

Immagini in Pneumologia Interventistica

a cura di Pier Aldo Canessa e Angelo Gianni Casalini

Aspergilloso tracheobronchiale invasiva pseudomembranosa e ulcerativa in paziente immunodepressa

Pseudomembranous and ulcerative invasive tracheobronchial aspergillosis in an immunocompromised patient



Nicol Bernardinello¹ (foto), Maria Majori², Lucia Prezioso³, Letizia Gnetti⁴, Matteo Pagani², Angelo Gianni Casalini²

¹ U.O. Clinica Pneumologica, Università degli Studi di Parma; ² U.O. Pneumologia - Endoscopia Toracica; ³ U.O. Ematologia e CTMO; ⁴ U.O. Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Caso

Donna di 28 anni, ex fumatrice e affetta da linfoma non Hodgkin a cellule T non altrimenti specificato (LNH-T NAS), giungeva alla nostra attenzione per la comparsa di dispnea, *tirage* e *cornage* progressivamente ingravescenti.

La patologia linfoproliferativa era stata trattata con schema *Hyper-CVAD* (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e desametasone) circa 1 anno e mezzo prima e dopo circa 6 mesi era stata sottoposta a trapianto di cellule staminali ematopoietiche da donatore familiare aploidentico. In anamnesi, inoltre, da segnalare: pregressa asportazione di adenoma tiroideo, pregressa infezione da *human herpesvirus 6* e *acute Graft Versus Host Disease* (aGVHD) cutanea.

La paziente riferiva episodi ricorrenti di tosse, dispnea e iperpiressia negli ultimi mesi e per questa sintomatologia era stata sottoposta dai colleghi ematologi ad indagini radiologiche di 2° livello e a broncoscopia. La TAC del torace aveva evidenziato la presenza di addensamenti polmonari multipli e la broncoscopia aveva documentato diffuse e circoscritte alterazioni mucose di colorito biancastro a livello della mucosa tracheobronchiale. L'esame del broncoaspirato aveva evidenziato la presenza di ife fungine settate, positive per colorazioni di PAS e Grocott e compatibili con infezione da *Aspergillus fumigatus*; la paziente aveva quindi intrapreso terapia antifungina con amfotericina B e isavuconazolo.

Nonostante il trattamento i sintomi erano peggiorati ed erano comparsi *tirage* e *cornage*. Nel sospetto di una recidiva della malattia linfoproliferativa la paziente era stata sottoposta a rivalutazione TAC che aveva evidenziato un "ispessimento della parete tracheale anteriore al terzo medio e alla carena in sede antideclive, con aspetto aggettante all'interno del lume tracheale e riduzione del calibro dello stesso" (Figura 1). La valutazione radiologica era stata completata con una PET con riscontro di lieve captazione del tracciante a livello endotracheale (SUVmax di 2,6)

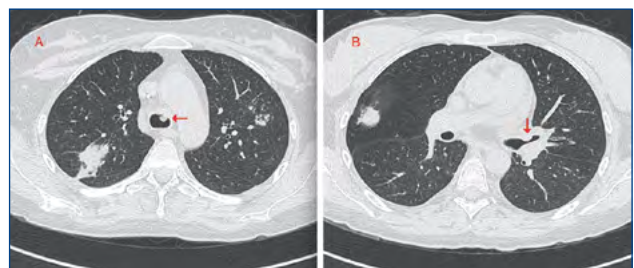


Figura 1. Tomografia assiale computerizzata del torace. Sezione assiale. Ispessimento della parete tracheale anteriore al terzo medio (A, freccia) e a livello della carena in sede antideclive (B, freccia), con aspetto aggettante e riduzione del lume aereo.



Figura 2. Broncoscopia flessibile diagnostica. Lesione fungina tracheale prima del trattamento endoscopico (freccia).

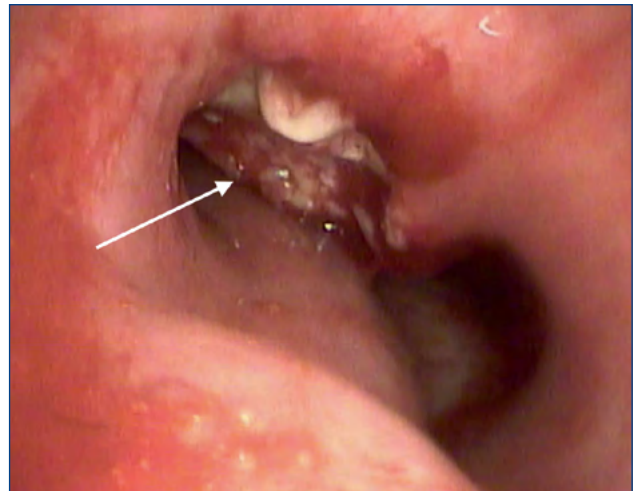


Figura 3. Broncoscopia flessibile diagnostica. Lesione fungina a livello della carena con estensione all'imbocco del bronco principale sinistro (freccia).

e a livello degli addensamenti polmonari bilaterali: reperto suggestivo per quadro infettivo. Sottoponevamo quindi la paziente ad una nuova valutazione endoscopica. Il reperto endoluminale era marcatamente progredito con occlusione di circa il 50% del lume tracheale a livello del suo terzo superiore per la presenza di una lesione biancastra tenacemente adesa alla parete anteriore e laterale sinistra della trachea, con ampia porzione mobile (a "flap") (Figura 2). Era presente, inoltre, una lesione con caratteristiche analoghe a livello della carena principale, con parziale occlusione dell'imbocco del bronco principale sinistro adiacente tale da non consentire la progressione dello strumento endoscopico a valle (Figura 3).

Si rendeva quindi necessaria la conversione della procedura diagnostica in broncoscopia terapeutica con broncoscopio rigido fino alla ricanalizzazione del lume aereo (*coring out* + pinza ottica). La rimozione della lesione tracheale ha evidenziato una estesa e profonda ulcerazione a livello della sua base di impianto (Figura 4). L'esame istologico del materiale asportato documentava la presenza di materiale necrotico-flogistico con numerose ife fungine al suo interno. Sulla base di tale reperto e dell'obiettività endoscopica veniva posta diagnosi di aspergillosi tracheobronchiale invasiva di tipo sia pseudomembranoso che ulcerativo (Figura 5). Dopo 2 settimane dall'inizio di terapia "mirata" la paziente mostrava un miglioramento sia dal punto di vista clinico che endoscopico.

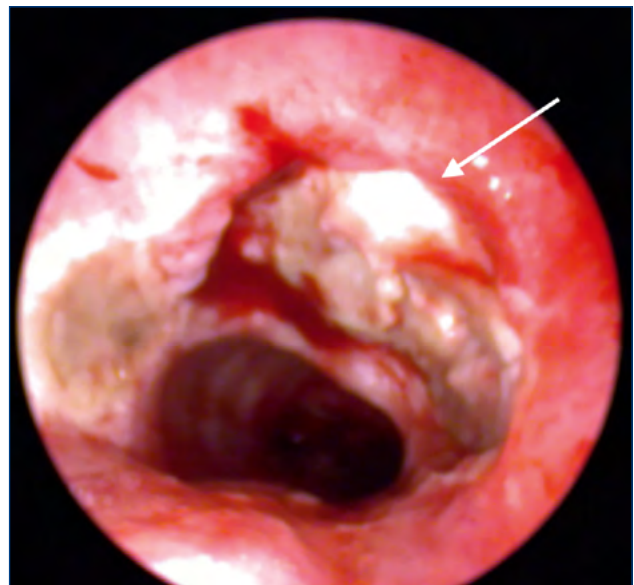


Figura 4. Broncoscopia flessibile diagnostica. Estesa ulcerazione della trachea dopo rimozione di materiale fungino.

Discussione

Delle 250 specie e più di *Aspergillo* documentate in natura, solo una piccola parte è patogena per l'uomo¹⁻³: causa di infezioni saprofitiche, malattie polmonari allergiche, malattie polmonari invasive oppure reazioni tossiche. La specie *Aspergillus fumigatus* è la più frequente e risulta coinvolta in oltre il 50-60% dei casi¹⁻³. Il rischio di sviluppare infezioni aspergillari è più alto nei pazienti immunodepressi, nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo in particolare per patologie ematologiche, come nel nostro caso. L'aspergillosi invasiva tracheobronchiale (ITPA) è una condizione rara, che complica meno del 10% delle aspergillosi polmonari invasive (IPA)². In base alla morfologia delle lesioni endoluminali e al reperto anatomico-patologico la ITPA può essere classificata a sua volta in pseudomembranosa o ulcerativa³. Dispnea, respiro sibilante, iperpiressia e tosse non produttiva appartengono ai sintomi più comunemente riportati di ITPA. Le ultime linee guida raccomandano il voriconazolo come prima

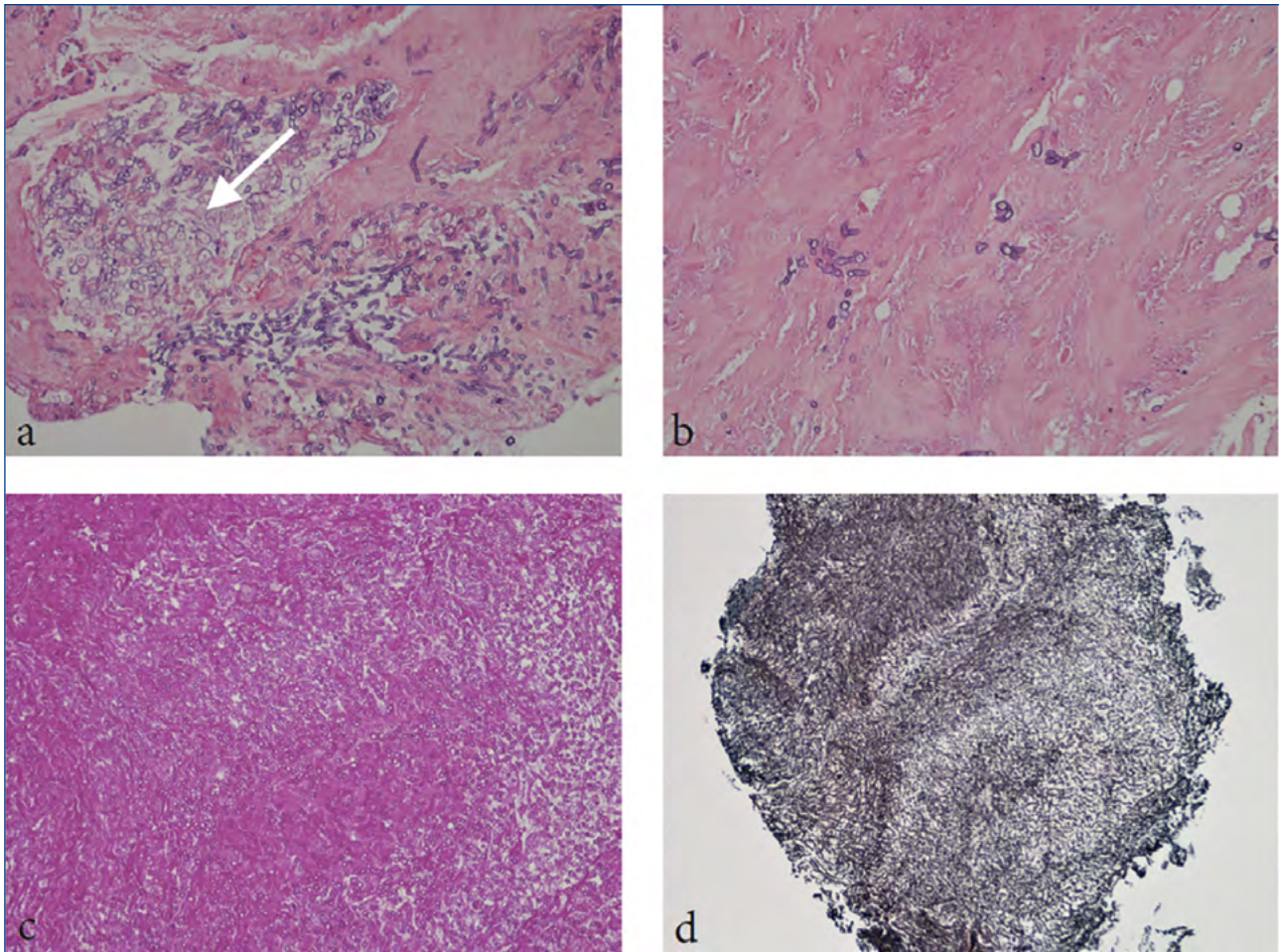


Figura 5. Campione biotico. La parete bronchiale appare zaffata di cumuli di ife (A, freccia, ingrandimento 10x). Settate dicotomie da aspergillo ben visibili ad ingrandimento maggiore (B, ingrandimento 20x). Le ife hanno rivelato positività per le colorazioni PAS (C, ingrandimento 40x) e Grocott (D, ingrandimento 40x).

opzione terapeutica per il trattamento primario della tracheobronchite invasiva da *Aspergillus*, in alternativa amfotericina B oppure isavuconazolo. In pazienti ad elevato rischio, sono raccomandate terapie in combinazione con voriconazolo e echinocandine ⁴. Tuttavia, come dimostrato dal caso in esame, spesso i normali agenti antifungini riescono a penetrare in modo insufficiente all'interno delle masse micotiche. La rimozione meccanica attraverso il broncoscopio delle pseudomembrane o delle masse fungine può essere una ragionevole alternativa al solo trattamento antifungino, soprattutto se il paziente risulta sintomatico o se la massa provoca un'occlusione significativa del lume aereo.

Bibliografia

- ¹ Al-Alawi A, Ryan CF, Flint JD, Muller NL. *Aspergillus-related lung disease*. Can Respir J 2005;12:377-87.
- ² Zmeili OS, Soubani AO. *Pulmonary aspergillosis: a clinical update*. QJM 2007;100:317-34.
- ³ Kramer MR, Denning DW, Marshall SE, et al. *Ulcerative tracheobronchitis after lung transplantation: a new form of invasive aspergillosis*. Am Rev Respir Dis 1991;144:552-6.
- ⁴ 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;63:1-60.