

## ASPERGILOZA ALERGICĂ BRONHOPULMONARĂ - PROBLEME DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT: OBSERVAȚIA A 13 CAZURI

ADRIANA PĂRĂU<sup>1</sup>, DANIELA HOMORODEAN<sup>1</sup>, DUMITRU CÂRSTINA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie "Leon Daniello"

<sup>2</sup>Catedra de Boli Infecțioase UMF Cluj-Napoca

### Rezumat

**Obiectivul** studiului a fost identificarea pacienților cu Aspergiloză alergică bronhopulmonară (ABPA), printr-o abordare cât mai pragmatică a criteriilor de diagnostic a acestei afecțiuni, pe care o considerăm subestimată.

**Material și metodă.** În perioada 2002-2009 am analizat, retrospectiv și prospectiv, afecțiunile induse de *Aspergillus speciae* la pacienți internați în Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie Cluj-Napoca.

**Rezultate.** Dintre cele 83 de cazuri identificate, 13 au fost considerate afecțiuni aspergilare de tip alergic. Pornind de la criteriile de diagnostic ale ABPA diagnosticele finale au fost: 11 cazuri ABPA, 1 caz granulomatoză bronhocentrică și 1 caz astm cu sensibilizare la aspergillus. Nici unul dintre pacienți nu a îndeplinit complet criteriile majore de diagnostic, datorită lipsei accesului la determinarea IgG specifice sau anticorpilor precipitanți pentru *Aspergillus fumigatus* în perioada studiului. ABPA a fost suspectată de medicii curanți doar în 4 cazuri. Pe baza echivalenței relative dintre criteriile de diagnostic admise, am propus o abordare pragmatică și un algoritm de diagnostic al ABPA care să faciliteze clinicianului diagnosticarea și tratarea corectă.

**Concluzii.** ABPA, ca și astmul bronșic, implică în diagnosticul său atât pneumologul, cât și alergologul. ABPA trebuie întotdeauna suspectată la un pacient astmatic sau cu fibroză chistică, în condițiile unor agravări clinice sau funcționale neexplicabile și izolării aspergillus din arborele traheobronșic. În lipsa aplicării unui protocol de diagnostic există riscul subestimării bolii, cu repercusiuni asupra prognosticului.

**Cuvinte cheie:** ABPA, *Aspergillus*, granulomatoza bronhocentrică.

## ALLERGIC BRONCHOPULMONARY ASPERGILLOSIS - DIAGNOSIS AND TREATMENT CONCERNING THE OBSERVATION OF 13 CASES

### Abstract

**Aim.** To identify patients with Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA) and include the diagnosis criteria in pulmonology practice, because we consider it as an underestimated diagnosis.

**Methods.** Between 2002-2009 we assessed retrospectively and prospectively aspergillus related diseases in patients admitted in Clinical Hospital of Pulmonology Cluj-Napoca.

**Results.** We identified 83 cases, 13 of them as allergic aspergillus diseases. According to international criteria for diagnosing ABPA we identified 11 cases of ABPA, 1 case of bronchocentric granulomatosis and 1 case of asthma with aspergillus sensitivity. Any patient fulfilled diagnostic criteria because the detection of IgG specific or precipitating aspergillus antibodies were not available in practice while assessment period. ABPA was suspected by current physicians in only 4 cases. We propose a pragmatic option for using diagnosis criteria in concordance with relative

*equivalence between laboratory tests, and an algorithm for ABPA diagnosis, that may facilitate clinical practice.*

**Conclusions.** *ABPA as well as Asthma, involves both pulmonology and allergology. ABPA must be always suspected in patients with asthma or cystic fibrosis with an unexplained decline of disease, and positive Aspergillus culture from bronchial secretions. Without a diagnostic protocol there exists a risk for underestimating ABPA with consequences on the prognosis.*

**Keywords:** ABPA, Aspergillus, bronchocentric granulomatosis.

## Introducere

*Aspergillus speciae* (*A spp*) este un fung filamentos, ubiquitar, care poate determina la om infecții oportuniste localizate sau invazive, dar și manifestări alergice rino-bronho-pulmonare. *Aspergillus fumigatus* (*Af*) este reprezentantul genului cel mai frecvent incriminat în patologia respiratorie. Manifestările bronhopulmonare alergice (sau de hipersensibilizare) sunt reprezentate de astm, pneumonita de hipersensibilizare (alveolita alergică extrinsecă), aspergiloza alergică bronhopulmonară și granulomatoza bronhocentrică. La nivelul căilor aeriene superioare se descrie sinusita aspergilară alergică.

ABPA a fost descrisă pentru prima dată de Hinson în 1952 [citată de 1,2]. Pepys și col. au adus contribuții importante la definirea acestei afecțiuni, cunoscută și ca boala Hinson-Pepys [1,3]. În 1977 Rosenberg și col. au clasificat criteriile de diagnostic în *majore* și *minore*, apreciind ca “cert” sau “probabil” diagnosticul în ABPA [2,4], iar în 1982 Patterson și col. propun stadializarea ABPA [2,5,6,7,8].

Cea mai comună prezentare clinică pentru ABPA este un individ cu astm atopic, în a treia sau a patra decadă a vieții, la care apar exacerbări frecvente cu tuse și expectorație intermitentă, în ciuda terapiei susținute. Deși poate apărea oricând în evoluție, pacienții au, în medie, un istoric de 5-10 ani de boală [7]. ABPA apare la aproximativ 1-2% dintre astmatici în general și la 15 % dintre cei sensibilizați la *Af* [9], între 2-28% după alte statistici [7].

În lipsa unor elemente patognomonice de diagnostic ABPA riscă să fie sub- sau supra-diagnosticată. Criteriile de diagnostic acceptate de consensurile internaționale sunt redată în tabelul I [2,6,7]. Se apreciază ca un minim de criterii necesar pentru diagnostic de certitudine criteriile 1, 3, 4, 8 și 6 [6].

În prezența fibrozei chistice (FC) s-a propus adaptarea criteriilor de diagnostic, cu recomandarea supravegherii permanente în vederea depistării ABPA. Incidența ABPA poate ajunge la 7-35% în cazul pacienților cu fibroză chistică [9], datorită condițiilor favorizante pentru colonizare întâlnite de *Af*: bronșiectazii, mucus vâscos, alterări ale surfactantului [6,10]. Prezența *Af* trebuie luată întotdeauna în considerare. ABPA reprezintă cea mai frecventă formă

de aspergiloză pulmonară în FC și doar rarism s-au descris aspergilomul sau aspergiloza pulmonară invazivă (API) [6]. Colonizarea poate determina o traheobronșită aspergilară cu elemente bronhoobstructive, fără componenta alergică din ABPA. Prevalența ABPA în FC este apreciată între 1 și 15%, fiind influențată de vârstă (mai frecventă în adolescență), gravitatea bolii, atopia și colonizarea cu *Pseudomonas* [6,11].

**Stadializarea ABPA** cuprinde 5 stadii la pacienții cu bronșiectazii și 4 stadii la cei fără bronșiectazii. Stadiile nu reprezintă etape evolutive obligatorii, ci sunt utile pentru recunoașterea ABPA, în condițiile evidenței diferite a criteriilor de diagnostic la un pacient cu un istoric variabil al bolii de fond și constituie un ajutor în alegerea terapiei [2,6,7,12].

**Stadiul I - acut:** pacient care îndeplinește toate criteriile de diagnostic. De menționat că este posibil ca IgE totale să fie prezente în titru ridicat, alături de eozinofilie periferică, în concordanță cu prezența infiltratelor pulmonare, dar IgE specifice să apară crescute doar după 6 luni [7]. Sub corticoterapie sistemică se obține remisie promptă.

**Stadiul II - remisie:** pacient în remisie stabilă de peste 6 luni. În acest stadiu IgE totale se normalizează, dispar infiltratele pulmonare și pacientul poate renunța la Prednison mai mult de 6 luni. Durata acestui stadiu este indefinită, putând dura toată viața (vindecare).

**Stadiul III - recurență:** pacient cu reexacerbare ABPA cu aceleași caracteristici ca în stadiul I sau doar cu evidențe la examinările serologice, clinic nedecelându-se simptome noi [12]. IgE totale cresc cel puțin cu 100% față de nivelul anterior recurenței [6]. Remisia se face complet sau cu minime “cicatrici” vizibile la examenul CT.

**Stadiul IV - astm corticodependent:** pacientul prezintă simptome de astm sever, agravate de orice tentativă de sistare a corticoterapiei. Aceste manifestări clinice pot precede sau succede diagnosticul inițial de ABPA [12]. IgE totale și specifice se mențin la valori ridicate, cu sau fără infiltrate pulmonare noi.

**Stadiul V - fibroză pulmonară:** IgE totale sunt la valori foarte ridicate, radiologic apar multe bronșiectazii, impact mucoid, infiltrate recurente, iar clinic sputa abundentă, suprapuneri de infecții cu *Pseudomonas aeruginosa*, aspectul sugerând fibroza chistică și la pacienți fără această afecțiune [6]. Corticoterapia se impune în continuare [7].

Deși progresiunea bolii până în stadiul V nu a fost

dovedită niciodată de un studiu prospectiv, se presupune că un diagnostic și un tratament precoce face puțin probabilă evoluția spre fibroză pulmonară. Totuși, un pacient puțin simptomatic sau neglijat ar putea fi depistat în stadiul de fibroză pulmonară dată de ABPA [7].

Manifestări asemănătoare ABPA pot fi cauzate și de alți fungi. De aceea a fost sugerat termenul mai general de *micoze alergice bronhopulmonare* [7,12,13].

Tratamentul ABPA vizează două obiective:

1. reducerea inflamației și alergiei prin corticoterapie sistemică (CSS) și
2. reducerea colonizării arborelui bronșic cu *Af* pentru diminuarea ofertei de antigen, prin tratament antifungic [7].

Dintre antifungice noii azoli și în primul rând Itraconazolul este utilizat cu rezultate foarte bune în ABPA. Doza și durata tratamentului variază în diverse studii, între 200-400 mg/zi pe o durată între 1-24 luni [2,6,7,8,9,11,14].

Utilizarea combinațiilor inhalatorii antiasmatiche cunoscute este recomandată în continuarea tratamentului uzual al pacienților cu astm și ABPA, apreciindu-se că utilizarea de corticoizi inhalatori reduce necesarul de CSS și efectele secundare în tratamentul de lungă durată [6].

**Granulomatoza bronhocentrică (GB)** reprezintă o reacție inflamatorie, nespecifică, de tip granulomatos, dezvoltată în jurul bronhiilor mici sau bronhiolilor. Din punct de vedere etiologic, se apreciază că 2/3 din cazuri apar la pacienți astmatici și cu ABPA având ca substrat o reacție de hipersensibilizare la alergeni diverși, respectiv la *Af*. Evoluția sa este favorabilă sub corticoterapie, dar totodată este manifestarea ABPA care poate evolua cel mai sever prin leziunile distructive extensive și sechelele restante, în lipsa unei terapii precoce și susținute [12].

### Material și metodă

În perioada 2002-2009 am analizat, retrospectiv și prospectiv, afecțiunile induse de *A spp* la pacienți internați în Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie Cluj-Napoca. Dintre cele 83 de cazuri identificate, 13 au fost considerate afecțiuni aspergilare de tip alergic (AAA). Pentru diagnosticul pozitiv și diferențial al ABPA am aplicat criteriile de diagnostic acceptate în ghidurile internaționale [6,7]. IgE totale au fost determinate prin metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA). IgE specifice s-au efectuat prin metoda imunoenzimatică FEIA-imunoCAP. IgG specific s-au putut efectua într-un singur caz, după 4 ani de la diagnosticul inițial (FEIA pentru fungi amestec *A fumigatus*, *A niger*, *A terreus* și *A flavus*). Precipitinele nu s-au efectuat în laboratoarele accesibile în Cluj-Napoca, metoda nefiind uzuală și considerată laborioasă.

Pornind de la observația că între criteriile și elementele de diagnostic ale ABPA propuse în consensuri (Tabelul I) există o complementaritate, am efectuat o

sinteză a acestora în 7 criterii “cumulative”, grupând în același criteriu examinările paraclinice care reflectă același proces patogenetic. Deși nu se exclud, elementele aceluiași criteriu cumulativ se suprapun în mare măsură ca informație furnizată. În plus, considerăm că în această formă pot fi aplicate mai ușor în practică și putem obține un set minimal de criterii pentru diagnosticul de certitudine în ABPA de la primul contact cu pacientul (Tabelul II).

**Tabel I.** Criteriile de diagnostic în ABPA [după1].

#### Criterii de diagnostic

1. Astm
2. Infiltrete pulmonare vizibile pe radiografie, sau doar CT - în prezent sau în antecedente
3. Teste cutanate alergologice pozitive (prick test) la *A spp*
4. IgE totale în titru crescut >417 UI sau > 1000 ng/ml
5. Anticorpi precipitanți anti *Af* în ser
6. Bronșiectazii centrale la examenul CT
7. Eozinofilie sanguină (>1000/μL)
8. IgE și/sau IgG specifice *Af* în titru crescut în ser.

#### Elemente clinice utile în diagnostic:

- episoade de tuse productivă cu eliminarea de “dopuri” de mucus (*mucus plugs*) brun, negricios sau verzui
- prezența *Af* în microscopia sau cultura din spută
- eozinofilie în spută
- imagini radiologice (radiografia clasică) sugestive pentru bronșiectazii, retenție de mucus (trame paralele, aspect “în deget de mână” etc.).

**Tabel II.** Criteriile cumulative propuse pentru diagnosticul de certitudine în ABPA.

1. Astm (sau echivalențe de astm bronșic)
2. Infiltrete pulmonare vizibile pe radiografie, sau doar CT - în prezent sau în antecedente
3. Bronșiectazii centrale la examenul CT sau Rf
4. IgE totale în titru crescut > 417 UI sau > 1000 ng/ml
5. Teste cutanate alergologice pozitive (prick test) la *A spp* și/sau IgE specifice *Af* în ser
6. Eozinofilie sanguină și/sau spută, BAL
7. Anticorpi precipitanți anti *Af* în ser și/sau IgG specifice *Af* în ser și/sau *A spp* (*Af*) în spută/BAL

### Analiza statistică

Pentru variabilele cantitative am analizat tendința centrală și dispersia sau am calculat rapoarte și procentual. Variabilele calitative au fost analizate numeric și procentual.

### Rezultate

Pornind de la criteriile de diagnostic ale ABPA (tabel I și II), diagnosticele finale au fost: 13 AAA, din care 11 cazuri ABPA, 1 caz granulomatoză bronhocentrică și 1 caz astm cu sensibilizare la *Aspergillus*. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul III. Criteriile “cumulative” propuse sunt notate de la 1 la 7.

Cazul de granulomatoză bronhocentrică (12) a fost susținut pe baza examenului histopatologic și IgE specifice *Af* în titru semnificativ, iar cazul cu astm aspergilar de

prezența imunologiei sugestive pentru alergია la *Af*, dar fără alte elemente clinico-imagistice care să susțină ABPA. Structura seriei în funcție de vârstă, sex, domiciliu și profesiune reiese din Tabelul IV.

Media de vârstă a fost de 59 ani (35-76 ani), 10 pacienți (77 %) fiind în decada 6 și 7 de viață (mediana = 65 ani), a predominat ușor sexul masculin (M) față de feminin (F) (62%) și mediul rural (R) de domiciliu față de urban (U) (62%) M/F = R/U = 8/5. Din punctul de vedere al profesiunii, în 8 dintre cazuri (62%) a existat un risc de expunere recunoscut la surse probabile de spori aspergilarii.

Media istoricului de astm bronșic (AB) a fost de 6 ani (între 2 și 10 ani, mediana = 5 ani). Forma de AB, apreciată conform ghidurilor în vigoare [15], a fost: AB moderat în 10 cazuri (77%) și AB sever în 3 cazuri (3,5,11).

Bronșiectaziile au fost prezente în 100% dintre cazuri. Diagnosticarea s-a făcut pe radiografia clasică (Rf) în 3 cazuri (1,7,9) și prin tomografie computerizată (CT) în celelalte 10 cazuri.

Infiltratele s-au evidențiat în 10 cazuri: 77% din cele 13 cazuri de AAA, respectiv 91% din cazurile de ABPA.

Evidențierea s-a efectuat: Rf și CT în 6 cazuri (2,3,4,5,6,12), doar radiografic în 2 cazuri (1,9) (CT neefectuat), sau doar CT în 2 cazuri (8,11) (neobservate pe radiografia standard). Aspectele întâlnite au fost: infiltrate micronodulare discrete peribronșiectactice uni- sau bilaterale în 4 cazuri (1,5,6,11); leziuni macronodulare imprecis conturate localizate periferic subpleural unilateral în 2 cazuri (8,9) și bilateral 1 caz (4); excavare pseudotuberculoasă 1 caz (2); leziuni extinse lobare în 2 cazuri (3,12).

Testele alergologice au fost efectuate în 2 cazuri (15%), relevând sensibilitate la *Af*.

IgE totale au fost solicitate în 11 cazuri, având valori peste 417 UI/ML în 6 cazuri (55 %). IgE specifice *Af* au fost solicitate în 6 cazuri, toate rezultatele indicând sensibilizare la *Af*.

Eozinofilia (Eo) sanguină a avut valori peste 1000/μl în 5 cazuri (2,3,5,7), 45% dintre ABPA. Eo în lavajele bronșice (bronhoaspirate) a fost detectată în 3 din cele 4 cazuri la care a fost solicitat examen citologic (1,3,6). În 6 cazuri nu s-a solicitat examen citologic, iar în 3 cazuri nu s-a efectuat bronhoscopie.

*A spp* a fost izolat în 10 cazuri (91% dintre ABPA):

**Tabel III.** Aplicarea criteriilor de diagnostic ABPA la pacienții din seria studiată.

Nr	Pacient	Criteriile adaptate în scopul diagnosticului minimal de certitudine										
		1	2	3	4	5	6	7				
		ASTM Istoric/ani	Bronșiectazii proximale	Infiltrate pulmonare	IgE totale	Prick test Aspp	IgE specif AF	Eo sg (nr/μL)	Eo bh (%)	A spp	IgGs AF	Ac pp
1	BV	8	+	+	150	-	-	680	2	+ lb	-	-
2	BG	7	+	+	-	-	-	340	-	+ s	-	-
3	BE	5	+	+	2390	-	0,42	1020	20	neg	-	-
4	CI	5	+	+	4516	-	0,58	2400	*	+ lb	-	-
5	CC	5	+	+	200	-	-	1440	*	+ s	-	-
6	DS	10	+	+	166,5	-	-	588	19	+ s+lb	-	-
7	DM	2	+	neg	-	-	-	1012	-	+ s	-	-
8	GI	4	+	+	253,2	-	0,51	588	*	+ s+lb	-	-
9	IF	2	+	+	480	-	-	537	*	+ s	-	-
10	LG	10	+	neg	881	+	0,69	694	*	+ s	-	-
11	NS	14	+	+	1884	+	-	606	-	+ s	-	-
12	RI	4	+	+	641	-	3,38	642	*	neg	-	-
13	SL	2	+	neg	214	-	0,52	260	*	neg	-	-

**Tabel IV.** Structura seriei în funcție de vârstă, sex, domiciliu și profesiune.

Nr	Pacient	Vârstă	Sex	Domiciliu	Profesiune	Risc expunere la spori <i>A spp</i>
1	BV	35	M	U	Fochist	*
2	BG	66	M	R	Agricultor/animale	*
3	BE	66	M	R	Zidar	*
4	CI	65	M	R	Instalații termice, gaz	*
5	CC	56	M	R	Șofer profesionist/pensionar	-
6	DS	76	F	U	Casnică	-
7	DM	69	F	U	Casnică	-
8	GI	68	F	U	Casnică	-
9	IF	35	M	R	Bucătar	*
10	LG	57	M	R	Agricultor/animale	*
11	NS	65	M	R	Izolator construcții	*
12	RI	58	F	R	Casnică	-
13	SL	52	F	U	Vânzătoare magazin alimentar	*



din spută în 7 cazuri (2,5,7,8,9,10,11), iar din lavaje bronșice în 3 cazuri (1,4,6). În cazurile 6 și 8 *A spp* s-a izolat atât din spută, cât și din lavaj bronșic. Practic suspiciunea diagnosticului de ABPA a pornit de la detectarea *A spp* în secrețiile bronșice în 10 cazuri și de la evoluția necontrolată sau atipică a AB (astm “difil”) în 3 cazuri (3,12,13).

Am apreciat, în final, că dintre cele 11 cazuri de ABPA, 4 au îndeplinit cele 7 criterii de certitudine propuse (3,4,8,10); 5 cazuri (1,5,6,9,11) pot fi încadrate ca foarte probabil ABPA cu 6 criterii pozitive, iar 2 cazuri (2,7) apar ca posibil ABPA cu 4 sau 5 criterii pozitive, între care prezența *A spp*. Am considerat că în aceste condiții se poate decide inițierea terapiei ABPA conform ghidurilor.

Tratamentul și evoluția stadială a pacienților sunt redate în Tabelul V.

Tratamentul cu Itraconazol a fost aplicat în 9 din cele 11 cazuri de ABPA, în doză medie de 300 mg/zi (între 200-400 mg/zi), pe o durată medie de 4,54 săptămâni (între 2 și 16 săptămâni). Perioada de supraveghere a variat între 3 și 72 luni (media de 24,25 luni, cu excepția a 2 cazuri pierdute din observație). În acest interval nu am decelat nici o recurență după stabilizarea inițială.

### Discuții

În condițiile în care s-a desfășurat activitatea practică de pneumologie pe parcursul acestui studiu, ne-a fost imposibil să îndeplinim toate criteriile de diagnostic propuse de consensurile în vigoare pentru ABPA. Motivul a fost reprezentat de inaccesibilitatea, în mod curent, la examinările alergenologice, inițial datorită lipsei laboratoarelor specializate, apoi datorită neacoperirii lor prin sistemul de asigurări de sănătate și astfel neacceptate întotdeauna de către pacienți. Indicația de CT toracic în diagnosticul bronșiectaziilor crește mult costul diagnosticului - problemă ridicată și în țările dezvoltate economic [16]. În plus, după cum subliniază mulți autori, îndeplinirea completă și în același timp a tuturor criteriilor de diagnostic este rar întâlnită la același pacient, îngreunând

recunoașterea acestei afecțiuni [12]. Din acest motiv, considerăm că foarte multe cazuri de ABPA pot fi omise, rămânând ca “astm bronșic necontrolat”, sau “parțial controlat”.

Există suficiente critici și discuții privind criteriile de diagnostic, considerate prea rigide chiar și în număr minim [6]. Se observă că nici unul dintre criterii nu este patognomic, de aici rezultând multiplele diagnostice diferențiale care se impun în caz de suspiciune de ABPA [7,17].

Dacă analizăm criteriul “astm” trebuie să încadrăm aici, pe lângă pacienții deja diagnosticați cu AB și alte sindroame bronhoobstructive recurente, cu tuse dispneizantă mai mult sau mai puțin productivă, cu atât mai mult cu cât pacientul respectiv nu se află într-o evidență medicală clară. În plus, cum între BPOC și AB delimitările sunt frecvent dificile, este posibil ca pacientul cu BPOC, sau tușitor cronic, să reprezinte un astm nediagnosticat și un candidat la asocierea ABPA.

Este posibil de asemenea ca un pacient astmatic să fi trecut prin unul sau mai multe episoade de acutizare ABPA până în momentul în care este suspectat cu această afecțiune, urmând tratamente “de rutină” cortizonice sistemice pentru exacerbări ale dispneei în cadrul “astmului” cunoscut, deci diagnosticul inițial de ABPA poate fi pus în stadiul III (cazurile 6,8,10) sau chiar IV de boală (cazurile 3,5,11).

Forma de ABPA fără bronșiectazii fiind un stadiu mai precoce sau o formă mai discretă de boală, poate deruta clinicianul și amâna diagnosticul, iar în momentul îndeplinirii tuturor criteriilor de diagnostic pacientul ar putea fi cel puțin în stadiul III.

Infiltratele pulmonare pot trece neobservate sau pot fi interpretate ca pneumonii “atipice” în rutina clinică, ele putând apărea și în API, dar cu un substrat morfopatologic diferit.

IgG specifice *Af* nu au putut fi efectuate în cursul studiului în laboratoarele accesibile (în prezent se pot

**Tabel V.** Tratamentul și evoluția ABPA în seria studiată.

Nr	Pacient	Itraconazol		Prednison		Terapie inhalatorie	Depistat		Supraveghere (luni)	Evoluție Stadiul
		Doza (mg/zi)	Durată (săptămâni)	Doza (mg/zi)	Durată (săptămâni)		Anul	Stadiul		
1	BV	200	3	-	-	B	2003	I	1	II?
2	BG	200	2	-	-	-	2008	I	24	II
3	BE	200	3	30	Cure de 2-4 săptăm 7 ani	S/F50/500+B	2006	IV	48	IV
4	CI	200	12	-	-	B/f160/4,5	2007	I	24	II
5	CC	-	-	30	3	-	2003	IV	12	IV
6	DS	400	4	-	-	S/F50/250B	2007	I/III	72	II
7	DM	-	-	-	-	-	2004	I	?	?
8	GI	400	4	-	-	B/f160/4,5	2007	I/III	6	II
9	IF	300	4	-	-	-	2004	I	3	II
10	LG	400	2	-	-	S/F50/500	2007	I/III	48	II
11	NS	400	16	20	3	S/F50/500	2006	III/IV	48	IV
12	RI	-	-	-	-	B/f160/4,5	2008	I (GBC)	24	II
13	SL	-	-	-	-	B/f160/4,5	2009	Astm	6	III

efectua în mod uzual). În acest context prezența *A spp* în cultura din secrețiile bronșice - considerat printre criteriile minore, dar apreciat ca un marker sensibil al ABPA de către mulți autori [6] - a constituit un element-cheie pentru diagnostic.

Abordarea diagnosticului diferă în funcție de specialistul care ridică suspiciunea ABPA: pneumologul sau alergologul. În pneumologie aspectele clinico-radiologice și examenul de laborator al sputei sunt cele mai frecvente elemente de orientare inițială în diagnostic. Alergologul preia un pacient cu suspiciune inițială de atopie și diagnosticul său vizează direct testele alergenice. Din acest motiv propunem un algoritm de diagnostic pentru ABPA din punctul de vedere al practicii pneumologice.

Apreciind că diagnosticul are valoare în măsura în

care atrage un tratament optim, considerăm că, în final, în cazul acestor pacienți, diagnosticul clinic trebuie să răspundă la întrebarea *Ce tratăm*: un astm sever (difícil), o aspergiloză bronșică (sau pulmonară) cu manifestări bronhoobstructive asociate sau *boala inflamatorie cronică produsă de prezența Af în arborele traheobronșic - care este ABPA?* În acest sens considerăm îndreptățită inițierea tratamentului antimicotic, atât în caz de ABPA certă, cât și probabilă *cu A spp pozitiv*, la astmatici, în condițiile în care, conform ghidurilor în vigoare, tratamentul astmului sever (treapta a IV-a GINA) presupune utilizarea CSS [15]. În lotul studiat tratamentul cortizonic a fost orientat de evoluția astmului, iar izolarea *A spp* a determinat asocierea Itraconazolului, adică pacienții nu au fost identificați ca ABPA de către medicul curant decât în 4 cazuri (4,6,8,11). De aceea, urmărirea lor pe baza criteriilor diagnostice nu

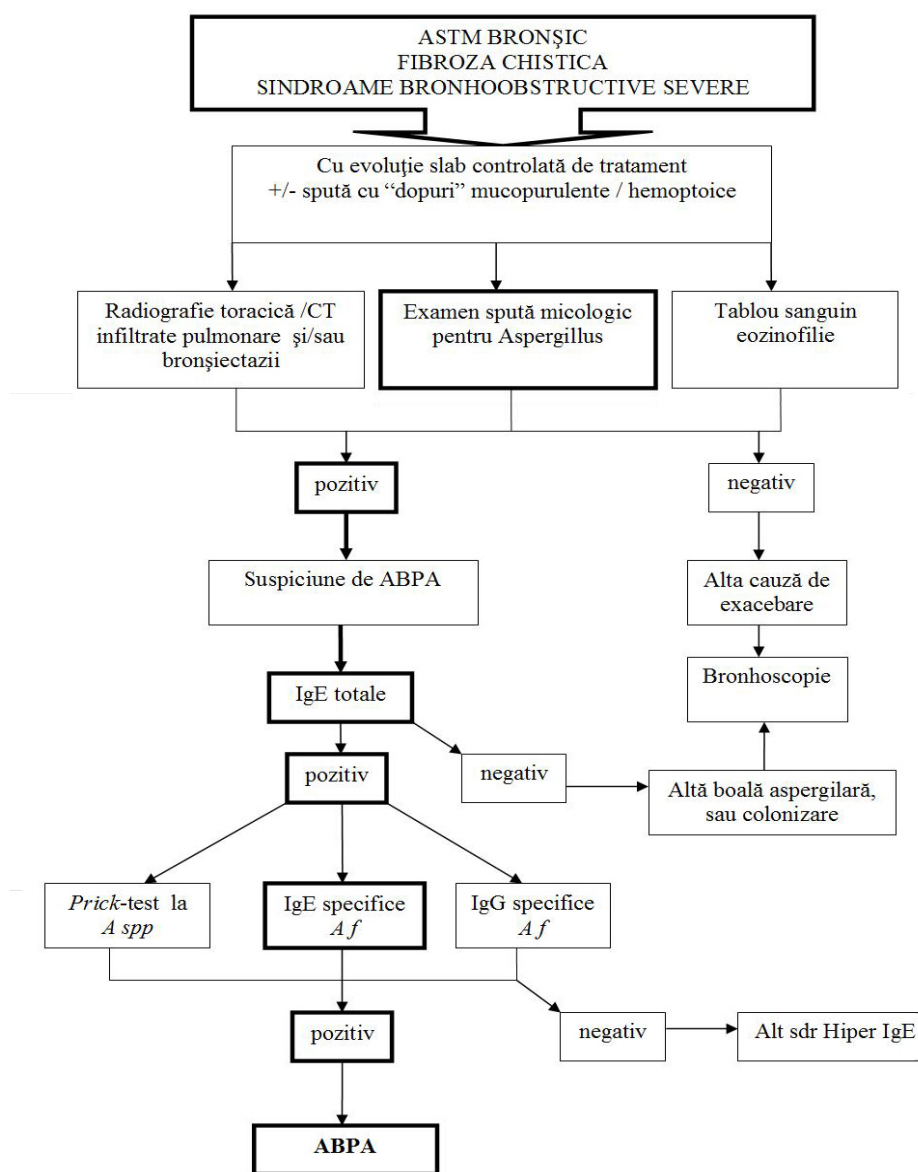


Fig. 1. Algoritm de diagnostic în ABPA.

s-a făcut sistematic. Dozele au fost minimale și durata terapiei scurtă (limitate în special de prețul tratamentului cu Itraconazol pe termen lung), cu toate acestea rezultatele au fost evidente clinic, putând afirma că după inițierea terapiei s-au obținut remisii clinice mai lungi față de perioada anterioară diagnosticului. CSS poate avea contraindicații pe termen lung, așa cum a fost cazul a 3 pacienți cu HTA (3,6,11), când s-a optat pentru suplimentarea tratamentului topic.

## Concluzii

Putem defini pacientul cu ABPA ca un pacient astmatic sau cu FC, sensibilizat, dar și colonizat bronșic îndelungat cu *Af*. Din aceste două elemente decurg toate manifestările clinico-paraclinice care definesc această boală [6,8]. Diagnosticul de certitudine poate fi uneori dificil, dar foarte important pentru prognosticul acestor bolnavi. Algoritmul de diagnostic reprezintă un instrument deosebit de util în practică. Cheia terapiei rămâne, în opinia noastră, tratamentul antimicotic, a cărui durată depinde de particularitățile evolutive ale bolii de fond și stadiul de depistare al ABPA, dar și de riscul variabil de recolonizare bronșică cu spori aspergilari, care impune măsuri speciale de profilaxie la acești pacienți.

## Bibliografie

1. Patterson R, Greenberger P A, Harris E K. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis CHEST 2000;118: 7-8
2. Salez F, Lamblin C, Wallaert B. Aspergillose bronchopulmonaire allergique. Rev Mal Respir 2000; 17:265-278
3. J Pepys, R W Riddell, K M Citron, Y M Claiton and E I Short. Clinical and Immunologic Significance of Aspergillus Fumigatus in the Sputum. Am Rev Respir Dis 1959; 80:167-180 www.aspergillus.org.uk
4. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, et al. Clinical

- and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Ann Intern Med 1977; 86:405-414 (abstract)
5. Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. Ann Intern Med 1982; 96:286-291(abstract)
  6. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis—State of the Art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin Inf Dis 2003; 37 (S3):S225-64
  7. Vlahakis NE, Aksamit TR. Diagnosis and Treatment of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. Mayo Clin Proc. 2001; 76: 930-938
  8. Agarwal R. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. CHEST 2009; 135:805-826
  9. Latgé JP. Aspergillus fumigatus and Aspergillosis. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 310-350
  10. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. Eur Respir J 2000; 16: 464-71
  11. Nepomuceno IB, Esrig S, Moss RB. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis- Role of Atopy and Response to Itraconazol. Chest 1999; 115:364-370
  12. Katzenstein A-L. Hypersensitivity Reactions to Fungi in Fishman PA, et al. Pulmonary Diseases and Disorders.(second edition), Mc Graw-Hill Book Company, 1988; 1707-1716
  13. Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, et al. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. Eur Respir J 2006; 27: 615-626
  14. Kurup VP. Immunology of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. Indian J Chest Dis Allied Sci 2000; 42 : 225-237
  15. Global initiative for Asthma (). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA Report updated 2009. www.ginaasthma.com
  16. Eaton T, Garrett J, Milne D et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in the Asthma Clinic A Prospective Evaluation of CT in the Diagnostic Algorithm. Chest 2000; 118:66-72
  17. Paul A. Greenberger. Immunologic lung disease. J Allergy Clin Immunol 2008;121:S393-7