

Το κλινικό φάσμα της πνευμονικής ασπεργίλλωσης

Ayman O. Soumani, MD and Pranatharthi H. Chandrasekar MD
CHEST 2002; 121:1988-1999

Ελεύθερη απόδοση στα ελληνικά: ΑΔΑΜΑΝΤΙΑ ΛΙΑΠΙΚΟΥ
Πνευμονολόγος, Επιστημονική Συνεργάτις ΚΕΘ/Πν Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός»

Ο ασπεργίλλος είναι ένα σαπρόφυτο που συναντάται σε οργανικά απόβλητα, σκόνη, κοπριά, τροφές, καρυκεύματα και φυτά. Υπάρχουν περίπου 200 είδη ασπεργίλλου, αλλά λίγα είναι παθολογικά για τον άνθρωπο. Τα *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* και *Aspergillus niger* είναι τα πιο γνωστά είδη, αλλά και άλλα όπως τα *Asp. Terreus*, *Asp. Clavatus*, *Asp. Niveus* και *Asp. Nidulans*, αν και σπάνια, έχει αναφερθεί ότι προκαλούν νόσο στον άνθρωπο. Ο μύκητας αναπτύσσεται καλύτερα στους 37°C και οι μικροί σπόροι (2-3μm) εισπνέονται και εναποτίθενται στους πνεύμονες, προκαλώντας μια ποικιλία κλινικών συνδρόμων. Παρόλο που πρόκειται για ξεχωριστές οντότητες, σε σπάνιες περιπτώσεις μια κλινική κατάσταση μπορεί να μεταβληθεί σε άλλη: π.χ. το ασπεργίλλωμα στη διηθητική πνευμονική ασπεργίλλωση (IPI).

Η ανασκόπηση αυτή αναφέρεται στο κλινικό φάσμα της πνευμονικής ασπεργίλλωσης δίνοντας έμφαση στους παράγοντες κινδύνου, την κλινική εικόνα και τις σύγχρονες απόψεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία.

ΑΣΠΕΡΓΙΛΛΩΜΑ

Είναι η πιο συχνή και πιο καλή αναγνωρίσιμη πνευμονική συμμετοχή του ασπεργίλλου. Το ασπεργίλλωμα αποτελείται από μάζες μικκυλίων, φλεγμονώδη κύτταρα, ινική, βλήννα και κυτταρικά συντρίμματα, που αναπτύσσονται σε προϋπάρχουσα κοιλότητα. Η αληθινή συχνότητα του ασπεργίλλωματος δεν είναι ακριβώς γνωστή. Σε μια μελέτη 544 ασθενών με πνευμονικές κοιλότητες μετά από φυματίωση, 11% είχαν ακτινολογικά ευρήματα ασπεργίλλωματος. Ο πιο συχνός προδιαθεσικός παράγοντας είναι η προϋπάρχουσα κοιλότητα που σχηματίζεται μετά από φυματίωση, σαρκοείδωση, βρογχεκτασίες, βρογχιακή κύστη και bullae, αγκυλιοποιητική σπονδυλίτιδα, νεόπλασμα ή πνευμονικό έμφρακτο. Η πιο συχνή απ' αυτές είναι η φυματίωση. Έχει περιγραφεί και ανάπτυξη ασπεργίλλωματος σε κοιλότητα δημιουργ-

γούμενη από άλλες μυκητιασικές λοιμώξεις. Η ανεπαρκής παροχέτευση πιστεύεται ότι διευκολύνει την ανάπτυξη του ασπεργίλλου στις κοιλότητες αυτές. Συνήθως, ο μύκητας δε διηθεί το παρακείμενο πνευμονικό παρέγχυμα ή τα πνευμονικά αγγεία, αλλά υπάρχουν και εξαιρέσεις.

Η φυσική ιστορία του ασπεργίλλωματος ποικίλει. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η βλάβη παραμένει σταθερή, αλλά στο 10% μπορεί να μειωθεί σε μέγεθος ή να εξαφανισθεί χωρίς θεραπεία.

Κλινική εικόνα

Ένα ασπεργίλλωμα μπορεί να υπάρχει για χρόνια χωρίς να προκαλεί συμπτώματα. Οι πιο πολλοί παρουσιάζουν ήπια αιμόπτυση. Σοβαρή αιμόπτυση μπορεί να παρουσιαστεί, ειδικά σε αυτούς με προϋπάρχουσα φυματίωση. Η αιμορραγία προέρχεται από τα βρογχικά αγγεία. Οι θεωρίες για την αιτιολογία της αιμόπτωσης περιλαμβάνουν τοπική διήθηση των αγγείων που περιβάλλουν την κοιλότητα, ενδοτοξίνες που απελευθερώνονται από τον μύκητα με αιμολυτικές ιδιότητες και σχίσμο του τοιχώματος του ασπεργίλλωματος που διηθείται με αγγεία. Η θνητότητα από την αιμόπτυση είναι μεταξύ 2% και 14%. Άλλα συμπτώματα είναι ο χρόνιος βήχας και η δύσπνοια που συνδέεται με την προϋπάρχουσα νόσο. Ο πυρετός είναι σπάνιος, εκτός κι αν υπάρχει επιμόλυνση.

Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με πτωχή πρόγνωση είναι η σοβαρή προϋπάρχουσα νόσος, το αυξανόμενο μέγεθος του ασπεργίλλωματος, η ανοσοκαταστολή, ο αυξημένος τίτλος IgG αντισωμάτων για ασπεργίλλο, υποτροπιάζουσα σοβαρή αιμόπτυση και η συνυπάρχουσα σαρκοείδωση ή HIV λοίμωξη.

Διάγνωση

Συνήθως αποτελεί τυχαίο εύρημα σε ακτινογραφία θώρακος ή κατά την εκτίμηση αιμόπτωσης. Ακτινολογικώς, το ασπεργίλλωμα είναι μια κινητή ενδοκοιλιακή μάζα με αέρα εντός της, κυρίως στους άνω

λοβούς. Ο παρακείμενος υπεζωκότας είναι παχυσμένος. Η αλληλαγή της θέσης του σώματος του ασθενούς, που ακολουθείται και από αλληλαγή της θέσης του ασπεργίλλωματος, αποτελεί ενδιαφέρον διαγνωστικό σημείο. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το αιμάτωμα, το νεόπλασμα, το απόστημα, την υδατίδα κύστη και την κοκκιωμάτωση Wegener. Μπορεί όμως και να συνυπάρχει με τις προαναφερθείσες νόσους.

Η εξέταση πτυέλων είναι θετική σε ποσοστό 50%, τα ειδικά IgG αντισώματα του ασπεργίλλου είναι σχεδόν πάντα θετικά, εκτός αν ο ασθενής λαμβάνει κορτικοειδή. Η δερματική αντίδραση υπερευαισθησίας στον ασπεργίλλο είναι σπάνια βοηθητική στη διάγνωση.

Θεραπεία

Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δε συστήνεται θεραπεία. Δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι το ασπεργίλλωμα ανταποκρίνεται στα αντιμυκητιασικά φάρμακα, αφού τα φάρμακα αυτά σπανίως φθάνουν μέσα στις κοιλότητες. Εισπνεόμενες, ενδοκοιλιακές και ενδοβρογχικές ενσταλάξεις αντιμυκητιασικών έχουν δοκιμαστεί χωρίς επιτυχία. Συστηματική ενδοφλέβια θεραπεία με αμφοτερικίνη Β δεν είναι αποτελεσματική, ενώ η ιτρακοναζόλη παρουσιάζει ποικίλα αποτελέσματα. Ο καθετηριασμός βρογχικών αρτηριών σπανίως είναι αποτελεσματικός στον έλεγχο της αιμόπτωσης, λόγω της παράπλευρης κυκλοφορίας, αλλά αποτελεί ένα προσωρινό μέτρο σε ασθενείς με απειλητική για τη ζωή αιμορραγία. Η χειρουργική θεραπεία του ασπεργίλλωματος παρουσιάζει υψηλά ποσοστά θνητότητας μεταξύ 7%-23%, που οφείλονται σε σοβαρή πνευμονική πάθηση, πνευμονία, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και IPI. Επιπλέον αιτίες μετεγχειρητικής νοσηρότητας αποτελούν η αιμορραγία, το βρογχοπλευρικό συρίγγιο, το εμπύημα και η αναπνευστική ανεπάρκεια. Σε μια πρόσφατη μελέτη 87 ασθενών που χειρουργήθηκαν για ασπεργίλλωμα, η θνητότητα ήταν 5,7%.

Συμπερασματικά, η παρακολούθηση είναι αρκετή για τις περισσότερες περιπτώσεις ασπεργίλλωματος. Φαρμακευτική θεραπεία, ξεκούραση, οξυγόνο, κατασταλτικά του βήχα και επαρκής παροχέτευση είναι βοηθητικά για την ήπια αιμόπτυση. Η χειρουργική θεραπεία αφορά ασθενείς με μαζική αιμόπτυση και επαρκείς πνευμονικές εφεδρείες. Ο ρόλος της ιτρακοναζόλης είναι υπό συζήτηση.

**ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΚΡΩΤΙΚΗ
ΑΣΠΕΡΓΙΛΛΩΣΗ**

Ονομάζεται επίσης και ημι-διηθητική ασπεργίλλωση και περιγράφηκε αρχικά στα 1981-1982. Η χρόνια διηθητική ασπεργίλλωση (ΧΔΑ) είναι μια ύπουλη καταστροφική διήθηση του πνεύμονα από τον *Aspergillus fumigatus*. Είναι μια χρόνια διαδικασία που διαρκεί μήνες ή χρόνια και δεν υπάρχει αγγειακή διήθηση ή διασπορά σε άλλα όργανα. Μια κοιλότητα με μυκητιασική μάζα μπορεί να αναπτυχθεί στον κατεστραμμένο πνεύμονα.

Η ΧΔΑ παρουσιάζεται σε μεσήλικες και ηλικιωμένους με προϋπάρχουσα πνευμονική νόσο, όπως ΧΑΠ, παλιά φυματίωση, ακτινοθεραπεία, πνευμονοκονίωση, κυστική ίνωση, πνευμονική εμβολή ή σπανίως σαρκοείδωση. Έχει επίσης περιγραφεί σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή και με ΣΔ, με κακή θρέψη, με κορτικοθεραπεία και σε αυτούς με νόσους του συνδετικού ιστού όπως ρευματοειδή αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Ο ασθενής παραπονείται για πυρετό, βήχα, αποβολή πτυέλων και απώλεια βάρους διάρκειας 1-6 μηνών. Μια μειοψηφία ασθενών μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί.

Η ακτινογραφία θώρακος δείχνει διήθηση στους άνω λοβούς ή στα κορυφαία τμήματα των κάτω λοβών. Στις μισές περιπτώσεις περίπου παρουσιάζεται μυκητιασική μπάλα. Ο παρακείμενος πεπαχυσμένος υπεζωκότας είναι χαρακτηριστικό εύρημα και πρώιμη ένδειξη διηθητικής νόσου.

Η διάγνωση τεκμηριώνεται με ιστολογική εξέταση ιστού και ανάπτυξη του ασπέργιλλου σε καλλιέργειες. Η διαγνωστική αξία της διαβρογχικής βιοψίας και της FNA είναι πτωχή και η θωρακοσκοπική ή χειρουργική βιοψία σπανίως γίνεται. Έτσι, η κλινική διάγνωση της ΧΔΑ γίνεται με βάση τα ακόλουθα κριτήρια:

1. Κλινικά και ακτινολογικά σημεία συμβατά με τη διάγνωση.
2. Απομόνωση του ασπέργιλλου σε καλλιέργεια πτυέλων ή βρογχοσκοπικών ή δι-αδερμικών δειγμάτων.
3. Αποκλεισμός άλλων καταστάσεων με παρόμοια παρουσίαση, όπως ενεργός φυματίωση, άτυπη φυματίωση, χρόνια ιστοπλάσμιση ή κοκκιδιομύκωση.

Άλλα βοηθητικά, αλλά μη διαγνωστικά τεστ περιλαμβάνουν τα IgG αντισώματα κατά του ασπέργιλλου (θετικά > 90%) και δερματική υπερευαισθησία για τον ασπέργιλλο. Η θεραπεία με ενδοφλέβια αμφοτερικίνη Β είναι αποτελεσματική, με εναλλακτική την ιτρακοναζόλη. Χειρουργική θεραπεία συστήνεται σε νέους ασθενείς με εντοπισμένη νόσο και καλές πνευμονικές εφεδρείες και σε αυτούς που δεν ανταποκρίνονται σε αντιμυκητιασική αγωγή.

Η πρόγνωση της ΧΔΑ δεν είναι καλά τεκμηριωμένη. Σε σειρές, το 83% των ασθενών ήταν ζωντανό μετά από 1-2 χρόνια θεραπείας και οι πιο πολλοί ασθενείς απεβίωσαν λόγω άλλων αιτιών.

ΔΙΗΘΗΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΣΠΕΡΓΙΛΛΩΣΗ (ΔΠΑ)

Η συχνότητα της ΔΠΑ αυξάνεται από το 1953 που πρωτοπεριγράφηκε, από 17% σε 60% όλων των μυκητιασικών λοιμώξεων σε διάρκεια 14 ετών. Η πλειοψηφία των περιστατικών ΔΠΑ παρουσιάζονται σε ανοσοκατεσταλμένους. Η ουδετεροπενία αποτελεί τον πιο σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Ο κίνδυνος αυξάνεται με τη διάρκεια της ουδετεροπενίας κατά 1% κάθε μέρα για τις πρώτες 3 εβδομάδες, μετά αυξάνεται κατά 4% την ημέρα. Έχει βρεθεί ότι η ΔΠΑ ενοχοποιείται για το 7,5% των λοιμώξεων σε ουδετεροπενικούς ασθενείς μετά θεραπεία για οξεία μυελογενή λευχαιμία. Μεταμόσχευση κυρίως πνεύμονος και μυελού των οστών (ΜΜΟ) είναι άλλος ένας παράγοντας κινδύνου για ΔΠΑ. Έχει βρεθεί ότι το 5% των ασθενών μετά από ΜΜΟ νοσούν από ΔΠΑ με θνητότητα 30-80%. Στους ΜΜΟ λήπτες, η ΔΠΑ παρουσιάζεται τις πρώτες εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση και κυρίως σε περιπτώσεις θεραπείας με κορτικοειδή ή απόρριψης μοσχεύματος. Ο αυξημένος κίνδυνος για ΔΠΑ σε ασθενείς μετά μεταμόσχευση σχετίζεται με ανοσοολογικά ελλείμματα, όπως ουδετεροπενία και με τη χρήση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, όπως κορτικοειδή και κυκλοσπορίνη. Επιπλέον και άλλοι παράγοντες που προδιαθέτουν σε μυκητιασικές λοιμώξεις, όπως η παρεντερική διατροφή, η χρήση πολλών αντιβιοτικών και η μακρόχρονη νοσηλεία, αυξάνουν τον κίνδυνο για ΔΠΑ μετά από μεταμόσχευση. Η συχνότητα της ΔΠΑ και ειδικά η τραχειοβρογχική συμμετοχή αυξάνεται σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, στους οποίους η ανταπόκριση στη θεραπεία είναι πτωχή, όπως και σε χρόνιους αποφρακτικούς (ΧΑΠ) που λαμβάνουν στεροειδή.

Σπάνια, η ΔΠΑ αναφέρεται σε άτομα με ήπια ανοσοκαταστολή, όπως σε αλκοολισμό, χρόνια ηπατική νόσο ή διαβητική κετοξέωση. Σε πρόσφατη μελέτη με 545 ασθενείς με ΔΠΑ, η ΜΜΟ ήταν ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου, ακολουθούμενη από αιματολογική κακοήθεια (29%), μεταμόσχευση οργάνου (9%) και HIV (8%). Σε 2% των ασθενών δε βρέθηκε παράγοντας κινδύνου.

Κλινική εικόνα

Το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα είναι σχεδόν πάντα η αρχική εστία της λοιμώ-

ξης, αν και σπάνια η ΔΠΑ αρχίζει από τους κόλπους του προσώπου, το γαστρεντερικό σύστημα ή το δέρμα. Κατά συνέπεια, οι άρρωστοι παρουσιάζονται με συμπτώματα συμβατά με βρογχοπνευμονία: πυρετό, βήχα, παραγωγή πτυέλων και δύσπνοια. Συμπτώματα ειδικά, ισχυρής κλινικής αξίας για τη διάγνωση της ΔΠΑ, είναι ο πλευριτικός πόνος (λόγω πνευμονικών εμφράκτων δευτεροπαθών αγγειακής διήθησης) και η αιμόπτυση, που συνήθως είναι ήπια, αλλά μπορεί να είναι και μαζική. Η ΔΠΑ είναι μία από τις πιο σημαντικές αιτίες αιμόπτωσης σε ουδετεροπενικούς ασθενείς. Άλλες πνευμονικές εκδηλώσεις είναι η τραχειοβρογχίτιδα με σοβαρή φλεγμονή των αεραγωγών και σχηματισμό ελκώνσεων και πηλακών, που οδηγούν σε απόφραξη και ατελεκτασία. Αυτός ο τύπος ΔΠΑ παρουσιάζεται σε ασθενείς με HIV και σε λήπτες μεταμοσχευμένου πνεύμονα.

Με την τάση του ασπέργιλλου να διηθεί αγγεία, η ΔΠΑ οδηγεί σε περιοχές εμφράκτων και αιμορραγίας στον πνεύμονα και με αιματογενή διασπορά και σε άλλα όργανα, πιο συχνά στον εγκέφαλο (σπασμοί, εγκεφαλικά έμφρακτα, εγκεφαλική αιμορραγία, μηνιγγίτιδα και εγκεφαλικό απόστημα) και λιγότερο συχνά στο δέρμα, τα νεφρά, την καρδιά, τον οισοφάγο, το ήπαρ ή αλλού.

Διάγνωση

Η διάγνωση της ΔΠΑ είναι δύσκολη. Υψηλός βαθμός υποψίας σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου είναι απαραίτητος. Για τη διάγνωση χρειάζεται η παρουσία του μύκητα στον πνευμονικό ιστό μαζί με τη θετική καλλιέργεια για ασπέργιλλο στο ίδιο δείγμα. Η παρουσία του ασπέργιλλου στα πτύελα μπορεί να οφείλεται σε αποικισμό, όμως σε ανοσοκατεσταλμένους είναι ίσως η μόνη ένδειξη ΔΠΑ. Μελέτες έχουν δείξει ότι πτύελα θετικά για ασπέργιλλο σε ασθενείς με λευχαιμία έχουν θετική προγνωστική αξία 80-90%. Όμως αρνητική καλλιέργεια πτυέλων για ασπέργιλλο δεν αποκλείει ΔΠΑ. Η καλλιέργεια αίματος είναι σπανίως θετική.

Η ακτινογραφία θώρακος έχει μη ειδικά ευρήματα: στρογγύλες πυκνώσεις, διηθηματα υποϋπεζωκοτικά ενδεικτικά πνευμονικών εμφράκτων και κοιλότητα. Οι πλευριτικές συλλογές είναι σπάνιες. Η αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας είναι η ενδεικτική εξέταση. Τυπικά ευρήματα αποτελούν τα πολλοπλά οζίδια, το σημείο του Halo, το οποίο είναι πρώιμο σημείο και παριστά περιοχή χαμηλής πυκνότητας λόγω αιμορραγίας γύρω από το οζίδιο και το σημείο του αέρα, το οποίο συνδέεται με την ανάρρωση από την ουδετεροπενία

και είναι τελικό σημείο. Τα ακτινολογικά αυτά σημεία είναι ειδικά για ΔΠΑ, αλλά όχι ευαίσθητα ούτε παθογνωμονικά, καθώς παρουσιάζονται και σε άλλες λοιμώξεις, όπως στη νοκαρδίωση και στη ζυγομύκωση.

Το BAL είναι βοηθητικό για τη διάγνωση, ειδικά για τη διηθητική νόσο. Το υγρό του BAL εξετάζεται για μύκητες και καλλιέργεται, με ειδικότητα 97% και ευαισθησία 30-50%. Οι διαβρογχικές βιοψίες δεν προσφέρουν πολλά, σε αντίθεση με την ανοικτή βιοψία πνεύμονος που είναι η εξέταση εκλογής. Η εξέταση όμως παρουσιάζει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, όπως σε μια μελέτη με 15 βιοψίες που σε 3 δε βρέθηκε διάγνωση. Οι ορολογικές εξετάσεις δε βοηθούν. Ο προσδιορισμός των αντισωμάτων του ασπεργίλλου δεν είναι χρήσιμος, πιθανόν λόγω της σφοδρότητας της νόσου.

Υπάρχει όμως αυξανόμενο ενδιαφέρον για τον προσδιορισμό του αντιγόνου του ασπεργίλλου στα πτύελα και στο BAL, το οποίο πιστεύεται ότι παρουσιάζεται πριν την εμφάνιση των κλινικών σημείων της νόσου. Η εξέταση έχει ευαισθησία και ειδικότητα >90%. Η PCR αποτελεί ακόμα μια πειραματική μέθοδο που αφορά τον προσδιορισμό του DNA του ασπεργίλλου στο BAL και στον ορό, αλλά έχει υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.

Συμπερασματικά, η διάγνωση της ΔΠΑ είναι οριστική όταν έχουμε ιστολογική επιβεβαίωση ή θετική καλλιέργεια από ιστό. Είναι πιθανή όταν η κλινική εικόνα είναι συμβατή με ΔΠΑ και δύο καλλιέργειες πτυέλων θετικές για ασπεργίλλο ή μία καλλιέργεια από το BAL ή από washing ή brushing ή κυτταρολογική από το BAL ή θετικό αντιγόνο ασπεργίλλου στον ορό ή στο BAL.

Θεραπεία

Η θεραπεία της ΔΠΑ είναι δύσκολη και η θνητότητα παραμένει υψηλή. Εμπειρική θεραπεία πρέπει να αρχίσει αμέσως μόλις τεθεί η κλινική υποψία της ΔΠΑ. Το αποτέλεσμα της θεραπείας εξαρτάται από τη γρήγορη διάγνωση, την απουσία διασποράς, τη δραστική αντιμυκητιασική θεραπεία και τη βελτίωση της συνυπάρχουσας ανοσοανεπάρκειας. Σε μια αναφορά των Patterson et al., οι ασθενείς με σοβαρή ανοσοκαταστολή (αιματολογική κακοήθεια) είχαν πτωχότερη πρόγνωση σε σχέση με λιγότερο ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (28%-51%). Όταν η νόσος έχει πνευμονική εντόπιση η ανταπόκριση είναι καλύτερη απ' ό,τι στη μεταστατική νόσο (40%-18%). Το φάρμακο εκλογής είναι η αμφοτερικίνη Β σε δόση 0,6-1,2mg/kg/d, αν και μπορεί να χρειαστεί μεγαλύτερη δόση (1,5mg/kg/d) σε σοβαρή ανοσοκαταστολή. Η διάρκεια της

θεραπείας είναι άγνωστη, αλλά συστήνεται να διαρκεί μετά το τέλος της ανοσοκαταστολής και μέχρι η νόσος να υφεθεί κλινικά. Το ποσοστό ανταπόκρισης κυμαίνεται μεταξύ 20 και 83%.

Η αμφοτερικίνη Β προκαλεί σοβαρές παρενέργειες όπως νεφροτοξικότητα, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Η λιποσωματική αμφοτερικίνη χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κίνδυνο νεφροτοξικότητας ή σε αυτούς που παρουσίασαν τοξικότητα στην αμφοτερικίνη.

Η ιτρακοναζόλη είναι ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της ΔΠΑ σε δόση 200-400mg/d σε κάψουλες ή I.V. και με ανταπόκριση περίπου 39%. Τα αποτελέσματα είναι πολύ φτωχά σε ασθενείς με HIV και σε αυτούς με ΜΜΟ. Συστήνεται σε ασθενείς με ήπια ανοσοκαταστολή και στα τελικά στάδια της θεραπείας. Η συνδυαστική θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική στην ΔΠΑ. Νεότερα φάρμακα είναι υπό δοκιμή, όπως η βορικοναζόλη, η ποσακοναζόλη και τα παράγωγα της εχινοκαρδίνης. Η χειρουργική θεραπεία αφορά περιπτώσεις μαζικής αιμόπτυσης ή τοπικής πνευμονικής νόσου σε ασθενείς με συνεχιζόμενη ανοσοκαταστολή. Η χειρουργική έκβαση είναι κακή σε ασθενείς με λοίμωξη, με ΜΜΟ και σε αυτούς που διασωληνώθηκαν. Δεδομένης της δυσκολίας αντιμετώπισης της ΔΠΑ είναι σημαντική η προφύλαξη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΔΠΑ.

ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΣΠΕΡΓΙΛΛΩΣΗ

Η αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση (ABA) είναι αντίδραση υπερευαισθησίας σε αντιγόνα του *Asp. Fumigatus*. Παρατηρείται σε ασθενείς με πολύχρονο άσθμα ή κυστική ίνωση και αφορά το 7-14% των κορτικοεξαρτώμενων ασθματικών και το 6% των ασθενών με κυστική ίνωση. Οι παράγοντες που οδηγούν σε ABA δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Πιστεύεται ότι παίζει ρόλο η τύπου I αντίδραση υπερευαισθησίας ειδική IgE στον ασπεργίλλο, καθώς και η τύπου III αντίδραση υπερευαισθησίας ειδική IgG στην παθογένεση της ABA. Όταν η διάγνωση της ABA τεθεί με βάση τα κλινικά κριτήρια, σπανίως λαμβάνονται βιοψίες. Σε μελέτη με 18 δείγματα από ασθενείς με ABA τα πιο σημαντικά ευρήματα αφορούν τους βρόγχους και τα βρογχιόλια, με βρογχοκεντρικά κοκκιώματα σε 15 δείγματα και απόφραξη με βλήννα σε 11. Άλλα ευρήματα περιλαμβάνουν την κοκκιωματώδη φλεγμονή με ιστοκύτταρα και λεμφοκύτταρα, τον αυξημένο αριθμό ηωσινοφίλων και την εξιδρωματική βρογχιολίτιδα.

Διάγνωση

Την ABA συνήθως την υποψιαζόμαστε κλινικά και η διάγνωση επιβεβαιώνεται με ακτινολογικές και ορολογικές εξετάσεις. Ο ασθενής παρουσιάζεται με συριγγμό, αποβολή καφεοειδών πτυέλων, πνευμονικό άλγος και πυρετό. Η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να είναι φυσιολογική στα αρχικά στάδια της νόσου. Κατά τις εξάρσεις της νόσου, τα συνήθη ευρήματα είναι πνευμονικά διηθήματα, κυρίως στους άνω λοβούς και κεντρικά. Μπορεί να υπάρχει απώλεια όγκου, λόγω απόφραξης αεραγωγών από πτύελα, που στην ακτινογραφία παριστά γραμμοειδείς διηθήσεις ξεκινώντας από την πύλη με στρογγυλά απώτερα όρια (απεικόνιση ως δάκτυλο γαντιού). Στα τελικά στάδια αναπτύσσονται κεντρικές βρογχεκτασίες και πνευμονική ίνωση.

Η τιμή της IgE χρησιμεύει ως δείκτης εξάρσεων και ανταπόκρισης στη θεραπεία. Μια θετική καλλιέργεια πτυέλων για *Asp. Fumigatus* δεν είναι απαραίτητη για τη διάγνωση. Η δερματική αντίδραση υπερευαισθησίας είναι θετική και τα IgG αντισώματα κατά του ασπεργίλλου είναι θετικά. Βιοψία πνεύμονος σπανίως επιχειρείται για τη διάγνωση ABA.

Προσφάτως, οι Patterson και Greenberger καθόρισαν τα διαγνωστικά κριτήρια της ABA (πίνακας 1). Δεν είναι όλα τα κριτήρια απαραίτητα για τη διάγνωση της ABA.

Η καθυστέρηση της θεραπείας μέχρι την πλήρη ανάπτυξη της κλινικής εικόνας μπορεί να οδηγήσει σε ανεπανόρθωτη πνευμονική βλάβη. Γι' αυτό η ABA πρέπει να χωριστεί σε δύο ομάδες: σε ασθενείς με ή χωρίς βρογχεκτασίες. Τα βασικά κριτήρια για την ABA με κεντρικές βρογχεκτασίες είναι το άσθμα, η άμεση αντίδραση υπερευαισθησίας στα αντιγόνα του ασπεργίλλου, η IgE >1000ng/ml και οι κεντρικές βρογχεκτασίες. Οι ασθενείς χωρίς κεντρικές βρογχεκτασίες ονομάζονται ABA-θετικοί και τα λιγότερα κριτήρια για τη διάγνωση είναι το άσθμα, η άμεση δερματική ενεργότητα στον ασπεργίλλο, η IgE ορού >1000ng/ml, το ιστορικό πνευμονικών διηθημάτων και αυξημένα IgE και IgG ορού στον *Asp. fumigatus*.

Οι Patterson et al. χώρισαν το σύνδρομο σε 5 στάδια εξέλιξης:

- Στάδιο I (οξύ στάδιο): χαρακτηρίζεται από άσθμα, αυξημένη IgE ορού, περιφερική ηωσινοφιλία, πνευμονικά διηθήματα και ύπαρξη IgE και IgG αντισωμάτων στον *Asp. fumigatus*. Πρακτικά, σπανίως αναγνωρίζονται οι ασθενείς σ' αυτό το στάδιο.

- Στάδιο II (στάδιο ύφεσης): τα επίπεδα της IgE πέφτουν, αλλά όχι στα φυσιολογικά επίπεδα, δεν υπάρχει ηωσινοφιλία και η ακτινογραφία θώρακος είναι καθαρή. Τα IgG

⇒ αντισώματα είναι λίγο ανεβασμένα.

- Στάδιο III (έξαρση): αφορά ασθενή με γνωστή ABA και είναι σχεδόν ίδιο με το στάδιο I.

- Στάδιο IV (κορτικοεξαρτώμενο στάδιο): όταν ο ασθενής αδυνατεί να διακόψει τα κορτικοειδή, γιατί έχει επιδείνωση των συμπτωμάτων και των πνευμονικών διηθημάτων. Η IgE ορού είναι ανεβασμένη, αλλά μπορεί να είναι και φυσιολογική. Συνήθως η αξονική τομογραφία θώρακος δείχνει κεντρικές βρογχεκτασίες. Δυστυχώς, η πλειοψηφία των ασθενών διαγιγνώσκεται σ' αυτό το στάδιο.

- Στάδιο V (ινωτικό στάδιο) χαρακτηρίζεται από κλινικά σημεία τελικού σταδίου πνευμονικής νόσου με δύσπνοια, κυάνωση, ρεχάζοντες και πνευμονική καρδιά. Μπορεί να υπάρχει πηληκτροδακτυλία, όπως και ηωσινοφιλία και αυξημένη IgE ορού. Λίγοι ασθενείς προχωρούν σ' αυτό το στάδιο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ABA

1. Άσθμα
2. Άμεση δερματική αντίδραση στον *Aspergillus*
3. Ιζηματίνες ορού για *Asp. fumigatus*
4. Αυξημένη IgE και IgG ορού για *Asp. fumigatus*
5. Ολική IgE ορού >1000ng/ml
6. Τωρινά ή προηγούμενα πνευμονικά διηθήματα
7. Κεντρικές βρογχεκτασίες
8. Περιφερική ηωσινοφιλία (1000 κύτταρα/ml).

Θεραπεία

Η βάση της θεραπείας για την ABA είναι τα κορτικοειδή προς καταστολή της ανοσολογικής απάντησης. Η θεραπεία οδηγεί σε ανακούφιση από τον βρογχόσπασμο, εξαφάνιση των πνευμονικών διηθημάτων και μείωση της IgE και της ηωσινοφιλίας.

Η από του στόματος πρεδνιζόνη χορηγείται

σε δόση 0,5mg/kg/d για 2 εβδομάδες και μετά μειώνεται σταδιακά. Η διάρκεια της θεραπείας εξατομικεύεται, αλλά οι περισσότεροι ασθενείς χρειάζονται μακράς διάρκειας θεραπεία με μικρή δόση κορτικοειδών για έλεγχο συμπτωμάτων και αποφυγή εξάρσεων. Τα εισπνεόμενα κορτικοειδή δε βοηθούν. Λόγω των σοβαρών παρενεργειών των κορτικοειδών το ενδιαφέρον έχει στραφεί σε άλλα φάρμακα. Πρόσφατα, έγινε μια τυχαίοποιημένη μελέτη με στόχο να αξιολογήσει το ρόλο του αντιμυκητιασικού παραγόντα στη θεραπεία της ABA. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 46% των ασθενών που θεραπεύτηκαν με ιτρακοναζόλη 200mg για 16 εβδομάδες παρουσίασε σημαντική ανταπόκριση, δηλαδή 50% μείωση στη δόση των κορτικοειδών, μείωση κατά 25% στη συγκέντρωση της IgE ορού και βελτίωση κατά 25% της ικανότητας για άσκηση ή της εξαφάνισης των πνευμονικών διηθημάτων. Δεν υπήρχε σημαντική τοξικότητα με τη θεραπεία με ιτρακοναζόλη. Η μελέτη συμπεραίνει ότι οι ασθενείς με ABA ωφελούνται από τη συγχορήγηση της ιτρακοναζόλης και προτείνουν ότι μια χαμηλή δόση ιτρακοναζόλης (200mg ημερησίως) είναι εξίσου αποτελεσματική και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία συντήρησης.

Σύνδρομο σχετιζόμενο με ABA

- Απόφραξη με βλήννα: Αυτό το χαρακτηριστικό της ABA μπορεί να εμφανιστεί και χωρίς άσθμα ή άλλα χαρακτηριστικά της νόσου. Ο ασθενής παρουσιάζει βήχα και αποβολή βυσμάτων βλήννης. Αυτό οδηγεί σε ατελεκτασία.

- Βρογχοκεντρική κοκκιωμάτωση: Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από νεκρωτικά κοκκιώματα που αποφράσσουν και καταστρέφουν τα βρογχιόλια. Οι νύμφες του ασπέργιλλου αναγνωρίζονται σε ποσοστό 40-50% μέσα στα κοκκιώματα. Το πνευμονικό παρέγχυμα παρουσιάζει ηωσινοφιλικά φλεγμονώδη διηθήματα και ίνωση, αλλά δεν υπάρχει διήθηση ιστού ή αγγείων από ασπέργιλλο.

Κλινικά, οι ασθενείς είναι ασθματικοί με μόνιμο βήχα, περιφερική ηωσινοφιλία και αυξημένη IgE ορού. Η ακτινογραφία θώρακος παρουσιάζει πολλαπλά πνευμονικά οζίδια. Οι ασθενείς ανταποκρίνονται συνήθως στη θεραπεία με κορτικοειδή.

- Ηωσινοφιλική πνευμονίτιδα: Ο ασπέργιλλος σπάνια εμπλέκεται στην αιτιολογία του συνδρόμου. Ο ασθενής παρουσιάζεται με βήχα, δύσπνοια και πυρετό με περιφερικά πνευμονικά διηθήματα και άνοδο των IgE επιπέδων. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με βιοψία και οι ασθενείς ανταποκρίνονται καλά στα κορτικοειδή.

- Πνευμονίτιδα από υπερευαισθησία: Είναι μια μορφή κοκκιωματώδους φλεγμονής των μικρών αεραγωγών και του πνευμονικού παρεγχύματος. Σχετίζεται με έντονη ή επαναλαμβανόμενη εισπνοή διάφορων αντιγόνων, όπως θερμόφιλων βακτηρίων, μυκήτων, εκκρίσεων πτηνών και χημικών παραγόντων. Αυτή η κατάσταση περιγράφηκε σε ασθενείς που είναι εκτεθειμένοι σε σπόρους ασπέργιλλου και έχει εμπλακεί στον πνεύμονα των αγροτών και στον πνεύμονα των εργατών κριθαριού. Η οξεία μορφή της νόσου παρουσιάζεται εντός ωρών από την έκθεση στα αντιγόνα, με δύσπνοια, βήχα, πυρετό και μυαλγία. Η ακτινογραφία θώρακος δείχνει διάμεσα και κυψελιδικά οζώδη διηθήματα. Επαναλαμβανόμενες εκθέσεις στα αντιγόνα οδηγούν στο χρόνιο τύπο της πνευμονίτιδας από υπερευαισθησία, που σχετίζεται με πνευμονική ίνωση. Τα επίπεδα των IgG αντισωμάτων κατά του ασπέργιλλου είναι υψηλά όταν η νόσος οφείλεται στον ασπέργιλλο. Η αντιμετώπιση της οξείας μορφής της νόσου περιλαμβάνει αποφυγή των αιτιολογικών παραγόντων και κορτικοειδική θεραπεία.