



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Καθηγητής Γιώργος Δημόπουλος MD, PhD, FCCP, FECMM
gdimop@med.uoa.gr



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Β΄ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ
Χαιδάρη - Αθήνα



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Δήλωση συμφερόντων

- Pfizer Asian Pacific, USA, Australia, Greece
- Astellas UK, Asia, Greece
- Bayer Europe
- MERCK USA
- MSD Europe, Greece
- Tetraphase USA
- Baxter France
- Clinigen USA
- Cardeas USA
- Achaogen USA

Όλα τα ανωτέρω αφορούν ερευνητικά κονδύλια, συμβουλευτικές επιτροπές και ομιλίες στην Ελλάδα και στην Αλλοδαπή

Γ. Δημόπουλος



Λοιμώξεις από *Aspergillus* spp

Γενική θεώρηση !!!!!

Μύκητας	Επίπτωση
<i>Candida</i> spp	75%
<i>Aspergillus</i> spp	14.4%
<i>Cryptococcus</i> spp	2.2%
<i>Mucorales</i>	0.9%
Άλλες	7.5%

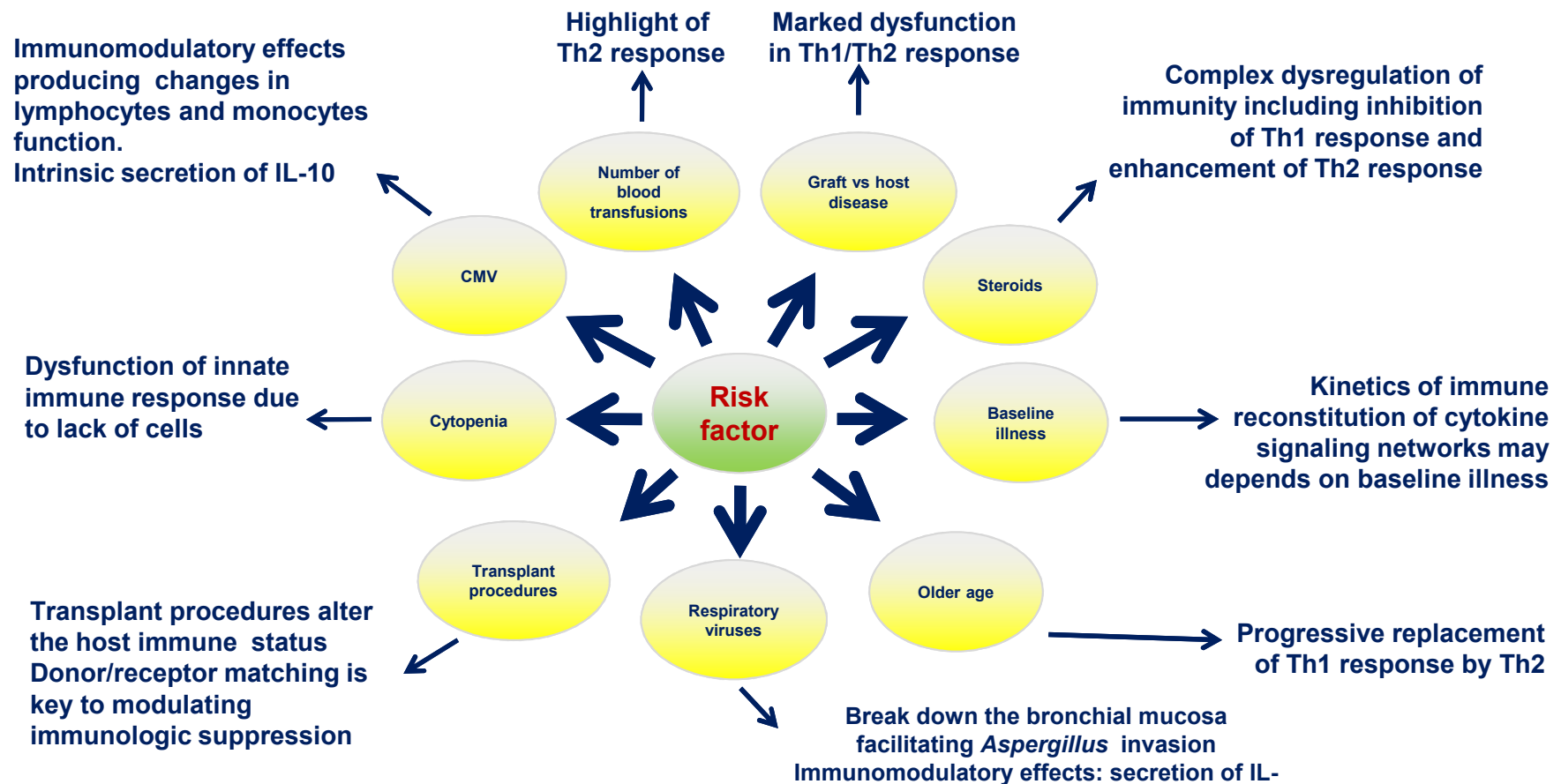
***Aspergillus* spp → 3 κύριες κλινικές μορφές λοίμωξης**

- Διηθητική (Invasive - **IA**)
- Χρόνια (Chronic Pulmonary Aspergillosis - **CPA**)
- Αλλεργική (Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis - **ABPA**)



Λοιμώξεις από *Aspergillus* spp

Παράγοντες κινδύνου και Ανοσοπαθογένεση





Λοιμώξεις από *Aspergillus* spp

Επίπτωση στη ΜΕΘ

Author	Year	Incidence (%)
Meersseman	2003	5.8
Garnacho-Montero	2005	1.1
Vandewoude	2006	0.33
Roosen	2000	15
Valles	2002	19
Dimopoulos	2004	3.7
Kumar	2006	0.7



Λοιμώξεις από *Aspergillus* spp

Η διάγνωση είναι δύσκολη !!!

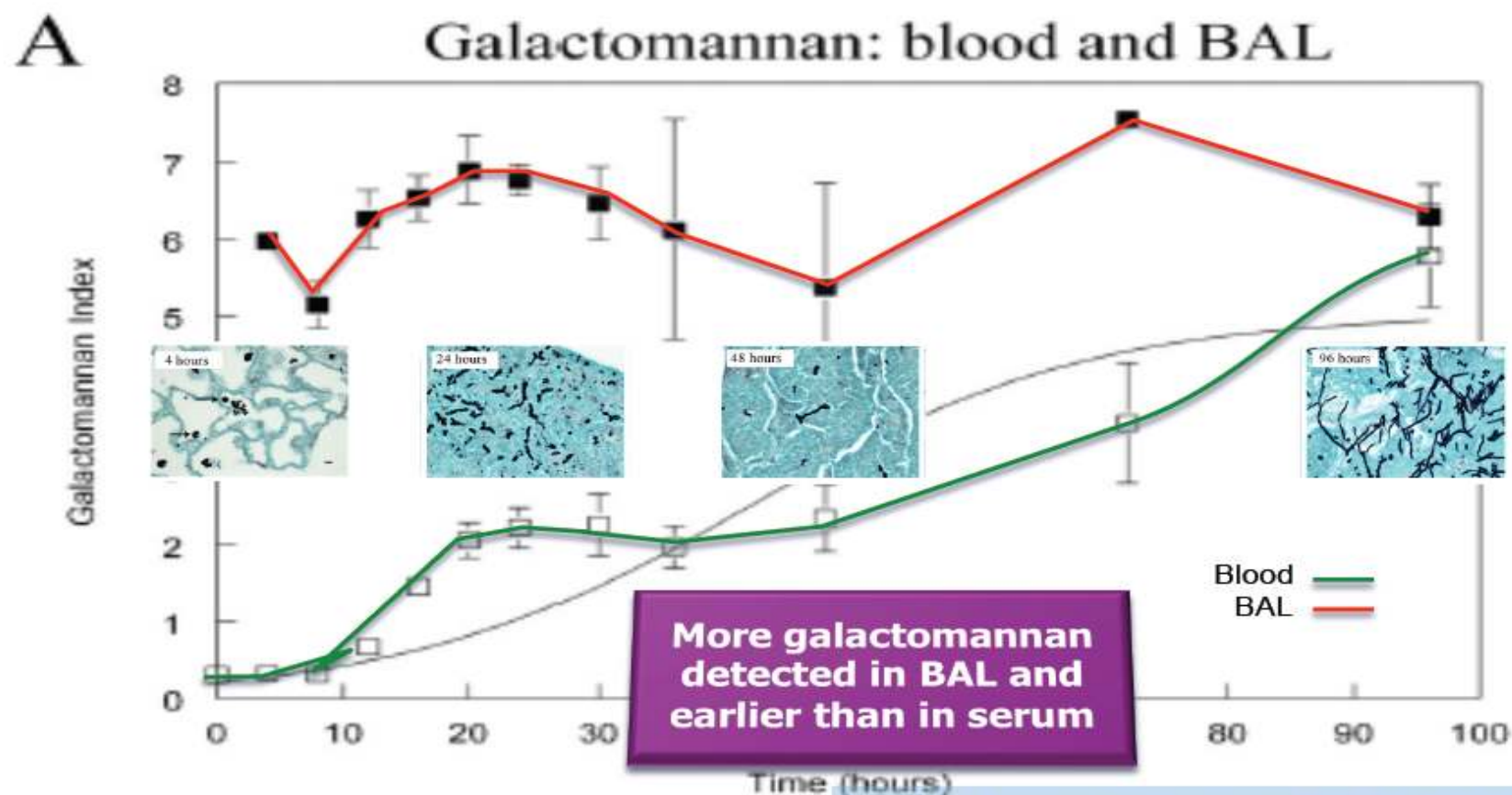
- ✓ Sandwich-ELISA
 - Galactomannan
 - Mannan
- ✓ High-resolution CT-scan
- ✓ Ultrasound
- ✓ BAL
- ✓ Cultures
- ✓ Fungitell (β -1-3-D-glucan)
- ✓ PCR
- ✓ **BIOΨΙΑ**





Λοιμώξεις από *Aspergillus* spp

Galactomannan στον ορό και στο BAL



Hope et al Antimicrob Ag Chemother 2010; 54: 4879-86



Λοιμώξεις από *Aspergillus* spp

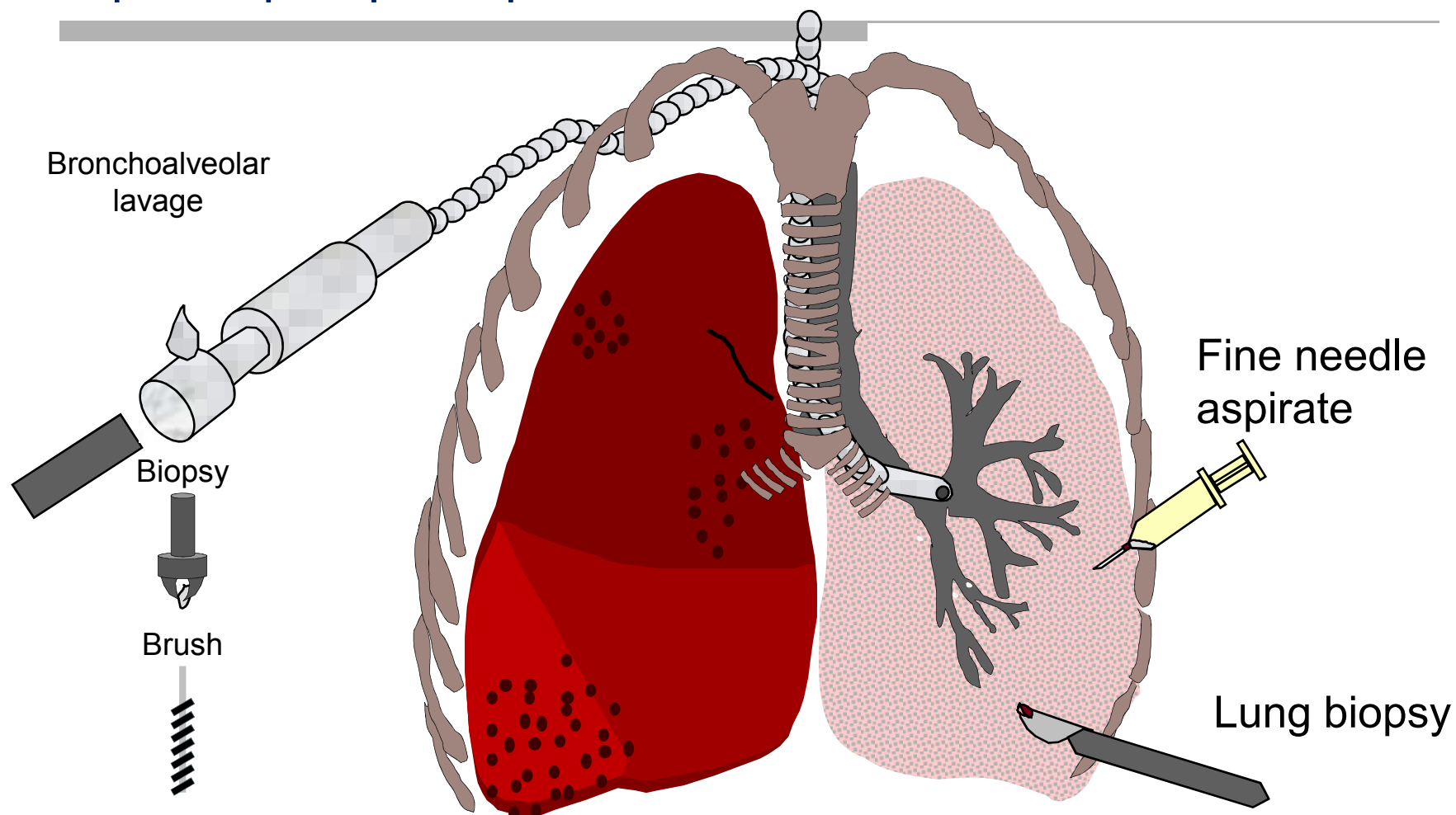
Απεικόνιση

Radiological findings	N (n in proven IPA)
Non-specific infiltrates & consolidation	42 (10)
Nodular lesions	25 (5)
Diffuse reticular or alveolar opacities	12 (1)
Halo sign	2 (1)
Air crescent sign	1
Cavitation	1
Normal	0



Λοιμώξεις από *Aspergillus* spp

Οριστική διάγνωση - ΒΙΟΨΙΑ





Λοιμώξεις από *Aspergillus* spp

Οριστική διάγνωση - Νεκροτομή

Study	Year	Pts	Outcome	<i>Aspergillus</i> isolation	Steroid Treatment	Diagnosis confirmation
Tankanow	1988	1	NS	SP	YES	Autopsy
Wiest	1989	3	NS	SP,PSB,BAL	YES	Autopsy
Palmer	1991	1	NS	BA	YES	Autopsy
Thommi	1991	2	NS	BAL,PSB, LB	YES	Autopsy
Rodriguez	1992	5	NS	SP,LB	YES	Autopsy
Crean	1992	1	NS	PSB	YES	Autopsy
Conesa	1995	1	NS	BAL	YES	CT-scan / Autopsy
Pittet	1996	2	NS	BAL, BA	YES	CT-scan / Autopsy
Rello	1998	8	NS	BAL,PSB, BSP	YES	CT-scan / Autopsy
Dimopoulos	2002	5	NS	BAL, SP	YES	Autopsy
Franquet	2003	9	NS	LB	YES	CT-scan / Autopsy



Λοιμώξεις από *Aspergillus* spp

Θεραπεία - ESCMID/ERS/ECMM guidelines

Targeted therapy of pulmonary disease—first line

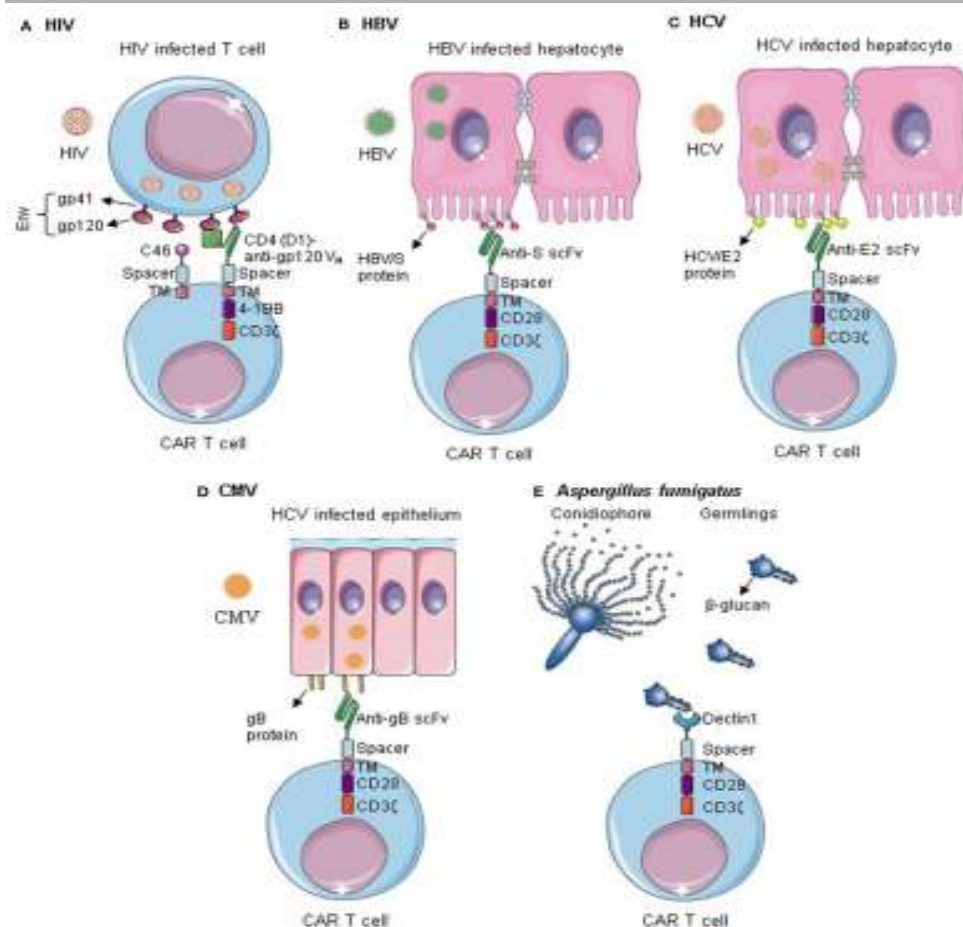
Population	Intention	Intervention	SoR	QoE ¹	QoE ²	QoE ³	Comment
1] Neutropenia (non-allo HSCT recipients)	To increase response and survival rate	Isavuconazole 200 mg IV tid day 1–2, then 200 mg qd oral	A	I	II _t	II _t	D III, if mould active azole prophylaxis fewer adverse effects than voriconazole
2] Allo-HSCT (during neutropenia)		Voriconazole 2× 6 mg/kg IV (oral 400 mg bid) on day 1, then 2–4 mg/kg IV (oral 200–300 mg bid)	A	I	II _t	II _t	
3] Allo-HSCT (w/o neutropenia) or other non-neutropenic patients		L-AmB 3 mg/kg	B	II	II _t	II _t	D III, if prior mould active azole prophylaxis; TDM
		Combination of voriconazole 6/4 mg/kg bid (after 1 week oral possible (300 mg bid)) + anidulafungin 200/100 mg	C	I	II _t	II _t	
		Caspofungin 70 mg qd day 1, followed by 50 mg qd (if body weight <80 kg)	C	II	II	II	No significant difference compared to voriconazole, in GM-positive (subgroup) better survival: TDM
		Itraconazole 200 mg q12 h IV on day 1, then 200 mg/qd	C	III	II _{t,a}	II _{t,a}	
		AmB lipid complex (ABLC) 5 mg/kg	C	III	III	III	D III for start with oral, TDM
		Micafungin 100 mg	C	III	III	III	
		AmB colloidal dispersion (ABCD) 4–6 mg/kg	D	I	II _t	II _t	D III, if mould active azole prophylaxis
		Conventional AmB 1–1.5 mg/kg	D	I	II _t	II _t	
		Other combinations	D	III	III	III	Efficacy unproven
Life-threatening haemoptysis	Bridging until neutrophil recovery	Arterial embolization, emergency surgical intervention	B	III	III	III	

Executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clin Microbiol Infect 2018; 24: e1-e38



Λοιμώξεις από *Aspergillus* spp

Νέες θεραπείες – CAR T cells



Chimeric antigen receptor (CAR) T cells

- Yescarta® (Kite Pharma/Gilead)
- Kymriah® (Novartis)
- Approved by the FDA for the treatment of
 - ❖ certain types of non-Hodgkin lymphoma
 - ❖ B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia

CARs for the treatment of infectious disease:

- invasive aspergillosis



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Διάχυτη νόσος - Disseminated aspergillosis

- **Διάχυτη νόσος (Disseminated aspergillosis)**
 - ✓ Η προσβολή μη ομολόγων οργάνων
- **Η συχνότητα εμφάνισης αυξήθηκε ραγδαία από το 1980**
 - ✓ Αυξημένη χρήση κορτικοστεροειδών
 - ✓ Νέες μέθοδοι μεταμόσχευσης
- **Σχεδόν πάντα προσβάλλεται ο πνεύμων**
 - ✓ πύλη εισόδου των *Aspergillus* spp στα άλλα όργανα ⇒ αιματική ροή
- **Ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς**
 - ✓ Αιματολογικοί ασθενείς
 - ✓ Μεταμόσχευση μυελού
 - ✓ Μεταμόσχευση οργάνων
 - ✓ Χημειοθεραπεία
 - ✓ Μακρά χρήση κορτικοστεροειδών



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Διάχυτη νόσος - Disseminated aspergillosis



- A patient with HIV, admitted in the ICU because of coma and respiratory failure.
- She received empirically Amphotericin B.
- She died 48 hours later.
- Autopsy (no whole body) revealed disseminated Aspergillosis



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Διάχυτη νόσος - Disseminated aspergillosis



- Προσβολή
- Πνεύμονος
 - ΣΣ (σπονδυλίτις)
 - Ενδοφθαλμίτις



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Τραχειοβρογχίτις

Διηθητική τραχειοβρογχίτις από μύκητες

- Σπάνια νόσος - Δύσκολη διάγνωση – Μη ειδικά ευρήματα
- Θνητότητα 20-80%
- Ασθενείς με *Aspergillus tracheobronchitis* και ΟΑΑ
 - χειρότερη έκβαση από αυτούς που δεν εμφανίζουν ΟΑΑ
 - mortality rate 69.2–93.8 vs. 25–32.8%
- **Πρώιμος δείκτης διηθητικής νόσου ή είναι διηθητική νόσος ?**
- Συνυπάρχοντα νοσήματα ⇒ κύριο ρόλο
- Έχουν προταθεί 3 κύριοι τύποι τραχειοβρογχίτιδος
 - Ψευδομεμβρανώδης, αποφρακτική, ελκωτική



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης Τραχειοβρογχίτις

RESEARCH

Open Access



Invasive fungal tracheobronchitis in mechanically ventilated critically ill patients: underlying conditions, diagnosis, and outcomes

Chun-Yu Lin^{1,3†}, Wei-Lun Liu^{4,5,6†}, Che-Chia Chang⁷, Hou-Tai Chang⁸, Han-Chung Hu^{2,3}, Kuo-chin Kao^{2,3},
Ning-Hung Chen^{2,3}, Ying-Jen Chen^{1,3}, Cheng-Ta Yang^{2,3}, Chung-Chi Huang^{2,3*} and George Dimopoulos⁹

Ann. Intensive Care (2017) 7:9

➤ 31 patients with IFT

- *Aspergillus* spp. (61.3%) , Mucorales (25.8%), *Candida* spp. (6.5%).

➤ Mortality : 93.5%.



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης Τραχειοβρογχίτις

Variable	No. of patients (%)
Age, years (mean $\pm$ SD)	64.7 $\pm$ 13.7
Gender, male	24 (77.4)
Current/ex-smoker	15 (48.4)
Underlying disease	30 (96.8)
DM	18 (58.1)
Chronic lung disease	12 (38.7)
COPD/asthma	8 (25.8)
Old TB	2 (6.5)
Bronchiectasis	2 (6.5)
Solid organ cancer	4 (12.9)
Hematologic disease	4 (12.9)
Liver cirrhosis	3 (9.7)
Systemic steroids before diagnosis	17 (54.8)
Duration of steroids before ICU admission, day, median (IQR)	49 (14–90)
Daily dosage of steroids, mg, median (IQR)	50 (29–71)
Inhaled corticosteroids before diagnosis	3 (9.7)
H1N1 infection before diagnosis	3 (9.7)

RESEARCH

Open Access

Invasive fungal tracheobronchitis in mechanically ventilated critically ill patients: underlying conditions, diagnosis, and outcomes

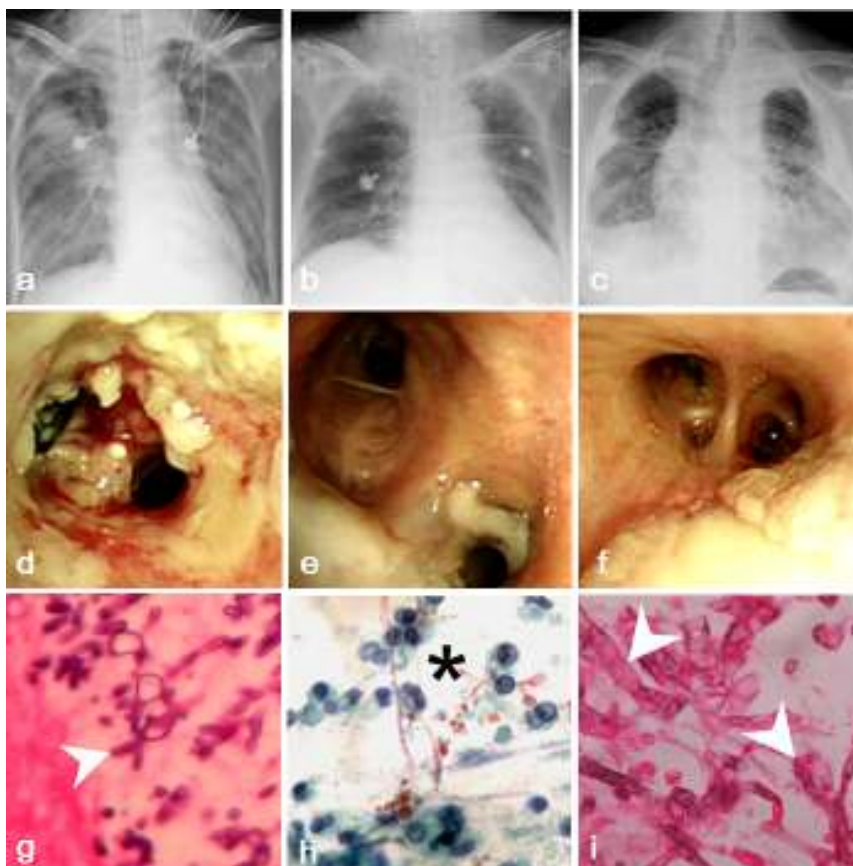
Chun-Yu Lin^{1,3†}, Wei-Lun Liu^{4,5,6†}, Che-Chia Chang⁷, Hou-Tai Chang⁸, Han-Chung Hu^{2,3}, Kuo-chin Kao^{2,3}, Ning-Hung Chen^{2,3}, Ying-Jen Chen^{1,3}, Cheng-Ta Yang^{2,3}, Chung-Chi Huang^{3,3*} and George Dimopoulos⁹

Ann. Intensive Care (2017) 7:9



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Τραχειοβρογχίτις



CxR

- a. *Aspergillus* tracheobronchitis
- b. *Candida* tracheobronchitis
- c. *Mucorales* tracheobronchitis

Bronchoscopic view

- d. *Aspergillus* tracheobronchitis
- e. *Candida* tracheobronchitis
- f. *Mucorales* tracheobronchitis

Biopsy

- g. septate fungal hyphae branching at a 45 angle : ***Aspergillus* spp.**
- h. yeast cells and pseudohyphae : ***Candida***
- i. broad, thin-walled, non-septate hyphae,

RESEARCH

Invasive fungal tracheobronchitis in mechanically ventilated critically ill patients: underlying conditions, diagnosis, and outcomes

Chun-Yu Lin^{1,2†}, Wei-Lun Liu^{4,5,6†}, Che-Chia Chang⁷, Hou-Tai Chang⁸, Han-Chung Hu^{2,3}, Kuo-chin Kao^{2,3}, Ning-Hung Chen^{2,3}, Ying-Jen Chen^{1,3}, Cheng-Ta Yang^{2,3}, Chung-Chi Huang^{2,3*} and George Dimopoulos⁹

Open Access



Ann. Intensive Care (2017) 7:9



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Influenza – associated Aspergillosis

1ⁿ hypothesis

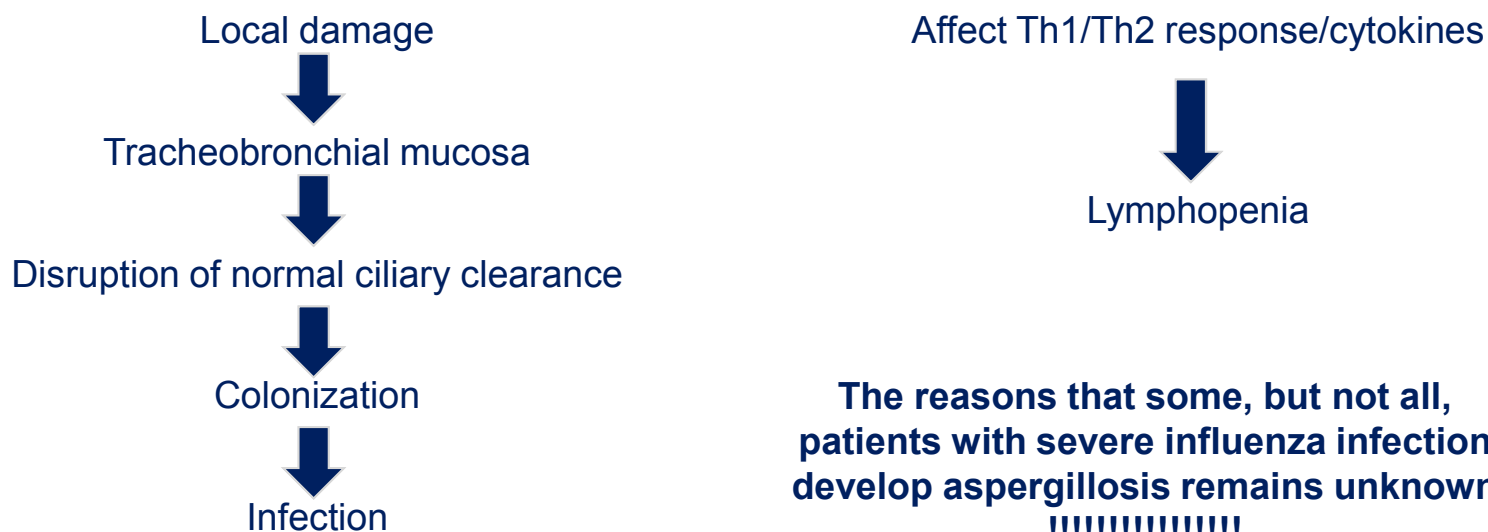
Severe damage of epithelial membrane because of the viral infection leading to fungal invasion.

Pathogenesis

Local and systemic effects

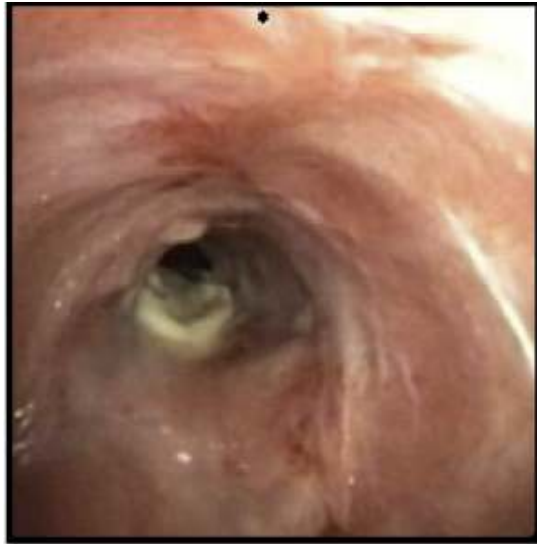
2nd hypothesis

Increased use of corticosteroids

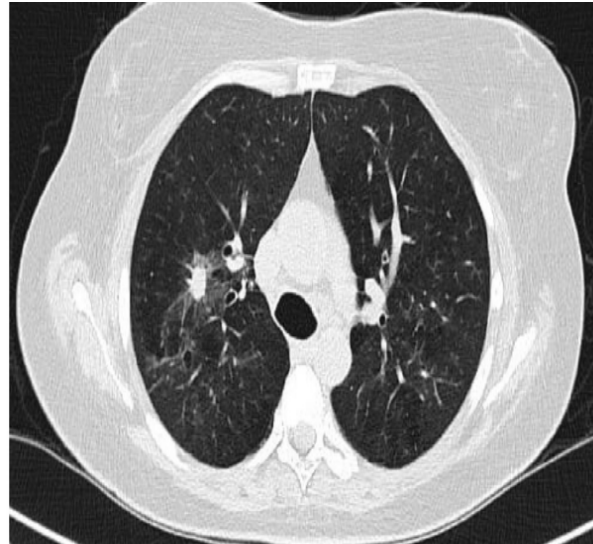


Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Influenza – associated Aspergillosis



Tracheobronchitis
with obstruction



Tracheal stenosis



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Aspergillosis γαστρεντερικού

- Βιβλιογραφία : 35 περιπτώσεις
- Δεύτερη πιο κοινή θέση λοίμωξης μετά από πνεύμονες
- Παράγοντες κινδύνου
 - ΟΜΛ, ΧΜΛ
 - Λέμφωμα
 - Πολλαπλούν μυέλωμα
 - Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο
 - Μη αιματολογικές νόσοι (καρκίνος μαστού, γάγγραινα Fournier, ελκώδης κολίτις, διαβητική κετοξέωση)
 - Κατά τη διάρκεια της διάγνωσης
 - ✓ Ουδετεροπενία
 - ✓ Θεραπεία με κορτικοστεροειδή



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

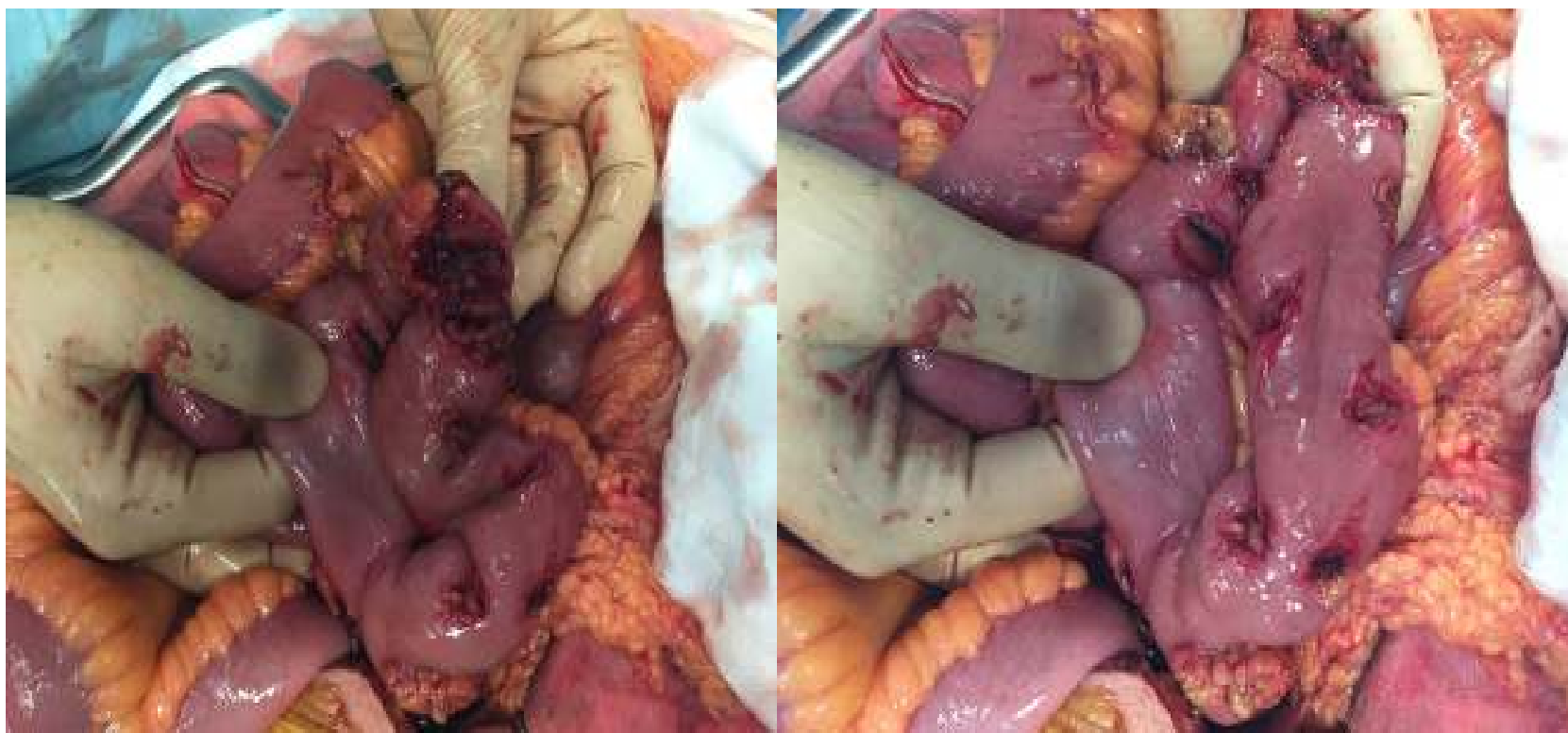
Aspergillosis γαστρεντερικού- Παθογένεση

- **Διήθηση μεσεντερίου αρτηρίας** $\Rightarrow$ **θρόμβωση** $\Rightarrow$ **ισχαιμία ιστού**
 - Μη ειδική κλινική εικόνα
 - Απεικόνιση $\Rightarrow$ διάταση εντέρου, λέπτυνση τοιχώματος, συνήθως μη ειδικά ευρήματα
- **Θεραπεία**
 - Βορικοναζόλη, εναλλακτικά Αμφοτερικίνη Β, εχινοκανδίνες (?)
 - Χειρουργική αντιμετώπιση
- **Εκβαση**
 - Πτωχή



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Aspergillosis γαστρεντερικού



Multiple small bowel perforation revealed during emergency laparotomy



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Aspergillosis μετά από χειρουργικές επεμβάσεις

- ΚΡΧ επεμβάσεις
- Οφθαλμολογικές επεμβάσεις – οδοντιατρικές επεμβάσεις
- Λοιμώξεις μαλακών μορίων
- Λοιμώξεις βρόγχων
- **Μεσοθωρακίτις**
- **Προσβολή υπεζωκότος**
- Ορθοπαιδικές επεμβάσεις (οστεομυελίτιδα)
- Προσθετικές βαλβίδες
- Χειρουργείο μαστού
- N/X επεμβάσεις

Πιο σπάνιες μορφές

- ❖ **Πηγή** ⇒ αερογενής διασπορά κατά τη διάρκεια της επέμβασης
- ❖ **Πρόληψη** ⇒ συντήρηση συστήματος αερισμού στη χειρουργική αίθουσα



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Μεσοθωρακίτις

CDC ορισμός

- Θετικό δείγμα για *Aspergillus* από μεσοθωράκιο **σύν ένα από**
 1. πυρετός $>38^{\circ}\text{C}$
 2. θωρακικό άλγος ή αστάθεια στέρνου με πυώδη συλλογή στο μεσοθωράκιο ή
 3. θετικές Κ/α (χειρουργικά ληφθείσες) από τραύμα μεσοθωρακίου ή
 4. θετικές Κ/α αίματος
-

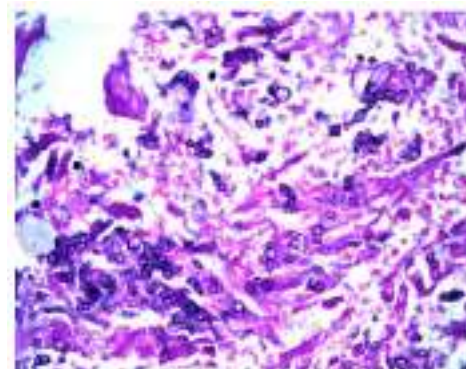


Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

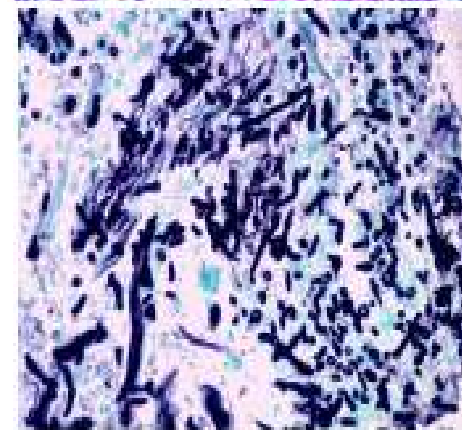
Μεσοθωρακίτις

Aspergillus mediastinitis mainly affects patients after cardiosurgery operations with predisposing factors, and it is unusual in immunocompetent patients.

The identification of the *Aspergillus* spp. source is often difficult, and there are no guidelines for the administration of pre-emptive therapy in this population.



Fragment of lung tissue with an increased number of hyphae obtained on autopsy (PAS stain $\times 100$).

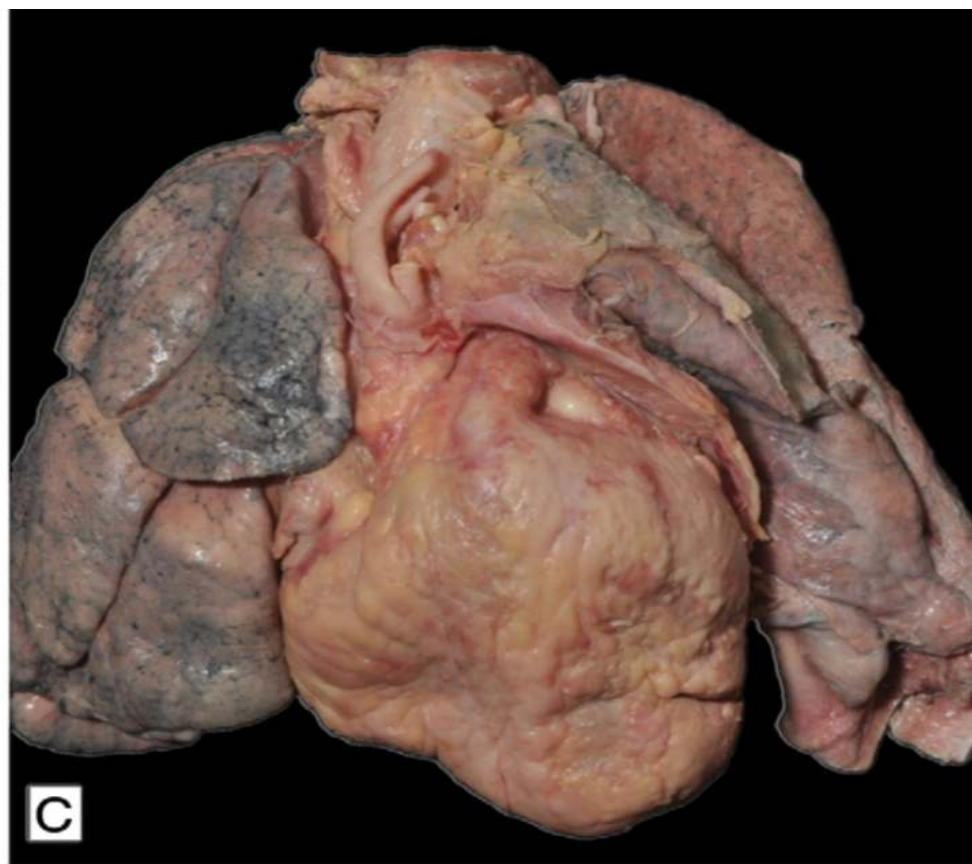
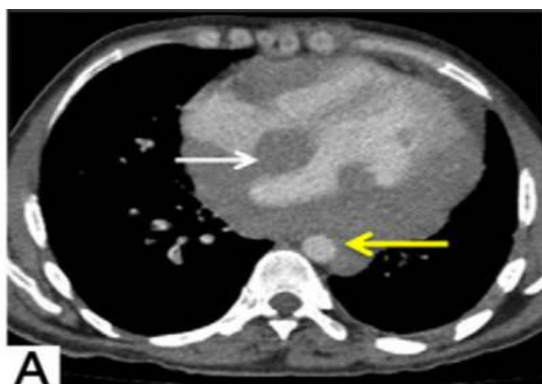


Fragment of myocardium with hyphae obtained on autopsy (Grocott stain $\times 100$).

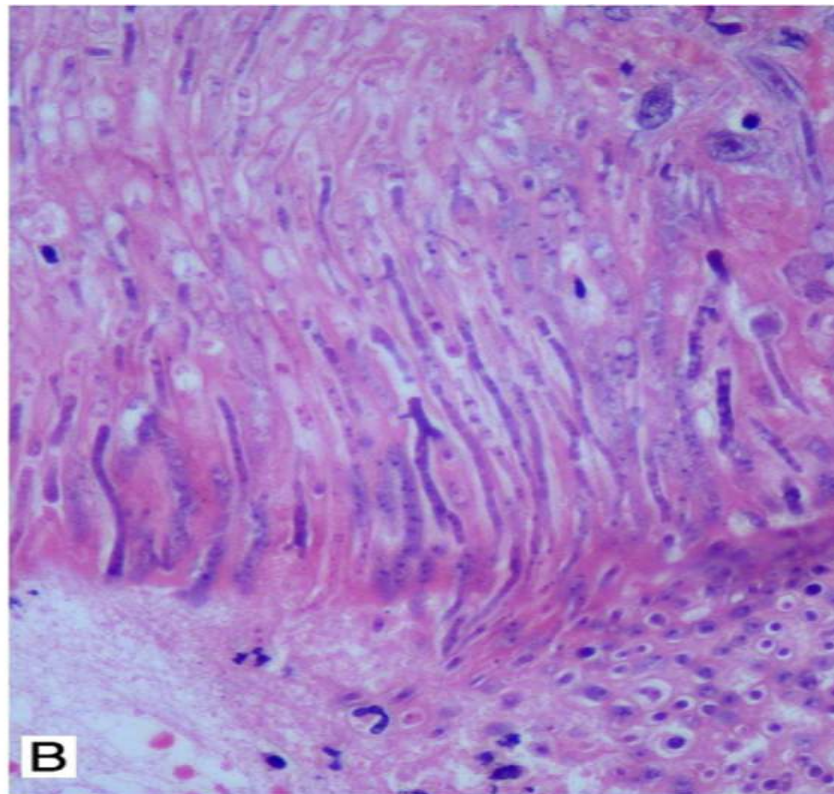
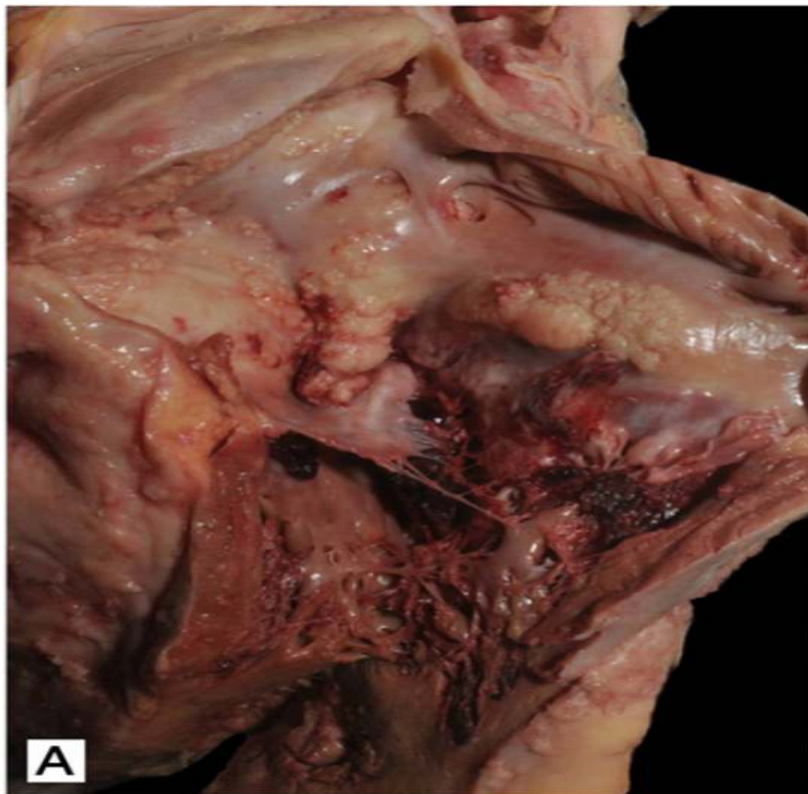


Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Μεσοθωρακίτις



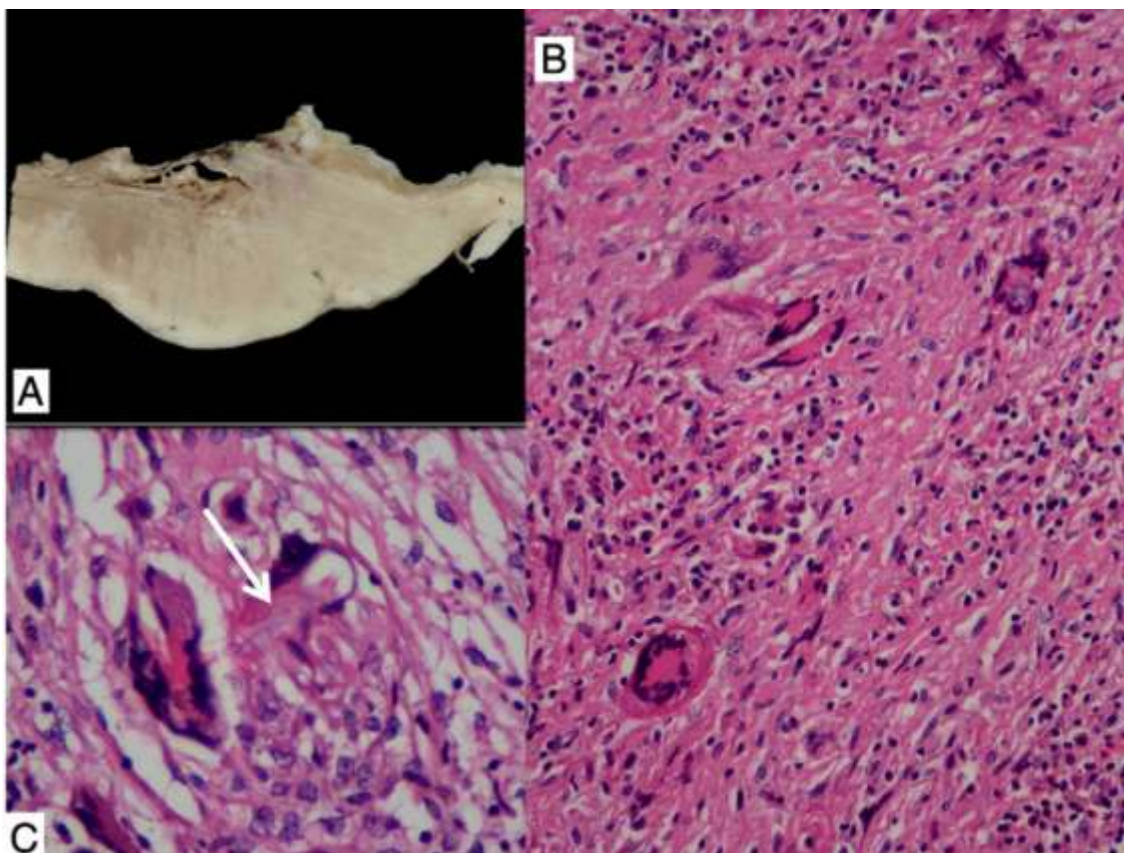
Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης Μεσοθωρακίτις





Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Μεσοθωρακίτις



A. Διατοιχωματική προσβολή

B. Μάζα μεσοθωρακίου
όπου φαίνεται
κοκκιωματώδης φλεγμονή,
γίγαντοκύτταρα και
ίνωση.

C. Γίγαντοκύτταρα με υφές



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

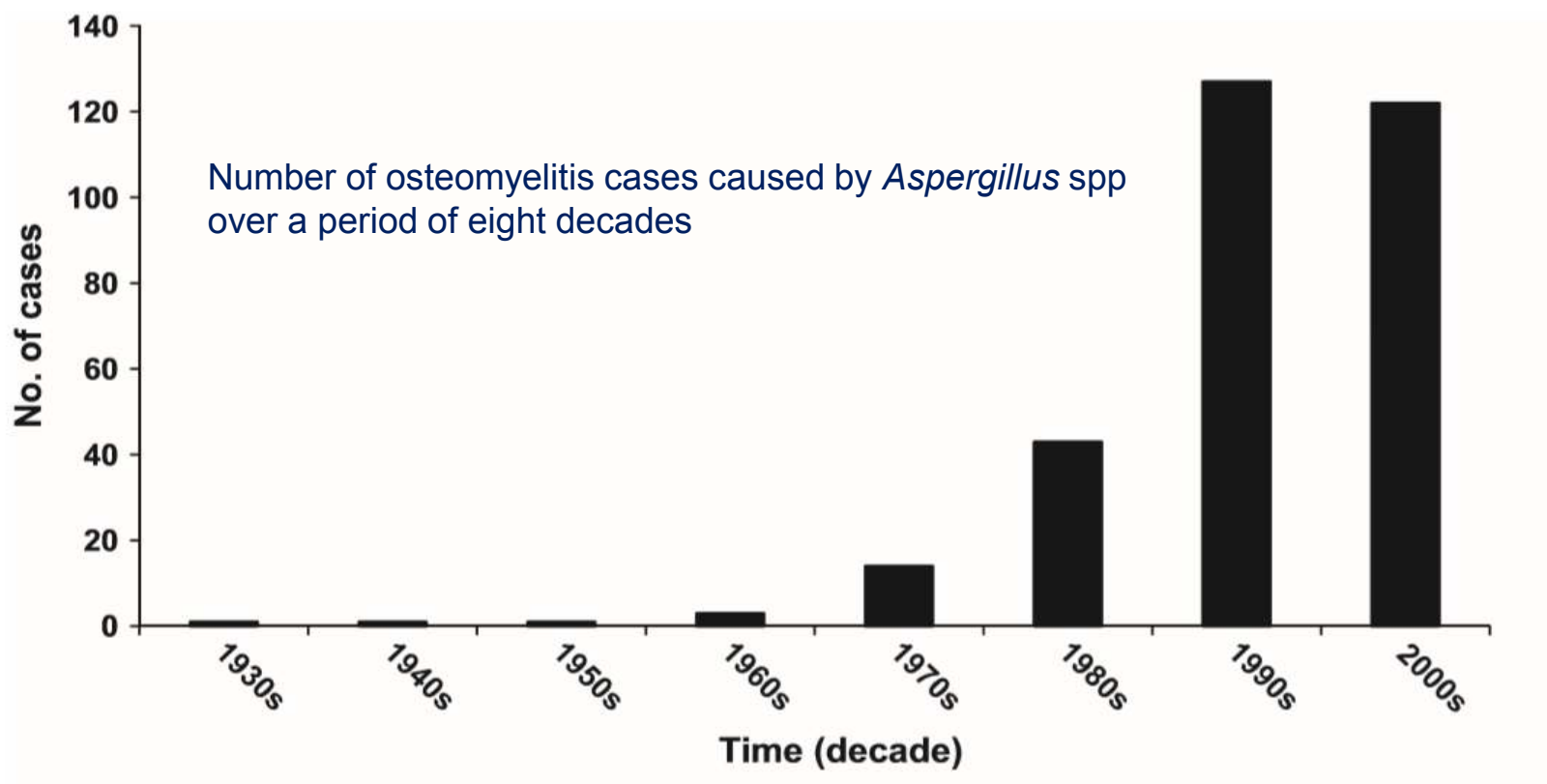
Οστεομυελίτις και Aspergillois

- *Aspergillus* οστεομυελίτις → σπάνια λοίμωξη
- Θνητότης → 25%
- Λοίμωξη οστού → εάν οφείλεται σε εξωτερική βλάβη (π.χ. χειρουργείο) εμφανίζει καλύτερη έκβαση απότι εάν οφείλεται σε άλλες αιτίες (ανοσοκαταστολή κλπ)
- Αμυνα ξενιστή → σημαντικός ο ρόλος της
- Amphotericin + flucytosine → σοβαρές λοιμώξεις
- Itraconazole → σε σταθερούς ασθενείς



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

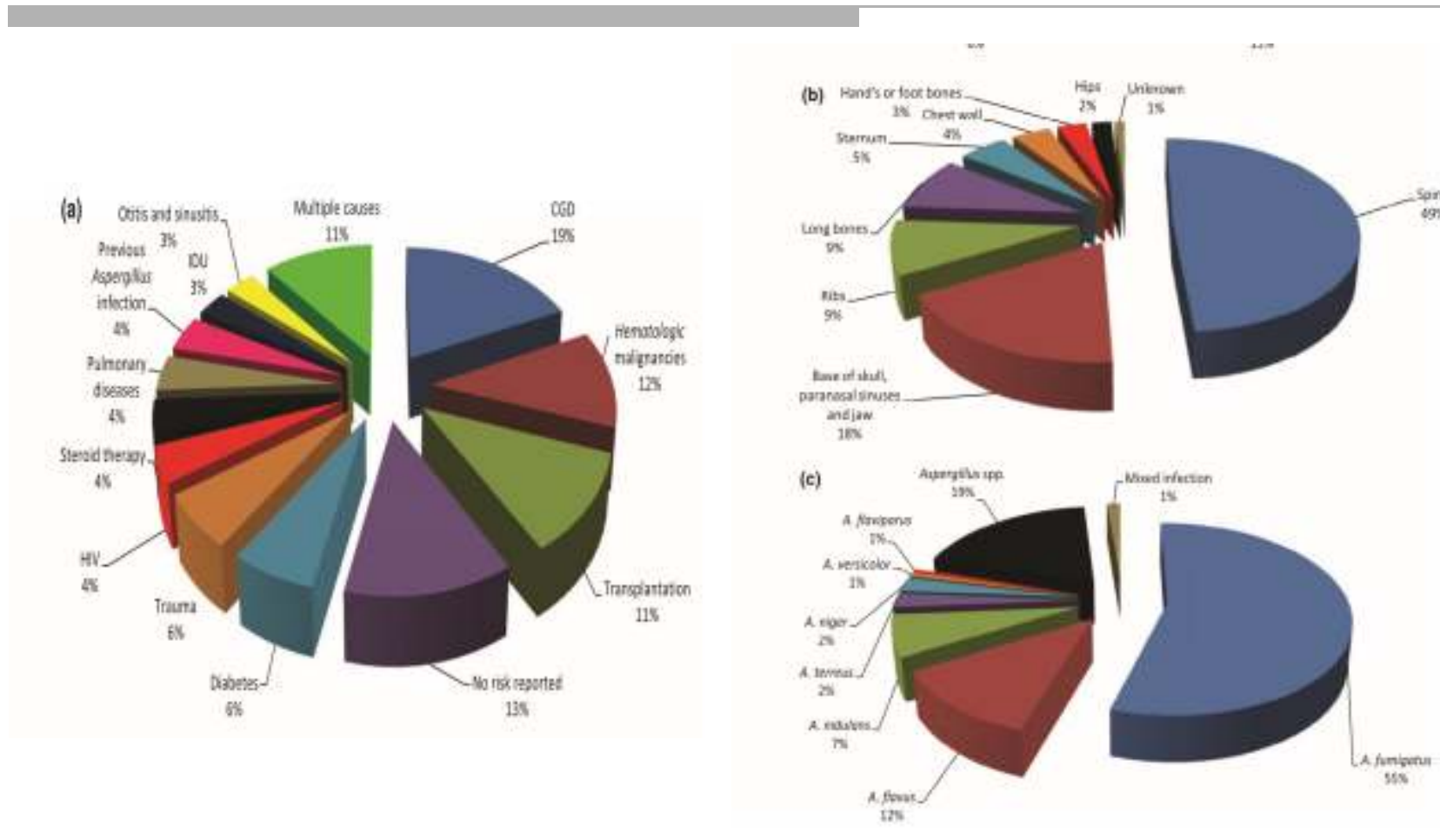
Οστεομυελίτις και Aspergillosis





Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

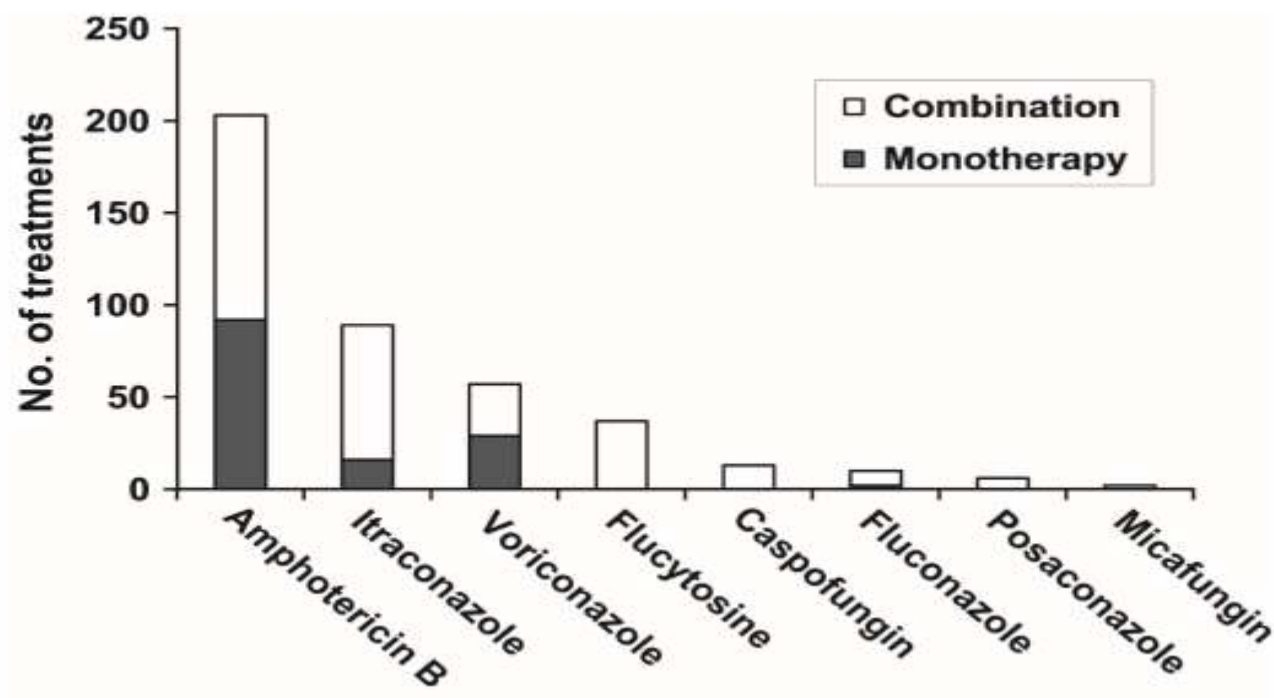
Οστεομυελίτις και Aspergillosis





Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Οστεομυελίτις και Aspergillois





Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Οστεομυελίτις και Aspergillosis

Antifungal Treatment Alone (N=44)					Antifungal Treatment + Surgery (N=121)*				
	CR (%)	PR (%)	R (%)	D (%)		CR (%)	PR (%)	R (%)	D (%)
Overall Response	52 ^a	27	30 ^b	30	Overall Response	57 ^a	30	8 ^b	20
Monotherapy (N=20)	40	35	15	45	Monotherapy (N=76)	59	28	8	22
Amphotericin B (N=16)	38	31	13	56 ^c	Amphotericin-B (N=50)	64	20	10	26 ^d
Itraconazole (N=1)	100	0	0	0	Itraconazole (N=14)	57	43	0	14
Voriconazole (N=2)	0	100	50	0	Voriconazole (N=10)	50	30	10	20
Others (N=1)	100	0	0	0	Others (N=2)	0	100	0	0
Combination Antifungal Therapy (N=24)	63	21	4	17 ^e	Combination Antifungal Therapy (N=45)	58	31	9	20 ^f



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Endomyocardial / Pericardial Aspergillosis

Patient	Age	Sex	Admission Diagnosis	APACHE II	Death	Involved organs
1	65	F	Respiratory failure	34	Yes	Lung, abdomen, kidney, endocardium
2	61	M	Spontaneous bacterial peritonitis	27	Yes	Lung, abdomen, liver, spleen, kidney, pancreas, endocardium
3	52	M	Bilateral Pneumonia post renal transplantation	17	No	Lung, endocardium
4	62	F	MRSA pneumonia, <i>Klebsiella</i> spp species	37	Yes	Lung, endocardium
5	74	F	Stevens Johnson syndrome, Respiratory failure	26	Yes	Lung, endocardium
6	70	F	Bilateral pneumonia	30	Yes	Lung, endocardium
7	4	M	Liver transplant	8	Yes	Lung, brain, pericardium
8	79	M	Bilateral pneumonia-Septic shock	32	Yes	Lung, abdomen, liver, kidney, endocardium, pericardium

F=Female, M=Male



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Endomyocardial / Pericardial Aspergillosis

Παθογένεση

1. **Άμεση διήθηση από μύκητες**
 - a. πνεύμονες → αρ. κόλπος μέσω πνευμονικών φλεβών
2. **Από διηθημένο ενδοκάρδιο**
 - a. Μύκητες εισέρχονται στη κυκλοφορία
 - b. Μυκηταιμία, εμβολικά επεισόδια
 - c. Αιματογενής διασπορά
 - d. Διήθηση ενδομυοκαρδίου
3. **Μυκητιακά έμβολα από πνευμονική κυκλοφορία ή απευθείας από διηθημένο μυοκάρδιο διηθούν το περικάρδιο**



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Λοιμώξεις ΚΝΣ - Παθογένεση

Παθογένεση

Ανοσοκαταστολή

- Αιματογενής διασπορά από πνεύμονες
- Απευθείας επέκταση από λοιμώξεις ωτός, παραρρινίων, μαστοειδούς
- Απευθείας διείσδυση του μύκητα στο ΚΝΣ σε ΚΕΚ, Ν/Χ επεμβάσεις

Εσωτερικός μηχανισμός με τον οποίο *Aspergillus* spp διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (ΑΕΦ)

- Mycotoxins (aflatoxins, gliotoxins)
- ↓ φαγοκύτωση, οψωνοποίηση κονιδίων
- Mycotoxins → μεταβάλλουν ακεραιότητα ΑΕΦ
- Προκαλούν βλάβη σε νευρώνες, αστροκύτταρα και μικρογλοία

Cerebral aspergillosis in adult critically ill patients: a descriptive report of 10 patients from the AspICU cohort



Herbert Spapen^{a,*}, Jerrold Spapen^b, Fabio S. Taccone^c, Wouter Meersseman^d, Jordi Rello^e, George Dimopoulos^f, Pierre-Emmanuel Charles^g, Ratna Rao^h, Marcos Pérez^e, Claude Martinⁱ, Dirk Vogelaers^j, Stijn I. Blot^k, the AspICU Study Investigators

AspICU data base, 8 χώρες, 26 ΜΕΘ 563 ασθενείς
10 ασθενείς με Aspergillosis εγκεφάλου

Patient	Age (years)	Race	Sex	Primary diagnosis	APACHE II score	Underlying condition	Corticoid pre-treatment
1	44	C	M	Liver transplant	22		Yes
2	69	C	F	Wegener's disease, renal failure	25		No
3	51	A	F	Liver failure, ARDS	29	Alcohol abuse	Yes
4	44	C	M	Pneumonia, ARDS	30		Yes
5	49	C	F	Astrocytoma, brain oedema	14	COPD	Yes
6	64	C	F	Pneumonia, ARDS	26	COPD, diabetes	Yes
7	48	C	M	Liver transplant	18	HIV+, diabetes	No
8	68	C	F	Renal transplant, pneumonia, ARDS	18	Diabetes	Yes
9	39	C	F	Endocarditis	34		No
10	73	C	M	Cerebral lymphoma, encephalopathy	20	Diabetes	No

C, Caucasian; A, Asian; M, male; F, female; ARDS, acute respiratory distress syndrome; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HIV+, human immunodeficiency virus seropositive.

Cerebral aspergillosis in adult critically ill patients: a descriptive report of 10 patients from the AspICU cohort



Herbert Spapen^{a,*}, Jerrold Spapen^b, Fabio S. Taccone^c, Wouter Meersseman^d, Jordi Rello^e, George Dimopoulos^f, Pierre-Emmanuel Charles^g, Ratna Rao^h, Marcos Pérez^e, Claude Martinⁱ, Dirk Vogelaers^j, Stijn I. Blot^k, the AspICU Study Investigators

Mycological and radiographic findings

Mycological and radiographic findings.

Patient	Respiratory tract			Brain		Other cultures	Radiographic imaging		
	Serum/BAL galactomannan ^a	Microscopy or culture on ETA or BAL fluid	Biopsy (B) or autopsy (A)	Biopsy	Autopsy		Chest radiography	Chest CT	Brain CT
1	+/ND	–		+			NSI	NSI	ML
2	ND/ND	+			+		Cavitation	Cavitation	ML
3	–/ND	+	+	+			NSI	Cavitation	SL
4	–/ND	+		+			NSI	Nodule	SL
5	+/ND	+	+		+		NSI	NSI	ML
6	–/ND	+			+		NSI	Nodule	ML
7	+/+	+				+	NSI	NSI	–
8	+/ND	+			+	+	Nodule	Nodule	ML
9	ND/ND	+	+		+		NSI	NSI	ML
10	ND/ND	+			+		NSI	Air-crescent sign	ML

ND, not done; BAL, bronchoalveolar lavage; ETA, endotracheal aspirate; CSF, cerebrospinal fluid; CT, computed tomography; NSI, non-specific infiltrates; ML, multiple lesions; SL, solitary lesion.

^a Cut-off optical density galactomannan index >0.5 was considered positive.

Cerebral aspergillosis in adult critically ill patients: a descriptive report of 10 patients from the AspICU cohort



Herbert Spapen^{a,*}, Jerrold Spapen^b, Fabio S. Taccone^c, Wouter Meersseman^d, Jordi Rello^e, George Dimopoulos^f, Pierre-Emmanuel Charles^g, Ratna Rao^h, Marcos Pérez^e, Claude Martinⁱ, Dirk Vogelaers^j, Stijn I. Blot^k, the AspICU Study Investigators

Type and duration of antifungal therapy and outcome.

Patient	First-line therapy	Second-line therapy	Length of antifungal therapy (days)	Outcome
1	Voriconazole	–	3	Died
2	LF-AMB	Voriconazole + AmBD	13	Died
3	Caspofungin	Voriconazole	136	Survived
4	AmBD	–	10	Died
5	Therapy withheld	–	–	Died
6	Voriconazole	–	4	Died
7	Voriconazole	AmBD	9	Died
8	Voriconazole	LF-AmB	5	Died
9	AmBD	–	1	Died
10	Voriconazole	Caspofungin	58	Died

LF-AmB, lipid formulation of amphotericin B; AmBD, amphotericin B deoxycholate.

Cerebral aspergillosis in adult critically ill patients: a descriptive report of 10 patients from the AspICU cohort



Herbert Spapen^{a,*}, Jerrold Spapen^b, Fabio S. Taccone^c, Wouter Meersseman^d,
Jordi Rello^e, George Dimopoulos^f, Pierre-Emmanuel Charles^g, Ratna Rao^h, Marcos Pérez^e,
Claude Martinⁱ, Dirk Vogelaers^j, Stijn I. Blot^k, the AspICU Study Investigators

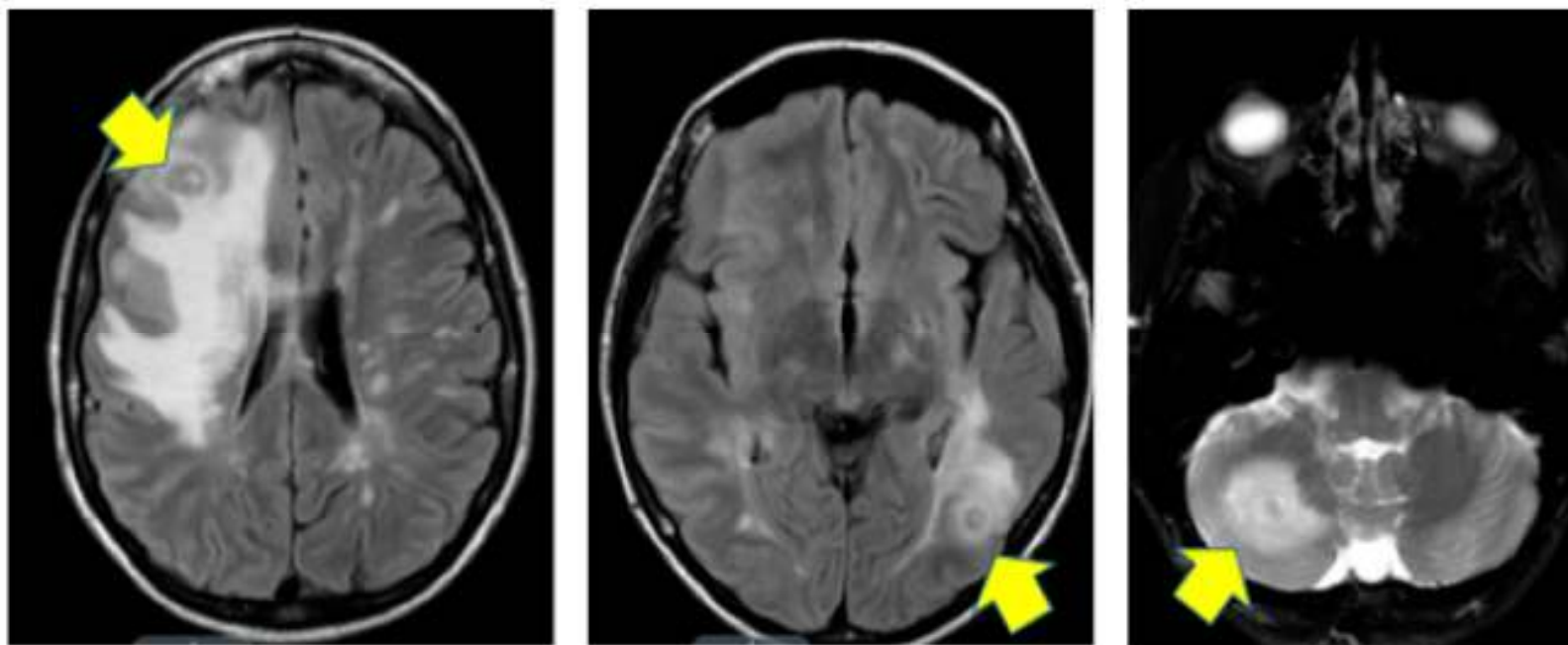


Πολλαπλές υπόπυκνες
μεγαλοοζώδεις σκιάσεις
με έντονο οίδημα



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Μια άλλη κλινική περίπτωση



Ασθενής 30 ετών - Θήλυ

- Μεταμόσχευση ήπατος
- Διάγνωση 45 ημέρες από μεταμόσχευση – Βιοψία
- Θάνατος



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Διείσδυση αντιμυκητιακών στο ΚΝΣ

Antifungal Agent	Molecular Mass	Protein Binding	CSF Concentration *	Comment
Voriconazole	349 Daltons	58%	~50%	Small moderately lipophilic molecule
Posaconazole	708 Daltons	>98%	Very low to undetectable	Largest lipophilic compound, limited data
Itraconazole	705 Daltons	99.8%	<10%	Lipophilic compound
Isavuconazole	437 Daltons	>99%	Low	Water soluble. High concentration in eyes and brain
Amphotericin B and lipid formulations	924 Daltons	90%	Poor in adults; 40–90% in neonates Limited data with lipid formulations	Large molecule with a hydrophilic polyhydroxyl chain and a lipophilic polyene hydrocarbon chain, poorly soluble in water
Echinocandins	1140–1292 Daltons	97–99%	Negligible	Brain tissue concentration may increase with dose escalation and prolonged exposure



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Διαφορική διάγνωση Aspergillosis από Mucormycosis

Comparison of Clinical Manifestation, Diagnosis, and Outcomes of Invasive Pulmonary Aspergillosis and Pulmonary Mucormycosis

Chun-Yu Lin ^{1,2,3}, I-Ting Wang ⁴, Che-Chia Chang ⁵, Wei-Chun Lee ⁵, Wei-Lun Liu ^{6,7} ,
Yu-Chen Huang ^{2,3}, Ko-Wei Chang ^{2,3} , Hung-Yu Huang ^{1,2,3}, Hsuan-Ling Hsiao ⁸,
Kuo-Chin Kao ^{2,3} , Chung-Chi Huang ^{2,3,*} and George Dimopoulos ⁹



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Διαφορική διάγνωση Aspergillosis από Mucormycosis

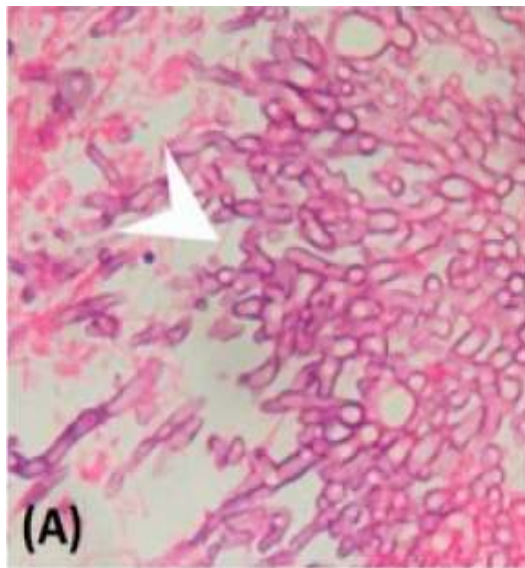
Πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης

- Proven and probable IPA and PM (January 2004 to December 2017)
 - **46 IPA (33 proven and 13 probable) and 19 PM (18 proven and one probable)**
- Prior influenza infection $\Rightarrow$ predisposing factor for IPA
- Abscess formation in CT scan $\Rightarrow$ with PM
- Culture rate (+) for PM $\Rightarrow$ lower than that for IPA
 - **GMs (serum and BAL) $\Rightarrow$ higher in IPA than in PM**
- Overall mortality $\Rightarrow$ 65% similar among IPA and PM groups
- Independent risk factors correlated to mortality in IPA
 - Systemic steroid exposure
 - High APACHE II
- No predictor for mortality in PM patients.

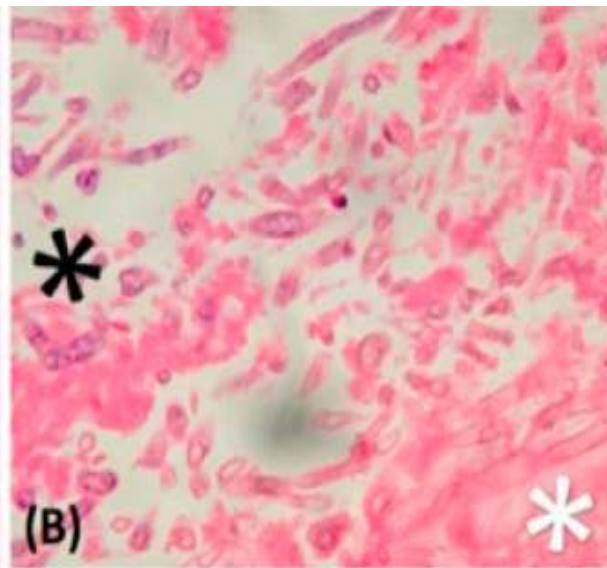


Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

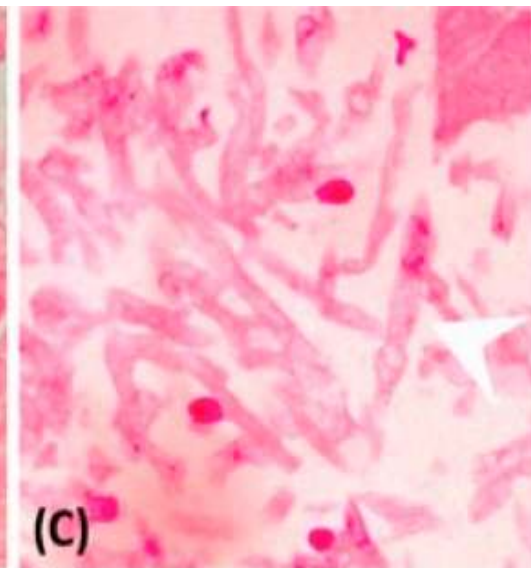
Διαφορική διάγνωση Aspergillosis από Mucormycosis



Septate fungal hyphae branching at a 45 angle (arrowhead) which is characteristic of *Aspergillus* spp. (magnification: 400X);



Broad-based, aseptate hyphae, which are characteristic of Mucormycete (white star), and the other septate fungal hyphae are *Aspergillus* spp. (black star) (magnification: 400X)

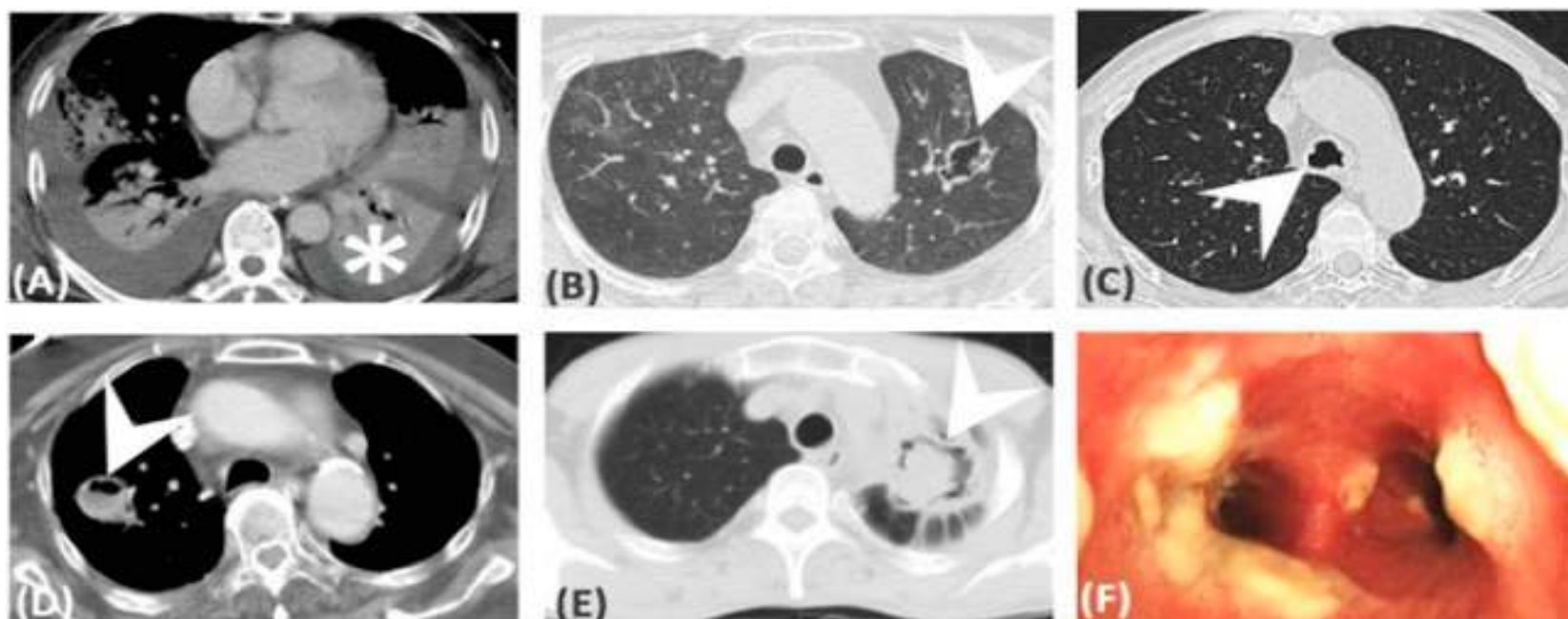


Mucormycete characterized with broad-based, aseptate hyphae (arrowhead) (magnification: 400X)



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Διαφορική διάγνωση Aspergillosis από Mucormycosis



(**A**) Consolidation, (**B**) cavitation, (**D**) abscess formation, (**E**) ball in hole, (**C,F**) airway involvement only.

Global guideline for the diagnosis and management of Rare Mold Infections: An initiative of the ECMM in cooperation with ESCMID/EFISG and MSG ERC

Authors

Martin Hoenigl (FECMM)^{1, 2, 3, 75, 76, 77}, Jon Salmanton-Garcia^{4, 5, 76}, Thomas J. Walsh (FECMM)^{6, 77},
Marcio Nucci (FECMM)⁷, Chin Fen-Neoh (FECMM), Jeffrey D. Jenks^{1, 3}, Michaela Lackner
(FECMM)^{8, 76}, Rosanne Sprute^{4, 5, 76}, Matteo Bassetti, Fabianne Carlesse (FECMM), Tomas Freiburger
(FECMM), Philipp Koehler (FECMM)^{4, 5, 9, 76}, Thomas Lehrnbecher, Anil Kumar (FECMM), Juergen
Prattes (FECMM)^{1, 76}, Malcolm Richardson (FECMM)^{10, 76, 77}, Sanjay Revankar, Monica Slavin^{11, 12, 77},
Taj-Aldeen Saad, Jannik STEMLER^{4, 5, 9, 76}, Birgit Spiess, Adilia Warris (FECMM), Patrick Woo
(FECMM), Jo-Anne Young (FECMM), Kerstin Albus^{4, 5, 76}, Abdullah Al-Hatmi (FECMM), Dorothee
Arenz, Valentina Aris-Arsenjevic (FECMM), Terrence Rohan Chinniah, Anuradha Chowdhary
(FECMM), Sybren DeHoog (FECMM), George Dimopoulos (FECMM), Rafael Duarte, Petr Hamal
(FECMM), Jacques F. Meis (FECMM)^{13, 76, 77}, Sayoki Mfinanga, Flavio Queiroz-Telles (FECMM),
Thomas Patterson, Thomas Rogers (FECMM), Coleman Rotstein (FECMM), Retno Wahyuningsih,
Danila Seidel^{4, 5, 76}, Oliver A. Cornely (FECMM)^{4, 5, 9, 14, 75, 76, 77}



Ιδιαίτερες κλινικές μορφές Ασπεργίλλωσης

Συμπεράσματα

- **Σπάνιες λοιμώξεις από *Aspergillus* → αυξημένη επίπτωση**
 - αυξημένη χρήση κορτικοστεροειδών (διάρκεια και δόση)
 - αύξηση μεταμοσχεύσεων (συμπαγή και μη συμπαγή όργανα)
 - αύξηση αριθμού ασθενών με κακοήθεια
 - **Διάγνωση → δύσκολη (μη ειδικά ευρήματα)**
 - **Θεραπεία**
 - δεν υπάρχουν οδηγίες
 - Ισαβουκοναζόλη, βορικοναζόλη και αμφοτερικίνη B
 - **Εκβαση → κακή (θνητότητα > 85%)**
-