

Diagnosi differenziale delle infezioni da *Aspergillus* nel paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva

Caso clinico

Paolo Ghiringhelli¹

Abstract

We describe a case of a 65-years-old patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), receiving oxygen therapy and resistant to antibiotic therapy. He was admitted with high fever, productive cough, marked leukocytosis, and chest X-ray findings of infiltration and fluid levels within lung cysts. A differential diagnosis was essential to start an adequate treatment and avoid the rapid worsening of patients respiratory status.

*In patients with chronic pulmonary diseases under immunotherapy, micotic infections should be considered. *Aspergillus fumigatus* was cultured from bronchial washing fluid and we diagnosed chronic necrotizing pulmonary aspergillosis (CNPA). Oral itraconazole was started and his symptoms and laboratory data markedly improved.*

Keywords: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Aspergillus fumigatus*, itraconazole*
Differential diagnosis of infections in a patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CMI 2008; 2(4): 181-192

¹ Unità operativa complessa di Medicina Interna, Azienda Ospedaliera "Ospedale di Circolo di Busto Arsizio", Presidio di Tradate (VA)

CASO CLINICO

Un uomo di 65 anni con trascorso di tabagismo e sbavatore in fonderia si reca in Pronto Soccorso per malessere e febbre.

Dieci anni prima gli era stata diagnosticata una broncopneumopatia cronica ostruttiva in IV stadio GOLD. Al momento è in ossigenoterapia a lungo termine per un'insufficienza respiratoria parziale.

to in senso purulento emorragico. Quest'ultimo viene emesso sotto forma di aggregati vischiosi e gelatinosi di colore moriforme. In concomitanza viene notato un incremento del fabbisogno di ossigeno. Prima dell'attuale evento il flusso di ossigeno necessario era di 1 litro al minuto a riposo e 2 litri al minuto sotto sforzo.

Domande da porre al paziente

- Nei giorni antecedenti il ricovero era aumentata la tosse?
- Che caratteristiche aveva l'espettorato?
- Era peggiorata la dispnea?

Il paziente viene ricoverato per febbre persistente da 14 giorni con incremento della dispnea, tosse e modificazioni dell'espettorato

Perché descriviamo questo caso?

Per ricordare che nella diagnosi delle pneumopatie infettive, specie se complicano quadri cronici come la broncopneumopatia cronica ostruttiva, bisogna porre in diagnosi differenziale anche le micosi e fra queste soprattutto l'aspergillosi polmonare nelle sue varie espressioni cliniche. Solo in Lombardia, che possiede circa 10 milioni di abitanti, sono alcune centinaia di casi/anno

Corresponding author
Dott. Paolo Ghiringhelli
pghiringhelli@aobusto.it

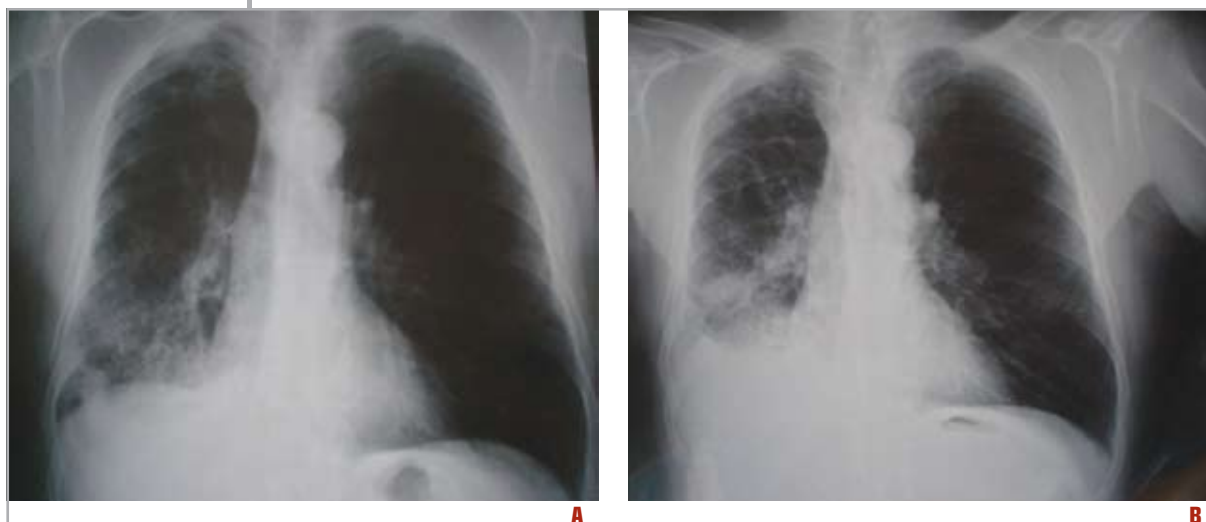


Figura 1

Rx del paziente prima (A) e dopo (B) la terapia antibiotica. Nella seconda immagine si nota un'evidente progressione dell'addensamento basale (destra) e comparsa di sfumato addensamento ilo-perilare (sinistra)

La radiografia del torace (Figura 1 A) e la TC polmonare (Figura 2) mostrano la comparsa di addensamenti polmonari sfumati, localizzati prevalentemente nel lobo polmonare inferiore destro, che reagiscono in modo disomogeneo al mezzo di contrasto nell'ambito di un polmone a favo con plurime immagini di degenerazione cistica parenchimali.

Al momento dell'osservazione il paziente si trovava in terapia cronica inalatoria con fluticasone 500 µg x 2 die e salmeterolo 50 µg x 2 die; inoltre era stato sottoposto a numerosi cicli di steroidi per via sistemica-

sivamente, per altri 7 giorni, gli vengono somministrati amoxicillina/clavulanato 1 g x 3 die.

L'esame batterioscopico dell'espettorato mostra la presenza di flora polimicrobica e *Aspergillus*.

L'esame citologico evidenzia numerosi polimorfonucleati neutrofili, eritrociti e macrofagi polmonari.

La gasanalisi, eseguita in ossigeno a 6 litri al minuto per maschera, rileva:

- pH = 7,33;
- pCO₂ = 38;
- pO₂ = 59,7;
- SpO₂ = 88%;
- HCO₃ = 32 mEq;
- ABE = + 8.

All'emocromo viene rilevata neutrofilia (GB = 16.000, N = 88%); inoltre si registrano PCR 34 (< 5) e VES = 74 mmHg alla prima ora. Le emocolture risultano negative. È invece positiva la ricerca dell'antigene galattomannano.

Si presuppone pertanto una possibile infezione micotica polmonare; viene quindi iniziata una terapia con itraconazolo 200 mg iv ogni 12 ore per quattro volte, seguiti da 200 mg per os ogni 12 ore.

Dopo 7 giorni si assiste alla scomparsa della febbre e a un successivo progressivo miglioramento dell'insufficienza respiratoria e delle condizioni generali.

Il paziente viene dimesso dopo altri 7 giorni in condizioni cardiorespiratorie e generali accettabili e con un'insufficienza respiratoria parziale corretta da un flusso di ossigeno che, nell'arco di alcune settimane, ritornava ad essere quello di sempre.



Figura 2

Addensamento basale destro in un'area di degenerazione cistica

ca anche per alcuni mesi negli ultimi due anni. Attualmente assumeva 12,5 mg/die di prednisone.

Gli viene prescritta levofloxacina 500 mg/die per 7 giorni, con scarsi risultati. Succes-

Il paziente prosegue la terapia con capsule orali di itraconazolo 200 mg x 2 die per altri 3 mesi. Il trattamento prolungato viene reputato utile in considerazione della necessità di associare, all'ossigenoterapia, uno steroide per migliorare gli scambi respiratori. A 18 mesi di distanza non si sono verificate evidenti recidive dell'infezione.

Domande da porsi

- Quali sono i patogeni più comunemente in causa nella riacutizzazione della BPCO?
- Quali sono i quadri clinici di aspergillosi polmonare?
- Quali sono i pazienti più suscettibili all'infezione da *Aspergillus*?
- Come si effettua una corretta diagnosi?
- Qual è il razionale della terapia adottata?

DISCUSSIONE

Le aspergillosi polmonari sono malattie infettive o allergiche causate da funghi del genere *Aspergillus*.

Le specie di *Aspergillus* sono tra i più comuni funghi ambientali e si trovano comunemente nei sistemi di aria condizionata o nei termoconvettori, così come nell'ambiente ospedaliero: nei reparti operatori, nelle stanze dei pazienti e sulle apparecchiature ospedaliere. Le infezioni invasive sono di solito acquisite per inalazione; i pazienti in generale più suscettibili all'infezione sono quelli affetti da:

- fibrosi cistica;
- bronchite cronica;
- asma cronica;
- bronchiectasie;
- fibrosi polmonari o da pregresse infezioni;
- malattie croniche debilitanti o in cui vengono utilizzati steroidi anche per uso topico inalatorio per lungo periodo di tempo o altri farmaci immunosoppressori, i pazienti onco-ematologici, i diabetici, gli epatopatici cronici, gli uremici, ecc.

L'interazione di *Aspergillus* con l'organismo ospite e le conseguenti manifestazioni cliniche sono schematizzate in Figure 4 e 5 [1,2].



Figura 3
Addensamento medio polmonare, aree cistiche e halo sign intorno a un addensamento (freccia)

Numerosi Autori hanno evidenziato la possibile insorgenza di aspergillosi polmonare invasiva nei pazienti con BPCO, molti dei quali sottoposti a concomitante trattamento con corticosteroidi, con un'elevata incidenza di mortalità; in questi casi, pertanto, una diagnosi tempestiva risulta cruciale per

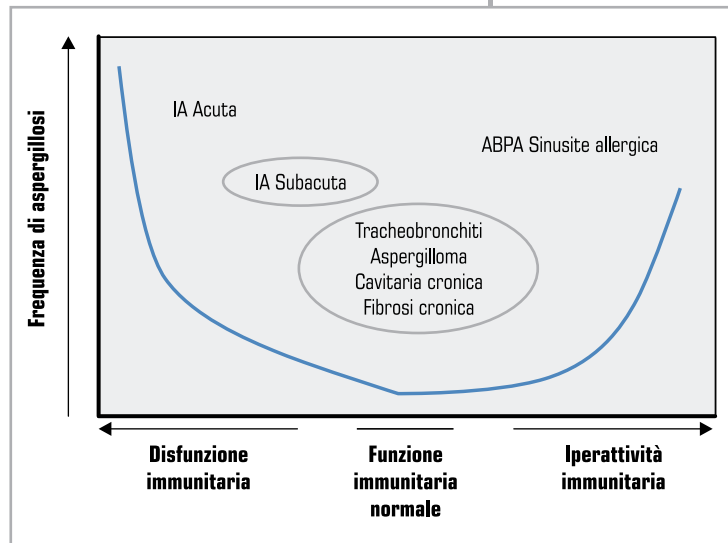


Figura 4
Interazione dell'*Aspergillus* con l'organismo ospite [1]

AI = aspergillosi invasiva
ABPA = aspergillosi broncopolmonare acuta

migliorare l'esito della cura [3,4]. I soggetti più a rischio sono quelli con broncopneumopatia in stadio avanzato (III o IV secondo la classificazione delle linee guida GOLD) e in terapia con corticosteroidi.

Una revisione sistematica condotta da Samarakon e coll. [5] ha esaminato i casi di API e BPCO riportati in letteratura (60) + 5 casi osservati dagli Autori stessi per valutare le indicazioni diagnostiche e

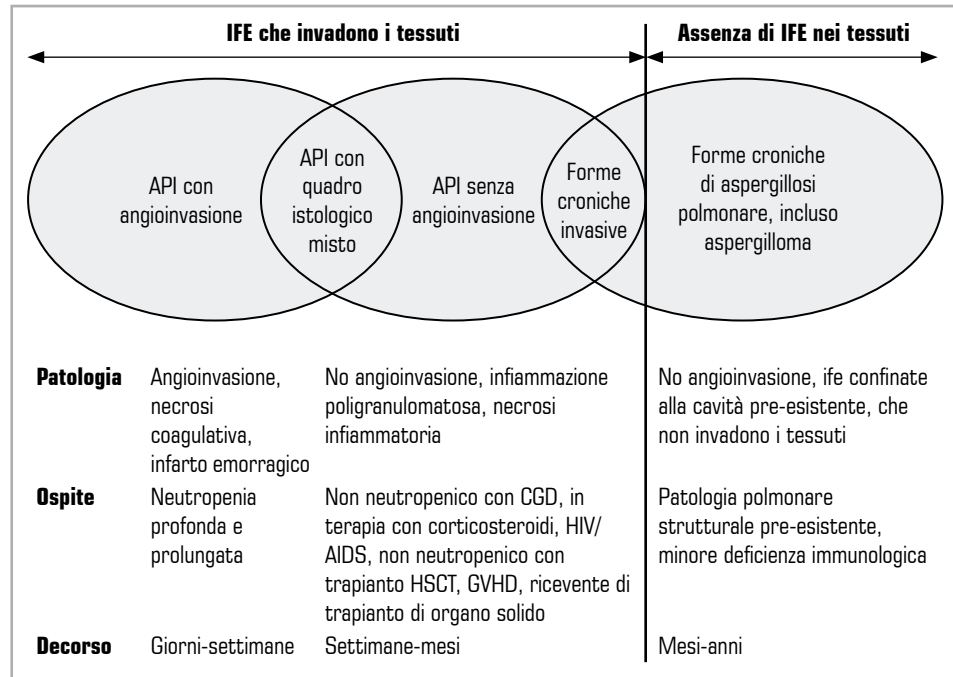


Figura 5
I diversi aspetti dell'aspergillosi.
Modificata da [2]

API = aspergillosi polmonare invasiva
CGD = chronic granulomatous disease
HSCT = hematopoietic stem cell transplantation
GVHD = graft versus host disease

gli outcome clinici. Dei 65 casi osservati, 49 pazienti erano in terapia con corticosteroidi sistemici (dose media = 24 mg/die), 5 con corticosteroidi per via inalatoria e 11 non assumevano terapia con corticosteroidi. La diagnosi di API era definitiva in 43 pazienti e probabile in 22. Nel 76% dei pazienti l'analisi della saliva era positiva per *Aspergillus*. 49 pazienti (91%) morirono con API.

La somministrazione di corticosteroidi nei pazienti con BPCO può essere associata all'indebolimento della risposta immunitaria dell'organismo ospite, ponendolo a rischio di infezioni tra cui quelle da funghi patogeni come appunto *Aspergillus* [6].

La presentazione clinica e radiologica spesso non è specifica, tuttavia il sospetto clinico è fondamentale per un intervento tempestivo e adeguato della patologia. La presenza di BPCO è un fattore di rischio per l'insorgenza di concomitanti infezioni e dunque è un rischio aggiuntivo di ri-ospedalizzazione. Le infezioni del tratto respiratorio sono una complicanza di riscontro frequente nei pazienti con BPCO; nella BPCO a uno stadio iniziale il sistema immunitario risulta danneggiato, con una maggiore probabilità di colonizzazione da parte di agenti infettivi; del resto l'infezione è responsabile di un ulteriore danno del sistema immunitario, generando quindi un circolo vizioso che porta a un peggioramento della patologia e a un rischio incrementato di ri-ospedalizzazione [7].

Le possibili manifestazioni dell'aspergillosi nel paziente con BPCO sono [1]:

- **aspergilloma.** Si tratta di un nodulo micotico formato da un'aggregata massa di ife, con essudato fibrinoso e poche cellule infiammatorie, tipicamente incapsulate da tessuto fibroso. L'aspergilloma di solito cresce e può allargarsi gradualmente tra cavità polmonari originariamente causate da bronchiectasie, neoplasie, TBC, altre infezioni croniche polmonari o anche evolvere in un'aspergillosi invasiva. Può causare asfissia fatale a causa della massiva emottisi. I segni prognostici sono scarsi e comprendono la scarsa severità della patologia polmonare sottostante, l'incremento nel numero e nelle dimensioni della cavità, l'immunosoppressione, l'aumento delle IgG anti-*Aspergillus*, e la presenza di sarcoidosi o HIV;
- **aspergillosi polmonare cronica.** Colpisce principalmente soggetti di mezza età con immunosoppressione leggera (BPCO, alcolismo, diabete) e ha decorso progressivo. È caratterizzata da tosse cronica, emottisi, perdita di peso e affaticamento. Non invade i tessuti o, occasionalmente, con ife non-angioinvasive. Dal punto di vista radiologico è molto varia e può presentarsi come cavitaria, fibrosa o necrotizzante;
- **aspergillosi polmonare subacuta invasiva.** Si tratta di una patologia scarsamente riconosciuta ad elevata mortalità. Può insorgere in pazienti con BPCO con riacutizzazioni.

API provata	Esame istopatologico o citopatologico con ago-aspirato o biopsia ottenuta da ogni lesione polmonare presente da < 3 mesi, mostrando ife compatibili con <i>Aspergillus</i> e evidenza di danno tissutale associato, se accompagnato da una delle seguenti: <ol style="list-style-type: none"> coltura positiva per <i>Aspergillus</i> spp. da campione LRT positività per antigene o anticorpo dell'<i>A. fumigatus</i> conferma che le ife osservate sono quelle di <i>Aspergillus</i> con metodo immunologico, diretto molecolare o colturale
API probabile	Come per API provata ma senza conferma che <i>Aspergillus</i> è responsabile (punti 1, 2 e 3 non sono presenti o non sono stati testati) oppure Paziente con BPCO, di norma trattato con steroidi o di grado severo secondo le linee guida GOLD (stadio III o IV) con recente esacerbazione di dispnea, imaging dell'addome suggestivo (radiografia o CT scan; < 3 mesi), e uno dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> coltura positiva e/o microscopia per <i>Aspergillus</i> da LRT test anticorpi sierici per <i>A. fumigatus</i> (incluse precipitine): positivi test galattomannano sierico: positivo per 2 volte consecutive (attenzione alle false positività da precedenti trattamenti con penicilline)
API possibile	Paziente con BPCO, di norma trattato con steroidi o di grado severo secondo le linee guida GOLD (stadio III o IV) con recente esacerbazione di dispnea, ma senza coltura positiva per <i>Aspergillus</i> o microscopia per LRT o sierologia
Colonizzazione	Paziente con BPCO con coltura per <i>Aspergillus</i> positiva da LRT senza esacerbazione di dispnea, broncospasmo o nuovo infiltrato polmonare

Tabella I

Aspergillosi polmonare invasiva (API) nel paziente con BPCO: definizioni e gradi [8]

LRT = lower respiratory tract

Quella nei pazienti con BPCO è solo una delle possibili manifestazioni dell'**aspergillosi invasiva**.

Essa infatti può presentarsi con forme acute, che sono tipiche dei soggetti gravemente immunodepressi quali i pazienti ematologici, in terapia intensiva, i trapiantati d'organo e quelli affetti da AIDS; oppure con forme croniche che sono le meno note e il cui decorso è insidioso. Queste talora presentano fasi di riacutizzazione portando a danni polmonari progressivi, all'insufficienza respiratoria e alla necessità di ossigenoterapia domiciliare. In questo caso è piuttosto frequente la morte in pochi mesi o anni.

L'*Aspergillus* può anche colonizzare i seni paranasali infiltrando le zone limitrofe in modo destruyente tale da simulare un'actinomicosi.

In assenza di terapia adeguata, l'aspergillosi polmonare invasiva degenera nella maggior parte dei casi in polmonite fatale. Nei pazienti neutropenici tale polmonite può essere caratterizzata da infarto emorragico o polmonite progressiva necrotizzante. Senza terapia adeguata, l'aspergillosi polmonare invasiva è inoltre complicata da disseminazione nel SNC o nelle strutture intratoraciche contigue, inclusi i grossi vasi e il cuore. A causa del suo esito spesso fatale e della rapidità della progressione, la tempestiva somministrazione della terapia antifungina, non appena raggiunta la certezza diagnostica, è fondamentale [9].

La diagnosi di API non è semplice; innanzi tutto è essenziale ricordare che esiste la possibilità di insorgenza di questa infezione nel momento in cui si prendono in considerazione le varie ipotesi diagnostiche differenziali.

L'ipotesi diagnostica di aspergillosi invasiva si rafforza in presenza di un processo infettivo polmonare con noduli spesso bilaterali di nuova insorgenza e con:

- ricerca microscopica e colturale nell'espettorato, nello spazzolato, nel broncoaspirato, nel lavaggio bronco-alveolare (possibili falsi positivi da contaminazione ambientale oltre che saprofitica);
- ricerca in materiale biotico in corso di infezioni invasive (tramite broncoscopia o rinoscopia o biopsie chirurgiche in corso di bonifica dei seni paranasali);
- la presenza di ife fungine all'esame istologico o batterioscopico deve essere confermata all'esame colturale, che permette anche l'identificazione della specie e di escludere falsi positivi;
- assenza di positività delle emocolture;
- ricerca dell'antigene del galattomannano positiva (possibili falsi positivi da contaminazione e da pregresso trattamento con penicilline) sia nel siero che nel liquido di lavaggio bronco-alveolare [10];
- sierologia positiva per *Aspergillus* (IgG e IgE);
- quadro radiografico tipico con addensamenti, nelle forme invasive costituiti da

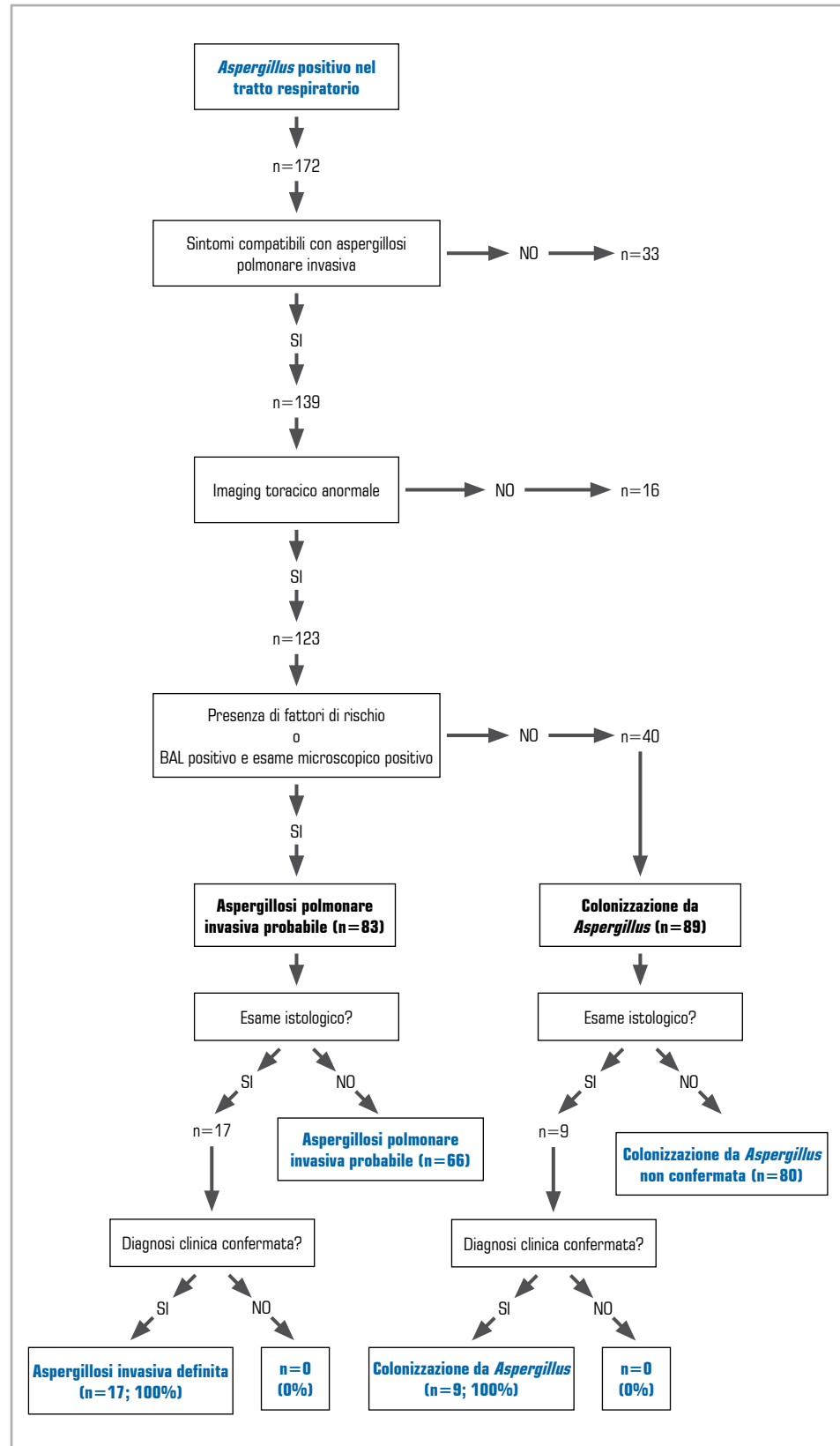


Figura 6
 Algoritmo diagnostico per aspergillosi invasiva, così come emerso dallo studio di Vandevoude e coll. condotto su una coorte di 25.216 pazienti dei quali 172 furono trovati positivi per *Aspergillus*. Di questi, 83 casi furono classificati come aspergillosi polmonare invasiva (17 definitiva, 68 probabile) mentre nei restanti 89 pazienti la presenza di *Aspergillus* era stata considerata come colonizzazione [13]

noduli con il tipico alone di attenuazione a vetro smerigliato (*halo sign*), mentre nelle forme broncopolmonari allergiche il quadro è quello di un'interstiziopatia polmonare (Figura 3);

- mancato miglioramento clinico con la terapia antibiotica ad ampio spettro e invece miglioramento con la terapia antimicotica, in prima battuta a base di itraconazolo o voriconazolo.

L'incidenza dell'aspergillosi invasiva è particolarmente elevata nelle unità di terapia intensiva (ICU), dove è stata stimata pari allo 0,3-3,5% e associata a un tasso di mortalità che va dal 77% al 100%. Ciò è legato a diversi fattori. In primo luogo nell'unità di terapia intensiva sono raccolti i casi con infezioni di grado più severo e i pazienti sono spesso sottoposti a trattamento con steroidi. Inoltre l'aspergillosi spesso non è presa in considerazione; si tratta infatti di una patologia scarsamente evidenziata alle indagini diagnostiche: le colture hanno scarsa sensibilità, gli esami radiologici non sono di aiuto, ma anche nel caso di positività della coltura spesso non si sa quali precauzioni adottare [11]. Inoltre vi contribuisce la notevole difficoltà diagnostica (*halo sign* e *air-crescent sign* sono spesso assenti, TC scan è in genere poco predittiva e gravata da numerosi fattori confondenti). Alla gravità e all'insorgenza dell'infezione nei pazienti non ematologici contribuiscono alcuni fattori di rischio quali BPCO, cirrosi, uso di corticosteroidi, diabete, patologie polmonari e malnutrizione [12,13].

Nel paziente ICU, l'infezione da *Aspergillus* [14]:

- aumenta la mortalità;
- aumenta il rischio di insufficienza renale acuta;
- determina una maggiore permanenza in ICU;
- causa un maggiore utilizzo della ventilazione meccanica.

Uno studio mirato a verificare i principali fattori di rischio, le manifestazioni cliniche e gli esiti delle infezioni da *Aspergillus* nei pazienti critici ha permesso di sottolineare l'importanza della BPCO quale fattore di rischio. Lo studio prospettico multicentrico è stato condotto per un periodo di 9 mesi in 73 unità di terapia intensiva (ICU), per un totale di 1.756 pazienti. *Aspergillus* spp. è stato rilevato in 36 pazienti: in 14 di essi l'isolamento dell'*Aspergillus* spp. è stato interpretato come colonizzazione, in 20 è stato interpretato come aspergillosi invasiva e in 2 casi non è stato classificato. Nelle analisi multivariate il trattamento con steroidi e la BPCO sono associate in modo significativo con l'isolamento di *Aspergillus* spp. [15].

Nei pazienti in ICU con BPCO, pertanto, il trattamento con farmaci antifungini deve essere preso in considerazione in presenza di segni clinici di polmonite e in seguito all'isolamento di *Aspergillus* spp. nell'escreato.

<p>Ostruzioni episodiche delle vie aeree (asma) e dispnea</p> <p>Immediata reazione all'antigene dell'<i>Aspergillus</i> al test dermatologico</p> <p>Anticorpi precipitanti o altri anticorpi IgG contro gli antigeni dell'<i>Aspergillus</i></p> <p>Concentrazione sierica di IgE elevata</p> <p>Presenza di IgE specifiche contro l'<i>Aspergillus</i>, in particolare se il paziente è sintomatico</p> <p>Eosinofili nella saliva e nel sangue</p> <p>Febbre episodica e infiltrati polmonari:</p> <ul style="list-style-type: none"> • non segmentali e transitori • segmentali con ostruzione bronchiale <p>Altri segni radiografici di infiammazione bronchiale o bronchiectasie centrali:</p> <ul style="list-style-type: none"> • segni circolari od ombre parallele • bande od ombre a forma di guanto dovute a bronchi occupati da muco • fibrosi della porzione superiore
--

L'aspergillosi broncopolmonare allergica colpisce prevalentemente i pazienti asmatici in corticoterapia cronica. Le forme allergiche non sono meno pericolose delle forme invasive. La temibile aspergillosi broncopolmonare allergica è spesso misconosciuta: se non adeguatamente trattata si aggrava fino a creare fibrosi irreversibile. In questo caso può rendersi necessario, se c'è l'indicazione, il trapianto polmonare. Le caratteristiche peculiari di questo tipo di aspergillosi, che devono indirizzare al sospetto diagnostico, sono riportate in Tabella II [16].

Nell'**aspergilloma** la diagnosi è resa ancor più complessa dal fatto che l'escreato di pazienti infetti spesso non contiene *Aspergillus* in coltura, poiché le cavità sono probabilmente escluse dalle vie aeree. Un nodulo micotico mobile nell'ambito di una lesione cavitaria è caratteristico all'esame radiologico standard o TC, sebbene tale quadro possa essere causato anche da altri funghi saprofiti. Le colture dell'escreato hanno addirittura una minore probabilità di essere positive in pazienti con aspergillosi invasiva polmonare, presumibilmente perché la malattia procede principalmente per invasione vascolare e infarto tissutale. Tuttavia, una coltura positiva da escreato o da lavaggio bronchiale consente una forte evidenza presuntiva di aspergillosi invasiva se ottenuta da pazienti con aumentata suscettibilità dovuta a neutropenia, terapia corticosteroidica o AIDS. La maggior parte delle colture positive per aspergillosi non sono indicative di patologia. Tuttavia, per i pazienti ad alto rischio (es. pazienti con segni di neutropenia o malnutrizione, soggetti con tumore ematologico) una coltura positiva è indicativa di infezione invasiva. Quando alla positività dell'esame colturale si associano altri fattori di rischio (es. terapia in corso con corticosteroidi, infe-

Tabella II
Caratteristiche dell'aspergillosi polmonare allergica [16]

zione da HIV, trapianto d'organo, patologie polmonari concomitanti) sono necessarie ulteriori indagini diagnostiche volte a verificare l'effettiva presenza di aspergilloso invasivo. Il trattamento di questa patologia risulta infatti sub-ottimale: solo il 38% dei pazienti è ancora vivo dopo la diagnosi [17].

DIAGNOSI

Le tecniche standard per la determinazione dell'aspergilloso polmonare invasivo sono il lavaggio bronco-alveolare (BAL), l'agoaspirato transcutaneo percutaneo o la biopsia toracoscopica assistita [9].

Nel corso degli ultimi anni sono stati fatti numerosi progressi per facilitare la diagnosi delle infezioni fungine invasive nei pazienti immunocompromessi con tumore [18]. Inoltre nuovi strumenti diagnostici come il test del galattomannano [19] e la tomografia computerizzata ad alta risoluzione [20], validate nei pazienti con patologie ematologiche, sono sempre più diffuse e contribuiscono al riconoscimento della patologia.

Negli ultimi anni hanno assunto notevole significato alcuni marker potenzialmente in grado di consentire una diagnosi precoce di infezione fungina invasiva, soprattutto nell'ospite immunocompromesso. Tra questi si è particolarmente consolidata la ricerca di galattomannano (GM). Il GM è un componente polisaccaridico della parete cellulare di *Aspergillus* spp. che viene rilasciato in circolo durante la crescita fungina nei tessuti. La presenza di GM non è costante nel corso dell'infezione, pertanto il saggio deve essere eseguito su campioni seriali. Il saggio è specifico per la diagnosi di aspergilloso invasivo a uno stadio precoce (talvolta anteriore alla manifestazione dei sintomi). L'applicazione di EIA (*Enzyme Immuno Assay*) ne ha notevolmente migliorato la sensibilità, tuttavia permane la possibilità di risultati falsamente positivi o negativi.

La significatività diagnostica del saggio è strettamente correlata alla positività di campioni seriali del materiale clinico (siero, lavaggio bronco-alveolare, liquido cefalorachidiano), prelevati almeno due volte a settimana, e all'adozione di un corretto valore soglia di interpretazione dei risultati. Una riduzione di sensibilità del saggio può essere causata dalla somministrazione di farmaci antifungini (decremento della carica micotica), mentre i falsi positivi possono essere causati da altri funghi con antigeni comuni

(*Penicillium* spp., *H. capsulatum*), infezioni subcliniche, colonizzazione fungina, reazioni crociate con ciclofosfamide, autoanticorpi, assunzione di antibiotici (piperacillina/tazobactam o amoxicillina/acido clavulanico), assunzione di galattomannani con la dieta, età (pazienti pediatrici) e altri fattori. Il saggio si è dimostrato di buona utilità nei pazienti oncoematologici (diagnosi anticipata di 1-2 settimane), mentre è risultato meno potenziale per pazienti sottoposti a trapianto d'organo solido.

Il saggio presenta una sensibilità dell'81% in pazienti sottoposti a trapianto di organo solido e una specificità dell'89%, quando il valore soglia adottato è di 0,5 ng/ml, come raccomandato dal produttore.

OPZIONI TERAPEUTICHE: IL RUOLO DI ITRACONAZOLO

L'itraconazolo è un antimicotico triazolico dotato di ampio spettro d'azione (lieviti e dermatofiti, muffe, funghi dimorfici, dematiacee).

Rispetto a fluconazolo, itraconazolo è attivo anche su *Candida krusei* e *Candida glabrata*, su *Aspergillus* spp. e altri miceti filamentosi e risulta 100 volte più potente, *in vitro*, nell'inibire l'enzima target [21]. Inoltre il suo spettro d'azione risulta sovrapponibile a quello di amfotericina B e voriconazolo: i dati *in vitro* dimostrano attività fungistatica *versus Candida* spp., fungicida *versus Aspergillus* spp., compresi *A. terreus* e *A. flavus* spesso resistenti ad amfotericina B, mentre i casi di resistenza acquisita da itraconazolo appaiono molto meno frequenti rispetto a quelli osservati con fluconazolo [22,23].

Itraconazolo agisce inibendo la sintesi dell'ergosterolo, costituente essenziale della parete cellulare micotica. Specificamente, agisce sull'enzima lanosterolo 14- α -demetilasi, il quale converte il lanosterolo, attraverso diversi passaggi, in ergosterolo. Questo enzima rimuove l'ingombro sterico e inoltre catalizza la riduzione del ferro, mediata da uno specifico citocromo. Itraconazolo interviene inibendo tale citocromo.

Studi *in vitro* e *in vivo* dimostrano che itraconazolo inibisce la crescita di un ampio spettro di funghi patogeni per l'uomo: dermatofiti (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.; *Epidermophyton floccosum*), lieviti (*Cryptococcus neoformans*, *Candida* spp., compreso *C. albicans*, *C. glabrata* e *C. krusei*, *Pityrosporum* spp.), *Aspergillus* spp., *Histoplasma*

spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Pseudallescheria boydii*, *Penicillium marneffei* e vari altri lieviti e funghi [24].

Proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche

Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche sono sempre più considerate un fattore chiave nella scelta del farmaco antifungino più appropriato per il trattamento delle infezioni fungine invasive [25].

L'itraconazolo è attualmente disponibile in 3 diverse formulazioni: capsule, soluzione orale e formulazione endovenosa.

Nei pazienti ad alto rischio, come ad esempio quelli che necessitano di cure intensive, la somministrazione orale può risultare problematica; pertanto può essere ottimale iniziare la terapia con la formulazione iv. Nei pazienti ICU e in quelli con tumori ematologici, le concentrazioni allo *steady state* di itraconazolo dopo somministrazione iv sono raggiunte entro 48 ore ed entro 60 ore nei pazienti con HIV.

La farmacocinetica dell'itraconazolo è stata studiata in soggetti sani, popolazioni speciali e pazienti trattati con una dose singola e con una dose multipla. In generale itraconazolo risulta ben assorbito. Le concentrazioni plasmatiche di picco sono raggiunte entro 2 o 5 ore dopo l'assunzione per via orale.

Itraconazolo ha una lipofilia elevata e si lega per il 99,8% alle proteine plasmatiche, in particolare all'albumina [26]. Nonostante l'elevato legame con le proteine nel plasma, la concentrazione del farmaco nei tessuti è considerevole, con un volume apparente di distribuzione di 11 l/kg: i tessuti quali polmone, rene, fegato, osso, stomaco e muscoli accumulano elevate concentrazioni di itraconazolo. Questa particolarità consente di mantenere elevate concentrazioni del farmaco nel sito di infezione [27]. A causa della sua cheratinofilia, itraconazolo tende ad accumularsi nella cute, nei capelli e nelle unghie dove può mantenersi a concentrazioni terapeuticamente utili anche molto dopo la sospensione del trattamento.

La formulazione endovenosa e la soluzione orale di itraconazolo impiegano la tecnologia con idrossipropil- β -ciclodestrina per ottenere una soluzione per uso orale o per infusione iv.

Le formulazioni endovenose sono fondamentali quando è necessario raggiungere alte

concentrazioni ematiche in tempi rapidi e consentono più facilmente la somministrazione di dosi di carico e un rapido raggiungimento dello *steady state* a concentrazioni terapeutiche. Dopo la somministrazione iv, la ciclodestrina è rapidamente eliminata per filtrazione glomerulare.

Con la formulazione iv la concentrazione plasmatica allo *steady state* può essere raggiunta più rapidamente che con la formulazione orale. Un'infusione iv di un'ora di itraconazolo 200 mg due volte al giorno per 2 giorni è sufficiente per ottenere una concentrazione > 500 ng/ml. La somministrazione una volta al giorno allo stesso dosaggio a partire dal 3° giorno consente di mantenere le concentrazioni plasmatiche allo *steady state*.

Mentre l'assorbimento ottimale di itraconazolo soluzione orale è ottenuto quando viene somministrato a stomaco vuoto (dopo la somministrazione, itraconazolo è rilevabile in alte concentrazioni nella saliva, rendendo questa formulazione particolarmente appropriata per il trattamento delle infezioni fungine della bocca), la biodisponibilità orale delle capsule è massima quando sono assunte subito dopo un pasto principale. Il metabolismo avviene principalmente nel fegato. Uno dei principali metaboliti è l'idrossi-itraconazolo, che *in vitro* mostra un'attività antimicotica paragonabile a quella di itraconazolo. La concentrazione plasmatica dell'idrossi-metabolita è circa il doppio di quella di itraconazolo.

L'escrezione avviene principalmente attraverso la bile e le urine [26].

Efficacia clinica

Indicazioni per il trattamento dell'aspergillosi sono fornite dalle linee guida dell'*Infectious Disease Society of America* (IDSA) e sono riassunte in Tabella III [9].

Itraconazolo orale in capsule è stato valutato in due studi preliminari nel trattamento di pazienti con aspergillosi invasiva che erano refrattari o intolleranti ad amfotericina B [28,29]. Entrambi gli studi concludevano che itraconazolo può rappresentare un'utile alternativa per il trattamento dell'aspergillosi, con livelli di risposta comparabili a quelli di amfotericina B.

In seguito è stato eseguito uno studio in aperto, condotto su 31 pazienti, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di itraconazolo iv, seguito da itraconazolo os (200 mg itraconazolo iv bid per i primi due giorni seguiti da

Condizione	Terapia di prima linea	Terapia alternativa
Aspergillosi polmonare invasiva, aspergillosi tracheobronchiale, aspergillosi cronica polmonare necrotizzante, aspergillosi del SNC, infezioni cardiache da <i>Aspergillus</i> (endocarditi, pericarditi, miocarditi), osteomieliti da <i>Aspergillus</i> , aspergillosi cutanea	Voriconazolo	Amfotericina B, amfotericina B complesso lipidico, caspofungina, micafungina, posaconazolo, itraconazolo
Profilassi dell'aspergillosi invasiva	Posaconazolo	Itraconazolo, micafungina
Aspergilloma	Nessuna terapia o resezione chirurgica	Itraconazolo o voriconazolo
Aspergillosi polmonare cronica cavitaria	Itraconazolo o voriconazolo	Simile all'aspergillosi polmonare invasiva
Aspergillosi broncopolmonare allergica	Itraconazolo	Voriconazolo o posaconazolo
Sinusite allergica da <i>Aspergillus</i>	Nessuna o itraconazolo	Pochi dati sugli altri farmaci

Tabella III
Indicazioni per il trattamento dell'aspergillosi secondo le linee guida ISDA [9]

200 mg/die itraconazolo iv per ulteriori 12 giorni e quindi lo *switch* alla terapia orale 200 mg bid per le settimane 3-14), in pazienti immunocompromessi (27 soggetti presentavano patologie ematologiche maligne), con diagnosi di aspergillosi polmonare invasiva [30]. L'outcome primario era la risposta complessiva (la somma delle risposte parziali e totali) nella popolazione *intention to treat* alla fine del trattamento iv e al follow-up. La risposta veniva considerata completa quando tutti i sintomi e le anomalie radiografiche o broncoscopiche presenti al momento dell'arruolamento erano risolti e veniva definita parziale quando vi era un miglioramento maggiore (risposta quasi completa). Al termine della terapia iv 10 dei 31 pazienti avevano registrato una risposta al trattamento; al termine del follow-up 8 pazienti avevano registrato una risposta completa, 7 parziale (15/31, 48%). Il tempo mediano stimato per ottenere una risposta parziale o completa è stato di 55 giorni. Successivamente è stata effettuata un'analisi circostanziata ai pazienti arruolati che in precedenza erano risultati refrattari al trattamento con amfotericina B [31]. Dei 21 pazienti, 11 hanno registrato all'ultima valutazione una risposta parziale o completa (52%).

Nei pazienti neutropenici con malignità ematologiche le infezioni fungine invasive hanno un impatto disastroso sulla prognosi. Nonostante il trattamento di profilassi rappresenti una strategia non selettiva, il suo impatto favorevole sull'incidenza delle infezioni e sulla mortalità la rende una terapia di scelta per i pazienti ad alto rischio. Una revisione sistematica condotta da Glasma-cher e coll. [32], che ha preso in esame i vari trial clinici randomizzati (RCT) condotti sull'efficacia di amfotericina B, itraconazolo e fluconazolo nella profilassi antifungina nei pazienti neutropenici, ha permesso di dimostrare che itraconazolo è in grado di ridurre

le infezioni fungine invasive e la mortalità ad essa connessa nei pazienti neutropenici con malignità ematologiche e nei pazienti dopo trapianto allogenico.

Itraconazolo è anche indicato, come alternativa a posaconazolo, nel trattamento di profilassi dell'aspergillosi invasiva; risulta inoltre efficace anche nel trattamento dell'aspergilloma e dell'aspergillosi polmonare cronica [33].

Le infezioni da *Aspergillus* presentano problematiche molto variegata. Sono in grande incremento le pratiche immunosoppressive (es. trapianti, trattamenti con monoclonali, terapie protratte con steroidi e altre condizioni di immunodeficienza) che rendono tale infezione più frequente. In particolare i pazienti ematologici con trapianto allogenico, i trapiantati di fegato, cuore e polmone e quelli con leucemia mieloide presentano rischio elevato.

L'aspergillosi polmonare allergica (APA) è una condizione complessa legata all'ipersensibilità all'*Aspergillus fumigatus*. Spesso tale patologia viene trattata con la somministrazione di corticosteroidi, in particolare nel trattamento delle esacerbazioni acute, per prevenire le ricadute e mantenere la funzione polmonare. Due trial clinici hanno dimostrato che itraconazolo è in grado di ridurre l'infiammazione associata con l'aspergillosi polmonare allergica [34,35]. Wark [34] ha anche dimostrato la riduzione dell'infiammazione delle vie respiratorie, evidenziando che i pazienti in trattamento con itraconazolo hanno meno esacerbazioni severe della patologia che richiedano l'uso di prednisone.

La terapia con corticosteroidi è quella generalmente più usata nell'APA. Due RCT hanno dimostrato che itraconazolo 200 mg/bid per 16 settimane è efficace nel migliorare gli esiti della malattia, diminuire l'infiammazione e consentire una diminu-

zione della dose di corticosteroide; inoltre migliora i parametri dell'infiammazione e la concentrazione di IgE, migliora la tolleranza all'esercizio e migliora la funzione polmonare [34,35]. Simili effetti positivi di itraconazolo sono stati verificati nei pazienti con fibrosi cistica e ABPA [36].

CONCLUSIONI

Nel caso descritto il paziente mostrava alcuni dei fattori di rischio per l'infezione da *Aspergillus*, poiché soffriva di BPCO grave ed era stato sottoposto a trattamento protratto con corticosteroidi. Il trattamento con itraconazolo è stato iniziato prima di avere una certezza diagnostica, anche

perché il dosaggio del galattomannano era stato eseguito dopo un trattamento domiciliare con amoxicillina/clavulanato e pertanto non permetteva un attendibile controllo del dosaggio di tale antigene. Le caratteristiche radiologiche e l'isolamento del patogeno nell'espettorato hanno rafforzato l'ipotesi di un'infezione aspergillare.

L'evidente miglioramento clinico correlato al trattamento ha poi confermato la corretta scelta terapeutica.

Itraconazolo, che è indicato anche nel trattamento dei pazienti gravemente immunocompromessi come gli ematologici con leucemia acuta, risulta utile anche nel caso di pazienti a rischio ma non immunocompromessi e può pertanto rappresentare una valida alternativa a voriconazolo e amfotericina B.

BIBLIOGRAFIA

1. www.aspergillus.org.uk
2. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. The invasive and saprophytic syndromes due to *Aspergillus* spp. *Medical Mycology* 2005; 43: S207-S238
3. Bulpa PA, Dive AM, Garrino MG, Delos MA, Gonzalez MR, Evrard PA et al. Chronic obstructive pulmonary disease patients with invasive pulmonary aspergillosis: benefits of intensive care? *Intensive Care Med* 2001; 27: 59-67
4. Rello J, Esandi ME, Mariscal D, Gallego M, Domingo C, Valles J. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: report of eight cases and review. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1473-5
5. Samarakoon P, Soubani AO. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with COPD: a report of five cases and systematic review of the literature. *Chron Respir Dis* 2008; 5: 19-27
6. Wiest PA, Flanigan T, Salata RA, Shlaes DM, Katzman M, Ledennan MM. Serious Infectious Complications of Corticosteroid Therapy for COPD. *Chest* 1989; 95: 1180-4
7. Benfield T, Lange P, Vestbo J. COPD stage and risk of hospitalization for infectious disease. *Chest* 2008; 134: 46-53
8. Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 30: 782-800
9. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht DW, Kontoyiannis DP, Marr KA et al. Treatment of Aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Disease Society of America. *CID* 2008; 46: 327-60
10. Mennink-Kersten MASH, Warris A, Verweij PE. 1,3- β -D-glucan in patients receiving intravenous amoxicillin-clavulanic acid. *N Engl J Med* 2006; 354: 2834
11. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 205-16
12. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 621-5
13. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, Benoit D, Temmerman W, Colardyn F et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care* 2006; 10: R31
14. Vandewoude K, Blot S, Benoit D, Depuydt P, Vogelaers D, Colardyn F. Invasive aspergillosis in critically ill patients: analysis of risk factors for acquisition and mortality. *Acta Clin Belg* 2004; 59: 251-7

15. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Ortiz-Leyba C, León C, Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J et al. Isolation of *Aspergillus* spp. from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome. *Crit Care* 2005; 9: R191-9
16. Shah A. Fifty Years of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Indian J Allergy Asthma Immunol* 2004; 18: 1-11
17. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, Kauffman CA, de Repentigny L, Chapman SW et al for the Mycoses Study Group. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1824-33
18. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14
19. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001; 97: 1604-10
20. Gotway MB, Dawn SK, Caoili EM, Reddy GP, Araoz PA, Webb WR. The radiologic spectrum of pulmonary *Aspergillus* infections. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 159-73
21. Vanden Bossche H, Marichal P. Azole antifungals: mode of action. *Recent Progress in Antifungal Chemotherapy* 1991; 25-40
22. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, Greenberg RN, DuPont B, de la Torre-Cisneros J et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *CID* 2003; 36: 1122-31
23. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ. In vitro susceptibilities of clinical isolates of *Candida* species, *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus* species to itraconazole: global survey of 9,359 isolates tested by Clinical and Laboratory Standards Institute Broth Microdilution Methods. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3807-10
24. Van Cutsem J. In-vitro and in-vivo activity of itraconazole. *Med Klin (Munich)* 1991; 86: 5-8
25. Lewis RE. Pharmacodynamic implications for use of antifungal agents. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 491-7
26. Caputo R. Itraconazole (sporanox) in superficial and sistemi fungal infections. *Expert Rev Anti-infect Ther* 2003; 4: 531-42
27. Willems L, van der Geest R, de Beule K. Itraconazole oral solution and intravenous formulations: a review of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26: 159-69
28. Stevens DA, Lee JY. Analysis of compassionate use itraconazole therapy for invasive aspergillosis by the NIAID Mycoses Study Group criteria. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1857-62
29. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, Pappas P, Kauffman CA, Dewsnup DH et al. NIAID Mycoses Study Group multicenter trial of oral itraconazole therapy for invasive aspergillosis. *Am J Med* 1994; 97: 135-44
30. Caillot D, Bassaris H, McGeer A, Arthur C, Prentice HG, Seifert W, De Beule K. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. *CID* 2001; 33: e83-e90
31. Caillot D. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole for the treatment of amphotericin-B-refractory invasive pulmonary aspergillosis. *Acta Haematol* 2003; 109: 111-8
32. Glasmacher A, Cornely O, Ullmann AJ, Wedding U, Bodenstein H, Wandt H et al. Itraconazole Research Group of Germany. An open-label randomized trial comparing itraconazole oral solution with fluconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with haematological malignancy and profound neutropenia. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 317-25
33. Denning DW. Chronic forms of pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 25-31
34. Wark PA, Hensley MJ, Saltos N, Boyle MJ, Toneguzzi RC, Epid GD et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 952-7
35. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 756-62
36. Skov M, Høiby N, Koch C. Itraconazole treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Allergy* 2002; 57: 723-8