

ASPERGILOZA BRONHOPULMONARĂ ALERGICĂ ÎN FIBROZA CHISTICĂ: ASPECTE CLINICE ȘI CARACTERISTICI EVOLUTIVE

ALLERGIC BRONCHOPULMONARY ASPERGILLOSIS IN CYSTIC FIBROSIS: CLINICAL ASPECTS AND OUTCOME CHARACTERISTICS

Oana-Cristina Lăpușan¹, Laura-Larisa Dracea^{1,2}

¹ Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Brașov

² Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Brașov

Autor corespondent: **Laura-Larisa Dracea**, email dracea.laura@yahoo.com

Abstract

Bronchopulmonary allergic mycosis is a group of diseases characterized by type 1, 3 and 4 hypersensitivity reactions to fungi from the environment. *Aspergillus fumigatus* may be a cause of different clinical entities: asymptomatic colonization, Aspergillus bronchitis, Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA), invasive aspergillosis. ABPA occurs primarily in patients with asthma and cystic fibrosis (CF). Patients with CF are especially prone to fungal respiratory infections because of altered fluid thickness and mucus composition. Thus, *Aspergillus fumigatus* is the most frequent fungal pathogen and is found in the sputum of up to 58% of patients with CF, the diagnosis of ABPA in CF patients remains difficult because of shared clinical features. It has been associated with more severe worsening and lung damage, so timely diagnosis and specific therapeutic management are of utmost importance. We are presenting two clinical cases with different magnitude of pulmonary involvement, where diagnostic difficulties and variable outcomes were encountered

Rezumat

Micozele bronhopulmonare alergice reprezintă un grup de afecțiuni caracterizate de reacții de hipersensibilitate de tipul 1,3 și 4 la fungii din mediu. *Aspergillus fumigatus* poate fi o cauză a unor entități diferite: colonizare asimptomatică, bronșită cu *Aspergillus*, aspergiloză bronhopulmonară alergică (ABPA), aspergiloză invazivă. ABPA apare de obicei la pacienții cu astm alergic și fibroză chistică (FC). Pacienții cu fibroză chistică sunt predispuși în mod special la infecții respiratorii fungice datorită alterării compoziției fluidului și mucusului bronșic. Cu toate că *Aspergillus fumigatus* este cel mai frecvent patogen fungic și se găsește la 58% din pacienții cu FC, diagnosticul de ABPA la acești pacienți este dificil datorită suprapunerii simptomelor cu alte situații clinice. ABPA a fost asociată cu înrăutățirea statusului pulmonar și distrucția pulmonară, ceea ce face ca diagnosticul precoce și tratamentul specific să fie de importanță majoră. Prezentăm 2 cazuri clinice cu afectare pulmonară de magnitudine diferită, în care au fost întâmpinate dificultăți de diagnostic și evoluții diferite.

Key-words: *aspergillosis, allergic, cystic fibrosis*

Cuvinte cheie: aspergiloză, alergică, fibroză chistică

Micozele bronho-pulmonare alergice reprezintă un grup de boli caracterizate de reacții de hipersensibilitate de tip 1, 3 și 4 (Gamaletsou M., 2017) la fungii din mediul exterior. Acestea sunt asociate cu două condiții preexistente: astmul bronșic și fibroza chistică (FC). Numeroase studii au demonstrat că există un număr crescut de fungi care pot determina apariția sensibilizării, cum ar fi: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Bipolaris spp*, *Candida albicans*, *Curvularia*

lunata, *Drechslera hawaiiensis* sau *Schizophyllum commune* (Feng H., 2019), însa cele mai frecvente îmbolnăviri sunt asociate cu colonizarea cu *Aspergillus fumigatus* (Engel T., 2018). Există 3 teorii care susțin patogenia:

1. Conidiile de *Aspergillus* au o dimensiune mică, de 3-6μm și pot ajunge mai ușor la nivelul tractului respirator inferior față de conidiile altor specii cum ar fi: *Alternaria* (25-60 x 3-3,5 μm) sau *Cladosporium* (15-25 x 7-10 μm).

2. Fungii germinează la o temperatură de 18-22 până la 30 grade Celsius ca în cazul *Aspergillus niger*. Iar *Aspergillus fumigatus* poate germina la temperaturi de 37-42 grade Celsius, temperatura similară cu cea a corpului uman.
3. *Aspergillus fumigatus* determină o activitate crescută a proteazei serice care activează gena Muc5ac și producția de mucus, producându-se un mediu propice pentru colonizare și germinarea sporilor (Asano K., 2018). Secreția de proteaze determină și inhibarea fagocitării sporilor (Williams C., 2016).

Aspergillus fumigatus este un spor saprofit care se găsește în mediul înconjurător în cantități crescute. Milioane de spori sunt inhalați zilnic și ajung în mucusul de la nivelul tractului respirator unde vor germina fie prin vâscozitatea mucusului care devine o sursă de nutriție pentru spori, fie prin capacitatea scăzută de clearance mucociliar (Williams C., 2016) și se transformă în hife, care activează sistemul imun al gazdei (Asano K., 2018).

Prezența fungilor la nivel pulmonar va determina manifestări ce pot varia de la o infecție invazivă subacută/acute/cronică până la una non-invazivă caracterizată de: colonizare asimptomatică, bronșită cu *Aspergillus*, astm sau aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) (Tazakono T., 2017).

Colonizarea asimptomatică poate fi tranzitorie sau permanentă (Warris A., 2019) și reprezintă prezența fungului în căile respiratorii, dar fără prezența simptomelor (King J., 2016).

Bronșita cu *Aspergillus* este caracterizată de prezența fungului în spută, de exacerbarea pulmonară care nu răspunde la tratamentul antibiotic, dar care răspunde la tratament antifungic. Pentru diagnostic se va ține seama de criteriile menționate și de excluderea ABPA (Brandt C., 2017).

Astmul alergic este determinat de prezența *Aspergillus* în căile respiratorii și se aseamănă ca și manifestări clinice cu ABPA, deosebindu-se prin lipsa infiltratelor pulmonare, a bronșiectaziilor sau a dopurilor de mucus (Tazakono T., 2017).

ABPA este cea mai studiată entitate dintre cele non-invazive și este caracterizată de un răspuns sever de hipersensibilitate la *Aspergillus*

apărut după colonizare la pacienții predispuși, ce se manifestă imediat prin: creșterea nivelului eozinofililor în sângele periferic, reactivitate cutanată la antigenele *Aspergillus fumigatus*, creșterea nivelului de IgE specifice la *Aspergillus* și inflamație severă la nivelul căilor aeriene (Tazakono T., 2017).

ABPA în fibroza chistică (FC)

Predispoziția pacienților cu FC la colonizarea cu *Aspergillus* este crescută din mai multe motive:

1. Defectele genei CFTR determină clearance mucociliar defectuos și hipervâscozitatea mucusului, care duc la persistența agenților patogeni și infecții recurente;
2. Imunitatea locală este alterată fie prin disfuncția CFTR, fie prin inflamația cronică;
3. Există și alte gene modulatori a căror modificare asociază un risc crescut de colonizare cu fungi, mai ales *Aspergillus fumigatus*;
4. Boala pulmonară avansată cu bronșiectazii asociază risc crescut de colonizare (Singh A., 2017).

Jubin et al. au demonstrat o asociere între azitromicina administrată timp îndelungat și colonizarea cu *Aspergillus*. Ritz et al. au demonstrat o asociere între infecția cu *Stenotrophomonas maltophilia* și colonizarea cu *Aspergillus*. Apariția ABPA poate fi favorizată și de terapia prelungită cu corticosteroizi și infecția cronică cu *Pseudomonas aeruginosa* (Jat K., 2018).

Din punct de vedere epidemiologic, unele studii au demonstrat o colonizare de până la 29% cu *Aspergillus* sub 12 ani. S-a demonstrat că lavajul bronho-alveolar și culturile din acest aspirat au depistat mult mai des colonizarea cu *Aspergillus* ceea ce semnifică o subdiagnosticare a pacienților testați prin spută, mai ales la cei sub 8 ani unde recoltarea este dificilă (Warris A., 2019).

În studiul ACFBAL (Australasian Cystic Fibrosis Bronhoalveolar Lavage) s-a demonstrat că din 156 de copii urmăriți de la naștere până la 5 ani, au fost găsite culturi pozitive pentru *Aspergillus* în aspiratul obținut prin lavaj bronho-alveolar la 28 dintre pacienți (Harun S., 2018).

Din punct de vedere clinic, cel mai frecvent pacienții prezintă tuse cu caracter schimbat sau frecvență crescută, expectorație mucopurulentă (Jat K., 2018) și wheezing (Feng H., 2019). Pot apărea și durere toracică, febră, fatigabilitate, cefalee, hemoptizie, raluri pulmonare (Feng H., 2019), scădere în greutate, dispnee (Jat K., 2018).

ABPA în FC poate fi greu de identificat din cauza simptomatologiei care poate mima o exacerbare pulmonară bacteriană (Boyle M., 2019).

Din punct de vedere radiologic, ABPA se poate împărți în 4 categorii:

- ABPA serologic - toate caracteristicile clinice sunt prezente dar lipsesc modificările radiologice,
- ABPA cu bronșiectazii,
- ABPA cu impactări mucoide extinse,
- ABPA cu fibroză pulmonară (Dhooria S., 2020).

Au fost demonstrate 7 stadii clinice:

- 0 – diagnostic serologic de ABPA, fără semne și simptome;
- 1 – prezența semnelor și a simptomelor (1a) cu impactări mucoide; (1b) fără impactări mucoide (Feng H., 2019)
- 2 – răspuns la tratament demonstrat de scăderea nivelelor de IgE serice totale cu mai mult de 25% în primele 8 săptămâni (Dhooria S., 2020);
- 3 – exacerbare demonstrată prin acutizare clinică, modificări noi pe radiografia pulmonară sau creșterea nivelelor de IgE serice totale cu mai mult de 50% (Dhooria S., 2020);
- 4 – remisie demonstrată prin persistența simptomatologiei clinice, remisie radiologică și creșterea IgE serice totale cu mai puțin de 50% (Dhooria S., 2020)
- 5 – a) ABPA dependent de tratament; b) astm cortico-dependent;
- 6 – ABPA avansat (Feng H., 2019).

Stadiile 5 și 6 pot duce la fibroză pulmonară, distrugerea ireversibilă a țesutului pulmonar (Feng H., 2019) și afectare cardiacă (Dhooria S., 2020).

Criteriile de diagnostic pentru ABPA sunt:

- **Condiție predispozantă:** Astm sau Fibroză chistică
- **Criterii obligatorii:**

1. test cutanat pozitiv pentru sensibilizarea la *Aspergillus* sau IgE specifice la *Aspergillus* crescute;
 2. IgE serice totale crescute peste 1000 UI/ml
- **Criterii neobligatorii** (necesare 2 din 3 cel puțin):
 1. IgG specifice la *Aspergillus* crescute;
 2. Prezența modificărilor radiologice pulmonare;
 3. Eozinofile crescute în sângele periferic (Patel A., 2019)

Tratamentul cazurilor de ABPA urmărește 2 aspecte:

- a) scăderea răspunsului imunologic și a inflamației;
- b) reducerea încărcăturii fungice de la nivelul căilor aeriene.

Nu s-a observat nici un beneficiu în administrarea tratamentului pacienților care prezintă numai colonizare cu *Aspergillus* (Warris A., 2019).

Corticoterapia sistemică este considerată terapia patogenică în tratamentul ABPA. Se inițiază tratament cu Prednison 0,5 – 2mg/kg/zi primele 1-2 săptămâni. Doza de corticosteroizi trebuie scăzută treptat în funcție de răspunsul clinic al pacientului. În general sevrăjul se face în decurs de 2-3 luni. Dacă în timpul sevrăjului apare o exacerbare, doza trebuie crescută înapoi și se poate adăuga terapia antifungică (Janahi I., 2017).

Terapia antifungică este controversată și nu toți clinicienii o acceptă. În trecut tratamentul cu Itraconazol sau Voriconazol era folosit pentru infecția pulmonară cu *Aspergillus* la pacienții cu fibroză chistică, însă datorită efectelor adverse ca afectarea hepatică sau gastrointestinală, fotosensibilitate sau afectarea văzului, cefalee și tremor, nu se mai folosesc de rutină. Itraconazol are o biodisponibilitate orală scăzută, astfel încât nivelele terapeutice sunt atinse greu, iar în multe cazuri este depistată o rezistență la acest tratament.

S-a demonstrat un beneficiu în tratamentul cu Posaconazol. Au fost evaluați 14 copii cu fibroză chistică tratați în total de 23 de episoade de exacerbare pulmonară datorate infecției cu *Aspergillus* în care s-a observat o scădere a nivelului de IgE totale și specifice - *Aspergillus* și negativarea culturilor din spută, Numai 3

pacienți au prezentat efecte adverse reprezentate de: rash, afectare gastrointestinală, simptome de gripă și insuficiență renală asimptomatică (Patel D., 2020).

Alte terapii au fost luate în considerare din perspectivă patogenică: administrarea bronhodilatatoarelor sau a corticosteroizilor inhalatori pot reduce bronhospasmul și inflamația locală (Janahi I., 2017). S-a observat și o reducere a necesității administrării corticosteroizilor și o reducere a episoadelor de exacerbare în tratamentul cu anticorpul monoclonal anti-IgE (Omalizumab) (Janahi I., 2017).

Cazul 1.

CE, în vârstă de 12 ani și 6 luni, sex feminine, în evidență cu FC de la vârsta de 4 ani, cu genotip homozigot del F 508, care a fost preluată de către Centrul Regional de Mucoviscidoză Brașov.

În primii ani de la preluare, a prezentat multiple internări în Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Brașov pentru exacerbări pulmonare, din cauza complianței scăzute la tratament (condiții socio-economice precare, nivel necorespunzător de instruire al familiei). A prezentat colonizare bacteriană endobronșică cu multipli germeni evidențiați intermitent: *Pseudomonas aeruginosa*, *MRSA*, *Moraxella Catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*.

În ultimii 2 ani a prezentat internări mai puțin frecvente (2-3 pe an), cu ocazia exacerbărilor pulmonare, când s-a constatat infecție cronică endobronșică cu *P aeruginosa*, un status nutrițional ușor afectat și prezența de bronșiectazii discrete pe radiografia pulmonară.

De menționat este faptul că era în tratament cronic cu tratament de substituție enzimatică pancreatică, Pulmozyme, Tobramicina inhalator cicluri intermitente, vitamine liposolubile, Azitromicina, Ursofalk, fizioterapie respiratorie și regim alimentar hipercaloric.

Internarea actuală se face din cauza apariției unei dureri la nivelul hemitoracelui drept posterior, tuse semiproductivă, apărute cu o zi înainte. Este testată pentru infecție cu SARS-CoV-2 (PCR) la Spitalul de Boli Infecțioase Brașov înainte de prezentarea în spitalul nostru.

La internare prezintă stare generală

mediocră, afebrilă, G=28kg, T=130cm, IMC=15,38, stare de nutriție precară, cheilită angulară, tegumente palide, uscate, degete hipocratice, durere la nivelul hemitoracelui drept posterior, sindrom bronho-obstructiv discret, SatO₂=97-98%, tuse semiproductivă, expectorație purulentă în cantitate mică, wheezing intermitent, raluri subcrepitante și sibilante la auscultația pulmonară.

Paraclinic s-a constatat ușoară leucocitoză cu neutrofilie, eozinofilie, sindrom inflamator discret, alcaloză respiratorie și acidoză metabolică ușoară.

	Valori la internare	Valori la externare	Valori de referință
Leucocite	21210/μl	18400/μl	4500-13500/μl
Neutrofile	17120/μl	11760/μl	1800-8000/μl
Limfocite	2120/μl	5520/μl	1500-6500/μl
Monocite	1080/μl	820/μl	0-1000/μl
Eozinofile	850/μl	260/μl	0-700/μl
Bazofile	40/μl	40/μl	0-20/μl
Trombocite	469000/μl	507000/μl	150000-400000/μl
CRP	2.18mg/dl	0.18 mg/dl	0-1 mg/dl

Tabel 1. Analize de laborator la internare și la externare

Radiografia pulmonară a fost interpretată ca opacitate cu caracter pneumonic la nivelul lobului superior drept.



Fig. 1 Radiografie pulmonară la internare

Având în vedere manifestările clinice, paraclinice și aspectul radiologic s-a considerat

că este vorba de o exacerbare pulmonară și s-a instituit tratament cu Ceftazidim-3g/zi și Gentamicină-150mg/zi (ulterior înlocuită cu Amikacină-800mg/zi).

După 4 zile de la internare, datorită persistenței sindromului bronho-obstructiv discret, a aspectului radiologic menționat și a eozinofiliei, se suspicionează Aspergiloza Bronhopulmonară Alergică (ABPA) care se confirmă prin valorile crescute ale IgE serice totale (724,9 UI/mL) și IgE specifice la *Aspergillus fumigatus* (19,1 kU/L), criteriile obligatorii de diagnostic, alături de manifestările clinice și radiologice.

S-a instituit tratament cu Prednison 1mg/kg corp/zi.

După 7 zile, evoluția clinică a fost favorabilă cu remisia sindromului funcțional respirator de tip obstructiv, iar re-evaluarea biologică a evidențiat scăderea cu mai mult de 25% a valorilor IgE serice totale (416,2 UI/mL) și IgE specifice la *Aspergillus fumigatus* (8,54 kU/L)

Pacienta a fost externată cu recomandarea de a continua tratamentul cu Prednison încă 2 săptămâni, cu scăderea treptată a dozelor până la 4 săptămâni de tratament, cu re-evaluare biologică după o lună.

Cazul 2

BE, în vârstă de 12 ani, sex feminin, diagnosticată cu fibroză chistică în perioada de sugar, preluată de Centrul Regional de Mucoviscidoză Brașov în 2015, la vârsta de 6 ani, cu malnutriție severă (9600g), boală pulmonară cronică severă, cu infecție cronică endobronșică cu *P. aeruginosa* mucoid. După evaluarea complexă, clinică, biologică și imagistică efectuată la luarea în evidență, este externată cu insuficiență respiratorie cronică, oxigeno-dependență. În următorii ani a prezentat complianță scăzută la tratament cu puține prezentări în clinica noastră.

Fetița se afla în tratament cronic cu terapie de substituție enzimatică pancreatică, Pulmozyme, Tobramicina inhalator, Rhinorex CF, Azitromicina, vitamine liposolubile, Ursofalk, fizioterapie respiratorie și regim hipercaloric. Internarea actuală se face prin transfer după o internare prealabilă de 16 zile într-un spital regional din județul de reședință, unde prezintă relativ brusc agravarea simptomatologiei

respiratorii. Menționăm că în primele 16 zile a făcut tratament antibiotic sistemic. S-au efectuat 2 teste PCR pentru SARS-CoV-2, negative. La prezentarea în spitalul nostru, starea generală era sever alterată, afebrilă, G=14kg, atreptică, cu sindrom funcțional respirator de tip obstructiv sever, SatO₂=78%. Biologic s-au evidențiat: leucocitoză cu neutrofilie, limfopenie ușoară, monocitoză, trombocitoză, sindrom biologic inflamator moderat și acidoză respiratorie cu alcaloză metabolică.

	Valori la internare	Valori după 9 zile	Valori de referință
Leucocite	26888/μl	8890/μl	4500-13500/μl
Neutrofile	22850/μl	4650/μl	1800-8000/μl
Limfocite	1430/μl	4100/μl	1500-6500/μl
Monocite	2440/μl	140/μl	0-1000/μl
Eozinofile	100/μl	0	0-700/μl
Bazofile	60/μl	0	0-20/μl
Trombocite	766000/μl	267000/μl	150000-400000/μl
CRP	12,05 mg/dl	7,29 mg/dl	0-1 mg/dl
LDH	354 U/L	421 U/L	135-225U/L

Tabel 2. Evoluția analizelor de laborator pe timpul internării actuale

Culturile din spută evidențiază *P. aeruginosa* mucoid și *Proteus mirabilis*.



Fig. 2 Radiografie pulmonară efectuată în noiembrie 2019

Radiografia pulmonară evidențiază o agravare față de cea efectuată în urmă cu 6 luni.



Fig. 3. Radiografia pulmonară efectuată la internarea actuală.

Pe baza evaluării clinice, biologice și radiologice s-au luat în considerare 4 posibilități:

1. Exacerbare pulmonară severă bacteriană, pentru care se decide tratament cu Meronem, Amikacina, Colistin i.v. și Sumetrolim po;
2. Infecție cu Burkholderia Cepacia;
3. Sindrom Cepacia;
4. ABPA

Burkholderia cepacia (germen gram negativ, extrem de agresiv și rezistent, apare la pacienții cu boală pulmonară severă), nu s-a evidențiat în culturile din spută. „Sindromul cepacia” este o entitate clinică ce apare la pacienții colonizați cu *B cepacia*, la care evoluția clinică este cu tablou clinic, biologic și radiologic de tip sepsis-like și cu evoluție rapidă spre deces.

Pentru confirmarea diagnosticului de ABPA s-au determinat IgE serice totale (2392 UI/ml) și IgE specifice la *Aspergillus fumigatus* (1,120 kU/ml). Valorile crescute ale acestora, alături de prezentarea clinică și radiologică susțin diagnosticul de ABPA, și se instituie corticoterapie sistemică cu Solu-Medrol, 1mg/kg corp/zi.

Evoluția clinică inițială a fost spre ușoară ameliorare, cu diminuarea sindromului

funcțional respirator și ameliorarea parametrilor biologici și clinici. După 9 zile se evidențiază o scădere cu peste 25% a valorilor IgE serice totale și IgE specifice la *Aspergillus fumigatus*.

	Valori inițiale	După 9 zile
IgE serice totale	2392 UI/mL	1296 UI/mL
IgE specifice la <i>Aspergillus</i>	1,120 kU/L	0,651 kU/L

Tabel 3. Evoluția IgE serice totale și IgE specifice la *Aspergillus* sub tratament

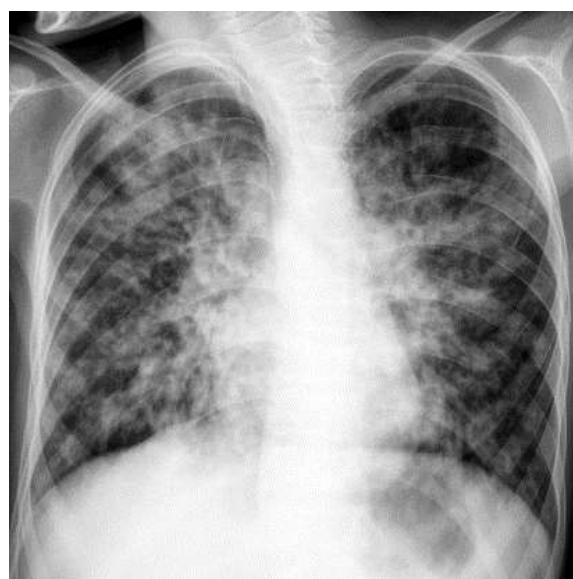


Fig. 4. Radiografie pulmonară efectuată după o săptămână de la internare

Deși evoluția inițială a fost spre ameliorare, cu scăderea răspunsului imun inflamator Ig E mediat, starea generală s-a agravat, apare somnolență, saturațiile O₂ scad (74%), apare polipnee, tuse superficială, ineficiență și agravarea acidozei respiratorii.

pH (valori normale 7,35-7,45)	PCO ₂ (mmHg) (valori normale 35-45)
7,40	78,2
7,31	101,3
7,29	114,2
7,28	113,9

Tabel 4. Evoluția acidozei respiratorii pe parcursul internării

După 14 ore de la agravare, din cauza persistenței insuficienței respiratorii severe și a obnubilării, se decide intubarea oro-traheală și ventilația mecanică în sistem BiPAP. După alte

8 ore prezintă stop cardiac pe ventilație mecanică prin mecanism bradicardie-asistolă, care nu răspunde la manevrele de resuscitare.



Fig. 5. Radiografie pulmonară din ziua agravării

Discuții

Cele două cazuri prezentate diferă în primul rând din punct de vedere al stadiului evolutiv al bolii pulmonare cronice din cadrul FC, pe care s-a greșit ABPA, ceea ce poate constitui o premiză evolutivă. Mai mult, răspunsul imun individual la sensibilizarea la *Aspergillus* este diferit și magnitudinea acestuia poate influența manifestările clinice și radiologice (cazul 2 se încadrează în diagnosticul de ABPA cu criterii foarte clare, cu IgE serice foarte crescute, dar cu sensibilizare mai mică la *Aspergillus*, iar cazul 1 poate fi catalogat ca ABPA chiar și având valori ale Ig E serice totale sub 1000 UI/ml ținând cont de aspectul clinic, sensibilizarea mare la *Aspergillus* și aspectul sugestiv radiologic care a fost interpretat ca opacitate pneumonică).

Tratamentul cu corticoterapie sistemică este definitoriu pentru evoluția ABPA și în ambele cazuri a dus la ameliorare clinică, radiologică (dispariția opacităților inițiale) și scăderea valorilor Ig E serice totale.

S-a pus și problema tratamentului cu antifungice. Inexistența unui preparat oral lichid de Itraconazol în România, cu biodisponibilitate mai bună, a contraindicat folosirea acestui preparat. Posaconazolul, cu efecte bune nu s-a administrat cazului 1 datorită efectelor adverse destul de redutabile, (rezultate din studii pe cazuri puține), care au contrabalansat situația clinică mai ușoară, boala pulmonară cronică mai

puțin severă, rezoluția destul de rapidă a simptomelor clinice și răspunsul rapid la corticoterapie.

În cazul 2, având în vedere afectarea cronică pulmonară foarte severă, starea de nutriție extrem de precară și complexitatea tratamentului administrat pe perioada spitalizării, nu s-a considerat că administrarea Posaconazolului ar fi putut aduce beneficii semnificative evoluției clinice. Oricum, răspunsul la corticoterapie a fost prompt cu scăderea semnificativă a IgE serice totale.

Concluzii

ABPA este o complicație frecventă la pacienții cu FC cu o predispoziție genetică (studiile o situează între 11-19%), în condițiile în care colonizarea cu *Aspergillus fumigatus* este foarte frecventă la acești pacienți (până la 60%).

Diagnosticul ABPA este deseori dificil, datorită faptului că simptomele clinice se suprapun cu manifestările exacerbării pulmonare de cele mai multe ori.

Clinicianul atent și versat va putea distinge modificări radiologice noi, aspectul modificat al sputei, eventual existența sindromului bronho-obstructiv pentru a putea suspiciiona diagnosticul și a-l confirma prin investigațiile specifice.

Tratamentul, odată diagnosticul de ABPA confirmat, trebuie să fie prompt și să vizeze în primul rând aspectul patogenetic al bolii, deci corticoterapia sistemică.

Acesta trebuie continuat atât timp cât este necesar până la rezoluția simptomelor și obținerea unor valori scăzute ale Ig E serice totale, în concordanță cu ameliorarea radiologică.

Nu de puține ori, pacienții cu FC prezintă recăderi de ABPA, și de multe ori răspunsul la corticoterapie nu este cel așteptat.

Există în acest sens studii care indică rezultate bune cu tratament cu Omalizumab sau chiar cu puls-terapie lunară cu Metilprednisolon.

Am ilustrat aceste 2 cazuri, cu evoluții diferite tocmai pentru a pune în evidență importanța diagnosticului prompt al ABPA în FC, având în vedere că întotdeauna aceasta este asociată cu agravarea bolii pulmonare, accentuarea bronșiectaziilor și creșterea inflamației cronice pulmonare.

Bibliografie

- [1] Asano K., Kamei K., Hebisawa A. Allergic bronchopulmonary mycosis – pathophysiology, histology, diagnosis and treatment. *Asia Pac Allergy*.2018;8(3):e24
- [2] Boyle M., Moore J., Whitehouse J., Bilton D., Downey D. The diagnosis and management of respiratory tract fungal infection in cystic fibrosis: A UK survey of current practice. *Medical Mycology*.2019; 57(2):155-160
- [3] Brandt C., Roehmel J., Rickerts V., Melichar V., Niemann N., Schwarz C. Aspergillus Bronchitis in Patients with Cystic Fibrosis. *Mycopathologia*. 2017; 183(1):61-69
- [4] Dhooria S., Sehgal I., Muthu V., Agarwal R. Treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis: from evidence to practice. *Future Microbiol*.2020; 15(5):365-376
- [5] Engel T., Slabbers L., De Jong C., Melchers W., Hagen F., Verweij P., Merkus P., Meis J. Prevalence and diversity of filamentous fungi in the airways of cystic fibrosis patients – A Dutch, multicenter study. *Journal of Cystic Fibrosis* 2018;18(2):221-226
- [6] Feng H., Lv P., Ren X., Dai H., Yang T. Misinterpretation of allergic bronchopulmonary aspergillosis/ allergic bronchopulmonary mycosis due to diverse characteristics in different clinical stages. *Journal of Thoracic Disease*. 2019;11(11):4484-4491
- [7] Gamaletsou M., Hayes G., Harris C., Brock J., Muldoon E., Denning D. F508del CFTR gene mutation in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Journal of asthma*. 2017; 55 (8):837-843
- [8] Harun S., Wainwright C., Grimwood K., Henning S. Aspergillus and progression of lung disease in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2019;74(2):125-131
- [9] Jat K., Vaidya P., Mathew J., Jondhale S., Singh M. Childhood allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Lung India*. Nov-Dec; 35(6): 499-507
- [10] Janahi I., Rehman A., Al-Naimi A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Med*. 2017;12(2):74-82
- [11] King J., Brunel S., Warris A. (2016) Aspergillus infections in cystic fibrosis. *Journal of Infection*. 2016; 72 Suppl:S50-5
- [12] Patel A., Patel A., Singh S., Singh S., Khawaja I. Treating Allergic Bronchopulmonary AspergillosisL a review. *Cureus*. 2019;11(4): e4538
- [13] Patel D., Popple S., Claydon A., Modha D., Gaillard E. Posaconazole therapy in children with cystic fibrosis and Aspergillus-related lung disease. *Medical Mycology*.2020; 58:11-21
- [14] Singh A., Ralhan A., Schwarz C., Hartl D., Hector A. Fungal pathogens in CF Airway: Leave or Treat? *Mycopathologia*.2018; 183(1):119-137
- [15] Takazono T., Sheppard D. Aspergillus in chronic lung disease: Modeling what goes on in the airways. *Medical Mycology*. 2017;55: 39-47
- [16] Warris A., Bercusson A., Armstrong-James D. *Medical Mycology*. 2019; 57(Supplement_2):S118-S126.
- [17] Williams C., Ranjendran R., Ramage G. Pathogenesis of Fungal Infection in Cystic Fibrosis. *Curr Fungal Infect Rep*. 2016;10:163-168

Surse de finanțare: niciuna

Conflicte de interes: autorii nu au conflicte de interes relevante pentru acest articol.

Mulțumiri:

Medicilor și asistentelor serviciului ATI, radiologie, laborator și secției clinice Pediatrie II-Boli respiratorii din Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Brașov

Contribuțiile autorilor:

Conceptualizare: LLD, Designul cercetării: LLD, Validarea metodologiei: LLD, Colectarea datelor: OCL, Analiza și interpretarea datelor: LLD, OCL, Pregătirea textului original: OCL, Recenzie și editare: LLD