

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΑΣΠΕΡΓΙΛΛΟ: ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΤΟΥ COVID-19

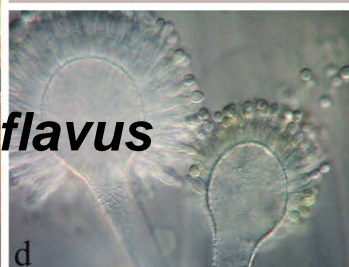
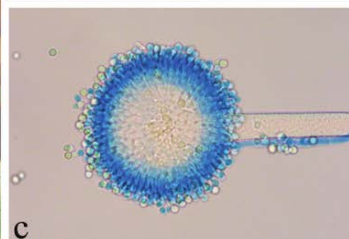
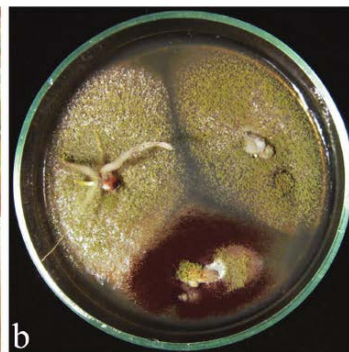
Δρ Κατσιάρη Μαρία

Παθολόγος- Εντατικολόγος

Διευθύντρια ΜΕΘ Κωνσταντοπούλειο-Πατησίων ΓΝ Ν. Ιωνίας

Aspergillus niger

©Forensic Applications, Inc.



Aspergillus fumigatus



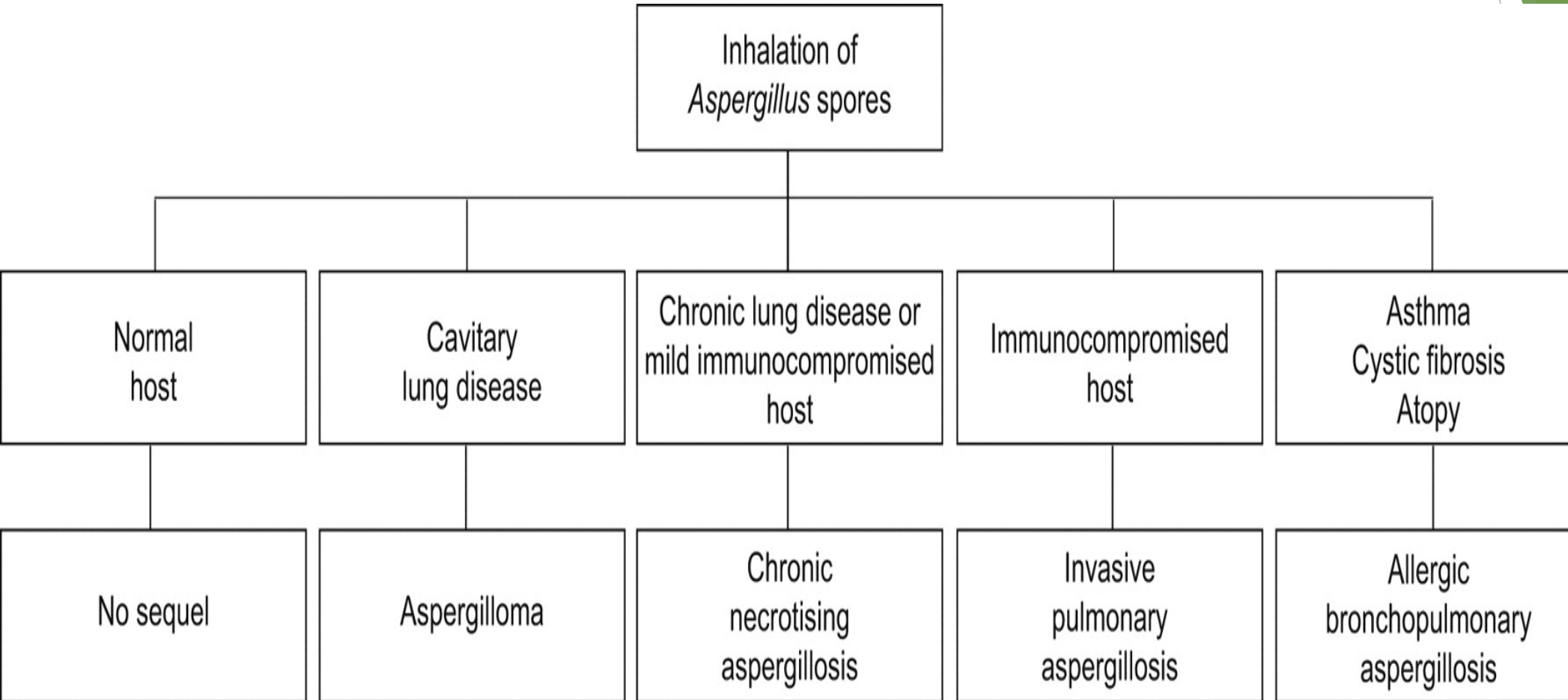
► Η επιβίωση του Ασπεργίλλου προάγεται από την περιβαλλοντική έκθεση σε αντιμυκητιακά φάρμακα

► Τα διάφορα είδη Ασπεργίλλου **επιβιώνουν** στη φύση υπό ποικίλες συνθήκες θερμοκρασίας, pH και διαθεσιμότητας ύδατος και θρεπτικών συστατικών

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ

- ▶ Οι εγγύς αεραγωγοί απομακρύνουν τα κονίδια μέσω κάθαρσης από βλεννοκροσωτό επιθήλιο
- ▶ Τα επιθηλιακά κύτταρα των αεροφόρων οδών και τα κυψελιδικά μακροφάγα αποτελούν την **πρώτη γραμμή άμυνας**
- ▶ Μετά τη φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα, η θανάτωση επιτυγχάνεται μέσω **οξειδωτικών αντιδράσεων** (NADPH-dependent reactive oxidant species)
- ▶ Υποδοχείς των μακροφάγων, όπως Toll-like receptors, dectin-1 και mannose-binding lectin, αναγνωρίζουν ειδικά συστατικά του τοιχώματος του μύκητα → παραγωγή **κυτταροκινών** → **επιστράτευση ουδετεροφίλων** → παραγωγή πρωτεασών/πεπτιδίων
- ▶ Τα λεμφοκύτταρα είναι επίσης απαραίτητα για την άμυνα του ξενιστή, αφού τα CD4 και CD8 κύτταρα παρέχουν προστατευτική ανοσία

ΤΟ ΦΑΣΜΑ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΑΣΠΕΡΓΙΛΛΩΣΗΣ



ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΣΠΕΡΓΙΛΛΩΣΗ (ΑΒΡΑ)

- ▶ Πνευμονική φλεγμονή που χαρακτηρίζεται από πνευμονικά διηθήματα και βρογχιεκτασίες, κυρίως σε ασθενείς με άσθμα ή κυστική ίνωση
- ▶ *A. Fumigatus* δια εισπνοής διεσδύει στο αναπνευστικό σύστημα, διαφεύγει του έμφυτου αμυντικού συστήματος και πυροδοτεί λεμφοκυτταρική απόκριση και ενεργοποίηση του καταρράκτη των φλεγμονωδών κυτταροκινών, με αποτέλεσμα την ευαισθητοποίηση
- ▶ Συμπτώματα μη ειδικά: χρόνιος παραγωγικός βήχας και συριγμός, αιμόπτυση, απώλεια βάρους και πυρετός

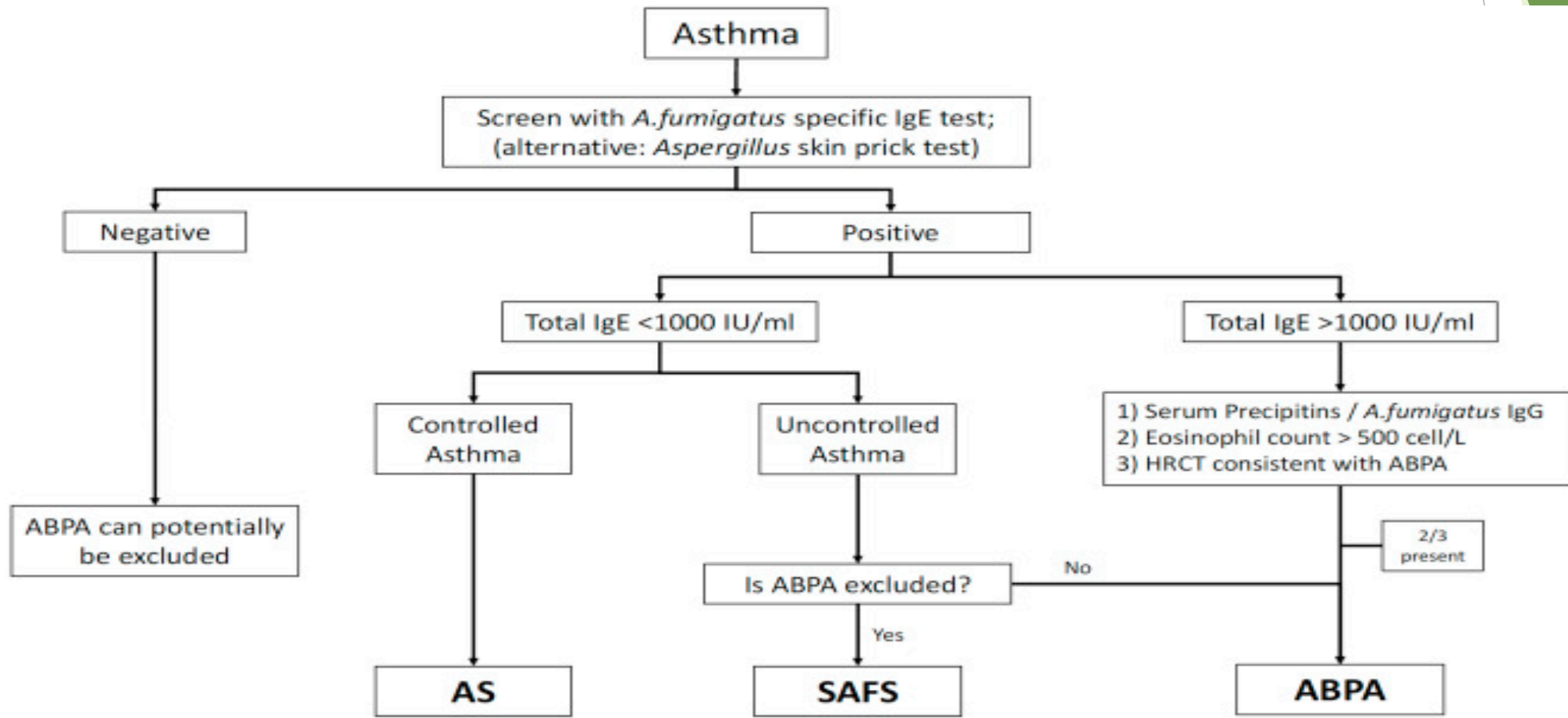
Pathophysiology and immunology of allergic bronchopulmonary aspergillosis.

Moss RB. Med Mycol. 2005

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

- 1) Προδιαθεσικός παράγοντας: άσθμα ή κυστική ίνωση
- 2) Κύρια κριτήρια:
 - Θετική δερματική εξέταση για ασπέργιλλο ή αυξημένα επίπεδα IgE έναντι *A. fumigatus*
 - Total serum IgE > 1000 IU/mL
- 3) Συμπληρωματικά κριτήρια (2 από τα 3)
 - Κρυοκαθιζίνες ή IgG έναντι *Aspergillus fumigatus*
 - Ακτινολογικά ευρήματα ενδεικτικά για ABPA
 - Ηωσινόφιλα > 500 /L σε ασθενείς χωρίς αγωγή με κορτικοστεροειδή

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΑΒΡΑ



The spectrum of pulmonary aspergillosis.
Kanj A et al. Respir Med. 2018

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΚΥΡΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΑ
Prednisolone 0.5 mg/kg/day για 4 w →0.25 mg/kg/day για 4 w →0.125 mg/kg/day για 4 w Itraconazole 200 mg δισ ημερησίως	3–5 μήνες	Voriconazole ή Posaconazole (per os)

- Τα **κορτικοειδή** αποτελούν την **κύρια θεραπεία** για τις εξάρσεις της νόσου
- Η **αντιμυκητιακή θεραπεία** οδηγεί στην αποφυγή κορτικοειδών και χρησιμοποιείται σε ασθενείς που δεν βελτιώνονται υπό στεροειδή

ΧΡΟΝΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΣΠΕΡΓΙΛΛΩΣΗ (CRA)

- ▶ Προσβάλλει ανοσοεπαρκείς ασθενείς, με προϋπάρχουσα πνευμονική βλάβη
- ▶ Προδιαθεσικοί παράγοντες:
 - ✓ Φυματίωση
 - ✓ ΑΒΡΑ
 - ✓ ΧΑΠ
 - ✓ Μεταμόσχευση πνεύμονα
 - ✓ Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού συστήματος
 - ✓ Σαρκοείδωση

ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Κλινικά ευρήματα

- ▶ Απώλεια βάρους
- ▶ Χρόνιος παραγωγικός βήχας
- ▶ Αιμόπτυση

Απεικονιστικά ευρήματα

όζοι + κοιλότητες

τουλάχιστον 3 μήνες

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

1) Χαρακτηριστικά **κλινικά + απεικονιστικά** ευρήματα (≥ 3 μηνών)

ΚΑΙ

2) **Μικροβιολογική** τεκμηρίωση

- IgG έναντι *Aspergillus fumigatus* ή
- απομόνωση Ασπέργιλλου σε δείγμα από κατώτερο αναπνευστικό (βρογχοσκόπηση)

- **Γαλακτομαννάνη (GM) BAL:** βέλτιστο cut off 0.88

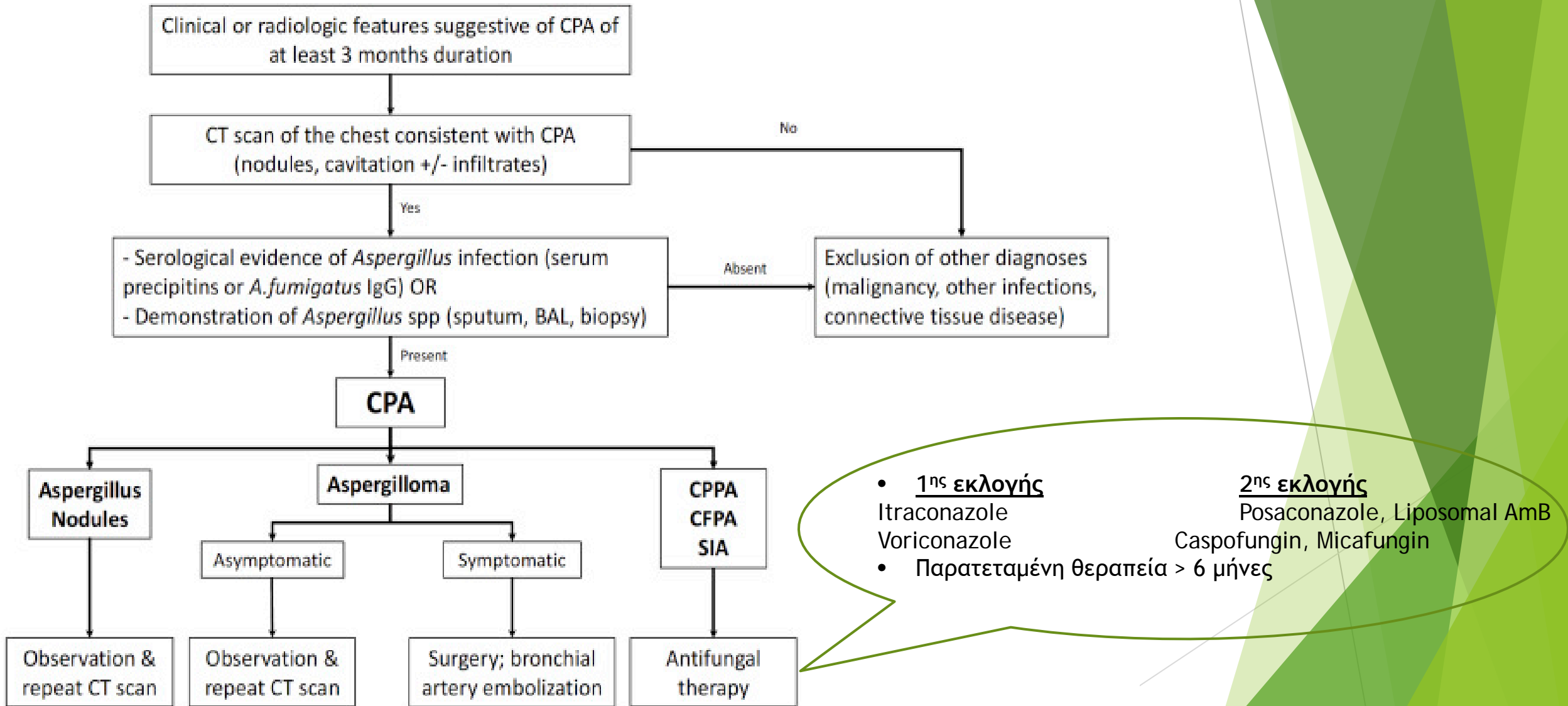
Diagnostic Value of Galactomannan in Bronchoalveolar Lavage Fluid for Chronic Respiratory Disease with Pulmonary Aspergillosis
Lai G et al. J Clin Microbiol 2020

- **GM ορού:** συνήθως αυξάνεται αλλά όχι τόσο αξιόπιστο στην χρόνια πνευμονική ασπεργίλλωση

Serum galactomannan antigen test for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis.
Shin Bet al. J Infect. 2014

- ▶ **1,3-beta-d glucan (BDG):** συνήθως αυξάνεται

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ



ΔΙΗΘΗΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΣΠΕΡΓΙΛΛΩΣΗ (IPA)

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

ΚΛΑΣΙΚΟΙ

Παρατεταμένη ουδετεροπενία (< 500/mm³, > 10 ημέρες)

Δυσλειτουργικά ουδετερόφιλα

Παρατεταμένη (>3 εβδ) και υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών (> 0.3 mg/kg/day)

Αιματολογική κακοήθεια (ιδίως λευχαιμία)

Χημειοθεραπεία

Μεταμόσχευση μυελού οστών

Θεραπεία με ibrutinib

Χορήγηση T-cell immunosuppressant (> 90 ημέρες)

ΆΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Βαρέως πάσχοντες ασθενείς ΜΕΘ

ΧΑΠ

Μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου

HIV λοίμωξη

CMV πρωτολοίμωξη ή επανενεργοποίηση

Χρόνια κοκκιωματώδης νόσος

Ηπατική νόσος

H1N1, SARS-CoV 2

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

❖ Αναπνευστικό σύστημα

- ▶ Μη ειδικά συμπτώματα : πυρετός, βήχας, απόχρεμψη, δύσπνοια
- ▶ Πλευριτικού τύπου άλγος
- ▶ Αιμόπτυση

❖ Εγκέφαλος

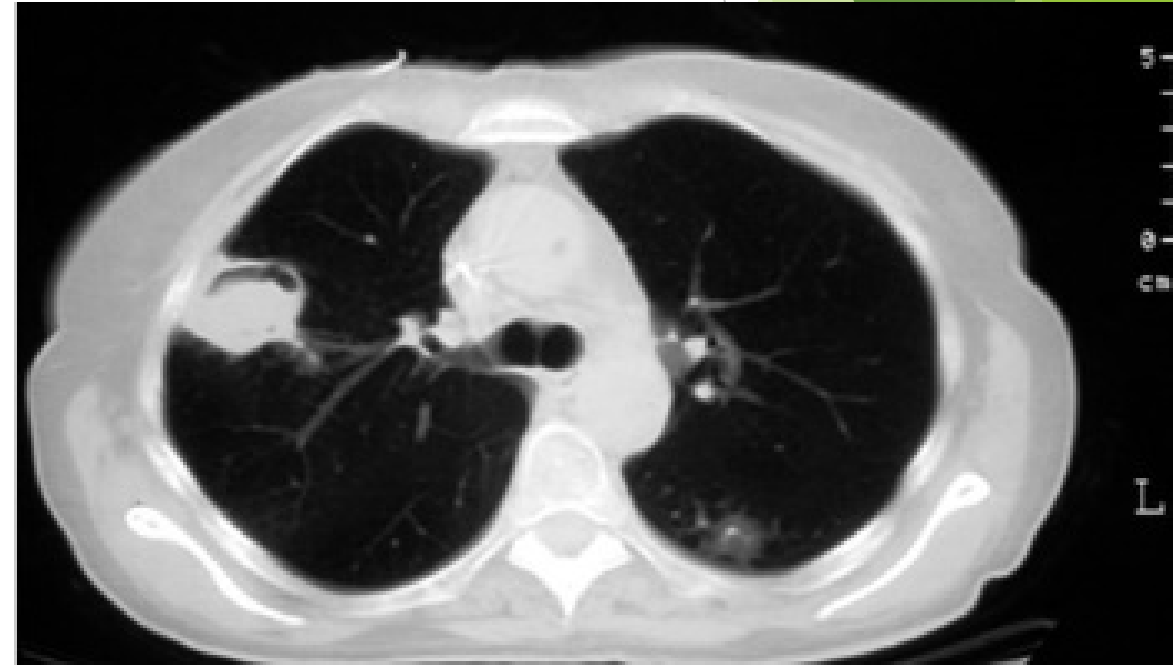
- ▶ Επιληπτικοί σπασμοί
- ▶ Εγκεφαλικά έμφρακτα
- ▶ Ενδοκράνια αιμορραγία
- ▶ Μηνιγγίτιδα
- ▶ Επισκληρίδιο απόστημα
- ▶ Δακτυλιοειδείς βλάβες
- ▶ Αιματογενής διασπορά Δέρμα, Νεφροί, Υπεζωκότας, Καρδιά, Οισοφάγος, Ήπαρ

ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ



Πυκνωτική βλάβη ΔΕ άνω
λοβού που περιβάλλεται από
αλλοιώσεις θαμβής υάλου:
halo sign

Air-crescent sign



ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- ▶ Gold standard: ιστοπαθολογική εξέταση πνευμονικού ιστού (θωρακοσκόπηση ή ανοικτή βιοψία)
- ▶ Απομόνωση στις ΒΕ: ανοσοεπαρκής ασθενής: αποικισμός
- ▶ *Aspergillus* antigen detection methods: serum and BAL GM and the serum BDG

Galactomannan

Review > [Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 30;2015\(12\):CD007394.](#)

doi: [10.1002/14651858.CD007394.pub2.](#)

Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients

Mariska M G Leeflang ¹, Yvette J Debets-Ossenkopp, Junfeng Wang, Caroline E Visser, Rob J P M Scholten, Lotty Hooft, Henk A Bijlmer, Johannes B Reitsma, Mingming Zhang, Patrick M M Bossuyt, Christina M Vandenbroucke-Grauls

> [J Clin Microbiol. 2012 Apr;50\(4\):1258-63. doi: 10.1128/JCM.06423-11. Epub 2012 Feb 1.](#)

Detection of galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid samples of patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis: analytical and clinical validity

Jorien D'Haese ¹, Koen Theunissen, Edith Vermeulen, H el ene Schoemans, Greet De Vlioger, Liesbet Lammertijn, Philippe Meersseman, Wouter Meersseman, Katrien Lagrou, Johan Maertens

serum GM:
sensitivity 82%
specificity 81%

BAL GM:
sensitivity 86.4%
specificity 90.7%

1,3-beta-D-glucan

Review > [J Clin Microbiol. 2012 Jan;50\(1\):7-15. doi: 10.1128/JCM.05267-11. Epub 2011 Nov 9.](#)

Diagnostic accuracy of serum 1,3- β -D-glucan for pneumocystis jiroveci pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis

Akira Onishi ¹, Daisuke Sugiyama, Yoshinori Kogata, Jun Saegusa, Takeshi Sugimoto, Seiji Kawano, Akio Morinobu, Kunihiro Nishimura, Shunichi Kumagai

serum BDG: sensitivity 80% and specificity 82%

Review > Clin Infect Dis. 2012 Mar 1;54(5):633-43. doi: 10.1093/cid/cir897. Epub 2011 Dec 23.

β -Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3)

Frédéric Lamoth¹, Mario Cruciani, Carlo Mengoli, Elio Castagnola, Olivier Lortholary, Malcolm Richardson, Oscar Marchetti, Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3)

Meta-Analysis > Intern Med. 2011;50(22):2783-91. doi: 10.2169/internalmedicine.50.6175.

Epub 2011 Nov 15.

Diagnosis of invasive fungal disease using serum (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan: a bivariate meta-analysis

Yuan Lu¹, Yi-Qiang Chen, Ya-Ling Guo, Shou-Ming Qin, Cong Wu, Ke Wang

**BDG + serum GM or two consecutive serum BDG levels:
specificity 98%**

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ EORTC/MSG criteria

Category	Criteria
Proven IPA	<ul style="list-style-type: none">•-Microscopic examination of sterile material in which hyphae are seen accompanied by evidence of tissue damage•-Positive culture from a sterile material
Probable IPA <i>All 3 criteria</i>	<ol style="list-style-type: none">1. <u>Host factor</u> -At least 1 of the risk factors for IPA2. <u>Clinical features</u> -At least 1 of the CT findings suggestive of IPA3. <u>Mycological criteria</u> -Sputum or BAL Stains and/or culture showing fungal elements consistent with <i>Aspergillus</i> species -Indirect tests: galactomannan antigen detected in plasma, serum, or BAL fluid
Possible IPA	Host factors and clinical features. Absent mycological evidence of <i>Aspergillus</i> .

Criteria for diagnosis of probable IPA, which requires the presence of at least 1 host factor + a clinical feature + mycological evidence

Host factors	Clinical features	Mycological evidence
Recent history of neutropenia (< 500 neutrophils/mm ³) for > 10 days or recognized hematologic malignancy	The presence of one of the following on CT scan: Dense, well-circumscribed lesions with or without a halo sign Air crescent sign Cavity Wedge-shaped and segmental or lobar consolidation	<i>Aspergillus</i> spp. detected in sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate
Receipt of an allogeneic stem cell transplant or a solid organ transplant or acute graft-versus-host disease grade III or IV involving the gut, lungs, or liver that is refractory to first-line treatment with steroids	Tracheobronchial ulceration, nodule, pseudomembrane, plaque, or eschar seen on bronchoscopic analysis	Galactomannan antigen detected in plasma, serum, or BAL, any one of the following: Single serum or plasma: ≥ 1.0 BAL fluid: ≥ 1.0 Single serum or plasma: ≥ 0.7 and BAL fluid ≥ 0.8
Prolonged use of corticosteroids for ≥ 3 weeks in the past 60 days or treatment with T-cell or B-cell immunosuppressants during the past 90 days	ICU admission	<i>Aspergillus</i> PCR, any one of the following: Plasma, serum, or whole blood, 2 or more consecutive PCR tests positive BAL fluid, 2 or more duplicate PCR tests positive At least 1 PCR test positive in plasma, serum, or whole blood, and 1 PCR test positive in BAL fluid
Inherited severe immunodeficiency	Prolonged stay in the ICU (> 21 days)	1-3- β -d-glucan value
At least one of the following conditions: End-stage COPD requiring chronic high-dose steroid therapy Child-Pugh C liver cirrhosis Influenza (H1N1)	Presence of a persistent pulmonary infection despite broad-spectrum antibiotic therapy	New tests under development: <i>Aspergillus</i> species genes amplification Lateral flow device Detection of volatile organic compounds Gliotoxin and bis(methylthio)gliotoxin

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΙΡΑ

Pulmonary Aspergillosis: An Evolving Challenge for Diagnosis and Treatment. Infect Dis and Ther 2020

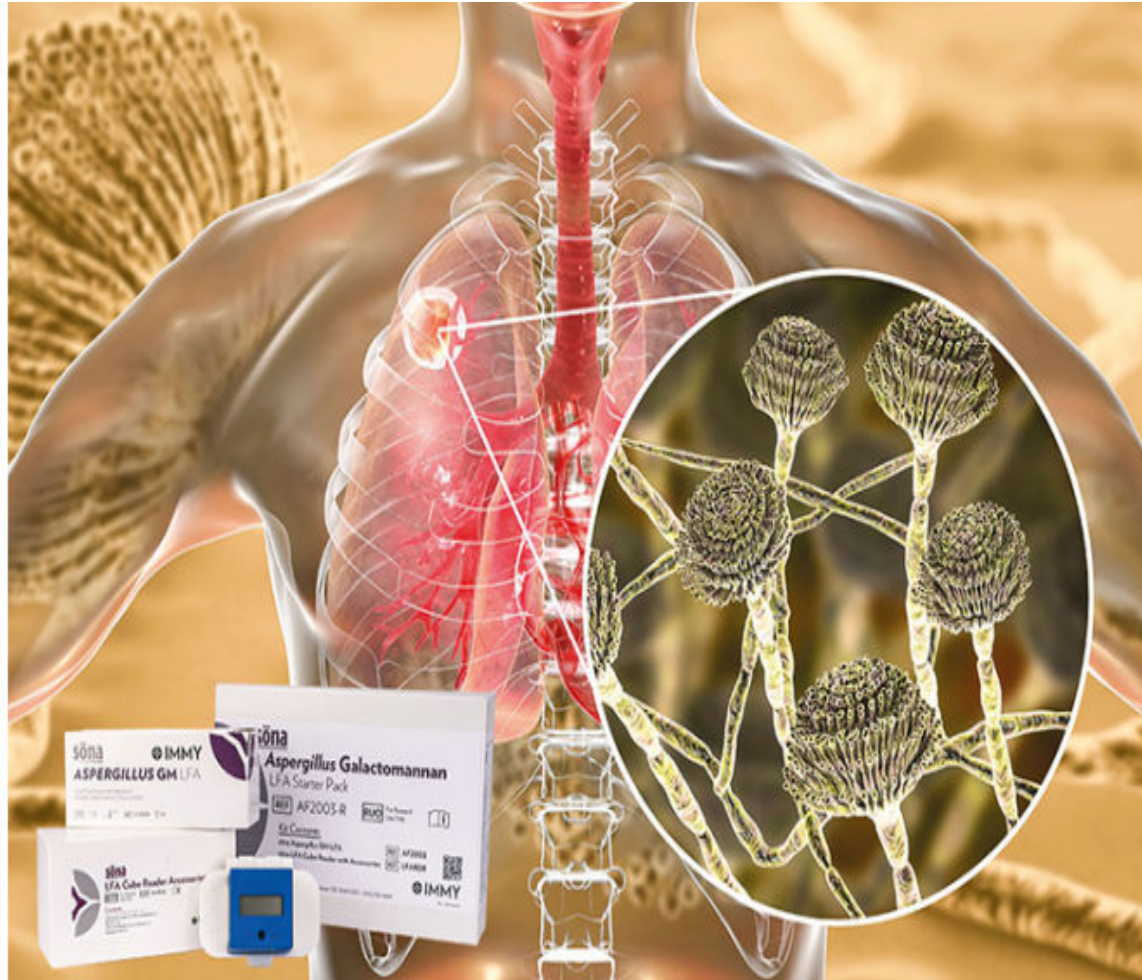
First-line treatment	Duration of therapy	Alternative treatment	Comments
<p>Voriconazole 6 mg/Kg po/IV q12 h × 1 day followed by 4 mg/Kg po/IV q12 h</p> <p>Isavuconazole 372 mg po/IV q8 h × 6 doses followed by 372 mg po/IV daily</p>	6-12 weeks	Liposomal Amphotericin B Caspofungin	<p>Combination therapy is not routinely recommended, but may be considered in selected refractory cases</p> <p>Surgical resection is considered in selected situations</p> <p>Empiric treatment could be considered in critically-ill patients with severe liver cirrhosis and/or end-stage chronic obstructive pulmonary disease and/or clinical worsening despite broad-spectrum antibiotics</p>

ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ▶ posaconazole ή voriconazole (Ισχυρή σύσταση)
- ▶ Itraconazole, micafungin και caspofungin (εναλλακτικές επιλογές)

- ▶ Μη φαρμακολογικά μέτρα:
 - Νοσηλεία ανοσοκατεσταλμένων ασθενών σε θαλάμους με φίλτρα HEPA (high-efficiency particulate air) και θετική πίεση αέρα
 - Εξωτερικοί ασθενείς: αποφυγή δραστηριοτήτων με υψηλή έκθεση σε *Aspergillus*, όπως κηπουρική και οικοδομικές/κατασκευαστικές εργασίες

Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2016

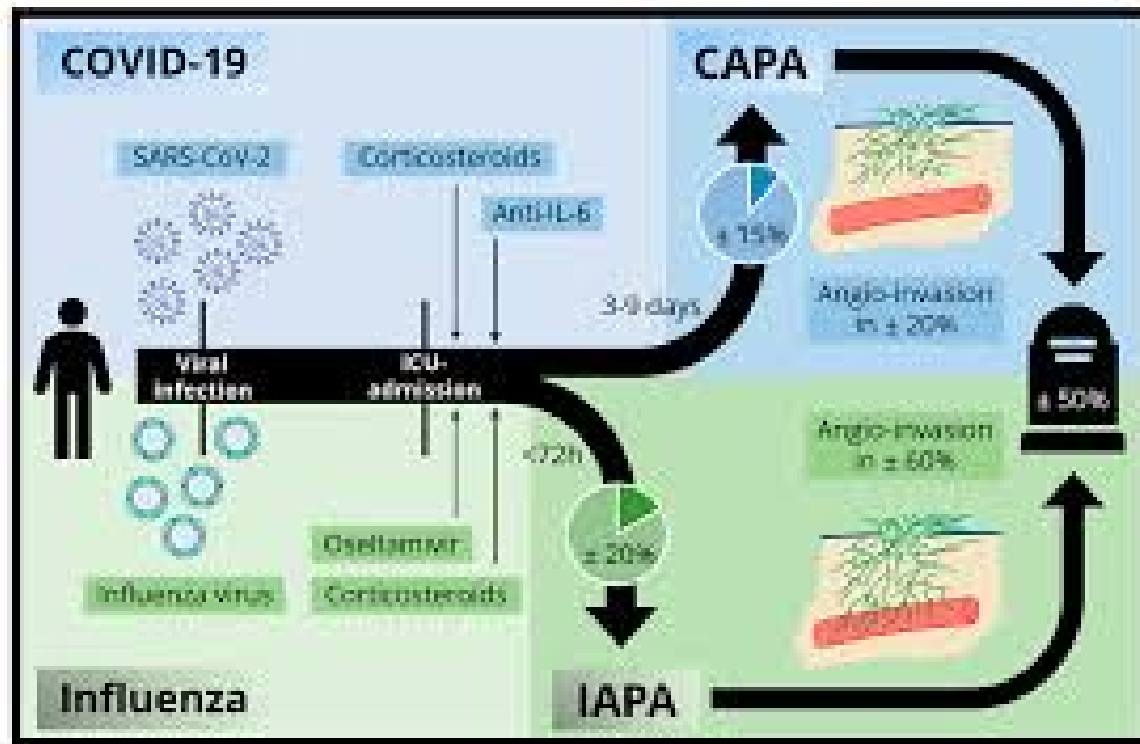


ΑΣΠΕΡΓΙΛΛΩΣΗ ΣΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΤΟΥ COVID

- ▶ Οι ασθενείς με COVID-19 εμφανίζουν **συνλοιμώξεις**, που αφορούν κυρίως παθογόνα βακτήρια της κοινότητας και τον ιό της γρίππης αλλά και **δευτεροπαθείς βακτηριακές επιλοιμώξεις**, που οφείλονται σε νοσοκομειακά ανθεκτικά παθογόνα
- ▶ Ένα επίσης σοβαρό πρόβλημα αποτελούν οι μυκητιακές λοιμώξεις, με κύριο εκπρόσωπο την **διηθητική λοίμωξη από *Aspergillus spp***, η επίπτωση της οποίας κυμαίνεται από **3-33%** στους ασθενείς αυτούς

A Visual and Comprehensive Review on COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)

Simon Feys^{1 2}, Maria Panagiota Almyroudi³, Reinout Braspenning¹, Katrien Lagrou^{2 4}, Isabel Spriet^{5 6}, George Dimopoulos⁷, Joost Wauters^{1 2}

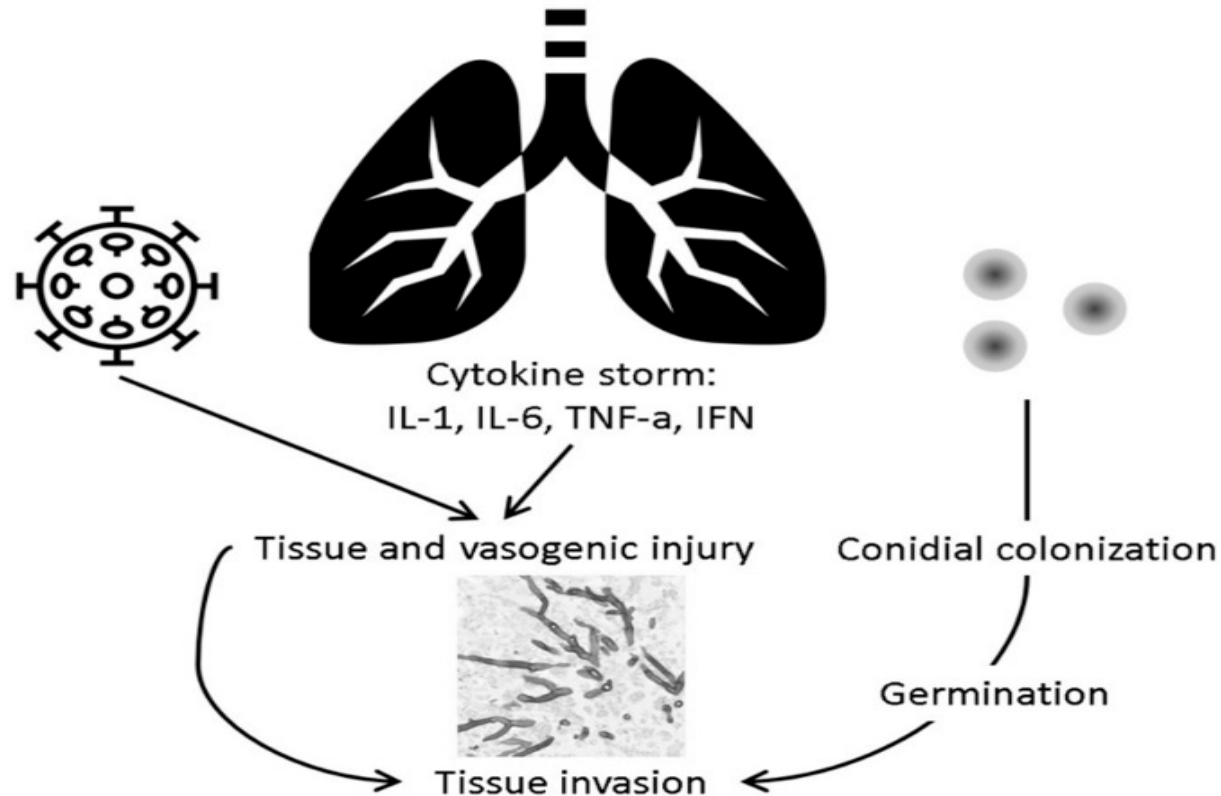


IAPA vs CAPA

Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review of the Literature

Anna Apostolopoulou¹, Zerelda Esquer Garrigos^{2,3}, Prakhar Vijayvargiya^{2,3}, Alexis Hope Lerner⁴, Dimitrios Farmakiotis⁴

Παθογένεση CAPA



Ορισμός ασπεργίλλωσης

Definitions	Host factors	Clinical factors	Mycological evidence
EORTC/MSGERC			
Probable invasive aspergillosis* (*Invasive fungal disease definitions in patients in ICUs were excluded)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neutropenia 2. Haematological malignancy 3. Allogeneic stem cell/solid organ transplantation 4. Prolonged use of corticosteroids (≥ 0.3 mg/kg for ≥ 3 weeks) 5. Treatment with T cell immunosuppressants/B cell receptor inhibitors 6. Inherited severe immunodeficiency 7. Acute graft-versus-host disease grade III or IV 	<p>Pulmonary aspergillosis CT scan = dense, well-circumscribed lesions with or without a halo sign, air crescent sign, cavity, or wedge-shaped and segmental or lobar consolidation</p> <p>Tracheobronchitis Bronchoscopic Analysis = tracheobronchial ulceration, nodule, pseudomembrane, plaque or eschar</p>	<p>Microscopic detection in SP, BAL, BS Aspergillus culture in BAL, BS Galactomannan (GM)+</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Single serum, plasma, BAL, CSF GM ≥ 1.0 2. Single serum or plasma GM ≥ 0.7 and BAL ≥ 0.8 <p>Aspergillus PCR+</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 2 consecutive plasma, serum, blood 2. ≥ 2 consecutive BAL
AspICU			
Putative IPA* (*1 host factor & 1 clinical factor & abnormal imaging & lower respiratory tract Aspergillus+ culture)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neutropenia 2. Underlying haematological oncological malignancy treated with cytotoxic agents 3. Glucocorticoid treatment (prednisone equivalent, 20 mg/day) 4. Inborn/acquired immunodeficiency 5. Mycological criterion (see mycological evidence) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fever (refractory to ≥ 3 days on ABx, recrudescence after ≥ 2 days defervescence) 2. Pleuritic chest pain/rub 3. Dyspnoea 4. Haemoptysis 5. Worsening respiratory insufficiency 6. Combination of the above <p>AND Abnormal medical imaging of the lungs (chest x-ray or CT scan)</p>	<p>Aspergillus-positive culture from lower respiratory tract specimen (entry criterion) Semiquantitative Aspergillus-positive culture of BAL without bacterial growth, positive cytological smear showing branching hyphae GM ≥ 0.5 (modified AspICU)</p>

Διαφορές κριτηρίων EORTC/MSGERC-2020 και BM-AspICU

- ▶ BM-AspICU: εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς ΜΕΘ με ARDS, ανεξαρτήτως συνύπαρξης παραγόντων κινδύνου
- ▶ Putative IPA: 1 παράγοντας κινδύνου (όχι μόνο από τους κλασικούς)
 - +
1 τυπικό ακτινολογικό κριτήριο
 - +
1 μυκητολογικά κριτήρια (GM antigen and *Aspergillus* qPCR in serum and BALF)

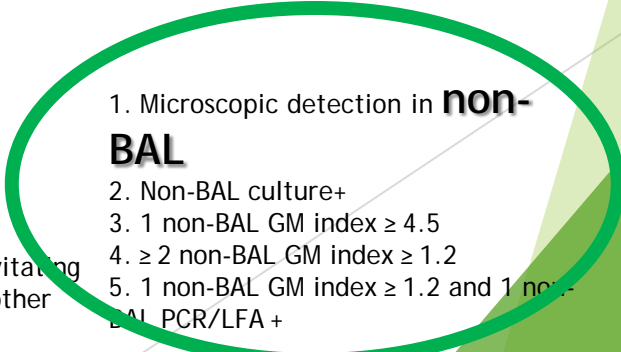
2 μυκητολογικά κριτήρια όταν απουσιάζουν τυπικά ακτινολογικά κριτήρια

New clinical algorithm including fungal biomarkers to better diagnose probable invasive pulmonary aspergillosis in ICU. Hamam J et al. Ann Intens Care 2021

ECMM/ISHAM

Definitions

	Host factors	Clinical factors	Mycological evidence
Proven CAPA Pulmonary/tracheobronchial form	Patient with ARDS needing intensive care and SARS-CoV-2 PCR+ 2 weeks between hospitalization and ICU admission or 2-3 days after ICU admission		<ol style="list-style-type: none"> 1. Histopathological and/or direct microscopic detection of <i>Aspergillus</i> spp. showing invasive growth and tissue damage, 2. <i>Aspergillus</i>+ by culture, microscopy, histology, PCR from sterile aspirate or biopsy pulmonary materials
Tracheobronchitis (probable)	Patient with ARDS needing intensive care and SARS-CoV-2 PCR+ 2 weeks between hospitalization and ICU admission or 2-3 days after ICU admission	Bronchoscopic Analysis = tracheobronchial ulceration, nodule, pseudomembrane, plaque or eschar	<ol style="list-style-type: none"> 1. Microscopic detection in BAL 2. BAL culture/PCR+ 3. Serum GM/LFA index > 0.5 4. BAL GM/LFA index ≥ 1.0
Other pulmonary forms (probable)	Patient with ARDS needing intensive care and SARS-CoV-2 PCR+ 2 weeks between hospitalization and ICU admission or 2-3 days after ICU admission	<ol style="list-style-type: none"> 1. Refractory fever 2. Pleural rub 3. Chest pain 4. Haemoptysis 5. Combination of the above AND Pulmonary infiltrate and/or cavitating infiltrate (not attributed to another cause)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Microscopic detection in BAL 2. BAL culture+ 3. Serum GM/LFA index > 0.5 4. BAL GM/LFA index ≥ 1.0 5. ≥ 2 plasma/serum/whole blood <i>Aspergillus</i> PCR+ 6. 1 BAL <i>Aspergillus</i> PCR+ (< 36 cycles) 7. 1 plasma/ serum/whole blood <i>Aspergillus</i> PCR+ and 1 BAL <i>Aspergillus</i> PCR+ (any cycle)
Other pulmonary forms (possible)	Patient with ARDS needing intensive care and SARS-CoV-2 PCR+ 2 weeks between hospitalization and ICU admission or 2-3 days after ICU admission	<ol style="list-style-type: none"> 1. Refractory fever 2. Pleural rub 3. Chest pain 4. Haemoptysis 5. Combination of the above AND Pulmonary infiltrate and/or cavitating infiltrate (not attributed to another cause)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Microscopic detection in non-BAL 2. Non-BAL culture+ 3. 1 non-BAL GM index ≥ 4.5 4. ≥ 2 non-BAL GM index ≥ 1.2 5. 1 non-BAL GM index ≥ 1.2 and 1 non-BAL PCR/LFA +



Είδη Ασπεργίλλου στην CAPA

Review > Diagnostics (Basel). 2020 Oct 10;10(10):807. doi: 10.3390/diagnostics10100807.

Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review of the Literature

Anna Apostolopoulou¹, Zerelda Esquer Garrigos^{2 3}, Prakhar Vijayvargiya^{2 3}, Alexis Hope Lerner⁴, Dimitrios Farmakiotis⁴

85 cases: *A. fumigatus* 66%, *A. flavus* 9%,
A. niger, *A. terreus*, *A. penicilloides*, *A. tubingensis* 1%

› Emerg Infect Dis. 2021;27(4):1077-1086. doi: 10.3201/eid2704.204895. Epub 2021 Feb 4.

COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis, March-August 2020

Jon Salmanton-García, Rosanne Sprute, Jannik Stemler, Michele Bartoletti, Damien Dupont, Maricela Valerio, Carolina Garcia-Vidal, Iker Falces-Romero, Marina Machado, Sofía de la Villa, Maria Schroeder, Irma Hoyo, Frank Hanses, Kennio Ferreira-Paim, Daniele Roberto Giacobbe, Jacques F Meis, Jean-Pierre Gangneux, Azucena Rodríguez-Guardado, Spinello Antinori, Ertan Sal, Xhorxha Malaj, Danila Seidel, Oliver A Cornely, Philipp Koehler, FungiScope European Confederation of Medical Mycology/The International Society for Human and Animal Mycology Working Group

186 cases: *A. fumigatus* 66%, *A. niger* 7%, *A. flavus* 5%, *A. terreus* 3%, *A. calidoustus*, *A. lentulus*, *A. nidulans*, *A. penicillioides*, *A. versicolor*, *A. tubingensis* 0.5%

› Infect Dis Ther. 2021 Sep;10(3):1779-1792. doi: 10.1007/s40121-021-00486-8. Epub 2021 Jul 14.

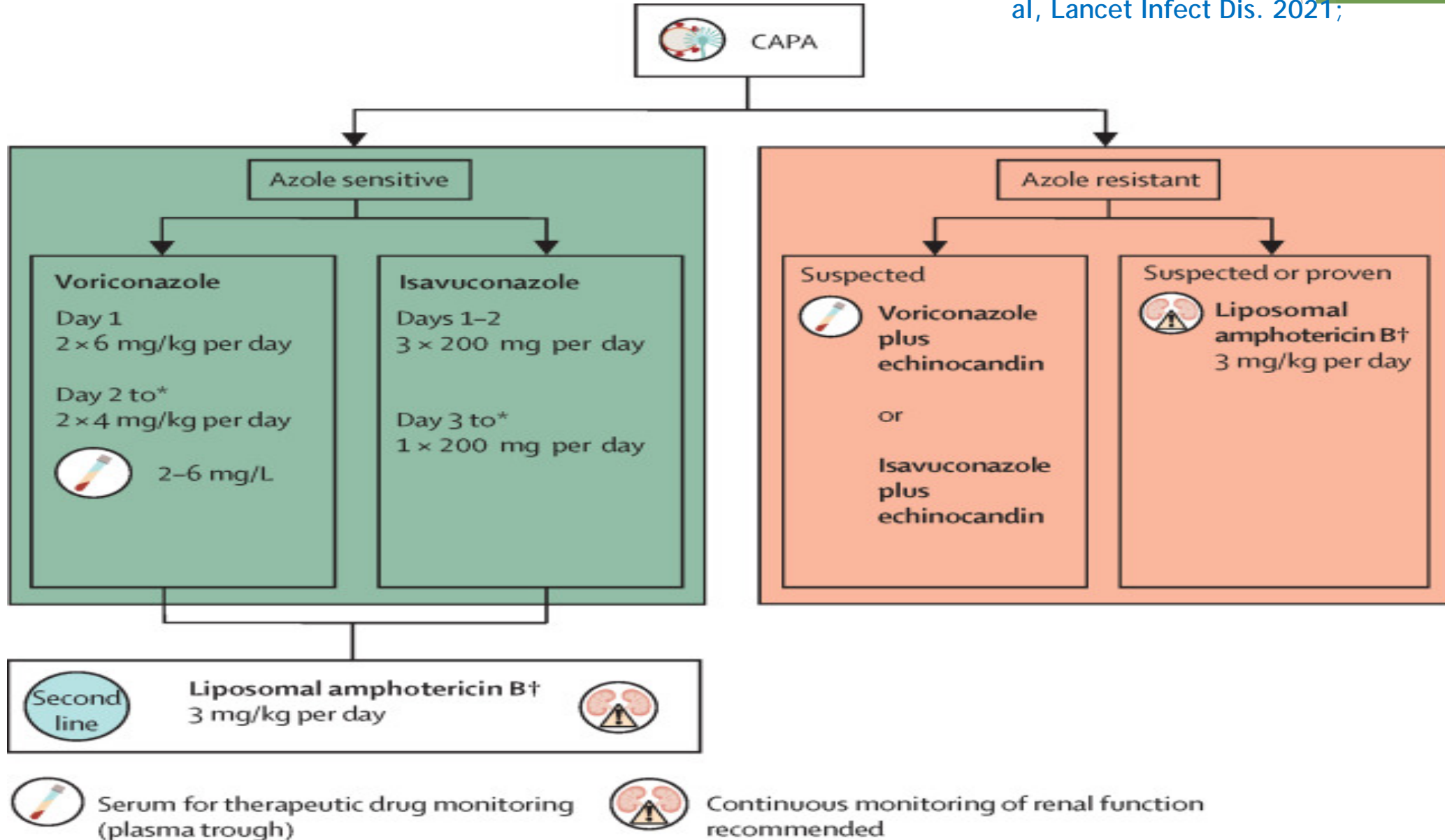
Epidemiology and Incidence of COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA) in a Greek Tertiary Care Academic Reference Hospital

Elisabeth Paramythiotou ¹, George Dimopoulos ¹, Nikolaos Koliakos ¹, Maria Siopi ², Sophia Vourli ², Spyros Pournaras ², Joseph Meletiadis ³

6 cases: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*

Θεραπευτική προσέγγιση

2020 ECMM/ISHAM consensus criteria Koehler P et al, Lancet Infect Dis. 2021;



Θνητότητα CAPA

- ▶ Αδρή θνητότητα: > 50%
- ▶ Αποδιδόμενη θνητότητα: 17-27%, κυρίως λόγω βακτηριακών συνλοιμώξεων

- ▶ Machado M, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in the COVID-19 era: An expected new entity. *Mycoses* 2021
- ▶ Apostolopoulou A et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with SARS-CoV-2 infection: A systematic review of the literature. *Diagnostics* 2020
- ▶ Paramythiotou E et al. Epidemiology and Incidence of COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA) in a Greek Tertiary Care Academic Reference Hospital. *Infect Dis Ther* 2021
- ▶ Salmanton-García J et al. The FungiScope European Confederation of Medical Mycology/The International Society for Human and Animal Mycology working Group. *Emerg Infect Dis* 2021

Ο ασθενής μας

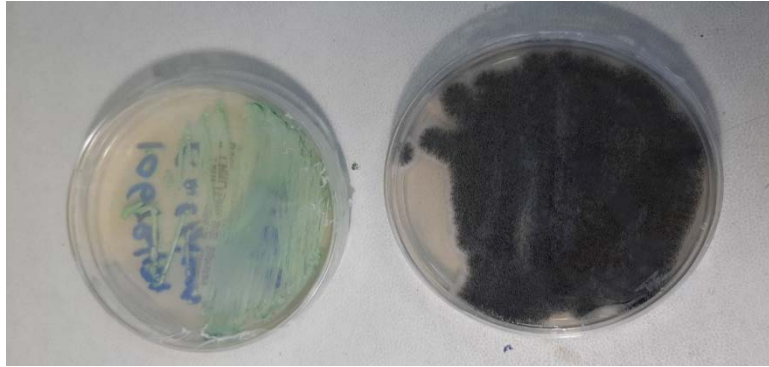
- Άνδρας 70 ετών
- ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη
- εισήχθη στην παθολογική κλινική λόγω συμπτωματολογίας COVID-19 πνευμονίας από 6ημέρου → διασωλήνωση και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής εντός 24ώρου → μεταφορά στη ΜΕΘ

Εισαγωγή στη ΜΕΘ

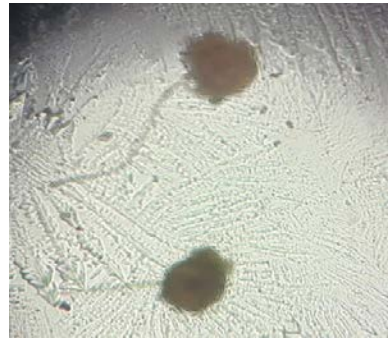
- ▶ **Βαριά υποξυγοναιμία** ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$)
- ▶ **Υψηλοί δείκτες φλεγμονής** (CRP 333 mg/dl, PCT 42μg/L, φερριτίνη 1500 ng/ml)
- ▶ **WBC:** 7500/mm³, **κρεατινίνη:** 2,3 mg/dl,
- ▶ **σοβαρή υπολευκωματαιμία** (ολικά: 4,8 gr/dl, λευκωματίνη: 1,9 gr/dl)
- ▶ **Καλλιέργειες αίματος και ΒΕ:** αρνητικές, αντιγόνο ούρων για πνευμονιόκοκκο (+)

Μικροβιολογικός έλεγχος

Ημέρα Νοσηλείας στη ΜΕΘ	Δείγμα	Μέθοδος	Αποτέλεσμα	Εργαστήριο
5 ^η	BE	<ul style="list-style-type: none"> - Real-Time PCR SARS-CoV-2 ELITE MGB® Kit, ELITE InGenius®, UK) - Καλλιέργεια 	<p>SARS CoV-2 θετικό</p> <p><i>Candida albicans</i> και <i>Aspergillus spp.</i></p>	Γ.Ν.Ν.Ιωνίας Μικροβιολογικό Τμήμα
6 ^η	BE και ορός αίματος	<ul style="list-style-type: none"> - αντιγόνο γαλακτομαννάνης (GMimmuno-enzymatic Platelia Aspergillus, Bio-Rad, Hercules, CA) - PCR Aspergillus spp (Standard Real-Time PCR detection kit for Aspergillus, Primerdesign™Ltd, genesig®kit) - Καλλιέργεια Β.Ε., φασματομετρία μάζας MALDI-TOF (Bruker Biotyper (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) και μυκητόγραμμα με την πρότυπη μέθοδο 	<p>BE: θετική GM και PCR Aspergillus spp.</p> <p>Ορός: αρνητική GM και PCR Aspergillus spp.</p> <p><i>Aspergillus niger</i></p>	Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.
11 ^η	BE	<ul style="list-style-type: none"> - FilmArray®, PneumoniaPanelplus (BIOFIRE, Biomerieux) - Καλλιέργεια, ταυτοποίηση και αντιβιογράμμο (Vitek2 Compact15, Biomerieux). 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex ($\geq 10^7$), - <i>Streptococcus pneumoniae</i> (10^5), - <i>KPC Klebsiella pneumoniae group</i> (10^4), - <i>Staphylococcus aureus</i> (10^4) <p>πανανθεκτικό <i>A.baumannii</i></p>	Γ.Ν.Ν.Ιωνίας Μικροβιολογικό Τμήμα



Απομόνωση σε καλλιέργεια
C. albicans και *A. niger*
από δείγμα Β.Ε.



Μικροσκοπική εξέταση
(άμεσο παρασκεύασμα)
καλλιέργειας *A. niger*

Έλεγχος ευαισθησίας με Microdilution test – **EUCAST v. 10.0**

ANTIMYKHTIKO	MIC(mg/L)	S / R / IE*
Anidulafungin	>=8	IE
Micafungin	>=8	IE
Caspofungin	>=8	IE
Flucytocine	4	-
Posaconazole	0.25	IE
Voriconazole	0.5	IE
Itraconazole	0.25	IE
Fluconazole	>=128	-
Amphotericin B	1	S

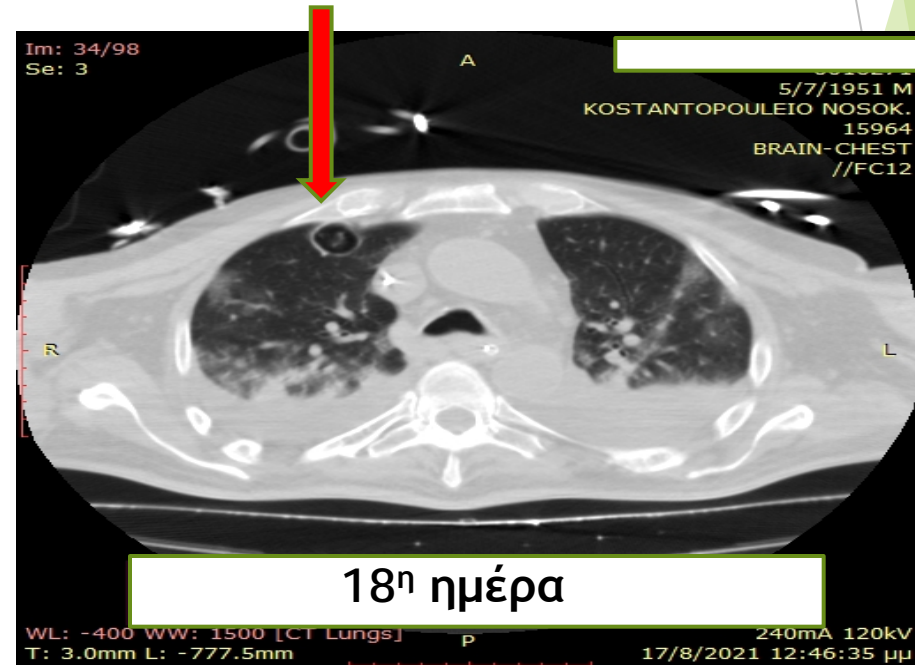
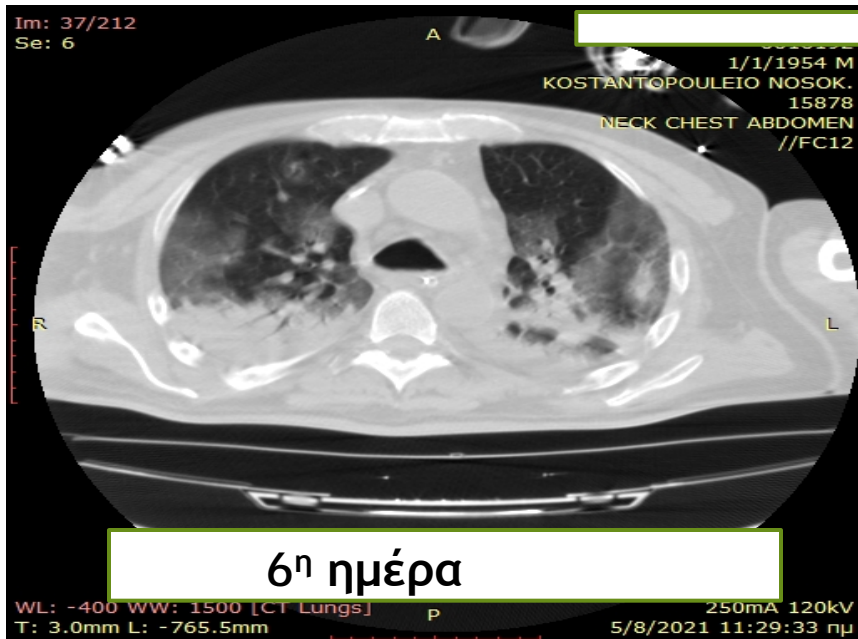
ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΈΛΕΓΧΟΣ

6η ημέρα: εικόνα θαμβής υάλου, πυκνωτικά διηθήματα κάτω λοβών

18η ημέρα: 3 κοιλωτικού τύπου βλάβες στο δεξιό άνω και μέσο πνευμονικό λοβό μεγίστης διαμέτρου 2,2 εκ, οι οποίες δεν προϋπήρχαν

26η ημέρα: Καμία ακτινολογική βελτίωση κοιλοτήτων

38η και 49η ημέρα: αμετάβλητες κοιλοότητες, εμφάνιση πνευμοθώρακα και βρογχοϋπεζωκοτικού συριγγίου



Πορεία του ασθενούς

- 6^η ημέρα : Έναρξη αγωγής με βορικοναζόλη
- 19^η ημέρα : Προσθήκη Αμφοτερικίνης Β
- 38^η ημέρα: Πνευμοθώρακας μετά από ρήξη κοιλωτικής βλάβης
- 40^η ημέρα: Καλλιέργεια της σύστοιχης πλευριτικής συλλογής ανέδειξε πανανθεκτικό *Acinetobacter baumannii* → αγωγή με μεροπενέμη, κολιστίνη και τικκεκυκλίνη
- 60^η ημέρα: Ο ασθενής κατέληξε συνεπεία σηπτικού shock

Δείγματα άλλων ασθενών- περιβάλλοντος

- ▶ Απομόνωση *A. fumigatus* σε δείγμα ΒΕ δύο επιπλέον ασθενών, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν ταυτόχρονα με τον προαναφερθέντα ασθενή, χωρίς ωστόσο να αντιπροσωπεύουν διηθητική ασπεργίλλωση.

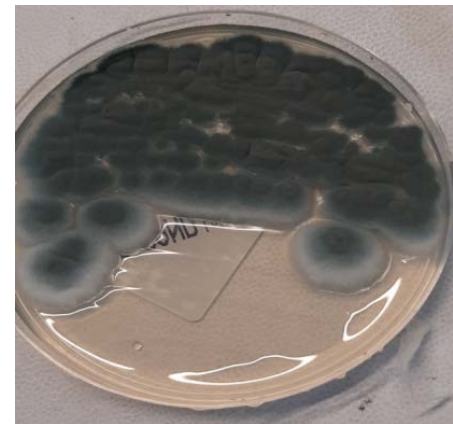


A. fumigatus



A. fumigatus

- ▶ Σε περιβαλλοντικά δείγματα απομονώθηκαν *A. fumigatus*, *A. versicolor* και *A. mondevidensis*.



A. fumigatus



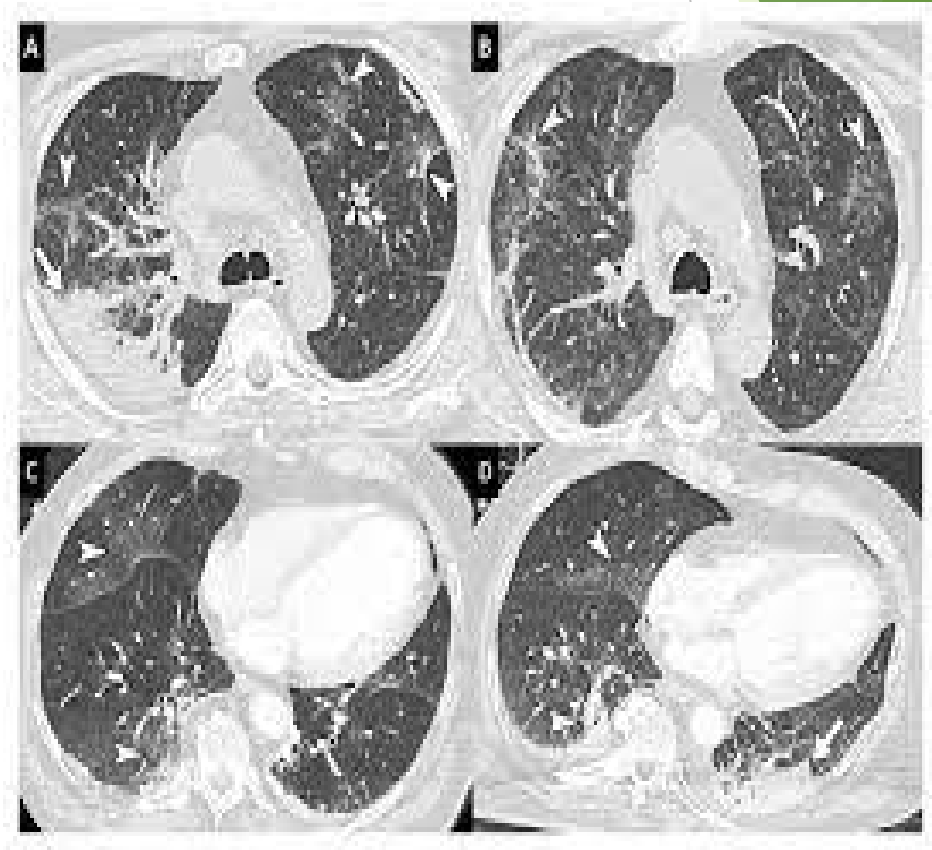
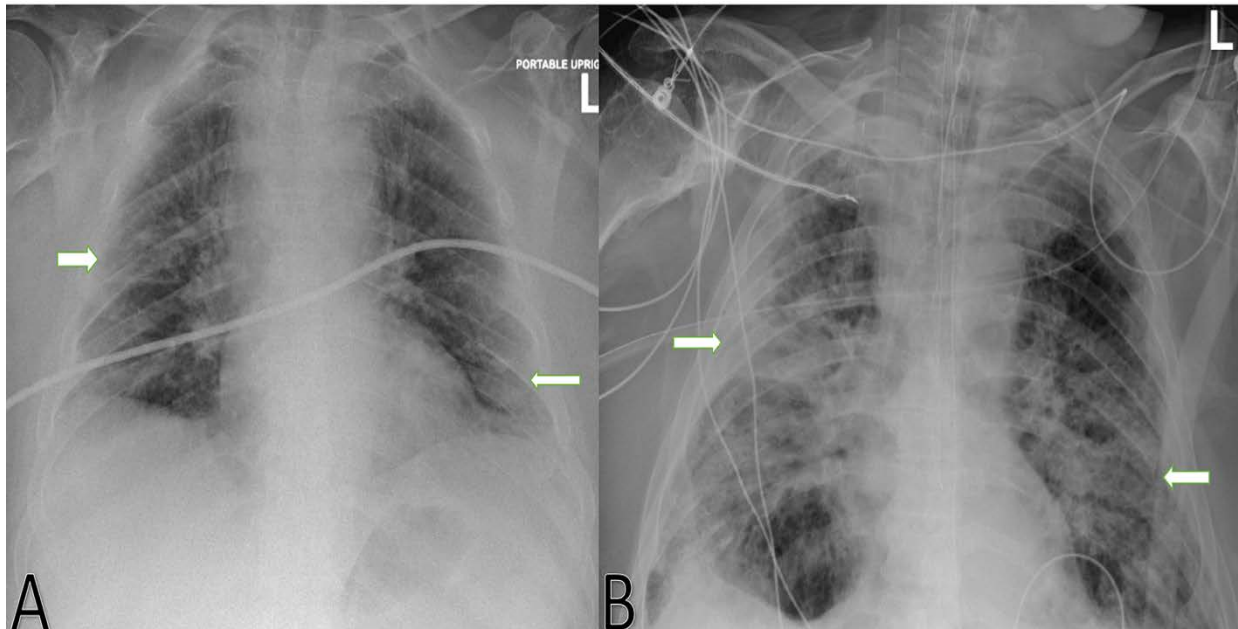
A. versicolor+
A. mondevidensis

* Ταυτοποίηση με MALDI-TOF (Bruker Biotyper (Bruker Daltonics, Bremen, Germany), Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.

Ιδιαιτερότητες διάγνωσης CAPA

- ▶ Η διάκριση μεταξύ αποικισμού και λοίμωξης είναι δύσκολη γιατί οι περισσότεροι ασθενείς είναι ανοσοεπαρκείς
- ▶ Βρογχοσκόπηση: ενδεδειγμένη εξέταση για επισκόπηση τραχείας/βρόγχων και λήψη BAL και βιοψίας πνεύμονα. Ωστόσο αποφεύγεται λόγω σχηματισμού αερολύματος, προς αποφυγή διασποράς COVID-19 στους εργαζόμενους

Απουσία τυπικών κλινικών και απεικονιστικών ευρημάτων



Συμπεράσματα

- Οι μη καλλιεργητικές τεχνικές ανίχνευσης GM και γενετικού υλικού *Aspergillus* σε ΒΕ, σε συνδυασμό με την καλλιέργεια, βοηθούν σημαντικά στην διάγνωση πιθανής πνευμονικής ασπεργίλλωσης σχετιζόμενης με COVID-19 λοίμωξη (CAPA)
- Παρόλο που η επίδραση της **αντιμυκητικής αγωγής** στην επιβίωση των ασθενών με διηθητική ασπεργίλλωση παραμένει άγνωστη, δεδομένου μάλιστα ότι η πορεία τους επιπλέκεται από λοιμώξεις από ενδονοσοκομειακά Gram-αρνητικά βακτήρια, η **έγκαιρη έναρξή** της φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο.