

INFEZIONI FUNGINE INVASIVE IN POPOLAZIONI SPECIALI

Dr Sergio Mavilla

UOSD Malattie Infettive-Ragusa

Dirigente responsabile

M A Di Rosolini

25-02-2021

- Candidiasi invasiva
- Aspergillosi invasiva
- Polmonite da *Pneumocystis jiroveci*
- Mucormicosi
- Principi di trattamento

Le dimensioni del problema - generalità

- Numero dei decessi non inferiore a quello della tbc
- Epidemiologia differente tra i vari paesi per variabili ambientali, demografiche, sociali e qualità dell'assistenza sanitaria

Candidiasi invasiva

Massiva rilevanza clinica ed epidemiologica:

- Miglioramento gestione clinica
- Aumentata sopravvivenza dei pazienti ricoverati in terapia intensiva
- Crescente complessità ed aggressività chirurgia addominale
- Uso esteso CVC in area medica, dialisi, NPT
- Nuove terapie immunomodulanti

Aspergillosi

1. Broncopolmonite necrotizzante - Angioinvasiva (acuta o subacuta)

- Malattia invasiva in immunodepressi (mielotossicità da chemio)
- Esposizione cronica a steroidi (BPCO, malattie infiammatorie croniche, reumatologiche)
- Diabetici
- Cirrosi in fase avanzata

2. Aspergillosi cronica (micetoma o Aspergilloma)

- Tbc con esiti cavitari
- Fibrosi cistica
- Pneumoconiosi
- Enfisema bolloso
- Sarcoidosi
- Grave BPCO
- Pregressa chirurgia toracica

3. Aspergillosi broncopolmonare allergica

Pneumocistosi polmonare

- Riduzione di casi AIDS correlati
- Aumento in soggetti con immunodepressione iatrogena

Incidenza infezioni fungine

Francia	Israele	Grecia	Italia
Candidemia: 3,6/100,000	Candidemia: 5,5/100,000 (11 nei soggetti ospedalizzati)	Candidemia: 5/100,000 casi/anno	Candidemia: 12000 casi/anno
Candidiasi addominale: 0,72/100,000	-	-	Candidiasi addominale 4000 casi/anno
Aspergillosi invasiva: 1,8 casi/100,000 abitanti per anno	-	-	Aspergillosi invasiva: 9000 casi/anno
Aspergillosi polmonare cronica (APC): 5,4 casi/100,000	-	-	-
-	-	-	Pneumocistosi: 600 casi/anno

Mucormicosi

- Infezioni causate da ampio numero di agenti micotici (ord. Mucorales ed Entomophthorales)
- Archetipo opportunismo microbico
- Difficoltà di diagnosi (sia microbiologica che istologica)

Problematiche attuali delle Micosi invasive

- Sottostima del reale peso di tali malattie
- Effetto collaterale dell'evoluzione di qualità ed aggressività delle terapie (aumento del rischio infettivo da opportunismo microbico)
- Ambito tradizionalmente meno conosciuto e potenzialmente più pericoloso
- Necessario Update clinico ed epidemiologico!!!

CANDIDIASI INVASIVA

Candidiasi invasiva

Comprende:

- Candidemia
- Candida in siti profondi, normalmente sterili, con o senza concomitante candidemia

Patogenesi

Endogena

- Traslocazione di candida dal reservoir intestinale

Esogena

- Danno iatrogeno → inoculazione nel circolo ematico o sito profondo

- Infezione fungina sistemica prevalente in Europa e USA (250,000 pz /anno → 50000 decessi)
- Ambito intensivistico (tassi da 5-10 volte superiori rispetto ad aree mediche e chirurgiche):
 - 50% non albicans (glabrata, tropicalis)
 - Mortalità > 40%

Candida score (gruppo spagnolo 2009)

Basa la predittività di malattia su:

- Shock settico
- Pregressa chirurgia
- NPT
- Colonizzazione in più siti corporei

>3 evocativo di malattia:

Inizio terapia empirica

Fattori di rischio *candidiasi* *invasiva*

- Criticità clinica, ricovero prolungato in intensiva
- Chirurgia addominale (re-laparotomia)
- Pancreatite acuta necrotizzante
- Emopatie maligne
- Trapianto di organo solido
- Tumore solido e relativa chemio
- Uso prolungato di antibiotici ad ampio spettro
- Presenza di CVC
- NPT
- Emodialisi
- Colonizzazione di candida multisede

In ambito internistico...

- Un terzo dei casi di candidemia
- 10% in cirrosi epatica
- Italia incidenza tra 0,7 e 3,3 casi/100 ricoveri
- Piccole dimensioni degli studi (population-based, hospital-based)

Grandi ustionati

- Studio austriaco (174 pz):
 - candidemia 11%,
 - dopo ricovero mediano di 2 settimane
 - tasso mortalità 30%
- Aumentato tempo di sopravvivenza
- Elevata esposizione ad antibiotici ad ampio spettro
- CVC
- Deficit T cell e fagocitosi
- Deplezione T helper a livello intestinale

CATETERE VENOSO CENTRALE

- Capacità di candida a produrre biofilm (fattore di resistenza e virulenza) → difficile eradicazione ed elevata mortalità
- Obbligo di attenzione gestionale sia in fase di posizionamento che manutenzione
- Frequenti cambi CVC (rischio Colonizzazione → candidemia)
- CVC medicati
- Terapia empirica precoce

Emodializzati

- Elevata mortalità (Taiwan decessi > 50%)
- Immunodepressione
- Elevato carico microbico
- Difficile rimovibilità (nel sospetto, rimozione indifferibile per il controllo dell'infezione)
- Patogeno che ha più risentito delle norme di asepsi e della corretta gestione CVC

Sostanziale trend in decremento

Evento sporadico ma di massima gravità clinica e ed elevata mortalità

Tumori solidi (1)

- 29 ospedali spagnoli (2010-2011), 752 episodi di candidemia su 729 pazienti, di cui 238 (32,6%) con neoplasia

82% solido	18% emopatia
età più avanzata, > incidenza chirurgia addominale	cateterismo vascolare long term (> 3 mesi), steroidi, neutropenia (<500 cell/mmc), mucosite grave, esposizione ad antibiotici ad ampio spettro

- Non differenze significative: 1/3 dei casi sorgente d'infezione CVC, candida non albicans (tropicalis), mortalità 12% giorno 7, 32% giorno 30
- Combinazione rimozione CVC/terapia antimicotica unica variabile protettiva associata all'outcome

Tumori solidi (2)

Taiwan 2009-2012: 242 episodi

- Ospedalizzati
- > 65 anni (50% casi)
- 1/3 shock settico
- Mortalità globale 51%
- Tumori testa e collo, gastrointestinali (56%)
- 93% casi esposizione ad antibiotici ad ampio spettro
- Portatori di CVC

Tumori solidi (3)

Forte indicazione a profilassi antifungina in pazienti con tali neoplasie e trattati con antibiotici ad ampio spettro

ASPERGILLOSI INVASIVA

Aspergillosi invasiva

- 200,000 nuovi casi/anno mondiali
- 50% pz ematologici:
 - leucemia acuta
 - in corso di trapianto di midollo –allogeneico (prolungata neutropenia, uso massivo di steroidi per GVHD)

Incidenza e mortalità ridotte:

- uso estensivo di profilassi antifungina
- **Biomarker** (galattomannano) per diagnosi precoce
- Farmaci efficaci

Aspergillosi in terapia intensiva

- Seconda maggiore popolazione a rischio (incidenza variabile da 6,1 a 57/1000 ricoveri)

Comorbidità prevalenti:

- BPCO ed altre patologie croniche necessitanti di steroidi
- Cirrosi epatica
- Rari i casi di neoplasia solida e/o oncoematologica

Cortisone fattore di rischio principale!

Influenza grave: mortalità maggiore rispetto a pazienti con altre coinfezioni (klebsiella, staphylococcus, pseudomonas)

- **Mortalità** elevata in terapia intensiva (50% dei casi), superiore a quella in pz oncoematologici
- Difficoltà di certezza diagnostica: positività per *Aspergillus* in BAL/espettorato frequente (> BPCO) → colonizzazione o reale malattia?

Putative invasive pulmonary aspergillosis (PIPA)

0. **Coltura delle secrezioni polmonari positiva per Aspergillus (criterio di entrata)**

1. **Segni clinici (1 dei seguenti):**

- febbre persistente dopo 3 gg di tp antibiotica appropriata
- Recrudescenza di febbre dopo almeno 48h di defervescenza in pz in tp antibiotica senza altre cause apparenti
- Toracodinia
- Segni obiettivi di pleurite
- Dispnea
- Emottisi
- Insufficienza respiratoria in peggioramento

2. **Imaging polmonare patologica**

3. **Fattori di rischio ospite-correlati (1 dei seguenti):**

- Neutropenia < 500 cell/mmc al momento del ricovero in TI
- Comorbidità neoplastica trattata con chemio
- Terapia con steroidi
- Infezione da HIV
- Immunodeficit congenito

4. **Culture semiquantitative del BAL in assenza di crescita batterica associata ad esame diretto positivo per ife fungine**

- Tutti e 4 i criteri = aspergilloosi invasiva
- 1 o più criteri assenti = colonizzazione da *Aspergillus*

Definizione modificata IPA

1. Criteri clinici (1 dei seguenti):

- febbre persistente dopo 3 gg di tp antibiotica appropriata
- Recrudescenza di febbre dopo almeno 48h di defervescenza in pz in tp antibiotica senza altre cause apparenti
- Toracodinia
- Segni obiettivi di pleurite
- Dispnea
- Emottisi
- Insufficienza respiratoria in peggioramento

2. Criteri radiologici: Imaging polmonare patologica (infiltrati polmonari anche aspecifici)

3. Criteri micologici:

- Rilevamento istopatologico o evidenza diretta di ife dicotomiche settate con positività colturale per *Aspergillus*
- Positività per *Aspergillus* su BAL
- Galattomannano optical index su BAL > 1
- Galattomannano optical index su siero > 0,5

Biomarkers diagnostici

Galattomannano (componente eteropolisaccaridico del cell wall):

- Elevata sensibilità su sangue nel **neutropenico** (**patogenesi angioinvasiva** dell'aspergillosi polmonare)
- Sensibilità modesta su sangue negli altri casi, ma su BAL Sensibilità 70% (significato diagnostico)
- Positività per GM su secrezioni polmonari parametro altamente predittivo di malattia (isolamento di *Aspergillus* anche nelle secrezioni profonde non discerne tra colonizzazione e malattia invasiva)

Biomarkers diagnostici (2):

Beta-D-glucano (costituente cell wall):

- Su sangue valore diagnostico
- Poco specifico: Ag panfungino (presente in candidiasi invasiva e pneumocistosi)

- Emocolture: pressochè inutili per la diagnosi di aspergillosi polmonare invasiva (potenziale espressione di contaminazione)
- GM su BAL e BDG su sangue: aumento di sensibilità e specificità diagnostica con l'utilizzo in parallelo

Aspergillosi polmonare invasiva

- Correlazione tra aspergillosi invasiva/BPCO ed esposizione prolungata a steroidi (non solo in ambito intensivistico)
- Presa sempre in considerazione se focolaio broncopneumonico in rapido peggioramento o polmonite a lenta evoluzione peggiorativa

Aspergillosi invasiva polmonare subacuta (necrotizzante)

- Patologia di estrema gravità
- Progressiva in meno di 3-4 mesi
- Immunodepressi: alcolisti, diabetici, cirrotici, prolungate terapie steroidee, patologie immunomediate, esposti a RT, micobatteriosi atipiche, tumori solidi, HIV
- Stessi principi diagnostici e stessa aggressività terapeutica della forma invasiva acuta

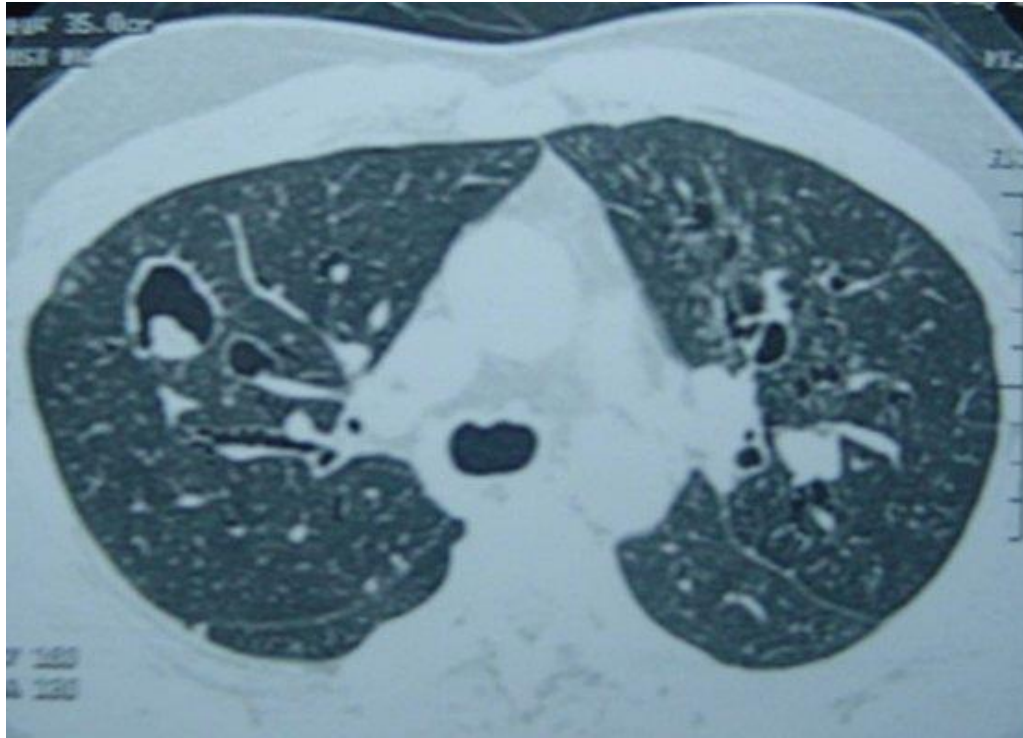
Aspergillosi polmonare cronica (APC)

- Complesso sindromico comprendente differenti pattern clinici e radiologici (dall'aspergilloma alle più gravi forme di aspergillosi Cavitaria cronica e aspergillosi Cronica necrotizzante)
- 200,000 pz in Europa; 1,5 milioni nel mondo
- Grave complicanza di malattie polmonari croniche:
 - TBC
 - Sarcoidosi
 - BPCO
 - Bronchiectasie
 - Esiti chirurgici
 - Aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA), patogenesi allergica IgE mediata

Aspergillosi polmonare cronica

- Colpisce soggetti normoergici o moderatamente immunodepressi
- **Clinica:** Andamento indolente; Tosse cronica, dispnea ed episodi di emottisi
- **TC polmonare:** multiple lesioni cavitarie confluenti con tendenza a peggiorare nel follow up a 3 mesi
- **Diagnosi sierologica** (IgG e/o precipitine anti Aspergillus, GM) ed istologica
- **Evoluzione** in aspergillosi cronica fibrosante (severa fibrosi coinvolgente uno o più lobi polmonari con consolidazioni e cavitazioni combinate)

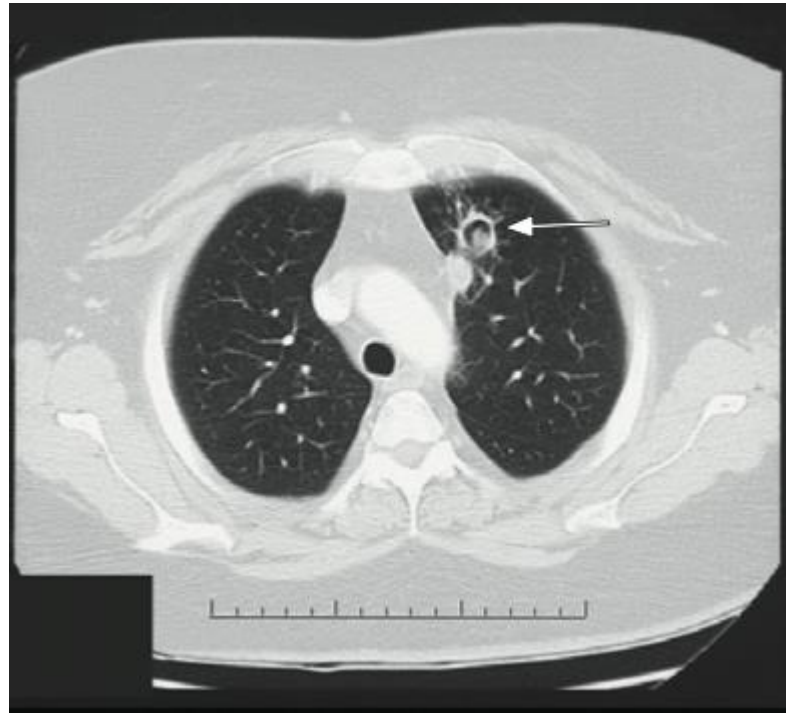
TC torace APC



Aspergilloma

- Forma di APC meno grave e più conosciuta
- Lesione cavitata singola polmonare, contenente ammasso di ife fungine con caratteristiche radiologiche tipiche e positività alla ricerca di precipitine anti *Aspergillus*, senza evidenza di progressione radiologica nel follow up a breve termine (3 mesi)

Aspergilloma (micetoma)



Aspergillosi cronica nodulare

- Noduli aspergillari multipli
- Lesioni non escavate
- Sintomatologia aspecifica: febbre, astenia, calo ponderale, emottisi
- Lenta progressione nel tempo

Polmonite da Pneumocystis
jiroveci

Polmonite da *Pneumocystis jiroveci*

- Dopo la candidiasi invasiva, la seconda infezione fungina invasiva per frequenza:

Francia	Italia
1,5 casi /100 mila	1,05/100 mila
Mortalità 10%	Mortalità 10%

Fattori di rischio:

- HIV (recente passato)
- Immunodepressi per trapianto
- Malattie oncoematologiche
- Malattie reumatologiche

- In pz NON HIV tassi di mortalità più elevati (ritardo diagnostico, comorbidità, età avanzata)
- Utilizzo di ibrutinib e idelalisib (inibitori di fosfatidilinositolo-3-chinasi) per malattie linfoproliferative (LLC e LNH) inattesa maggiore incidenza con mortalità 20%

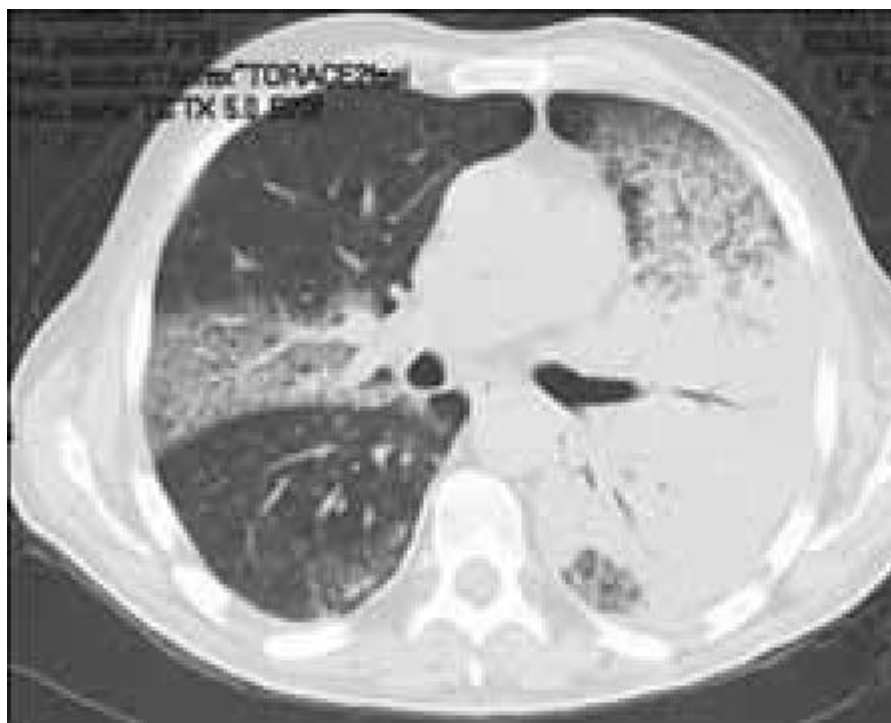
Cenni diagnostici:

- Identificazione diretta del micete su BAL mediante immunofluorescenza o PCR
- BDG su sangue ausilio per diagnosi non invasiva di malattia

RX torace Pn. Jiroveci



HRTC Pn. jiroveci



Cenni terapeutici

- Cotrimoxazolo
- Clindamicina + primachina (seconda scelta)
- Echinocandine con cotrimoxazolo a basso dosaggio (modello animale ed in vitro)

Malattia da riattivazione endogena o acquisita da altri pz con PJP acuta, in grado di trasmetterla per via aerogena?

- Seconda ipotesi senza dubbio veritiera (30 eventi epidemici in letteratura in ambito trapiantologico)
- Colonizzante pediatrico (potenziale fonte di infezione)
- Prima ipotesi...concreta possibilità!
Straordinaria efficacia della profilassi con cotrimoxazolo

Mucormicosi

- Funghi ubiquitari nell'ambiente
- **Diagnosi** autoptica 1-5 casi/10,000 (da 10 a 50 volte meno rispetto a candida ed aspergillus)
- **Trasmissione**: inalatoria, inoculazione diretta delle spore attraverso soluzioni di continuo della cute (nosocomiali)

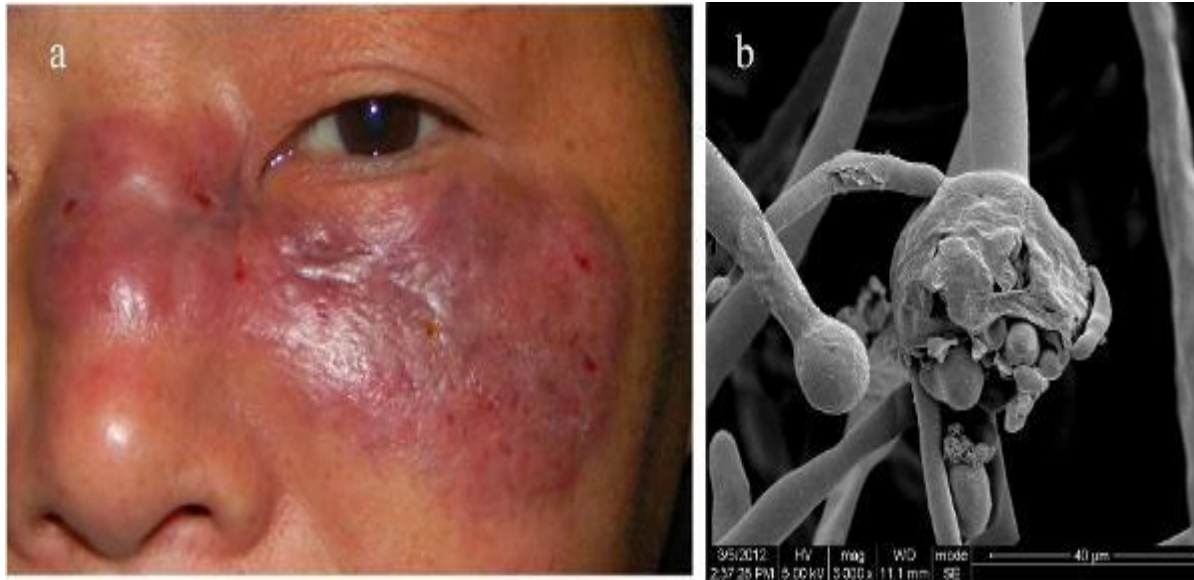
Fattori di rischio

- Pazienti oncoematologici (trapiantati di midollo)
- Trapiantati di organo solido
- **Diabetici** (con scompenso chetoacidotico): il 36% su 900 casi segnalati 1985-2005
- Traumatizzati e/o ustionati
- Sovraccarico di ferro (in terapia con desferoxamina)
- Malnutrizione

Forme di mucormicosi

- Rinocerebrale (mortalità <30%)
- Polmonare (65%)
- Cutanea (<30%)
- Gastrointestinale (80%)
- Disseminata (100%)

Mucormicosisi cutanea



Caratteristiche

- Rapida progressione (estrema angioinvasività → trombosi e necrosi)
- Lesioni altamente destruenti
- Aggressività clinica mantenuta anche dopo correzione della condizione predisponente

- Forma polmonare:

- Pz oncoematologici neutropenici e/o sottoposti a trapianto cellule staminali

- Forma rinocerebrale:

- Diabetici, ambito ematologico e trapiantologico

- Forma cutanea:

- Diabetici, traumi e/o ustioni

- Forma gastrointestinale:

- Oncoematologici, malnutriti, tp steroidea

- Forma disseminata (spread ematogeno del micete):

- Ematologici, sovraccarico di ferro (spiccata capacità di sequestrare ed utilizzare il Fe nell'ospite)

○ **Diagnosi:**

- esame istologico e/o citologico (GM e BDG inutili!)

○ **Terapia:**

- chirurgico-medica forme rinocerebrali e cutanee

- medica forme polmonari

Concetti gestionali di base

- Consenso generale per terapia anti Candida in pz critico con fattori di rischio, anche generici, per tale micete (determinazione di BDG)
- Dubbi su profilassi anti-Candida nel pz oncoematologico con grave e persistente neutropenia

Aspergillosi invasiva:

- La determinazione plasmatica del GM **sensibile** per diagnosi precoce per infezione di Aspergillus nel malato ematologico con neutropenia iatrogena (azione angioinvasiva)
- In malati NON neutropenici (BPCO, tp steroidea cronica, oncologici e trapiantati di organo solido) la determinazione plasmatica del GM non altrettanto attendibile (patologia granulomatosa): GM su BAL → malattia attiva
- Caratteristiche radiologiche peculiari (soprattutto nel neutropenico) alla HRCT torace

- Mucormicosi: variabili epidemiologiche, aspetti clinici, radiologici (aumentano livello di probabilità diagnostica); **riscontro istologico sempre patognomonico**
 - Infezione da PJP: in pz a rischio massimale (HIV+, pz con I-tirosin-chinasi, oncoematologici) il riscontro di interstiziopatia acuta → tp con cotrimoxazolo in **attesa di BAL**
- Quantificazione di BDG plasmatico sia come strumento diagnostico e per escludere ipotesi di malattia (elevato potere predittivo negativo)

Armamentario farmacologico

○ **ECHINOCANDINE:**

- Anidulafungina
- Micafungina
- Caspofungina

○ **TRIAZOLI**

- Voriconazolo
- Fluconazolo
- Posaconazolo
- Isavuconazolo

○ **POLIENI**

- Amfotericina B

Echinocandine

- *Anidulafungina*
- *micafungina*
- *caspofungina*

→ inibiscono la sintesi del Beta-D-glucano, polisaccaride primario del cell wall fungino

- ❖ **Spettro di attività**: candida, aspergillus, pneumocystis, ceppi produttori di biofilm (per effetto inibente sulla tempesta citochinica proinfiammatoria)
- ❖ **Maneggevolezza**: non riduzione dosaggio se insufficienza renale; poco gravate da interazioni farmacologiche, profilo tossicità contenuto
- ❖ **Eliminazione**: attraverso degradazione non enzimatica a prodotti inattivi

Echinocandine (eliminazione)

- **Caspofungina**: degradazione metabolica a livello epatico → riduzione posologica in cirrosi classe Child-Plough C
- **Anidulafungina**: non sottoposta ad alcun metabolismo epatico
- **Micafungina**: complessa metabolizzazione → diversi metaboliti intermedi (M1, ad opera di catecol-O-metiltrasferasi, rappresentato con notevole polimorfismo genetico nella popolazione caucasica → variabilità di esposizione)

Triazoli

- Inibiscono la sintesi di ergosterolo, componente essenziale parete fungina
- Diversa attività microbiologica
- Diversa farmacodinamica
- Interazioni con altre molecole

Voriconazolo

- Metabolizzato attraverso citocromo CYP450
- Non eliminato per via renale, ma la Ciclodestrina (garante di idrosolubilità ev) controindicata se Cr clearance < 50
- Liposolubilità (supera barriere biologiche «difficili» come SNC, occhio, osso)
- Spettro d'azione: candida ed aspergillus (farmaco di riferimento)

Fluconazolo

- Idrosolubile
- Eliminazione renale
- Più maneggevole rispetto a voriconazolo
- Non attivo su muffe, variabili incidenze di resistenza a candida

Posaconazolo

- Ampilissimo spettro (Candida, Aspergillus, fusariosi, Mucorales, blastomicosi, coccidiomicosi)
- In origine: mutabilità di esposizione in merito a variabilità assorbimento intestinale (riempimento gastrico, uso di PPI, numero di somministrazioni giornaliere)
- Addizionato a ciclodestrina per aumentare solubilità (disponibile uso ev ed assorbimento più prevedibile per os)

Isavuconazolo

- Elevatissima biodisponibilità orale (98%)
- Concentrazioni tissutali maggiori di quelle plasmatiche (fegato, polmone, reni, osso, SNC, mucose, occhio)
- Interazione farmacocinetica con altre molecole, ma è il triazolico con maggiore prevedibilità plasmatica
- La determinazione delle concentrazioni plasmatiche (therapeutic Drug Monitoring) non viene ritenuta prioritaria (es. leucemia acuta)
- **Prima alternativa a Voriconazolo** per Aspergillosi invasiva (uguale efficacia clinica e microbiologica, ma superiore in merito a tollerabilità)
- Eccellente attività in vitro verso Mucorales (studio caso-controllo con amfotericina B: risultati sovrapponibili con progressione di malattia in meno del 10%)

Polieni

Amfotericina B (target biologico ergosterolo)

- Problema di tossicità periinfusionale, epatica e renale mitigato da forma liposomiale
- Concentrazione dipendente (dosi da carico e posologie refratte)
- Ambito profilattico antifungino: singola dose settimanale
- Elevata capacità di superare barriere biologiche
- Spiccata attività anti-biofilm
- Assenza di interazioni con altri farmaci, eliminazione biliare
- Sostanziale equivalenza agli altri antimicotici per candidemia e neutropenia febbrile; a voriconazolo per aspergillosi invasiva
- Grande efficacia, spettro massimale ma rischio tossicità e debita considerazione in pz fragili
- Studi per associazione (opzione da riservare in particolari condizioni complesse e critiche)

Conclusioni (1)

- Candidemia deve essere sempre esclusa in ogni paziente con condizioni di criticità clinica e presenza di fattori di rischio, anche generici, aumentando l'attenzione diagnostica anche in categorie di pazienti normalmente non considerati un target primario della malattia
- Nei pazienti con sepsi o shock settico vi è altresì indicazione a terapia empirica, nonostante le evidenze non siano decisive. L'utilizzo dei biomarkers e/o metodiche di biologia molecolare rappresenta uno strumento potenzialmente utile sia per aumentare la sensibilità diagnostica, sia per escludere precocemente la presenza di candidemia, ipotizzando sospensione precoce del trattamento empirico

Conclusioni (2)

- L'aspergillosi invasiva è un problema clinico rilevante anche al di fuori dal setting oncoematologico e va tenuta in considerazione in ogni pz critico nella diagnosi differenziale di ogni patologia polmonare acuta a rapida evoluzione e/o non rispondente a terapia antibiotica. Non deve essere mai dimenticato l'ampio spettro fenotipico dell'aspergillosi polmonare invasiva che, in pz con condizioni predisponenti locali, può avere decorso subacuto o cronico ma non per questo meno problematico e grave.
- La diagnosi di aspergillosi invasiva necessita di esperienza clinica e disponibilità di tecnologia microbiologica di alto livello per dirimere, specie nei soggetti non gravemente immunocompromessi, tra colonizzazione e infezione.

Conclusioni (3)

- La polmonite da *Pneumocystis jiroveci* e le infezioni da muffe (phylum Zygomycota) sono da considerarsi infezioni sporadiche, ma non così rare da rappresentare eventi eccezionali.
- La PJP non è più solo appannaggio dei pazienti con *infezione avanzata da HIV*, ma ha espanso progressivamente il proprio ambito clinico-epidemiologico, interessando numerose categorie di pz con emopatie acute e croniche.
- Le *Mucormicosi*, archetipo dell'opportunità microbico estremo, colpendo più spesso pz con gravissima immunodepressione, interessano altre categorie: diabete scompensato, grandi ustionati e politraumatizzati

Conclusioni (4)

- L'armamentario terapeutico antifungino si è decisamente arricchito negli ultimi 15 anni, ma la complessità della diagnosi e la gravità clinica delle infezioni micotiche, la difficile maneggevolezza di molti composti e gli elevati costi impongono precise ed attente politiche di antifungal stewardship, attribuendo la responsabilità prescrittiva e gestionale a figure professionali di massima qualificazione.

Grazie per l'attenzione