



# Infezioni micotiche invasive polmoniti micotiche

Prof. Enzo Raise

Dip. Medicina Clinica 1°

Malattie Infettive, O.C. "SS.Giovanni e Paolo", Venezia;  
O.C. "dell'Angelo", Mestre-Venezia

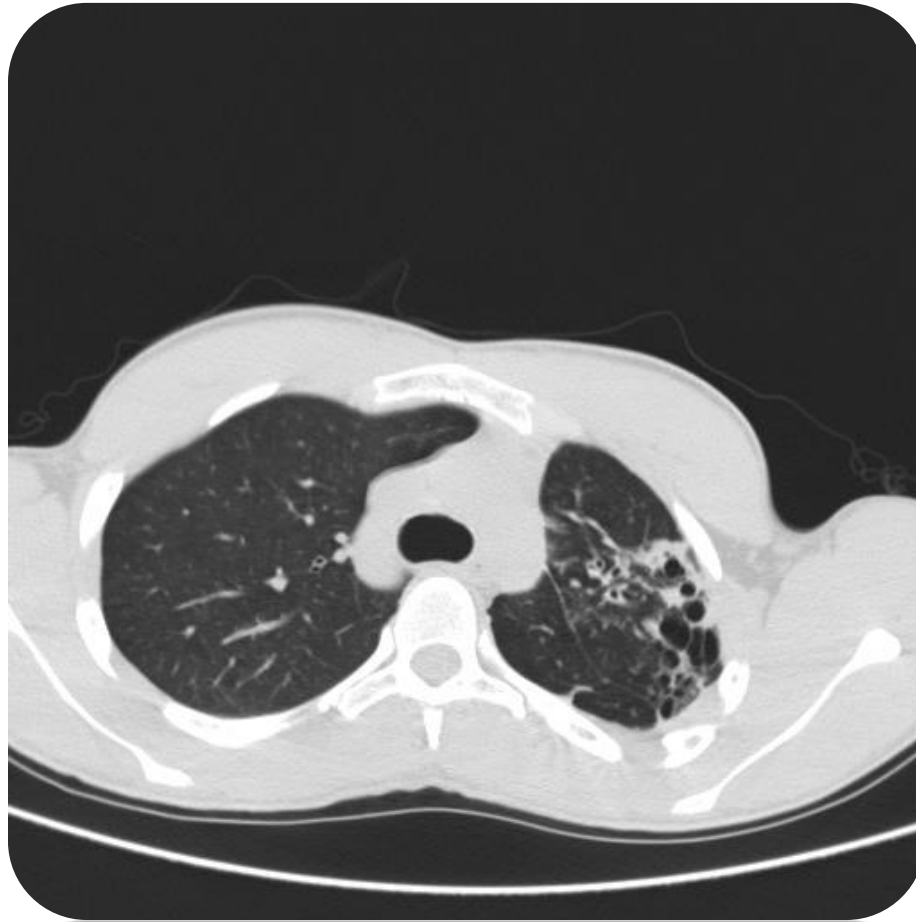
Univ. Padova

# Caso clinico

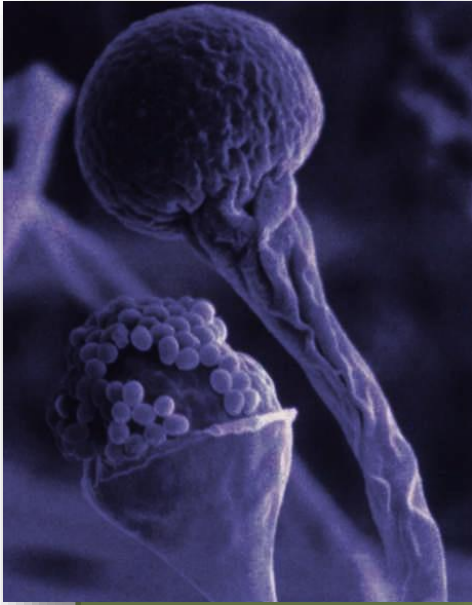


Uomo, 18 anni di età, originario del Senegal

Si presenta al P.S. riferendo tosse scarsamente  
produttiva, dolore all'emittoace a sinistra ed ....emottisi



- Tubercolosi ?
- Altre patologie infettive respiratorie a decorso subacuto-cronico con evoluzione escavativa ?



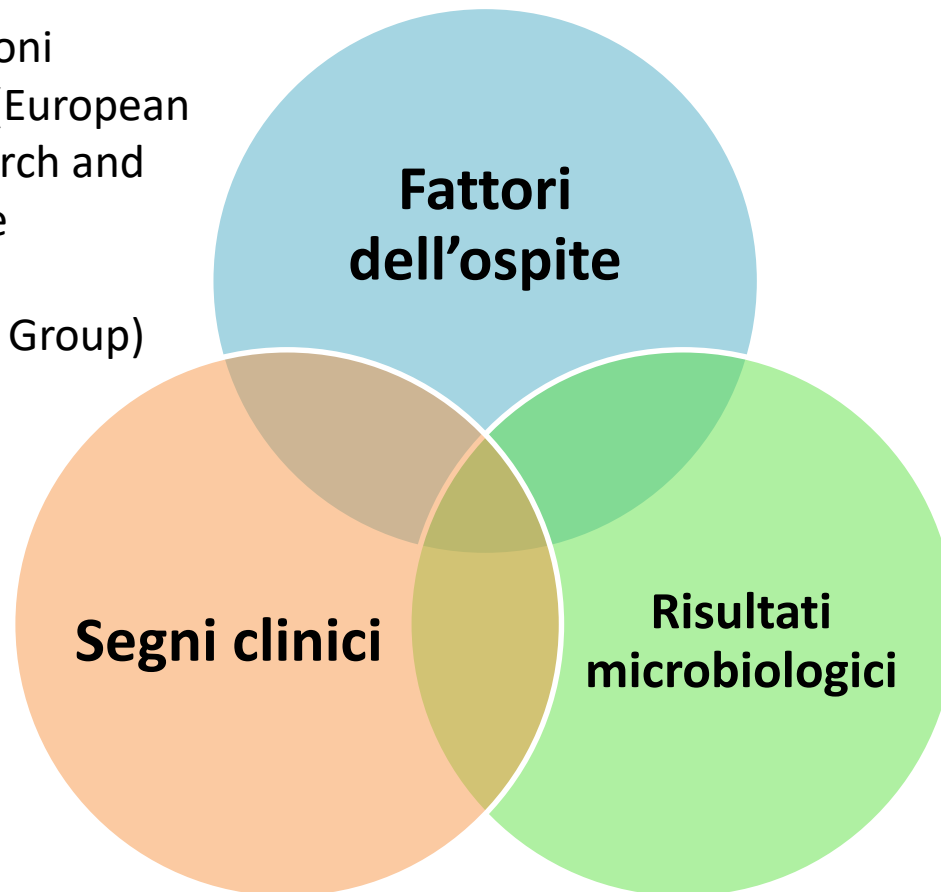
# Aspergillosi

# SPETTRO DELLE MANIFESTAZIONI CLINICHE

DEFINIZIONI	MANIFESTAZIONI CLINICHE
SAPROFITICA	Otomicosi, aspergilloma polmonare
ALLERGICA	Sinusite, aspergillosi broncopolmonare allergica
INVASIVA	Polmonite nell'immunodepresso e localizzazioni metastatiche extrapolmonari: ascessi cerebrali, interessamento del miocardio ed endocardio, artrite settica, osteomielite

# INFEZIONI FUNGINE INVASIVE (IFI)

Elementi su cui sono basate le definizioni approvate dall'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) e IFICG (Invasive Fungal Infections Cooperative Group)



# FATTORI DI RISCHIO DELL'OSPITE

## DEFINIZIONI

Neutropenia < 500 cell/mmc per oltre 10 giorni

Febbre persistente oltre 96 ore nonostante appropriata terapia antibiotica in paziente a rischio elevato

Febbre > 38C o ipotermia < 36C, e almeno uno dei seguenti fattori: neutropenia per oltre 10 giorni nei precedenti 60 giorni; impiego di immunosoppressori nei precedenti 30 giorni; infezione fungina invasiva durante un precedente episodio di neutropenia; AIDS

Segni e sintomi di graft versus host disease (GVHD)

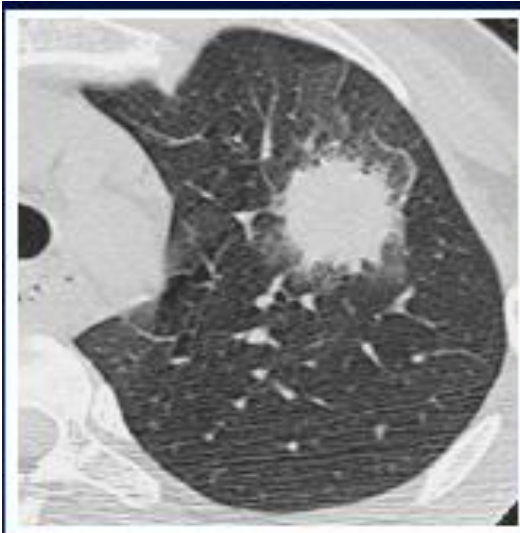
Impiego di corticosteroidi per oltre 3 settimane nei precedenti 60 giorni

# SEGNI RADIOGRAFICI IN PAZIENTI CON ASPERGILLOSI POLMONARE

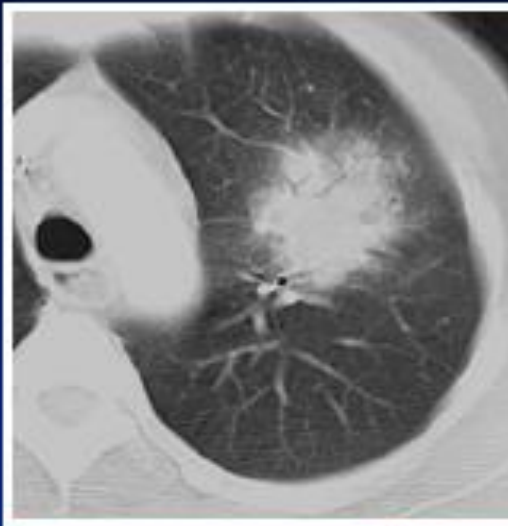
SEGNO RADIOGRAFICO	N (%) di pazienti (n = 235)
Macronodulo con o senza "halo sign" (diametro > 1 cm)	222 (94,5%)
Halo sign (= macronodulo con un perimetro di opacità a vetro smerigliato)	143 (60,9%)
Addensamento a forma di infarto	71 (30,2%)
Lesione cavitaria con o senza "air crescent"	48 (20,4%)
"Air crescent sign"	24 (10,2%)



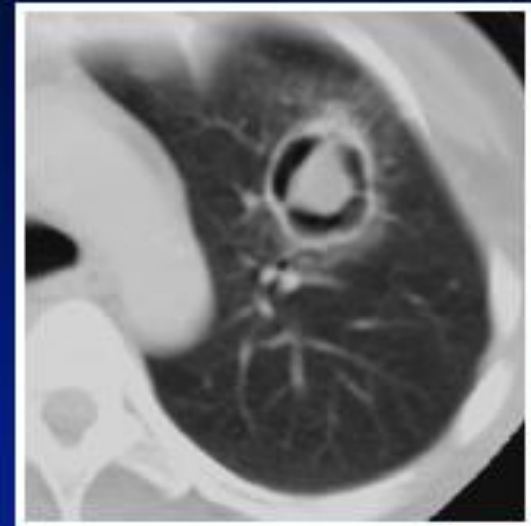
# EVOLUZIONE DEI SEGNI RADIOLOGICI DELL'ASPERGILLOSI POLMONARE



**Halo sign**



**Non-specific  
consolidation**

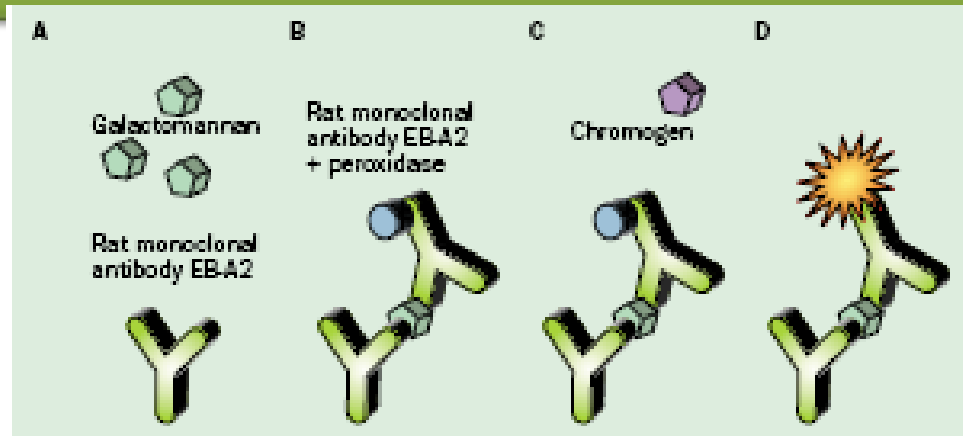


**Air crescent sign**

Giorno 0	96%	Giorno 0	n.d.	Giorno 0	0%
Giorno 3	68%	Giorno 3	31%	Giorno 3	8%
Giorno 7	22%	Giorno 7	50%	Giorno 7	28%
Giorno 14	19%	Giorno 14	18%	Giorno 14	63%

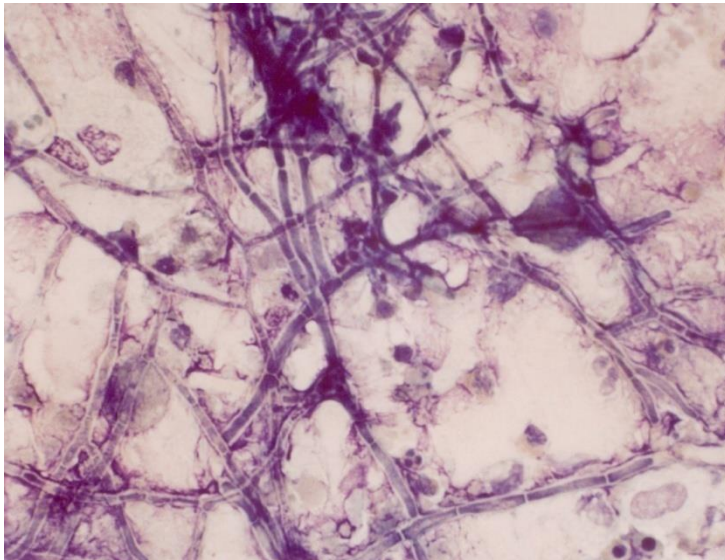
*Caillot D, et al. J Clin Oncol 2001;19:253*

# MICROBIOLOGIA

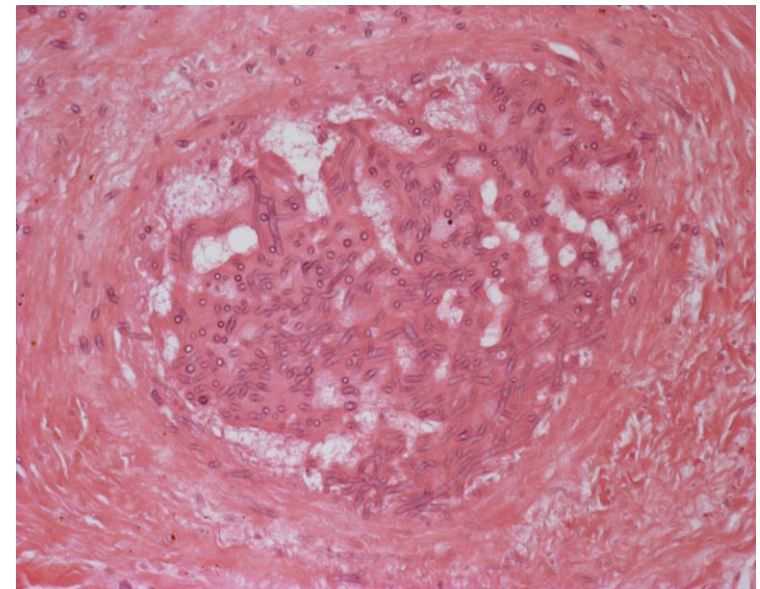


Antigene  
(galattomannano,  
1- $\beta$ -D-glucano)

coltura



istologia



# INFEZIONI FUNGINE INVASIVE (IFI)

DEFINIZIONI	CRITERI CLINICI E MICROBIOLOGICI
IFI DEFINITA	Evidenza istopatologica + Coltura da sito sterile (sangue, liquor, tessuto)
IFI PROBABILE	Ospite immunocompromesso + Segni clinici e radiologici suggestivi + Coltura o antigene aspergillare
IFI POSSIBILE	Ospite immunocompromesso + Segni clinici suggestivi o coltura o antigene aspergillare

**SIMIIF study: Italian fungal registry of mold infections in hematological and non-hematological patients**

- Studio prospettico 2009-2011 in 23 ospedali italiani su infezioni invasive da funghi filamentosi (Aspergillus, Mucorales, Fusarium, Scedosporium)
- 232 pazienti (113 ematologici; 119 non ematologici)

*Montagna MT, et al. Infection 2014;42:141-51*



## LOCALIZZAZIONE POLMONARE (78,4%)

---

- Febbre 69,4%
- Dispnea 38,8%
- Tosse 25,1%
- Dolore toracico 11,5%
- Emottisi 7,1%



*Montagna MT, et al. Infection 2014;42:141-51*



## LOCALIZZAZIONE RINO-SINUSALE (6,9%)

---

- Febbre 68,7%
- Dolore, edema facciale 37,5%
- Cefalea 18,7%
- Cellulite orbitale 18,7%
- Lesioni necrotiche 18,7%



*Montagna MT, et al. Infection 2014;42:141-51*



## MORTALITA'

---

- Mortalità complessiva 39,6%
- Mucormicosi 75% (tempo medio diagnosi-decesso 8 giorni)
- Mortalità mucormicosi maggiore che aspergillosi invasiva (H.R. 3,5;  $p < 0,001$ )
- Localizzazione SNC 91,7%

# FATTORI DI RISCHIO

<b>Neoplasie ematologiche</b>	<b>113 (48,7%)</b>
Leucemia mieloide acuta	63
Leucemia linfatica acuta	19
Non-Hodgkin linfoma	12
Leucemia linfatica cronica	8
Mieloma multiplo	8
<b>Condizioni non ematologiche</b>	<b>119 (51,3%)</b>
Malattie del polmone	28
BPCO	13 (76,4%)
Tubercolosi	9 (32,1%)
Tumore solido	20 (16,8%)
Trapianto d'organo	14 (11,7%)
HIV/AIDS	8 (6,7%)



# DIAGNOSI EZIOLOGICA

Agente micotico	Ematologici	Non ematologici	Tutti i pazienti
Aspergillosi invasiva	86 (76,1%)	67 (56,3%)	153 (65,9%)
Aspergilloma	0	12	12 (5,2%)
Fusariosi	11	10	21 (9%)
Mucormicosi	7	9	16 (6,9%)
Scedosporium	0	6	6 (2,6%)
Hyalohyphomycosis	6	4	10 (4,3%)

## ASPETTI CLINICI: CONFRONTO TRA PAZIENTI EMATOLOGICI E NON EMATOLOGICI

Variabile	Ematologici	Non ematologici	<i>p</i> value
Neutropenia	101 (89,4%)	9 (7,6%)	<0,001
Terapia steroidea	42 (37,2%)	63 (52,9%)	0,016
Galattomannano sierico positivo nell'aspergillosi	95,3%	48,1%	<0,001
Febbre	103 (91,1%)	69 (58%)	<0,001
Segno dell'alone alla TAC toracica nell'aspergillosi	35,1%	11,2%	<0,001

## VARIABILI ASSOCIATE A MORTALITA'

Variabile	O.R.	C.I.
Neutropenia severa (<100 N)	4,6	1,3 – 16,6
Terapia steroidea	13,6	3,9 – 47,5
Mucormicosi (confronto ad aspergillosi invasiva)	3,2	1,6 – 6,3

# TRATTAMENTO DELL'ASPERGILLOSI POLMONARE INVASIVA

PRIMA LINEA	ALTERNATIVA
Voriconazolo (6 mg/Kg e.v. ogni 12 h il primo giorno, poi 4 mg/Kg ogni 12 h)	Amphoter B liposomiale (3 – 5 mg/Kg e.v.), Amphoter B complessi lipidici (5 mg/Kg e.v.), caspofungin 70 mg e.v. il primo giorno, poi 50 mg e.v.; posaconazolo orale 200 mg x 4/die; itraconazolo (cpr 600 mg/die per 3 giorni, poi 400 mg/die)

# TRATTAMENTO DELL'ASPERGILLOSI IN ALTRE SEDI ANATOMICHE

CONDIZIONE	TERAPIA	COMMENTI
Aspergillosi invasiva dei seni	Simile alla forma polmonare	
Sistema nervoso centrale	Simile alla forma polmonare	Elevata mortalità: rischio di interazioni farmacologiche con anticonvulsivanti
Endocardite, pericardite	Simile alla forma polmonare	Resezione chirurgica; pericardiectomia

# TRATTAMENTO DELL'ASPERGILLOSI IN ALTRE SEDI ANATOMICHE

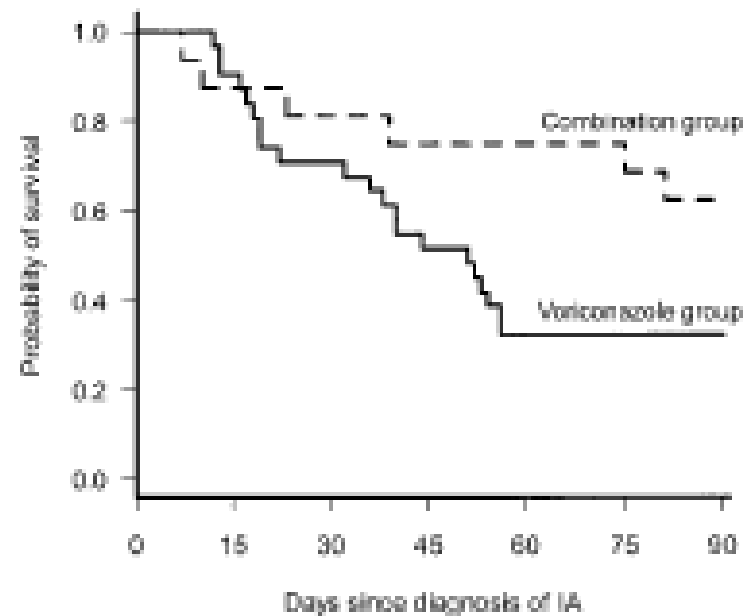
*Walsh TJ, et al. Clin Infect Dis 2008;46:327-60*

CONDIZIONE	TERAPIA	COMMENTI
Osteomielite, artrite settica	Simile alla forma polmonare	Resezione dell'osso necrotico e della cartilagine
aspergilloma	In alcune circostanze è indicata la resezione chirurgica	Ruolo della terapia antifungina incerto
Aspergillosi cronica cavitaria polmonare	Itraconazolo o voriconazolo	Può essere necessaria terapia a lungo termine
Aspergillosi broncopolmonare allergica	a) itraconazolo; b) Voriconazolo o posaconazolo	Indicati i corticosteroidi

# Terapia di combinazione nell'aspergillosi invasiva

- In assenza di studi clinici prospettici controllati la terapia di combinazione non è raccomandata di routine (evidenza B II), ma può essere impiegata in terapie di salvataggio (evidenza B II). *Walsh, Clin Infect Dis 2008*
- In uno studio retrospettivo l'associazione caspofungina + voriconazolo come regime di salvataggio in 16 pazienti si è dimostrata superiore a 3 mesi rispetto a voriconazolo in 31 pazienti in termini di sopravvivenza.

Marr Ka, et al.  
Clin Infect Dis 2004;39:797-802



## Disseminated Invasive Aspergillosis with Cerebral Involvement Successfully Treated with Caspofungin and Voriconazole

C. Gubler, S.M. Wildi, A. Imhof, M. Schneemann, B. Müllhaupt

*Infection* 2007;35:364-366

- Uomo di 43 anni, cirrosi epatica scompensata Child C, da abuso alcolico
- Terapia steroidea per due mesi
- Presentazione clinica: ascite, stato comatoso
- TAC cerebrale: multiple lesioni nodulari “ring-enhanced” sopra- e sottotentoriali
- TAC torace: lesione all’apice polmonare destro
- Biopsia cerebellare: ife settate all’esame istologico
- Coltura tessuto: negativa
- PCR su tessuto bioptico: positiva per *A. fumigatus*
- Terapia: CAS 50 mg/die + VORICO 50 mg x 2 fino a miglioramento funzionalità epatica a Child Pugh A), quindi Cas + VORICO 200 mg x 2/die per 8 mesi
- Mantenimento: dopo miglioramento RMN, altri 16 mesi con VORICO
- Esito: guarigione.



# INDICAZIONI PER LA CHIRURGIA

*Walsh TJ, et al. Clin Infect Dis 2008;46:327-60*

CONDIZIONE	PROCEDURA CHIRURGICA	COMMENTI
Lesione polmonare vicina ai grandi vasi	Resezione della lesione polmonare	Previene l'erosione della lesione polmonare nei grandi vasi ed episodi di emottisi severa
pericardite	pericardiectomia	Rimozione del tessuto infetto e prevenzione del tamponamento cardiaco
osteomielite	debridment	Rimozione dell'osso necrotico e del materiale infetto
Cateteri vascolari e protesi	rimozione	Garantisce l'eradicazione completa

# Spettro antifungino dei farmaci antimicotici di uso clinico (adattato da Clin Infect Dis)

Patogeno	AmB	Fluc	Itrac	Voric	Posac	Caspo
C.albicans	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
C. glabrata	Verde	Giallo	Giallo	Verde	Verde	Verde
C. krusei	Verde	Rosso	Giallo	Verde	Verde	Verde
C. parapsilosis	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo
C. lusitaniae	Rosso	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
C. tropicalis	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Cryptococcus neoformans	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso
Fusarium sp.	Giallo	Rosso	Rosso	Verde	Verde	Rosso
Histoplasma sp.	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo

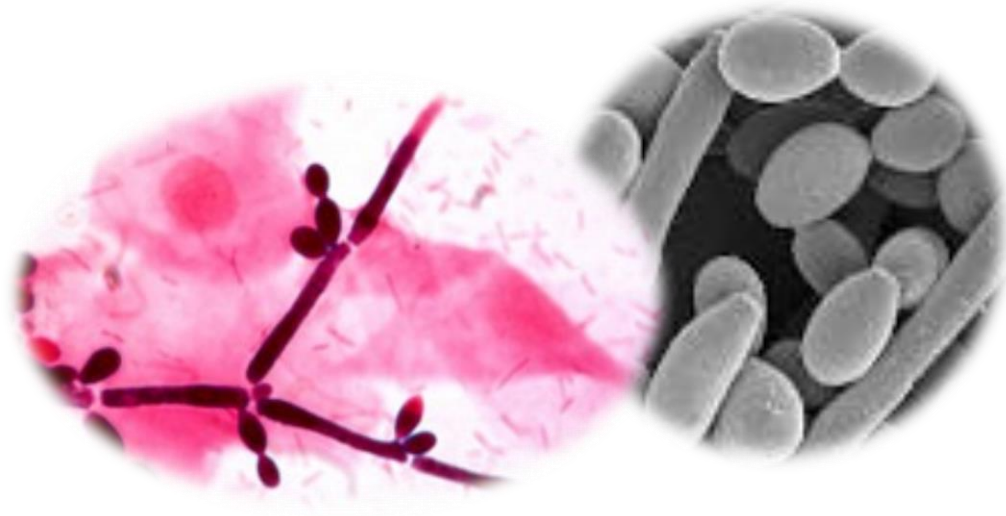
A) *Legenda colori: verde = attivo; giallo = attività parziale o dose-dipendente; rosso = resistente.* B) *AmB = amphotericina B; fluc = fluconazolo; itrac = itraconazolo; Voric = voriconazolo; posac = posaconazolo; caspo = caspofungina*

# Spettro antifungino dei farmaci antimicotici di uso clinico (adattato da Clin Infect Dis)

Patogeno	AmB	Fluc	Itrac	Voric	Posac	Caspo
<i>Aspergillus flavus</i>	Yellow	Red	Green	Green	Green	Green
<i>A. fumigatus</i>	Green	Red	Green	Green	Green	Green
<i>A. niger</i>	Green	Red	Yellow	Green	Green	Green
<i>A. terreus</i>	Red	Red	Green	Green	Green	Yellow
Zygomycetes	Yellow	Red	Red	Red	Green	Red
<i>Scedosporium apiospermium</i>	Yellow	Red	Yellow	Green	Green	Red
<i>Scedosporium prolificans</i>	Red	Red	Red	Yellow	Yellow	Red
<i>Geotrichum* capitatum</i>	Green	Red	Green	Green	Green	Yellow

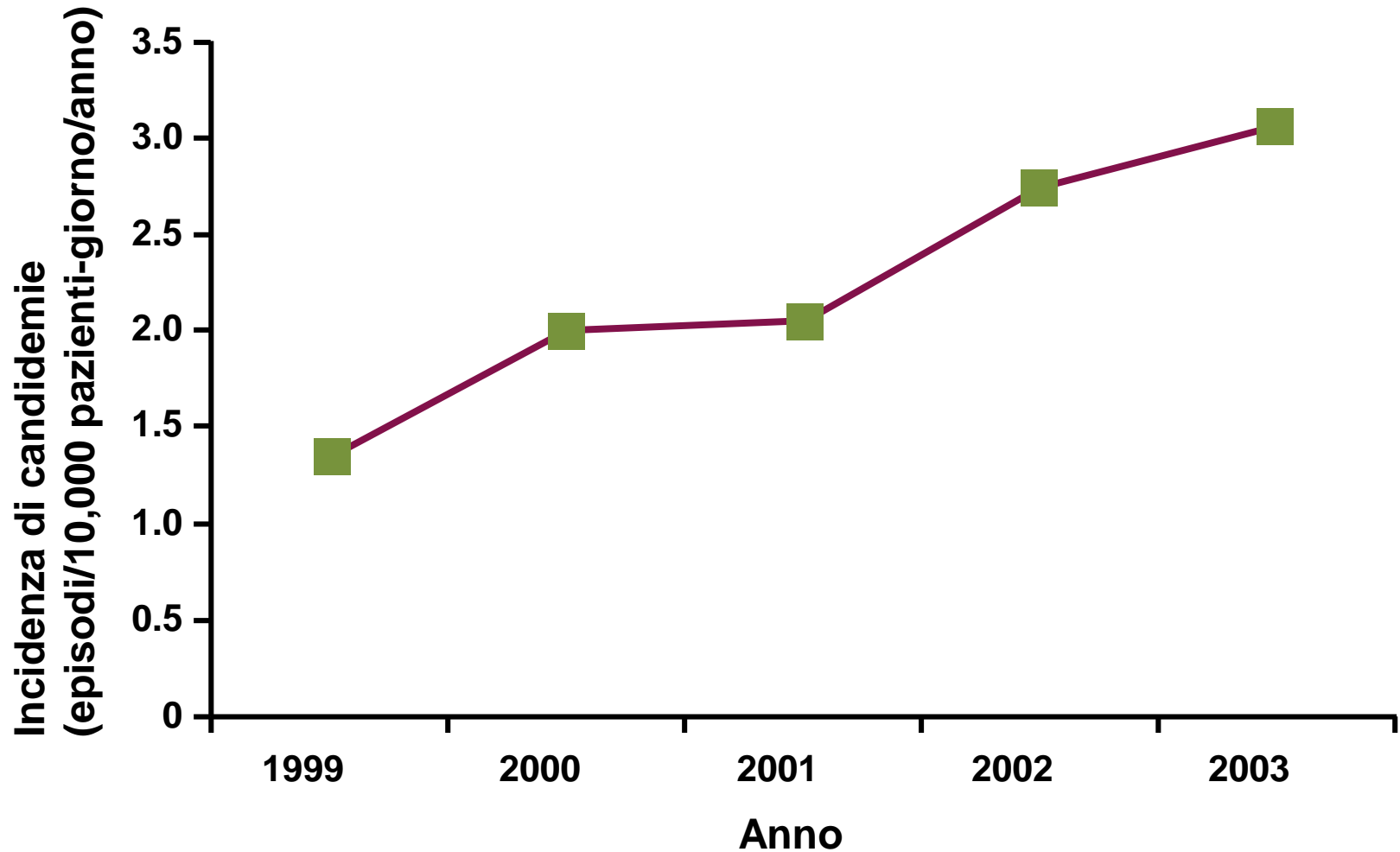
# CONCENTRAZIONI EMATICHE DI VORICONAZOLO

EFFICACIA		TOSSICITA'	
< 1 µg/mL	7/13 (54%)	SNC 0/36 (0%)	< 5,5 µg/dL
		Fegato 3/36 (8%)	
> 1 µg/mL	34/39 (88%)	SNC 5/16 (31%)	> 5,5 µg/mL
		Fegato 3/16 (19%)	



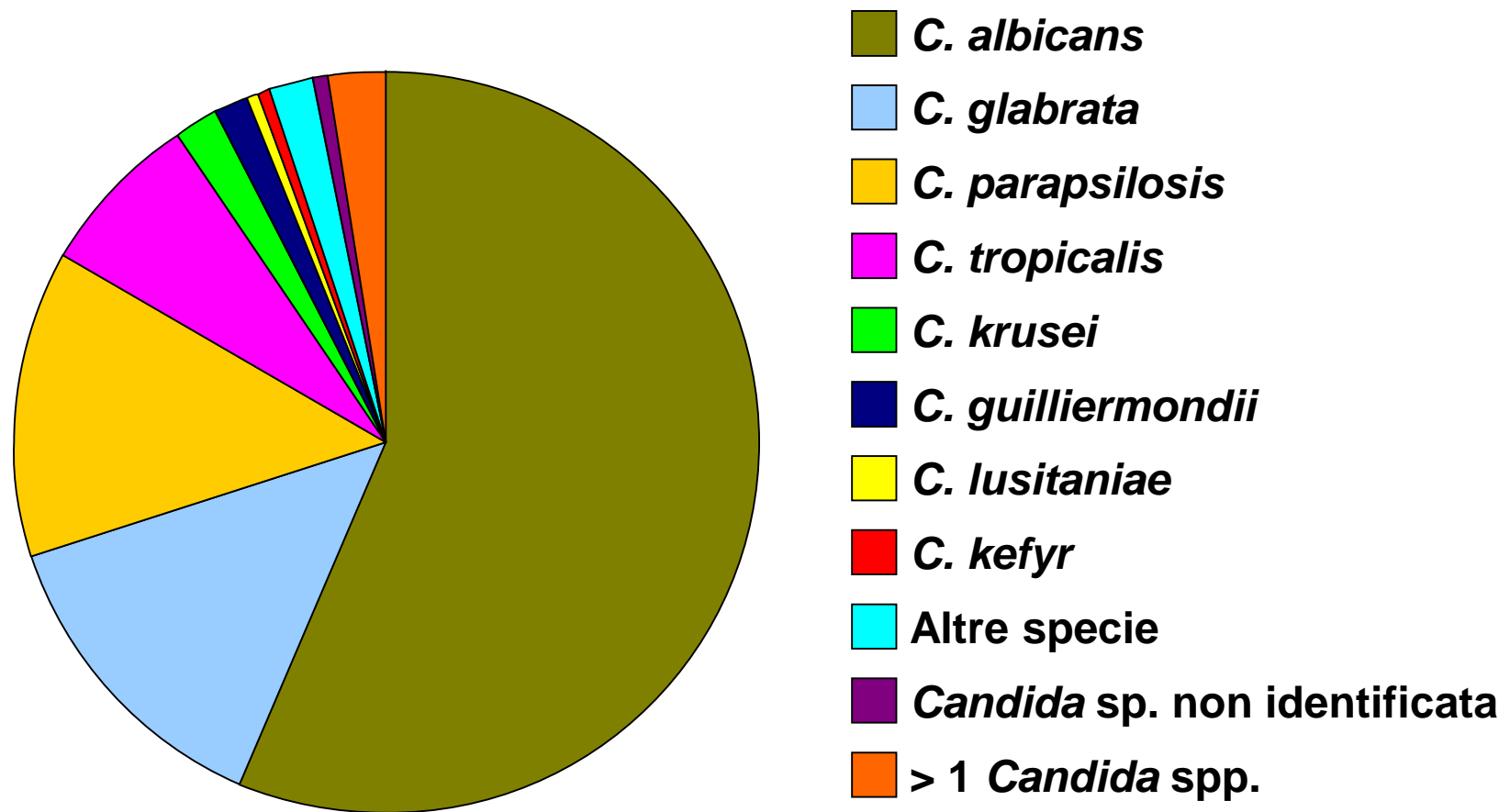
# Infezioni invasive da Candida

# Aumento nella prevalenza delle infezioni sistemiche da Candida



# Distribuzione delle principali *Candida* species in Europa

*C. glabrata* è la seconda *Candida* più comunemente isolata in Europa



# Epidemiologia di *Candida* species, patologie concomitanti e gruppo di età

Categoria (n)	<i>Candida</i> species			
	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>
Chirurgia (933)	58.0	16.3	12.6	6.1
Intensive care (839)	60.5	11.9	12.9	6.1
Tumori solidi (471)	58.0	15.9	10.6	8.3
Neoplasie ematologiche (257)	34.6*	9.7	14.8	17.9*
Immaturità fetale (125)	60.8	4.8*	28.8*	2.4
Infezione HIV (63)	65.1	9.5	6.3	6.3
<b>Gruppo di età, %</b>				
< 1 anno (158)	59.6	3.1*	27.9*	3.1
1–19 anni (144)	47.9	3.6*	32.9*	5.7
20–69 anni (1,189)	57.1	14.0	11.2	8.3
≥ 70 anni (590)	60.0	19.3*	6.9*	7.1

\* $p \leq 0.01$  versus % nella popolazione generale



# Tasso di mortalità in accordo alla patologia e alle caratteristiche del paziente

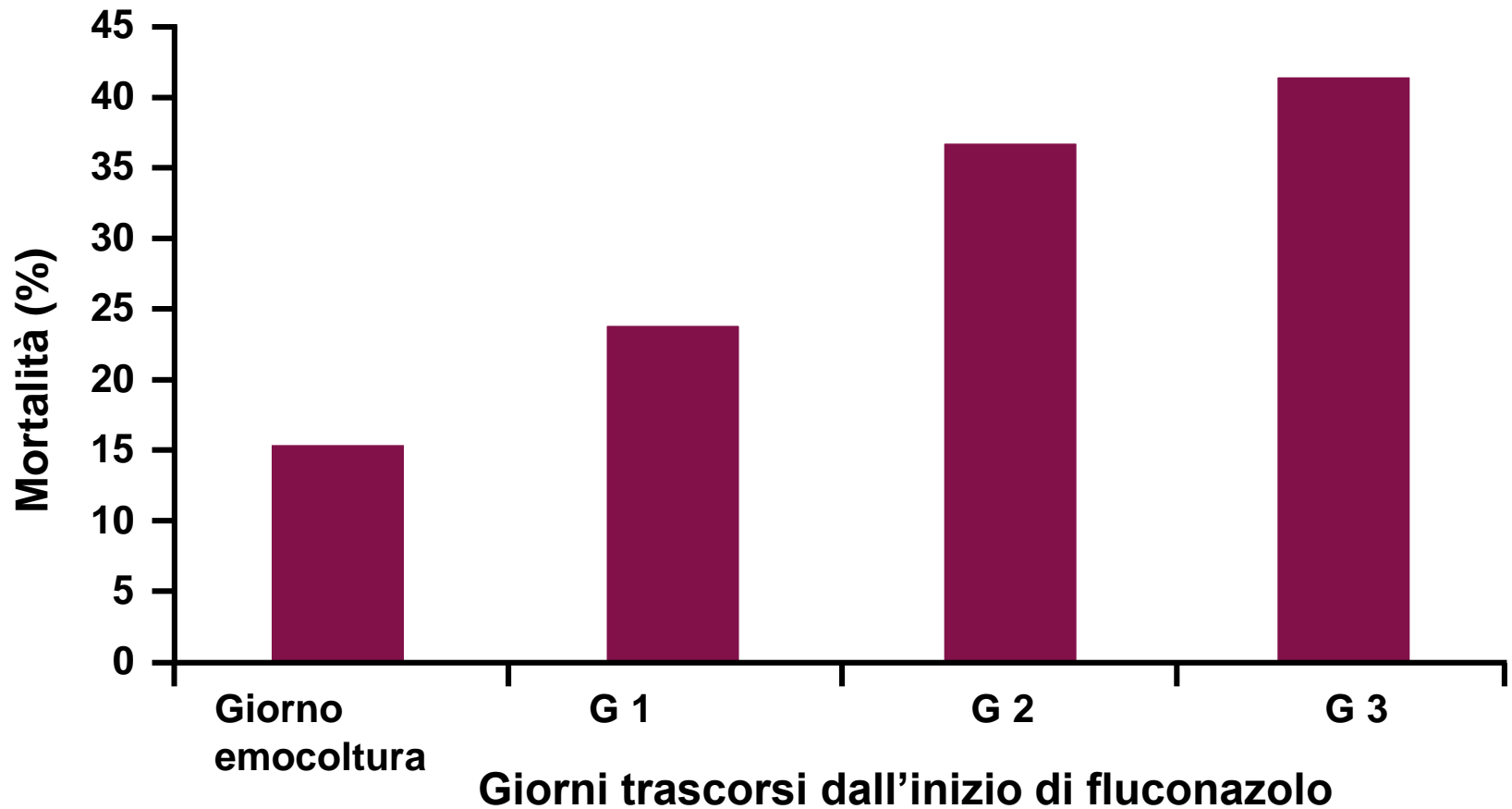
Parametro	No. di episodi	Mortalità (%)	p value
<b>Agente eziologico</b>			
<i>C. albicans</i>	1,090	38.5	0.65
<i>C. glabrata</i>	269	45.0	0.02
<i>C. parapsilosis</i>	263	25.9	< 0.001
<i>C. tropicalis</i>	140	41.4	0.42
<b>Condizione predisponente</b>			
Surgery	892	35.3	0.26
Intensive care	791	42.4	0.02
Solid tumour	442	49.2	< 0.001
Haematological malignancy	247	44.9	0.03
HIV infection	61	23.4	0.03
Premature birth	123	26.8	0.02
<b>Gruppo di età</b>			
< 1 anno	142	26.0	0.006
1–19 anni	148	22.3	< 0.001
20–69 anni	1,096	36.6	0.46
≥ 70 anni	556	47.7	< 0.001
<b>Popolazione totale</b>	<b>1,942</b>	<b>37.9</b>	

# Resistenza a fluconazolo in *Candida* species

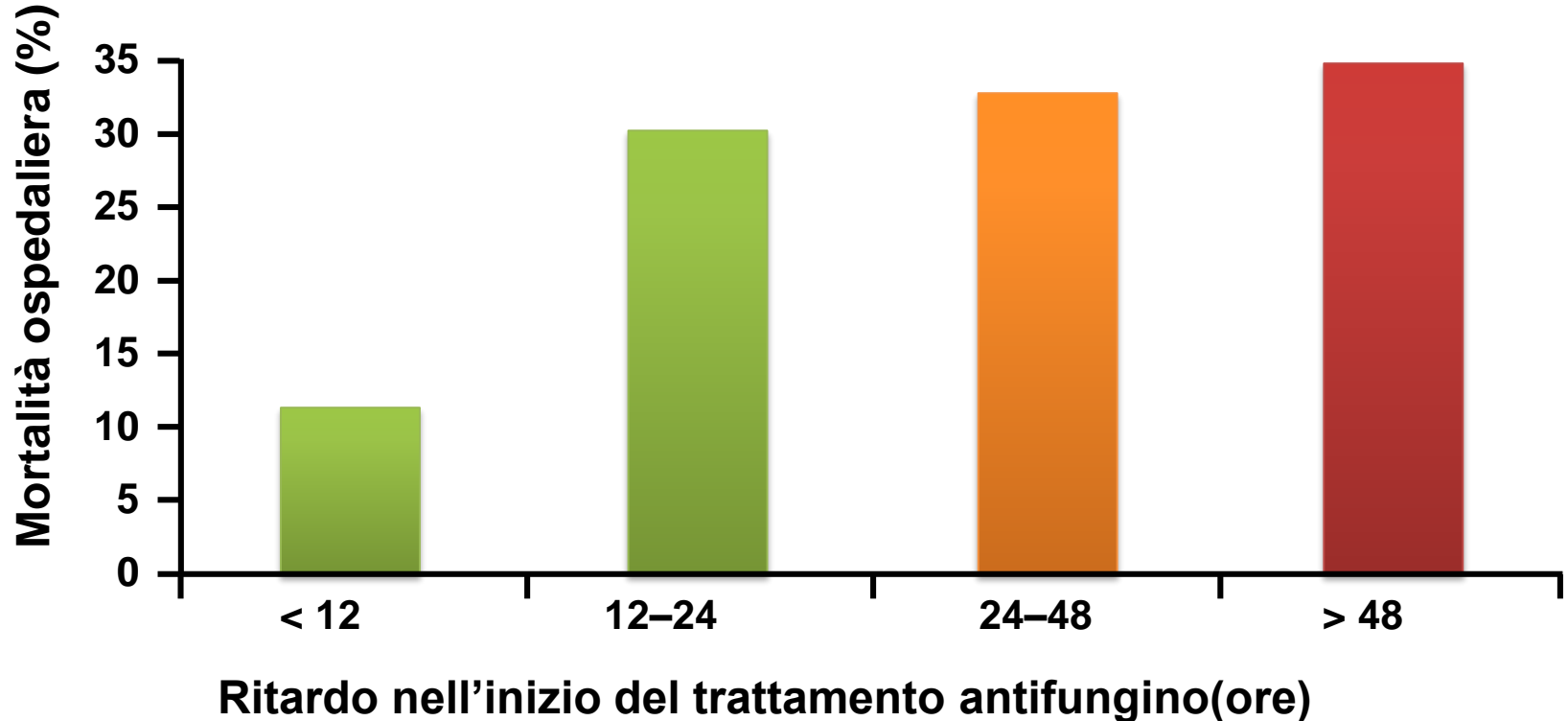
Specie	Fluconazolo MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			% degli isolati		
	50%	90%	Range	Sensibile	Sensibile-dose-dipendente	Resistente
<i>Candida</i> spp.	0.5	16	$\leq 0.12$ –256	88.5	7.3	4.2
<i>C. albicans</i>	$\leq 0.25$	0.5	$\leq 0.12$ –128	99.4	0.1	0.4
<i>C. glabrata</i>	8	64	1–128	52.1	35.8	12.1
<i>C. parapsilosis</i>	1	2	0.25–64	98.8	0.8	0.4
<i>C. tropicalis</i>	1	2	$\leq 0.12$ –128	98.0	0.7	1.3
<i>C. krusei</i>	64	128	16–256	0.0	25.9	74.1

\*Riferimento a isolati con ridotta sensibilità che può essere superata aumentando la dose

# Impatto del ritardo di trattamento sulla mortalità nei pazienti con candidemia



# Relazione tra mortalità ospedaliera e timing del trattamento antifungino



# Agenti disponibili per il trattamento delle infezioni sistemiche da *Candida*

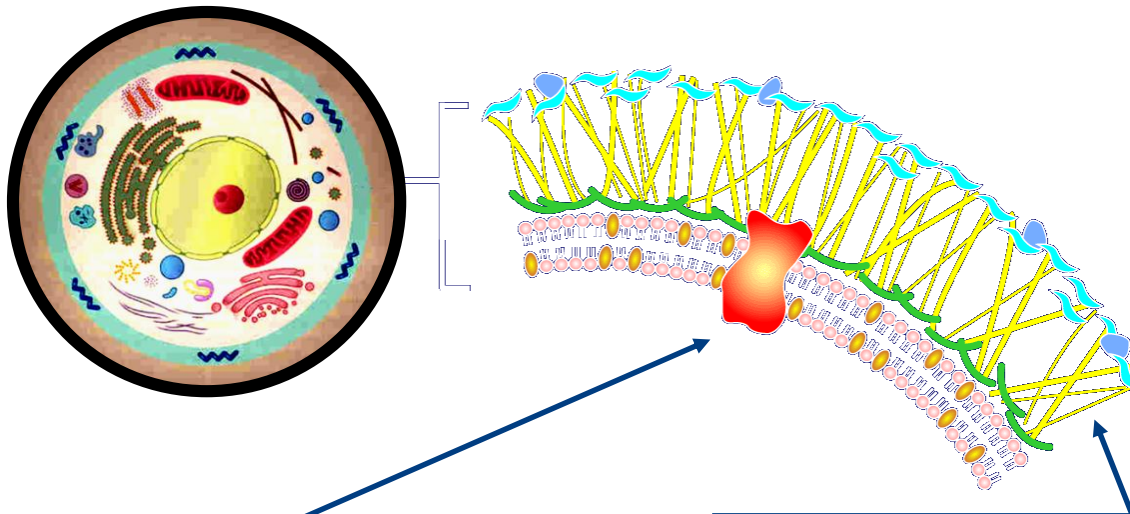
- **Polieni**
  - Amphotericina B, incluse formulazioni lipidiche
  - Nistatina
- **Azoli**
  - Prima generazione: fluconazole, itraconazole
  - Nuovi azoli: voriconazole, posaconazole
- **Echinocandine**
  - Micafungina
  - Caspofungina
  - Anidulafungina

# Trattamento iniziale delle candidemie nell'adulto

Trattamento	Evidenza scientifica	Note
Caspofungina 70/50 mg	AI	Considerare epidem locale
Anidulafungina 200/100 mg	AI	Meno interazioni rispetto a caspofungina
Micafungina 100 mg	AI	Meno interazioni rispetto a caspofungina
Amphoter B Liposom 3 mg/Kg	BI	Maggiore tox renale che echinocandine
Voriconazolo 6/3 mg/Kg	BI	Interazione tra farmaci; meno attivo su <i>C glabrata</i> ; non fungicida
Fluconazolo 800/400 mg	CI	Inferiore ad anidula, meno attivo su <i>C glabrata</i> e pazienti gravi
Amphoter B Compl lipidici 5 mg/Kg	CII	
Amphoter B deossicol 0,7 – 1 mg/Kg	DI	Reazioni infusionali; tox renale

# Meccanismo d'azione delle echinocandine

- Il meccanismo di azione di caspofungina, anidulafungina e micafungina riguarda un target specifico della cellula fungina



Le echinocandine inibiscono in modo selettivo la  $\beta$  1,3-D-glucano sintetasi. L'enzima è presente nelle cellule dei funghi, ma non dei mammiferi.

Il glucano è essenziale per l'integrità della parete cellulare del fungo. In sua assenza, le cellule micotiche sono osmoticamente fragili e facilmente soggette a lisi.



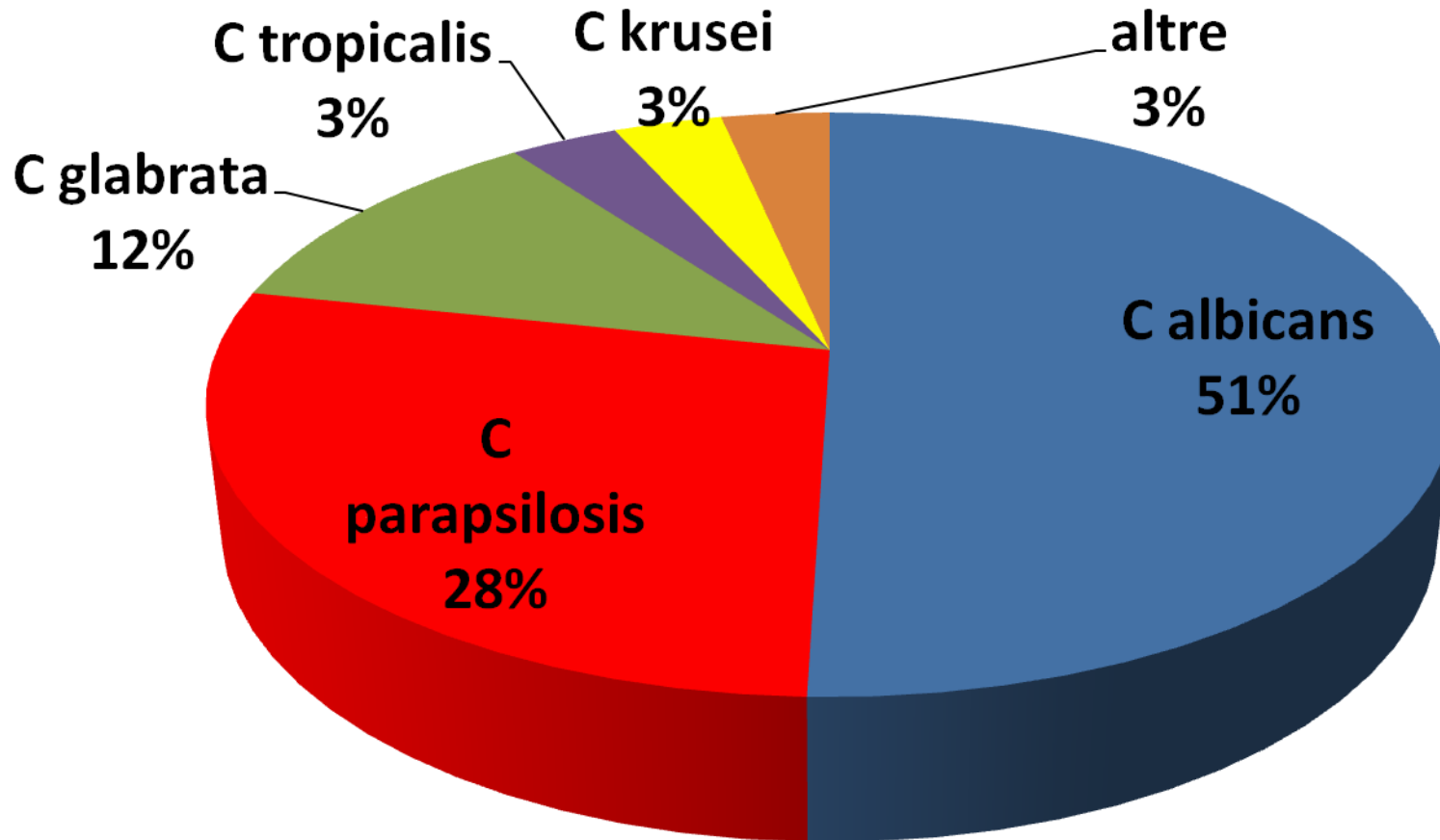
# CANDIDEMIE IN MEDICINA INTERNA

---

- 348 pazienti arruolati (133; 38% in reparti di Medicina)
- Periodo: gennaio 2008 – dicembre 2010
- Età media: 64 anni
- *C. albicans*: 105 (50,5%)
- Altre *Candide*: 103 (49,5%)
- Mortalità complessiva: 36,1%



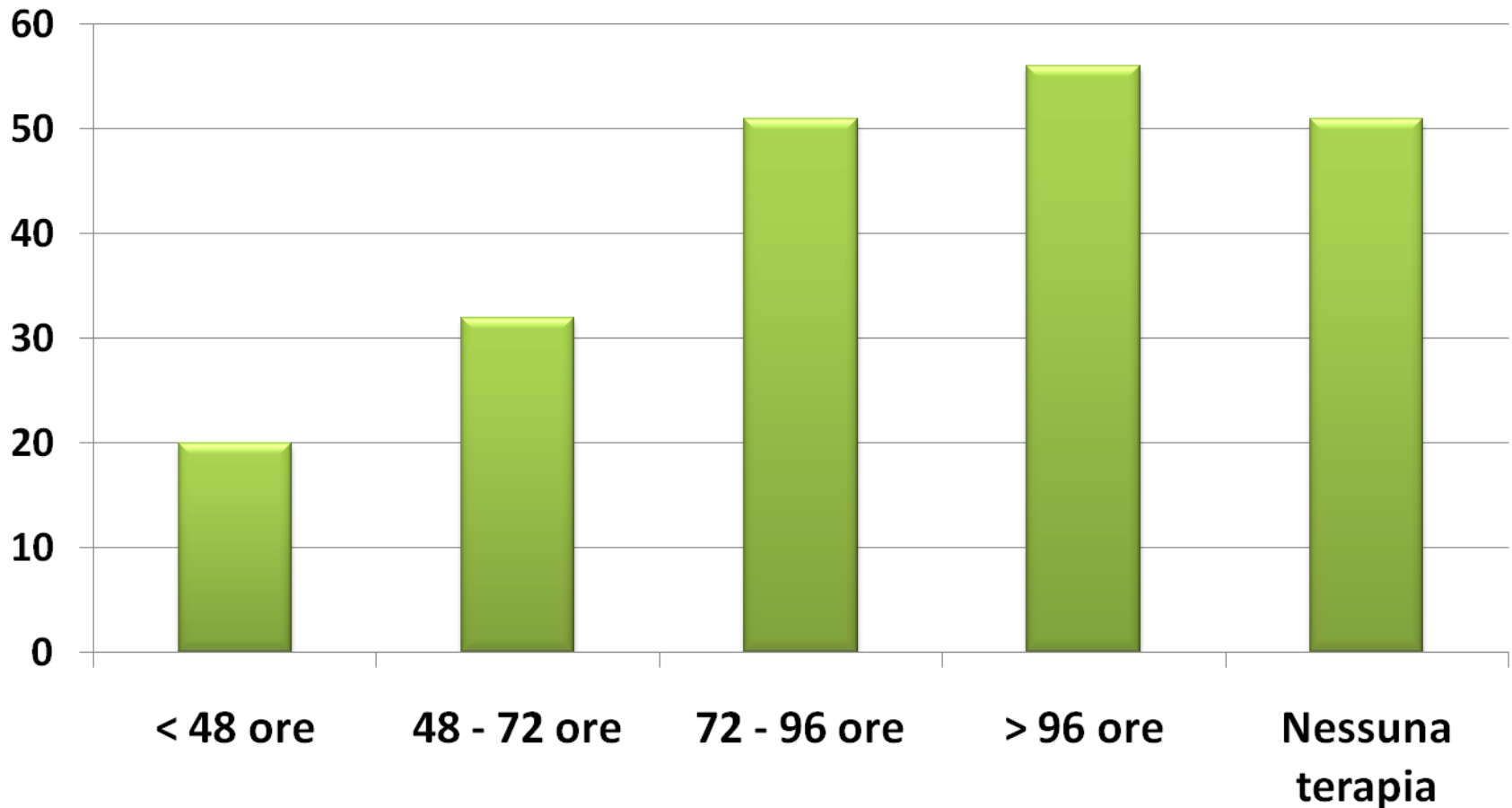
# Distribuzione candida isolate da emocolture



# Caratteristiche dei pazienti con candidemia nei reparti di Medicina

Variabile	Medicina (137)	Emato-Oncologia (29)	Rianimazione (68)	P value
<b>Età media</b>	<b>73,2</b>	<b>66,4</b>	<b>57,2</b>	<b>&lt;0,001</b>
Apache II score	21,2	16,5	21,4	0.152
C albicans %	47,4	34,5	58,8	0,581
C non albicans %	52,6	65,5	41,2	0,581
C glabrata (%)	6,6	13,8	7,3	0,125
C krusei (%)	0	24,1	0	0,03
<b>Età &gt; 75 (5)</b>	<b>51,8</b>	<b>17,2</b>	<b>26,5</b>	<b>&lt;0,001</b>
Cat vescicale (%)	70,8	31	89,7	<0,001
<b>Tumori solidi (%)</b>	<b>51,8</b>	<b>24,1</b>	<b>19,1</b>	<b>&lt;0,001</b>
CVC (%)	81	55,2	94,1	<0,01
<b>NPT (5)</b>	<b>78,8</b>	<b>27,6</b>	<b>48,5</b>	<b>&lt;0,005</b>
Mortalità 30 giorni (%)	50,4	44,8	45,6	0,008

# Relazione tra mortalità ospedaliera e tempo di inizio dell'antifungino



# Le candidemie in Medicina Interna

- Solo 10 pazienti (7%) hanno ricevuto un antifungino entro 48 ore dall'emocoltura positiva
- 91 pazienti (69%) hanno ricevuto il trattamento dopo 72 ore
- La mortalità è stata del 20% nei pazienti trattati entro 48 ore, del 53% nei pazienti trattati tra 48 e 72 ore