

Inwazyjna aspergiloza u chorych leczonych w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w latach 1993-2005 – trudności diagnostyczne

Invasive aspergillosis (IA) in patients treated in the Institute of Tuberculosis and Chest Diseases in the years 1993-2005 – diagnostic problems.

Paweł Remiszewski, Dariusz Gawryluk, Barbara Podsiadło, Elżbieta Wiatr, Janusz Szopiński, Ewa Rowińska-Zakrzewska, Iwona Bistry, Renata Langfort, Kazimierz Roszkowski-Śliż.

Z III Kliniki Chorób Płuc, kierownik. Prof. dr hab. med. K. Roszkowski-Śliż
Z Zakładu Radiologii, kierownik: dr med. I. Bistry
Z Pracowni Patomorfologii, kierownik R. Langfort
Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

Summary: The aim of this study was to present the diagnostic problems in pts treated for invasive aspergillosis (IA) in the IIIrd Clinic of the Institute of Tuberculosis in the years 1993-2005.

The material consisted of clinical documentation of 18 pts. 15 out of 18 pts (83,4%) died. In all those cases autopsy examination was done. In 13 pts IA was the main and in another 2 only the accessory cause of death.

All pts were treated with corticosteroids and/or cytostatic drugs because of lung cancer (13 pts), haematologic disorders (1 pts), Wegener's granulomatosis (3 pts) and idiopathic pulmonary fibrosis (1 pts). In 13 out of 18 pts granulocytopenia was revealed (on an average from $0,008 \times 10^9/L$ to $0,95 \times 10^9/L$) one month before death. In 13 pts IA was limited to the lungs, in 5 others there were also fungal lesions in brain, kidneys, liver, spleen, pleura, pericardium and heart. Pts with disseminated form of IA had significantly lower granulocyte count and were treated with higher doses of corticosteroids than others. Immunosuppressive drugs and granulocytopenia can be regarded as predisposing factors.

IA was diagnosed before death only in 5 out of 18 pts. This was mainly caused by the lack of the symptoms of infection (4 pts) and negative results of mycological (6 pts) and serological examination (8 pts). We should underline that mycological examination was only done in 11 pts and serological examination of blood for fungal antigen only in 6 pts.

We conclude that mycological infection ought to be searched in all pts treated with high doses of corticosteroids and those with prolonged granulocytopenia, especially if they have the symptoms of infection which does not respond to antibiotic therapy.

Pneumonol. Alergol. Pol. 2006, 74, 197:202

Key words: invasive aspergillosis, diagnosis, treatment.

Wstęp

W Europie grzybica kropidlakowa należy do najczęstszych grzybic. Jest wywołana przez grzyby z rodzaju *Aspergillus* (A.), najczęściej przez *A. fumigatus*, rzadziej przez inne gatunki jak: *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. niger* i *A. terreus* (3,5,11,15,17,18,19,21,24).

Do zakażenia dochodzi przez drogi oddechowe. Zarodniki wielkości 2-3 μm wraz z powietrzem przedostają się do pęcherzyków płucnych. Jeżeli natrafiają na sprzyjające warunki, rozwijają się doprowadzając do wystąpienia zakażenia (5,8,11,15,17,21,24).

Najczęściej postacią jest inwazyjna aspergiloza (IA). Podobnie jak pozostałe grzybice głębokie, jest zaliczana do zakażeń oportunistycznych tj. zakażeń wywołanych przez drobnoustroje niechorobotwórcze dla ludzi zdrowych (1,2,3,11,17,18,21,24).

Rozwija się najczęściej u chorych z zaburzeniami odporności, między innymi w przebiegu chorób nowotworowych, szczególnie hematologicznych, po przeszczepieniach narządów, z zespołami wrodzonych lub nabytych zaburzeń odporności oraz leczonych immunosupresyjnie (2,5,8, 10-12,14-18, 23,24). Pierwsze przypadki rozsianej aspergilozy opisał Rankin u chorych z granulocytopenią w 1953 r. (3,21).

Ustalenie rozpoznania grzybicy może być bardzo trudne. Najpewniejszą metodą jest badanie histologiczne tkanek uzyskanych z zakażonych przez grzyba narządów, które wykazują cechy destrukcji oraz obecność strzępek grzybni (barwienie metodą H+E lub Grocotta) (3,8,10,11,13,15,18,19,21,24). Badania mikologiczne i serologiczne mają znaczenie pomocnicze (3,11,18,21).

Lekiem z wyboru w leczeniu IA jest nadal amfoterycyna B. Powinno się stosować duże dawki leku 1 mg/kg m.c./dobę. U chorych z granulocytopenią konieczne jest jak najszybsze wdrożenie pełnej dawki (3, 7-9, 11-13, 15, 17-19, 22, 24). Znacznie mniej toksyczna jest liposomalna postać amfoterycyny B. Podaje się ją w dawce 3-5 mg/kg m.c./dobę (7, 8, 15, 18, 22). Skutecznymi lekami w IA jest również kaspofungina, worikonazol i itrakonazol (3, 6, 7, 19, 21, 22).

Celem pracy jest analiza trudności diagnostycznych i przyczyn niepowodzeń leczenia chorych na IA hospitalizowanych w III Klinice Chorób Płuc z powodu IA.

Materiał i metoda

Materiał stanowi 18 chorych leczonych w III Klinice Chorób Płuc, Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, w okresie od 01.01.1993 do 31.12.2005 u których przyżyciowo lub autopsyjnie rozpoznano IA.

W każdym przypadku uwzględniano rozpoznanie choroby zasadniczej, czynniki ryzyka i przyczyny nierozpoznania IA oraz związane z tym niepowodzenie leczenia. Analizowano występowanie lub brak objawów zakażenia, wartość badań radiologicznych klatki piersiowej (zdjęcia przeglądowe i tomografia komputerowa – TK), mikologicznych i serologicznych (oznaczenie antygenu krążącego we krwi oraz p/ciało). Oceniano zaawansowanie aspergilozy, uwzględniając zajęcie poszczególnych narządów i wpływ obecności zmian pozapłucnych na rozpoznanie.

Oceniano rodzaj współistniejących chorób oraz stosowane leczenie obniżające odporność, ze szczególnym uwzględnieniem dawki całkowitej leków cytostatycznych i kortykosteroidów (KS). Określano czas utrzymywania się leukopenii i granulocytopenii, z uwzględnieniem bezwzględnej liczby leukocytów oraz granulocytów obojętnochłonnych.

Rozpoznanie IA w badaniu autopsyjnym ustalono na podstawie stwierdzenia typowych strzępków grzybni kropidlaka w pobranym materiale (barwienie metodą H+E lub Grocotta), współistniejącej martwicy tkanek, uszkodzenia i zakrzepicy naczyń krwionośnych oraz wykluczenia innych przyczyn tych zmian.

W analizie dawek kortykosteroidów, liczby granulocytów obojętnochłonnych i leukocytów we krwi obwodowej posługiwano się medianą oraz średnią arytmetyczną z uwzględnieniem odchylenia standardowego. Obliczenia statystyczne przeprowadzono przy pomocy testu χ^2 dla tablic wielopolowych.

Wyniki

W latach 1993 – 2005 w III Klinice Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc rozpoznano inwazyjną postać aspergilozy (IA) u 18 chorych. Wśród nich było 11 kobiet i 7 mężczyzn w wieku od 38 do 76 lat (mediana = 59, średnia arytm. = 60 ± 8 lat).

W 14 przypadkach IA wystąpiła w przebiegu choroby nowotworowej. U 13 z nich był to rak płuca, a u 1 chłoniak centroblastyczny-centrocytarny. Wśród pozostałych troje chorowało na ziarniniakowatość Wegenera i 1- na chorobę śródmiąższową o nieustalonej etiologii. Dodatkowo u chorych na raka płuca współwystępowały: przewlekła obturacyjna choroba płuca (POChP) u 2 i cukrzyca u 1 chorego.

Wszyscy omawiani chorzy leczeni byli immunosupresyjnie. 12 spośród 14 chorych na nowotwory otrzymywało cytostatyki, od 4 do 10 kursów (Cisplatyna + etopozyd lub cisplatyna + vinblastyna lub adriamycyna/epiadriamycyna+cyklofosfamid + winkrystyna). Trzech z nich przebyło również radioterapię guza płuca i śródpiersia.

Czworo pozostałych chorych otrzymywało przelewkę cyklofosfamid (CTX) podawany codziennie doustnie, a w 1 przypadku – etopozyd.

17 spośród 18 chorych leczonych było kortykosteroidami w dawce całkowitej od 0,8g do 125,5g w przeliczeniu na prednizon (mediana = 3g; średnia arytm. = $12, 8 \pm 7,2$ g) (tab. I).

Leukopenię i granulocytopenię obserwowano od 2 tyg. do 3 miesięcy (średnio miesiąc) przed wystąpieniem IA u 13 spośród 18 chorych. U 9 liczba leukocytów była niższa niż $2,0 \times 10^9/L$, a u 12 stwierdzono głęboką granulocytopenię (od $0,008 \times 10^9/L$ do $0,95 \times 10^9/L$). Pozostałych 5 chorych miało prawidłową lub podwyższoną liczbę leukocytów i granulocytów obojętnochłonnych (tab. I).

Typowe objawy zakażenia (wzrost ciepłoty ciała, kaszel i wykrztuszanie ropnej wydzieliny) obserwowano u 14 spośród 18 chorych. U 4 obserwowano stopniowe pogarszanie stanu ogólnego bez jawnych cech zakażenia. U 3 spośród tych 4 chorych obserwowano leukopenię oraz granulocytopenię 3 i 4 stopnia w skali WHO, przed wystąpieniem IA.

Badanie radiologiczne klatki piersiowej (zdjęcia przeglądowe i tomokomputerowe) wykazały pojawienie się nowych zmian w okresie pogorszenia u 13 spośród 18 chorych. U pozostałych 5 badania radiologiczne nie wykazały istotnych zmian w porównaniu do badań poprzednich. Obserwowane zmiany w płucach miały charakter zagęszczeń miąższowych, zmian naciekowych lub cieni okrągłych (tab. I). U 10 chorych nie wykonano badania TK klatki piersiowej.

Tabela 1 Charakterystyka chorych z IA
Table 1 Characteristic of patients with IA

Lp	Wiek/ Age	Płeć/ Sex	Leukocyty (x10 ⁹ /L)	Granulocyty (x10 ⁹ /L)	KS (g)	lokalizacja zmian	Rozpoznanie za życia / diagnosis at life	Choroba podstawowa / Basic disease	RTG/TK klp	Bad mikologiczne	Antygen Aspergillus	Objawy kliniczne Clinical symptoms
1	55	Ż	0,6	0,09	26,2	płuca, opłucna, osierdzie, aorta, / lungs, pleura, pericardium, aortha	Nie No	Z. Wegenera	Płyn w opłucnej, zm.miąższowe	-	-	Tak Yes
2	63	Ż	1,6	0,21	125,5	płuca / lungs	Nie No	Z. Wegenera	Zm. miąższowe	N	N	Tak Yes
3	76	M	13,5	10,2	10,2	płuca / lungs	Nie No	NDRP / NSCLC	Bez nowych zmian/Without new lesions	N	N	Nie No
4	67	M	2,1	0,65	3,1	płuca / lungs	Nie No	NDRP / NSCLC	Cienie okrągłe /Round shadows	N	N	Tak Yes
5	62	M	10,7	6,42	2,1	płuca / lungs	Tak Yes	NDRP / NSCLC	Bez nowych zmian/Without new lesions	Asp. fumigatus	-	Tak Yes
6	65	Ż	2,4	0,54	4,5	płuca / lungs	Tak Yes	NDRP / NSCLC	Zm. miąższowe	Asp. fumigatus	+	Tak Yes
7	55	Ż	3,2	0,95	2,1	płuca / lungs	Tak Yes	Z. Wegenera	Zm. miąższowe	Asp. fumigatus	+	Tak Yes
8	73	Ż	12,8	10,72	1,5	płuca / lungs	Tak Yes	DRP / SCLC	Zm. miąższowe	Asp. fumigatus	+	Tak Yes
9	60	M	1,2	0,58	11,5	płuca, mózg, serce, nerki / lungs, brain, heart, kidneys.	Nie No	DRP / SCLC	Cienie okrągłe i zm.miąższ.	N	N	Nie No
10	58	Ż	2,1	0,42	2,2	płuca / lungs	Nie No	DRP / SCLC	Bez nowych zmian/Without new lesions	N	N	Nie No
11	65	Ż	1,35	0,32	1,7	płuca / lungs	Nie No	DRP / SCLC	Zm. miąższowe	-	N	Tak Yes
12	69	M	0,4	0,13	1,3	płuca, wątroba, nerki, serce / lungs, liver, kidneys, heart	Nie No	DRP / SCLC	Bez nowych zmian/ Without new lesions	N	N	Nie No
13	47	Ż	4,5	1,7	5,6	płuca, mózg / lungs, brain	Tak Yes	DRP / SCLC	Cienie okrągłe/ Round shadows	Asp. fumigatus	+	Tak Yes
14	57	M	5,1	1,8	0,8	płuca / lungs	Nie No	DRP / SCLC	Bez nowych zmian/Without new lesions	N	N	Tak Yes
15	38	M	1,3	0,25	1,3	płuca / lungs	Nie No	DRP / SCLC	Zm. miąższowe	-	N	Tak Yes
16	55	Ż	0,8	0,008	11,0	płuca, nerki, mózg, śledziona / lungs, kidneys, brain, spleen.	Nie No	chłoniak / lymphoma	Zmiany miąższowe	-	N	Tak Yes
17	57	Ż	1,5	0,32	6,6	płuca / lungs	Nie No		Choroba śródmiąższowa Zmiany rozsiane z cechami włóknienia	-	N	Tak Yes
18	54	Ż	0,9	0,12	0	płuca / lungs	Nie No	DRP	Zm. miąższowe	-	N	Tak Yes

Legenda:

Zm. miąższ. – zęgaszczczenia miąższowe/consolidation, DRP – drobnokomórkowy rak płuca /SCLC/, NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca /NSCLC/; Z. Wegenera – ziarniniakowatość Wegenera / Wegener's granulomatosis), ILD – interstitial lung disease; Ż /F/ – kobiety /females/; M – mężczyźni /males/; N – badania nie wykonano /examination not done/; „-” wynik ujemny /negative result, „+” wynik dodatni / positive result KS – kortykosteroidy (corticosteroids)

Badania mikologiczne płwociny, wydzieliny oskrzelowej i/lub płynu z opłucnej wykonano u 11 spośród 18 (61,1%) chorych. U 5 z nich w badaniu bakterioskopowym lub w hodowli stwierdzono *Aspergillus fumigatus* (tab. I). Była to podstawa rozpoznania przyżyciowego IA.

Jednocześnie z wydzieliny oskrzelowej lub popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) wyhodowano w 5 przypadkach bakterie: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Mycobacterium tuberculosis* i *Mycobacterium kansasii*. Chorzy ci przez wiele tygodni leczenia byli antybiotykami pomimo braku efektów.

Przezoskrzelową biopsję płuca (transbronchial lung biopsy – TBLB) wykonano w 3 przypadkach. Wynik badania histologicznego był negatywny: nie wykazano obecności strzępków *A. fumigatus*.

Badania serologiczne: oznaczenie p/ciał i antygeny (galactomannan) wykonano u 6 chorych. Obecność p/ciał stwierdzono w 1, a antygen wykryto w 3 przypadkach.

Wszystkich 14 chorych z jawnymi klinicznie cechami zakażenia leczonych było antybiotykami z podejrzeniem zakażenia bakteryjnego od 10 do 92 dni (mediana = 28 dni; średnia arytmetyczna = 37,7 dni \pm 6 dni).

Na podstawie objawów klinicznych, wyników badań radiologicznych klatki piersiowej, badań mikologicznych i serologicznych IA rozpoznano za życia u 5 spośród 18 chorych (27,8%). W pozostałych 13 przypadkach właściwe rozpoznanie ustalono dopiero w badaniu autopsyjnym (tab. I).

Spółród 5 chorych na IA rozpoznana za życia, u 3 grzybicę wyleczono co potwierdzono wynikami badań radiologicznych i mikologicznych (negatywne wyniki) oraz poprawą stanu ogólnego (ustąpienie objawów). W 1 przypadku chory leczony był amfoterycyną B, a w 2 itrakonazolem.

U pozostałych 2 chorych, którzy zmarli pomimo stosowania leczenia w 1 przypadku rozpoznanie ustalono zbyt późno i zastosowane leczenie amfoterycyną B nie przyniosło pozytywnego efektu. Drugi chory zmarł nagle, w trakcie leczenia, z powodu krwotoku z układu oddechowego wywołanego uszkodzeniem przez zapalenie kropidlakowe ściany naczynia płucnego.

Badanie autopsyjne wykonano w 15 przypadkach. IA była główną przyczyną zgonu u 13 z nich, u pozostałych 2 ze względu na duże zaawansowanie choroby nowotworowej IA była dodatkową przyczyną zgonu.

U 13 chorych IA była ograniczona do płuc, a 5 chorych miało postać rozległą z zajęciem mózgu – 3,

serca – 2, nerek – 3, wątroby – 1, śledziony – 1, opłucnej – 1, aorty – 1 i osierdzia – 1 przypadek.

Dawka całkowita KS u 5 chorych u których aspergiloza obejmowała poza płucami inne narządy była większa (mediana 11g) niż u 12 chorych z postacią ograniczoną do płuc (mediana 2,15g) ($p < 0,001$).

Średnia arytmetyczna liczby granulocytów obojętnochłonnych była istotnie niższa ($0,5 \times 10^9/L \pm 0,33$) u chorych z postacią wielonarządową IA niż ograniczoną do płuc ($2,53 \times 10^9/L \pm 1,081$).

Omówienie

Główną przyczyną niepomyślnego przebiegu IA i niepowodzenia jej leczenia jest niepodejrzewanie grzybicy u chorych w immunosupresji (3,4,11,14,16,19,21). Celowane badania mikologiczne wykonano tylko u 11, a antygeny w surowicy poszukiwano tylko u 6 chorych. W przedstawionym materiale IA rozpoznano za życia w tylko 28% przypadków. W pozostałych – właściwe rozpoznanie ustalono dopiero w badaniu autopsyjnym. Podobne wyniki przedstawione zostały w innych doniesieniach (8,12,16,17,21,24).

Trudności w rozpoznawaniu IA są przyczyną wysokiej umieralności, którą ocenia się na 30-95% przypadków IA (3,4,8,10,12-14,16).

Trudności w rozpoznawaniu IA związane są z kilkoma czynnikami. IA bardzo często naśladuje ostre zapalenie płuc wywołane przez bakterie (10,14,17,19). Kaszel suchy lub związany z wykrztuszaniem śluzowo-ropnej wydzieliny, podwyższenie ciepłoty ciała, oraz bóle w klatce piersiowej nie są patognomoniczne wyłącznie dla grzybicy (3,10,13,14,17-19,21,24). Poza tym u chorych w immunosupresji objawy zakażenia mogą być mało nasilone lub w ogóle nie występować, a jedynym objawem choroby jest pogorszenie stanu ogólnego bez uchwytej przyczyny (10,13,17,19,21,24), co obserwowano u 4 (22,3%) naszych chorych.

Mimo postępu dokonanego w ciągu ostatnich lat nie udało się opracować metody diagnostycznej, która jednoznacznie pozwalałaby na ustalenie rozpoznania IA (2,11,14,16,18,19,24). Podkreślić należy, że spośród 6 chorych, u których poszukiwano antygeny *A. fumigatus* w surowicy dodatni wynik badania uzyskano tylko w 3 przypadkach. Dlatego obecnie zaleca się kilkakrotne oznaczanie antygeny w celu zwiększenia prawdopodobieństwa jego wykrycia. Natomiast badania mikologiczne bakterioskopowe i/lub posiewy były dodatnie u 5 spośród 11 chorych, u których zostały wykonane.

Nadal 'złotym standardem' pozostaje badanie histologiczne materiału uzyskanego z zajętego przez IA narządu i wykrycie strzępek grzybni (barwienie metodą H+E lub Grocotta) oraz destrukcji tkanek (3,8,11,15,18,19,24). Podkreślić jednak należy, że wykonanie inwazyjnych badań np. TBLB jest niemożliwe z uwagi na ciężki stan chorego i zaburzenia krzepnięcia, które mogą towarzyszyć chorobie (3,9,10,19,24). W omawianym materiale TBLB wykonano u 3 chorych, przy czym badanie to nie pozwoliło na potwierdzenie rozpoznania.

Badania radiologiczne mają jedynie znaczenie pomocnicze (1,3,4,9,10,11,14,18,19,21). W części przypadków zdjęcia przeglądowe klatki piersiowej mogą nie wykazywać zmian (10-20% przypadków), a właściwą interpretację tych badań komplikuje fakt, że nie ma typowych dla IA zmian radiologicznych w płucach (1,3,4,9,10,11,14,17,18,21). W takich sytuacjach zalecane jest badanie TK klatki piersiowej, które może ujawnić zmiany naciekowe mimo braku ich obecności w zdjęciu przeglądowym lub obecność typowych dla IA zmian ogniskowych z obłoczkami – objaw 'halo' (1,3,4,9,11,14,18,21,23,24). W przedstawionym materiale, w 5 (27,8%) przypadkach, nie było nowych zmian w zdjęciu przeglądowym, a w żadnym z tych przypadków nie wykonano badania TK. Poza tym w żadnym z wykonanych badań TK nie wykryto objawu 'halo'. Podkreślić należy, że w części przypadków zmiany w płucach lub mózgu miały charakter cieni okrągłych lub ogniskowych nacieków, co zinterpretowano niewłaściwie jako progresję raka płuca lub ziarniniakowości Wegenera.

Kolejnym czynnikiem utrudniającym ustalenie rozpoznania IA jest fakt, że wyhodowanie *Aspergillus* spp. z wydzielin oskrzelowej nie przesądza o rozpoznaniu grzybicy, a może być wyłącznie wyrazem kolonizacji układu oddechowego (3,4,10,14,16,18,21,23,24). Podkreślić należy, że dużą wartość diagnostyczną ma wykrycie strzępek grzybni oraz pozytywny wynik hodowli, zwłaszcza u chorych w immunosupresji, z objawami zakażenia, przy braku reakcji na leczenie antybiotykami o szerokim spektrum działania (3,10,14,16,18,21,24). W takich sytuacjach celowe jest rozpoczęcie empiryczne leczenia p/grzybiczego (3,14,16,18,21,24). W naszym materiale IA rozpoznano za życia we wszystkich przypadkach, w których badania mikologiczne ujawniły obecność strzępek grzybni i/lub wyhodowano *A. fumigatus*. Natomiast pozytywne wyniki badań bakteriologicznych ogólnych u 5 chorych odwracały uwagę klinicystów od właściwego rozpoznania. Objawy choroby i wyniki badań dodatkowych interpretowano jako zakażenia wywołane

przez bakterie i stosowano leczenie antybiotykami o szerokim spektrum działania mimo braku efektów leczenia. W tych przypadkach podejrzewać należy współistnienie 2 zakażeń lub możliwość poprzędzania IA zakażeniem wywołanym przez bakterie (17,24).

Badania serologiczne – oznaczanie p/ciał – mają małą wartość diagnostyczną u chorych w immunosupresji, z powodu upośledzenia mechanizmów odpornościowych (1,3,4,11,14,21,23). W omawianym materiale badania serologiczne wykonano w 5 przypadkach. W 1 wynik był pozytywny.

Szybką metodą diagnostyczną jest oznaczanie krążącego antygenu *Aspergillus* metodą radioimmunologiczną lub immunoenzymatyczną. Czułość tej metody ocenia się na 60-100%, a swoistość na 81-90% (1,3,4,11,14,21,23). W naszym materiale obecność antygenu stwierdzono tylko w 3 przypadkach spośród 6, w których wykonano to badanie.

Lokalizację IA w narządach pozapłucnych stwierdzono u 27,8% chorych. Zmiany grzybicze zlokalizowane były w sercu, mózgu, wątrobie, nerkach, opłucnej, osierdziu, ścianie aorty i śledzionie. O rozsiewie IA drogą krwiopochodną do innych narządów poza płucami u około 30% chorych donoszą także inni autorzy (8,11-16,18). Poza narządami wymienionymi w naszym materiale grzybica może również zajmować szpik, skórę, zatoki przynosowe, przełyk i narząd wzroku (3,8,13,15,17,18). W literaturze drugą, co do częstości lokalizacją IA, poza płucami, jest mózg (8,18,24), co potwierdzono w naszym materiale.

Do wystąpienia IA predysponują choroby obniżające odporność, leczenie immunosupresyjne i antybiotykoterapia (9,12,15,18,21). W naszym materiale u 14 chorych rozpoznano nowotwory. Wszyscy leczeni byli immunosupresyjnie (kortykosteroidy i/lub cytostatyki), a niektórzy z nich bardzo intensywnie. U 12 wystąpiła głęboka granulocytopenia, która uważana jest za jeden z najważniejszych czynników sprzyjających rozwojowi IA (12,15,18,21). Nasi chorzy z postacią wielonarządową IA mieli mniejszą liczbę granulocytów obojętnochnych niż pozostali. Byli również bardziej intensywnie leczeni kortykosteroidami.

W omawianym materiale u 5 chorych, u których grzybicę rozpoznano przyżyciowo zastosowano amfoterycynę B (2 przypadki) i itraconazol (3 przypadki). Dwóch chorych zmarło mimo leczenia. Przyczyną niepowodzenia w obydwu przypadkach było zbyt późne rozpoznanie oraz zastosowanie w 1 przypadku itraconazolu w monoterapii w formie doustnej, a lek ten może słabo wchłaniać się z przewodu pokarmowego i nie osiągać wartości

terapeutycznych (7,13,15,21,22). Nasi chorzy byli w ciężkim stanie i wchłanianie z przewodu pokarmowego mogło być upośledzone.

Wnioski

1. Spośród 18 chorych na inwazyjną aspergilozę zdiagnozowaną w Instytucie Gruźlicy w okresie 12 lat, tylko u 5 rozpoznano ją przyżyciowo. Zasadniczą przyczyną niepowodzenia było nie uwzględnienie takiego podejrzenia (rozpoznanie) podczas diagnostyki

Piśmiennictwo

1. Caillot D. i wsp.: Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J. Clin. Oncol.* 1997, 15, 139-147.

2. Dasbach E.J., Davies G.M. i Teutsch S.M.: Burden of Aspergillosis-related hospitalisations in the United States. *Clin. Infect. Dis.* 2000, 31, 1524-1528

3. Denning D.W.: Aspergillosis: diagnosis and treatment. *Inter. J. Antimicrob. Agents* 1996, 6, 161-168.

4. Denning D.W.: Early diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet*, 2000, 355, 423.

5. Denning D.W.: Epidemiology and pathogenesis of systemic fungal infections in the immunocompromised host. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991, 28 (supl. B), 1-16.

6. DiNubile M.J. i wsp.: Caspofungin: the first licensed antifungal drug of the novel echinocandin class. *Clin. Microbiol. Newsletter* 2004, 26, 81-85.

7. Georgiev V.St.: Treatment and developmental therapeutics in aspergillosis. *Respiration* 1992, 59, 303-312.

8. Hori A. i wsp.: Clinical significance of extra-pulmonary involvement of invasive aspergillosis: a retrospective autopsy-based study of 107 patients. *J. Hosp. Infect.* 2002, 50, 175-182.

9. Jones J.M.: Pneumonia due to candida, aspergillus and mucorales sp. W: J. Shelhamer i wsp. (ed): *Respiratory disease in the immunosuppressed host*. J. B. Lippincott Company, Philadelphia 1991, 338-353.

10. Kane G.C. i wsp.: Aspergillosis: expanding spectrum of pulmonary disease. *Clin. Pulm. Med.* 1998, 5, 151-156.

11. Kuś J.: Zapalenia płuc. W: E. Rowińska-Zakrzewska i J. Kuś (ed): *Choroby układu oddechowego*, PZWL, Warszawa, 2004, 273.

12. Patterson T.F. i wsp.: Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus study group. *Medicine-Baltimore* 2000, 79, 250-260.

2. W każdym przypadku zakażenia, które nie reaguje na leczenie antybiotykami o szerokim spektrum działania należy rozważać możliwość zakażenia spowodowanego przez grzyby i wykonać badania mikologiczne i serologiczne na obecność antygenu.

3. Ujemny wynik badania mikologicznego i nieobecność antygenu nie wyklucza grzybic.

4. Uogólniona postać IA dotyczyła chorych leczonych większymi dawkami KS, u których wystąpiła istotna granulocytopenia.

13. Pidhorecky I., Urschel J., Anderson T.: Resection of invasive pulmonary aspergillosis in immunocompromised patients. *Ann. Surg. Oncol.* 2000, 7, 312-317.

14. Richardson M.D. i Kokki M.H.: Diagnosis and prevention of fungal infection in the immunocompromised patient. *Blood Rev.* 1998, 12, 241-254.

15. Richardson M.D. i Warnock D.W.: Grzybicze. Rozpoznanie i leczenie. Springer PWN, Warszawa 1995.

16. Rivero M.M. i wsp.: Invasive aspergillosis: a study of 20 cases. *Rev. Clin. Esp.* 2000, 200, 15-20.

17. Rolston K.V.I. i Bodey P.: Infections in patients with cancer. W: J.F. Holland (ed): *Cancer Medicine*. Williams & Wilkinson, Baltimore, 1997, 3303-3336.

18. Stevens A.S. i wsp.: Practice guidelines for diseases caused by aspergillus. *Clin. Infect. Dis.* 2000, 30, 696-709.

19. D.E. Stover, R.J. Kaner. Pulmonary complications in cancer patients. *Ca. Cancer J. Clin.* 1996, 46, 303-320.

20. The British Infection Society. Recent research in infectious disease. *J. Infection* 2005, 50, 90-95.

21. Tomee J.F.Ch. i van der Werf T.S. Pulmonary aspergillosis. *Netherlands J. Med.* 2001, 59, 244-258.

22. Wierzbicka M.: Postępy i nowe perspektywy leczenia grzybic układowych. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1999, 67, 375.

23. Yeghen T. i wsp.: Management of invasive pulmonary aspergillosis in haematology patients: a review of 87 consecutive cases at a single Institution. *Clin. Infect. Dis.* 2000, 31, 859-868.

24. Young L.S.: Fungal infection in the immunocompromised host. W: R. Rubin, L.S. Young (ed.): *Clinical approach to infection in the compromised host*. Plenum Medical Book Company, New York, 1994, 211-232.

Wpłynęła: 16.05.2006 r.

Adres: III Klinika Chorób Płuc IGiChP, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa