pazienti in studio: ricoverati e ambulatoriali.

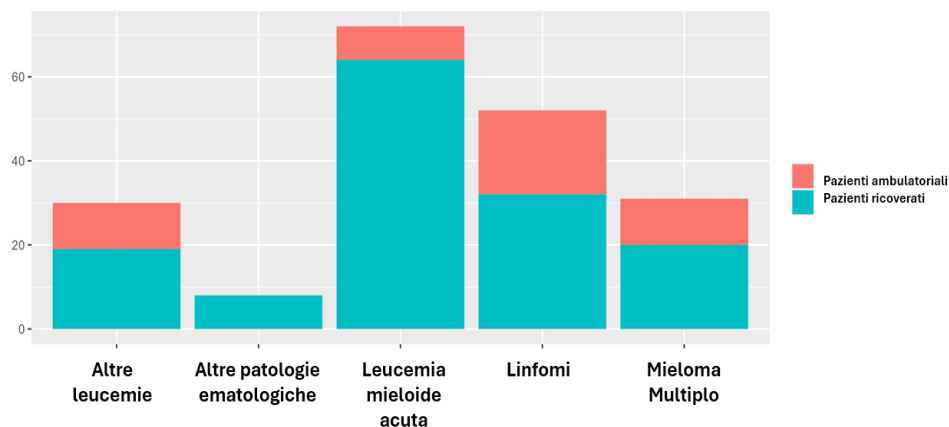


Figura 8

I sintomi di sospetta infezione polmonare alla presentazione erano presenti in 170 pazienti (88.1%) e tra questi la febbre era il sintomo più frequente (75.8% dei casi). I pazienti senza sintomi polmonari, hanno eseguito il BAL per valutare degli addensamenti presenti ad esami radiologici, eseguiti nel contesto del follow-up della patologia ematologica di base.

In media la conta dei globuli bianchi (WBC) alla presentazione è stata di $6,5 \times 10^3/\mu\text{L}$, mentre la media della conta assoluta dei neutrofili di $4,1 \times 10^3/\mu\text{L}$; la proteina C reattiva si presentava elevata con valori medi di 28,3 mg/dl, mentre la procalcitonina (PCT) è stata dosata solo in 34 casi con un valore medio di 0,3 mg/dL.

Il dato TC era disponibile in 192 pazienti, la maggior parte dei quali presentava alterazioni del parenchima polmonare (97.4% dei casi); le più frequenti erano costituite da addensamenti *a vetro smerigliato* -GGO- (35.8%) e da consolidamenti (29.9% dei casi).

Nei pazienti ricoverati, la percentuale di dimissione è stata del 83,9%, la mortalità a 30 giorni dall'esordio dei sintomi è stata del 9.7%, mentre la mortalità a 30 giorni dalla broncoscopia con BAL è stata del 17.1%, come rappresentato nella Tabella 3 (Tabella 3).

MORTALITA' A 30 GIORNI

Dati disponibili	n.	%	
105	Da BAL	18	17.1
103	Da sintomi	10	9.7

Tabella 3

Tempistiche BAL

Il tempo medio intercorso tra l'insorgenza dei sintomi respiratori e l'esecuzione del BAL è stato di 18,5 giorni ed è stato eseguito più precocemente nei pazienti ospedalizzati rispetto ai pazienti ambulatoriali: tra ospedalizzati la media è stata di 8.4 ± 10.8 giorni mentre tra gli ambulatoriali 30.3 ± 25.5 giorni ($p < 0.001$), come rappresentato nella Figura 9 (Figura 9).

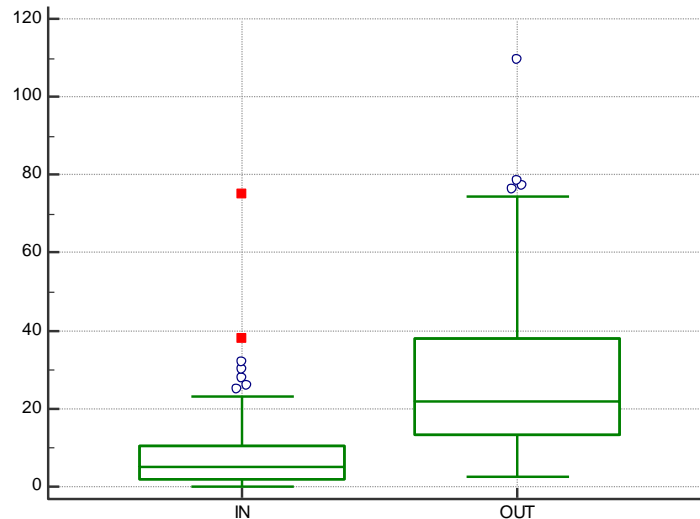


Figura 9. Giorni tra inizio sintomi e FBS: confronto tra ricoverati (IN) e ambulatoriali (OUT).

Considerando la totalità dei pazienti (sia ricoverati che ambulatoriali) i pazienti che avevano almeno un isolamento al BAL hanno effettuato più precocemente la procedura di campionamento (15.7 ± 17.9 giorni vs 21.8 ± 24.1 giorni, $p = 0.005$), come presentato in figura 10 (Figura 10).

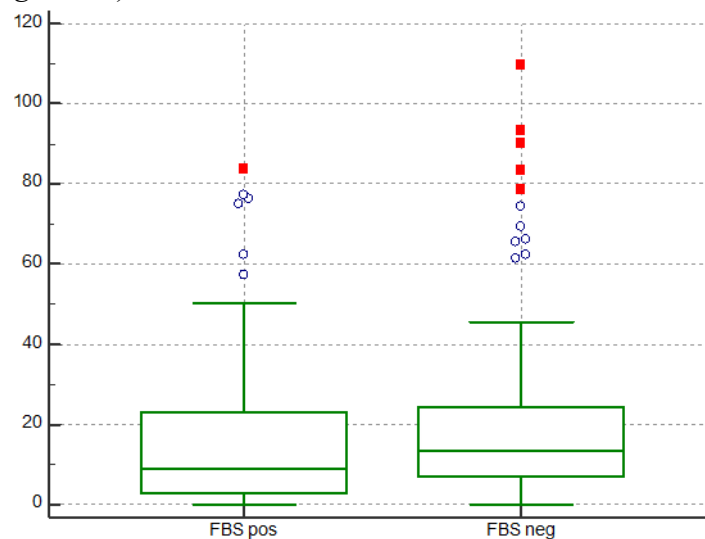


Figura 10. Giorni tra inizio sintomi e FBS con BAL positivo o negativo.

Questo dato non risulta significativo se si considera la sola popolazione di pazienti ricoverati (13.5 ± 16.3 giorni nei casi di BAL positivo vs 16.8 ± 20.7 giorni con BAL negativo, $p=0.29$); tra questi ultimi l'esecuzione di un BAL precoce, ossia eseguito entro le 72 ore dalla comparsa di sintomi, è associato ad una maggiore probabilità di isolare un germe (74.3% vs 53.7% , $p=0.04$). Sempre tra i pazienti ricoverati, si è vista una correlazione statisticamente significativa tra il grado di immunosoppressione e il tempo intercorso fra l'insorgenza dei sintomi respiratori e la data del BAL ($p<0.001$): i pazienti con immunosoppressione severa sono quelli che hanno eseguito la broncoscopia più precocemente dall'insorgenza dei sintomi respiratori (8.4 ± 7.3 giorni), a seguire i pazienti non immunodepressi (10.5 ± 14.4 giorni), quelli con immunosoppressione moderata (11.5 ± 23.8 giorni) ed infine lieve (11.5 ± 19.5 giorni). In particolare, nel confronto tra gruppi, i pazienti non immunosoppressi sono sottoposti alla FBS prima di quelli con immunosoppressione lieve ($10,5$ vs $23,3$ giorni, $p=0.03$), mentre questi ultimi la eseguono più tardi rispetto ai pazienti con immunosoppressione severa ($23,3$ vs $8,4$ giorni, $p=0.01$), come raffigurato in Figura 11 (*Figura 11*).

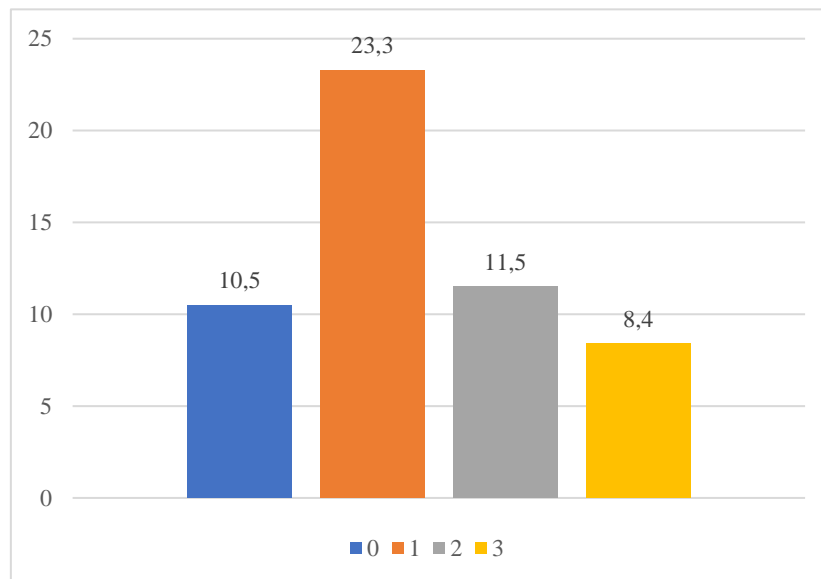


Figura 11. Giorni che intercorrono dall'insorgenza dei sintomi all'esecuzione del BAL in base al grado di immunosoppressione: 0 non immunosoppresso, 1 lieve, 2 moderato, 3 severo.

Non è stata trovata alcuna correlazione significativa tra i dati ottenuti degli esami ematochimici di ingresso ed il tempo intercorso tra insorgenza dei sintomi e

l'esecuzione del BAL. Da segnalare una correlazione positiva tra il valore di PCR e il numero di giorni tra sintomi ed esecuzione della broncoscopia, come mostra la Tabella 4 (Tabella 4).

	<i>Coefficiente di correlazione</i>	<i>Intervallo di Confidenza</i>	<i>p value</i>
<i>WBC</i>	-0.08	-0.253 – 0.089	0.340
<i>PCR</i>	0.22	0.063 – 0.382	0.007
<i>PCT</i>	0.30	-0.002 – 0.55	0.051

Tabella 4

Se si considera l'intera popolazione (ricoverati + ambulatoriali), i pazienti febbrili hanno effettuato il BAL più precocemente (in media $14,3 \pm 17.1$ giorni), mentre quelli apiretici l'hanno svolta successivamente (in media $27,5 \pm 25.9$ giorni) ($p=0.0001$). È risultata statisticamente significativa la correlazione tra il sintomo febbre e la precocità della procedura, come mostrato nella Figura 12 (Figura 12). Così non è stato invece considerando i soli pazienti ricoverati: $13,6 \pm 17.2$ giorni nei pazienti febbrili, 14.0 ± 12.7 nei pazienti apiretici ($p=0.917$).

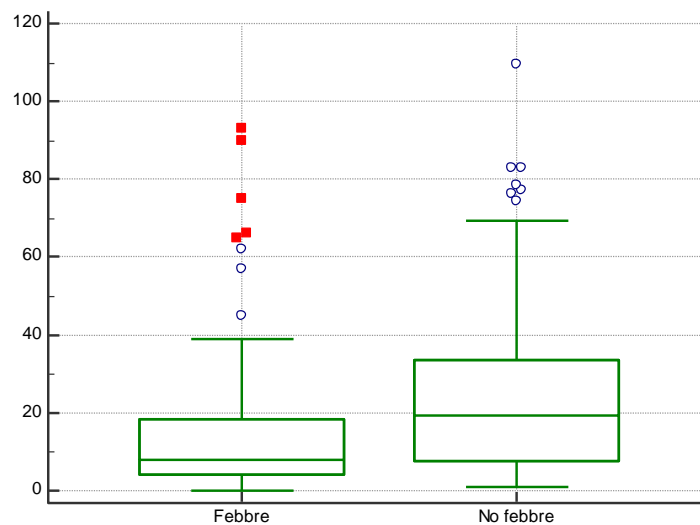


Figura 12. Giorni tra inizio sintomo "febbre" e BAL.

Isolamenti

Delle 193 broncoscopie eseguite, 104 sono risultate positive ad almeno un patogeno (53.8%), mentre le restanti 89 (46.2%) sono risultate sterili. Per quanto riguarda i singoli isolamenti, su un totale di 137, quelli maggiormente riscontrati sono stati i virus

(67, 48.9%), a seguire i batteri (49, 35.9%) ed infine i funghi (21, 15.3%). La maggior prevalenza dei virus è confermata anche considerando il numero totale di microorganismi isolati, cioè 192. Infatti, i virus risultano essere il 59.4%, i batteri sono il 28.6%, mentre i funghi ammontano al 12%. Tra i virus, HHV-6 è stato il più riscontrato, 30 volte, cioè il 26.3% dei virus (15.6% del totale). *P. Aeruginosa* è stato isolato 8 volte: il 14.6% tra i batteri e il 4.2% sul totale di microorganismi. Il riscontro più frequente fra i miceti è stato *P. Jirovecii* (10 volte), con una percentuale del 43% tra i funghi (5.2% del totale).

Se si considerano tutti i pazienti, è stata osservata una maggiore positività ad almeno un patogeno nei BAL eseguiti nei pazienti ricoverati (84/143, 58,7%), rispetto a quelli eseguiti su pazienti in regime ambulatoriale (19/50, 38.0%, $p=0.01$). Inoltre, i pazienti a cui è stato isolato un germe sul BAL andavano incontro ad un maggiore cambio di terapia antimicrobica (57/74, 77.0% vs 28/77, 36.3%, $p<0.001$); risultato analogo è stato osservato se si considera solo la popolazione di pazienti ricoverati (47/58 81% vs 22/50 44%, $p<0.001$). La terapia antibiotica in corso al momento del BAL non influenza la possibilità di isolare almeno un batterio: questo si osserva sia tra i soli pazienti ricoverati (26/122 21.3%, vs 6/20 30.0%, $p=0.394$), sia nella popolazione totale (31/138 22.4% vs 14/52 26.9%, $p=0.567$). Come la terapia antibiotica, anche quella antivirale in corso di BAL non comporta una modifica statisticamente significativa della possibilità di isolare un virus, sia nei pazienti ricoverati (11/22 50% vs 48/120 40%, $p=0.481$), sia considerando la popolazione (11/26 42.3% vs 54/163 33.1%, $p=0.379$). La stessa situazione si presenta con la terapia antimicotica, sia tra i pazienti ricoverati (7/73 9.6% vs 12/69 17.4%, $p=0.462$), che nella popolazione totale (9/88 12.2% vs 14/102 13.7%, $p=0.509$). Molti pazienti stavano già assumendo una terapia antimicrobica al momento del BAL: su 190 dati disponibili la più comunemente osservata è stata quella antibiotica (72.6%), a seguire quella antimicotica (46.3%) e infine quella antivirale (14.2%). Inoltre, è emerso che il 31,3% assumeva almeno due farmaci antimicrobici al momento del BAL e poco meno del 20% ne stava assumendo quattro.

Su 189 pazienti, 150 eseguivano sia la profilassi antibatterica (ATB) che quella antivirale (AVIR), mentre 39 non assumevano alcuna profilassi. 137 pazienti su 150 (91.3%) assumevano la profilassi ATB con TMP/SMX, soprattutto in associazione ad

Aciclovir (86/137, 62.7%). Gli antivirali usati da soli sono stati una scelta poco comune, in quanto solo 13 pazienti su 150 seguivano tale schema (8.7%).

I dati soprariportati riguardanti gli isolamenti di batteri, virus e miceti, e la terapia antimicrobica e profilattica sono dettagliati in Tabella 5 (*Tabella 5*).

	<i>N (%)</i>	
Numero totale procedure	193	
BAL positivi per almeno un germe	104 (53,9%)	
BAL sterili	89 (46,1%)	
Isolamenti BAL	137	
- BAL positivi per batteri	49 (35,8%)	
- BAL positivi per virus	67 (48,9%)	
- BAL positivi per funghi	21 (15,3%)	
	<u>% su MO in totale - % Su categoria</u>	
Microorganismi isolati in totale	192	
• Batteri isolati in totale	55 (28.6%)	---
○ Pseudomonas Aeruginosa	8 (4.2%)	(14.6%)
○ Stenotrophomonas Maltophilia	7 (3.6%)	(12.8%)
○ Escherichia Coli	7 (3.6%)	(12.8%)
○ Actynomices spp	5 (2.6%)	(9.1%)
○ Acinetobacter Baumanni	4 (2.1%)	(7.3%)
○ Enterobacter Cloacae	3 (1.6%)	(5.5%)
○ Haemophilus Influenzae	3 (1.6%)	(5.5%)
○ Legionella Pneumophila	2 (1%)	(3.6%)
○ Klebsiella Pneumoniae	2 (1%)	(3.6%)
○ Micobacterium Tuberculosis	2 (1%)	(3.6%)
○ Nocardia spp	2 (1%)	(3.6%)
○ Veilonella	1 (0.5%)	(1.8%)
○ Mycoplasma Pneumoniae	1 (0.5%)	(1.8%)
○ Fusobacterium	1 (0.5%)	(1.8%)
○ Moraxella Catarrhalis	1 (0.5%)	(1.8%)
○ Straptococcus Constellatus	1 (0.5%)	(1.8%)
○ Elizabethkingia Mirincola	1 (0.5%)	(1.8%)
○ Stafiococcus Aureus	1 (0.5%)	(1.8%)
○ Streptococcus Pneumoniae	1 (0.5%)	(1.8%)
○ Micobacterium Xenopi	1 (0.5%)	(1.8%)
• Virus isolati in totale	114 (59.4%)	---
○ HHV-6	30 (15.6%)	(26.3%)
○ EBV	27 (14.1%)	(23.7%)

○ CMV	25 (13%)	(21.9%)
○ Rhinovirus	8 (4.2%)	(7%)
○ HSV-1	7 (3.6%)	(6.1%)
○ RSVB	4 (2.1%)	(3.5%)
○ SARS-CoV2	4 (2.1%)	(3.5%)
○ Metapneuvirus	2 (1%)	(1.8%)
○ Adenovirus	2 (1%)	(1.8%)
○ Influenza A	1 (0.5%)	(0.9%)
○ Parainfluenza 3	1 (0.5%)	(0.9%)
○ HHV-7	1 (0.5%)	(0.9%)
○ BKV	1 (0.5%)	(0.9%)
○ H3N2	1 (0.5%)	(0.9%)
● Funghi isolati in totale	23 (12%)	---
○ Pneumocystis Jirovecii	10 (5.2%)	(43.5%)
○ Aspergillus spp	7 (3.6%)	(30.4%)
○ Candida spp	5 (2.6%)	(21.7%)
○ Fusarium spp	1 (0.5%)	(4.4%)
Profilassi ATB (TMP/SMX)	137/150 (91.3%)	
- solo TMP/SMX	29/137 (21.2%)	
- TMP/SMX + Aciclovir	86/137 (62.7%)	
- TMP/SMX + Valaciclovir	22/137 (16.1%)	
Profilassi AVIR (Aciclovir, Valaciclovir)	13/150 (8.7%)	
- solo Aciclovir	7/150 (4.7%)	
- solo Valaciclovir	6/150 (4%)	
BAL eseguiti in corso di terapia ATB	138/190 (72.6%)	
BAL eseguiti in corso di terapia AMIC	88/190 (46.3%)	
BAL eseguiti in corso di terapia AVIR	27/190 (14.2%)	
Numero di farmaci al momento del BAL	Dati disponibili 112/193 (58%)	
- 0	14/112 (12.5%)	
- 1	14/112 (12.5%)	
- 2	35/112 (31.3%)	
- 3	24/112 (21.4%)	
- 4	22/112 (19.6%)	
- >4	3/112 (2.7%)	

Tabella 5. MO microorganismi, HHV-6 Human herpes virus-6, EBV Epstein-Barr virus, CMV Citomegalovirus, HSV-1 Herpes simplex virus-1, RSVB Virus respiratorio sinciziale, HHV-7, Human herpes virus-7, ATB antibiotico, AVIR antivirale, AMIC antimicotico, TMP/SMX Trimethoprim/sulfametossazolo.

Sopravvivenza

Considerando la popolazione generale, il 9.3% è deceduto entro 30 dal BAL, mentre il 16.6% entro i 90 giorni. Rispetto alla data dei sintomi invece, il 5.3% è deceduto entro il primo mese, mentre il 14.4% entro 90 giorni.

Nella sola popolazione di pazienti ricoverati, è stata valutata la sopravvivenza a 30 giorni dall'esordio dei sintomi e a 30 giorni dalla FBS con BAL.

1. Sopravvivenza a 30 giorni dall'esordio dei sintomi.

Tra i pazienti ricoverati è stata dimostrata una significativa riduzione della sopravvivenza dei pazienti con un isolamento positivo al BAL se confrontati con i pazienti con BAL sterile ($p=0.023$), visibile nella Figura 13 (*Figura 13*).

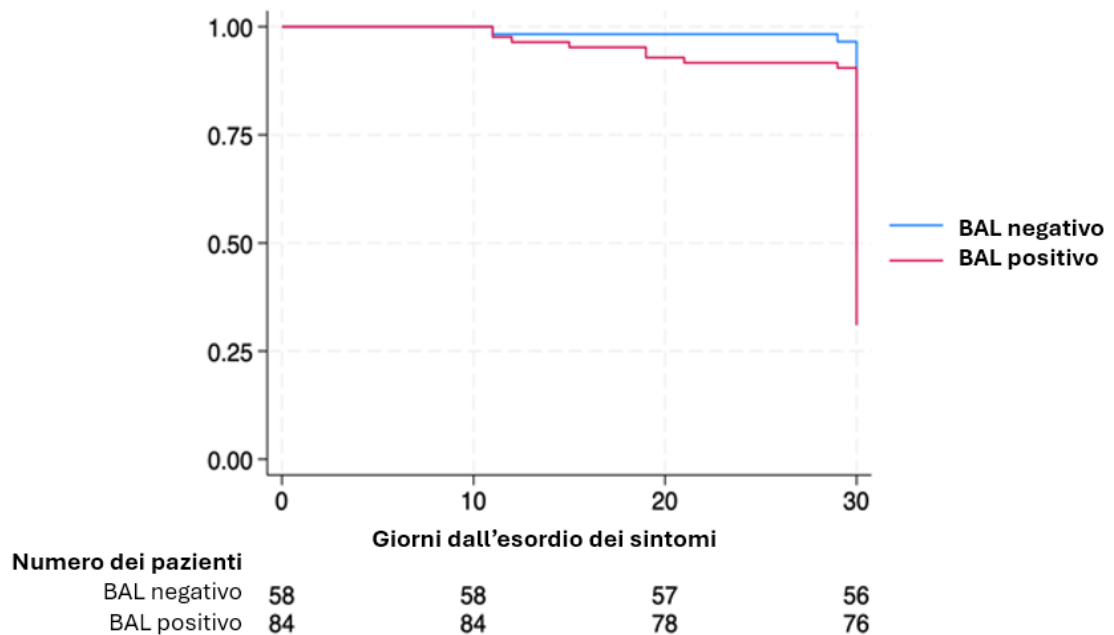


Figura 13. Curva di sopravvivenza dei pazienti ricoverati con BAL negativo vs positivo a 30 giorni dall'esordio dei sintomi.

Risulta inoltre significativo che più è grave l'immunosoppressione più è stata alta la mortalità ($p=0.007$), come mostrato in Figura 14 (Figura 14).

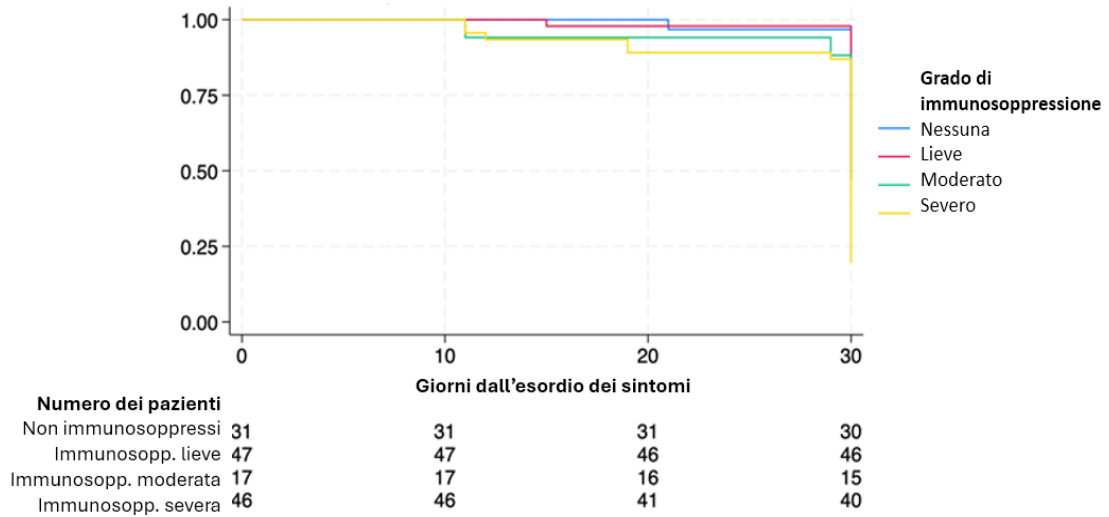


Figura 14. Curva di sopravvivenza dei pazienti ricoverati con diversi gradi di immunosoppressione a 30 giorni dall'esordio dei sintomi.

2. Sopravvivenza a 30 giorni dall'esecuzione del BAL:

Considerando la sopravvivenza a 30 giorni dalla FBS con BAL tra i pazienti ricoverati, si confermano entrambi i risultati sopra descritti. Infatti, la mortalità risulta maggiore sia in caso di riscontro di BAL positivo vs negativo ($p=0.012$) sia in base al grado di severità di immunosoppressione ($p<0.001$), come presentato nelle Figura 15 e Figura 16.

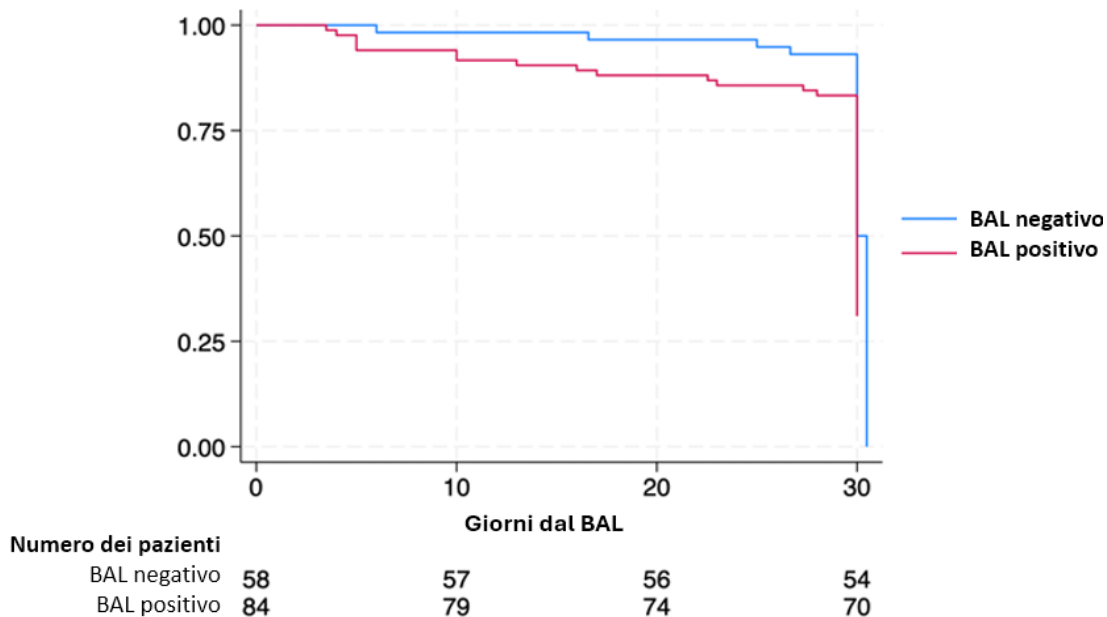


Figura 15. Curva di sopravvivenza dei pazienti ricoverati con BAL negativo vs positivo a 30 giorni dal BAL.

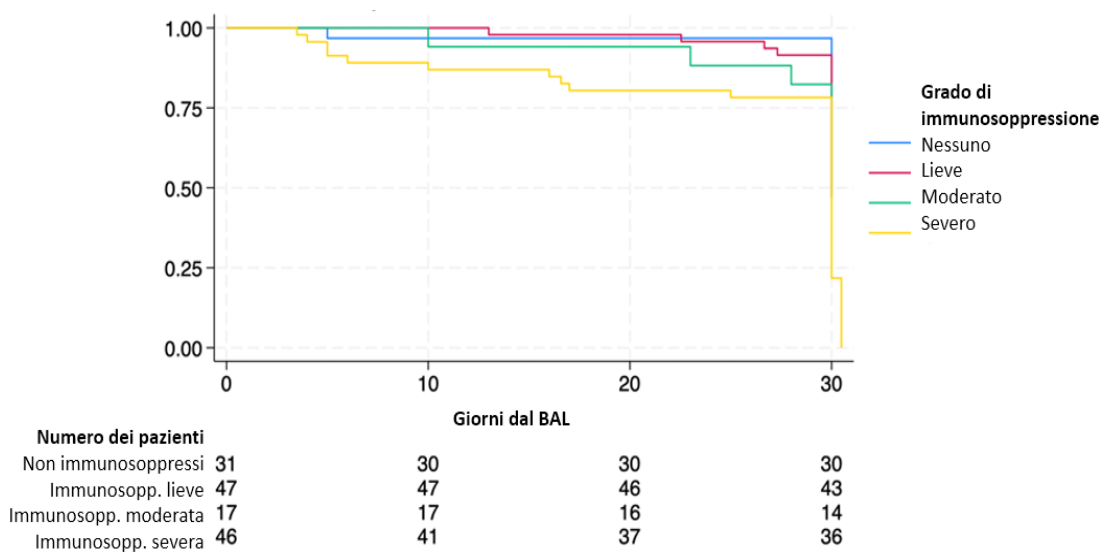


Figura 16. Curva di sopravvivenza dei pazienti ricoverati con diversi gradi di immunosoppressione a 30 giorni dal BAL.

In nessuna delle due popolazioni in esame si evince una significatività tra la mortalità e le diverse tipologie di patogeno riscontrate (Tabella 6).

	<i>Isolamento BAL</i>	<i>GIORNI DA ESORDIO DEI SINTOMI</i>				<i>p-value</i>	
		0	10	20	30		
<i>Numero di pazienti</i>	Battere +	32	32	29	29	0.53	
	Battere -	110	110	106	103		
	Virus +	60	60	56	54	0.12	
	Virus -	82	82	79	78		
	Fungo +	19	19	17	16	0.29	
	Fungo -	123	123	118	116		
			<i>GIORNI DAL BAL</i>				
			0	10	20	30	
		Battere +	32	29	27	25	0.24
		Battere -	110	107	103	99	
		Virus +	60	57	53	50	0.09
		Virus -	82	79	77	74	
	Fungo +	19	17	16	14	0.19	
	Fungo -	123	119	114	110		

Tabella 6

Il cambio di terapia antibiotica è associato ad un significativo incremento di mortalità a 30 giorni dalla FBS con BAL ($p=0.036$), ma non dall'esordio dei sintomi ($p=0.089$). I dati sono presentati rispettivamente nei grafici in Figura 17 e in Figura 18 (Figura 17 e Figura 18).

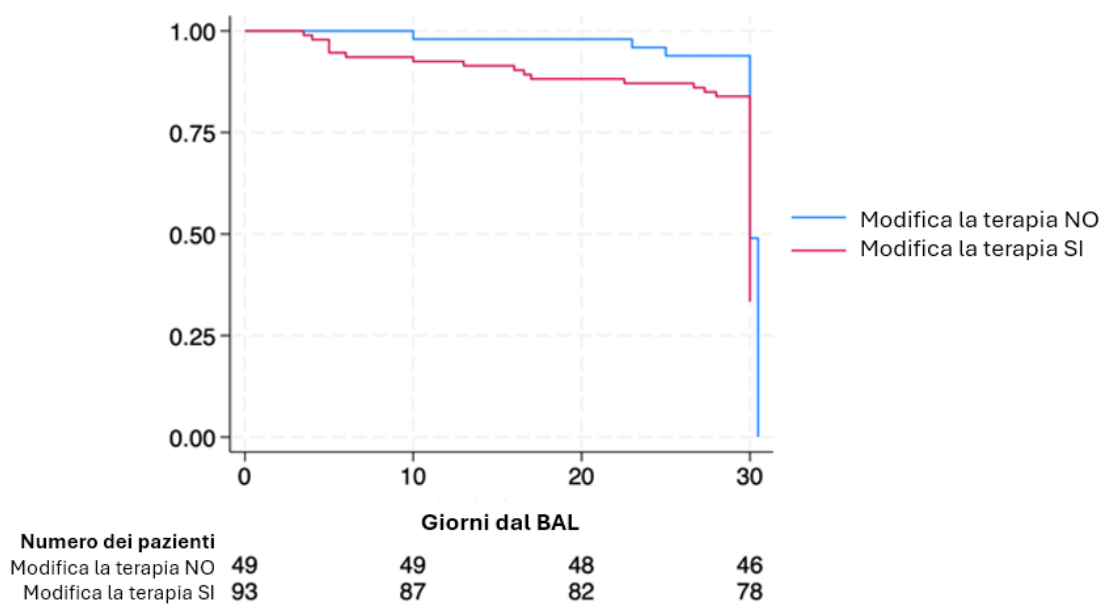


Figura 17

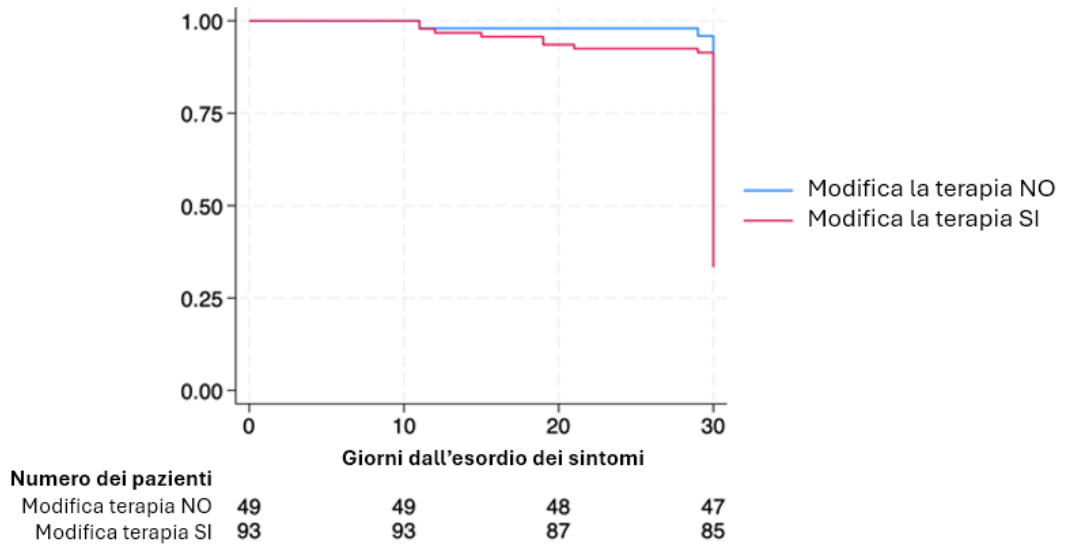


Figura 18

La precocità del BAL (entro tre giorni dall'insorgenza dei sintomi) non è stata associata ad un miglioramento della mortalità né a 30 giorni dal BAL ($p=0.71$), né a 30 giorni dall'esordio dei sintomi ($p=0.98$), come evidenziato dalle Figure 19 e 20 (Figura 19 e Figura 20).

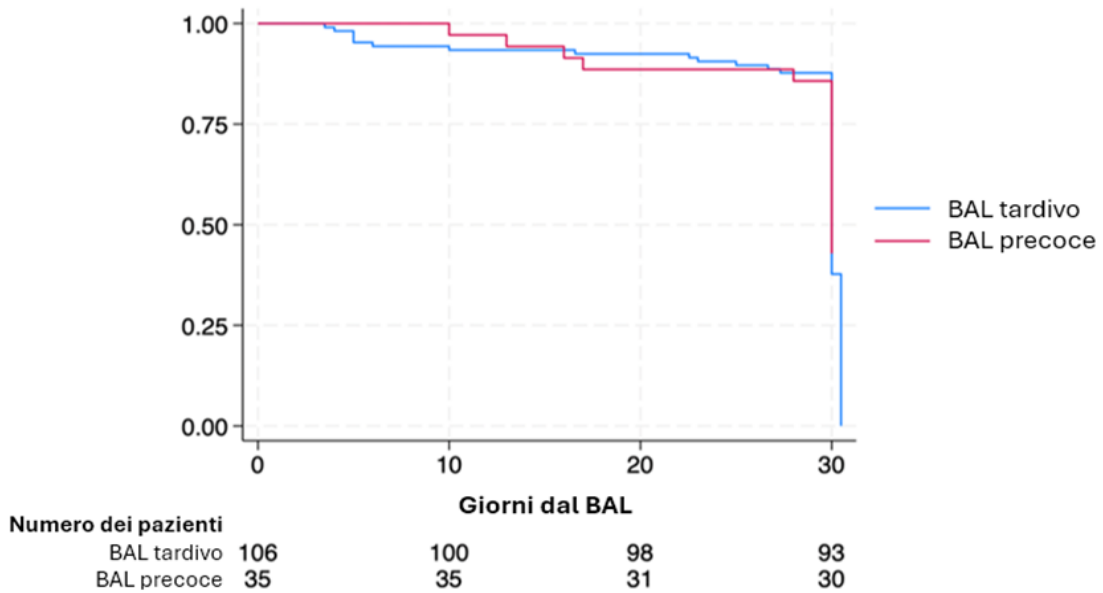


Figura 19

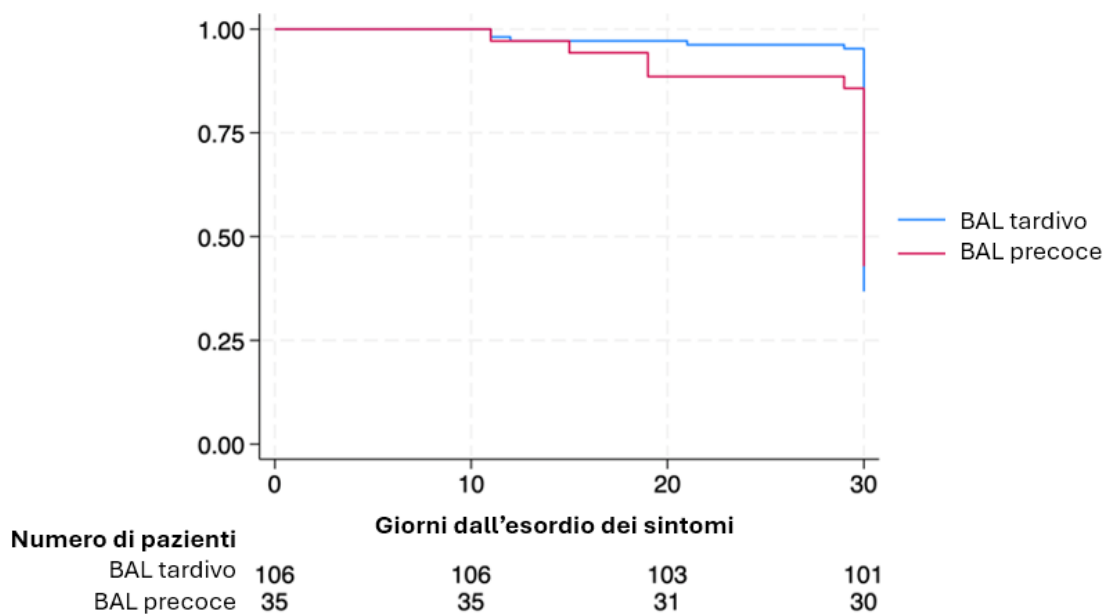


Figura 20

Gli esami ematochimici effettuati a ridosso del BAL non hanno avuto nessun impatto statisticamente significativo sul risultato positivo o negativo del medesimo, come visibile in *Tabella 7*.

	<i>p-value</i>
<i>WBC</i>	0.1460
<i>Neutrofili</i>	0.9444
<i>Linfociti</i>	0.4542
<i>PCR</i>	0.2348
<i>PCT</i>	0.7559

Tabella 7

DISCUSSIONE

I pazienti affetti da neoplasie ematologiche possono presentare uno stato di immunocompromissione e sono frequentemente soggetti alla comparsa di infiltrati polmonari di differente eziologia infettiva, da molteplici patogeni, o non infettiva, come ad esempio da danno chimico da farmaci oppure da localizzazioni delle neoplasie ematologiche stesse.²⁴ La diagnosi differenziale è pertanto un punto cruciale per i curanti che devono scegliere il corretto approccio e la migliore tempistica. L'esame diagnostico cardine è certamente la HRCT che, è molto più sensibile dell'Rx per la conferma di un sospetto interessamento polmonare, ma spesso non riesce a supportare una diagnosi eziologica precisa.²² Il BAL è pertanto una procedura eseguita

di frequente in questa tipologia di pazienti poiché fornisce molte informazioni dal punto di vista microbiologico e citomorfologico consentendo di avviare un trattamento di precisione o adeguare una terapia inizialmente empirica.¹⁰⁴ Infatti, in genere, in presenza di infiltrati polmonari in pazienti onco-ematologici viene avviata una terapia empirica con farmaci antimicrobici, secondo linee guida internazionali o protocolli aziendali.¹⁰⁵ Tuttavia, il valore clinico del BAL come indagine di routine è stato più volte oggetto di discussione: in primo luogo, i miglioramenti nella definizione delle immagini TC e nei test microbiologici non invasivi eseguiti su sangue o espettorato possono ridurre la necessità di eseguire il BAL, riducendo dunque la necessità di eseguire una procedura più invasiva¹⁰³; in secondo luogo, un discreto numero di BAL può produrre risultati con un impatto clinico solo marginale sulla gestione di un paziente.²² Queste premesse sono state alla base di questo studio che è volto alla valutazione dell'efficacia del BAL nell'identificazione del possibile patogeno infettivo e delle possibili ricadute terapeutiche e prognostiche in pazienti ematologici con infiltrati polmonari.

Nel nostro studio il BAL ha dimostrato un significativo impatto diagnostico all'interno della coorte di pazienti studiati; infatti, nel 53,9% dei casi l'esame ha consentito l'isolamento di almeno un germe. In letteratura le percentuali di isolamento di germi su BAL sono molto variabili: mentre Hohenadel e colleghi (Hohenadel I. et al., 2011¹⁰⁶) hanno riscontrato una percentuale del 65%, Svensson et al. solamente il 39% (Svensson T. et al. 2017²²). Considerando i dati presentati da Zak et al. (Zak P. et al. 2020¹⁰⁷), che hanno analizzato i risultati di BAL eseguiti sia nel reparto di Terapia Intensiva, sia nella sala di endoscopia bronchiale, la prevalenza è del tutto sovrapponibile: il patogeno più probabilmente legato all'infezione è stato isolato nel 55% dei casi, inoltre l'unica differenza tra i due *setting* è stata la maggiore incidenza di *Aspergillus* tra i pazienti ammessi nella ICU (22% vs 9%)¹⁰⁷. Nella nostra casistica, la positività del BAL ha generato ad un cambio della terapia antimicrobica avviata in precedenza in modo empirico in 79 casi su 104 (76%), sia che venisse modificata sia che venisse sospesa.

La nostra coorte presenta età e distribuzione di sesso sovrapponibili a precedenti coorti già pubblicate in letteratura (Peikert et al., 2005¹⁰⁸; Svensson et al., 2016²²). La leucemia mieloide acuta è stata la patologia maggiormente riscontrata (37.3%)

all'interno del gruppo delle leucemie, gruppo che si presenta maggiormente presente, comprendendo il 52.8% dei pazienti; questa popolazione rappresenta la maggioranza dei pazienti anche in altri lavori presenti in letteratura (Kim S. et al., 2014¹⁰⁴).

Il tempo medio intercorso tra l'insorgenza dei sintomi respiratori e l'esecuzione del BAL è stato di 18,5 giorni. Il BAL è stato eseguito più precocemente nei pazienti ospedalizzati rispetto ai pazienti ambulatoriali (8,4 vs 30,3 giorni). Considerando i dati in letteratura, le maggiori rese diagnostiche del BAL si verificano quando viene eseguito entro 4 giorni dall'esordio dei sintomi, in particolare se eseguito entro le 24 ore (Shannon V. et al., 2010⁹⁸). Questi dati sono stati confermati anche nel nostro studio in quanto è emerso che, sia considerando la totalità della popolazione, che focalizzandoci solo sui pazienti ricoverati, quando il BAL è stato eseguito precocemente (entro, cioè le 72 ore dalla presentazione dei sintomi respiratori) è stato in grado di identificare con maggiore probabilità un germe (74.3% vs 53.7%, $p=0.04$). Questo risultato potrebbe derivare dalla scelta in alcuni casi di avviare più tardivamente il trattamento antibiotico empirico, così da non influenzare il risultato microbiologico su BAL; un'altra possibile spiegazione potrebbe essere riscontrata nella parziale risposta alla terapia antibiotica sulla sterilizzazione del campione ottenuto molto precocemente.

Tra i pazienti ricoverati, il grado di immunosoppressione ha influito sulla tempistica della procedura: si è vista infatti una correlazione statisticamente significativa tra il tempo intercorso fra l'insorgenza dei sintomi respiratori e la data del BAL ($p<0.001$). In particolare, i pazienti con immunosoppressione severa hanno eseguito la broncoscopia più precocemente aumentando dunque la probabilità di ricevere una terapia mirata in anticipo; viceversa, i pazienti con immunosoppressione lieve eseguono la FBS più tardi rispetto ai pazienti con immunosoppressione severa ($p=0.01$). È la prima volta che viene mostrato questo dato in letteratura ed è forse derivato da un bias di selezione della casistica in quanto i pazienti con grado di immunosoppressione più severa sono stati verosimilmente soggetti a più attento monitoraggio clinico (anche perché ricoverati) e pertanto hanno un accesso precoce agli accertamenti diagnostici. Inoltre, un altro dato che ha influito positivamente sulla precocità del BAL è stata la presenza di febbre come sintomo di presentazione: i pazienti febbrili hanno effettuato il BAL più precocemente dei pazienti apiretici (14,3

vs 27,5 giorni; $p=0.0001$), consistentemente con quanto descritto in letteratura (Brownback K. et al., 2013¹⁰⁹).

In letteratura sono pochi gli studi che hanno indagato le tempistiche di esecuzione del BAL nei pazienti ematologici: nel nostro studio considerando la coorte di pazienti ricoverati, il BAL è stato eseguito una media di 8.4 giorni dalla comparsa dei sintomi respiratori, dato lievemente superiore da quanto riscontrato in letteratura. Infatti, nella coorte di pazienti descritti da Marchesi et al. (Marchesi F. et al., 2019¹¹⁰) il BAL è stato eseguito una media di 4 giorni dall'identificazione di un infiltrato polmonare, dimostrando come l'esecuzione del BAL abbia incrementato in modo significativo la sopravvivenza dei pazienti¹¹⁰. Nello studio di Thorat et al. (Thorat J. et al., 2024¹¹¹) il tempo medio intercorso tra la presentazione del paziente e l'esecuzione della procedura è stato in media di 6 giorni; l'esecuzione del BAL si associava ad una tendenza (seppur non significativa) ad una migliore risposta alla terapia intrapresa.¹¹¹ Bisogna infine sottolineare come nel nostro studio le procedure siano state eseguite esclusivamente nella divisione di Pneumologia Interventistica e non siano state considerate le procedure eseguite in Rianimazione: questo potrebbe aver condotto ad una sovrastima del numero di giorni, in quanto potrebbero non essere stati inclusi i pazienti con quadro clinico e respiratorio severi, ad andamento precipitoso, sottoposti a BAL durante la degenza in terapia intensiva.

In generale, si è osservata una maggiore positività ad almeno un patogeno nei BAL eseguiti nei pazienti ricoverati rispetto alle procedure BAL eseguite su pazienti in regime ambulatoriale (58.7% vs 38.0%; $p=0.01$).

Se andiamo a considerare più direttamente gli isolamenti microbiologici, il numero totale di microorganismi isolati è stato 192; di questi, 59.4% erano virus e tra questi HHV-6 è stato il più riscontrato. Il 28.6% degli isolati era rappresentato da batteri e tra questi ultimi, *P. Aeruginosa* è stato il riscontro più frequente. Nel 12% dei casi, l'isolato era un fungo e tra questi *P. Jirovecii* è stato il più frequentemente identificato. Questi dati sono in disaccordo con la letteratura in quanto solitamente i batteri sono maggiormente presenti rispetto ai virus. Nello studio condotto da Hummel et al. (Hummel M. et al, 2008¹¹²) i batteri isolati sono stati il 33.7%, i funghi il 18,7% e i virus solo il 2%; i patogeni più comuni sono stati *S. Aureus*, *Aspergillus spp.* e CMV. Nel lavoro di Thorat et al. (Thorat J. et al., 2024¹¹¹) i microorganismi maggiormente

rilevati sono stati miceti (33%), in particolare *Aspergillus spp.*, seguiti dai batteri (28%). Lo studio di Kim et al. (Kim S. et al., 2015¹⁰⁴), invece ha riportato il 41.3% di batteri, il 23.8% di funghi e il 28.6% di virus: rispettivamente i più frequenti sono stati MRSA e *P. Aeruginosa*, *P. Jirovecii* e CMV. Nella nostra casistica, l'isolamento di HHV6 rappresenta un innocent-by-stander, non essendo quindi considerato patogeno; se invece consideriamo i virus potenzialmente patogeni, EBV e CMV sono i virus più frequentemente isolati, rispettivamente pari al 14.1% e 13% degli isolamenti totali.

I pazienti a cui è stato isolato un germe su BAL andavano incontro ad un maggiore cambio di terapia antimicrobica (77% vs 36.3%; $p < 0.001$). Il dato è confermato in modo significativo anche considerando solo i pazienti ricoverati (47/58 81% vs 22/50 44%; $p < 0.001$). Tale impatto sulla scelta terapeutica, rappresenta uno dei dati più elevati se confrontati con quanto disponibile in letteratura; come è evidente nella review di Choo et al. (Choo R et al., 2019⁹⁵), in particolare nel lavoro di Hohenadel et al. (Hohenadel et al., 2001¹⁰⁶) il cambio di terapia viene eseguito nell'84% dei pazienti, mentre in quello di Cordani e colleghi (Cordani S. et al., 2008¹⁰⁵) nel 56%. Nello studio di Marchesi et al. (Marchesi F. et al., 2019¹¹⁰), il BAL ha consentito di modificare la terapia empirica nel 61% dei casi, portando ad un significativo miglioramento degli infiltrati polmonari a 30 giorni e una maggiore sopravvivenza a 120 giorni.

Nella nostra casistica, la terapia antibiotica, antivirale o antimicotica in corso al momento del BAL non ha influenzato la possibilità di isolare almeno un batterio un virus o un fungo. Infatti, è stato isolato un germe nel 53% dei casi, nonostante la maggior parte dei pazienti stesse assumendo una terapia ad ampio spettro: in particolare il 72.6% assumeva antibiotici, il 46.3% antimicotici, mentre solo il 14.2% assumeva antivirali. Inoltre, su 112 dati disponibili, il 50% assumeva contemporaneamente dai tre ai quattro antimicrobici al momento del BAL. Il dato è confermato anche da precedenti studi (Raño A. et al., 2001¹¹³; Hummel et al., 2008¹¹²) in cui il BAL ha avuto successo nell'isolare i patogeni nonostante il paziente fosse in trattamento con farmaci antimicrobici. Raño et al. (¹¹³) hanno isolato dei patogeni nell'81% dei pazienti sottoposti a BAL, nonostante la terapia empirica; mentre Hummel e collaboratori (¹¹²) nel 47.9%. Va ricordato inoltre che il 79.4% dei pazienti partecipanti al nostro studio, assumeva anche una profilassi antibatterica e/o antivirale, mentre solo il 20% non assumeva alcun trattamento profilattico.

Una possibile spiegazione dell'elevata resa diagnostica del BAL nonostante le molteplici linee di trattamento con farmaci antimicrobici potrebbe risiedere nell'elevata colonizzazione da parte di organismi patogeni nelle basse vie aeree nei pazienti immunocompromessi (Zac P. et al., 2020¹⁰⁷), oppure nella crescente resistenza agli antibiotici.¹¹⁴ Una spiegazione della bassa incidenza di isolamenti batterici rispetto a quelli virali o micotici osservata nel nostro studio, può essere fornita da Svensson et al. (Svensson T. et al., 2017²²), che mostra come questo sia attribuibile al trattamento con antibiotici ad ampio spettro somministrato al momento del BAL, in quasi due terzi dei pazienti. Tutto questo dimostrerebbe anche il motivo della migliore resa diagnostica del BAL quando eseguito precocemente, s'intende cioè prima che sia avviata la terapia empirica o all'inizio della stessa.²²

Infine, nonostante la positività del BAL, non sempre è stato eseguito un cambio di terapia per alcuni motivi: in primo luogo, poiché il patogeno isolato era sensibile alla terapia già in corso, in secondo luogo, per la mancata esistenza di una terapia efficace o specifica, un esempio è il *Rhinovirus*.^{107,109}

La percentuale di dimissione tra i pazienti ricoverati è stata del 83.9%. Considerando l'intera popolazione in studio, il 9.3% è deceduto entro 30 giorni dal BAL, mentre il 16.6% entro i 90 giorni. Rispetto alla data di comparsa dei sintomi respiratori, il 5.3% è deceduto entro il primo mese, mentre il 14.4% entro 90 giorni. Considerando la sola popolazione di pazienti ricoverati con un isolamento positivo al BAL, la mortalità a 30 giorni dall'esordio dei sintomi è stata del 9.5%, mentre la mortalità a 30 giorni dal BAL è stata del 16.7%. I dati sono solo parzialmente sovrapponibili con la letteratura. Lo studio di Katsumata et al. ha mostrato una mortalità a 30 giorni dal BAL dell'8% in caso di un risultato positivo (Katsumata Y. Et al., 2019¹¹⁵), inoltre ha dimostrato una miglior prognosi dei pazienti con un risultato positivo al BAL.¹¹⁵ Verosimilmente, il dato da noi riscontrato, è spiegabile osservandolo all'interno del contesto della popolazione afferente allo studio: pazienti, per la maggior parte già soggetti ad infezioni a causa della loro condizione clinica, che hanno ricevuto molteplici linee antibiotiche, le quali hanno selezionato via via organismi resistenti e, di conseguenza, più difficili da trattare.¹¹⁴

Il grado di immunosoppressione ha influito significativamente sulla mortalità a 30 giorni sia dall'esordio dei sintomi che dall'esecuzione del BAL; in particolare i

pazienti con un grado severo di immunodepressione hanno avuto un tasso di mortalità rispettivamente del 13% e 21.7%. Infatti, il grado di immunosoppressione determina di per sé un maggiore rischio per la sopravvivenza dei pazienti, soprattutto se colpiti da germi particolarmente virulenti.^{31,113}

Il cambio di terapia antibiotica era associato ad una mortalità maggiore a 30 giorni dal BAL, infatti è deceduto il 16.1% dei pazienti; per di più, non ha influito sulla mortalità a 30 giorni dall'esordio dei sintomi. Questo dato è in contraddizione con lo studio condotto da Marchesi e i suoi collaboratori (Marchesi F. et al., 2019¹¹⁰) che ha invece dimostrato un miglioramento della prognosi dei pazienti che hanno beneficiato di un cambio della terapia antimicrobica a 120 giorni dal riscontro di infiltrati polmonari. Una possibile spiegazione di tale riscontro nel nostro lavoro, è suggerita da alcuni studi: è stato ipotizzato che un paziente, dopo diverse linee antimicrobiche, possiede una popolazione di patogeni maggiormente resistente ai farmaci.^{106,116} Il cambio di terapia a cui un paziente va incontro può quindi da un lato migliorare l'esito della patologia polmonare, mentre dall'altro significa che le linee a cui è stato sottoposto fino a quel momento sono state poco efficaci, oppure, in alternativa, che si sia instaurata una coinfezione, spesso fungina.¹¹⁷

Questo lavoro ha alcune limitazioni: prima di tutto la natura retrospettiva dello studio non ci consente di fare valutazioni definitive ma i risultati riscontrati nella nostra coorte (isolamenti, sopravvivenza, cambio di terapia) sono in linea con altri studi precedentemente pubblicati in letteratura; in secondo luogo abbiamo incluso pazienti sia in regime di ricovero che solo ambulatoriali la cui severità di malattia spesso è molto differente, portando a tempistiche, gestione del paziente e indicazioni alla procedura molto differenti; le due coorti analizzate (Novara ed Udine) benché omogenee come numerosità di pazienti, possono aver risentito di differenti protocolli interni gestionali (soprattutto sulla terapia empirica avviata al momento del riscontro di infiltrati polmonari). Non sono state inoltre considerate le broncoscopie eseguite nei reparti di terapia intensiva, spesso eseguite in pazienti più compromessi. Le molteplici linee antibiotiche, i numerosi farmaci antimicotici e antivirali somministrati ai pazienti hanno di certo influenzato il risultato della procedura poiché sono stati riscontrati diversi BAL sterili nonostante fossero presenti dei sintomi.

Bisogna infine specificare che l'esecuzione di un BAL in un paziente ematologico è una procedura sicura, con un'incidenza di complicanze molto bassa (<1%) e pertanto, con le dovute cautele legate al rispetto delle comuni indicazioni e controindicazioni all'esecuzione della procedura, la sua esecuzione con tempistiche adeguate alle condizioni del paziente e alle risorse disponibili ci consente di avere informazioni bioumorali che possono influenzare positivamente la prognosi del paziente.

In conclusione, con questo studio possiamo affermare che il BAL rappresenta tuttora un valido approccio per valutare gli infiltrati polmonari nei pazienti ematologici, avendo un ottimo impatto clinico e un'ottima resa diagnostica; l'esecuzione di un BAL precoce ci consente di identificare rapidamente il patogeno responsabile del quadro clinico, indirizzando la terapia antimicrobica ed esponendo in minor misura il paziente agli effetti collaterali legati al trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Smith, A., Howell, D., Patmore, R., Jack, A. & Roman, E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: A report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* **105**, (2011).
2. Rugarli, C. *Rugarli - Medicina Interna Sistemica Vol. 2.* (edra, Milano, 2021).
3. Juliusson, G. & Hough, R. Leukemia. *Prog Tumor Res* **43**, 87–100 (2016).
4. Giuliani, N. & Olivieri, A. *Ematologia.* (Idelson-Gnocchi, Napoli, 2020).
5. De Kouchkovsky, I. & Abdul-Hay, M. ‘Acute myeloid leukemia: A comprehensive review and 2016 update’. *Blood Cancer Journal* vol. 6 Preprint at <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.50> (2016).
6. Nucci, M. & Anaissie, E. J. Prevention of infections in patients with hematological malignancies. in *Neoplastic Diseases of the Blood* 1047–1062 (Springer International Publishing, 2018). doi:10.1007/978-3-319-64263-5_49.
7. Wilson, J. D. & Braunwald, E. *Harrison - Principi Di Medicina Interna.* vol. Vol. 2 (McGraw - Hill, 1992).
8. De Leval, L. & Jaffe, E. S. *Lymphoma Classification A HISTORICAL PERSPECTIVE OF LYMPHOMA CLASSIFICATION.* www.journalppo.com (2020).
9. Mugnaini, E. N. & Ghosh, N. Lymphoma. *Primary Care - Clinics in Office Practice* vol. 43 661–675 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.pop.2016.07.012> (2016).
10. Basso, K. & Dalla-Favera, R. Germinal centres and B cell lymphomagenesis. *Nat Rev Immunol* **15**, 172–184 (2015).

11. Armitage, J. O., Gascoyne, R. D., Lunning, M. A. & Cavalli, F. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet* vol. 390 298–310 Preprint at [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32407-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32407-2) (2017).
12. Yıldız, A. *et al.* Infections in patients with lymphoma: An analysis of incidence, relationship and risk factors. *J Infect Dev Ctries* **12**, 741–747 (2018).
13. Morrison, V. A. Infections in patients with leukemia and lymphoma. *Cancer Treat Res* **161**, 319–349 (2014).
14. Derman, B., Castillo, J. J., Sarosiek, S. & Beksac, M. When a Monoclonal Gammopathy Is Not Multiple Myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 655–664 (2022) doi:10.1200/edbk_349643.
15. Mouhieddine, T. H., Weeks, L. D. & Ghobrial, I. M. *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*. <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/133/23/2484/1553607/bloodbld2019846782c.pdf> (2019).
16. Rajkumar, S. V., Kyle, R. A. & Buadi, F. K. Advances in the diagnosis, classification, risk stratification, and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance: Implications for recategorizing disease entities in the presence of evolving scientific evidence. *Mayo Clinic Proceedings* vol. 85 945–948 Preprint at <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0520> (2010).
17. Kyle, R. A. *et al.* Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* vol. 24 1121–1127 Preprint at <https://doi.org/10.1038/leu.2010.60> (2010).
18. Kyle, R. A. & Vincent Rajkumar, S. *Multiple Myeloma*. *N Engl J Med* vol. 18 www.nejm.org (2004).
19. Balmaceda, N. *et al.* Infection risks in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized trials from 2015 to 2019. *BMC Cancer* **21**, (2021).

20. Guzdar, A. & Costello, C. Supportive Care in Multiple Myeloma. *Current Hematologic Malignancy Reports* vol. 15 56–61 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s11899-020-00570-9> (2020).
21. Moreno-Sanchez, F. & Gomez-Gomez, B. Antibiotic Management of Patients with Hematologic Malignancies: From Prophylaxis to Unusual Infections. *Current Oncology Reports* vol. 24 835–842 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01226-y> (2022).
22. Svensson, T., Lundström, K. L., Höglund, M. & Cherif, H. Utility of bronchoalveolar lavage in diagnosing respiratory tract infections in patients with hematological malignancies: are invasive diagnostics still needed? *Ups J Med Sci* **122**, 56–60 (2017).
23. Rubin, L. G. *et al.* 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical Infectious Diseases* **58**, (2014).
24. Choo, R., Naser, N. S. H., Nadkarni, N. V. & Anantham, D. Utility of bronchoalveolar lavage in the management of immunocompromised patients presenting with lung infiltrates. *BMC Pulm Med* **19**, (2019).
25. Bow, E. J. Infection in Neutropenic Patients with Cancer. *Critical Care Clinics* vol. 29 411–441 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2013.03.002> (2013).
26. White, L. & Ybarra, M. Neutropenic Fever. *Hematology/Oncology Clinics of North America* vol. 31 981–993 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.08.004> (2017).
27. Signorelli, J., Zimmer, A., Liewer, S., Shostrom, V. K. & Freifeld, A. Incidence of Febrile Neutropenia in Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) Recipients on levofloxacin prophylaxis. *Transplant Infectious Disease* **22**, (2020).
28. Christopeit, M. *et al.* Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of

- Hematology and Medical Oncology (DGHO) Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases. *Ann Hematol* **100**, 321–336 (2021).
29. Nirenberg, A. *et al.* Neutropenia: State of the knowledge Part I. *Oncol Nurs Forum* **33**, 1193–1201 (2006).
 30. Seneviratna, A., O’Carroll, M., Lewis, C. A. & Milne, D. Diagnostic yield of bronchoscopic sampling in febrile neutropenic patients with pulmonary infiltrate and haematological disorders. *Intern Med J* **42**, 536–541 (2012).
 31. Keng, M. K. & Sekeres, M. A. Febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Curr Hematol Malig Rep* **8**, 370–378 (2013).
 32. Newburger, P. E. & Dale, D. C. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol* **50**, 198–206 (2013).
 33. BMJ. BMJ Best Medical Practice. Assessment of neutropenia. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/893> (2021).
 34. Freifeld, A. G. *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. *Clinical Infectious Diseases* vol. 52 Preprint at <https://doi.org/10.1093/cid/cir073> (2011).
 35. Gea-Banacloche, J. *Evidence-Based Approach to Treatment of Febrile Neutropenia in Hematologic Malignancies*. <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2013/1/414/1251094/bep00113000414.pdf>.
 36. O, J. C. *et al.* *Standardizing Febrile Neutropenia Management: Antimicrobial Stewardship in the Hematologic Malignancy Population*. <https://doi.org/10.> (2019).
 37. Escrihuela-Vidal Francesc, Laporte Júlia, Albasanz-Puig Adaia & Gudiol Carlota. Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients. *Sociedad Española de Quimioterapia* (2019).

38. Villafuerte-Gutierrez, P., Villalon, L., Losa, J. E. & Henriquez-Camacho, C. Treatment of febrile neutropenia and prophylaxis in hematologic malignancies: A critical review and update. *Adv Hematol* **2014**, (2014).
39. Annaloro, C. *et al.* Viral Infections in HSCT: Detection, Monitoring, Clinical Management, and Immunologic Implications. *Frontiers in Immunology* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.569381> (2021).
40. Paradisi, F., Corti, G. & Cinelli, R. *INFECTIONS IN MULTIPLE MYELOMA*. (2001).
41. Ruiz-Camps, I. & Jarque, I. Invasive mould disease in haematological patients. *Revista Iberoamericana de Micologia* vol. 31 249–254 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.riam.2014.06.002> (2014).
42. Classen, A. Y. *et al.* Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: 2020 updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO). *Ann Hematol* (2021) doi:10.1007/s00277-021-04452-9/Published.
43. Conn, J. R., Catchpole, E. M., Runnegar, N., Mapp, S. J. & Markey, K. A. Low rates of antibiotic resistance and infectious mortality in a cohort of high-risk hematology patients: A single center, retrospective analysis of blood stream infection. *PLoS One* **12**, (2017).
44. Balletto, E. & Mikulska, M. Bacterial infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* vol. 7 Preprint at <https://doi.org/10.4084/MJHID.2015.045> (2015).
45. Böll, B. *et al.* Central venous catheter–related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* **100**, 239–259 (2021).

46. Baier, C. *et al.* Incidence, risk factors and healthcare costs of central line-associated nosocomial bloodstream infections in hematologic and oncologic patients. *PLoS One* **15**, (2020).
47. Bow, E. J. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Current Opinion in Infectious Diseases* vol. 24 545–553 Preprint at <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e32834cf054> (2011).
48. Bucaneve, G. *et al.* Levofloxacin to Prevent Bacterial Infection in Patients with Cancer and Neutropenia. *New England Journal of Medicine* (2005).
49. European Medicine Agency. Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends new restrictions on use following review of disabling and potentially long-lasting side effects. <https://www.ema.europa.eu/en/news/fluoroquinolone-and-quinolone-antibiotics-prac-recommends-new-restrictions-use-following-review-disabling-and-potentially-long-lasting-side-effects> (2018).
50. Gafter-Gvili, A., Paul, M., Fraser, A. & Leibovici, L. Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 59 5–22 Preprint at <https://doi.org/10.1093/jac/dkl425> (2007).
51. Gafter-Gvili, A. *et al.* Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* vol. 2012 Preprint at <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004386.pub3> (2012).
52. Masters, P. A., O'bryan, T. A., Zurlo, J., Miller, D. Q. & Joshi, N. *Trimethoprim-Sulfamethoxazole Revisited*. <http://archinte.jamanetwork.com/>.
53. Wingard, J. R., Hiemenz, J. W. & Jantz, M. A. How I manage pulmonary nodular lesions and nodular infiltrates in patients with hematologic malignancies or undergoing hematopoietic cell transplantation. *Blood* **120**, 1791–1800 (2012).

54. Sepkowitz, K. A. *Treatment of Febrile Neutropenic Infection • CID 2005:40 (Suppl 4) • S253 Treatment of Patients with Hematologic Neoplasm, Fever, and Neutropenia.*
55. Chemaly, R. F., Shah, D. P. & Boeckh, M. J. Management of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clinical Infectious Diseases* **59**, S344–S351 (2014).
56. Harris, C. E. *et al.* HEMATOLOGIC MALIGNANCIES COVID-19 and Other Viral Infections in Patients With Hematologic Malignancies. (2024) doi:10.1200/EDBK_.
57. Gabutti, G., De Motoli, F., Sandri, F., Toffoletto, M. V. & Stefanati, A. Viral Respiratory Infections in Hematological Patients. *Infect Dis Ther* (2020).
58. Shah, D. P., Ghantaji, S. S., Mulanovich, V. E., Ariza-Heredia, E. J. & Chemaly, R. F. *Review Article Management of Respiratory Viral Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. Am J Blood Res* vol. 2 www.ajblood.us/ (2012).
59. Renaud, C. & Campbell, A. P. Changing epidemiology of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients and solid organ transplant recipients. *Current Opinion in Infectious Diseases* vol. 24 333–343 Preprint at <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3283480440> (2011).
60. Erard, V. *et al.* *Airflow Decline after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: The Role of Community Respiratory Viruses.* <http://www.R-project.org> (2005).
61. Boeckh, M. The challenge of respiratory virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. *British Journal of Haematology* vol. 143 455–467 Preprint at <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07295.x> (2008).
62. Piñana, J. L. *et al.* Community-acquired respiratory virus lower respiratory tract disease in allogeneic stem cell transplantation recipient: Risk factors and

- mortality from pulmonary virus-bacterial mixed infections. *Transplant Infectious Disease* **20**, (2018).
63. Wade, J. C. *Viral Infections in Patients with Hematological Malignancies*. (2006).
 64. Boeckh, M. & Nichols, W. G. The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy. *Blood* **103**, 2003–2008 (2004).
 65. Ljungman, P. *et al.* Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation: An EBMT megafile analysis. *Blood* **102**, 4255–4260 (2003).
 66. Quintela, A. *et al.* HHV-6 infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: From chromosomal integration to viral co-infections and T-cell reconstitution patterns. *Journal of Infection* **72**, 214–222 (2016).
 67. McDonald, E. M., De Kock, J. & Ram, F. S. F. Antivirals for management of herpes zoster including ophthalmicus: A systematic review of high-quality randomized controlled trials. *Antiviral Therapy* vol. 17 255–264 Preprint at <https://doi.org/10.3851/IMP2011> (2012).
 68. Kawamura, K. *et al.* Low-dose acyclovir prophylaxis for the prevention of herpes simplex virus and varicella zoster virus diseases after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* **102**, 230–237 (2015).
 69. Van Laar, J. M. *et al.* Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: A randomized clinical trial. *JAMA* **311**, 2490–2498 (2014).
 70. Marr, K. A., Carter, R. A., Boeckh, M., Martin, P. & Corey, L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: Changes in epidemiology and risk factors. *Blood* **100**, 4358–4366 (2002).
 71. Leventakos, K., Lewis, R. E. & Kontoyiannis, D. P. Fungal infections in leukemia patients: How do we prevent and treat them? *Clinical Infectious Diseases* vol. 50 405–415 Preprint at <https://doi.org/10.1086/649879> (2010).

72. Green H, Paul M & Leibovici, V. L. *Prophylaxis for Pneumocystis Pneumonia (PCP) in Non-HIV Immunocompromised Patients (Review)*. <http://www.thecochranelibrary.com> (2011).
73. Maertens, J. *et al.* ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 71 2397–2404 Preprint at <https://doi.org/10.1093/jac/dkw157> (2016).
74. Ruiz-Camps, I. & Aguilar Company, J. Top-ten infections in onco-hematological patients (2015-2017). *Official Journal of the Spanish Society of Chemotherapy* (2018).
75. GBD 2016 Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* (2016).
76. Troeger, C. *et al.* Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis* **18**, 1191–1210 (2018).
77. Rugarli, C. *Rugarli - Medicina Interna Sistemica Vol. 1.* (edra, Milano, 2021).
78. Blasi, F., Bocchino, M., Di Marco, F., Richeldi, L. & Aliberti, S. The role of biomarkers in low respiratory tract infections. *European Journal of Internal Medicine* vol. 23 429–435 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.05.002> (2012).
79. Lanks, C. W., Musani, A. I. & Hsia, D. W. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. *Medical Clinics of North America* vol. 103 487–501 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.008> (2019).
80. Cantón, R., Lode, H., Graninger, W. & Milkovich, G. Respiratory tract infections: at-risk patients, who are they?. Implications for their management with levofloxacin. *Int J Antimicrob Agents* **28**, (2006).

81. Lyons, P. G. & Kollef, M. H. Prevention of hospital-acquired pneumonia. *Current Opinion in Critical Care* vol. 24 370–378 Preprint at <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000523> (2018).
82. Micek, S. T., Chew, B., Hampton, N. & Kollef, M. H. A Case-Control Study Assessing the Impact of Nonventilated Hospital-Acquired Pneumonia on Patient Outcomes. *Chest* **150**, 1008–1014 (2016).
83. Soubani, A. O., Miller, K. B. & Hassoun, P. M. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest* **109**, 1066–1077 (1996).
84. Lehrnbecher, T. *et al.* Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: Analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia* **18**, 72–77 (2004).
85. Kunihiro, Y. *et al.* High-resolution CT findings of pulmonary infections in patients with hematologic malignancy: comparison between patients with or without hematopoietic stem cell transplantation. *Jpn J Radiol* **40**, 791–799 (2022).
86. Heussel, C. *et al.* Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *American journal of Roentgenology* (1997) doi:10.2214/ajr.169.5.9353456.
87. Bergeron, A. The pulmonologist’s point of view on lung infiltrates in haematological malignancies. *Diagnostic and Interventional Imaging* vol. 94 216–220 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.diii.2012.12.004> (2013).
88. Calvillo Batllés, P., Carreres Polo, J., Sanz Caballer, J., Salavert Lletí, M. & Compte Borrero, L. Neoplasias hematológicas: interpretación de los hallazgos pulmonares en la tomografía computarizada torácica. *Radiología* **57**, 455–470 (2015).
89. Kunihiro, Y. *et al.* Differential diagnosis of pulmonary infections in immunocompromised patients using high-resolution computed tomography. *Eur Radiol* **29**, 6089–6099 (2019).

90. Tanaka, N. *et al.* Differential diagnosis of infectious diseases, drug-induced lung injury, and pulmonary infiltration due to underlying malignancy in patients with hematological malignancy using HRCT. *Jpn J Radiol* **41**, 27–37 (2023).
91. Davidson, K. R., Ha, D. M., Schwarz, M. I. & Chan, E. D. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic procedure: A review of known cellular and molecular findings in various lung diseases. *J Thorac Dis* **12**, 4991–5019 (2020).
92. Martin, W. R., Padrid, P. A. & Cross, C. E. *Bronchoalveolar Lavage*.
93. Walters, E. H. & Gardiner, P. V. *Review Bronchoalveolar Lavage as a Research Tool. Thorax* vol. 46 (1991).
94. Hong, K. S., Choi, E. Y., Park, D. A. & Park, J. Safety and efficacy of the moderate sedation during flexible bronchoscopic procedure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (United States)* **94**, (2015).
95. Choo, R. & Anantham, D. Role of bronchoalveolar lavage in the management of immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Ann Transl Med* **7**, 49–49 (2019).
96. Dunagan, D., Baker, A., Hurd, D. & Haponik, E. Bronchoscopic evaluation of pulmonary infiltrates following bone marrow transplantation. *Chest* (1997) doi:10.1378/chest.111.1.135.
97. Gupta, S. *et al.* CT-guided percutaneous lung biopsies in patients with haematologic malignancies and undiagnosed pulmonary lesions. *Hematol Oncol* **28**, 75–81 (2010).
98. Shannon, V. R., Andersson, B. S., Lei, X., Champlin, R. E. & Kontoyiannis, D. P. Utility of early versus late fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of new pulmonary infiltrates following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **45**, 647–655 (2010).

99. Wang Memoli, J. S., Nietert, P. J. & Silvestri, G. A. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest* **142**, 385–393 (2012).
100. Pagano, L. *et al.* *The Role of Bronchoalveolar Lavage in the Microbiological Diagnosis of Pneumonia in Patients with Haematological Malignancies.* (1997).
101. Balbo, P. E. & Patrucco, F. Nodulo polmonare solitario e navigazione endobronchiale elettromagnetica. (2014).
102. Patrucco, F. *et al.* Use of an innovative and non-invasive device for virologic sampling of cough aerosols in patients with community and hospital acquired pneumonia: A pilot study. *J Breath Res* **13**, (2019).
103. Ing, M. K. & Williamson, J. P. Con: Bronchoscopy is essential for pulmonary infections in patients with haematological malignancies. *Breathe* **16**, 1–4 (2020).
104. Kim, S. W. *et al.* Diagnostic value of bronchoscopy in patients with hematologic malignancy and pulmonary infiltrates. *Ann Hematol* **94**, 153–159 (2015).
105. Cordani, S., Manna, A., Vignali, M. & Tascini, C. *Bronchoalveolar Lavage as a Diagnostic Tool in Patients with Haematological Malignancies and Pneumonia Il Lavaggio Broncoalveolare Come Strumento Diagnostico Fondamentale Nei Pazienti Con Malattie Oncoematologiche.* (2008).
106. Hohenadel, I. A., Kiworr, M., Genitsariotis, R., Zeidler, D. & Lorenz, J. *Role of Bronchoalveolar Lavage in Immunocompromised Patients with Pneumonia Treated with a Broad Spectrum Antibiotic and Antifungal Regimen.* *Thorax* vol. 56 www.thoraxjnl.com (2001).
107. Zak, P. *et al.* BAL fluid analysis in the identification of infectious agents in patients with hematological malignancies and pulmonary infiltrates. *Folia Microbiol (Praha)* **65**, 109–120 (2020).

108. Peikert, T., Rana, S. & Edell, E. S. Safety, diagnostic yield, and therapeutic implications of flexible bronchoscopy in patients with febrile neutropenia and pulmonary infiltrates. *Mayo Clin Proc* **80**, 1414–1420 (2005).
109. Brownback, K. R. & Simpson, S. Q. Association of bronchoalveolar lavage yield with chest computed tomography findings and symptoms in immunocompromised patients. *Ann Thorac Med* **8**, 153–159 (2013).
110. Marchesi, F. *et al.* A bronchoalveolar lavage-driven antimicrobial treatment improves survival in hematologic malignancy patients with detected lung infiltrates: A prospective multicenter study of the SEIFEM group. *Am J Hematol* **94**, 1104–1112 (2019).
111. Thorat, J. *et al.* Clinical Utility of Stepwise Bronchoalveolar Lavage Fluid Analysis in Diagnosing and Managing Lung Infiltrates in Leukemia/Lymphoma Patients With Febrile Neutropenia. *JCO Glob Oncol* (2024) doi:10.1200/go.23.00292.
112. Hummel, M., Rudert, S., Hof, H., Hehlmann, R. & Buchheidt, D. Diagnostic yield of bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in febrile patients with hematologic malignancies and pulmonary infiltrates. *Ann Hematol* **87**, 291–297 (2008).
113. Rañó, A. *et al.* *Pulmonary Infiltrates in Non-HIV Immunocompromised Patients: A Diagnostic Approach Using Non-Invasive and Bronchoscopic Procedures*. *Thorax* vol. 56 www.thoraxjnl.com (2001).
114. Treacarichi, E. M. *et al.* Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: An Italian multicentre prospective survey. *Clinical Microbiology and Infection* **21**, 337–343 (2015).
115. Katsumata, Y. *et al.* An analysis of the clinical benefit of 37 bronchoalveolar lavage procedures in patients with hematologic disease and pulmonary complications. *Internal Medicine* **58**, 1073–1080 (2019).

116. Marra, R., Pagano, L. & Pagliari, R. The yield of bronchoalveolar lavage in the etiological diagnosis of pneumonia in leukemia and lymphoma patients. *European Journal of Haematology* vol. 51 256–258 Preprint at <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1993.tb00641.x> (1993).
117. Hardak, E. *et al.* Polymicrobial pulmonary infection in patients with hematological malignancies: prevalence, co-pathogens, course and outcome. *Infection* **44**, 491–497 (2016).