

La Clinica Terapeutica

ARTICOLI
ORIGINALI

Cristiana Nazzari (*) - Maria Brenciaglia (*) - Carlo Mancini (*)
Dario Alfani (**) - Pasquale Berloco (**)
Renzo Pretagostini (**)

Università degli Studi di Roma «La Sapienza»

II Cattedra di Microbiologia (*)

Direttore: Prof. F. Filadoro

II Patologia Speciale Chirurgica (**)

Direttore: Prof. R. Cortesini

L'aspergillosi polmonare nel paziente sottoposto a trapianto di rene

Key words: Pulmonary aspergillosis - Renal transplant recipients - Amphotericin B - 5-fluorocytosine

Una delle caratteristiche dei miceti è quella di provocare nell'uomo malattie con meccanismi multipli e diversi tra loro e, nell'ambito di questa pluripotenzialità patogenetica, il genere *Aspergillus*, caratterizzato da numerosità di specie, ben 132 suddivise da Thom e Church in 18 gruppi (8), è uno dei principali responsabili (7).

Molte di esse sono isolate dal suolo, dall'aria, dalla vegetazione e da substrati organici in via di decomposizione.

Nell'uomo, oltre alle infezioni polmonari caratterizzate da un polimorfismo clinico, il genere *Aspergillus* può causare otomicosi, infezioni oculari, cutanee, endocarditi e micetomi (5).

L'uomo è un ospite accidentale e i sog-

getti che più frequentemente vanno incontro a questo tipo di infezione sono quelli affetti da leucemia mieloide e linfatica, morbo di Hodgking e da deficit dell'immunità cellulare quali i pazienti sottoposti a trapianto d'organo (1, 4).

In quest'ultimo gruppo, soprattutto se in trattamento con corticosteroidi ad alte dosi, la complicità più frequente è rappresentata dalla Aspergillosi broncopolmonare che vede come agente causale l'*Aspergillus fumigatus* (2). L'azione predisponente dei corticosteroidi, degli antibiotici e degli immunosoppressori non steroidei è chiaramente dimostrata per il loro meccanismo di inibizione della produzione di anticorpi e di riduzione del numero dei linfociti e dei monociti (6).

Sulla base di queste considerazioni vengono descritti i principali aspetti sia clinici che terapeutici di due casi sottoposti a trapianto renale che hanno presentato nel decorso post-operatorio una infezione polmonare da *Aspergillus*, responsabile di una prognosi spesso infuata a causa della sua elevata patogenicità in questa categoria di pazienti. In particolare:

Caso N. 1

Paziente di sesso femminile di 47 anni, sottoposta a trapianto di rene da donatore cadavere in terapia immunosoppressiva con 6-metilprednisolone (6-MP) azatioprina (AZA) e globulina antilinfocitaria (ALG).

La paziente ha presentato un decorso post-operatorio caratterizzato da quattro episodi di rigetto che hanno richiesto ripetuti trattamenti immunosoppressivi con elevate dosi di steroidi (1 g di 6-MP e.v. per tre giorni). A causa dell'irreversibilità del fenomeno immunologico si è proceduto all'espanto in sessantesima giornata.

In settantacinquesima giornata si evidenziava un quadro clinico caratterizzato da febbre, tosse produttiva, emofte e dispnea. La valutazione bioumorale metteva in evidenza uno stato di anemia grave e di neutropenia. L'esame radiologico stan-

dard del torace e la stratigrafia polmonare evidenziavano «opacità rotondegianti multiple con segni di escavazione in campo apicale sn., in sede paramediastinica dx. e sottoclaveare esterna dx.» (Fig. 1).

La coltura del liquido di lavaggio bronchiale dimostrava la presenza di *Aspergillus fumigatus*.

Sulla base di tali reperti veniva posta diagnosi di «Aspergillosi polmonare multipla» anche la ricerca di precipitine specifiche all'immunodiffusione risultava negativa.

Veniva intrapresa una monoterapia con 5-fluorocitosina (5-FC) alla dose di 50 mg/die e.v. e successivamente per os modulando la dose del farmaco in funzione dei polimorfonucleati/mmc poiché le gravi condizioni della paziente non permettevano una eventuale associazione con amfotericina B.

Dopo quarantacinque giorni di terapia si otteneva la remissione totale del quadro clinico e radiologico (Fig. 2).

Caso N. 2

Paziente di sesso maschile di 34 anni, sottoposto a trapianto renale da donatore cadavere e terapia immunosoppressiva con ciclosporina.

Il paziente presentava un decorso post-operatorio caratterizzato da due episodi di rigetto, per



Fig. 1. — Caso N. 1. Radiografia del torace: Presenza di opacità rotondegianti escavate in campo apicale sn., paramediastinico dx. e sottoclaveare dx.

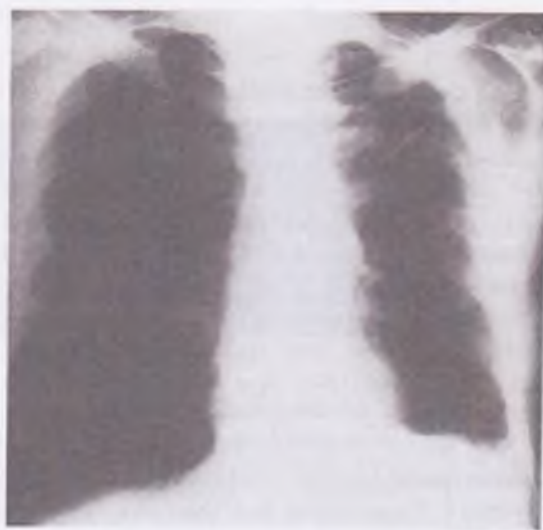


Fig. 2. — Caso N. 1. Radiografia del torace: Remissione totale del quadro precedentemente descritto.

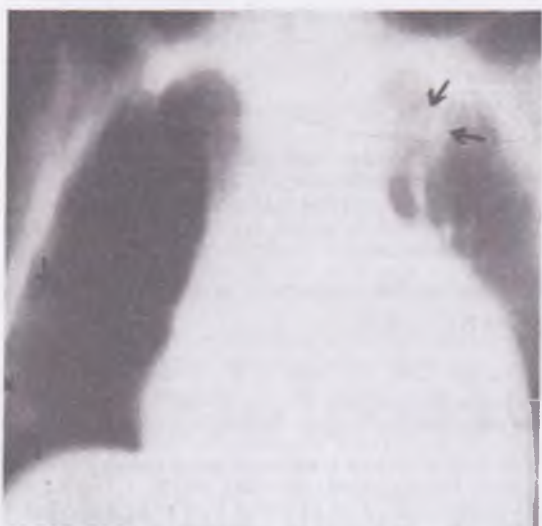


Fig. 3. — Caso N. 2. Stratigrafia polmonare: Presenza di opacità rotondeggianti escavate in campo medio-basale dx ed apicale sn.

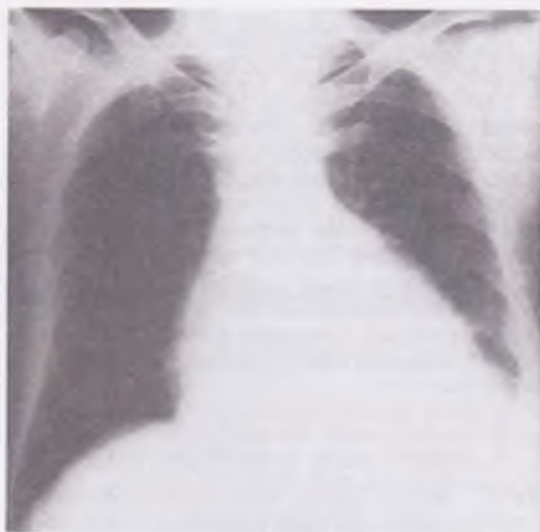


Fig. 4. — Caso N. 2. Radiografia del torace: Remissione totale del quadro precedentemente descritto.

i quali veniva instaurata una terapia con dosi giornaliere di 1 g di 6-MP per tre giorni.

In quarantatreesima giornata si manifestava tosse produttiva associata a febbre di tipo continuo-remittente e dispnea.

Per tale motivo veniva sospesa la terapia immunosoppressiva. L'esame radiologico standard del torace e la stratigrafia polmonare mettevano in evidenza la presenza di « piccole opacità nodulari alcune delle quali escavate per la presenza di zone centrali iperdiafane » (Fig. 3).

Si eseguiva quindi un lavaggio bronchiale dalla cui coltura veniva isolato *Aspergillus fumigatus*.

La ricerca di precipitine specifiche alla immunodiffusione risultava positiva.

Veniva pertanto posta diagnosi di « Aspergillosi polmonare multipla » ed intrapresa una terapia con amfotericina B ad un dosaggio di 15 mg e.v. a giorni alterni e 5-FC alla dose di 50 mg/kg/die in rapporto all'alterata funzione renale.

A causa della presenza di anemia grave e di disprotidemia, si associavano emotrasfusioni ed infusioni con plasma.

Dopo trenta giorni dall'inizio della terapia si evidenziava un lieve rialzo della bilirubinemia (3,2 mg%), mentre si conseguiva la totale remissione del quadro polmonare (Fig. 4).

DISCUSSIONI E CONCLUSIONI

Il sospetto di aspergillosi polmonare deve nascere ogniqualvolta un quadro sintomatologico caratterizzato da febbre, tosse produttiva ed emoftoe sia accompagnato da un reperto radiografico e stratigrafico di una inclusione endocavitaria.

L'isolamento dell'*aspergillus* dall'espettorato è senza dubbio un parametro importante, anche se il micete spesso si trova come ospite abituale della cavità orale ed il materiale prelevato può facilmente venire contaminato dall'ambiente esterno. Riveste pertanto maggiore validità il broncoaspirato, poiché costituito da materiale profondo, riducendosi in tal modo la possibilità di errore. Completano il protocollo diagnostico i test sierologici di precipitazione e fissazione del complemento, pur essendo il loro risultato condizionato dallo stato di sensibilizzazione dell'organismo ospite e dalla sua reattività immunologica, e la biopsia mirata per agoaspirazione, anche se quest'ultima metodica non è del tutto priva di

rischio in questa categoria di pazienti.

Per quanto riguarda il trattamento dell'aspergilloso polmonare, riteniamo di poter affermare che nei soggetti in cui esiste una controindicazione all'intervento chirurgico, si possa ricorrere con buone possibilità di successo ad una terapia farmacologica.

Pur rimanendo l'amfotericina B il farmaco di elezione di tale patologia (3), l'esperienza maturata in uno dei due casi descritti ci permette di sottolineare l'efficacia della 5-FC che può trovare indicazione nei pazienti le cui condizioni generali risultino gravemente compromesse, determinando tale farmaco minori effetti collaterali.

In conclusione sulla base della nostra esperienza riteniamo che sia importante sospettare una etiologia da aspergilloso in presenza di una complicanza polmonare di natura infettiva perché una diagnosi precoce associata ad una terapia mirata rappresentino i fondamenti per la risoluzione di questa patologia che presenta un'alta incidenza di mortalità nel paziente immunocompromesso.

RIASSUNTO

Gli AA. descrivono due casi di « aspergilloso polmonare multipla » verificatisi in pazienti sottoposti a trapianto renale che hanno presentato nel

decorso post-operatorio episodi di rigetto trattati con alti dosaggi di corticosteroidi.

SUMMARY

The authors describe two cases of « pulmonary multiple aspergillosis » in renal transplant recipients, whose post-operative course was characterized by rejection crises treated with high doses of corticosteroids.

BIBLIOGRAFIA

1. Burton J. R., Zachery J. B., Bessin R., Rathbun H. K., Greenough W. B., Sterioff M. D., Wright J. R., Slavin R. E. e Williams G. M.: *Aspergillosis in four renal transplant recipients. Diagnosis and effective treatment with amphotericin B*. Ann. Intern. Med. 77: 383, 1972.
2. Campbell M. J. e Clayton Y M.: *Bronchopulmonary aspergillosis*. Am. Rev. Resp. Dis. 89: 186, 1964.
3. Goodman J. S. Koenig M. G.: *Amphotericin B specifics administration*. Mod. Treat 7: 581, 1970.
4. Grossman M. E.: *Primary cutaneous aspergillosis in six leukemic children*. J. Am. Acad. Dermatol. 12 (2PT1): 313, 1985.
5. Prystowsky S. D., Volgelstein K. e Ettinger D. S.: *Invasive aspergillosis*. N. Engl. J. Med. 295: 655, 1976.
6. Rifkind D., Marchioro T. L. e Schneck M. D.: *Systemic fungal infections complicating renal transplantation and immunosuppressive therapy*. Am. J. Med. 43: 28, 1967.
7. Seabury J. M. e Samuels M.: *The pathogenetic spectrum of aspergillosis*. Am. J. Clin. Path. 40: 21, 1963.
8. Thom C. e Church: *The Aspergilli*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1926.

Dott.ssa Cristina Nazzari. Via Tarvisio, 5 Roma
Dott.ssa Maria Brenciaglia. Via Fontanella Borghese, 23 - Roma
Dott. Carlo Mancini. Viale Castro Pretorio, 116 - Roma
Dott. Dario Alfani. Via Fracastoro, 2 - Roma
Dott. Pasquale Berloco. Via C. Denina, 25 - Roma
Dott. Renzo Pretagostini. Via S. Spada, 12 - Roma

Lavoro ricevuto il 16 maggio 1986.