



ASPERGILLOSI POLMONARE CRONICA POST MICOBATTERIOSI

Marco Schiuma

Dipartimento di Malattie Infettive

Ospedale Luigi Sacco

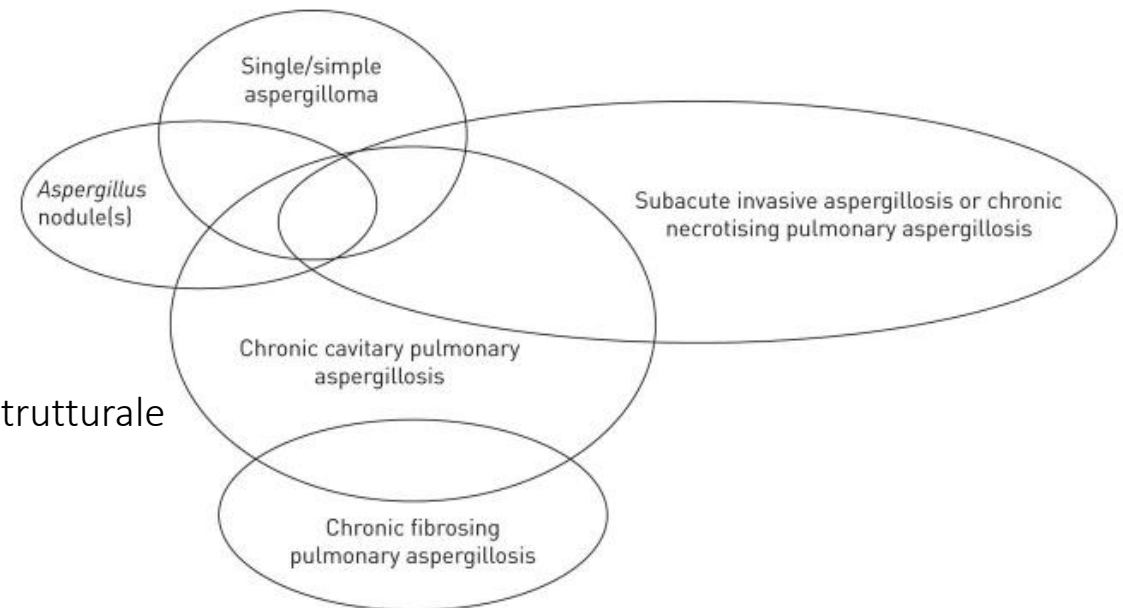
Aspergillosi Polmonare

- L'*Aspergillus* è un fungo saprofita ubiquitario, presente principalmente nel terreno
- Oltre il 95% di tutte le infezioni sono attribuibili ad *A. fumigatus*, *A. flavus* e *A. niger*
- Colonizzazione di *Aspergillus* confermata con coltura fino al 30% dei pazienti con BPCO

- Presentazione clinica:

- Aspergillosi invasive → pazienti immunodepressi
- ABPA → pazienti asmatici
- Aspergillosi polmonare cronica (CPA)
- Aspergilloma

} Alterazione strutturale
del polmone



Aspergillosi Polmonare Cronica - Epidemiologia

- Prevalenza 42/100.000 casi a livello globale
- Fattori di rischio per alterazione strutturale del polmone:
 - Tubercolosi polmonare
 - Altre infezioni → NTM, COVID-19 (CAPA)
 - Patologie polmonari → BPCO, bronchiectasie, sarcoidosi, pneumoconiosi
 - Chirurgia toracica
 - Immunodepressione lieve/moderata → corticosteroidi (inalatori), diabete, sindrome da IperIgE

Aspergillosi Polmonare Cronica e TB

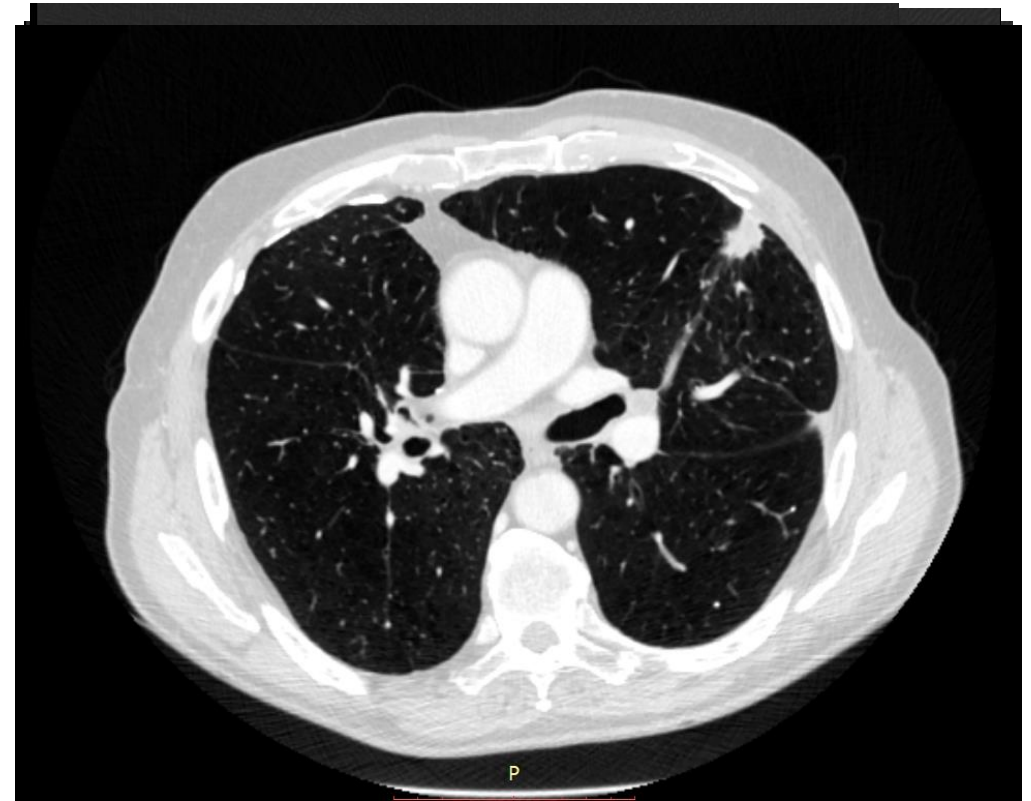
- Tubercolosi polmonare → cavità > 2 cm → Prima causa globale di CPA
- 7.5 milioni di casi di tubercolosi nel 2022
- Prevalenza più alta in Paesi endemici per TB → 3-6.5% post TB
- Stimati circa 350.000 casi di CPA post TB (2011)
- Alta mortalità → 10-30% se ospedalizzati; 38-80% a 5 anni
- Utile screening → sintomi, radiologia, sierologia

Aspergillosi Polmonare Cronica e NTM-PD

- A differenza della Tubercolosi → CPA raramente descritta post NTM
- Malattia polmonare da NTM → tra le cause principali di CPA nei Paesi ad alte risorse
- Prevalenza → 4%-17%
- Diagnosi difficile → overlap dei sintomi con NTM, patologie polmonari croniche, spesso colonizzante
- Trattamento prolungato, interazioni farmacologiche
- Alta mortalità → fino al 22% ad 1 anno

Aspergillosi Polmonare Cronica - Clinica

- Sintomi aspecifici, ingravescenti
 - tosse produttiva, emottisi, dispnea, dolore al petto, sudorazione, calo ponderale, astenia
- Febbre poco comune
- Emottisi → prima causa di morte in CPA
- Radiologia
 - Aspergillosi polmonare cronica fibrosante
 - Aspergillosi polmonare cronica cavitaria
 - Aspergilloma



Aspergillosi Polmonare Cronica - Diagnosi

- Criterio epidemiologico → fattori di rischio
- Criterio clinico → sintomatologia
- Criterio radiologico → TC torace compatibile (più specifico per aspergilloma)
- Criterio microbiologico → spesso colonizzante → da solo non è diagnostico
 - *Aspergillus* IgG → sensibili, poco specifiche
 - Esame microscopico → su BAL o biopsia
 - Esame colturale → su escreato, BAL o biopsia
 - Galattomannano Ag → su BAL e su sangue
 - PCR per *Aspergillus* → su BAL o biopsia
 - (*Aspergillus* IgE/IgE totali) → solo per ABPA

Coinfezione *Aspergillus* e NTM - Challenge Diagnosi

- Criterio clinico → sintomatologia sovrapponibile
- Criterio radiologico → TC torace sovrapponibile (escluso aspergilloma)
- Criterio microbiologico → A chi dare priorità?
 - Cercare attivamente *Aspergillus* in caso di diagnosi di NTM
 - Possibile infezione successiva alla diagnosi di NTM-PD
 - Possibile co-infezione Vs Possibile contaminante
 - Esame colturale per *Aspergillus* più rapido
 - Eventuale esecuzione/ripetizione di BAL

Aspergillosi Polmonare Cronica - Terapia

- Watch and wait → forme lievi, aspergilloma senza emottisi (o lieve, senza progressione)
- Terapia farmacologica → almeno 6 mesi (9 mesi riduce recidive)
 - Voriconazolo/itraconazolo → monitoraggio TDM, LFT, QTc; interazioni farmacologiche
 - Isavuconazolo → unica somministrazione, meglio tollerato, meno interazioni
 - Amfotericina B → solamente endovenosa, effetti collaterali
 - Nuovi antifungini → fosmanogepix, ibrexafungerp, olorofim, rezafungina
- Chirurgia → aspergilloma con emottisi

Coinfezione *Aspergillus* e NTM - Challenge Terapia

- Preferibile iniziare con terapia antifungina e successivamente antimicobatterica? O viceversa?
 - Terapia antifungina più breve → 6-9 mesi Vs 15-18 mesi
 - Monitoraggio più semplice → ECG (se voriconazolo), no oculista e ORL
- Interazioni farmacologiche

X	Voriconazole Rifabutin
X	Voriconazole Rifampicin (INT) (RifAMPin)
C	Azithromycin (Systemic) (QT-prolonging Miscellaneous Agents (Moderate Risk)) Voriconazole (QT-prolonging Strong CYP3A4 Inhibitors (Moderate Risk))

X	Isavuconazole (SYN) (Isavuconazonium Sulfate) Rifampicin (INT) (CYP3A4 Inducers (Strong))
C	Rifabutin Isavuconazole (SYN) (Isavuconazonium Sulfate)

Coinfezione *Aspergillus* e NTM – Casistica Sacco

1. Abbiamo investigato riguardo la prevalenza di CPA tra i pazienti con diagnosi di NTM-PD nel periodo 01/01/2018 - 15/10/2023
2. Abbiamo descritto caratteristiche cliniche ed outcome dei pazienti con co-infezione

Caratteristiche dei pazienti

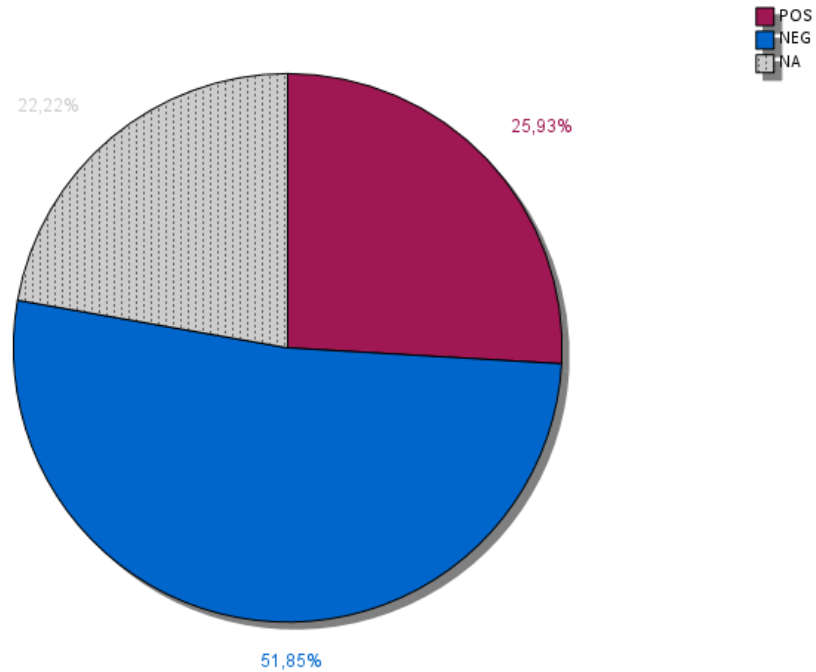
	NTM-PD overall	NTM-PD without CPA	NTM-PD with CPA
Subjects	27 (100)	21 (77.8)	6 (22.2)
Age at NTM diagnosis (years)	70 (59-75)	65 (58.5-75)	73 (66.5-75.5)
Female gender	15 (55.6)	12 (57.1)	3 (50)
Underlying lung disease	27 (100)	21 (100)	6 (100)
bronchiectasis	21 (77.8)	17 (81)	4 (66.7)
COPD	8 (29.6)	5 (23.8)	2 (33.3)
Other comorbidities	23 (85.1)	18 (85.7)	5 (83.3)
Inhaled steroids	7 (25.9)	4 (19)	3 (50)
Systemic steroid	3 (11.1)	2 (9.5)	1 (16.7)

Literature: 3.9 -16.7%⁶

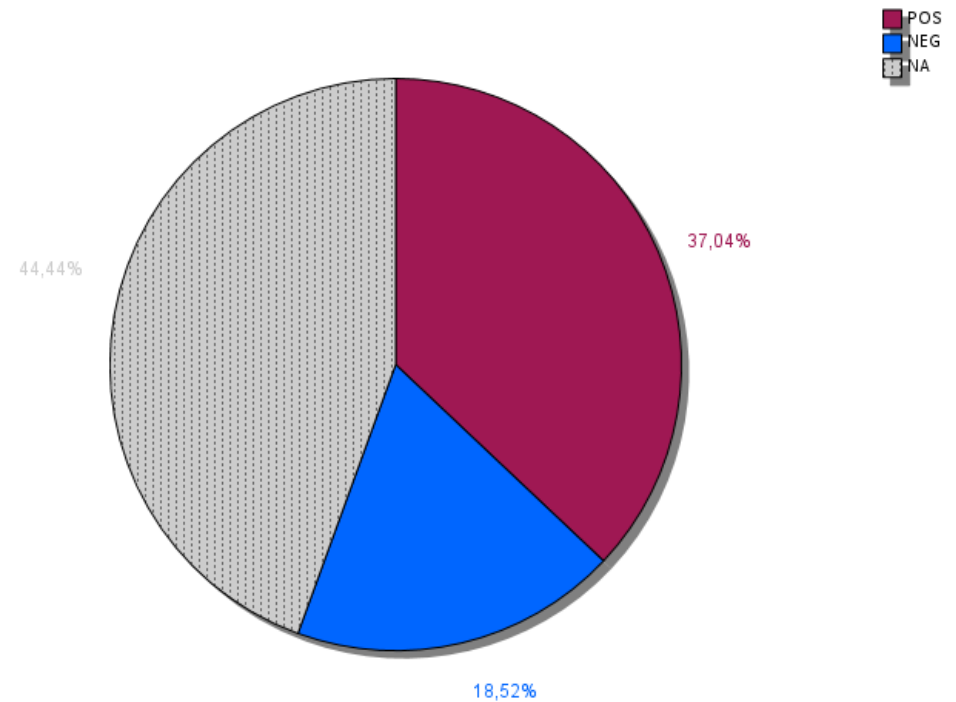
Microbiologia per *Aspergillus*

Comprehensive screening tests for aspergillosis in our NTM-PD population

Aspergillus IgG - NTM-PD overall

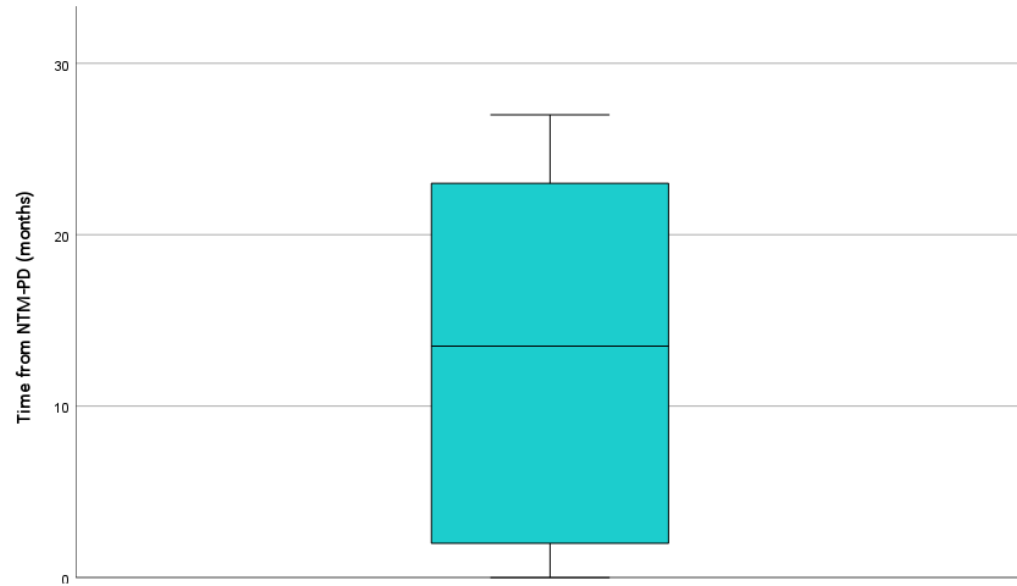


Aspergillus Western Blot - NTM-PD overall



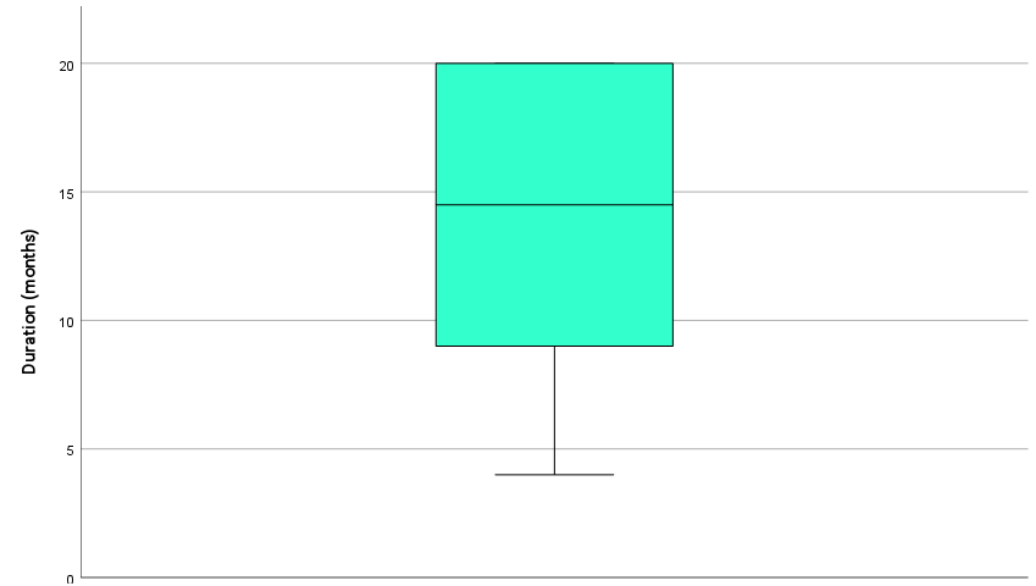
CPA

Time from NTM-PD diagnosis to CPA diagnosis



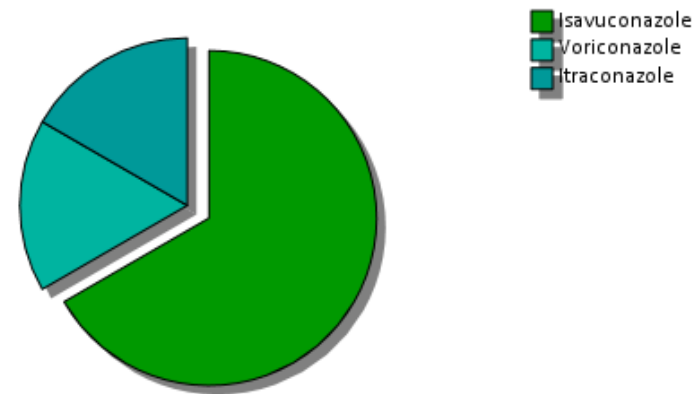
Median 13.5 months (1.5-24)

Antifungal Treatment duration



Median 14.5 months (7.75-20)

First drug regimen



Utilizzo di isavuconazolo

Outcomes

	NTM-PD overall (n = 27)	NTM-PD without CPA (n = 21)	NTM-PD with CPA (n = 6)
Follow-up time (months)	22 (10-34)	16 (8-32)	33 (24.75-48)
NTM-PD treatment outcome			
completed	9 (33.3)	6 (31.6)	3 (50)
interrupted	6 (22.2)	3 (15.8)	3 (50)
transferred	1 (3.7)	1 (5.3)	0 (0)
ongoing	9 (33.3)	9 (47.4)	0 (0)
not on treatment	2 (7.4)	2 (9.5)	0 (0)
CPA treatment outcome			
completed			5 (83.3)
interrupted			0 (0)
ongoing			1 (16.7)
All-cause mortality	4 (14.8)	2 (9.5)	2 (33.3)

Limiti e punti di forza

- Coorte di NTM-PD → CPA diagnosticata nel **22%**
- Prognosi peggiore nei co-infetti NTM-CPA → importante fare screening per CPA
- **Isavuconazolo** potrebbe essere il farmaco di scelta per tollerabilità ed efficacia
- Limiti → pochi pazienti, unico centro

Take Home Messages

- Aspergillosi polmonare cronica più comune di quanto si pensi
- Va sospettata
 - danno polmonare cronico
 - post-TB
 - NTM
- Diagnosi e terapia spesso difficili
- Alta mortalità



World Health
Organization



THE ITALIAN REGISTRY
OF PULMONARY NON-TUBERCULOUS
MYCOBACTERIA

GRAZIE!
