

# Le diverse forme dell'aspergillosi polmonare cronica

**Roberto Parrella<sup>1</sup>**  
**Paola Faverio<sup>2</sup>**

L'aspergillosi polmonare cronica (CPA) è causata da *Aspergillus spp.*, di solito *Aspergillus fumigatus*, micete filamentoso i cui conidi sono presenti negli ambienti interni ed esterni e sono abbastanza piccoli (2-3  $\mu\text{m}$ ) da poter essere inalati nelle piccole vie aeree. I dati epidemiologici globali mostrano che circa 3 milioni di persone soffrono di CPA. La CPA complica sempre molte patologie respiratorie come la tubercolosi polmonare, la malattia polmonare da micobatteri non tubercolari (NTM-PD), l'aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA) e la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO).

Si stima che 1,2 milioni si presentino con CPA in seguito a tubercolosi polmonare (TB).

La CPA è una patologia spesso trascurata o misconosciuta che può aggravarsi progressivamente e risultare fatale. La CPA, infatti, presenta una mortalità a 5 anni del 50-80% a livello globale.

È stata riconosciuta per la prima volta come patologia fatale nel 1842 a Edimburgo<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> U.O.C. Malattie Infettive Respiratorie, Ospedale Cotugno - AORN Ospedali dei Colli, Napoli  
rob.parrella@gmail.com

<sup>2</sup> Respiratory Unit, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano, IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza (MB)

Nel 1938 in Francia si registra la prima descrizione radiologica dell'aspergilloma<sup>2</sup>.

Secondo le linee guida europee ESCMID/ERS del 2016 la CPA può essere suddivisa in 5 diversi sottotipi:

- 1) aspergilloma;
- 2) noduli aspergillari;
- 3) aspergillosi polmonare cavitaria cronica (CCPA);
- 4) aspergillosi polmonare cronica fibrosante (APCF);
- 5) aspergillosi invasiva sub acuta (AISA).

Tutte queste entità, a eccezione della AISA, si riscontrano in pazienti non immunocompromessi ma con malattie polmonari pregresse o in corso.

Invece, l'AISA è un'infezione più rapidamente progressiva (< 3 mesi) che si riscontra solitamente in pazienti moderatamente immunocompromessi e presenta segni di invasione locale.

## Aspergilloma

Rappresenta il quadro di *imaging* più caratteristico della CPA assumendo l'aspetto morfologico di una palla fungina, costituita quasi interamente da ife fungine e matrice extracellulare.

Generalmente si riscontra in pazienti con immunità normale ma con polmoni strutturalmente anormali con cavità preesistenti. È caratteristica la presenza di aria intorno all'aspergilloma a forma di mezzaluna, definita segno di Monod, con mobilità della massa dimostrabile alla TC torace passando dalla posizione supina a quella prona.

Può essere riscontrato in tutte le forme di CPA, a eccezione del nodulo di *Aspergillus*.

La maggior parte degli aspergillomi è asintomatica. Occasionalmente, a causa del tessuto di granulazione vascolare reattivo circostante, può essere presente emottisi.

### Noduli aspergillari

I noduli di *Aspergillus* sono una delle forme relativamente più semplici e non comuni di CPA.

In genere, questa forma è caratterizzata da singoli o multipli noduli rotondi o spiculati, non cavitati, di dimensioni inferiori a 3 cm all'*imaging*. Nei noduli di maggiore dimensione è possibile riscontrare necrosi e cavitazione.

La diagnosi differenziale va posta per tumore del polmone, noduli criptococcici, coccidioidomicosi, NTM e TB, noduli reumatoidi e altri agenti patogeni rari.

I pazienti sono generalmente asintomatici e non presentano particolari stati di immunocompromissione.

La diagnosi viene fatta quasi sempre dopo una biopsia per escissione. Sono stati riportati tassi di successo diagnostico con EBUS compresi tra il 58 e l'88%.

### Aspergillosi polmonare cavitaria cronica (CCPA)

La CCPA è considerata la forma più comune di aspergillosi polmonare cronica. All'*imaging* si presenta solitamente con aree di consolidamento e cavità multiple a pare-

te spesso che possono contenere o meno un aspergilloma. Sono associati sintomi respiratori (tosse, espettorazione, dispnea, emottisi) e/o sistemici (febbre, astenia, fatica, calo ponderale) per almeno 3 mesi con aumento degli indici di flogosi. La malattia segue generalmente un decorso subdolo con una lenta progressione radiologica e lo sviluppo di nuove cavità, infiltrati paracavitari e alterazioni della pleura adiacente nell'arco di alcuni mesi e può progredire fino all'APCF.

Può essere difficile da differenziare da tubercolosi attiva, malattia da NTM, istoplasmosi, actinomicosi, coccidioidomicosi e carcinoma polmonare.

Per la diagnosi è quindi necessaria, oltre ai dati clinici e di *imaging*, un'evidenza sierologica o microbiologica di *Aspergillus spp.*

### Aspergillosi polmonare cronica fibrosante (APCF)

L'APCF è spesso il risultato finale di una CCPA non trattata ed è caratterizzata da un'estesa fibrosi polmonare con distruzione di più lobi polmonari. Generalmente i pazienti presentano sintomi sistemici o respiratori per periodi prolungati. I dati di *imaging* mostrano appunto l'interessamento fibrotico con distorsione dell'architettura polmonare e la presenza di cavità nei lobi circostanti a volte occupati da aspergilloma. Per le particolari caratteristiche può simulare qualsiasi altra malattia polmonare fibrotica in fase terminale. In questo caso, la malattia si accompagna costantemente a un riscontro sierologico e microbiologico.

### Aspergillosi invasiva subacuta (AISA)

L'AISA è stata precedentemente definita aspergillosi polmonare cronica necrotizzante o semi-invasiva. L'AISA differisce sostanzialmente dalle altre forme di CPA perché si

manifesta in pazienti lievemente immuno-compromessi o molto debilitati determinando invasione locale e distruzione del parenchima polmonare.

Presenta caratteristiche cliniche e radiologiche simili alla CCPA, ma con una progressione più rapida e aree di consolidamento che procedono verso la cavitazione. Vi può essere invasione pleurica delle ife e può complicarsi con empiema e fistola broncopleurica.

Clinicamente, i pazienti presentano sintomi respiratori e/o sistemici che progrediscono nell'arco di settimane piuttosto che di mesi, rendendo di fondamentale importanza una diagnosi e un trattamento tempestivo.

In questa forma è più probabile che i pazienti abbiano un antigene di *Aspergillus* rilevabile nel sangue e che mostrino ife che invadono il parenchima polmonare in campioni biotici.

Nella Tabella 1 sono riassunte le diverse forme di CPA.

### Diagnosi

La diagnosi di CPA è alquanto impegnativa e richiede la combinazione di una serie di elementi clinici, di *imaging* e di laboratorio. I pazienti presentano sintomi aspecifici e subdoli e, per questo, spesso la malattia rimane non diagnosticata per anni con conseguente progressione verso le forme più severe.

La diagnosi si basa sulla presenza di sintomi e caratteristiche radiologiche, presenti per almeno 3 mesi con riscontro microbiologico di ceppi di *Aspergillus* per la conferma definitiva della diagnosi. I pazienti sintomatici con cavità, aspergilloma o noduli alla TC dovrebbero essere testati per la presenza di IgG sieriche di *A. fumigatus*. Quando gli anticorpi sono negativi, le colture positive di *Aspergillus* dal tratto respiratorio inferiore possono supportare la diagnosi. La ricerca del galattomannano (GM) nel lavaggio broncoalveolare

(BAL) ha mostrato una buona resa diagnostica rispetto al test su siero. L'esame biotico con il riscontro di ife di *Aspergillus* è fondamentale per differenziare l'invasione tissutale tipica dell'AISA da altre forme di CPA.

In Tabella 2 sono riportati i criteri diagnostici per la CPA secondo le linee guida ESCMID/ERS/ECMM e IDSA.

### Terapia

Le opzioni terapeutiche per la CPA sono piuttosto limitate e il trattamento è complicato dalle comorbidità e dalle interazioni farmacologiche associate. I triazoli orali sono la pietra miliare del trattamento della CPA. L'itraconazolo è utilizzato come prima linea grazie al suo basso costo e al buon profilo di sicurezza. Voriconazolo e posaconazolo sono terapie di seconda linea. L'isavuconazolo può essere utilizzato in caso di tossicità o di interazioni farmacologiche. La terapia con echinocandine può essere presa in considerazione in caso di intolleranza o resistenza ai triazoli. In casi selezionati è stata utilizzata anche l'amfotericina B liposomiale per via endovenosa. In una serie di casi limitati in pazienti con alterata produzione o risposta all'interferone  $\gamma$ , è stata utilizzata la terapia sostitutiva con tale agente come coadiuvante. La rezafungina o l'ibrexafungerp possono rappresentare interessanti trattamenti alternativi anche se attualmente mancano dati a sostegno della loro efficacia nella CPA.

Per i pazienti affetti da CPA, la chirurgia ha come obiettivo la riduzione dei sintomi invalidanti o potenzialmente pericolosi per la vita e la possibilità di guarigione per un gruppo ristretto di pazienti.

In ogni caso, una valutazione preoperatoria approfondita è obbligatoria per ridurre le complicanze postoperatorie dal momento che la CPA colpisce pazienti con multiple comorbidità.

SOTTOTIPO	STATO IMMUNOLOGICO	SINTOMI	EVIDENZA SIEROLOGICA	CARATTERISTICHE RADIOLOGICHE	CARATTERISTICHE PRINCIPALI
<b>Aspergilloma semplice</b>	Immunocompetenti	Minori/nessuno	Precipitine IgG ++	<i>Fungal ball</i> in cavità preesistente associata a malattia parenchimale polmonare	Forma più semplice
<b>Noduli aspergillari</b>	Immunocompetenti	Minori/nessuno	Richiede diagnosi biotipica	Noduli singoli/multipli; noduli più grandi possono mostrare cavitazione	Può mimare TB, neoplasia, criptococco, coccidioidomicosi, NTM
<b>Aspergillosi polmonare cavitaria cronica (CCPA)</b>	Immunocompetenti	Polmonari/ sistemici ++	Precipitine IgG ++	Cavità singole/multiple con materiale intraluminale/aspergillomi; presente malattia polmonare strutturale	Progressione radiologica +
<b>Aspergillosi polmonare cronica fibrosante (APCF)</b>	Immunocompetenti	Polmonari ++	Precipitine IgG ++	Ample cavitazioni con fibrosi; associato ad alterazioni del parenchima polmonare	Può derivare da aspergilliosi polmonare cavitaria cronica non trattata
<b>Aspergillosi invasiva subacuta (AISA)</b>	Lieve grado di immunocompromissione	Sistemici ++	Test sierico galattomannano ++	Cavitazione/noduli/consolidamenti su uno sfondo di una malattia polmonare sottostante	Progredisce verso l'aspergillosi invasiva

**Tabella 1.** Le diverse forme di aspergillosi polmonare cronica (modificato da Garg M. et al.).

Linee guida ESCMID/ERS/ECMM		Linee guida IDSA
1) Una o più cavità con o senza <i>fungus ball</i> o noduli all' <i>imaging</i> toracico <sup>a</sup>	Tutti presenti per $\geq 3$ mesi <sup>c</sup>	1) Presenza per 3 mesi di sintomi polmonari o patologia cronica o anomalie radiografiche progressive con cavitazione, ispessimento pleurico, infiltrati pericavitari e talvolta <i>fungus ball</i> .
2) Prova diretta di infezione da <i>Aspergillus</i> o di una risposta immunologica a <i>Aspergillus spp.</i> <sup>b</sup>		2) Anticorpi IgG anti <i>Aspergillus</i> elevati o altri dati microbiologici
3) Esclusione di diagnosi alternative		3) Immunocompromissione assente o minima, di solito con una o più patologie polmonari

**Tabella 2.** Criteri diagnostici per la CPA secondo le linee guida ESCMID/ERS/ECMM e IDSA (modificato da Salzer H.J.F. et al.). <sup>a</sup> Radiografia del torace, preferibilmente TC (con contrasto) del torace; la PET non è utile. <sup>b</sup> IgG o precipitine di *Aspergillus* positive; antigene o DNA di *Aspergillus* positivi nei fluidi respiratori (coltura, antigene galattomannano e PCR dal BAL); biopsia percutanea o per escissione che mostra ife fungine al microscopio o la crescita di *Aspergillus spp.* da una cavità; il rilevamento di *Aspergillus spp.* nell'espettorato non è diagnostico. <sup>c</sup> "Inoltre, per convenzione, la malattia è presente da almeno 3 mesi, anche se la durata della malattia è dedotta e basata su sintomi o anomalie radiologiche progressive".

## Conclusioni

La CPA è stata a lungo trascurata nonostante la sua elevata morbilità e mortalità. Il riconoscimento precoce è ostacolato da una sintomatologia/radiologia aspecifica e da una scarsa consapevolezza che porta a una drastica sottovalutazione della gravità e del peso della patologia.

Inoltre, le metodiche diagnostiche disponibili non sono ancora del tutto consolidate e la conoscenza dei fattori di rischio genetici e immunitari resta ancora molto scarsa.

Il trattamento è limitato dalla disponibilità di pochi farmaci antimicotici, spesso mal tollerati e dall'emergenza di resistenze che ne limitano l'utilità. Sono necessari ulteriori studi clinici per migliorare la comprensione dell'immunopatogenesi della CPA e per identificare ulteriori nuovi approcci gestionali e terapeutici.

## Bibliografia di riferimento

- BENNETT J. *On the parasitic vegetable structures found growing in living animals.* Trans Royal Soc Edinburg 1842.
- DENNING DW, CADRANEL J, BEIGELMAN-AUBRY C, ET AL. *Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management.* Eur Respir J 2015;47:45-68.
- GARG M, BHATIA H, CHANDRA T, ET AL. *Imaging spectrum in chronic pulmonary aspergillosis.* Am J Trop Med Hyg 2022;108:15-21.
- PATTERSON TF, THOMPSON GR, DENNING DW, ET AL. *Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America.* Clin Infect Dis 2016;63:e1-e60.
- SALZER HJF, HEYCKENDORF J, KALSDORF B, ET AL. *Characterization of patients with chronic pulmonary aspergillosis according to the new ESCMID/ERS/ECMM and IDSA guidelines.* Mycoses 2017;60:136-42.
- ZHONG H, WANG Y, GU Y, ET AL. *Clinical features, diagnostic test performance, and prognosis in different subtypes of chronic pulmonary aspergillosis.* Front Medicine (Lausanne) 2022;9:811807.