

Kronik Pulmoner Aspergilloz: Yeterince Tanıyor muyuz?

Uzm. Dr. Asiye YİR

Bahçelievler Memorial Hastanesi

Kronik Pulmoner Aspergilloz

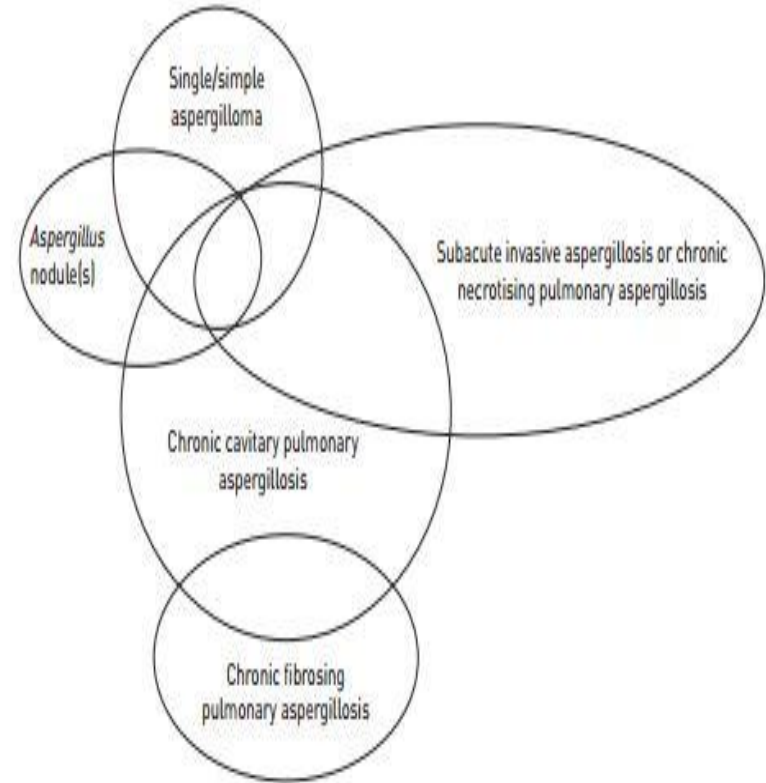
- Kronik Pulmoner Aspergilloz(KPA) Dünya'da yaklaşık 3 milyon insanı etkilemekte
- Değişken formları, ileri düzey solunum problemleri ile beraber olması, tedavi seçeneklerinin kısıtlılığı nedeniyle hasta ve hekim için zor bir hastalıktır
- Fungus topu/aspergilloma gördüğümüzde tanıda geç dönemdir
- Tedavi edilmez ise 5 yılda mortalite ortalama %20-50

Kronik Pulmoner Aspergilloz

- Aspergilloma
- Aspergillus nodülü (AN)
- Kronik kaviter pulmoner aspergilloz (KKPA)
- Kronik fibroze pulmoner aspergilloz (KFPA)
- Subakut pulmoner aspergilloz (SPA)

Kronik Pulmoner Aspergilloz

- En sık görülen KPA
➡ KKPA
- Tedavi edilmez ise
KKPA ➡ KFPA
- Aspergilloma ve
AN daha az sıklıkla
görülür



Aspergilloma

- Belirgin olmayan klinik, sistemik ve serolojik bulgular
- İmmunkompetan
- Görüntülemelerde parankimal, pulmoner boşluklarda ve sekel atelektazik saha içinde izlenen tek fungal top
- 3 aylık izlem içinde değişmeyen



Aspergilloma



- Avrupa ve Asya'dan yayınlanan tüm serilerde kaviter lezyona sebep olan altta yatan hastalık tüberküloz olarak belirtilmektedir
- Tüberküloz kavitesinde ilk yıl içinde %10
- Üç yıl sonra %17 aspergilloma gelişebilir

Aspergilloma

- Semptomlar insidental olarak saptanan durumdan, hayatı tehdit eden hemoptizilere kadar çok çeşitlidir.
- Bazen altta yatan pulmoner hastalığa bağlı olduğu için aspergillomayı düşündürmeyebilir.
- Ancak en sık karşılaşılan semptom %50-80 oranında hemoptizidir .
- %10-15 oranında tekrarlayan atak veya hayatı tehdit eden düzeylere kadar ulaşabilir

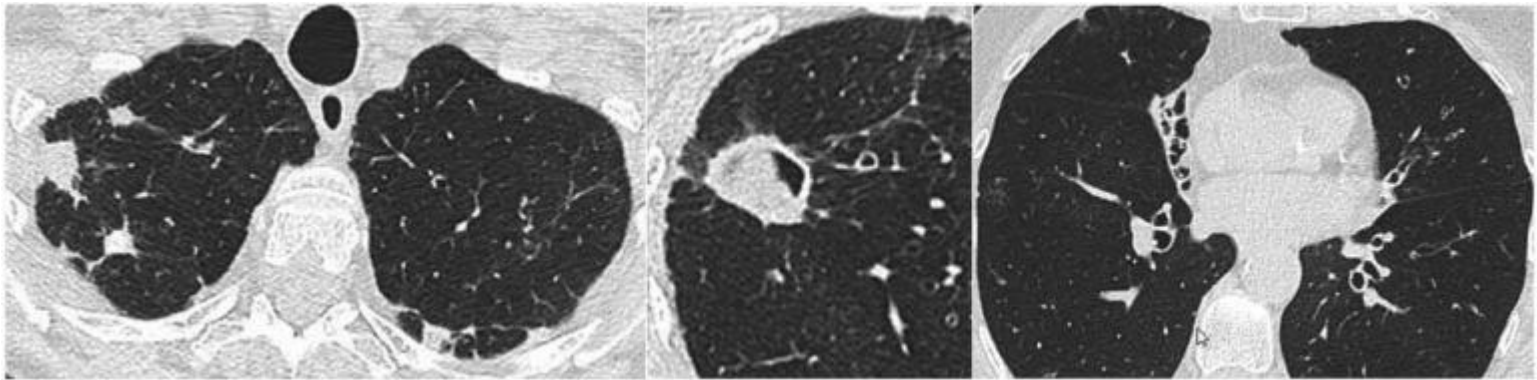


Aspergillus Nodül

- En az sıklıkta görülen form
- İmmunokompetan
- Tek ya da multipl nodüller, <3 cm
- Genelde kavite eşlik etmez
- Genelde asemptomatik; nadiren öksürük, akciğer infeksiyonu bulguları
- PET' te farklı FDG tutulum paterni gösterebilir
- Kanda *Aspergillus* IgG pozitifliği olabilir
- Tanı histolojik; nekroz çevresinde granulomatöz inflamasyon multinükleer dev hücreler, aspergillus hifleri

Aspergillus Nodül

- Ayırıcı tanı:
 - Metastatik akciğer karsinomları
 - Kriptokokal nodül
 - Koksidioidomikozis
 - Romatoid nodül, vaskülit, tüberküloz



Kronik Kaviter Pulmoner Aspergilloz

- İmmunokompetan
- Eskiden Aspergilloma kompleks deniliyordu
 - Bir veya daha fazla kavite
 - ince-kalın duvarlı olabilir
 - fungus topu olabilir
 - >3 aylık izlemde kavite boyutlarında artma/birleşme
 - Kanda *Aspergillus* IgG pozitif, kültür pozitifliği olabilir

Kronik Kaviter Pulmoner Aspergilloz

3 ay içerisinde aşağıdaki semptomlardan en az birinin olması;

Ateş, kilo kaybı, yorgunluk, öksürük, hemoptizi, solunum sıkıntısı

Dışlanması gerekenler; Non-tüberküloz mikobakteri, koksidioidomikozis, kronik kaviter pulmoner histoplazmozis, parakoksidioidomikozis

Kronik Kaviter Pulmoner Aspergilloz

TANI; 1 ya da daha fazla kaviter lezyon/ fungus
topu var/yok

+

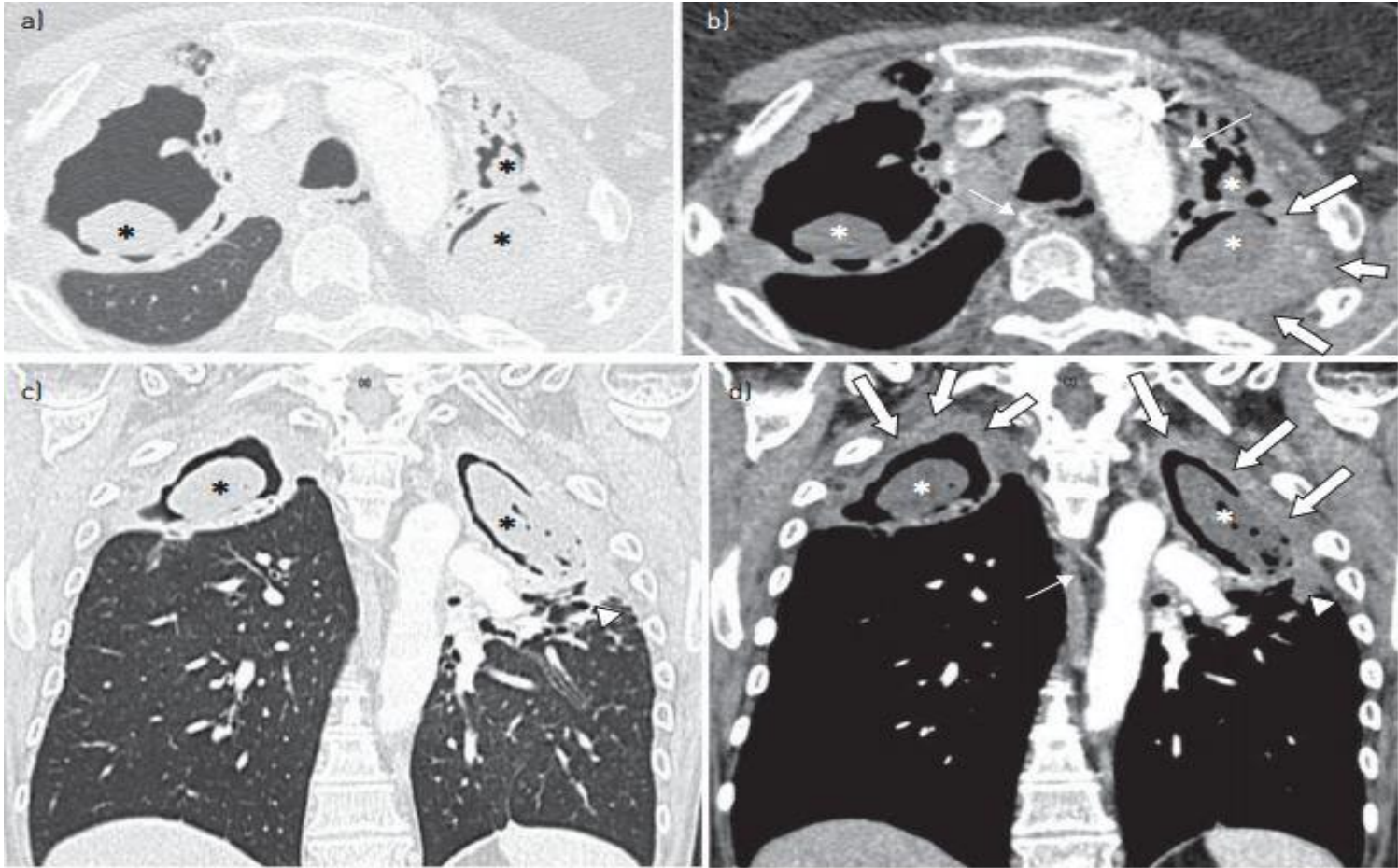
Klinik bulgulardan en az birinin 3 ay içinde
görülmesi

+

Aspergillus IgG pozitifliği

+

Kültür pozitifliği var/yok



Sigara kullanım öyküsü olan sirotik hasta, geçirilmiş M. Kansasii öyküsü,

Kronik Fibroze Pulmoner Aspergilloz

- Tedavi edilmemiş KPA'un son evresinde görülür
- Fibrozis
- Akciğer fonksiyonlarında bozulma gelişir
- Solunum fonksiyon testleri etkilenmiştir
 - Kronik fibrozise bağlı vital ve diffuz kapasitede azalma



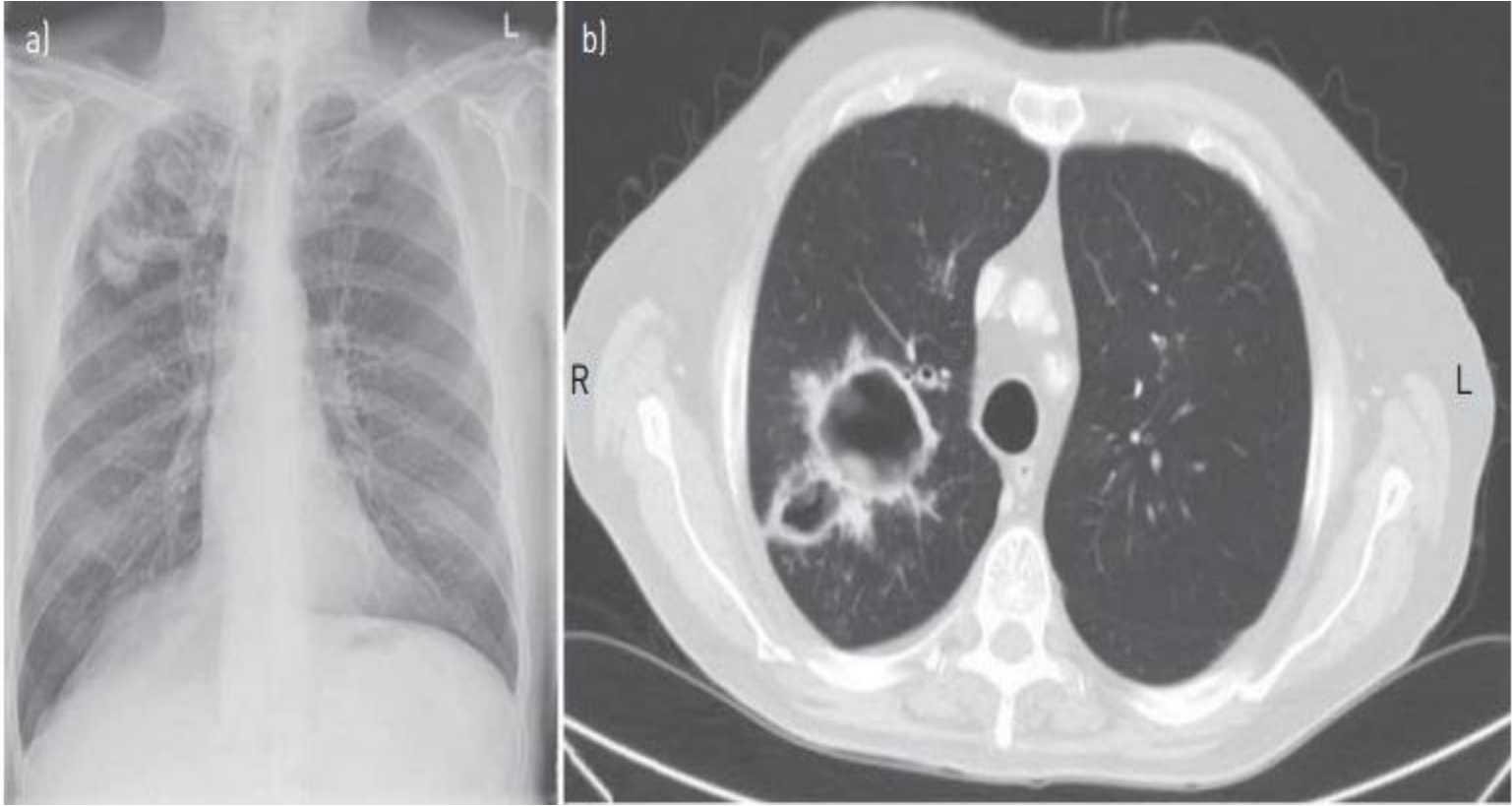
**Geçirilmiş tüberküloz üzerine KKPA' u olan hastada
sol hemitoraksta fibroz gelişmiş**

Patoloji: Kronik inflamasyon zemininde fibroz saptanırken granülom ve fungal hif izlenmemiştir.

Subakut İnvazif Pulmoner Aspergilloz

- Eski adıyla Kronik nekrotizan/semi-invazif pulmoner aspergilloz
- Akut PA 1-4 hafta içinde gelişirken, subakut 3 ay içinde gelişir
- Orta düzeyde immünsüpresif hastalarda
 - Diabet, malnütrisyon, alkolizm, ileri yaş, KOAH, HIV, atipik mikobakteriyel infeksiyonlar ve uzun süreli kortikosteroid kullanımı

- KKPA ile benzer histolojik ve radyolojik bulgular sergiler, ancak progresyon daha hızlıdır
- Histolojik olarak hifler saptanabilir
- İnce cidarlı kavite çevresinde konsolidasyon
- Galaktomannan ve *Aspergillus* IgG pozitif



HCCA, Sorafenib tedavisi sonrası 6. haftada gelişen klinik bulgular

Belirti ve Bulgular

- Kilo kaybı:%94
- Öksürük (genellikle non-prodükatif): %78
- Solunum sıkıntısı: %50
- Hemoptizi: %58
- Yorgunluk, kırgınlık: %28
- Göğüs ağrısı:%17
- Balgam:%11
- Ateş:%11
- 18 KPA hastasıyla yapılan çalışma

Patofizyoloji

- KPA genelde hasarlı akciğer zemininde oluşuyor (tüberküloz sekeli gibi)
- Genetik nedenlere bağlı Aspergillus yayılımı kontrol edilemiyor (azalmış CD19, CD56, CD4)

Altta Yatan Hastalıklar

Major

- Pulmoner tüberküloz
- Atipik mikobakteriler
- ABPA
- KOAH
- Fibrokaviter sarkoidoz
- Astım
- Kür sağlanmış Akciğer kanseri
- Pnömotoraks gelişmiş büller

Minör

- Romatoid artrit
- Ankilozan spondilit
- Silikozis
- Pnömokonyoz
- Hiper IgE sendromu

TABLE 2 Demographic and clinical characteristics of patients with CPA (n = 71)

Age, median (IQR)	62 (52–72)
Sex, n (%)	
Female	21 (30%)
Male	50 (70%)
BMI, median (IQR)*	22 (19–25)
Smoking	
Current smoker	22 (31%)
Ex-smoker	26 (37%)
Non-smoker	23 (32%)
Presenting symptoms, n (%) ^b	
Chronic cough	60 (85%)
Dyspnoea	48 (68%)
Fatigue	29 (41%)
Haemoptysis	23 (33%)
Night sweat	22 (31%)
Underlying respiratory disorders, n (%) ^b	
Any	71 (100%)
Emphysema	35 (49%)
COPD	30 (42%)
Bronchiectasis	27 (38%)
History of tuberculosis	17 (24%)
Active infection with non-tuberculous mycobacteria	7 (10%)
Persistent or recurrent pneumothorax	6 (8%)
Lung cancer	6 (8%)
Asthma	4 (6%)
Pulmonary fibrosis	4 (6%)
Sarcoidosis	3 (4%)
Previous infection with non-tuberculous mycobacteria	1 (1%)
Recurrent pneumonia	1 (1%)
Underlying non-respiratory disorders, n (%) ^b	
Any	21 (30%)
Diabetes	7 (10%)
Chronic renal failure	7 (10%)
Autoimmune disease	6 (8%)
HIV infection	2 (3%)
Solid malignancy	1 (1%)
Liver cirrhosis	1 (1%)
Respiratory treatment at home	
Long term oxygen treatment	12 (17%)
Non-invasive ventilation	1 (2%)

COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

*Number of patients = 50.

^bMultiple answers possible, may add up to over 100%.

Görölme Sıklığı

- Tedavi alarak iyileşmiş >2 cm kaviter lezyonu olan akciğer tüberkülozlarının %20'de KPA
- Gelişmiş/gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz oranı farklı olduğundan net oran bilinmiyor
- Hindistan'da 1.2 milyon tüberküloz sonrası KPA bildirilmiş
- Nijerya'da tüberküloz geçirenlerin %8.7'i KPA
- Atipik mikobakterilerde KPA gelişme oranı tüberkülozdan daha fazla

Table 3. Relative frequency of pulmonary tuberculosis (PTB) and chronic pulmonary aspergillosis (CPA) for countries with populations exceeding 50 million, 2005

Country	Population ^a (2005)	Annual PTB cases alive at 1 year	Estimated annual CPA cases after PTB	5-year estimated CPA prevalence ^b	5-year estimated CPA prevalence rate ^c
Global total	6 512 276 000	5 899 619	372 385	1 173 881	18.0
China	1 312 253 000	1 052 925	67 387	212 427	16.2
India	1 130 618 000	1 297 047	83 011	261 679	23.1
United States	302 741 000	8 907	588	1 853	0.6
Indonesia	219 210 000	420 853	26 935	84 907	38.7
Brazil	186 075 000	70 789	5 663	17 852	9.6
Pakistan	165 816 000	204 955	13 117	41 350	24.9
Bangladesh	153 122 000	243 361	15 575	49 098	32.1
Russian Federation	143 470 000	116 234	7 439	23 450	16.3
Nigeria	140 879 000	299 297	19 155	60 383	42.9
Japan	127 449 000	17 724	1 134	3 576	2.8
Mexico	105 330 000	15 326	981	3 092	2.9
Philippines	85 496 000	216 228	13 839	43 624	51.0
Viet Nam	84 074 000	97 497	3 412	10 757	12.8
Germany	82 409 000	3 339	100	316	0.4
Egypt	77 154 000	9 266	593	1 869	2.4
Ethiopia	74 661 000	124 710	7 981	25 160	33.7
Turkey	71 169 000	11 042	707	2 228	3.1
Islamic Republic of Iran	70 765 000	9 278	594	1 872	2.6
Thailand	65 946 000	64 566	4 132	13 026	19.8
France	61 013 000	5 517	166	522	0.9
United Kingdom	60 261 000	4 189	118	370	0.6
Democratic Republic of the Congo	59 077 000	125 538	8 034	25 327	42.9
Italy	58 645 000	2 807	84	265	0.5

^a From the Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat²⁸.

^b Range provided in Fig. 2.

^c Per 100 000 population.

Radyolojik Görünüm

- Genelde üst loblarda 1 ya da daha fazla kavite
- Fungus topu var/yok
- Önce konsolidasyon sonra kavite
- Farklı boylarda birçok kavite olabilir
- Başta ince cidarlı kaviteyi plevral kalınlaşmadan ayırmak zordur
- O dönemde yakalanıp tedavi edilirse geriler
- Rezidü ince boş kavite kalır
- Tedavi verilmezse kavite büyür ve sayıları artar

Laboratuvar Bulguları

- Galaktomannan genelde serumda negatif, BAL'da pozitif
- *Aspergillus* IgG genelde pozitif
- *Aspergillus* IgG negatif ve KPA yüksek şüpheli;
 - *A. flavus* ve *A. niger* IgG bakılmalı
 - %50'de *A. fumigatus* IgE pozitif
- %10-40'da kültür pozitif, multipl örneklemelerle oran arttırılabilir

Laboratuvar Bulguları

- BAL'da PCR bakılabilir
- PCR kültürden daha sensitif, ayrıca antifungal direnci gösterebilir.
- 42 hastayla yapılan çalışmada PCR %71 pozitif
- Kültür % 17 pozitif
- BAL PCR: Balgamdan daha selektif
- Transvers kolonizasyon ve kontaminasyon ile yalancı pozitiflik
- BAL Galaktomannan: % 50-90 pozitif
- Balgamda Galaktomannan KPA'da pek önerilmez

Laboratuvar Bulguları

- 1,3 Beta-D Glukan: KPA bazı vakalarda pozitif
- Pulmoner Aspergilloma serum: %38 BAL:%92
- Hemoptizi varsa Galaktomannan pozitifliği %52 iken, yoksa %9
- Crp, sedimentasyon yüksekliği izlenebilir ancak spesifik değil

Laboratuvar Bulguları

- Galaktomannan;

	Sensitivite %	Spesifite %
BAL	77.2	77.0
Serum	66.7	63.5

	Sensitivite %	Spesifite %
BAL	85.7	76.3
Serum	67.0	63.5

GENETİK

- Çoğu KPA hastasında doğal immun sistem mekanizmalarında bir ya da daha fazla genetik defekt saptanabilir
- TLR-4, IL-15, TLR3, TLR-10, TREM1, VEGF-A, DENND1-B, PLAT
- Genetik defektler arasındaki ilişki net bilinmiyor
- CXCL7: KKPA olanların makrofaj yüzeyinde çok fazla saptanmış

Tedavi

- Traneksamin
- Bronşial arter embolizasyonu
- Cerrahi
- Antifungal tedavi (Itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, amfoterisin b..)

Yeterince Tanıyor muyuz?

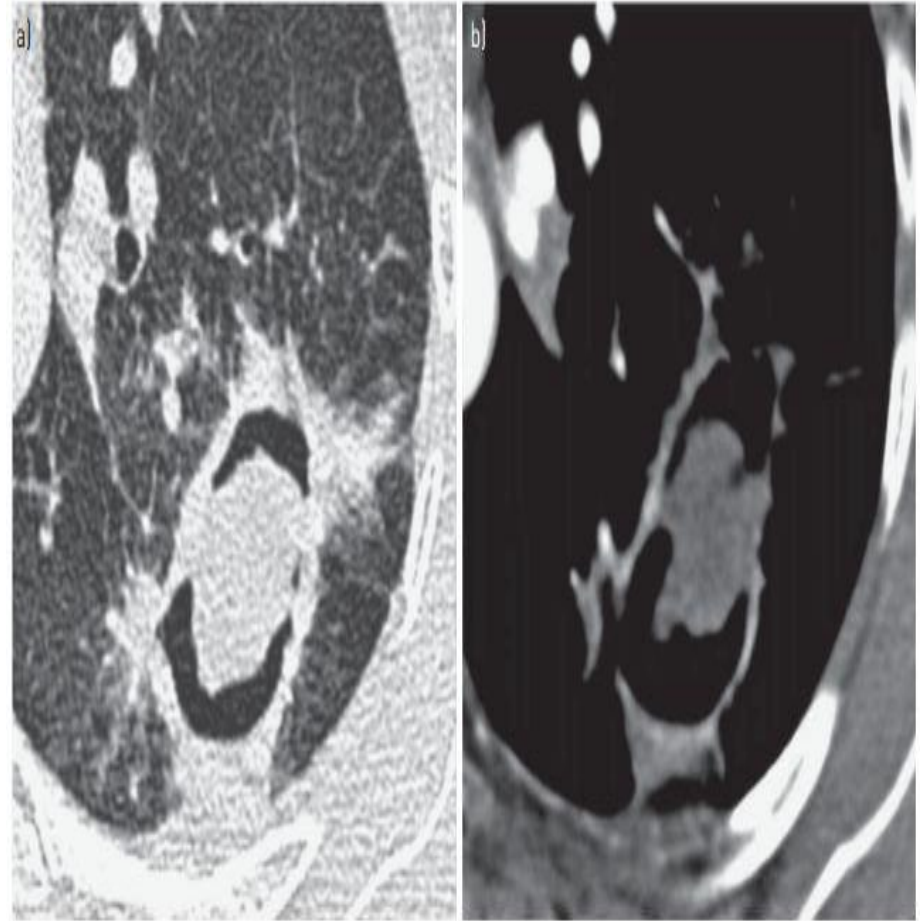
- Ayırıcı tanıda akla gelmiyor
- Değişken radyolojik bulgular
- Değişken klinik bulgular
- İnfeksiyon belirteçleri yeterli değil

Olgu Sunumu

- 65 yaş, erkek
- Klinik; kronik öksürük
- Özgeçmiş;
 - sağ üst lobektomi (Tbc)
 - öksürük, kanlı balgam
 - Klinik izleminde kanlı balgam şikayetinde artış
 - Boy:161 cm, kilo:44.3 BMI: 17.1 ateş:36.8 kardiyak ritm normal:68 /dk

Olgu Sunumu

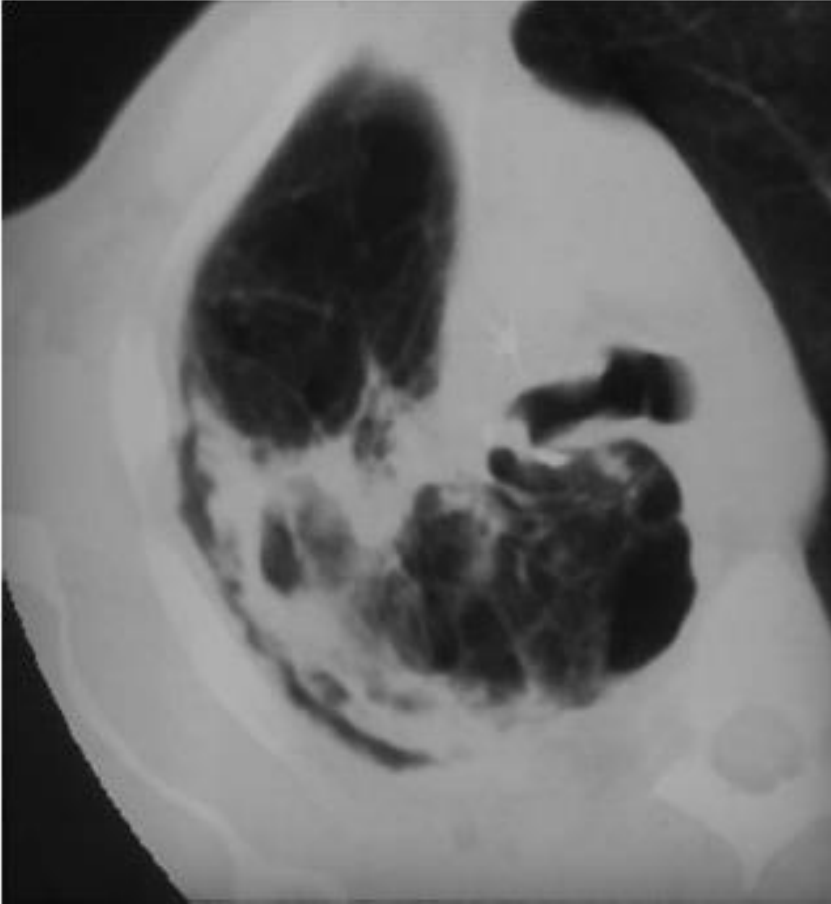
- Toraks BT: sağ alt lobda fungus topu
- Galaktomannan: Pozitif, *Aspergillus* antikor: pozitif
- 1,3 B-D Glukan: 35.0 pg/ml
- BAL'da *A. fumigatus* izole edildi



Kronik Kaviter Pulmoner Aspergilloz

- 45 yaş,erkek, KOAH
- İnhaler flutikazon ve atropin kullanıyor
- 2001'de sağ üst lobda lezyon nedeni ile lobektomi
- Histoloji: 2 cm kavitede nekrotik komponentler içeren plevral ve parankimal fibroz, malignite bulgusu yok
- Kültür: aspergillus ya da tüberküloz negatif
- 2001-2003 yıllarında alevlenme yok
- 2 defa kısa süreli sistemik steroid tedavisi alıyor
- 2003 yılında aralıklı hemoptizi, hafif kilo kaybı ve halsizlik yakınması
- Ateş; normal
- Laboratuvar; akut faz reaktanlarında hafif yükselme

Kronik Kaviter Pulmoner Aspergilloz

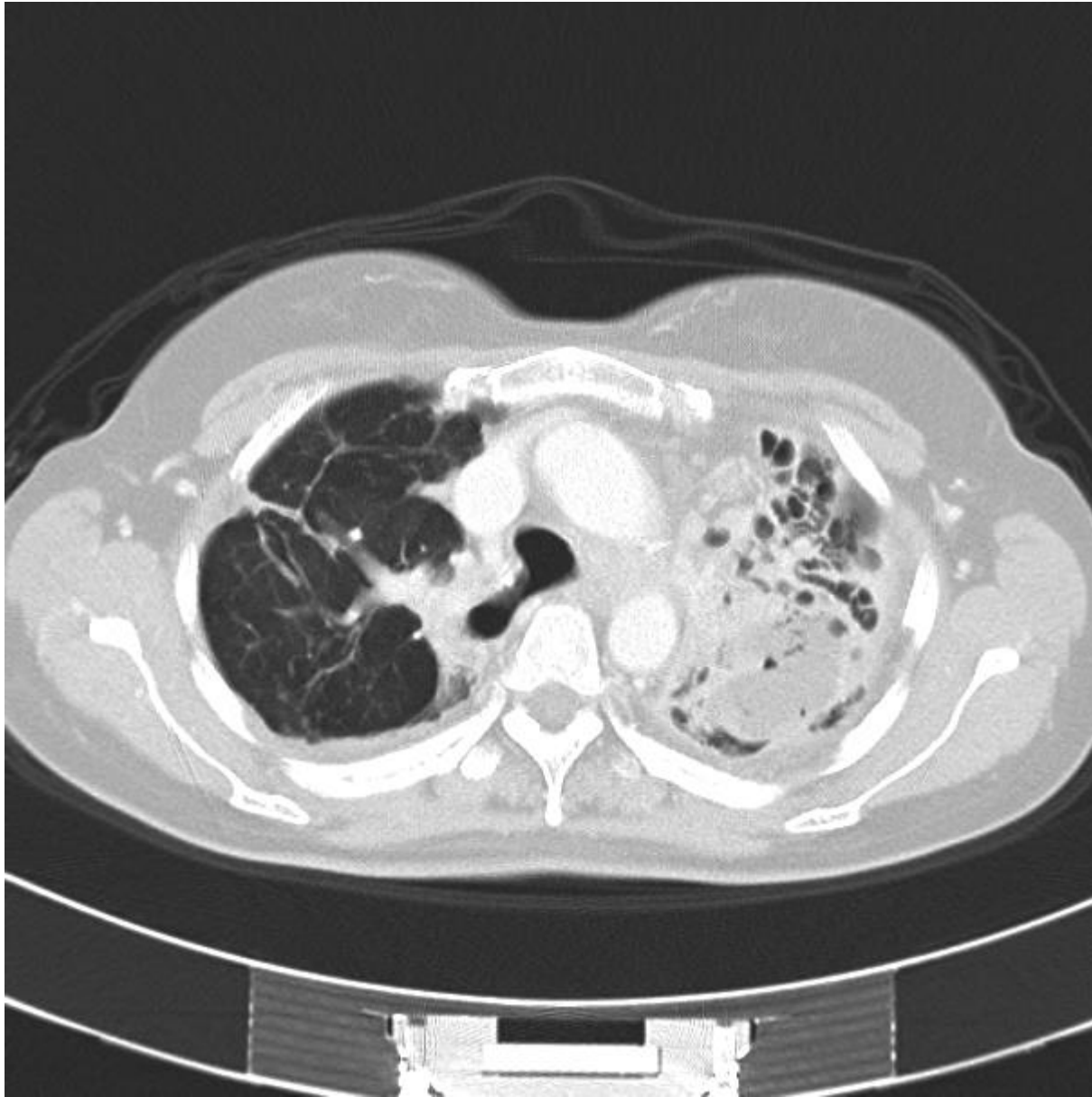


- Bronkoscopi: Lezyon yok
- Kültür: *Aspergillus fumigatus*
- Galaktomannan BAL: pozitif
serum: negatif
- Aspergillus IgG: pozitif
- Biyopsi: parankimal invazyon olmadan hif yapıları

Geçirilmiş Tüberküloz Zemininde KKPA



Geçirilmiş Tüberküloz Zemininde KKPA



KOAH zemininde KFPA



CASE REPORT

An Autopsy Case of Pulmonary Aspergillosis with Fungus Ball Formation in an Artificial Aortic Graft

Hideaki Yamakawa^{1,2}, Noboru Takayanagi¹, Takashi Ishiguro¹, Yoshihiko Shimizu³ and Yutaka Sugita¹

Abstract

A 38-year-old man with Marfan syndrome underwent an aortic replacement at 27 years of age and an aortic graft at 31 years of age. In 2011, he was diagnosed with chronic necrotizing pulmonary aspergillosis (CNPA). He developed a fever and an irregularly shaped aortic graft lesion in 2012. Contrast-enhanced CT showed an irregularly shaped nonenhancing structure in the aortic graft. He died on hospital day 31. From the autopsy findings, we diagnosed the CNPA lesion into a pulmonary vein was followed by the hematogenous spread of the aortic graft.

Key words: chronic necrotizing pulmonary aspergillosis, disseminated aspergillosis

Intern Med 52: 2117-2119, 2013 DOI: 10.2169/internalmedicine.52.0211

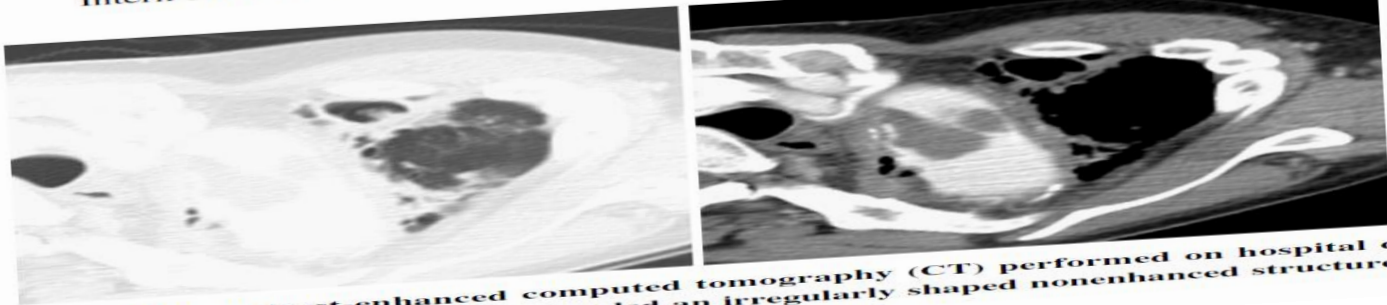
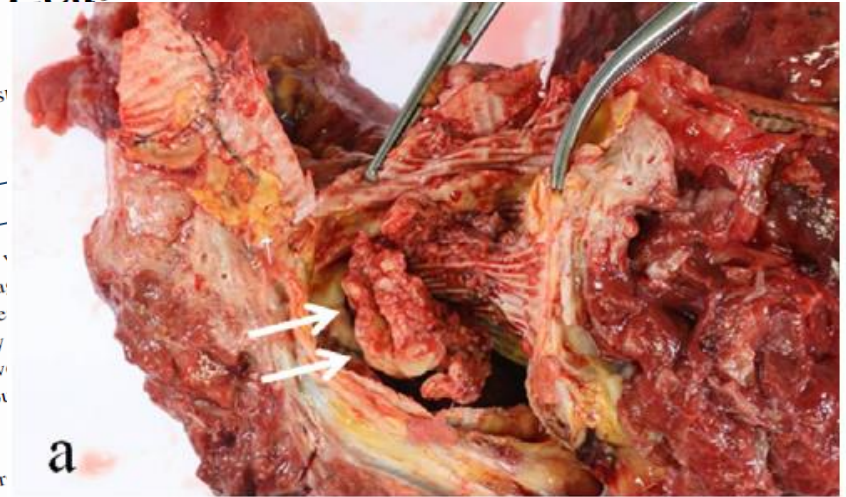


Figure 1. Chest contrast-enhanced computed tomography (CT) performed on hospital day 10. The chest contrast-enhanced CT scan revealed an irregularly shaped nonenhancing structure in the aortic arch graft.

Bu nedenle gerekirse 2. ve 3. tetkikleri yapılabiliyor
Bu süreçte hasta vakit kaybediyor
KPA'ya yönelik laboratuvar tetkiklerin istenmesi akılda tutulmalı
Klinik, laboratuvar ve fizik muayene birleştirilemezse

Son Söz

Massif hemoptizi ile hasta ex olabiliyor



Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

ERJ Express. Published on December 23, 2015 as doi: 10.1183/13993003.00583-2015

TASK FORCE REPORT
IN PRESS | CORRECTED PROOF

Thomas F. Patterson,^{1,a} George R. Thompson III,² David W. Denning,³ Jay A. Fishman,⁴ Susan Hadley,⁵ Raoul Herbrecht,⁶ Dimitrios P. Kontoyiannis,⁷ Kieren A. Marr,⁸ Vicki A. Morrison,⁹ M. Hong Nguyen,¹⁰ Brahm H. Segal,¹¹ William J. Steinbach,¹² David A. Stevens,¹³ Thomas J. Walsh,¹⁴ John R. Wi Jo-Anne H. Young,¹⁶ and John E. Bennett^{17,a}

¹University of Texas Health Science Center at San Antonio and South Texas Veterans Health Care System; ²University of California, Davis; ³National Aspergillosis Centre, University Hospital of Manchester, University of Manchester, United Kingdom; ⁴Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, and ⁵Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts; ⁶University of France; ⁷University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston; ⁸Johns Hopkins University School of Medicine and the Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Baltimore, Maryland; ⁹Hennepin County Medical Center and University of Minnesota, Minneapolis; ¹⁰University of Pittsburgh, Pennsylvania; ¹¹University at Buffalo Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, Roswell Park Cancer Institute, New York; ¹²Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; ¹³California Institute for Medical Research, San Jose; ¹⁴New York–Presbyterian Hospital, Cornell Medical Center, New York; ¹⁵University of Florida, Gainesville; ¹⁶University of Minnesota, Minneapolis; ¹⁷Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Disease, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management

David W. Denning¹, Jacques Cadranel², Catherine Beigelman-Aubry³, Florence Ader^{4,5}, Arunakshi Chakrabarti⁶, Stijn Blot^{7,8}, Andrew J. Ullmann⁹, George Dimopoulos¹⁰ and Christoph Lange¹¹⁻¹⁴ on behalf of the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society

Affiliations: ¹The National Aspergillosis Centre, University Hospital of South Manchester, The University of Manchester and the Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK; ²Service de Pneumologie, AP-HP, Hôpital Tenon and Sorbonne Université, UPMC Univ Paris 06, Paris, France; ³Dept of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital CHUV, Lausanne, Switzerland; ⁴Dept of Infectious Diseases, Hôpital Civil de Lyon, Lyon, France; ⁵Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI), INSERM U1111, CNRS UMR5308, Lyon, France; ⁶Center of Advanced Research in Medical Mycology, Dept of Medical Microbiology, Postgraduate Institute of Medical Education & Research, Chandigarh, India; ⁷Dept of Internal Medicine, Ghent University, Ghent, Belgium; ⁸Burns, Trauma and Critical Care Research Centre, The University of Queensland, Brisbane, Australia; ⁹Dept of Internal Medicine II, Division of Infectious Diseases, University Hospital Würzburg, Julius-Maximilians-University, Würzburg, Germany; ¹⁰Dept of Critical and Respiratory Care, University Hospital Attikon, Medical School, University of Athens, Athens, Greece; ¹¹Division of Clinical Infectious Diseases and German Center for Infection Research (DZIF) Tuberculosis Unit, Research Center Borstel, Borstel, Germany; ¹²International Health/Infectious Diseases, University of Lübeck, Lübeck, Germany; ¹³Dept of Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; ¹⁴Dept of Medicine, University of Namibia School of Medicine, Windhoek, Namibia.

Correspondence: David W. Denning, Education and Research Centre, University Hospital of South Manchester, Southmoor Road, Manchester, M23 9LT, UK. E-mail: ddenning@manchester.ac.uk

ABSTRACT Chronic pulmonary aspergillosis (CPA) is an uncommon and problematic pulmonary disease, complicating many other respiratory disorders, thought to affect ~240000 people in Europe. The most common form of CPA is chronic cavitary pulmonary aspergillosis (CCPA), which untreated may progress to chronic fibrosing pulmonary aspergillosis. Less common manifestations include: Aspergillus nodule and single aspergilloma. All these entities are found in non-immunocompromised patients with prior or current lung disease. Subacute invasive pulmonary aspergillosis (formerly called chronic necrotizing pulmonary aspergillosis) is a more rapidly progressive infection (<3 months) usually found in moderately immunocompromised patients, which should be managed as invasive aspergillosis. Few clinical guidelines have been previously proposed for either diagnosis or management of CPA. A group of experts covered to develop clinical, radiological and microbiological guidelines. The diagnosis of CPA requires a combination of characteristics: one or more cavities with or without a fungal ball present or nodules on thoracic imaging, direct evidence of Aspergillus infection (microscopy or culture from biopsy) or an immunological response to Aspergillus spp. and exclusion of alternative diagnoses, all present for at least 3 months. Aspergillus antibody (precipitins) is elevated in over 90% of patients. Surgical excision of single aspergilloma is recommended, if technically possible, and preferably via video-assisted thoracic surgery technique. Long term oral antifungal therapy is recommended for CCPA to improve overall health status and respiratory symptoms, avert haemoptysis and prevent progression. Careful monitoring of azole serum concentrations, drug interactions and possible toxicities is recommended. Haemoptysis may be controlled with tranexamic acid and bronchial artery embolisation, rarely surgical resection, and may be a sign of therapeutic failure and/or antifungal resistance. Patients with single Aspergillus nodules only need antifungal therapy if not fully resected, but if multiple they may benefit from antifungal treatment, and require careful follow-up.

©ERSpublications
ERS and ESCMID guideline for the management of chronic pulmonary aspergillosis released
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1183/13993003.00583-2015>

ORIGINAL ARTICLE




Characterization of patients with chronic pulmonary aspergillosis according to the new ESCMID/ERS/ECMM and IDSA guidelines

Helmut J. F. Salzer^{1,2} | Jan Heyckendorf^{1,2} | Barbara Kalsdorf^{1,2} |
Thierry Rolling^{3,4} | Christoph Lange^{1,2,5,6,7}

TEŞEKKÜRLER