

# Le malattie polmonari da Aspergillo

## Aspergillus-related lung disease



Thomas Galasso

### Riassunto

L'esposizione inalatoria alle spore di *Aspergillus spp.* è un'evenienza comune. La possibilità di sviluppare patologie respiratorie e la loro presentazione dipendono dalla relazione tra lo status immunitario dell'ospite e la carica aspergillare. Entità cliniche diverse possono talora coesistere o possedere segni clinico-radiologici sovrapponibili. L'Aspergilloso Polmonare Invasiva (API) è un'infezione acuta, con invasione delle ife nei tessuti, a prognosi infausta, che si verifica in pazienti gravemente immunodepressi ed oggi sempre più frequente tra i malati critici delle terapie intensive. L'Aspergilloso Polmonare Cronica (APC) racchiude diverse forme di infezione polmonare cronica, senza invasione dei tessuti ed a lenta progressione, tipica di pazienti con patologie respiratorie pregresse ma apparentemente immunocompetenti. L'Aspergilloso Invasiva Subacuta (AISA), precedentemente nota come APC necrotizzante, è una forma invasiva ma a decorso più lento rispetto ad API. Esistono poi rari casi di infezione esclusiva delle sole vie aeree (aspergilloso tracheobronchiale) semplice o invasiva. Le patologie legate a fenomeni di ipersensibilità verso l'antigene aspergillare sono l'Aspergilloso Broncopolmonare Allergica (ABPA), l'asma grave da sensibilizzazione fungina e l'alveolite allergica estrinseca. La corretta diagnosi delle diverse forme di aspergilloso polmonare è spesso complessa e si basa sulla combinazione di criteri clinico-radiologici e specifici riscontri microbiologici e/o di laboratorio. La terapia è variabile in funzione dello specifico quadro clinico e delle condizioni del paziente.

### Summary

*Inhalation exposure to spores of Aspergillus spp. is common. The development of respiratory diseases and their presentation depend on the relationship between host immune status and Aspergillus burden. Different clinical entities may sometimes coexist or clinically and radiologically overlap. Invasive Pulmonary Aspergillosis (IPA) is an acute infection, with tissue invasion by the hyphae and severe prognosis, occurring in severely immunocompromised patients and nowadays emerging in the critical care setting. Chronic Pulmonary Aspergillosis (CPA) encompasses various forms of chronic lung infection, with slow progression and no tissue invasion, typically affecting apparently immunocompetent hosts with underlying respiratory diseases. Subacute Invasive Aspergillosis (SAIA) formerly known as Chronic Necrotizing Pulmonary Aspergillosis (CNPA) is an invasive form indeed, progressing slower than IPA. There are rare cases of infection solely affecting the airways (tracheobronchial aspergillosis). Illness related to hypersensitivity to Aspergillus antigen are Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA), Severe Asthma from Fungal Sensitization (SAFS) and Extrinsic Allergic Alveolitis (EAA). The correct diagnosis of different forms of pulmonary aspergillosis is complex and often relies on a combination of clinical and radiological criteria with specific microbiological and laboratory findings. The therapy is variable depending on the specific conditions of the patient.*

### Introduzione

L'Aspergilloso è un'infezione fungina causata da *Aspergillus spp.*, micete filamentoso riscontrabile nel terreno, nella polvere, nell'acqua, nei vegetali in decomposizione<sup>1</sup>, nella marijuana<sup>2</sup> ed in alcuni cibi o spezie<sup>3</sup>.

L'*Aspergillus* dissemina nell'aria spore (conidie) del diametro di 2-3 µm, comunemente inalate dall'uomo nelle basse vie respiratorie.

La loro concentrazione nell'aria dipende dai *pattern* di precipitazioni, umidità, temperatura e venti<sup>4</sup> e può aumentare in prossimità di cantieri edili con movimentazione a terra<sup>1</sup>.

Normalmente tali spore vengono rimosse da efficienti meccanismi di difesa antifungini, ovvero la barriera muco-ciliare e l'attività macrofagica e neutrofilica. Un danno a livello di questi meccanismi locali o sistemici può facilitare la sopravvivenza e la colonizzazione fungina delle vie aeree, con

UO Pneumologia A.O. Ospedali Riuniti Marche Nord, Presidio "Santa Croce", Fano (PU)

### Parole chiave

Aspergilloso invasiva • Infezione fungina cronica del polmone • ABPA

### Key words

Invasive aspergillosis • Chronic fungal infection of lung • ABPA

Ricevuto il 14-12-2017.

Accettato il 8-1-2018.



Thomas Galasso  
UO Pneumologia A.O. Ospedali Riuniti Marche Nord Presidio "Santa Croce"  
via Vittorio Veneto, 2  
61032 Fano (PU)  
thomas.galasso123@gmail.com

rischio di progressione alle varie patologie aspergillari<sup>5</sup>. È nota anche la possibilità di infezione respiratoria in soggetti sani dopo inalazione massiva di spore<sup>6</sup>.

**L'Aspergillosi è un'infezione fungina causata da *Aspergillus spp.*, micete filamentoso riscontrabile nel terreno, nella polvere, nell'acqua, nei vegetali in decomposizione, nella marijuana ed in alcuni cibi o spezie.**

Sebbene siano state identificate più di 250 specie di *Aspergillus* le patologie respiratorie sono causate da una minoranza di esse. L'*A. fumigatus* è il patogeno più frequente, seguono il *flavus*, il *terreus*, responsabile di infezioni ospedaliere resistenti all'amfotericina B ed il *niger*, il più comune colonizzatore delle vie respiratorie<sup>7</sup>.

**Sebbene siano state identificate più di 250 specie di *Aspergillus* le patologie respiratorie sono causate da *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus* e *A. niger*, il più comune colonizzatore delle vie respiratorie.**

L'ampio spettro clinico riflette la relazione tra la carica e la virulenza aspergillare e la funzionalità delle difese antifungine del paziente<sup>7</sup> potendosi verificare infezioni invasive o saprofitiche e patologie allergiche.

## Aspergillosi polmonare invasiva

L'Aspergillosi Polmonare Invasiva (API) è un'infezione opportunistica tipica dei pazienti gravemente immunodepressi, caratterizzata da invasione di ife fungine nelle vie aeree e nel polmone. L'esordio è rapido, con sintomi aspecifici talora simili ad una comune bronco-polmonite, con infiltrati polmonari e febbre insensibili a terapia antibiotica e prognosi spesso infausta<sup>8</sup>.

**Fattori di rischio.** La neutropenia grave e persistente (< 500 neutrofili/mm<sup>3</sup> per più di 2 settimane) tipicamente presente in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo oppure affetti da neoplasie ematologiche è il principale fattore di rischio<sup>9</sup>.

**La neutropenia grave e persistente tipicamente presente in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo oppure affetti da neoplasie ematologiche è il principale fattore di rischio.**

Altre condizioni ad alto rischio sono le neoplasie solide, i trapianti d'organo, la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) in fase avanzata, le immuno-

deficienze congenite, le patologie critiche, le patologie autoimmuni in terapia steroidea od immunosoppressiva (in particolare in pazienti con preesistenti pneumopatie) oppure condizioni più rare, quali la malattia granulomatosa cronica ereditaria legata al deficit di NADPH ossidasi dei fagociti<sup>5</sup> ed il deficit di lectina legante il mannosio (MBL)<sup>10</sup>. Sono fattori predisponenti inoltre diversi polimorfismi di geni coinvolti nelle difese immunitarie (*toll-like receptor 4*<sup>11</sup>, *interleukin 1 beta* e *beta-defensina 1*<sup>12</sup>).

Tra i trapianti di organo il polmone possiede il rischio maggiore, in particolare in presenza di colonizzazione aspergillare pre- o post-trapianto, induzione con alemtuzumab o timoglobulina, trapianto monopolmonare, infezione da CMV ed ipogammaglobulinemia<sup>13</sup>.

In anni recenti l'API sta emergendo nei pazienti ricoverati in terapia intensiva, affetti da patologie critiche, in assenza di neutropenia o dei classici fattori di immunodepressione<sup>14</sup>. L'incidenza è compresa tra 6,1 e 57 casi/1.000 pazienti all'anno<sup>15</sup> anche se probabilmente sottodiagnosticata, poiché il riscontro autoptico è frequente. Spesso questi pazienti sono affetti da BPCO od altre pneumopatie croniche con uso estensivo di corticosteroidi sistemici o inalatori e/o molteplici cicli antibiotici, da insufficienza renale e/o epatica, diabete e neoplasie<sup>16</sup>. Molti casi si verificano dopo sepsi, gravi infezioni H1N1 e trattamento con ECMO (Ossigenazione Extra Corporea a Membrana)<sup>17 18</sup>. Negli ambienti di terapia intensiva *Aspergillus* può essere ospitato in sistemi di ventilazione meccanica o condutture sottoposte a scarsa manutenzione. Sono stati descritti casi di API anche in pazienti normali dopo esposizione massiva a spore aspergillari in contesti rurali<sup>7</sup>.

**Istopatologia.** L'aspergillosi invasiva presenta una progressione dell'infezione attraverso i piani tissutali, con evidenza di ife nel parenchima all'esame diretto mediante colorazione di Gomori/Grocott.

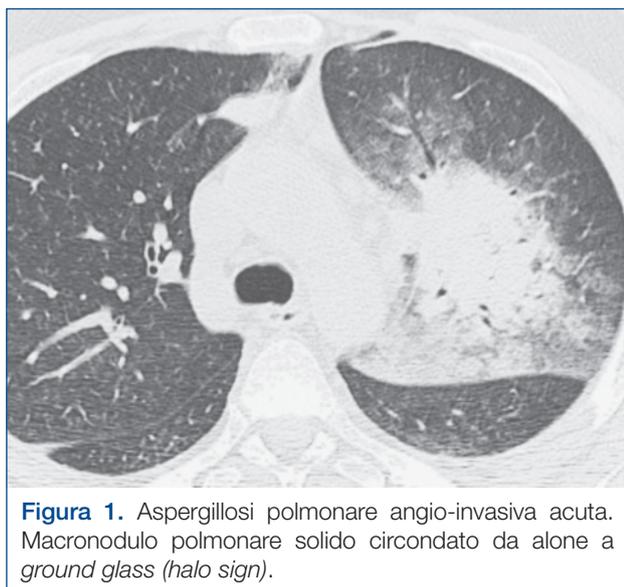
**Nel paziente neutropenico è presente una forma angioinvasiva con infiltrazione nelle arterie polmonari, infarto emorragico e necrosi tissutale coagulativa mentre nel paziente non neutropenico l'invasione è limitata alle vie aeree.**

Nel paziente neutropenico è presente una forma angioinvasiva con infiltrazione nelle arterie polmonari, infarto emorragico e necrosi tissutale coagulativa mentre nel paziente non neutropenico l'invasione è limitata alle vie aeree con ife in profondità sino alla membrana basale e formazione di lesioni piogranulomatose<sup>5</sup>.

**Sintomi.** L'esordio può avvenire con febbre, dolore toracico, dispnea, tosse, espettorato e/o emottisi. La forma angioinvasiva è caratterizzata da un tempo d'insorgenza dei sintomi più rapido (giorni) con possibile disseminazione extratoracica<sup>9</sup>. Il paziente non neutropenico presenta una sintomatologia ad esordio relativamente indolente e con progressione più lenta (settimane) seppure anch'essa a prognosi infausta.

**Radiologia.** Nel sospetto di API è fortemente raccomandato eseguire un esame TC del torace, in grado di evidenziare precocemente segni di malattia<sup>19</sup>. Le alterazioni radiologiche sono variabili in funzione dello stato immunitario del paziente e del tempo di infezione. Nel paziente neutropenico segni peculiari delle forme angioinvasive sono i grandi noduli polmonari (anche singoli) circondati da alone a vetro smerigliato o *halo sign* (Figura 1) e gli addensamenti parenchimali triangolari a base pleurica, significativi per infarto polmonare emorragico. Le forme invasive delle vie aeree si presentano più spesso con micronoduli centrolobulari "ad albero in fiore" oppure addensamenti perinbronchiali confluenti<sup>20</sup>. I noduli con *halo sign* sono segni precoci di API<sup>21</sup>, ma possibili anche in altre infezioni opportunistiche (come *Candida*, *Herpes simplex* e *Cytomegalovirus*). I noduli nel paziente neutropenico spesso crescono anche in corso di terapia appropriata e possono escavarsi alla risoluzione della neutropenia con comparsa del segno della "mezzaluna crescente" (*air crescent* in inglese) causato dalla separazione del frammento polmonare necrotico dal parenchima adiacente. Nel soggetto neutropenico la presenza di *halo sign* ed *air crescent sign* possiede alta sensibilità (80%) e specificità (60-89%) diagnostica<sup>22</sup>. L'angio-TC è potenzialmente utile nell'individuare segni di angioinvasione, particolarmente in caso di vicinanza ad un grande vaso di un nodulo aspergillare<sup>19 23</sup>.

**Diagnosi.** La tempestiva e corretta diagnosi di API è resa difficile da un quadro clinico-radiologico spesso poco specifico ove l'unica certezza diagnostica consiste nella dimostrazione istologica di invasione tissutale di ife fungine con dicotomia ad angolo acuto associata ad una coltura positiva per *Aspergillus*<sup>16 24 25</sup>. Tuttavia l'elevato rischio delle procedure biotiche polmonari in questi pazienti (es. emorragia nel paziente oncologico con piastrinopenia, pneumotorace nel paziente ventilato) esclude spesso un loro ricorso. Pertanto la diagnosi di API più frequentemente viene stimata in



**Figura 1.** Aspergillosi polmonare angio-invasiva acuta. Macronodulo polmonare solido circondato da alone a ground glass (*halo sign*).

base ad elementi clinici (fattori di rischio dell'ospite) radiologici ed ai test diretti o indiretti per la ricerca di *Aspergillus*. In funzione di questi elementi sono stati elaborati nel tempo diversi criteri diagnostici finalizzati ai pazienti ematologici, ai BPCO ricoverati e malati critici di terapia intensiva con riscontro di campione delle basse vie respiratorie positivo per *Aspergillus*<sup>16 24 25</sup>. Tali criteri sono riassunti nella Tabella I.

**La diagnosi di API è probabile in presenza di almeno un fattore di rischio dell'ospite associato ad almeno un riscontro clinico ed uno microbiologico.**

La diagnosi di API è probabile in presenza di almeno un fattore di rischio dell'ospite associato ad almeno un riscontro clinico ed uno microbiologico; in assenza di un riscontro microbiologico la diagnosi è solo possibile. L'esame diretto identifica gli elementi fungini nei campioni respiratori, ma difficilmente anche la specie micotica<sup>5</sup>. L'*Aspergillus* è un fungo generalmente a rapida crescita, identificabile in coltura nel giro di 1-3 giorni. La capacità di identificazione da campioni delle vie respiratorie è migliorata dopo introduzione delle tecniche di genetica molecolare e più recentemente della *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation Time Of Flight Mass Spectrometry* (MALDI TOF-MS)<sup>26</sup>. L'esame microscopico e colturale su escreato è in genere poco sensibile<sup>27</sup>; una sua negatività in pazienti sospetti non ne esclude la diagnosi, ma impone la necessità di ulteriori accertamenti diagnostici. Al contrario dei pazienti immunocompetenti, la crescita di *A. fumigatus* nei tessuti del paziente immunodepresso non è correlata ad un incremento del titolo di IgG specifiche nel siero. Nei pazienti immunodepressi è più utile la ricerca nel siero dell'antigene aspergillare galattomannano (GM) rilasciato durante la rapida crescita delle ife. La concentrazione sierica viene considerata positiva per infezione con un indice  $\geq 0,5$  in 2 campioni consecutivi o  $\geq 0,7$  in un singolo<sup>19</sup>. In una metanalisi di 50 studi (totale di 5.660 pazienti immunocompromessi), i valori di sensibilità e specificità del GM su siero, con *cut-off*  $\geq 0,5$ , sono risultati rispettivamente 82% ed 81%<sup>28</sup>. La *performance* del GM è variabile. Rese diagnostiche migliori si hanno nei pazienti onco-ematologici e sottoposti ad allotrapianto di midollo ove il GM sierico è presente anche diversi giorni prima dell'esordio dei sintomi o della positività colturale. Nei pazienti non-neutropenici (trapiantati d'organo e malati critici in terapia intensiva) un'inflammatione locale significativa limita l'angioinvasione e di conseguenza la dispersione di GM in circolo. Di recente è stato sviluppato, ma non ancora commercializzato, il *Lateral Flow Assay (Aspergillus LFD)*, che consente di rilevare mediante anticorpi monoclonali la presenza di antigeni GM-simili<sup>29</sup>. Un'altra metodica indiretta è rappresentata dalla *Polymerase Chain Reaction (PCR)* per la ricerca del DNA di *A. fumigatus* su siero, sul cui impiego di routine al momento non esiste una raccomandazione univoca<sup>19</sup>. Il 1,3 Beta-D-

**Tabella I.** Riassunto dei diversi criteri diagnostici proposti per API probabile/possibile.

Criteri dell'ospite	Fattori di rischio	Dati clinici	Riscontri microbiologici
<ul style="list-style-type: none"> <li>EORTC/MSG<sup>24</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Storia di recente neutropenia (&lt; 500 neutrofilii/mm<sup>3</sup> per &gt; 10 giorni) correlata temporalmente all'insorgenza della patologia fungina</li> <li>Trapianto allogenico di cellule staminali</li> <li>Uso prolungato di corticosteroidi (dose media di prednisone &gt; 0,3 mg/kg/die &gt; 3 settimane)</li> <li>Terapia con altri noti immunosoppressori dei linfociti T (come ciclosporina, agenti anti-TNFalfa, anticorpi monoclonali specifici o analoghi nucleosidici nei 90 giorni precedenti)</li> <li>Grave immunodeficienza ereditaria</li> </ul>	<p>Almeno uno dei seguenti segni TC, non giustificati da ipotesi alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>una o più lesioni solide, ben circoscritte con o senza "halo sign"</li> <li>"air-crescent sign"</li> <li>cavità</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Riscontro di <i>Aspergillus</i> spp ad un esame colturale e/o microscopico diretto in un campione delle basse vie aeree (escreato, BAL, brushing)</li> <li>GM nel siero <math>\geq 0,5</math> e/o GM su BAL <math>\geq 0,8</math></li> <li>PCR-DNA positiva in almeno 2 campioni sequenziali</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bulpa<sup>25</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>BPCO con FEV<sub>1</sub> &lt; 50% pred</li> <li>Trattamento steroideo (non specificato dosaggio e durata)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recente esacerbazione della dispnea nonostante somministrazione di antibiotici appropriati</li> <li>Peggioramento progressivo di segni radiologici (in &lt; 3 mesi)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coltura positiva e/o riscontro microscopico di <i>Aspergillus</i> dalle basse vie respiratorie</li> <li>Positività degli anticorpi anti <i>A. fumigatus</i> (incluse le precipitine)</li> <li>GM nel siero <math>\geq 0,5</math> per 2 volte</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Vanderwoude<sup>16</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neutropenia (&lt; 500/mm<sup>3</sup>) prima o durante l'accesso in terapia intensiva</li> <li>Neoplasia ematologica od oncologica sottostante trattata con agenti citotossici</li> <li>Terapia corticosteroidea (prednisone &gt; 20 mg/die)</li> <li>Immunodeficienza congenita od acquisita</li> </ul>	<p>Almeno uno dei seguenti segni/sintomi compatibili:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>febbre refrattaria ad almeno 3 giorni di terapia antibiotica appropriata;</li> <li>recidiva febbrile dopo sfebbramento di almeno 48 ore mentre l'antibiotico è in corso, senz'altra causa apparente;</li> <li>dolore toracico pleurítico;</li> <li>rumore da sfregamento pleurítico;</li> <li>dispnea;</li> <li>emottisi;</li> <li>peggioramento dell'insufficienza respiratoria nonostante appropriato supporto terapeutico e ventilatorio.</li> </ul> <p>E anomalie radiologiche (RX o TC)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coltura positiva per <i>Aspergillus</i> da campioni delle basse vie respiratorie</li> </ul>

I criteri EORTC/MSG sono stati elaborati in riferimento a pazienti gravemente immunodepressi, in particolare ematologici, oncologici e trapiantati. I criteri proposti da Bulpa e da Vanderwoude intendono facilitare invece la diagnosi nei pazienti affetti da BPCO e malati critici della terapia intensiva. Per la diagnosi di probabile API è necessario la presenza di almeno un elemento diagnostico in tutti e 3 i parametri. La presenza di soli fattori di rischio e segni clinici compatibili, in assenza di riscontri microbiologici rende la diagnosi più incerta (possibile).

EORTC/MSG = European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group Consensus Group.

glucano è un componente della parete cellulare di molti funghi, rilevabile nel siero in corso di infezioni invasive. Esso possiede una minore specificità per API rispetto al GM su siero ma ha una maggiore sensibilità<sup>30</sup>. Il suo dosaggio sierico è raccomandato nei pazienti ad alto rischio (neoplasie ematologiche e trapianto di midollo) permettendo una diagnosi tempestiva di infezione

fungina invasiva, la cui eventuale eziologia aspergillare può essere poi successivamente confermata<sup>19</sup>.

**Ruolo della broncoscopia.** Nel sospetto di API è raccomandato eseguire precocemente il BAL che consente l'identificazione di *Aspergillus* e l'esclusione di altre patologie<sup>19</sup>. La resa diagnostica maggiore si ha in addensamenti segmentari ed alterazioni "ad albero

in fiore”, mentre è minore nei noduli periferici, ove è preferibile una procedura bioptica (transbronchiale o percutanea)<sup>31</sup>. Il valore predittivo positivo della coltura su BAL è superiore all’escreatocoltura, ma variabile in relazione alla presentazione clinica ed allo status immunitario, risultando maggiore nel soggetto neutropenico<sup>32</sup>. La determinazione del GM su BAL pare fornire maggiore sensibilità rispetto all’esame colturale, ma non è ancora chiaro l’indice soglia ottimale, nonché sono possibili falsi positivi in caso di colonizzazione fungina senza infezione invasiva (es. trapianti di polmone) od in caso di contaminazione<sup>32</sup>.

**Trattamento.** Nei pazienti con consistente sospetto clinico è raccomandato iniziare la terapia antifungina e possibilmente ridurre il livello di immunosoppressione senza attendere l’esito degli esami micologici<sup>19</sup>.

**Nei pazienti con consistente sospetto clinico è raccomandato iniziare la terapia antifungina e possibilmente ridurre il livello di immunosoppressione senza attendere l’esito degli esami micologici.**

Il farmaco di prima scelta è il voriconazolo (6 mg/kg ev ogni 12 ore il primo giorno quindi 4 mg/kg; per os: 200-300 mg ogni 12 ore)<sup>19</sup>. Valide alternative sono l’amfotericina B (AmB) liposomiale e l’isavuconazolo. La somministrazione di un’echinocandina (capsosungina o micafungina) associata al voriconazolo rappresenta una terapia di salvataggio in pazienti non responsivi al voriconazolo, mentre l’impiego in monoterapia di prima linea si riserva in caso di controindicazione a voriconazolo ed amfotericina. Le concentrazioni sieriche azoliche andrebbero monitorate per minimizzare la tossicità. È essenziale un attento controllo delle interazioni farmacologiche degli azoli con gli immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus) ed altri substrati del citocromo CYP3A4 (come gli inibitori tirosin-kinasici). L’API dovrebbe essere trattata per una durata di almeno 6-12 settimane, variabile in funzione del grado dell’immunosoppressione, del coinvolgimento di sedi extratoraciche e della risposta clinica<sup>19</sup>. È utile ripetere una TC torace dopo almeno 2 settimane di terapia, da anticipare in caso di rapido deterioramento clinico. Un monitoraggio del GM sierico con dosaggi seriati è pratica abituale nei pazienti neutropenici con elevati valori ad inizio trattamento per valutare la risposta terapeutica.

## Aspergillosi polmonare cronica

L’Aspergillosi Polmonare Cronica (APC) include diverse entità cliniche con sintomi e segni radiologici variabili e talvolta sovrapponibili tipicamente presenti da almeno 3 mesi e con lenta evoluzione, in pazienti quasi sempre immunocompetenti, ma con patologia respiratoria concomitante o pregressa<sup>7</sup>. Le condizio-

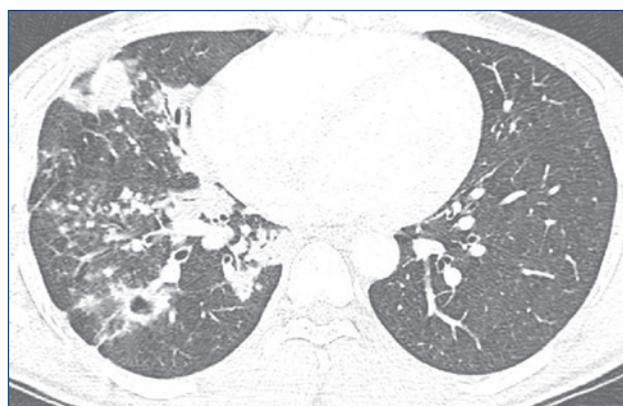
ni predisponenti sono: tubercolosi, enfisema e BPCO, micobatteriosi atipiche, pneumotorace, patologie distrofico-bollose, ABPA, asma, sarcoidosi fibrosante, esiti di radioterapia, artrite reumatoide e spondilite anchilosante<sup>33</sup>. Un ruolo è attribuibile a difetti genetici in una o più funzioni immunitarie, come ad esempio la produzione di interferone  $\gamma$ <sup>34</sup>. Quasi tutti i casi sono causati da *A. fumigatus* sebbene siano stati descritti casi con infezione da *niger* o *flavus*.

### Entità cliniche

- Aspergillosi Polmonare Cronica Cavitaria (APCC) è la forma più frequente di APC e consiste nella presenza di più cavità polmonari associate a sintomi respiratori (tosse produttiva, dispnea, dolore toracico ed emottisi di entità variabile), sistemici (astenia, malessere e calo ponderale) ed elevati indici infiammatori.

**L’Aspergillosi Polmonare Cronica Cavitaria è la forma più frequente di APC e consiste nella presenza di più cavità polmonari associate a sintomi respiratori, sistemici ed elevati indici infiammatori.**

La febbre è più probabilmente indice di co-infezione batterica o di una forma invasiva subacuta. L’*Aspergillus* cresce sulla superficie interna degli spazi aerei senza invaderli, con secrezione di enzimi litici e metaboliti responsabili dell’infiammazione cronica e del danno parenchimale progressivo. Le alterazioni radiologiche tipiche sono aree di opacità polmonare, unilaterali o bilaterali, associate a cavità multiple, solitamente a pareti spesse ma talvolta sottili (Figura 2) che possono contenere uno o più aspergillomi, associate ad un concomitante ispessimento pleurico. Questi riscontri sono asimmetrici e tipicamente localizzati in aree con preesistenti anomalie polmonari<sup>35</sup>. Senza trattamento le cavità crescono nel corso degli anni in dimensioni e numero fino a fondersi, con sviluppo di infiltrati peri-



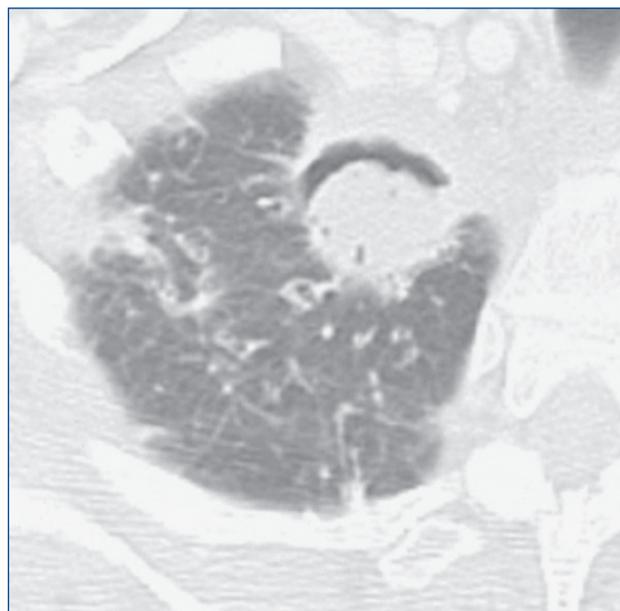
**Figura 2.** Aspergillosi polmonare cronica - forma cavitaria. Coesistenza di addensamenti polmonari multipli (solido, scavato e micronoduli “ad albero in fiore”). *Aspergillus* isolato nel BAL ed IgG specifiche presenti nel siero.

cavitari o perforazione nella pleura. In corso di terapia invece migliorano, ma molto lentamente, residuando cavità a pareti sottili e prive di aspergillomi. La diagnosi di APC richiede la presenza di caratteristiche cliniche e radiologiche combinate a riscontri micologici.

Nella Tabella II sono riassunti i criteri diagnostici vigenti nelle recenti linee guida nordamericane ed europee<sup>19,35</sup>. La sierologia IgG anti *A. fumigatus* è il test più importante; una positività determinata con metodo immunoenzimatico oppure mediante immunodiffusione o immunoelettroforesi (precipitine) distingue l'infezione dalla colonizzazione con un valore predittivo del 100%<sup>36</sup>. Il test è maggiormente sensibile nell'APC cavitaria, soprattutto se presenti aspergillomi (90%) rispetto ai casi di aspergilloma semplice e nei noduli aspergillari (60%)<sup>37</sup>. La presenza di *A. fumigatus* nell'escreato non è di per sé diagnostico essendo possibile anche in caso di colonizzazione o ABPA; al contrario la sua presenza nel BAL è maggiormente predittiva di infezione<sup>38</sup>. In caso di APC il GM su BAL possiede tipicamente una sensibilità superiore rispetto al GM sierico, con positività riscontrata nel 50-90% dei pazienti<sup>36</sup>.

- **Aspergillosi Polmonare Cronica Fibrosante (APCF)** rappresenta l'evoluzione di una forma cavitaria non trattata. Non ci sono caratteristiche diagnostiche particolarmente distintive per la fibrosi correlata ad APC, a parte la presenza di cavitazioni ed aspergillomi nelle sue vicinanze<sup>35</sup>.

- **Aspergilloma.** Un'infezione aspergillare saprofitica all'interno di una preesistente cavità polmonare o ectasia bronchiale può originare, mediante progressivo distacco nell'arco di settimane o mesi di strati di crescita micotica depositati sulla superficie interna della cavità, questo conglomerato sferico ("fungus ball", in inglese) di ife fungine, fibrina, muco e detriti cellulari accumulati in lamelle<sup>39</sup>. Pazienti con cavità  $\geq 2$  cm in esiti tubercolari hanno il 20% di possibilità di sviluppare un aspergilloma e/o altre manifestazioni di APC<sup>40</sup>. La presentazione radiologica tipica è una massa intracavitaria solida, rotonda od ovale, parzialmente circondata da una mezzaluna d'aria (*air crescent sign*), mobile in posizione prona, generalmente localizzata ai lobi superiori (Figura 3)<sup>35</sup>. Talora può essere fissa o con aspetto



**Figura 3.** Aspergilloma. Ben evidente la falce d'aria che separa il conglomerato fungino (aspergilloma) di morfologia tondeggiante dalla parete delle cavità, noto come "air crescent sign".

di spugna irregolare che riempie la cavità (Figura 4). L'aspergilloma semplice è singolo, senza l'ispessimento pleurico o fibrosi associata, radiologicamente stabile per mesi e solitamente asintomatico oppure responsabile di lieve tosse ed episodica emoftoe, con scarsi indici di flogosi sistemica. Con aspergillomi complessi ci si riferisce ad una APC cavitaria con molteplici aspergillomi. Per la diagnosi di aspergilloma, a fronte di un aspetto radiologico tipico, è sufficiente il riscontro di IgG specifiche per *Aspergillus*<sup>35</sup>.

- **Noduli aspergillari.** Uno o più noduli polmonari solidi sono un riscontro meno frequente di APC. Il nodulo possiede un centro necrotico con ife fungine, circondato da infiammazione granulomatosa con isolate cellule giganti multinucleate<sup>41</sup>. I pazienti sono solitamente asintomatici, ma talora presentano tosse, febbre od esacerbazione di asma e BPCO. La diagnosi differenziale si pone con il nodulo neoplastico, il tubercoloma, il nodulo micotico da coccidioidomicosi o actinomicosi ed il nodulo reumatoide. Molte lesioni sono tondeggianti e possono ave-

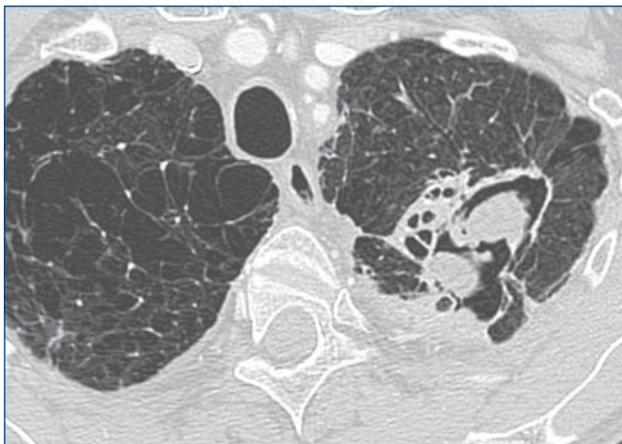
**Tabella II.** Criteri per la diagnosi di APC cavitaria.

Linee guida IDSA <sup>19</sup>	Linee guida ESCMID/ERS/ECMM <sup>35</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Storia di almeno 3 mesi di sintomi respiratori e/o sistemici (febbre, calo ponderale, astenia, fatica, tosse, espettorazione, emottisi, dispnea) con anomalie radiologiche progressive (cavità, ispessimenti pleurici, infiltrati pericavitari, con o senza aspergilloma)</li> <li>• Riscontro sierologico di IgG specifiche (oppure positività su BAL dell'esame colturale, PCR-DNA o GM)</li> <li>• Assenza di immunodepressione e presenza di una o più patologie respiratorie croniche</li> </ul>	<p>Quadro sintomatico insorto da almeno 3 mesi con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• presenza alla TC di una o più cavità oppure noduli</li> <li>• evidenza di IgG o precipitine specifiche per <i>Aspergillus</i> su siero o forte positività del GM o PCR-DNA su BAL o biopsia con evidenza di ife fungine</li> <li>• esclusione di diagnosi alternative *</li> </ul>

IDSA = Infectious Diseases Society of America.

ESCMID/ERS/ECMM = European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases in cooperazione con European Respiratory Society ed European Confederation of Medical Mycology.

\*diagnosi differenziale con: tubercolosi e micobatteriosi atipiche, altre infezioni fungine (coccidioidomicosi, istoplasmosi cavitaria cronica e paracoccidioidomicosi), carcinoma polmonare (talora associato all'infezione aspergillare) e vasculiti.



**Figura 4.** Aspergilloma. Aspergilloma a morfologia irregolare insorto in paziente affetto da enfisema e bronchiectasie.

re un'attenuazione lieve all'interno od escavazione. La presenza di IgG sieriche specifiche è diagnostica, dopo esclusione mediante accertamento cito-istologico di eziologia neoplastica talora concomitante <sup>41</sup>.

**Terapia dell'APC.** La maggior parte delle APC cavitari necessita terapia antifungina che consente un miglioramento sintomatico e previene lo sviluppo di emottisi o fibrosi <sup>19</sup>. Solamente il paziente asintomatico, senza progressione funzionale e/o radiologica, non richiede terapia. L'evidenza sull'efficacia a lungo termine della terapia antifungina per l'APC cavitaria è basata su casistiche limitate, studi non comparativi *open label* e due sperimentazioni cliniche randomizzate <sup>42 43</sup>.

**Gli antifungini orali raccomandati in prima scelta sono l'itraconazolo ed il voriconazolo i cui livelli sierici sono da monitorare a causa di una biodisponibilità molto variabile.**

Gli antifungini orali raccomandati in prima scelta sono l'itraconazolo ed il voriconazolo (200 mg 2 volte/die) <sup>19 35</sup>, i cui livelli sierici sono da monitorare a causa di una biodisponibilità molto variabile.

Gli effetti collaterali comprendono principalmente neuropatia periferica ed epatotossicità, ipertensione ed insufficienza cardiaca (itraconazolo) e fotosensibilità con rash cutaneo (voriconazolo). La durata minima di trattamento raccomandata dalle linee guida IDSA è 6 mesi, da proseguire a lungo termine ed anche per tutta la vita nei casi di patologia progressiva <sup>19 35</sup>. La misurazione degli indici di flogosi e delle IgG specifiche andrebbe eseguita ogni 3 mesi e la radiografia del torace ogni 6-12 mesi in funzione dello stato clinico <sup>35</sup>. La TC torace è raccomandata ogni 1-2 anni sino al raggiungimento della stabilità clinica. Il miglioramento sintomatico si verifica generalmente dopo 6-8 settimane ed una sua assenza è considerata un fallimento terapeutico. La più frequente resistenza è all'itraconazolo, ma la cross-resistenza con voriconazolo è rara. L'uso di test

di sensibilità *in vitro* nonché metodi molecolari per individuare le mutazioni di resistenza aiutano a guidare le decisioni terapeutiche <sup>44</sup>. L'uso del posaconazolo rappresenta un'opzione in caso di fallimento o intolleranza alla terapia con itraconazolo o voriconazolo <sup>35</sup>. Nei pazienti gravi e con infezioni resistenti agli azoli, si può impiegare un trattamento endovenoso con echinocandine o amfotericina B. La micafungina è efficace quanto il voriconazolo come terapia iniziale <sup>43</sup>. La resezione chirurgica nell'APC cavitaria è riservata ai casi di emottisi in patologia unilaterale e resistente agli azoli. La gestione della forma fibrosante non è ben definita, ma un trattamento a lungo termine con itraconazolo può stabilizzare le condizioni generali, seppur con effetto limitato sulla dispnea <sup>35</sup>. In caso di aspergilloma semplice asintomatico è sufficiente la sola osservazione clinico-radiologica ad intervalli di 3-6 mesi per un periodo prolungato <sup>19 35</sup>. Un aspergilloma singolo sintomatico per emottisi può essere sottoposto a resezione chirurgica con risoluzione definitiva a fronte di minime complicanze in pazienti con buona funzionalità respiratoria e patologia limitata ad un solo lobo <sup>45</sup>. Rappresentano altre indicazioni chirurgiche l'impossibilità ad assumere terapia antifungina azolica orale, la resistenza farmacologica, le infezioni ricorrenti od un concomitante tumore. La profilassi antifungina risulta appropriata in caso di rottura intraoperatoria della cavità aspergillare, per ridurre il rischio di empiema aspergillare <sup>46</sup>. L'embolizzazione è un'opzione appropriata in pazienti con emottisi moderata-severa troppo compromessi per un intervento chirurgico o con patologia troppo estesa <sup>47</sup>. Un beneficio temporaneo può essere ottenuto dall'uso dell'acido tranexamico (tipicamente 500 mg, 3 volte/die) sebbene abbia un potenziale rischio infartuale. Un approccio alternativo di trattamento degli aspergillomi sintomatici è l'instillazione intracavitaria di antifungino, con efficacia a breve termine nel 70-100% in alcune serie di pazienti <sup>48</sup>. L'amfotericina B (50 mg in 20 mL soluzione glucosata 5%) è il farmaco più impiegato. Recentemente è stato segnalato il primo caso di trattamento mediante eco-endoscopia bronchiale <sup>49</sup>. In caso di resezione accidentale di nodulo aspergillare sospetto per carcinoma oppure di nodulo aspergillare asintomatico non viene in genere praticata alcuna terapia antifungina ma ci si limita ad un monitoraggio TC e sierologico (IgG specifiche) per mesi/anni per scongiurare recidive o l'infezione attiva <sup>41</sup>.

## Aspergillosi Invasiva Sub Acuta (AISA)

L'AISA, in precedenza nota come aspergillosi cronica necrotizzante o semiinvasiva, si verifica solitamente in pazienti lievemente immunodepressi o molto debilitati, con caratteristiche radiologiche simili all'APC cavitaria (cavità, noduli ed addensamenti polmonitici accessualizzanti), ma a progressione più rapida (1-3 mesi) <sup>35</sup>.

Nel siero si riscontrano sia il GM che le IgG specifiche. La presentazione tipica è un singolo addensamento in un lobo superiore che si escava (anche con *air crescent sign*) oppure una singola cavità a pareti sottili in espansione, in assenza di preesistenti lesioni polmonari cavitarie. L'esame istologico evidenzia ife che invadono il parenchima polmonare. Le condizioni a rischio di AISA sono: diabete, malnutrizione, alcolismo, età avanzata, uso prolungato di corticosteroidi o lievi immunosoppressori, connettivopatie, radioterapia, infezioni micobatteriche atipiche, HIV<sup>35</sup>.

**L'AISA si verifica solitamente in pazienti lievemente immunodepressi o molto debilitati, con caratteristiche radiologiche simili all'APC cavitaria.**

Il trattamento raccomandato è simile a quello dell'API. Il voriconazolo per almeno 6 mesi consente una risposta radiologica superiore all'APC cavitaria<sup>19</sup>. L'embolizzazione è indicata in caso di emottisi mentre la resezione chirurgica non è consigliata stante le condizioni generali compromesse.

## Aspergillosi tracheobronchiale

In una piccola percentuale di pazienti la trachea ed i bronchi principali possono essere il principale, se non l'unico, sito di infezione da *Aspergillus*<sup>50</sup>.

**In una piccola percentuale di pazienti la trachea ed i bronchi principali possono essere il principale, se non l'unico, sito di infezione da *Aspergillus*.**

Questa condizione è nota come Aspergillosi Tracheobronchiale (ATB) o tracheobronchite aspergillare.

- La bronchite aspergillare semplice è una forma reattiva alla colonizzazione che si manifesta con tosse produttiva e dispnea persistenti ed escreatocolture ripetutamente positive ad *Aspergillus spp.* a carica elevata<sup>51</sup>. Sebbene possa verificarsi nei pazienti normali è più spesso associata a comorbilità polmonari con alterata *clearance* delle vie aeree (BPCO, asma, bronchiectasie, fibrosi cistica), all'utilizzo di corticosteroidi inalatori oppure ad una debole immunità. In broncoscopia si evidenzia muco abbondante e tenace, anche a tappi, frammisto ad ife aspergillari<sup>51</sup>. Solitamente è presente un alto livello di IgG sieriche specifiche. Diversamente dall'aspergillosi broncopolmonare allergica la diagnosi di bronchite aspergillare è supportata dall'assenza di asma e o di elevazione di IgE totali e specifiche per *A. fumigatus*. I sintomi rispondono generalmente a terapia con itraconazolo per os.

- L'aspergillosi tracheobronchiale invasiva è la rara forma di aspergillosi invasiva localizzata esclusivamen-

te alle vie aeree, con presenza di ife oltre la membrana basale. Essa è descritta più comunemente nel trapianto di polmone, nei pazienti oncematologici, HIV, bronchiectasici e BPCO sottoposti a ventilazione invasiva<sup>52-53</sup>. Si manifesta come tracheobronchite ulcerativa oppure come tracheobronchite pseudomembranosa (formazione di pseudomembrane di materiale necrotico ed ife fungine)<sup>50</sup>. I pazienti lamentano dispnea, tosse, respiro sibilante ed occasionalmente espettorano tappi di muco. La TC del torace può essere normale o evidenziare pareti delle vie aeree ispessite (con o senza iperattenuazione da depositi calcifici), micronoduli centrolobulari ad albero in fiore<sup>20</sup>. Nel trapianto di polmone la tracheobronchite rappresenta la manifestazione aspergillare più precoce, generalmente in forma ulcerativa o pseudomembranosa, con possibilità di sviluppo al sito anastomotico bronchiale, per infezione del materiale di sutura e manifestazioni emoftoiche<sup>13-50</sup>. Il trattamento è analogo all'API, ma in casi selezionati è necessario associare alla terapia sistemica con azoli una broncoscopia di toilette delle pseudomembrane ed AmB inalatoria per almeno 3 mesi sino alla risoluzione del quadro<sup>19</sup>.

## Aspergillosi Broncopolmonare Allergica (ABPA)

**Epidemiologia e patogenesi.** L'ABPA è la micosi broncopolmonare allergica più comune ed è causata principalmente da *A. fumigatus*. Si verifica quasi esclusivamente in patologie bronchiali croniche (in circa 1-2% dei pazienti asmatici adulti<sup>54</sup> e nel 7-10% dei pazienti con fibrosi cistica<sup>55</sup>) ove un'alterata *clearance* muco-ciliare consente la colonizzazione e la successiva sporulazione fungina.

**L'ABPA è la micosi broncopolmonare allergica più comune, causata principalmente da *A. fumigatus* e che si verifica quasi esclusivamente in patologie bronchiali croniche.**

Nei bronchi e nel parenchima circostante si instaurano complesse risposte immunitarie ed infiammatorie croniche alla presenza nel muco di *Aspergillus*, con sviluppo di danno locale ed ulteriore peggioramento della *clearance*<sup>54</sup>. Sono presenti reazioni di ipersensibilità sia di tipo I mediate da anticorpi IgE che di tipo III (con la partecipazione degli anticorpi IgG ed IgA ed un'esagerata risposta cellulare Th2 mediata)<sup>56</sup>. Esistono alcuni polimorfismi genetici predisponenti quali (IL-13, recettore di IL-14 e *toll like receptor -3*)<sup>57</sup>. La presenza di ABPA e concomitante sinusite aspergillare allergica configura la sindrome dell'aspergillosi sino-bronchiale allergica.

**Clinica.** I pazienti lamentano tosse cronica, dispnea, febbre, e la tipica espettorazione di tappi di

muco di colore brunastro frammisto ad ife fungine ed eosinofili. Il decorso è cronico con frequenti esacerbazioni<sup>54</sup> e non segue necessariamente i 5 stadi classici (acuto, remissione, esacerbazioni ricorrenti, asma steroide dipendente, fibrosi polmonare). Gli infiltrati polmonari o l'eosinofilia su sangue periferico  $> 1.000/\text{mm}^3$  possono essere presenti solo durante la fase acuta o le esacerbazioni, in assenza di terapia steroidea. Le IgE totali nel siero sono particolarmente elevate. La progressione in insufficienza respiratoria cronica è rara. La produzione di catarro può essere abbondante nei pazienti con bronchiectasie con colture spesso positive per *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *A. fumigatus* e/o micobatteri non tubercolari<sup>58</sup>.

**Radiologia.** La TC torace ad alta risoluzione evidenzia tipicamente bronchiectasie cilindriche centrali (tipicamente ai lobi superiori), ispessimento parietale dei bronchi, segni di impatto mucoide, addensamenti periferici solidi o subsolidi, atelettasie, noduli centrolobulari ed alterazioni "ad albero in fiore", perfusione a mosaico ed *air trapping*<sup>59</sup> (Figura 5).

**Diagnosi.** La diagnosi richiede la presenza combinata di segni clinici, radiografici e sierologici. I criteri diagnostici vigenti sono riportati nella Tabella III<sup>56</sup>. In caso di asma con sospetta ABPA (difficile controllo dei sintomi, dipendenza da corticosteroidi, espettorazione di tappi di muco e/o evidenza di bronchiectasie, elevati livelli di IgE totali) la diagnosi è supportata da *prick test* cutaneo e da IgE ed IgG (precipitine) su siero specifiche per *A. fumigatus*. Le IgE specifiche possono essere impiegate come *screening* dell'ABPA nell'asma<sup>60</sup>.

**Terapia.** Gli obiettivi terapeutici sono la gestione delle esacerbazioni acute e la prevenzione della progressione delle bronchiectasie e della fibrosi polmonare.

Il ruolo principale è svolto dai corticosteroidi sistemici. Dosaggi medi di prednisone per os (0,5 mg/kg/die per 1-2 settimane, quindi a giorni alterni per 8 settimane, seguito da *tapering* di 5-10 mg bisettimanalmente ed interrotto a 3-5 mesi) sono efficaci quanto

dosaggi maggiori per ridurre le esacerbazioni asmatiche e migliorare la funzionalità respiratoria, con minori effetti collaterali<sup>61</sup>.

**Gli obiettivi terapeutici sono la gestione delle esacerbazioni acute e la prevenzione della progressione delle bronchiectasie e della fibrosi polmonare.**

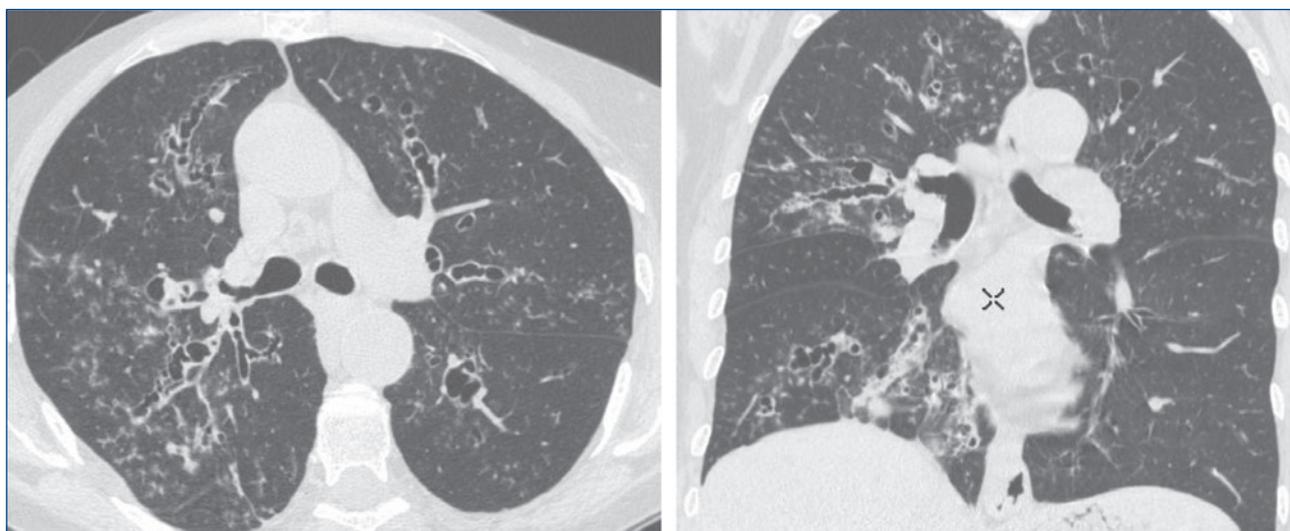
La terapia steroidea a lungo termine è riservata solo a pazienti con frequenti attacchi sintomatici o evidenza di danno progressivo. L'itraconazolo per 16-32 settimane per ridurre la carica aspergillare, associato al cortisone, riduce il tasso di riacutizzazioni e le dosi di steroide<sup>62</sup>. *Case report* attestano un beneficio dell'anticorpo ricombinante anti IgE (omalizumab) in casi di asma difficile in corso di ABPA dipendenti o intolleranti alla terapia corticosteroidica<sup>63</sup>. La titolazione delle IgE sieriche totali è utile per monitorare l'efficacia terapeutica<sup>56</sup>.

## Asma grave con sensibilizzazione fungina

Quest'entità definisce il paziente asmatico cronicamente grave a causa di sensibilizzazione aspergillare per esposizione persistente a bassa carica. Una sua diagnosi richiede l'esclusione di ABPA.

**L'asma grave con sensibilizzazione fungina è causato da un'ampia varietà di funghi, non possiede segni radiografici o clinici caratteristici, ma è caratterizzata da minore elevazione del titolo di IgE totali.**

L'asma grave con sensibilizzazione fungina è causato da un'ampia varietà di funghi, non possiede segni



**Figura 5.** Aspergillosi broncopulmonare allergica. Evidenza di bronchiectasie centrali e noduli centrolobulari mal definiti.

Tabella III. Criteri essenziali per la diagnosi di ABPA<sup>56</sup>.

<b>Pazienti con asma e bronchiectasie centrali</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asma</li> <li>• Bronchiectasie centrali (2/3 interni della TC torace)</li> <li>• IgE sieriche totali <math>\geq 1000</math> ng/ml (417 UL/mL)</li> <li>• Reattività cutanea immediata ad <i>Aspergillus</i> (prick test) o IgE anti <i>A. fumigatus</i> <math>\geq 35</math> kU/L</li> <li>• Almeno uno dei 2 seguenti criteri: <ul style="list-style-type: none"> <li>• presenza di IgG sieriche specifiche anti-<i>Aspergillus</i> (precipitine o test immunoenzimatici);</li> <li>• reperti radiologici compatibili con ABPA;</li> <li>• eosinofilia periferica <math>&gt; 500</math> cellule/mm<sup>3</sup> (in pazienti non in terapia steroidea).</li> </ul> </li> </ul>
<b>Pazienti con asma senza bronchiectasie centrali (ABPA sieropositiva) precedenti criteri tranne il 2</b>
<b>Pazienti con fibrosi cistica</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peggioramento clinico (incremento di tosse, catarro e sibili, riduzione della tolleranza allo sforzo e della funzionalità respiratoria)</li> <li>• IgE sieriche totali <math>\geq 1000</math> ng/mL (417 UL/mL)</li> <li>• Reattività cutanea immediata ad <i>Aspergillus</i> (prick test) o IgE anti <i>A. fumigatus</i> <math>\geq 35</math> kU/L</li> <li>• Presenza di IgG sieriche specifiche anti-<i>Aspergillus</i></li> <li>• Anomalie radiologiche (comparsa di infiltrati, tappi di muco o peggioramento rispetto a precedenti esami)</li> </ul>

La diagnosi differenziale si pone con l'asma grave con sensibilizzazione ad *Aspergillus*, la granulomatosi broncocentrica e tutte le patologie caratterizzate da addensamenti radiografici ed eosinofilia nel sangue periferico o nel BAL (polmonite eosinofila acuta o cronica, polmonite eosinofila indotta da farmaci, sindromi ipereosinofile, polmonite eosinofila tropicale, sindrome di Loeffler, granulomatosi eosinofila con poliangioite).

radiografici o clinici caratteristici, ma è caratterizzata da minore elevazione del titolo di IgE totali<sup>64</sup>. Il trattamento si prefigge principalmente il controllo dei sintomi dell'asma<sup>64</sup> e si basa sull'uso combinato di cortisone inalatorio più  $\beta_2$  agonista al lunga durata di azione. Il ruolo degli agenti antifungini è ancora in fase di ricerca e non è raccomandato nelle linee guida sull'asma grave<sup>65</sup>.

## Alveolite Allergica Estrinseca (AAE)

Casi di AAE causati da *Aspergillus* sono stati riportati dopo esposizione a fieno ammuffito, nei panettieri<sup>66</sup>, nei lavoratori di malto e dopo l'esplorazione di pozzi scavati<sup>67</sup>. La diagnosi differenziale include innanzitutto l'API, che richiede necessariamente una terapia antifungina anziché corticosteroidi. È possibile che un'esposizione massiva alle spore possa produrre più rapidamente un'infezione che una risposta allergica, o che entrambe le entità possano coesistere.

## Conclusioni

La corretta diagnosi delle malattie polmonari da aspergillo è talora problematica per il quadro clinico-radiologico spesso aspecifico e per i rischi connessi alle procedure diagnostiche invasive in questi pazienti.

**La corretta diagnosi delle malattie polmonari da aspergillo è talora problematica per il quadro clinico-radiologico spesso aspecifico e per i rischi connessi alle procedure diagnostiche invasive in questi pazienti.**

Più spesso viene stabilita mediante la correlazione tra fattori di rischio del paziente per aspergillo, la presenta-

zione radiologica ed i risultati di specifici test microbiologici. Un ruolo peculiare è rivestito nelle forme invasive dalla ricerca del galattomannano su siero (con resa diagnostica maggiore nel paziente neutropenico), nelle infezioni croniche dal riscontro di IgG specifiche per *Aspergillus* nel siero e nell'ABPA dal titolo elevato di IgE totali e specifiche. Il trattamento è variabile a seconda del quadro.

La terapia con antifungini azolici è il cardine di trattamento delle forme infettive (voriconazolo parenterale ed itraconazolo per os nelle forme invasive e croniche rispettivamente) mentre le forme allergiche necessitano primariamente di corticosteroidi sistemici. Antifungini di seconda linea come echinocandine e l'amfotericina sono valide alternative in caso di resistenza od intolleranza agli azoli. In casi selezionati di aspergilloso polmonare cronica è possibile il ricorso chirurgico con esiti soddisfacenti.

## Bibliografia

- 1 Latge JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. Clin Microbiol Rev 1999;12:310-50.
- 2 Kagen SL. *Aspergillus: an inhalable contaminant of marijuana*. N Engl J Med 1981;304:483-4.
- 3 Mandeel QA. *Fungal contamination of some imported spices*. Mycopathologia 2005;159:291-8.
- 4 Panackal AA, Li H, Kontoyannis DP, et al. *Geoclimatic influences on invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation*. Clin Infect Dis 2010;50:1588-97.
- 5 Segal BH. *Aspergillosis*. N Engl J Med 2009;360:1870-84.
- 6 Ratermann KL, Ereshefsky BJ, Fleishaker EL, et al. *Fulminant invasive pulmonary aspergillosis after a near-drowning accident in an immunocompetent patient*. Ann Pharmacother 2014;48:1225-9.
- 7 Kosmidis C, Denning DW. *The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis*. Postgrad Med J 2015;91:403-10.
- 8 Cornely OA, Gachot B, Akan H, et al. *Epidemiology and outcome of fungemia in a cancer cohort of the Infectious Diseases Group (IDG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. Clin Infect Dis 2015;61:324-31.

- <sup>9</sup> Bommart S, Bourdin A, Makinson A, et al. *Infectious chest complications in haematological malignancies*. *Diagn Interv Imaging* 2013;94:193-201.
- <sup>10</sup> Lambourne J, Agranoff D, Herbrecht R, et al. *Association of mannose-binding lectin deficiency with acute invasive aspergillosis in immunocompromised patients*. *Clin Infect Dis* 2009;49:1486-91.
- <sup>11</sup> Bochud PY, Chien JW, Marr KA, et al. *Toll-like receptor 4 polymorphisms and aspergillosis in stem-cell transplantation*. *N Engl J Med* 2008;359:1766-77.
- <sup>12</sup> Wójtowicz A, Gresnigt MS, Lecompte T, et al. *IL1B and DEFB1 polymorphisms increase susceptibility to invasive mold infection after solid-organ transplantation*. *J Infect Dis* 2015;211:1646-57.
- <sup>13</sup> Singh N, Husain S. *Aspergillosis in solid organ transplantation*. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl 4):228-41.
- <sup>14</sup> Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, et al. *Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes*. *Crit Care* 2015;19:7.
- <sup>15</sup> Schmiedel Y, Zimmerli S. *Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and Pneumocystis pneumonia*. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14281.
- <sup>16</sup> Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, et al. *A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients*. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:56-64.
- <sup>17</sup> Wauters J, Baar I, Meersseman P, et al. *Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study*. *Intensive Care Med* 2012;38:1761-8.
- <sup>18</sup> Parcell BJ, B C Raju PK, et al. *Invasive pulmonary aspergillosis post extracorporeal membrane oxygenation support and literature review*. *Med Mycol Case Rep* 2014;4:12-5.
- <sup>19</sup> Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. *Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis* 2016;63:e1-60.
- <sup>20</sup> Chabi ML, Goracci A, Roche N, et al. *Pulmonary aspergillosis*. *Diagn Interv Radiol* 2015;96:435-42.
- <sup>21</sup> Georgiadou SP, Sipsas NV, Marom EM, et al. *The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts*. *Clin Infect Dis* 2011;52:1144-55.
- <sup>22</sup> Reichenberger F, Habicht JM, Gratwohl A, et al. *Diagnosis and treatment of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients*. *Eur Respir J* 2002;19:743-55.
- <sup>23</sup> Stanzani M, Sassi C, Lewis RE, et al. *High resolution computed tomography angiography improves the radiographic diagnosis of invasive mold disease in patients with hematological malignancies*. *Clin Infect Dis* 2015;60:1603-10.
- <sup>24</sup> De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group*. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.
- <sup>25</sup> Bulpa P, Dive A, Sibille Y. *Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Eur Respir J* 2007;30:782-800.
- <sup>26</sup> Angeletti S. *Matrix assisted laser desorption time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) in clinical microbiology*. *J Microbiol Methods* 2017;138:20-9.
- <sup>27</sup> Kontoyannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. *Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database*. *Clin Infect Dis* 2010;50:1091-100.
- <sup>28</sup> Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Wang J, et al. *Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients*. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD007394.
- <sup>29</sup> Heldt S, Hoenigl M. *Lateral Flow Assays for the diagnosis of invasive aspergillosis: current status*. *Curr Fungal Infect Rep* 2017;11:45-51.
- <sup>30</sup> Sulahian A, Porcher R, Bergeron A, et al. *Use and limits of (1-3)-β-d-glucan assay (Fungitell), compared to galactomannan determination (Platelia Aspergillus), for diagnosis of invasive aspergillosis*. *J Clin Microbiol* 2014;52:2328-33.
- <sup>31</sup> Brownback KR, Simpson SQ. *Association of bronchoalveolar lavage yield with chest computed tomography findings and symptoms in immunocompromised patients*. *Ann Thorac Med* 2013;8:153-9.
- <sup>32</sup> Affolter K, Tamm M, Jahn K, et al. *Galactomannan in bronchoalveolar lavage for diagnosing invasive fungal disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:309-17.
- <sup>33</sup> Smith N, Denning DW. *Underlying pulmonary disease frequency in patients with chronic pulmonary aspergillosis*. *Eur Resp J* 2011;37:865-72.
- <sup>34</sup> Smith NL, Hankinson J, Simpson A, et al. *Reduced expression of TLR3, TLR10 and TREM1 by human macrophages in Chronic cavitary pulmonary aspergillosis, and novel associations of VEGFA, DENND1B and PLAT*. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O960-8.
- <sup>35</sup> Denning DW, Cadranell J, Beigelman-Aubry C, et al. *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management*. *Eur Respir J* 2016;47:45-68.
- <sup>36</sup> Shin B, Koh WJ, Jeong BH, et al. *Serum galactomannan antigen test for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis*. *J Infect* 2014;68:494-9.
- <sup>37</sup> Page ID, Richardson MD, Denning DW. *Comparative diagnostic performance of six aspergillus-specific IgG assays for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis*. *J Infect* 2016;72:240-9.
- <sup>38</sup> Uffredi ML, Mangiapan G, Cadranell J, et al. *Significance of Aspergillus fumigatus isolation from respiratory specimens of nongranulocytopenic patients*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:457-62.
- <sup>39</sup> Roberts CM, Citron KM, Strickland B. *Intrathoracic aspergilloma: role of CT in diagnosis and treatment*. *Radiology* 1987;165:123-8.
- <sup>40</sup> Lee JJ, Chong PY, Lin CB, et al. *High resolution chest CT in patients with pulmonary tuberculosis: characteristic findings before and after antituberculous therapy*. *Eur J Radiol* 2008;67:100-4.
- <sup>41</sup> Muldoon EG, Sharman A, Page ID, et al. *Aspergillus nodules; another presentation of chronic pulmonary aspergillosis*. *BMC Pulm Med* 2016;16:123.
- <sup>42</sup> Agarwal R, Vishwanath G, Aggarwal AN, et al. *Itraconazole in chronic cavitary pulmonary aspergillosis: a randomised controlled trial and systematic review of literature*. *Mycoses* 2013;56:559-70.
- <sup>43</sup> Kohno S, Izumikawa K, Ogawa K, et al. *Intravenous micafungin versus voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a multicenter trial in Japan*. *J Infect* 2010;61:410-8.
- <sup>44</sup> Denning DW, Park S, Lass-Flörl C, et al. *High-frequency triazole resistance found in nonculturable Aspergillus fumigatus*

- from lungs of patients with chronic fungal disease. *Clin Infect Dis* 2011;52:1123-9.
- 45 Moodley L, Pillay J, Dheda K. *Aspergilloma and the surgeon*. *J Thorac Dis* 2014;6:202-9.
- 46 Farid S, Mohammed S, Devbhandari M, et al. *Surgery for chronic pulmonary aspergillosis, risk stratification and recurrence. A National Centre's experience*. *J Cardiothorac Surg* 2013;8:180.
- 47 Corr P. *Management of severe hemoptysis from pulmonary aspergilloma using endovascular embolization*. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:807-10.
- 48 Kravitz JN, Berry MW, Schabel SI, et al. *A modern series of percutaneous intracavitary instillation of amphotericin B for the treatment of severe hemoptysis from pulmonary aspergilloma*. *Chest* 2013;143:1414-21.
- 49 Parikh MS, Seeley E, Nguyen-Tran E, et al. *Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle injection of liposomal amphotericin B for the treatment of symptomatic aspergilloma*. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2017;24:330-3.
- 50 Patel N, Saleh A, Raoof S, et al. *Tracheobronchial manifestations of aspergillosis*. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2010;17:45-53.
- 51 Chrle A, Mustakim S, Bright-Thomas RJ, et al. *Aspergillus bronchitis without significant immunocompromise*. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1272:73-85.
- 52 Fernández-Ruiz M, Silva JT, San-Juan R, et al. *Aspergillus tracheobronchitis: report of 8 cases and review of the literature*. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:261-73.
- 53 Lin C, Liu WL, Chang C, et al. *Invasive fungal tracheobronchitis in mechanically ventilated critically ill patients: underlying conditions, diagnosis, and outcomes*. *Ann Intensive Care* 2017;7:9.
- 54 Greenberger PA. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis*. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:685-92.
- 55 Mastella G, Rainisio M, Harms HK, et al. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis*. *Eur Respir J* 2000;16:464-71.
- 56 Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria*. *Clin Exp Allergy* 2013;43:850-73.
- 57 Overton NLD, Denning DW, Bowyer P, et al. *Genetic susceptibility to allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma: a genetic association study*. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:47.
- 58 Mussaffi H, Rivlin J, Shalit I, et al. *Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis and steroid therapy*. *Eur Respir J* 2005;25:324-8.
- 59 Buckingham SJ, Hansell DM. *Aspergillus in the lung: diverse and coincident forms*. *Eur Radiol* 2003;13:1786-800.
- 60 Sehgal IS, Agarwal R. *Specific IgE is better than skin testing for detecting Aspergillus sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma*. *Chest* 2015;147:e194.
- 61 Agarwal R, Aggarwal AN, Dhooria S, et al. *A randomised trial of glucocorticoids in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma*. *Eur Respir J* 2016;47:490-8.
- 62 Wark P. *Pathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis and an evidence-based review of azoles in treatment*. *Respir Med* 2004;98:915-23.
- 63 Perez-de-Llano LA, Vennera MC, Parra A, et al. *Effects of omalizumab in Aspergillus-associated airway disease*. *Thorax* 2011;66:539-40.
- 64 Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, et al. *The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence*. *Eur Respir J* 2006;27:615-26.
- 65 Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. *International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
- 66 Gerfaud-Valentin M, Reboux G, Tractel J, et al. *Occupational hypersensitivity pneumonitis in a baker: a new cause*. *Chest* 2014;145:856-8.
- 67 Sharma BB, Singh S, Singh V. *Hypersensitivity pneumonitis: the dug-well lung*. *Allergy Asthma Proc* 2013;34:e59-64.

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.