

LUCRĂRI ORIGINALE

Manifestări respiratorii ale infecției cu *Aspergillus* întâlnite în 8 ani de practică pneumologică

Adriana Parău, Daniela Homorodean¹, Andrea Jodal¹, Dumitru Cristina²

¹Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello“ Cluj-Napoca

²Universitatea de Medicină și Farmacie Cluj-Napoca, Catedra Boli Infecțioase

REZUMAT

Scop: Evaluarea manifestărilor clinice ale infecției cu *Aspergillus* întâlnite în practica pneumologică.

Material și metodă: Am analizat retrospectiv și prospectiv, în perioada 2002-2009, afecțiunile induse de *Aspergillus* la pacienții internați în Clinica de Pneumoftiziologie Cluj-Napoca. Diagnosticul s-a bazat pe identificarea *Aspergillus speciae* (A spp) în cultura pe mediul Sabouraud, prin examen histopatologic sau imunologic.

Rezultate: Am identificat 83 de pacienți. A spp s-a izolat în cultură în 73 cazuri: din spută 46, lavaje bronșice 17, spută și lavaj bronșic 4, spută și secreție nazală 1 și prelevate intraoperatorii 5 cazuri. În cele 10 situații fără cultură pozitivă, diagnosticul s-a stabilit prin examen histopatologic din piesa chirurgicală în 6 cazuri, biopsiat bronșic în 2 cazuri și imunologic în 2 cazuri. Pacienții au prezentat afecțiuni cronice preexistente: respiratorii în 76 cazuri și extrarspiratorii în 7 cazuri. Formele clinice identificate au fost: aspergiloză cavitată cronică 46 cazuri, traheobronșită cu *aspergillus* 19 cazuri, afecțiuni de tip alergic 15 cazuri, aspergiloză pulmonară invazivă 3 cazuri. Am constatat încadrarea neunitară în formele nosologice, diagnosticale de „aspergiloză pulmonară” și „aspergilom” fiind cele mai folosite. În 12 cazuri nu s-a atribuit semnificație clinică prezentei A spp în secrețiile bronșice. 60 pacienți au urmat un tratament specific: 38 medicamente, 14 chirurgical și 8 medico-chirurgical, remarcându-se o lipsă de unitate în tratament și urmărire.

Concluzii: Aspergilozele cronice cavitare sunt cele mai frecvente forme clinice întâlnite în practica noastră pneumologică. Neaplicarea protocoalelor clinice poate compromite diagnosticul și încadrarea corectă a tratamentului antimicotic în terapia complexă a pacientului bronhopulmonar cronic.

Cuvinte cheie: *Aspergillus*, aspergiloză pulmonară, pneumologie.

ABSTRACT

Respiratory features of *Aspergillus* infection in eight years of pulmonology practice

Aim: To evaluate clinical manifestations of *Aspergillus* infections in our pulmonology practice.

Methods: Between 2002-2009, we assessed retrospectively and prospectively, *Aspergillus* related diseases in patients admitted in Clinical Hospital of Pneumology from Cluj-Napoca, Romania. Positive diagnosis was based on identification of *Aspergillus speciae* (A spp) on Sabouraud medium, pathological, or immunological proves.

Results: 83 patients were included. A spp was isolated in 73 patients from: sputum 46, bronchial lavages (BL) 17, both sputum and BL 4, sputum and nasal secretion 1, or from surgical samples 5 cases. In those 10 cases without A spp positive cultures, diagnosis was confirmed by pathologic examination on surgical or bronchoscopic samples in 6 and 2 cases respectively. 76 patients had previous chronic respiratory diseases and 7 had nonrespiratory chronic diseases. We identified the following clinical forms: chronic cavitary aspergillosis 46 cases, *aspergillus* tracheobronchitis 19 cases, allergic aspergillosis 15 cases, invasive aspergillosis 3 cases. We observed a poor definition on nosological forms, diagnosis like „pulmonary aspergillosis” or „aspergiloma” were the most common. In 12 cases no clinical significance was attributed for detection A spp in bronchial smears. 60 patients supported specific management: antifungal therapy in 38 cases, surgical procedures in 14 cases and both methods in 8 cases, with many differences in treatment and follow-up.

Conclusions: Chronic cavitary aspergillosis was the most frequent clinical form observed in our pulmonology practice. Using the clinical guidelines for fungal respiratory infections we can avoid the wrong diagnosis and then include a correct antifungal treatment in the complex management of our chronic pulmonary patients.

Key words: *Aspergillus*, aspergillosis, pulmonology.

Introducere

În cadrul afecțiunilor respiratorii produse de fungi, aspergilozele prezintă un interes aparte, motivat de diversitatea manifestărilor clinice, dar și de creșterea frecvenței și gravității acestora în ultimii ani. Bolile respiratorii cronice sunt recunoscute ca factori favorizanți pentru asocierea infecției cu

aspergillus prin modificările locale, anatomice, dar și alterările funcționale în apărarea locală și generală induse de bolile cronice și tratamentele acestora, uneori foarte agresive^{1,2,3,4}. Dacă literatura de specialitate abundă în publicații pe această temă, am dorit să apreciem care este impactul acestei patologii în practica pneumologică din zona noastră geografică.

Tabel I.
Evaluarea riscului de expunere intensivă la A spp la pacienții din lotul studiat

Risc profesional (nr. cazuri)	Activități domestice (nr. cazuri)	Fără expunere evidentă	Absența datelor anamnestice
Construcții, instalații	6 Munci agricole	27	17
Fermieri	4 Zugrăvit, demolări, instalații sanitare		
Industria textilă	2 Locuințe insalubre, igrasie		
Mediu cald și umed	2		

Tabelul II.
Corelarea formelor clinice de aspergiloză bronhopulmonară cu antecedentele patologice ale pacienților din lotul studiat.

Forma clinică de aspergiloză	Nr. cazuri	Boli cronice preexistente (nr. cazuri)						Lipsa datelor
		Tuber-culoză	Boli respiratorii cronice obstructive	Fibroză pulmonară difuză	Neoplazii		Alte afecțiuni	
					Pulmo-nare	Diverse		
Traheobronșită aspergilară	22	3	9	6	1	1	2	-
ABPA	11	-	11	-	-	-	-	-
Astm aspergilar	1	-	1	-	-	-	-	-
Bronșiolită obliterantă	1	-	1	-	-	-	-	-
Aspergiloză cavitara cronică/aspergilom	32	20	3	2	1	-	1	-
Aspergiloză cronică necrozantă	13	3	2	2	4	-	1	1
Aspergiloză pulmonară invazivă	3	-	-	-	-	3	-	-

ABPA - aspergiloză alergică bronhopulmonară

Material și metodă

Am analizat retrospectiv și prospectiv, în perioada 2002-2009, afecțiunile induse de *Aspergillus* la pacienții internați în Clinica de Pneumoftiziologie Cluj-Napoca.

Diagnosticul s-a bazat pe identificarea *Aspergillus speciae* (A spp) din diverse prelevate de la nivelul aparatului respirator, confirmări histopatologice sau imunologice, asociate manifestărilor clinice și imagistice sugestive. Izolarea A spp s-a făcut în tuburi pe mediul Sabouraud cu adaos de cloramfenicol, incubare la termostat minimum 7 zile la 37°C și identificare pe baza caracterelor de cultură și examenului microscopic⁵. Identificarea s-a putut face doar la nivel de specie.

Pentru încadrare în formele nosologice de aspergiloză s-au utilizat ghidurile internaționale în vigoare⁶.

Rezultate

Au fost identificați 83 de pacienți cu afecțiuni respiratorii induse de A spp. Vârsta pacienților a variat între 20 și 81 ani. 49 (59%) dintre pacienți erau încadrabili în categoria activă din punct de vedere socio-economic, respectiv 20-59 ani, iar 34 (41%) cu vârste peste 60 ani. În ceea ce privește sexul raportul masculin/feminin a fost 66/17, iar în privința domiciliului raportul rural/urban a fost 48/35.

Am analizat lotul și din punct de vedere al riscului de expunere masivă la spori aspergilari prin activități profesionale sau casnice. Rezultatele sunt redată în Tabelul I.

În ceea ce privește istoricul, din totalul de 83 pacienți, 73 prezentau boli cronice respiratorii, 6 alte boli cronice de organ, într-un caz, fără antecedente patologice semnificative, s-a incriminat o expunere masivă la praf și mucegai, iar în 3 situații

nu au existat date consemnate privind antecedentele patologice ale pacienților.

Evaluarea riscului de infecție cu A spp din prisma antecedentelor personale patologice și corelarea cu formele clinice de aspergiloză bronhopulmonară este evidențiată în Tabelul II.

Evoluția incidenței cazurilor noi în decursul celor 8 ani de observație este relevată de Figura 1. De remarcat o creștere evidentă a numărului de cazuri în ultimii 2 ani, cu atât mai mult cu cât în 2009 s-au analizat doar primele 6 luni. Creșterea a fost dată de izolarea mai frecventă a A spp în produsele patologice printr-o solicitare mai atentă din partea clinicienilor.

În ceea ce privește ponderea diverselor forme clinice de aspergiloză în seria studiată rezultatele sunt redată și în Figura 2.

Diagnosticul de afecțiune indusă de *aspergillus* s-a bazat pe

Figura 1.

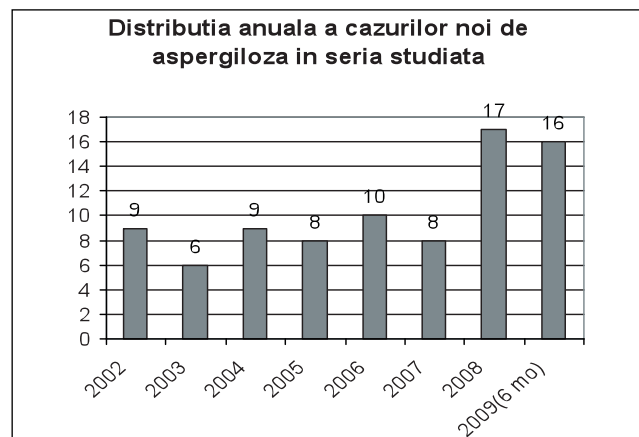
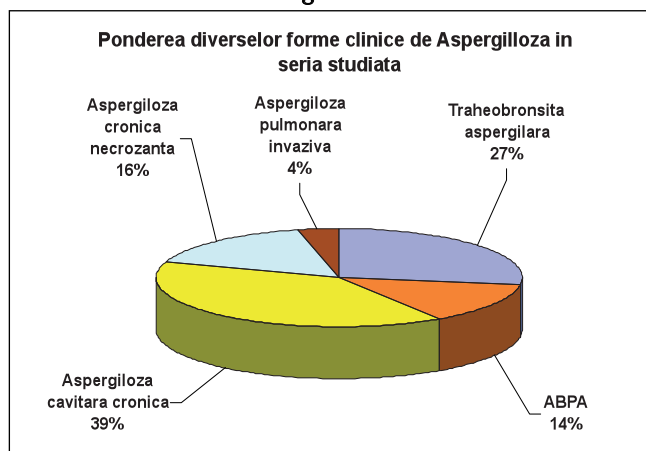


Figura 2.



izolarea Aspp în cultură pe mediul Sabouraud din secrețiile și prelevatele rino-bronho-pulmonare la 73 de pacienți, iar în cazurile fără izolare în cultură, pe examenul histopatologic cu identificarea filamentelor miceliene cu caractere sugestive din prelevate chirurgicale și bronhoscopice - 8 cazuri, respectiv pe imunologia specifică (Ig E specific - FEIA A fumigatus în titru >0,35 U/L) în 2 cazuri cu afecțiuni de tip alergic. Rezultatele

sunt evidențiate în Tabelul III.

Examenul histopatologic s-a efectuat în 22 de cazuri chirurgicalizate și în 2 cazuri de biopsie bronșică. Rezultatul histopatologic a adus argumente pentru diagnosticul pozitiv în 19 dintre cazurile chirurgicale, în 3 situații s-au descris leziuni necaracteristice de inflamație nespecifică sau doar leziunile pulmonare caracteristice bolilor preexistente.

În ceea ce privește tratamentul, acesta a fost aplicat la 60 dintre cei 83 pacienți (72% cazuri). Am încadrat terapia acestora în 3 categorii: tratament strict medicamentos, chirurgical și mixt (asocierea chirurgiei cu tratamentul antifungic). Medicația antifungică și tehnicile chirurgicale aplicate în funcție de forma clinică de aspergiloză pulmonară sunt redată în Tabelul IV.

Motivele pentru care în 23 de cazuri nu s-a aplicat nici un tratament sunt redată în Tabelul V.

Dintre cei 60 de pacienți tratați s-a putut aprecia evoluția doar în 33 cazuri, 27 pacienți neavând nici o reevaluare în clinică după tratamentul medical sau chirurgical inițial. Reevaluări între 1 și 6 luni s-au făcut în 5 cazuri, până la 6-24 luni în 18 cazuri, iar 11 pacienți au fost supravegheați peste 3 ani (3 timp de 7 ani, 1 timp de 13 ani, 1 timp de 18 ani). Relația cu forma clinică de aspergiloză este redată în Tabelul VI.

Tabel III.
Confirmarea prezenței A spp ca agent patogen

Spută					Lavaj bronșic		Sp și LB
Spută (Sp)	Lavaj bronșic (LB)	Sp și LB	Sp și secreție Nazală	Conținut cavitat	Chirurgical	Bronhoscopic	
46	17	4	1	5	6	2	2

Sp - spută, LB - lavaj bronșic

Tabel IV.
Tratamentele aplicate diverselor forme de aspergiloză bronhopulmonară

FORMA CLINICĂ	TRATAMENT STRICT MEDICAMENTOS		TRATAMENT STRICT CHIRURGICAL		TRATAMENT MEDICAMENTOS ȘI CHIRURGICAL		
	Antifungic	Nr cazuri	Tehnica chirurgicală	Nr cazuri	Antifungic	Tehnica chirurgicală	Nr cazuri
ABPA	ITRACONAZOL KETOCONAZOL	9 1	REZECȚIE ATIPICĂ	1*	-	-	-
ATB	ITRACONAZOL KETOCONAZOL AmB aerosoli	9 3 1	REZECȚIE ATIPICĂ	1"	-	-	-
ACC	VORICONAZOL ITRACONAZOL AmB aerosoli	1 8 1	CAVERNOTOMIE LOBECTOMIE SEGMENTECTOMIE	3 4 1	VORICONAZOL ITRACONAZOL	LOBECTOMIE REZECȚIE ATIPICĂ	2 4
ACN	ITRACONAZOL VORICONAZOL	3 1	LOBECTOMIE SEGMENTECTOMIE	2 2	ITRACONAZOL	SEGMENTECTOMIE	1
API	ITRACONAZOL	1	-	-	VORICONAZOL	LOBECTOMIE	1
TOTAL		38		8			14

ATB - aspergiloză traheobronșică, ACC - aspergiloză cavitară cronică, ACN - aspergiloză cronică necrozantă, API - aspergiloză pulmonară invazivă, * - bronșiectazie ; " - hamartom asociat cu ATB, AmB - amfotericina B

Tabel V.
Motivele neinițierii terapiei pentru boala indusă de A spp

Motivul neinițierii terapiei	Forma clinică de aspergiloză bronhopulmonară (nr. pacienți)					
	TOTAL	ABPA	ATB	ACC	ACN	API
Rezultat de laborator obținut după externare (pacient pierdut din observație)	6	1	2	1	2	-
Neatribuire semnificație clinică izolării A spp	12	1	5	3	3	-
Refuzul tratamentului chirurgical (ca unic tratament propus)	3	-	-	3	-	-
Evoluție rapid fatală prin boală de fond	2	-	1	-	-	1

Tabel VI.
Timpul de supraveghere – reevaluare după tratamentul inițial

Forma clinică	Timp de supraveghere – reevaluare după tratamentul inițial			
	Fără reevaluare	1-6 luni	6 luni-2 ani	>3 ani
ABPA	4	2	3	2
ATB	2	2	5	2
ACCAV	12	0	7	5
ACN	6	0	2	2
API	0	1	1	0

Tabel VII.
Formele clinice de aspergiloză pulmonară (după Fishmann)

ENTITATEA CLINICĂ	SUBSTRATUL FIZIOPATOLOGIC
ASTMUL ASPERGILAR ALVEOLITĂ ALERGICĂ BRONHOPULMONARĂ GRANULOMATOZĂ BRONHOCENTRICĂ	REAȚII DE HIPERSENSIBILIZARE
ASPERGILOMUL PULMONAR	COLONIZARE SAPROFITĂ
ASPERGILOZĂ CRONICĂ NECROZANTĂ ASPERGILOZĂ PULMONARĂ INVAZIVĂ	INVAZIE TISULARĂ

Discuții

Prima descriere a aspergilozei pulmonare la om a fost făcută de Virchow în 1856⁷. A spp poate determina la nivelul aparatului respirator infecție saprofită sau invazivă, reacții alergice și granulomatoase, în funcție de statusul imun al gazdei^{1,3,8}. Prima clasificare în acest sens a fost făcută de Hinson și col. în 1952^{3,7} (Tabelul VII).

În formele invazive sunt implicate alterări în apărarea celulară prin modificări cantitative și calitative ale neutrofilelor și macrofagelor, pe când formele saprofite presupun doar defecțe morfologice locale favorizante pentru colonizarea cu A spp^{1,2}.

Vârsta și sexul nu reprezintă în sine factori de risc pentru aspergilozele bronhopulmonare. De remarcat însă că în cadrul vârstelor active socio-profesional, asocierea patologiei induse de A spp prelungeste incapacitatea de muncă și reîncadrarea socio-familială. Vârsta și sexul apar corelate totuși cu afecțiunile preexistente ca factori de risc, cum este fibroza chistică la tineri, iar BPOC după vârsta de 50 ani. Sexul masculin predomină în observația noastră în concordanță cu datele statistice de epidemiologie a bolilor respiratorii cronice. Diferența este dată de antecedentele de tuberculoză mai frecventă la sexul masculin, fiind nesemnificativă în privința bolilor obstructive⁹.

În privința domiciliului, mediul rural poate favoriza infecția cu Aspp prin abundența surselor de spori reprezentate în primul rând de vegetale în putrefacție, iar anumite activități profesionale și casnice creează un risc suplimentar prin expunere repetată la sursele recunoscute: activități de construcție și demolare, instalații sanitare, zootehnie, industria laptelui și brânzeturilor, textilă, silozuri, depozite de cereale etc^{1,2}.

Între formele clinice identificate în grupul studiat predomină aspergiloza cavitată cronică și aspergilomul, în legătură evidentă cu antecedentele de tuberculoză pulmonară care domină în cadrul antecedentelor patologice, fiind în corelație cu endemia de tuberculoză din țara noastră. Formele invazive le-am întâlnit la pacienți cu imunosupresie severă pe fond neoplazic. Datorită faptului că, cel puțin în primii ani ai studiului, nu a existat o acuratețe în încadrarea în formele nosologice de

aspergiloză conform ghidurilor de specialitate, terapia și supravegherea pacienților a fost inconstantă.

Diagnosticarea simplistă a formelor cavitare ca „aspergilom” nu este suficientă și poate fi dăunătoare pentru pacient prin temporizarea terapiei sau alegerea eronată a metodelor de tratament.

Pe baza criteriilor radiologice, Belcher și Pulmmer¹⁰ au împărțit aspergilomul în două categorii: simplu și complex. Aspergilomul simplu presupune prezența unei cavități cu aspect chistic cu pereți fini, tapetați de un epiteliu cilindric ciliat, parenchimul din jur fiind cu structură normală. Aspergilomul complex se dezvoltă în cavități determinate de afecțiuni asociate cu necroză și fibroză a parenchimului pulmonar adiacent, implicând abordări chirurgicale dificile. Spre deosebire de clasificarea formelor clinice propusă în vechile tratate¹, în noile ghiduri apare categoria *aspergilozei pulmonare cronice*^{6,11}. *Aspergiloza pulmonară cavitată cronică (ACC)*, din punct de vedere patogenetic, se situează între aspergilom (forma saprofită) și aspergiloza cronică necrozantă (ACN) (forma semiinvazivă). Aceasta presupune leziuni cavitare complexe în care pot exista unul sau mai multe aspergiloame. Se admite o interferență evolutivă între aceste forme clinice, în sensul în care aspergilomul poate evolua spre o formă semi/invazivă în condiții de imunosupresie a organismului gazdă.

Conform propunerii lui Denning 2003¹¹, o altă formă cronică de aspergiloză pulmonară este *aspergiloza cronică fibrozantă*, ce ar putea fi percepută ca un stadiu evolutiv tardiv în istoria naturală a formei cronice cavitare și aspergilomul complex, pe fondul unui răspuns individual al gazdei, cu fibroza extensivă pleuropulmonară.

În studiul nostru nu am identificat aspergiloame simple, ci doar aspergiloame complexe. Sub acoperirea diagnosticului de *aspergilom* am identificat însă, pacienți cu ACC și ACN, neconsemnate ca atare de către medicii practicieni.

În ceea ce privește examenul histopatologic, au existat frecvent situații în care primirea acestuia a survenit după externarea pacientului, și nu am găsit mențiuni asupra unor modificări în terapie, în sensul introducerii ulterioare a terapiei antifungice.

Elementele de invazivitate tisulară pot fi stabilite cert doar histopatologic. Acestea pot fi ignorate și neinterpretate ca aparținând aspergilozei, ele fiind nespecifice, dacă elementul sugestiv reprezentat de identificarea hifelor în leziuni scapă examinării. Pot fi întâlnite următoarele aspecte sugestive pentru caracterul invaziv al aspergilozei: pneumonie necrotizantă cu arii de hemoragie, inflamație acută și granulomatoasă, aspecte „targetoide” - condensări în jurul unor vase trombozate, aspecte bronhopneumonice confluențe sau condensări lobare, angioinvasie fungică, zone de plămân infarctat incluzând un sechestrul de plămân infectat, metastaze în alte organe: aglomerări de hife cu aspect de „explozie solară” (*sunburst*) centrate de un vas sanguin¹².

Determinarea antigenului aspergillar (galactomanan) în ser în cazul suspiciunii de invazie tisulară, a fost posibilă în câteva cazuri prin metoda Pastorex (latex-aglutinare). Toate rezultatele au fost negative, în condițiile efectuării la pacienți cu suspiciune de ACN, neconfirmate API prin alte metode. Testul ELISA (Platelia Aspergillus) utilizat pe scară largă ca și screening în diagnosticul API, cu sensibilitate mult mai mare^{13,14} nu este accesibil până în prezent în România.

Diagnosticul de ABPA s-a bazat pe criteriile clinico-imagistice, izolarea A spp și determinări de IgE totale și specifice *Aspergillus fumigatus*. Din motive financiare și/sau necunoașterea protocoalelor de diagnostic în ABPA^{14,15}, respectiv ignorarea acesteia ca entitate patologică, considerăm foarte probabil ca mulți pacienți să rămână cu diagnosticul bolii obstructive de fond fără sesizarea asocierii ABPA. Importanța diagnosticului corect rezidă din rolul terapeutic al asocierii antifungicului pentru reducerea frecvenței și intensității exacerbărilor bronho-obstructive la acești pacienți, și aplicarea măsurilor de profilaxie specifică privind expunerea la spori aspergilari.

În privința terapiei aspergilozelor pulmonare, ghidurile^{6,17} recomandă următoarele scheme de tratament:

- În API: Voriconazol 6 mg/kg, iv, la 12 ore în prima zi, apoi 4mg/kg, iv la 12 ore, sau oral (po) 200 mg la 12 ore. Ca alternativă se recomandă: Caspofungin 70 mg/iv, iv, prima zi, apoi 50 mg/zi, iv; Micafungin 100-150 mg/zi, iv; Posaconazol 4 x 200mg/zi inițial, apoi 2x400mg/zi po, Itraconazol per os 600 mg/zi 3 zile apoi 400 mg/zi, sau 2x200mg/zi iv, 2 zile, apoi 200 mg/zi. În ceea ce privește ultimele 3 antifungice, indicațiile nu sunt foarte bine precizate.
- Sinuzita aspergilară invazivă, traheobronșita aspergilară și aspergiloza cronică necrotizantă (sau necrozantă în literatură franceză) au indicații similare de tratament.
- În aspergiloza cavitată cronică se recomandă tratament cu Itraconazol sau Voriconazol sau similar cu API, iar în aspergilom - supraveghere, sau terapie chirurgicală, sau similar cu API, în funcție de particularitățile fiecărui caz în parte. Se menționează ca Itraconazolul prezintă o penetrare foarte bună în cavitățile preexistente.
- În ABPA indicația principală este Itraconazol, iar ca alternativă Voriconazol 2x200mg/zi po, sau Posaconazol 2x400 mg/zi po, iar pentru sinusita aspergilară alergică izolată - Itraconazol, sau fără antifungic. Itraconazolul favorizează reducerea dozelor de corticoizi în aceste afecțiuni. În ceea ce privește doza de Itraconazol în ABPA 2x200mg/zi 4-6 luni cu reducerea dozei ulterior^{6,15}, existând studii în care dozele sunt chiar mai mici (200 mg/zi cu administrare variabilă între 1-20 luni)¹⁵.

- Profilaxia API se recomandă la pacienții cu risc înalt: post transplant sau cei cu leucemie acută mieloidă și sindrom mielodisplazic cu Posaconazol 3x200 mg/zi, sau cu Itraconazol 2x200mg/zi 2 zile apoi 200mg/zi iv, respectiv 2x200mg/zi po, sau Micafungin 50 mg/zi, incluzându-se și alte categorii de pacienți cu risc (neutropenia prelungită peste 10 zile, cu sau fără sindrom febril prelungit^{6,19,20}. Se pot asocia factori de stimulare a granulocitelor sau/și a macrofagelor (G-CSF sau GM-CSF)⁶
- Se recomandă, de asemenea, un tratament empiric sau a priori în cazurile de suspiciune radiologică, sau imunologică de API la pacienți cu risc înalt, cu L-AmB (Amfotericina B Liposomală) 3mg/kg/zi, iv; sau Caspofungin 70mg/zi, iv, 1 zi, apoi 50 mg/zi, iv; sau Itraconazol 200mg/zi până la 2x200mg/zi, iv; sau Voriconazol 6mg/kg, iv la 12 ore, 1 zi, apoi 3 mg/kg iv la 12 ore, respectiv 2x200mg/zi, po.
- Menționăm aici importanța cunoașterii faptului că *A. fumigatus*, principalul agent patogen al aspergilozelor bronhopulmonare, manifestă rezistență naturală la Fluconazol, la fel ca și alți fungi filamentoși¹⁸ de aceea utilizarea acestuia în profilaxia și tratamentul aspergilozelor este greșită.

Din observația noastră dozele medii de Itraconazol 400 mg/zi po inițial, 2-3 săptămâni, urmate de 200 mg/zi po 1-6 luni, au avut un efect terapeutic demonstrabil pe formele de ABPA și cavitare cronică, fără reacții adverse semnificative. A intervenit însă frecvent problema complianței, atât din partea pacienților cât și a medicilor, la această terapie care impune costuri suplimentare, cunoașterea interacțiunilor medicamentoase și supravegherea reacțiilor adverse, fiind vorba de pacienți politratați medicamentos. Reacția adversă cea mai frecvent întâlnită a fost hipopotasemia manifestată clinic prin sindrom astenic, senzație de greutate sau crampe musculare în membrele inferioare, mai rar palpitații.

În formele alergice se contraindică asocierea cu unele anti-histaminice datorită riscului de reacții adverse cardiace (prelungire a intervalului QT, torsada vârfurilor)⁶.

Utilizarea Am B în profilaxia aspergilozelor pulmonare inclusiv sub formă de aerosoli^{19,20} la pacienți tratați, cu risc operator și de toxicitate medicamentoasă, tinde să fie înlocuită cu noii agenți antifungici. Noi am aplicat doar la 2 cazuri aerosoloterapie cu Am B, în primii ani ai studiului, dar pe o perioadă prea scurtă pentru a putea extrage concluzii pertinente. În prezent Am B nu se găsește pe piața farmaceutică românească și nu figurează în Nomenclatorul oficial al Ministerului Sănătății.

Concluzii

Aspergilozele apar în cadrul practicii pneumologice ca afecțiuni relativ rare, dar pacientul pulmonar cronic trebuie considerat ca un pacient cu risc permanent pentru infecția cu *Aspergillus*. Riscul este în creștere și în zona noastră geografică în concordanță cu utilizarea tot mai frecventă a terapioilor agresive citostice, cortizonice, imunosupresive, biologice. Din observația noastră reiese necesitatea urmăririi pacienților diagnosticați sau suspecți cu aspergiloză bronhopulmonară în mod coordonat de către specialiști avizați, organizați în grupuri de lucru care să includă pneumolog, radiolog, micolog, infecționist, imunolog, chirurg și anatomopatolog, în vederea obținerii unui diagnostic precoce, încadrare cât mai corectă în forma clinică, indicație și supraveghere optimă a terapiei.

Bibliografie

1. Steven MA, Talbot GH, Pulmonary Aspergillosis in Fishman PA, et al. Pulmonary Diseases and Disorders.(second edition), Mc Graw-Hill Book Company, 1988; 1639-1655
2. Murray JF, Nadel JA. Textbook of Respiratory Medicine, second edition, 1994; 988-1016
3. Broderick LS, Conces DJ jr, Tarver RD, et al. Pulmonary Aspergillosis: A Spectrum of Disease. *Crit Rev Diagn Imag* 1996; 37(6): 491-531.
4. Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 30: 782-800
5. Golăescu Maria. Diagnosticul și tratamentul micozelor interne, Editia a II-a, Bucuresti, Editura Viața Medicală Românească, 1997
6. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America *Clin Infect Dis* 2008; 1; 46(3): 327-60, <http://www.guideline.gov>
7. Babatasi G, Massetti M, Chapelier A, et al. Surgical treatment of pulmonary aspergilloma: current outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 906-12
8. Wiederhold NP, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Invasive Aspergillosis in Patients With Hematologic Malignancies. *Pharmacotherapy* 2003; 23(12): 1592-1610,
9. Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease *Eur Respir J* 2001; 17: 982-994
10. Tae KimY, Chul Kang M, Whan Sung S, et al. Good Long-Term Outcomes After Surgical Treatment of Simple and Complex Pulmonary Aspergilloma. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 294-8
11. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Helen Sambatakou. Chronic Cavitary and Fibrosing Pulmonary and Pleural Aspergillosis: Case Series, Proposed Nomenclature Change and Review. *Cl Inf Dis* 2003; 37: S265-S280
12. Kradin RL, Mark EJ. The Pathology of Pulmonary Disorders Due to Aspergillus spp. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132: 606-614
13. Machetti M, Feasi M, Mordini N, et al. Comparison of an enzyme immunoassay and a latex agglutination system for the diagnosis of invasive aspergillosis in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(9): 917-921
14. Barbara D Alexander, Pfaller MA. Contemporary Tools for the Diagnosis and Management of Invasive Mycoses. *Cl Inf Dis* 2006; 43: S15-S27
15. Vlahakis NE, Aksamit TR Diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mayo Clin Proc* 2001; 76(9): 930-8.
16. Zander DS Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis An Overview. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 924-928
17. Harrison's Practice. Aspergillosis. www.harrisonspractice.com 2008
18. Sofia Perea, Patterson TF Antifungal Resistance in Pathogenic Fungi. *Cl Inf Dis* 2002; 35: 1073-1080
19. Walsh JT, Finberg WR, Arndt C, et al. Liposomal Amphotericin B for Empirical Therapy in Patients with persistent Fever and Neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 340: 764-71. Correspondence, *N Engl J Med* 1999; 341: 1152
20. Schwartz S, Behre G, Heinemann V, et al. Aerosolized Amphotericin B Inhalations as Prophylaxis of Invasive Aspergillus Infections During Prolonged Neutropenia: Results of a Prospective Randomized Multicenter Trial. *Blood* 1999; 93(11): 3654-61.