

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Τα πολλά πρόσωπα του *Aspergillus fumigatus* και οι επιπτώσεις του στον άνθρωπο

Τα τελευταία χρόνια έχει επέλθει μια δραματική αύξηση της επίπτωσης του *Aspergillus* στον άνθρωπο, ως αποτέλεσμα της όλο και πιο δραστηρικής ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Ο *A. fumigatus* έχει αναδειχθεί στον πλέον σημαντικό αερομεταδιδόμενο παθογόνο μύκητα στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η λοίμωξη του αναπνευστικού από *Aspergillus* εμπλέκεται με αλλεργικές αντιδράσεις, όπως στο άσθμα και την πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας, αλλά και με αποικισμό του βρογχικού δένδρου, με επακόλουθη αλλεργική βρογχοπνευμονική ή διηθητική ασπεργίλλωση. Παρά τις νεότερες εξελίξεις στη μελέτη του μύκητα αυτού, υπάρχουν πολλές άγνωστες πτυχές στη συμπεριφορά του και στην παθογένεια των νόσων που προκαλεί. Εξαιτίας της έλλειψης αυτής της γνώσης, η αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με το μύκητα παθήσεων γίνεται συνήθως εμπειρικά και με δυσκολία. Για την καλύτερη κατανόηση των παθήσεων αυτών θα πρέπει να ανασυνταχθούν οι στρατηγικές της διάγνωσης, της επιδημιολογίας, της θεραπείας και της παθογένειάς τους.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πριν από τέσσερις δεκαετίες η ασπεργίλλωση ήταν μια σπάνια λοίμωξη, ακόμη και για τους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.<sup>1</sup> Τα τελευταία χρόνια, εξαιτίας της αύξησης του αριθμού των ανοσοκατασταλμένων ασθενών, της πιο δραστηρικής χημειοθεραπείας, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την παρατεταμένη ουδετεροπενία, του καλύτερου ελέγχου των βακτηριδιακών λοιμώξεων και της αυξημένης χρήσης των κορτικοειδών, η ασπεργίλλωση απαντάται όλο και πιο συχνά.<sup>2-5</sup> Σε μια μελέτη έχει διαπιστωθεί 14πλασιασμός της συχνότητας της ασπεργίλλωσης από το 1978 μέχρι το 1992.<sup>6</sup>

Στο άρθρο αυτό γίνεται μια προσπάθεια συγκέντρωσης και ανασκόπησης όλων των νοσημάτων που αφορούν στον πνευμονολόγο και σχετίζονται με την πνευμονική ασπεργίλλωση, παράλληλα με την παρουσίαση αντίστοιχης βιβλιογραφίας.

### 2. ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ASPERGILLUS

Ο *A. fumigatus*, σαπροφυτικός μύκητας της οικογένειας των Trichosomataceae, πήρε το όνομά του το 1729 από τον ιερέα και βοτανολόγο Micheli λόγω της ομοιότητάς του με σκεύος αγιασμού (*Aspergillum*=ράντιστρον).<sup>7</sup> Στη

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2008, 25(3):295-307  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2008, 25(3):295-307

Χ. Δημητρόπουλος,  
Ν. Φιλίππου

9η Πνευμονολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ  
«Σωτηρία», Αθήνα

The multiple faces of *Aspergillus fumigatus* and its impact on humans

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Αλλεργική βρογχοπνευμονική  
ασπεργίλλωση  
Ασπεργίλλωμα  
Διηθητική ασπεργίλλωση  
Πνευμονική ασπεργίλλωση  
Πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας

Υποβλήθηκε 22.11.2006  
Εγκρίθηκε 24.7.2007

φύση, ο *Aspergillus* παίζει βασικό ρόλο στην ανακύκλωση του περιβαλλοντικού άνθρακα και αζώτου.<sup>8-10</sup> Ο φυσικός του χώρος είναι το έδαφος, μέσα στο οποίο επιβιώνει και πολλαπλασιάζεται σε οργανικά κατάλοιπα.<sup>2</sup> Παρότι αυτό το είδος μύκητα δεν είναι το πλέον διαδεδομένο στον πλανήτη, αποτελεί έναν από τους συχνότερα αερομεταδιδόμενους μύκητες.<sup>2,11,12</sup> Η αναπαραγωγή γίνεται με τη δημιουργία κονιδιοφόρων, που περιέχουν τελικά, διατεταμένα κυστίδια, τα οποία παράγουν αλυσίδες χιλιάδων σπόρων, τα κονίδια.<sup>2,13</sup>

Τα κονίδια, όταν απελευθερώνονται, διασπείρονται στην ατμόσφαιρα μέσω των ρευμάτων του αέρα.<sup>2</sup> Έχοντας μια διάμετρο αρκετά μικρή (2-3 μm),<sup>14,15</sup> εισπνεόμενα εισχωρούν μέχρι τις κυψελίδες. Περιβαλλοντικές εκτιμήσεις δείχνουν ότι όλοι οι άνθρωποι εισπνέουν καθημερινά εκατοντάδες σπόρια *A. fumigatus*.<sup>16-18</sup> Για το λόγο αυτό, στους περισσότερους ασθενείς πύλη εισόδου είναι οι αεροφόρες οδοί και η νόσος εκδηλώνεται πρωταρχικά στους πνεύμονες, αν και ουσιαστικά μπορεί να διασπαρεί σε οποιοδήποτε όργανο και κυρίως σε ασθενείς με σοβαρούς προδιαθεσικούς παράγοντες.<sup>2</sup> Έχουν παρατηρηθεί και άλλες εστίες λοιμώξεων, όπως δερματικές, περιτοναϊκές, νεφρικές, οστικές, οφθαλμικές, καθώς και λοιμώξεις του γαστρεντερικού συστήματος,<sup>19-23</sup> αλλά δεν εμφανίζονται τόσο συχνά και δεν συζητούνται στο άρθρο αυτό.

Η εισπνοή σπορίων από ανοσοεπαρκή άτομα σπάνια προκαλεί νόσο, καθότι τα σπόρια αποβάλλονται σχετικά εύκολα και επαρκώς από τους ενδογενείς ανοσοποιητικούς μηχανισμούς.<sup>2</sup> Τα τελευταία 10 χρόνια, ο *A. fumigatus* έγινε ο επικρατέστερος μυκητιακός αερομεταδιδόμενος παθογόνος παράγοντας, ο οποίος προκαλεί σοβαρή και κάποτε καταληκτική λοίμωξη σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, στις αναπτυγμένες χώρες.<sup>2,19,24-28</sup> Παρά το γεγονός ότι ο *A. fumigatus* ευθύνεται για το 90% των λοιμώξεων σε ανθρώπους, δεν είναι ο μόνος παθογόνος παράγοντας αυτού του είδους. Οι *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger* και *A. nidulans* μπορούν επίσης να προκαλέσουν λοίμωξη στον άνθρωπο.<sup>2,10,20,26,29-32</sup>

### 3. Ο ASPERGILLUS ΣΤΟΝ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΧΩΡΟ

Οι πρώτες έρευνες για την αερομεταδιδόμενη μυκητιακή χλωρίδα άρχισαν στην Αθήνα το 1971 και συνέδεσαν τον *Aspergillus* και άλλους μύκητες (*Penicillium*, *Candida*, *Rhodotorula* και *Mucor*) με τον ατμοσφαιρικό αέρα της πρωτεύουσας, τις εποχές και τις διακυμάνσεις της θερμοκρασίας και της υγρασίας.<sup>33,34</sup> Πιο πρόσφατες έρευνες απέδειξαν την ύπαρξη του μύκητα σε όλα τα δείγματα που ελήφθησαν τυχαία από παράκτια ύδατα της βόρειας Ελλάδας και στο 98,9% των δειγμάτων δύο μεγάλων ποταμών της χώρας (Αλιάκμονας και Αξιός).<sup>35,36</sup>

Στο νοσοκομειακό περιβάλλον μελετήθηκαν αέρας, διάφορες επιφάνειες και πόσιμο νερό σε τμήματα ασθενών υψηλού κινδύνου, σε τρεις μεγάλες πόλεις. Το μυκητιακό φορτίο του αέρα βρέθηκε χαμηλότερο το χειμώνα και υψηλότερο το καλοκαίρι και το φθινόπωρο, αλλά σπάνια πάνω από τα επιτρεπτά όρια. Στους νηματοειδείς μύκητες (*Cladosporium carrionii*, *Phialophora verrucosa*, *Madurella mycetomatis*, *Aspergillus* spp, *Mucor* spp κ.ά.), που απομονώθηκαν, ο *Aspergillus* spp αντιπροσώπευε το 70,5%, με κύρια στελέχη τους *A. niger*, *A. flavus* και *A. fumigatus*. Τα υψηλότερα φορτία, που παρατηρήθηκαν στην Αθήνα και τη Θεσσαλονίκη, αποδόθηκαν σε διάφορες παράπλευρες εργασίες ανακαίνισης των χώρων. Επίσης, νηματοειδείς μύκητες και βλαστομύκητες ανέδειξε και το 60% όλων των επιφανειών που εξετάστηκαν, ενώ θετικά δείγματα βρέθηκαν σε νοσοκομείο του Ηρακλείου στο πόσιμο νερό.<sup>37,38</sup> Υψηλά ποσοστά παρουσίας *Aspergillus* spp εντοπίστηκαν και στο επεξεργασμένο νερό και τους διαλύτες, σε έρευνα όλων των μονάδων αιμοκάθαρσης της χώρας.<sup>39</sup>

Επιπρόσθετα, ένα μικρό αλλά σημαντικό ποσοστό ασθενών με αποτία παρουσιάζει θετικές δερματικές δοκιμασίες σκαριφισμού στον *Aspergillus* spp,<sup>40,41</sup> που σημαίνει ότι τα άτομα αυτά μολύνθηκαν και ανέπτυξαν μηχανισμούς υπερευαισθησίας.

### 4. ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΣΠΕΡΓΙΛΛΩΣΗ

Οι πνευμονικές παθήσεις που προκαλούνται από τον *A. fumigatus* ταξινομούνται ανάλογα με το σημείο της λοίμωξης μέσα στις αεροφόρες οδούς και την έκταση του αποικισμού-εισβολής του μύκητα, καταστάσεις που εξαρτώνται από την ανοσιακή επάρκεια του ασθενούς.<sup>2,20,21,26</sup> Παρά το γεγονός ότι συνήθως βαριές λοιμώξεις αναφέρονται μόνο σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, στη βιβλιογραφία έχουν καταγραφεί περιστατικά καταληκτικής πνευμονίας της κοινότητας από *Aspergillus* σε πιθανά ανοσοεπαρκείς ασθενείς.<sup>42</sup> Αλλεργικές αντιδράσεις, μεταξύ των οποίων άσθμα, αλλεργική παραρρινοκολπίτιδα και αλλεργική κυψελίτιδα, μπορούν επίσης να παρατηρηθούν μετά από επανειλημμένη έκθεση στα σπόρια ή τα αντιγόνα του μύκητα, χωρίς αποικισμό του βρογχικού δένδρου, και στις περισσότερες των περιπτώσεων επέρχεται κλινική βελτίωση μετά την απομάκρυνση του ασθενούς από την πηγή της έκθεσης.<sup>2</sup> Σε αντίθεση με αυτές, άλλες παθήσεις, όπως η αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση (ΑΒΠΑ), που εμπλέκουν ανάπτυξη μυκήτων ασπέργιλλου στον οργανισμό, απαιτούν κατευθυνόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση.<sup>2</sup> Στη βιβλιογραφία αναφέρονται επίσης περιπτώσεις αποικισμού και λοίμωξης του λάρυγγα από *Aspergillus* σε ασθενείς που ελάμβαναν αυξημένες δόσεις φλουτικαζόνης (>2 mg/ημέρα), οι οποίες υποχώρησαν μετά από τη διακοπή του κορτικοειδούς και θεραπεία με τοπική αμφοτερικίνη Β.<sup>43</sup>

Οι κλινικές οντότητες που παρατηρούνται στην πνευμονική ασπεργίλλωση παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Ωστόσο, στο άρθρο αυτό γίνεται αναφορά κυρίως στις πνευμονικές παθήσεις, πλην του άσθματος.

#### 4.1. Πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας (εξωγενής αλλεργική κυψελίτιδα)

Η πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας (ΠΥ) είναι νόσος που οφείλεται σε αντίδραση υπερευαισθησίας σε εισπνεόμενες οργανικές κόνεις και αφορά μόνο στο παρέγχυμα, αλλά όχι αποκλειστικά στις κυψελίδες.<sup>13,44,45</sup> Το πρότυπο της νόσου, «ο πνεύμονας των αγροτών», περιγράφηκε το 1932, οπότεν συσχετίστηκε η εκδήλωση της νόσου με την εμφάνιση ιζηματινών έναντι αντιγόνων που προέρχονταν από μουχλιασμένο άχυρο.<sup>13,46</sup> Από τότε, αρκετοί μικροβιακοί σπόροι έχουν αναγνωριστεί ως πιθανά αίτια, μεταξύ των οποίων και ο *A. fumigatus*.<sup>13,44</sup>

Παθολογοανατομικά, στην οξεία μορφή της νόσου διαπιστώνεται διάχυτη μη ειδική πνευμονίτιδα, με διήθηση των βρογχιολίων, των κυψελίδων και του διάμεσου ιστού από μονοπύρρηνα και ουδετερόφιλα, η οποία συνοδεύεται

**Πίνακας 1.** Ταξινόμηση λοιμώξεων από *A. fumigatus*.

Ανοσοεπαρκείς ασθενείς	Ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς
Άσθμα	Διηθητική πνευμονική ασπεργίλλωση
Αλλεργική παραρρινοκολπίτιδα	• Οξεία διηθητική πνευμονική ασπεργίλλωση
Πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας	• Τραχειοβρογχική ασπεργίλλωση
Σύνδρομο Löffler	• Οξεία διηθητική ρινοπαραρρινοκολπίτιδα
Ασπεργίλλωμα	• Χρονία νεκρωτική πνευμονική ασπεργίλλωση
Αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση	• Διασπαρμένη νόσος
Βρογχοκεντρική κοκκιωμάτωση	Εμπτυματική ασπεργίλλωση
Εμπτυματική ασπεργίλλωση	

από οίδημα και ενδοαυλική εξίδρωση.<sup>13,47,48</sup> Παρατεταμένη έκθεση, διαλείπουσα ή συνεχής, οδηγεί σε λεμφοκυτταρική κυψελίτιδα, που εστιάζεται στα βρογχιόλια, και σχηματισμό μη τυροειδοποιημένων επιθηλιοειδών κοκκιωμάτων μέσα σε 3 εβδομάδες, τα οποία συνήθως υποστρέφουν μετά από τη διακοπή της έκθεσης. Με τη συνέχιση της έκθεσης, η κυτταρική διήθηση οδηγεί στην εμφάνιση προοδευτικής ίνωσης του διάμεσου ιστού και των κυψελιδικών χώρων, με σταδιακή απώλεια της αρχιτεκτονικής του πνεύμονα. Αγγειίτιδα δεν διαπιστώνεται σε κανένα στάδιο της νόσου.<sup>13</sup>

Η διάγνωση της ΠΥ σήμερα βασίζεται στην τεκμηρίωση της περιοδικής ή της συνεχούς έκθεσης στο ευαισθητοποιό αντιγόνο, της παρουσίας συμβατών παθοφυσιολογικών και παθολογοανατομικών διαταραχών του πνεύμονα και της ανοσολογικής ευαισθητοποίησης στον προκλητικό παράγοντα.<sup>49,50</sup>

Η περιοδική ή η συνεχής έκθεση στο ευαισθητοποιό αντιγόνο μπορεί να είναι προφανής από το ιστορικό και τη χρονική συσχέτιση της εκδήλωσης των συμπτωμάτων με την έκθεση σε ένα περιβάλλον υψηλού κινδύνου (ζυμωτήρια ούισκι, λιπάσματα οπωροκηπευτικών, κοίτη ζώων), σε περισσότερο χρόνιες περιπτώσεις, όμως, απαιτείται υψηλός δείκτης υποψίας για την αποκάλυψη της χρονίας έκθεσης.<sup>13</sup>

Κλινικά, στην οξεία μορφή της νόσου, μετά από μια περίοδο έκθεσης και ευαισθητοποίησης (εβδομάδες έως και χρόνια), ο ασθενής εμφανίζει 3–9 ώρες μετά από την έναρξη της έκθεσης και για ημέρες έως και εβδομάδες επαναλαμβανόμενα επεισόδια γριπώδους συνδρομής με κακουχία, πυρετό, ανορεξία, κεφαλαλγία και κόπωση, που συνοδεύονται από ξηρό βήχα, δύσπνοια και ενίοτε συριγμό.<sup>13,44</sup> Κατά την κλινική εξέταση διαπιστώνεται εικόνα αναπνευστικής δυσχέρειας με ταχείες αβαθείς αναπνοές, πυρετό και συμμετρικούς μη μουσικούς ρόγχους βάσεων, ενώ πληκτροδακτυλία παρατηρείται σπάνια. Κατά τον

εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώνεται αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου I, λεμφοπενία και διάχυτη κυψελιδίτιδα με απεικόνιση δίκην «θολής υάλου», με κατανομή κυρίως στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία στην ακτινογραφία θώρακος. Η υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία (HRCT) θώρακος αναδεικνύει σαφώς αφοριζόμενες δικτυωτές ή οζώδεις διηθήσεις και σκιάσεις τύπου «θολής υάλου».<sup>51</sup> Τα ακτινολογικά ευρήματα, ωστόσο, μπορεί να απουσιάζουν στα μεσοδιαστήματα μεταξύ των κρίσεων και κατά κανόνα η νόσος υφίεται αυτόματα μέσα σε λίγες ημέρες.<sup>13</sup>

Σε αντίθεση με την οξεία, η χρονία μορφή της νόσου εκδηλώνεται ύπουλα, με σταδιακή ελάττωση της αντοχής στην κόπωση και προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια. Εκσεσημασμένη απώλεια βάρους μπορεί να παρατηρηθεί, ενώ σταδιακά αναπτύσσονται πνευμονική υπέρταση και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Πληκτροδακτυλία και μη μουσικοί ρόγχοι κατά την ακρόαση δεν παρατηρούνται συχνά, ενώ τα ακτινολογικά ευρήματα είναι ενδεικτικά διάχυτης ίνωσης με εικόνα τύπου μελικηρήθρας και προσβολή κατά προτίμηση των άνω πνευμονικών πεδίων.<sup>13,51</sup> Στην HRCT θώρακος, ωστόσο, η εικόνα φαίνεται περισσότερο εκτεταμένη απ' ό,τι στην ακτινογραφία.

Μεταξύ αυτών των δύο ακραίων κλινικών εκδηλώσεων της νόσου παρατηρούνται καταστάσεις οξέων επεισοδίων με συστηματικά συμπτώματα, στο έδαφος μιας περισσότερο χρονίας προοδευτικής νόσου, με μεικτά κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα.

Τα ευρήματα του λειτουργικού ελέγχου κυμαίνονται από φυσιολογικά έως μιας εικόνας εξελισσόμενου περιοριστικού συνδρόμου, ανάλογα με τη βαρύτητα της έκθεσης. Η ολική πνευμονική χωρητικότητα (TLC) είναι συνήθως ελαττωμένη, αλλά στη χρονία βρογχιολίτιδα η παγίδευση αέρα μπορεί να προκαλέσει αύξηση του υπολειπόμενου όγκου αέρα (RV). Η διαχυτική ικανότητα του CO θα εμφανίσει τελικά ελάττωση, ενώ η παρουσία αποφρακτικού συνδρόμου είναι σπάνια. Χαρακτηριστική είναι η βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας μετά από την απομάκρυνση του ασθενούς από το νοσοκομείο.<sup>13,44</sup>

Στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL), ο αριθμός των συνολικών κυττάρων είναι πενταπλάσιος του φυσιολογικού μία εβδομάδα μετά από την έκθεση. Στην οξεία φάση διαπιστώνονται αυξημένα ουδετερόφιλα (8–41%), τα οποία όμως επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα μία εβδομάδα μετά, σε αντίθεση με τα σιτευτικά κύτταρα, που παραμένουν αυξημένα για μήνες.<sup>52</sup> Μετά από την οξεία φάση, σε συνέχιση της έκθεσης, παρατηρείται αύξηση των λεμφοκυττάρων έως και 70% (η ΠΥ εμφανίζει τη μεγαλύτερη λεμφοκυττάρωση απ' όλες τις διάχυτες διάμεσες πνευμονοπάθειες), τα οποία παραμένουν σε όλη τη

διάρκεια της νόσου.<sup>52</sup> Η ανάλυση των υποπληθυσμών των Τ-λεμφοκυττάρων δείχνει ότι τα κυρίαρχα κύτταρα είναι τα CD<sub>8</sub> λεμφοκύτταρα. Ο λόγος CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> είναι συνήθως παθολογικός ( $\leq 1$ ) και τα NK-κύτταρα αυξημένα. Οι ασθενείς με μεγάλη αύξηση των CD<sub>8</sub> εμφανίζουν μικρότερη πιθανότητα εξέλιξης προς πνευμονική ίνωση.<sup>53</sup> Η απομάκρυνση από το ερέθισμα ακολουθείται από μείωση της λεμφοκυττάρωσης και αύξηση του λόγου CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>. Τα ευρήματα στο BAL είναι παρόμοια και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με θετικές ιζηματινές και έκθεση στα αντιγόνα, εκτός από την αύξηση των σιτευτικών κυττάρων, που ανιχνεύεται μόνο σε ασθενείς.<sup>52</sup> Ωστόσο, ένα BAL φυσιολογικό ως προς τη μορφολογία και τη λειτουργία των κυττάρων αποκλείει τη διάγνωση της ΠΥ.<sup>52</sup> Η διαβρογχική ή η ανοικτή βιοψία πνεύμονα μπορεί να είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να τεθεί σαφής διάγνωση βάσει του ιστορικού.

Η ανοσολογική ευαισθητοποίηση στον ενοχοποιούμενο προκλητικό παράγοντα τεκμηριώνεται με την ανεύρεση ιζηματινών IgG έναντι της ευαισθητοποιούσας οργανικής ουσίας στον ορό. Η ανάλυση με τη μέθοδο της ακτινωτής διάχυσης είναι πολύ ευαίσθητη, ιδιαίτερα για τον πνεύμονα των αγροτών ή τον πνεύμονα των εκτροφένων περιστερών, δεν είναι όμως ειδική, καθότι συχνά είναι θετική σε εκτεθειμένα άτομα που δεν νοσούν και είναι σημαντικά ελαττωμένα όταν ο ασθενής καπνίζει και γι' αυτό αντιπροσωπεύει μάλλον έκθεση παρά ανάπτυξη νόσου. Η απουσία των ανωτέρω ιζηματινών καθιστά τη διάγνωση της ΠΥ άπιθανη.<sup>13</sup> Οι δερματικές δοκιμασίες σκαριφισμού (skin prick tests) δεν έχουν θέση στην ανίχνευση των ιζηματινών.<sup>13,54</sup>

Οι οξείες περιπτώσεις αντιμετωπίζονται γενικά συντηρητικά με κατάκλιση, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) και οξυγονοθεραπεία. Η θεραπεία με συστηματικά κορτικοειδή επιταχύνει τη βελτίωση μετά από ένα οξύ επεισόδιο, αλλά δεν παρέχει μακροπρόθεσμο όφελος.<sup>13,44,55</sup> Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπευτικής αντιμετώπισης είναι η απομάκρυνση του ασθενούς από την πηγή της έκθεσης, τα προστατευτικά μέτρα και η παρακολούθησή του.

#### 4.2. Σύνδρομο Löffler (απλή πνευμονική ηωσινοφιλία)

Σε μη ανοσοκατασταλμένους ασθενείς ο *Aspergillus* μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο Löffler.<sup>13,56</sup> Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από μεταναστευτικά περιφερικά διηθήματα,<sup>13,57,58</sup> μονόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα, ατελώς περιγεγραμμένα και μη τμηματικά καταναμεμένα, με συνδυασμό διάμεσου και κυψελιδικού τύπου απεικόνισης. Αν και τα διηθήματα μπορεί να μη μεταβληθούν για μια περίοδο αρκετών ημερών, ακόμη και μια ελαφρά μείωση του μεγέθους τους σε μια περίοδο διάρκειας 20 ωρών, ειδικότερα όταν σχετίζεται με μια νέα περιοχή πύκνωσης

κάπου αλλού, είναι πολύ ενδεικτική του συνδρόμου Löffler.<sup>58</sup> Συνήθως, συνυπάρχει περιφερική λευκοκυττάρωση και ηωσινοφιλία (έως και 50% των λευκοκυττάρων), καθώς και ηωσινοφιλία πτυέλων.

Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιαστούν είτε χωρίς συμπτώματα, είτε με ξηρό/παραγωγικό βήχα, συριγμό ή δύσπνοια, συνοδευόμενα ενδεχομένως από χαμηλό πυρετό, ήπιες αρθραλγίες και μυαλγίες.

Σε εκτεταμένη νόσο μπορεί να παρατηρηθεί σπυρομετρικά περιοριστικού τύπου διαταραχή της πνευμονικής λειτουργίας,<sup>59</sup> ήπια αναπνευστική ανεπάρκεια και ελαττωμένη διαχυτική ικανότητα, οι οποίες αποκαθίστανται μετά από την ανάρρωση.

Καθώς η νόσος είναι συνήθως ήπια και μικρής χρονικής διάρκειας, δεν απαιτείται ιδιαίτερη θεραπεία, αλλά καθησυχασμός του ασθενούς και συμπτωματική αγωγή. Μια έντονη εκδήλωση κατά τα αρχικά στάδια της νόσου δικαιολογεί πρόσθετες θεραπευτικές επιλογές με κορτικοειδή, στα οποία υπάρχει εξαιρετική ανταπόκριση.<sup>58</sup>

#### 4.3. Ασπεργίλλωμα

Τα ασπεργίλλωματα προκαλούνται από αποικισμό και πολλαπλασιασμό των μυκήτων σε προϋπάρχουσες πνευμονικές κοιλότητες, κατά κανόνα κεκαθαρμένες, όπως αυτές της φυματίωσης, της σαρκοειδωσης, της ιστοπλάσματος, αλλά και μέσα σε χρόνια αποστήματα, πνευματοκήλες, εμφυσηματικές ή βρογχογενείς κύστες, ενδοπνευμονικά απολύματα και χρονίως αποφραγμένα ιγμόρεια.<sup>2,21,60-63</sup> Ασπεργίλλωματα έχουν βρεθεί επίσης σε προηγηθείσες κύστες από λοίμωξη με *P. carinii* σε ασθενείς με AIDS.<sup>60</sup> Παλαιότερα, αντιπροσώπευε την κατεχοχόν πνευμονική νόσο του *Aspergillus*, ενώ παρατηρείται ακόμη σε ένα ποσοστό 10–15% των ασθενών με προϋπάρχοντα σπήλαια.<sup>64</sup>

Στην εποχή μας, έχει παρατηρηθεί δημιουργία ασπεργίλλωμάτων και μετά από διάβρωση συμπαγούς μάζας διηθητικής ασπεργίλλωσης στην επιφάνεια του πνεύμονα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.<sup>2,20,60</sup> Καθώς αποκαθίσταται η ουδετεροπενία, δημιουργείται κοιλότητα, χωρίς πάχυνση του υπεζωκότα, με παράλληλη αύξηση των αντισωμάτων κατά του *A. fumigatus*.<sup>2</sup> Τέτοιου είδους βλάβες θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, ιδιαίτερα σε περίπτωση υποτροπής ή επιδείνωσης της υποκείμενης νόσου. Σπάνια το ασπεργίλλωμα μπορεί να εκδηλωθεί και ως ΑΒΠΑ ή με διήθηση του παρακείμενου πνευμονικού παρεγχύματος ή της αιματικής κυκλοφορίας, σε ασθενείς που έχουν σύνδρομο επικάλυψης.

Το ασπεργίλλωμα αποτελείται από μια σφαιροειδή μάζα εγκλεισμένη σε πρωτεϊνούχο στρώμα, με κονιδιοφόρες

δομές εξωτερικά της κοιλότητας, στους αεραγωγούς. Το μυκήτωμα μπορεί να κινείται μέσα στην κοιλότητα, χωρίς όμως να προσβάλλει το τοίχωμα.<sup>2</sup>

Τα ασπεργιλώματα είναι συνήθως ασυμπτωματικά και συχνά πρωτοπαρουσιάζονται με αιμόπτυση (40–60%), ενώ σπανιότερα μπορεί να κάνουν την εμφάνισή τους με βήχα ή πυρετό.<sup>60</sup> Η αιμόπτυση προκαλείται από διάβρωση αγγείου μέσα στο κοιλοτικό τοίχωμα ή από διάβρωση κλάδου βρογχικής αρτηρίας ακόμη και σε απόσταση μερικών εκατοστών.<sup>20</sup> Συνήθως επέρχεται εσωτερική αιμορραγία, αλλά η αιμόπτυση μπορεί να είναι μαζική και απειλητική για τη ζωή.<sup>2,13,64–67</sup>

Στην ακτινογραφία θώρακος, τα ασπεργιλώματα εμφανίζονται ως σφαιρικές κινητές μάζες, συνήθως στα ανώτερα πνευμονικά πεδία,<sup>60</sup> συχνά με ημισεληνοειδές υδραερίκο επίπεδο στην κορυφή τους και συνοδές παχυπλευριτικές αλλοιώσεις.<sup>13,68,69</sup> Στην HRCT θώρακος παρατηρούνται κοιλότητες με παχιά τοιχώματα, στα οποία το μυκήτωμα δεν προσλαμβάνει σκιαγραφικό, ενώ το φλεγμαίνον τοίχωμα της κοιλότητας εμφανίζει σημαντική πρόσληψη.<sup>13</sup> Ο ορολογικός έλεγχος για *Aspergillus* είναι συνήθως θετικός.<sup>13,60</sup>

Η ιτρακοναζόλη μπορεί να βελτιώσει την κατάσταση ορισμένων ασθενών με ασπεργιλώμα. Μελέτες αναφέρουν μερική ή πλήρη διάλυση του ασπεργιλώματος στο 60% των ασθενών.<sup>60</sup> Τα υπόλοιπα αντιμυκητιασικά φάρμακα είναι αναποτελεσματικά.<sup>13</sup> Οι κύριες θεραπείες είναι η χειρουργική αφαίρεση και ο εμβολισμός των βρογχικών αρτηριών σε περίπτωση αιμόπτυσης.<sup>13,60</sup> Σε αδημοσίευτες μελέτες έχει αναφερθεί θεραπεία με ενδοκοιλοτική έγχυση, υπό την καθοδήγηση αξονικού τομογράφου, αμφοτερικίνης Β, μόνης ή σε συνδυασμό με ακετυλοκυστεΐνη ή αμινοκαπροϊκό οξύ, σε μικρό αριθμό ασθενών.<sup>13,60</sup>

#### 4.4. Αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργιλωση

Η ΑΒΠΑ είναι η πλέον σοβαρή αλλεργική επιπλοκή υπερευαισθησίας, που προκαλείται λόγω αποικισμού του βρογχικού δένδρου από τα είδη του *Aspergillus*.<sup>2</sup> Εμφανίζεται στο 1–2% των ασθματικών ασθενών (στο 15% αυτών που έχουν ευαισθητοποιηθεί στον *A. fumigatus*) και στο 7–35% των ασθενών με κυστική ίνωση.<sup>70–75</sup> Ακολουθεί την ίδια πορεία με το κλασικό άσθμα, με μια μοναδική κυτταρική ανοσιακή αντίδραση και ανατομοπαθολογικά ευρήματα που δημιουργούνται από την αντίδραση των Τ-κυττάρων.<sup>76,77</sup> Οι συνέπειές της ποικίλλουν από το άσθμα ως τη θανατηφόρα καταστροφή των πνευμόνων και οι βιοψίες πνεύμονα εμφανίζουν πυκνά ηωσινοφιλικά διηθήματα στο πνευμονικό παρέγχυμα και απόφραξη των βρόγχων από βύσματα βλήνης.<sup>78</sup>

Κλινικά, η ΑΒΠΑ εκδηλώνεται με βρογχικό άσθμα, που συχνά συνοδεύεται από πυρετό και απόχρεμψη καφεοειδών, βλενωδών πτυέλων. Η ΑΒΠΑ μπορεί να συνοδεύεται από αλλεργική μυκητιασική παραρρινοκολπίτιδα,<sup>60</sup> που εκδηλώνεται ως χρόνια ιγμορίτιδα με πυώδεις εκκρίσεις. Μπορεί επίσης να εκδηλωθεί με αιμόπτυση ή ως δυσκολία φαρμακευτικής ρύθμισης του άσθματος και αδυναμία μείωσης των χορηγούμενων από το στόμα κορτικοειδών.<sup>60</sup>

Ακτινολογικά, στα πρώιμα στάδια εμφανίζονται περιπυλαίες μαλακές σκιάσεις, με υποτροπιάζοντα, μεταναστευτικό ή επίμονο χαρακτήρα. Με την πρόοδο της νόσου παρατηρούνται κεντρικές βρογχεκτασίες και παρεγχυματική ίνωση.<sup>13</sup> Η τελευταία επιπλοκή γίνεται ορατή στην ακτινογραφία θώρακος με την εικόνα του σημείου των «δακτύλων με γάντια», που αντιστοιχεί σε ενσφήνωση βλήνης στους κεντρικούς βρογχεκτασικούς βρόγχους, οι οποίοι έχουν διαταθεί και καταστραφεί από τη φλεγμονώδη διεργασία. Άλλα ευρήματα στην προχωρημένη νόσο είναι οι κοιλότητες, οι όζοι και η μεταποφρακτική απώλεια όγκου. Η HRCT θώρακος είναι πιο ευαίσθητη εξέταση, ενώ οι περιφερικοί αεραγωγοί χαρακτηριστικά παραμένουν άθικτοι.<sup>13</sup>

Η ΑΒΠΑ είναι μια νόσος δύσκολα διαγνωσόμενη, για τη διάγνωση της οποίας απαιτούνται τα παρακάτω κριτήρια: άσθμα, περιφερική ηωσινοφιλία ( $>1000/\text{mm}^3$ ), θετική άμεση δερματική αντίδραση στο αντιγόνο του *A. fumigatus* σε  $15 \pm 5$  min, ιζηματίνες (IgG και IgM) και IgE αντισώματα έναντι του *A. fumigatus*, αυξημένη ολική IgE ( $>1 \text{ mg/mL}$ ) στον ορό, ιστορικό πνευμονικών διηθημάτων και κεντρικές βρογχεκτασίες. Δευτερεύοντα κριτήρια αποτελούν η απομόνωση *A. fumigatus* στην καλλιέργεια πτυέλων, η καφεοειδής απόχρεμψη που περιλαμβάνει ηωσινόφιλα και κρυστάλλους Charcot-Leyden, και οι θετικές δερματικές αντιδράσεις μετά από  $6 \pm 2$  ώρες.<sup>68,70,74,78–85</sup> Όλα τα παραπάνω κριτήρια δεν είναι ειδικά και σπάνια απαντώνται την ίδια χρονική στιγμή σε έναν ασθενή.<sup>80,81,86–89</sup> Οι κεντρικές βρογχεκτασίες, για παράδειγμα, παρατηρούνται μόνο στα όψιμα στάδια της νόσου,<sup>77,90</sup> ενώ η διαγνωστική αξία ορισμένων κριτηρίων, όπως η ηωσινοφιλία, τα ακτινολογικά ευρήματα και οι ιζηματίνες, μπορεί να εξαρτώνται από την ομάδα και την ηλικία των ασθενών.<sup>82,91–94</sup> Απεναντίας, σε ορισμένους ασθενείς με κυστική ίνωση παρατηρείται καταστροφή του βρογχικού βλενογόνου λόγω έκθεσης σε *Aspergillus*, αν και τα παραπάνω κριτήρια παραμένουν αρνητικά.<sup>95</sup>

Η ενσφήνωση βλήνης σε ένα διατεταμένο βρόγχο μπορεί να δώσει την εντύπωση μάζας και για το λόγο αυτόν, στους ανωτέρω ασθενείς απαιτείται διαθωρακική βιοψία με βελόνη, προκειμένου να ληφθούν πληροφορίες που θα υποβοηθήσουν τη διάγνωση.<sup>60</sup> Η ΑΒΠΑ μπορεί να εμφανιστεί επίσης σε έδαφος χρόνιας ηωσινοφιλικής πνευμονίας, κοκκιωματώδους βρογχίτιδας ή αποφρακτικής βρογχιολίτιδας

με οργανωτική πνευμονία (BOOP), όπου πάλι χρειάζεται διαβρογχική ή ανοικτή βιοψία προκειμένου να διαγνωστούν τα επίμονα πνευμονικά διηθήματα με ή χωρίς ενσφήνωση βλάννης.<sup>60</sup> Στα πλαίσια μιας σωστής διερεύνησης, αρχικά θα πρέπει να εφαρμοστούν ενδοδερμικές δοκιμασίες ή prick tests, προκειμένου να διερευνηθεί μια υπερευαισθησία στον *Aspergillus*, και μετά να ακολουθήσουν οι επεμβατικές μέθοδοι, καθότι μια αρνητική δερματική αντίδραση μπορεί να αποκλείσει τη διάγνωση της ΑΒΠΑ.<sup>60</sup> Η ιστοπαθολογική εικόνα των δειγμάτων από χειρουργική βιοψία χαρακτηρίζεται από ύπαρξη βλάννης και εκφυλισμένων ηωσινοφίλων στους αεροφόρους αγωγούς, καθώς και χαρακτηριστικών διαφραγματοφόρων υφών *Aspergillus*, διαμέτρου 2–4 μm, με μια γωνία των διχοτόμων διακλαδώσεων 45°.<sup>13</sup>

Παρά το γεγονός ότι οι υποτροπές των ασθενών με ΑΒΠΑ μπορούν να αντιμετωπιστούν με χορήγηση κορτικοειδών, μερικοί από αυτούς ενδέχεται να εμφανίσουν μακροπρόθεσμες επιπλοκές, όπως κεντρικές βρογχεκτασίες, μη αναστρέψιμη απόφραξη αεραγωγών, ασπεργίλλωμα, πνευμονική ανεπάρκεια και, τελικά, αναπνευστική ανεπάρκεια. Η προϊούσα αυτή πορεία της ΑΒΠΑ χαρακτηρίζεται από 5 στάδια:<sup>13,60</sup> οξεία νόσο, αποδρομή, παρόξυνση (επιδείνωση ή υποτροπή), κορτικοεξαρτώμενο άσθμα και τελικού σταδίου ίνωση.

Η ΑΒΠΑ απαιτεί αντιμετώπιση με κορτικοειδή από το στόμα. Τα εισπνεόμενα κορτικοειδή δεν αρκούν.<sup>60</sup> Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ένα δυνητικό όφελος από την παράλληλη χορήγηση ιτρακοναζόλης (200–400 mg/ημέρα), η οποία μπορεί να βοηθήσει στην ταχύτερη διάλυση των πνευμονικών διηθημάτων και την υποχώρηση των συμπτωμάτων, διευκολύνοντας τη μείωση της δόσης των κορτικοειδών και τη συντόμευση της θεραπείας με αυτά.<sup>60</sup> Οι ασθενείς που παρουσιάζουν και αλλεργική μυκητιασική παραρρινοκολπίτιδα βοηθούνται από τη χειρουργική/ενδοσκοπική αφαίρεση ρινικών πολύποδων και πεπαχυσμένης βλάννης, παράλληλα με τη θεραπεία με κορτικοειδή.<sup>60</sup> Η θεραπεία της ΑΒΠΑ διαρκεί αρκετούς μήνες. Καθώς μειώνεται η δόση των από του στόματος χορηγούμενων κορτικοειδών, εισπνεόμενα κορτικοειδή μπορούν να δοθούν για τον καλύτερο έλεγχο του άσθματος.

Η μέτρηση των επιπέδων IgE είναι ένας χρήσιμος τρόπος παρακολούθησης της απάντησης στη θεραπεία και της πρόβλεψης πιθανών υποτροπών. Τα επίπεδα πρέπει να μετρώνται κάθε 1–2 μήνες κατά τη διάρκεια της προσβολής και κάθε 3 μήνες στα μεσοδιαστήματα, και αυτό επειδή στο 35% των ασθενών η επιδείνωση μπορεί να είναι ασυμπτωματική αλλά να οδηγήσει σε πνευμονική ίνωση.<sup>60</sup>

#### 4.5. Αλλεργική παραρρινοκολπίτιδα

Η αλλεργική παραρρινοκολπίτιδα παρουσιάζει ιστο-

λογικά χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά της ΑΒΠΑ.<sup>96</sup> Εμφανίζεται συνήθως ως παραρρινοκολπίτιδα που δεν απαντά στη συνήθη θεραπεία με κοινή αντιβίωση, συχνά σε συνδυασμό με ρινικούς πολύποδες,<sup>58</sup> ενώ μπορεί να συνυπάρχει και με ΑΒΠΑ.<sup>97</sup>

Οι ακτινογραφίες δείχνουν σκιάσεις στους παραρρινίους κόλπους και η αξονική τομογραφία σκιάσεις μαλακών ιστών που πληρούν τους παραρρινίους κόλπους, χωρίς ενδείξεις οστικών βλαβών.<sup>58</sup>

Οι δερματικές δοκιμασίες και τα ορολογικά ευρήματα είναι παρόμοια με εκείνα της ΑΒΠΑ.<sup>58</sup>

Η θεραπεία με κορτικοειδή από το στόμα είναι αποτελεσματική και μειώνει την ανάγκη για χειρουργική παρέμβαση, αν και μπορεί να χρειαστεί μια αρχική αφαίρεση του νεκρωτικού υλικού από τους παραρρινίους κόλπους.<sup>98</sup>

#### 4.6. Βρογχοκεντρική κοκκιωμάτωση

Αν και αρχικά θεωρήθηκε ότι η βρογχοκεντρική κοκκιωμάτωση (ΒΚ) αποτελούσε μια ξεχωριστή κατηγορία πνευμονικής αγγειίτιδας και κοκκιωμάτωσης, σήμερα πιστεύεται ότι είναι μια μη ειδική αντίδραση του πνεύμονα σε μια μεγάλη ποικιλία ερεθισμάτων, μεταξύ των οποίων και η ΑΒΠΑ.<sup>13,99,100</sup>

Περίπου το 1/3 των ασθενών με ΒΚ εμφανίζει συμπτώματα άσθματος και περιφερική ηωσινοφιλία, με όζους ή μάζες καθώς και πυκνωτικές εστίες στην ακτινογραφία θώρακος,<sup>57</sup> και σε αυτούς τους ασθενείς η εμφάνιση ΒΚ θεωρείται σπάνια εκδήλωση της ΑΒΠΑ.<sup>60,100</sup>

Η ΒΚ είναι δύσκολο να διαγνωστεί χωρίς χειρουργική βιοψία. Η παθολογοανατομική βλάβη χαρακτηρίζεται από νέκρωση και διήθηση από μεικτούς πληθυσμούς φλεγμονωδών κυττάρων με χαρακτηριστικά κοκκίωματος, το οποίο προσβάλλει τους μικρούς βρόγχους και τα βρογχιόλια<sup>99,100</sup> και μπορεί να συνδυάζεται με χρόνιες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις και ηωσινοφιλική διήθηση του παρεγχύματος,<sup>13</sup> χωρίς αγγειίτιδα.<sup>99,100</sup> Η ΒΚ είναι διάγνωση αποκλεισμού, καθότι παρόμοια ιστολογική εικόνα μπορεί να προκληθεί από λοιμώξεις, αλλά και από άλλες φλεγμονώδεις παθήσεις.

Η θεραπεία της ΒΚ βασίζεται στη χορήγηση κορτικοειδών. Μολονότι οι ασθενείς ανταποκρίνονται καλά σε αυτή τη θεραπεία, μπορεί να απαιτηθεί και χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης ή χειρουργική εκτομή μεγάλων μαζών.<sup>13,57</sup>

#### 4.7. Οξεία διηθητική πνευμονική ασπεργίλλωση

Η οξεία διηθητική πνευμονική ασπεργίλλωση (ΟΔΠΑ) είναι μια ταχέως επιδεινούμενη, συνήθως καταληκτική λοίμωξη από *Aspergillus* των σοβαρά ανοσοκατασταλμένων

ασθενών. Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται οι ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία, οι ασθενείς που έχουν δεχθεί μεταμόσχευση του μυελού των οστών ή άλλων συμπαγών οργάνων (ήπατος 1–10%, καρδιάς-πνεύμονα 5–25%, καρδιάς-νεφρών <10%),<sup>13</sup> οι ασθενείς με προχωρημένο AIDS ή χρόνια κοκκιωματώδη νόσο και οι ασθενείς που υποβάλλονται σε εντατική χημειοθεραπεία λόγω λευχαιμίας.<sup>60</sup> Παρά το γεγονός ότι έχει περιγραφεί και σε ανοσοεπαρκή άτομα, η ΟΔΠΑ προσβάλλει αυτή την πληθυσμιακή ομάδα εξαιρετικά σπάνια.<sup>60</sup>

Η φλεγμονώδης νόσος χαρακτηρίζεται από διήθηση των αγγείων, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται πολυεστιακές διηθήσεις, συχνά σφηνοειδείς, κοιλοτικές, με την ευρεία βάση προς τον υπεζωκότα. Διασπορά σε άλλα όργανα, κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα, μπορεί να παρατηρηθεί και η συνολική θνητότητα ανέρχεται στο 80–100%.<sup>13</sup>

Η ΟΔΠΑ τυπικά εκδηλώνεται με πυρετό, βήχα με βλεννοπυώδη απόχρεμψη, δύσπνοια, πλευριτικό άλγος, ταχύπνοια, ταχέως επιδεινούμενη υποξυγοναιμία και ορισμένες φορές αιμόπτυση, σε ασθενείς με παρατεταμένη ουδετεροπενία ή βαριά ανοσοκαταστολή. Σε βαριά ανοσοκαταστολή, όμως, ο πυρετός μπορεί να απουσιάζει, ενώ η κλινική εξέταση ενδέχεται να είναι φυσιολογική.<sup>7</sup> Μετά από μεταμόσχευση μυελού η ΟΔΠΑ μπορεί να έχει διφασική κατανομή,<sup>13,60</sup> πρώιμα στην παρατεταμένη ουδετεροπενία και όψιμα, μετά από την εμφύτευση, στα πλαίσια αντιμετώπισης της απόρριψης του μοσχεύματος με υψηλές δόσεις κορτικοειδών. Στους ασθενείς με καταστολή του μυελού εμφανίζεται ως παρατεταμένος πυρετός, σε συνδυασμό με πνευμονικές διηθήσεις παρά την ευρέως φάσματος ακολουθούμενη αντιβιοτική αγωγή. Άλλοι παράγοντες κινδύνου, που σχετίζονται με ανάπτυξη ΟΔΠΑ, είναι η προηγούμενη μυκητιασική λοίμωξη, η χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος και η συνυπάρχουσα λοίμωξη από CMV.<sup>13</sup>

Τα ακτινολογικά ευρήματα της ΟΔΠΑ ποικίλλουν από μονήρη ή πολλαπλά οζίδια, με ή χωρίς σχηματισμό κοιλοτήτων, έως διάχυτα και μεγάλα κυψελιδικά διηθήματα, συνήθως αμφοτερόπλευρα όσο εξελίσσεται η νόσος. Η HRCT είναι η πλέον ευαίσθητη και ειδική για τη διάγνωση της ΟΔΠΑ εξέταση και μπορεί να διακρίνει οζώδη ή διάμεσα ευρήματα. Σε ουδετεροπενικούς ασθενείς, ένα οζίδιο που περιβάλλεται από μια περιοχή θολής υάλου, η οποία αντιπροσωπεύει αιμορραγία (εικόνα δίκην «φωτοστεφάνου»), είναι εξαιρετικά ειδικό.<sup>2,13,19,60,101–104</sup> Ένα άλλο χαρακτηριστικό σημείο της ΟΔΠΑ είναι ο σχηματισμός «ημισελήνου», που αντιπροσωπεύει πνευμονικό έμφρακτο από αγγειακή διήθηση και νέκρωση του ιστού, το οποίο κατά την επούλωση συλλέγει αέρα μεταξύ φυσιολογικού και παθολογικού πνευμονικού παρεγχύματος.<sup>13,60</sup> Σφηνοειδή, κοιλοτικά, με τη βάση προς τον υπεζωκότα διηθήματα μπορεί επίσης να

παρατηρηθούν ως αποτέλεσμα πνευμονικών εμφράκτων οφειλόμενων σε *Aspergillus*. Παρά τα χαρακτηριστικά σημεία στην HRCT, η μη ανεύρεσή τους δεν αποκλείει με βεβαιότητα την ανάγκη για επιπλέον έλεγχο.<sup>60</sup>

Η χρησιμοποίηση καλλιιεργειών ή μικροσκοπικής εξέτασης δειγμάτων από τις αεροφόρες οδούς είναι αμφιλεγόμενη, λόγω της πιθανότητας απλού αποικισμού και όχι λοίμωξης. Η παρουσία όμως *A. fumigatus* σε δείγματα ασθενών υψηλού κινδύνου είναι ενδεικτική λοίμωξης και αυτό υποστηρίζεται από μια πληθώρα στατιστικών μελετών στη διεθνή βιβλιογραφία.<sup>16,105–109</sup> Η ευαισθησία της καλλιέργειας πτυέλων αυξάνεται με τη συλλογή τουλάχιστον 3 θετικών συνεχόμενων δειγμάτων.<sup>60</sup> Τα αποτελέσματα της εξέτασης του BAL διαφέρουν στις διάφορες μελέτες και μια θετική εξέταση εκπλύματος δεν συμπίπτει απαραίτητα με θετική εξέταση πτυέλων και αντίστροφα.<sup>2,106,108,110</sup> Η εξέταση PCR σε BAL για *Aspergillus*, πάντως, συνοδεύεται από υψηλή ειδικότητα και αρνητική προγνωστική αξία,<sup>111</sup> ενώ μπορεί να αναδείξει συνυπάρχουσα λοίμωξη από *Pseudomonas aeruginosa*, *P. carinii* ή CMV.<sup>60</sup>

Η μέτρηση των αντισωμάτων κατά του *Aspergillus* συχνά είναι μη βοηθητική, λόγω της περιορισμένης ικανότητας αντισωματικής απάντησης των ασθενών ή της καθυστέρησής της σε σχέση με την κλινική λοίμωξη.<sup>13,60</sup> Η εφαρμογή τεχνικών ορολογικού ελέγχου πλάσματος και ούρων (γαλακτομαννάνη) τελεί υπό διερεύνηση και μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη στην πρώιμη διαπίστωση της νόσου.<sup>60</sup> Οι περισσότερες τεχνικές μέχρι σήμερα έχουν χαμηλή αρνητική προγνωστική αξία.<sup>13</sup>

Σε περιφερική εντοπισμένη οζώδη ασπεργίλλωση, η καθοδηγούμενη βιοψία μέσω αξονικής τομογραφίας είναι προτιμότερη.<sup>7,13</sup> Η διαβρογχική βιοψία είναι σε θέση να βοηθήσει στη διάγνωση, αλλά πολλές φορές δεν είναι εφικτή λόγω της συχνά συνυπάρχουσας θρομβοπενίας. Η ανοικτή βιοψία πνεύμονα και η βιντεο-υποβοηθούμενη θωρακοσκοπική χειρουργική (VATS) μπορεί να αποδειχθούν οι μόνες μέθοδοι για τη συλλογή δειγμάτων αρκετά μεγάλων για επιβεβαίωση της διάγνωσης.<sup>60</sup> Παρόλα αυτά, η σημαντική αξία της ακριβούς διάγνωσης δεν πρέπει να υπερτονίζεται και η επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε αυτές τις εξετάσεις οφείλει να γίνεται με μεγάλη προσοχή.<sup>13</sup>

Ιστοπαθολογικά, στην ΟΔΠΑ αναδεικνύονται τα χαρακτηριστικά διαφραγμάτια υφής, οξείες φλεγμονώδεις διηθήσεις και νέκρωση ιστών, με περιστασιακά κοκκίωματα και αγγειακή διήθηση,<sup>60</sup> ανάλογα με την ανοσιακή κατάσταση του ασθενούς και την ικανότητά του για ουδετεροφιλική απάντηση στη λοίμωξη.<sup>1</sup>

Λόγω της μεγάλης θνητότητας, προληπτικά μέτρα (εφαρμογή σωματιδιακών φίλτρων αέρα υψηλής αποτε-

λεσματοκότητας, σωματία σταθερής ροής αέρα, αποφυγή κατανάλωσης οργανικού αμαγείρευτου φαγητού και ορθολογική χρήση αντιβιοτικών και κορτικοειδών) και ταχεία έναρξη της αγωγής μπορεί να σώσουν ζωές ασθενών.<sup>60</sup> Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται είτε με βάση τη σαφή κλινική διάγνωση, είτε εμπειρικά στους ασθενείς υψηλού κινδύνου με υψηλή ή μέτρια πιθανότητα λοίμωξης.<sup>2,60</sup> Στους ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, στους οποίους καλλιεργείται *Aspergillus* στα πτύελα χωρίς να υπάρχουν ενδείξεις πνευμονίας, μπορεί να χορηγηθεί εισπνεόμενη αμφοτερικίνη Β.<sup>60</sup> Όταν όμως σε ασθενή υψηλού κινδύνου υπάρχει συμβατή κλινική εικόνα, συνιστάται εμπειρική θεραπεία με αμφοτερικίνη Β παράλληλα με τη διερεύνηση.<sup>60</sup> Η αμφοτερικίνη Β χορηγείται σε μία δόση των 0,1–1 mg/kg. Συνιστάται μια δοκιμαστική δόση του 1 mg σε 20 mL εντός 30 min και χορήγηση της συμπληρωματικής δόσης, στη συνέχεια, εντός 6 ωρών.<sup>13</sup> Σε βαρέως πάσχοντες μπορεί να χορηγηθεί σε 4 δόσεις εντός 40 ωρών, με δόση 1 mg/kg ανά 6 ώρες (το μέγιστο 50 mg). Η διάρκεια της θεραπείας με αμφοτερικίνη Β κυμαίνεται από 1 μέχρι και 3 μήνες, ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου. Η προετοιμασία με παρακεταμόλη, αντιισταμινικά ή υδροκορτιζόνη μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών, η νεφρική δυσλειτουργία όμως είναι αναπόφευκτη και, αναλόγως του βαθμού της, μπορεί να επιβάλλει τη διακοπή της θεραπείας.<sup>13</sup> Η λιποσωμική αμφοτερικίνη, που έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, και η ιτρακοναζόλη αντικαθιστούν την αμφοτερικίνη Β σε αυτή την περίπτωση. Η ταυτόχρονη χορήγηση ιτρακοναζόλης και αμφοτερικίνης είναι αμφιλεγόμενη, καθότι μειώνονται οι θέσεις πρόσδεσης της δεύτερης και ως εκ τούτου η δραστηριότητά της. Προσοχή χρειάζεται και σε περίπτωση προηγούμενης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα της οικογένειας των αζολών.<sup>60</sup> Νέα φαρμακευτικά προϊόντα, όπως η βορικοναζόλη και η ραβουκοναζόλη, έχουν εμφανιστεί στο εμπόριο και μπορούν να χρησιμοποιηθούν όταν οι άλλες θεραπείες έχουν αποτύχει, χωρίς να στερούνται όμως ανεπιθύμητων ενεργειών. Αν είναι εφικτό, πρέπει να μειωθεί παράλληλα το επίπεδο της ανοσοκαταστολής μέσω αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων ή μείωσης/διακοπής των κορτικοειδών.

Η χειρουργική θεραπεία στην ΟΔΠΑ με διάσπαρτη νόσο έχει θέση μόνο στην περίπτωση αγγειακής προσβολής και εμφάνισης απειλητικής για τη ζωή αιμόπτυσης.<sup>13,112</sup> Προληπτικά, μπορεί επίσης να αφαιρεθεί μια πιθανή πηγή –δυσνητικά θανατηφόρα– μελλοντικής λοίμωξης, σε ασθενείς με εντοπισμένη λοίμωξη που πρόκειται να λάβουν έντονη ανοσοκαταστολή ή μεταμόσχευση μυελού, λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους αιμορραγίας και επινέμησης του υπεζωκότα.<sup>13</sup>

#### 4.8. Τραχειοβρογχική ασπεργίλλωση

Ορισμένοι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς, κυρίως λήπτες μοσχεύματος, με διαταραγμένη βλεννοκροσσωτή κάθαρση και πτωχό αντανακλαστικό βήχα αναπτύσσουν τραχειοβρογχική ασπεργίλλωση (TBA). Η TBA αρχίζει με αποικισμό από *Aspergillus*, που εξελίσσεται σε τραχειοβρογχίτιδα, πιο βαριά εξέλιξη και μια αυξανόμενη σοβαρή φλεγμονώδη απάντηση, που οδηγεί σε δημιουργία μεμβρανών με βλενώδη και νεκρωτικό ιστό. Η TBA μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε σημείο του βρογχικού δένδρου.<sup>7</sup>

Η βρογχοσκόπηση με εύκαμπτο βρογχοσκόπιο και η λήψη BAL είναι βασικά στοιχεία για τη διάγνωση της διηθητικής ασπεργίλλωσης, ιδιαίτερα σε τραχειοβρογχική νόσο, κατά την οποία η ακτινογραφία θώρακος είναι συνήθως φυσιολογική.<sup>13</sup> Τα δείγματα από την περιοχή αναδεικνύουν συνήθως θετική καλλιέργεια για *Aspergillus* και οι χρώσεις των δειγμάτων για κυτταρολογική εξέταση (χρώση Grocott) είναι επίσης θετικές. Εάν δεν υπάρχουν διαταραχές πηκτικότητας, θα πρέπει να λαμβάνονται βιοψίες από αυτές τις περιοχές.<sup>13</sup>

Η διαγνωστική διερεύνηση και η θεραπευτική αντιμετώπιση της τραχειοβρογχικής ασπεργίλλωσης είναι παραπλήσιες με αυτές της ΟΔΠΑ.

#### 4.9. Χρονία νεκρωτική πνευμονική ασπεργίλλωση (ημιδιηθητική ασπεργίλλωση)

Η χρονία νεκρωτική πνευμονική ασπεργίλλωση (ΧΝΠΑ) είναι μια υποξεία διεργασία, που παρατηρείται σε ασθενείς με μερικού βαθμού ανοσοκαταστολή, όπως αυτή που εμφανίζεται σε υποκείμενη πνευμονική πάθηση, αλκοολισμό και χρονία χρήση κορτικοειδών, αν και έχει αναφερθεί και σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς.<sup>113</sup> Καθότι ασυνήθιστη, η ΧΝΠΑ συχνά παραμένει αδιάγνωστη για εβδομάδες ή μήνες και προκαλεί μια προοδευτική κοιλιοτική πνευμονική διήθηση. Συχνά ανευρίσκεται στη νεκροψία.<sup>60</sup> Η θνητότητά της ανέρχεται σε 10–40%, ενώ φθάνει το 100% όταν μένει αδιάγνωστη για μεγάλο χρονικό διάστημα.<sup>60</sup>

Η ΧΝΠΑ εκδηλώνεται ως υποξεία πνευμονία, που δεν ανταποκρίνεται στην αντιβιοτική θεραπεία, με σταδιακή επιδείνωση και σχηματισμό κοιλοτήτων σε περίοδο εβδομάδων ή μηνών. Οι ασθενείς έχουν υποκείμενες παθήσεις, όπως κορτικο-εξαρτώμενη χρονία αποφρακτική πνευμονοπάθεια, διάχυτη διάμεση πνευμονοπάθεια, χρονία κοκκιωματώδη νόσο, νόσο του κολλαγόνου ή αλκοολισμό. Οι κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, βήχα, νυκτερινούς ιδρώτες και απώλεια βάρους. Οι ασθενείς συνήθως έχουν λάβει παρατεταμένα σχήματα αντιβιοτικής αγωγής και σε ορισμένες περιπτώσεις εμπειρική αντιφυμα-



τική αγωγή, χωρίς ανταπόκριση.<sup>60</sup> Μπορεί να εμφανιστεί αιμόπτυση, ενώ ο ακτινογραφικός έλεγχος παρουσιάζει στοιχεία πνευμονικής πύκνωσης.

Η διαγνωστική διερεύνηση και η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι παραπλήσιες με αυτές της ΟΔΠΑ.

#### 4.10. Διασπαρμένη νόσος

Το κεντρικό νευρικό σύστημα προσβάλλεται πολύ συχνά στην ΟΔΠΑ και η προσβολή αυτή αφορά σε ισχαιμικά και αιμορραγικά έμφρακτα, μονήρη ή πολλαπλά αποστήματα στον εγκέφαλο, την παρεγκεφαλίδα και σπάνια το νωτιαίο μυελό.<sup>114-117</sup> Η ΟΔΠΑ μπορεί να προκαλέσει επισκληρίδιο απόστημα και θα πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση μεταμοσχευμένων ασθενών με χρόνια άλγος στην πλάτη.<sup>114,118</sup> Επίσης, μπορεί να προκαλέσει ενδοφθalmίτιδα, η διάγνωση της οποίας γίνεται με μικροσκοπική εξέταση και καλλιέργεια του υαλοειδούς υγρού.<sup>114,119</sup>

Χαρακτηριστικά είναι επίσης τα εμβολικά επεισόδια σε διάφορα άλλα όργανα και τα περιφερικά αγγεία των άκρων. Αιματογενής διασπορά της λοίμωξης στο δέρμα προκαλεί υποδόρια οζίδια, από τη βιοψία των οποίων επιτυγχάνεται η γρήγορη διάγνωση.<sup>114</sup> Στο 10–15% των περιπτώσεων προσβάλλεται ο γαστρεντερικός σωλήνας και εξαιτίας των ελκών του εντερικού βλεννογόνου εμφανίζεται εντερορραγία και μερικές φορές διάρρηξη.<sup>114</sup> Προσβολή ενός οργάνου χωρίς άλλη εμφανή εντόπιση είναι σπάνια. Η προσβολή του νεφρού, που έχει αναφερθεί σε ασθενείς με κακοήθειες, σακχαρώδη διαβήτη ή χρήστες ναρκωτικών ουσιών, είναι σπάνια και χαρακτηρίζεται από μικροαποστήματα ενδεικτικά αιματογενούς διασποράς, δεν αποκλείεται όμως και η ανιούσα λοίμωξη σε ασθενείς με συνυπάρχουσα παθολογία.<sup>114</sup>

Η ακτινολογική εικόνα δείχνει είτε διάχυτη βρογχοπνευμονία είτε οζώδεις σκιάσεις ή αποστήματα και ασπεργιλώματα. Οι καλλιέργειες πτυέλων, ρινικών εκκρίσεων και αίματος αποδεικνύονται θετικές σε ελάχιστες μόνο περιπτώσεις διάχυτης ασπεργίλλωσης. Εντούτοις, η απομόνωση του *Aspergillus* από τα πτύελα και το βρογχικό έκπλυμα μετά από βρογχοσκόπηση θα πρέπει να θεωρείται αρκετά ενδεικτική της πιθανότητας συστηματικής ασπεργίλλωσης, κυρίως σε μεταμοσχευμένους ασθενείς.

Φαρμακευτικά, η συστηματική νόσος αντιμετωπίζεται όπως η ΟΔΠΑ.<sup>114</sup> Τα πλεονεκτήματα της χειρουργικής εκτομής σε περίπτωση εγκεφαλικής ασπεργίλλωσης δεν είναι σαφή.<sup>114,115</sup> Παρόλα αυτά, οι περισσότεροι επιβίωσαντες ασθενείς, που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμό αντιμυκητιασικής χημειοθεραπείας και νευροχειρουργικής εκτομής.<sup>114,117,120,121</sup> Πιστεύεται ότι η

εκτομή των εστιών λοίμωξης που επιμένουν είναι επιτακτική, όταν πρόκειται για εγκεφαλικό απόστημα ή πνευμονικές βλάβες καλά περιχαρακωμένες.

#### 4.11. Εμπυηματική ασπεργίλλωση

Η εμπυηματική ασπεργίλλωση (ΕΑ) αποτελεί μια σπάνια κλινική οντότητα, η οποία εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς με παλαιά φυματιώδη λοίμωξη μετά από θωρακοπλαστική επέμβαση ή λήψη κυτταροστατικών φαρμάκων. Η υπεζωκοτική διήθηση του *Aspergillus* συμβαίνει συνήθως ως όψιμη επιπλοκή θωρακοπλαστικής για φυματίωση, συχνά σε συνδυασμό με βρογχοπλευρικό συρίγγιο, ή ως επιπλοκή πνευμονεκτομής με επέκταση της λοίμωξης μέσω του αποικισμένου κολοβώματος.<sup>122,123</sup> Η αύξηση των ανοσοκατασταλμένων ασθενών ανέδειξε την ΕΑ ως μια συνήθη επιπλοκή της διηθητικής ασπεργίλλωσης. Σπάνια η ΕΑ μπορεί να προκληθεί από ρήξη μιας κοιλοτικής ασπεργίλλωσης στην υπεζωκοτική κοιλότητα.<sup>122</sup>

Η θεραπευτική προσέγγιση της ΕΑ συνίσταται σε πρώιμη χορήγηση αμφοτερικίνης Β ή ιτρακοναζόλης και εκκένωση της συλλογής. Παχύρρευστο ή πυώδες υγρό χρήζει παροχέτευσης με σωλήνα. Επιτυχημένη αντιμετώπιση, με εξαιρετική κλινική και ακτινολογική βελτίωση, έχει αναφερθεί και μετά από εκκένωση της συλλογής, ενδοπλευρική και ενδοφλέβια έγχυση αμφοτερικίνης Β και συνέχιση της αγωγής με ιτρακοναζόλη.<sup>123</sup>

### 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια έχει επέλθει μια δραματική αύξηση της επίπτωσης του *Aspergillus* στον άνθρωπο, ως αποτέλεσμα της όλο και πιο δραστικής ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Ο *A. fumigatus* έχει αναδειχθεί στον πλέον σημαντικό αερομεταδιδόμενο παθογόνο παράγοντα στις αναπτυσσόμενες χώρες, προκαλώντας μια σημαντική αύξηση της θνητότητας από λοιμώξεις που ήταν άγνωστες πριν από 20 χρόνια. Παλαιότερα, εμφανιζόταν ως εντοπισμένη και σχετικά καλοήθης νόσος, ενώ σήμερα η διηθητική ασπεργίλλωση αποτελεί μια νόσο που εμφανίζεται όλο και συχνότερα, κυρίως σε ασθενείς υπό υψηλού κόστους θεραπευτικές αγωγές, και παρουσιάζει συνολική θνητότητα >50%, έως και 100% στους ασθενείς που έχουν δεχθεί μοσχεύματα.

Παρά τις νεότερες εξελίξεις στη μελέτη του *A. fumigatus* και των παθήσεων στις οποίες εμπλέκεται, είναι σαφές ότι υπάρχουν πολλές άγνωστες πτυχές στη συμπεριφορά του μύκητα και στην παθογένεια των ανωτέρω νόσων. Εξαιτίας της έλλειψης αυτής της γνώσης η αντιμετώπιση των παθήσεων που σχετίζονται με τον *A. fumigatus* γίνεται συνήθως

εμπειρικά και με δυσκολία. Για την καλύτερη κατανόηση των παθήσεων αυτών θα πρέπει να ανασυνταχθούν οι στρατηγικές της διάγνωσης, της επιδημιολογίας, της θεραπείας και της παθογένειάς τους. Η επίτευξη καλύτερων μεθόδων ανίχνευσης του μύκητα στα βιολογικά υγρά, η ποσοτικο-

ποίηση των κονιδίων στο νοσοκομειακό περιβάλλον και η μελέτη των ανθεκτικών στις αζόλες στελεχών του μύκητα θα βοηθούσε στην καλύτερη αντιμετώπιση των παθήσεων που σχετίζονται με τον *A. fumigatus*.

## ABSTRACT

### The multiple faces of *Aspergillus fumigatus* and its impact on humans

C. DIMITROPOULOS, N. FILIPPOU

9th Respiratory Department, "Sotiria" General Hospital, Athens, Greece

*Archives of Hellenic Medicine* 2008, 25(3):295–307

During recent years a dramatic increase in the impact of *Aspergillus* on humans has occurred, as a result of the continuously increasing use of potent immunosuppressive treatment. *A. fumigatus* has already emerged as the most serious airborne fungal pathogen in the developed countries. Pulmonary infection by *Aspergillus* is associated with allergic reactions, such as asthma and hypersensitivity pneumonitis, in addition to the colonisation of the bronchial tree with allergic bronchopneumonic or invasive aspergillosis, which results. In spite of the latest developments in the study of this fungus, there are many unknown aspects as to its behavior and to the pathogenesis of the diseases it causes. Because of this knowledge gap, treatment is usually empirical and is associated with difficulties. In order to understand these diseases better strategies of diagnosis, epidemiology, treatment, and pathogenesis should be reviewed.

**Key words:** Allergic bronchopulmonary aspergillosis, Aspergilloma, Hypersensitivity pneumonitis, Invasive aspergillosis, Pulmonary aspergillosis

## Βιβλιογραφία

- BABBIN B, GREENE J, VEGA R, IRAVANI S, KU KN, SANDIN R. Pathologic manifestations of invasive pulmonary aspergillosis in cancer patients: The many faces of *Aspergillus*. *Cancer Control* 2000, 7:566–571
- LATGE JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 1999, 12:310–350
- COHEN J, DENNING DW, VIVIANI MA, EORTC INVASIVE FUNGAL INFECTIONS COOPERATIVE GROUP. Epidemiology of invasive aspergillosis in European cancer centers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993, 12:392–393
- ROGERS TR. Epidemiology and control of nosocomial fungal infections. *Curr Opin Infect Dis* 1995, 8:287–290
- RUCHLEMER R, YINNON AM, HERSHKO C. Changes in the natural history of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic leukemic patients. *Isr Med Assoc J* 1996, 32:1089–1092
- WHITE DA. Pulmonary infection in the immunocompromised patient. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1995, 7:78–87
- VAIDEESWAR P, PRASAD S, DESHPANDE JR, PANDIT SP. Invasive pulmonary aspergillosis: A study of 39 cases at autopsy. *J Postgrad Med* 2004, 50:21–26
- HAINES J. *Aspergillus* in compost: Straw man or fatal flaw. *Bio-cycle* 1995, 6:32–35
- PITT JI. The current role of *Aspergillus* and *Penicillium* in human and animal health. *J Med Vet Mycol* 1994, (Suppl 1):17–32
- VANDEN BOSSCHE H, MACKENZIE DWR, CAUWENBERGH G (eds). *Aspergillus and aspergillosis*. Plenum Press, New York, NY, 1998
- MULLINS J, HARVEY R, SEATON A. Sources and incidence of airborne *Aspergillus fumigatus* (Fres). *Clin Allergy* 1976, 6:209–217
- MULLINS J, HUTCHESON P, SLAVIN RG. *Aspergillus fumigatus* spore concentrations in outside air: Cardiff and St. Louis compared. *Clin Allergy* 1984, 14:251–254
- ALBERT R, SPIRO S, JETT J. Comprehensive respiratory medicine. In: Torres A, Mustafa E (eds) *Fungal pneumonia*. Harcourt Brace & Co Ltd, UK, 1999:413–416
- RAPER KB, FENNELL DL. *Aspergillus fumigatus* group. In: Raper KB, Fennell DI (eds) *The genus Aspergillus*. William & Wilkins Co, Baltimore, Md, 1965:238–268
- SAMSON RA, VAN REENEN-HOEKSTRA ES. *Introduction to food-borne fungi*. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Baarn, Delft, The Netherlands, 1988
- CHAZALET V, DEBEAUPUIS JP, SARFATI J, LORTHOLARY J, RIBAUD P, SHAH P ET AL. Molecular typing of environmental and patient isolates of *Aspergillus fumigatus* for various hospital settings. *J Clin Microbiol* 1998, 36:1494–1500
- GOODLEY JM, CLAYTON YM, HAY RJ. Environmental sampling for Aspergilli during building construction on a hospital site. *J Hosp Infect* 1994, 26:27–35
- HOSPENTHAL DR, KWON-CHUNG KJ, BENNETT JE. Concentrations of

- airborne *Aspergillus* compared to the incidence of invasive aspergillosis: Lack of correlation. *Med Mycol* 1998, 36:165–168
19. DENNING DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998, 26:781–805
  20. DIXON DD, WALSH TJ. Human pathogenesis. In: Bennett JW, Klich MA (eds) *Aspergillus, biology and industrial application*. Butterworth-Heinemann, Boston, Mass, 1992:249–267
  21. KWON-CHUNG KJ, BENNETT JE. *Medical mycology*. Lea & Febiger, Philadelphia, Pa, 1992
  22. LORTHOLARY O, GUILLEVIN L, DUPONT B. Manifestations extrapulmonaires de l'aspergillose invasive. *Ann Med Int* 1995, 146:96–101
  23. PRESCOTT RJ, HARRIS M, BANERJEE SS. Fungal infections of the small and large intestine. *J Clin Pathol* 1992, 45:806–811
  24. ANDRIOLE VT. Infections with *Aspergillus* species. *Clin Infect Dis* 1993, 17:481–486
  25. BECK-SAGUÉ CM, JARVIS WR. National nosocomial infections surveillance system. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980–1990. *J Infect Dis* 1993, 167:1247–1251
  26. BODEY GP, VARTIVARIAN S. Aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989, 8:413–437
  27. DIXON DM, McNEIL MM, COHEN ML, GELLIN BG, LA MONTAGNE JR. Fungal infections: A growing threat. *Public Health Rep* 1996, 111:226–236
  28. GROLL AH, SHAH PM, MENTZEL C, SCHNEIDER M, JUST-NUEBLING G, HUEBNER K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 1996, 33:23–32
  29. DEROUIN F. Special issue on aspergillosis. *Pathol Biol* 1994, 42:625–736
  30. KURUP VP, KUMAR A. Immunodiagnosis of aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 1991, 4:439–456
  31. LATGÉ JP, PARIS S, SARFATI J, DEBEAUPUIS JP, BEAUVAIS A, JATONOGAY K ET AL. Infectivity of *Aspergillus fumigatus*. In: Vanden Bossche H, Stevens DA, Odds FC (eds) *Host-fungus interplay*. National Foundation for Infectious Diseases, Bethesda, Md, 1997:99–110
  32. SCHAFFNER A. Host defense in aspergillosis. In: Bennett JE, Hay RJ, Peterson PK (eds) *New strategies in fungal disease*. Churchill Livingstone, Edinburgh, United Kingdom, 1992:98–112
  33. PAPAVALSILIOU JT, BARTZOKAS CA. The atmospheric fungal flora of the Athens metropolitan area. *Mycopathologia* 1975, 57:31–34
  34. BARTZOKAS CA. Relationship between the meteorological conditions and the air-borne fungal flora of the Athens metropolitan area. *Mycopathologia* 1975, 57:35–38
  35. ARVANITIDOU M, KANELLOU K, VAGIONA DG. Diversity of *Salmonella* spp and fungi in northern Greek rivers and their correlation to fecal pollution indicators. *Environ Res* 2005, 99:278–284
  36. ARVANITIDOU M, KANELLOU K, KATSOUYANNOPOULOS V, TSAKRIS A. Occurrence and densities of fungi from northern Greek coastal bathing waters and their relation with faecal pollution indicators. *Water Res* 2002, 36:5127–5131
  37. PANAGOPOULOU P, FILIOTI J, PETRIKOS G, GIAKOUPPI P, ANATOLIOTAKI M, FARMAKI E ET AL. Environmental surveillance of filamentous fungi in three tertiary care hospitals in Greece. *J Hosp Infect* 2002, 52:185–191
  38. PANAGOPOULOU P, FILIOTI J, FARMAKI E, MALOUKOU A, ROILIDES E. Filamentous fungi in a tertiary care hospital: Environmental surveillance and susceptibility to antifungal drugs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007, 28:60–67. Epub 2006 Dec 15
  39. ARVANITIDOU M, SPAIA S, VELEGRAKI A, PAZARLOGLOU M, KANETIDIS D, PANGIDIS P ET AL. High level of recovery of fungi from water and dialysate in haemodialysis units. *J Hosp Infect* 2000, 45:225–230
  40. GIOULEKAS D, DAMIALIS A, PAPAOKOSTA D, SPIEKSMAS F, GIOULEKA P, PATAKAS D. Allergenic fungi spore records (15 years) and sensitization in patients with respiratory allergy in Thessaloniki-Greece. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004, 14:225–231
  41. GONIANAKIS MI, NEONAKIS IK, GONIANAKIS IM, BARITAKI MA, BOUROS D, POTAMIAS G ET AL. Mold allergy in the Mediterranean island of Crete, Greece: A 10-year volumetric, aerobiological study with dermal sensitization correlations. *Allergy Asthma Proc* 2006, 27:354–362
  42. CLANCY CJ, NGUYEN MH. Acute community-acquired pneumonia due to *Aspergillus* in presumably immunocompetent hosts: Clues for recognition of a rare but fatal disease. *Chest* 1998, 114:629–634
  43. FAIRFAX AJ, DAVID V, DOUCE G. Laryngeal aspergillosis following high dose inhaled fluticasone therapy for asthma. *Thorax* 1999, 54:860–861
  44. ΛΑΜΠΡΑΚΗΣ Χ, ΜΠΕΝΙΔΗΣ Κ. Πνευμονίτιδα από υπερευσαιθησία (εξωγενής αλλεργική κυψελίτιδα), διάχυτες διάμεσες πνευμονοπάθειες. Εκδόσεις Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας, Αθήνα, 2003:565–575
  45. MURRAY, NADEL. Test book of respiratory medicine. In: Lopez M, Salvaggio JE (eds) *Hypersensitivity pneumonitis*. WB Saunders, Philadelphia, 1988:1607–1615
  46. PEPYS J, JENKINS PA, FENSTENSTEIN GN, LACEY ME, GREGORY PH, SKINNER FA. Farmer's lung, thermophilic actinomycetes as a source of "farmer's lung hay" antigens. *Lancet* 1963, ii:607–611
  47. SUGA M, YAMASAKI H, NAKAGAWA K, KOHROGI H, ANDO M. Mechanisms accounting for granulomatous responses in hypersensitivity pneumonitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997, 14:131–138
  48. REYNOLDS HY. Hypersensitivity pneumonitis: Correlation of cellular and immunologic changes with clinical phases of disease. *Lung* 1991, 169(Suppl):S109–S128
  49. RICHERSON HB, BERNSTEIN IL, FINK JN, HUNNINGHAKE GW, NON-EY HS, REED CE ET AL. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989, 84:839–844
  50. CORMIER Y, LACASSE Y. Keys to the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis: The role of precipitins, lung biopsy and high-resolution computed tomography. *Clin Pulmonary Med* 1996, 3:72–77
  51. BUSHMAN DL, GAMSU G, WALDON JA, KLEIN JS, KING T. Chronic hypersensitivity pneumonitis: Use of CT in diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1992, 165:807
  52. ΠΑΠΑΚΩΣΤΑ Δ. Βρογχοκυψελιδική έκπλυση (BAL): Κλινική αξιολόγηση, διάχυτες διάμεσες πνευμονοπάθειες. Εκδόσεις Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας, Αθήνα, 2003:129–152

53. MURAYAMA J, YOSHIKAWA Y, OHTSUKA M, HASEGAWA S. Lung fibrosis in hypersensitivity pneumonitis. Association with CD<sub>4</sub><sup>+</sup> but not CD<sub>8</sub><sup>+</sup> cell dominant alveolitis and insidious onset. *Chest* 1993, 104:38–43
54. TERHO EO, FREW AJ. Type III allergy skin testing. Position statement for EAACI subcommittee on skin tests and allergen standardization. *Allergy* 1995, 50:392–396
55. KOKKARINEN JL, TUKIAINEN HO, TERHO EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis* 1992, 145:3–5
56. FRASER RS. Pulmonary aspergillosis: Pathologic and pathogenetic features. *Pathol Ann* 1993, 28:231–277
57. ALLEN JN, DAVIS WB. State of the art: Eosinophilic lung disease. *Am J Respir Crit Med* 1994, 150:1432–1438
58. GIBSON GT, GEDDES DM, COSTABEL U, STERK PJ, GORRIN B. Respiratory medicine. In: Robinson D, Flood-Page P (eds) *Bronchopneumonic aspergillosis*. Elsevier Science, UK, 2003:986–1010
59. SHARMA OP, BETHLEM EP. The pulmonary infiltration with eosinophilia syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 1996, 2:380–389
60. HARMAN E, SZWED T. Aspergillosis. Διαθέσιμο στη διαδικτυακή διεύθυνση: [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com), ελεγχθέν στις 18 Απριλίου 2006
61. ISRAEL HL, LENCHNER GS, ATKINSON GW. Sarcoidosis and aspergillosis. *Chest* 1982, 82:430–432
62. KIRSTEN D, RIEGER U, AMTHOR M, MAGNUSSEN H. Invasive aspergillosis in cavitary lung sarcoidosis. *Pneumologie* 1992, 46:239–242
63. WOLLSCHLAGER C, KAN F. Aspergilloma complicating sarcoidosis. A prospective study in 100 patients. *Chest* 1984, 86:585–588
64. ADDRIZZO-HARRIS DJ, HARKIN TJ, MCGUINNESS G, NAIDICH DP, ROM WN. Pulmonary aspergilloma and AIDS: A comparison of HIV-infected and HIV-negative individuals. *Chest* 1997, 111:612–618
65. CHEN JC, CHANG YL, LUH SP, LEE JM, LEE YC. Surgical treatment for pulmonary aspergilloma: A 28 year experience. *Thorax* 1997, 52:810–813
66. CSEKEO A, AGOCS L, EGERVARY M, HEIDER Z. Surgery for pulmonary aspergillosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997, 12:876–879
67. FONTAINE T, HARTLAND R, BEAUVAIS A, DIAQUIN M, LATGÉ JP. Purification and characterization of an endo 1,3-glucanase from *Aspergillus fumigatus*. *Eur J Biochem* 1997, 243:315–321
68. BEAUMONT F. Clinical manifestations of pulmonary *Aspergillus* infections. *Mycoses* 1988, 31(Suppl 2):15–20
69. BRODERICK LS, CONCES DJ, TARVER RD, BERGMANN CA, BISESI MA. Pulmonary aspergillosis: A spectrum of disease. *Crit Rev Diagn Imaging* 1996, 37:491–531
70. BASICA JF, GRAVES TS, BAZ MN. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in corticosteroid dependent asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1981, 68:98–102
71. KNUITSEN AP, SLAVIN RG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 1991, 9:103–118
72. KNUITSEN AP, SLAVIN RG. Allergic bronchopulmonary mycosis complicating cystic fibrosis. *Semin Respir Infect* 1992, 9:179–192
73. KRASNICK J, GREENBERGER PA, ROBERTS M, PATTERSON R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: Serologic update for 1995. *J Clin Lab Immunol* 1995, 46:137–142
74. LAUFER P, FINK JN, BRUNS WT, UNGER GF, KALBFLEISCH JH, GREENBERGER PA ET AL. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1984, 73:44–48
75. NIKOLAIZIK WH, BRUETON MJ, WARNER JO. *Aspergillus* allergy and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Pediatr Allergy Immunol* 1991, 2:83–86
76. MURALI PS, KURUP VP, BANSAL NL, FINK JN, GREENBERGER PA. IgE down regulation and cytokine induction by *Aspergillus* antigens in human allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Lab Clin Med* 1997, 131:228–235
77. PATTERSON R, GREENBERGER PA, HALVIG M, LIOTTA JL, ROBERTS RN. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: Natural history and classification of early disease by serologic and roentgenographic studies. *Arch Intern Med* 1986, 146:916–918
78. SLAVIN RG, BEDROSSIAN CW, HUTCHESON PS. A pathologic study of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 1988, 81:718–725
79. CURRIE DC, GOLDMAN JM, COLE PJ, STRICKLAND B. Comparison of narrow section computed tomography and plain chest radiography in chronic allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Radiol* 1987, 38:593–596
80. GREENBERGER PA, MILLER TP, ROBERTS M, SMITH LL. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis. *Ann Allergy* 1993, 70:333–338
81. GREENBERGER PA, PATTERSON R. Application of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Lab Clin Med* 1982, 99:288–293
82. ROSENBERG M, PATTERSON R, ROBERTS M, WANG J. The assessment of immunologic and clinical changes occurring during corticosteroid therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am J Med* 1978, 64:599–606
83. SLAVIN RG, GOTTLIEB CC, AVIOLI LV. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Arch Intern Med* 1986, 146:1799–1801
84. WANG JLF, PATTERSON R, MINTZER R, ROSENBERG M, ROBERTS M, COOPER BJ. Serum IgE and IgG antibody activity against *Aspergillus fumigatus* as a diagnostic aid in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 1978, 117:917–927
85. ROSENBERG M, PATTERSON R, MINTZER R, COOPER BJ, ROBERTS M, HARRIS KE. Clinical and immunological criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977, 86:405–414
86. GREENBERGER PA, LIOTTA JL, ROBERTS M. The effects of age on isotypic antibody responses to *Aspergillus fumigatus*: Implications regarding *in vitro* measurement. *J Lab Clin Med* 1989, 114:278–284
87. LESER C, KAUFFMAN HF, VIRCHOW C, MENZ G. Specific serum immunopatterns in clinical phases of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 1992, 90:589–599
88. SCHWARTZ HJ, GREENBERGER PA. The prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma, determined by serologic and radiologic criteria in patients at risk. *J Lab Clin Med* 1991, 117:138–142
89. ZEASKE R, BRUNS WT, FINK JN, GREENBERGER PA, COLBY H, LIOTTA H ET AL. Immune response to *Aspergillus* in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1988, 82:73–77
90. PATTERSON R, GREENBERGER PA, ROBERT C, RADIN C, ROBERTS RN. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: Staging as an aid to management. *Ann Intern Med* 1982, 96:286–291
91. HUTCHESON PS, KNUITSEN AP, REJENT AJ, SLAVIN RG. A 12-year longitudinal study of *Aspergillus* sensitivity in patients with cyst-

- ic fibrosis. *Chest* 1996, 110:363–366
92. HUTCHESON PS, REJENT AJ, SLAVIN RG. Variability in parameters of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 88:390–394
  93. JAKES D, BONZON M, POLLA BS. Serological evidence of *Aspergillus* type I hypersensitivity in a subgroup of pulmonary aspergilloma patients. *Int Arch Allergy Immunol* 1995, 106:263–270
  94. MROUEH S, SPOCK A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1994, 105:32–36
  95. SCHÖNHEYDER H, JENSEN T, HOIBY N, KOCH C. Clinical and serological survey of pulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Int Arch Allergy Immunol* 1988, 85:472–477
  96. KATZENSTEIN AL, SALE SR, GREENBERGER PA. Allergic *Aspergillus* sinusitis: A newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983, 72:89–93
  97. SHER TH, SCHWARTZ HJ. Allergic *Aspergillus* sinusitis with concurrent bronchopulmonary *Aspergillus*: Report of a case. *J Allergy Clin Immunol* 1988, 81:844–846
  98. WAXMAN JE, SPECTOR JG, SALE SR, KATZENSTEIN AL. Allergic *Aspergillus* sinusitis: Concepts in diagnosis and treatment of a new clinical entity. *Laryngoscope* 1987, 97:261–266
  99. TRAVIS WD. Pathology of granulomatous vasculitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996, 13:14–27
  100. BOSKEN CH, MYERS JL, GREENBERGER PA, KATZENSTEIN AL. Pathologic features of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am J Surg Pathol* 1988, 12:216–222
  101. CAILLOT D, CASANOVAS O, BERNARD A, COUAILLIER JF, DURAND C, CUISENIER B ET AL. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997, 15:139–147
  102. GERMAUD P, BUHE T, De LAJARTRE AY. Le poumon aspergillaire: Aspects radiologiques. *Ann Med Int* 1995, 146:91–95
  103. HRUBAN RH, MEZIANE MA, ZERHOUNI EA, WHEELER PS, DUMLER JS, HUTCHINS GM. Radiologic-pathologic correlation of the CT halo sign in invasive pulmonary aspergillosis. *J Comput Assist Tomogr* 1987, 11:354–356
  104. KUHLMAN JE, FISHMAN EK, SIEGELMAN SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: Characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology* 1985, 157:611–614
  105. GRILLOT R, LEBEAU B, AMBROISE-THOMAS P. Aspergillose invasive: Conduite du diagnostic mycologique. *Pathol Biol* 1994, 43:675–682
  106. NALESNIK MA, MYEROWITZ RL, JENKINS R, LENKEY J, HERBERT D. Significance of *Aspergillus* species isolated from respiratory secretions in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1980, 11:370–376
  107. TRÉGER TR, VISSCHER DW, BARTLETT MS, SMITH JW. Diagnosis of pulmonary infection caused by *Aspergillus*: Usefulness of respiratory cultures. *J Infect Dis* 1985, 152:572–576
  108. YU VL, MUDER RR, POORSATTAR A. Significance of isolation of *Aspergillus* from respiratory tract in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. Results from three-year prospective study. *Am J Med* 1986, 81:249–254
  109. YUEN KY, WOO PCY, IP MSM, LIANG RHS, CHIU EKW, SIAU H ET AL. Stage-specific manifestation of mold infections in bone marrow transplant recipients: Risk factors and clinical significance of positive concentrated smears. *Clin Infect Dis* 1997, 25:37–42
  110. HORVATH JA, DUMMER S. The use of respiratory tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med* 1996, 100:171–178
  111. RAAD I, HANNA H, HUARINGA A, SUMOZA D, HACHEM R, ALBITAR M. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis using polymerase chain reaction-based detection of *Aspergillus* in BAL. *Chest* 2002, 121:1171–1176
  112. WONG K, WATERS CM, WALESBY RK. Surgical management of invasive pulmonary aspergillosis in immunocompromised patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992, 6:138–143
  113. FILIPPOU N, PAPACHRISTOU K, ILIAS I, PEFANIS A, PAPALEFTHIS E, ILIOPOULOS E. Case report. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis in a non-neutropenic patient treated with liposomal amphotericin B. *Mycoses* 2000, 43:313
  114. ΒΕΡΓΟΥΛΑΣ Γ. Βαριές λοιμώξεις που προκαλούν πνευμονία σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. 7ο Θεματικό Συνέδριο. Εντατική θεραπεία – Λοιμώξεις. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχάλιδης, Αθήνα, 2004:1383–1398
  115. DENNING DW, STEVENS DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: Review of 2121 published cases. *Rev Infect Dis* 1990, 11:1147–1201
  116. TORRE-CISNEROS J, LOPEZ OL, KUSNE S, MARTINEZ AJ, STARZL TE, SIMMONS RL ET AL. CNS aspergillosis in organ transplantation: A clinicopathological study. *J Neurol Neurosurgiatr* 1993, 15:188
  117. GREEN M, WALD ER, TZAKIS A, TODO S, STARZL TE. Aspergillosis of the CNS in a pediatric transplant recipient: Case report and review. *Rev Infect Dis* 1991, 13:653–657
  118. DELMAS Y, MERVILLE P, DOUSSET V, DERVAU-DURIEUX L, MOREL D, POTAUX L. A renal transplant recipient with acute paraparesis due to an *Aspergillus* epidural abscess. *Nephrol Dial Transplant* 1997, 12:2185
  119. SCHELENX S, GOLDSMITH DJA. *Aspergillus* endophthalmitis: An unusual complication of disseminated infection in a renal transplant patient. *J Infect* 2003, 47:336–343
  120. RINGDEN O, ANDSTROM E, REMBERGER M, SAVHN B-M, TOLLEMAR J. Safety of liposomal amphotericin B in 187 transplant recipients treated with cyclosporine. *Bone Marrow Transplant* 1994, 14(Suppl 5):S10–S14
  121. KIM DG, HONG SC, KIM HJ, CHI JG, HAN MH, CHOI KL ET AL. Cerebral aspergillosis in immunologically competent patients. *Surg Neurol* 1993, 40:326–331
  122. KARNAK D, KÖKSAL D, BEDER S, KAYACAN O. A rare cause of empyema in a non-immunocompromised case and successful combined treatment. *Postgrad Med J* 2004, 80:185–186
  123. PARRY MF, COUGHLIN FR, ZAMBETTI FX. *Aspergillus* empyema. *Chest* 1982, 81:768–770
- Corresponding author:*
- C. Dimitropoulos, 8th Respiratory Department, “Sotiria” General Hospital, 152 Mesogion Ave., GR-115 27 Athens, Greece  
e-mail: xdimitr@yahoo.gr