

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

Luciana Silva Guazzelli

**Estudo etiológico, clínico, laboratorial e epidemiológico da
bola fúngica pulmonar por *Aspergillus* spp**

Porto Alegre, 2011

Luciana Silva Guazzelli

**Tese para obtenção do título de Doutor
apresentada à Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina,
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Pneumológicas.**

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Severo

Porto Alegre, 2011

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio, convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Guazzelli, Luciana Silva

Estudo etiológico, clínico, laboratorial e epidemiológico da bola fúngica pulmonar por *Aspergillus* spp /Luciana Silva Guazzelli. -- Porto Alegre, 2011.

XVIII, 188p.

1. Bola fúngica. 2. Tuberculose. 3. Aspergilose. 4. *Aspergillus fumigatus*. 5. *Aspergillus niger*. 6. *Aspergillus flavus*. 7. Hemoptise

Tese (doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas. Porto Alegre, BR-RS, 2011.

Título em inglês: Etiological, clinical, laboratory and epidemiologic study of pulmonary fungus ball by *Aspergillus* spp.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação: Prof^a. Dra. Marli Maria Knorst

*Dedico este trabalho
aos meus queridos pais.*

*“Comece fazendo o que é necessário, depois o que é possível,
e de repente você estará fazendo o impossível.”*

São Francisco de Assis.

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dr. Luiz Carlos Severo, pela oportunidade e ensinamentos em micologia, por ter confiado a mim a grande casuística do presente trabalho. Pelo incentivo a realização do doutorado e oportunidades que tem me proporcionado.

Ao Dr. Nelson da Silva Porto, pela contribuição na investigação radiológica

Ao Dr. José de Jesus Camargo e Dr. Alberto Kaemmerer, ao encaminhamento do material cirúrgico para análise micológica.

Ao Dr. Leo Kaufman (CDC, Atlanta, GA, USA) e Jorge Lopes (UFMS, Santa Maria, RS), pela participação na confirmação soromicológica de muitos casos no início deste estudo.

Aos funcionários de todos os arquivos do complexo hospitalar da Santa Casa.

Agradeço aos meus pais, Jucelmo e Jovelina, pelo amor, carinho e compreensão, sempre com palavras de força e estímulo, me incentivando em todos os momentos da minha vida.

À minha querida amiga e também colega Cecília, pelas “consultorias” incansáveis, sempre presente nos “fortes” momentos, dividindo as angústias e alegrias.

À Gisela, pela disposição e interesse em revisar este trabalho.

Ao Leonardo, André, Geison e Marcelo, pela dedicação e contribuição nas revisões de prontuários e execução do banco de dados.

Aos meus amigos e colegas do Laboratório de Micologia e Patologia: Ilva, Flávio, Sandra e Cândida, pela parceria, que de alguma forma contribuíram muito para a realização deste trabalho.

Às amigas, Melissa, Denise, Antonella, Inajara e Jacqueline pelas palavras de carinho e incentivo ao longo desta trajetória.

Ao meu primo querido Ricardo, “expert da informática”, pela ajuda na edição de imagens.

Muito Obrigada!

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABPA: aspergilose broncopulmonar alérgica

AI: aspergilose angioinvasiva aguda

Aids: síndrome da imunodeficiência adquirida

APNC: aspergilose pulmonar necrosante crônica

BF: bola fúngica

BAAR: bacilo álcool-ácido-resistente

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

ELISA: *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*

GMS: método de Gomori-Grocott

H&E: hematoxilina & eosina

HIV: vírus da imunodeficiência humana

IDA: imunodifusão radial dupla para *Aspergillus*

IgA: imunoglobulina A

IgE: imunoglobulina E

IgG: imunoglobulina G

PCR: *polymerase chain reaction*

S: Sabouraud

SCL: Sabouraud com cloranfenicol

SPSS: *Statistic Package for the Social Science*

TBC: tuberculose

TC: tomografia computadorizada de tórax

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Representação diagramática das doenças atribuídas ao <i>Aspergillus</i> em função da resposta imune do hospedeiro.....	5
FIGURA 2: Espectro clínico da aspergilose pulmonar - diagrama de Venn.....	7
FIGURA 3: Representação esquemática dos componentes da resposta do hospedeiro para os conídios do <i>Aspergillus</i> inalado.....	14
FIGURAS 4 à 32: Resultados fotográficos.....	43

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Fatores que influenciam na patogenia da aspergilose.....	3
TABELA 2: Categorias de doenças causadas por <i>Aspergillus</i> spp.....	4
TABELA 3: Designações utilizadas para bola fúngica.....	9
TABELA 4: Termotolerância e diâmetro dos conídios das principais espécies de <i>Aspergillus</i>	16
TABELA 5: Características gerais dos 391 pacientes com BF por <i>Aspergillus</i> diagnosticados no Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar de Porto Alegre, 1980-2009.....	27
TABELA 6: Localização da BF pulmonar por <i>Aspergillus</i> pelo exame de imagem, classificação e número de BF dos pacientes da casuística do Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar de Porto Alegre, 1980-2009.....	29
TABELA 7: Condições associadas e/ou predisponentes à bola fúngica por <i>Aspergillus</i> nos pacientes da casuísticas do Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar de Porto Alegre, 1980-2009.....	32
TABELA 8: Etiologia da BF por <i>Aspergillus</i> dos 391 pacientes diagnosticados no Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar de Porto Alegre, 1980-2009.....	34
TABELA 9: Achados radiológicos dos pacientes com bola fúngica por <i>Aspergillus</i> da casuística do Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar de Porto Alegre, 1980-2009.....	35
TABELA 10: Diagnóstico micológico dos espécimes clínicos dos pacientes com BF pulmonar por <i>Aspergillus</i> da casuística do Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar de Porto Alegre, 1980-2009.....	37
TABELA 11: Tratamento realizado nos pacientes com BF pulmonar por <i>Aspergillus</i> da casuística do Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar de Porto Alegre, 1980-2009.....	40
TABELA 12: Óbito nos pacientes com diferentes tipos de tratamentos realizados para bola fúngica pulmonar aspergilar, da casuística do Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar de Porto Alegre, 1980-2009.....	42
TABELA 13: Revisão da Literatura: óbito relacionado à cirurgia.....	87

RESUMO

GUAZZELLI, Luciana Silva. **Estudo etiológico, clínico, laboratorial e epidemiológico da bola fúngica pulmonar por *Aspergillus* spp.** 2011. Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Descrição: Bola fúngica é definida como uma macrocolônia composta por emaranhado de hifas, células inflamatórias, fibrina, muco e fragmentos de tecidos. *Aspergillus fumigatus* é o agente etiológico mais frequente, responsável por cerca de 90% dos casos, seguido de *A niger* e *A flavus*, respectivamente. O antecedente mais comum para o desenvolvimento da bola fúngica é cavidade secundária à tuberculose e a manifestação clínica mais presente e causadora de óbitos nesses pacientes é a hemoptise. **Objetivos:** Investigar as espécies de *Aspergillus* causadoras de bola fúngica pulmonar, determinar as condições predisponentes e/ou associadas e a comprovação laboratorial para o diagnóstico etiológico e observar a resposta as diferentes medidas terapêuticas dos pacientes com bola fúngica pulmonar. **Delineamento:** Foram analisados retrospectivamente, prontuários de pacientes para a caracterização da bola fúngica pulmonar por *Aspergillus*. **Local do estudo:** Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar, no período de 1980 a 2009. **Pacientes e métodos:** Foram incluídos neste estudo todos os pacientes com diagnóstico de bola fúngica pulmonar aspergilar de uma população de 750 casos de aspergilose, de 1980 a 2009. Os critérios para o diagnóstico foram os seguintes: isolamento da espécie de *Aspergillus* proveniente do material de cavidade pulmonar associado à imagem radiográfica compatível; isolamento da espécie de *Aspergillus* em outros materiais do trato respiratório, excluindo material da cavidade, associado ou não ao exame direto positivo; imunodifusão radial dupla

positiva para *Aspergillus* associada ao exame de imagem compatível. **Resultados:** Foram incluídos 391 pacientes com bola fúngica pulmonar aspergilar, a idade variou de 18-78 anos, sendo 67,3% do gênero masculino. O diagnóstico foi baseado nos achados clínicos, radiológicos e laboratoriais. Em todos os pacientes foram detectados achados característicos de bola fúngica tanto no radiograma quanto na tomografia de tórax e bola fúngica complexa foi detectado em 97,4% da casuística. Tuberculose curada foi a principal condição predisponente (89%). Hemoptise foi manifestação clínica mais frequente (89%). A espécie *A. fumigatus* foi o agente etiológico mais isolado, 89,3% dos casos, seguido de *A niger* 7,1% e menos frequente *A flavus* 3,3%. A positividade no cultivo foi de 84,7% nos espécimes clínicos e a imunodifusão radial dupla de 81,6% dos pacientes. A principal medida terapêutica foi ressecção cirúrgica apresentando desfecho favorável em 88,3%. A eliminação da bola fúngica por lise espontânea ocorreu em 2,3% dos casos. Mortalidade foi atribuída à cirurgia e a hemoptise em 32,3 e 13,8%, respectivamente. **Conclusões:** Tuberculose curada e hemoptise é a primeira hipótese diagnóstica de bola fúngica pulmonar. O sinal radiológico indicativo de bola fúngica é cavidade contendo produto patológico com densidade de partes moles, espessamento da parede da cavidade e da pleura circunjacente. A detecção de anticorpos séricos por imunodifusão radial dupla, e o cultivo de espécimes do trato respiratório inferior determinaram *A. fumigatus* como o principal agente etiológico da bola fúngica pulmonar. A medida terapêutica mais utilizada nos pacientes do presente estudo foi ressecção cirúrgica, e a metade da ocorrência de óbito esteve presente nestes casos.

Palavras-chaves: Bola fúngica, tuberculose, aspergilose, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, hemoptise.

ABSTRACT

GUAZZELLI, Luciana Silva. **Etiological, clinical, laboratory and epidemiologic study of fungus ball by *Aspergillus* spp.** 2011. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

Background: Pulmonary fungus ball is defined as a conglomeration, within a cavity of intertwined *Aspergillus* hyphae, inflammatory cells, fibrin, mucus and cellular debris. *Aspergillus fumigatus* is the most frequent etiologic agent, about 90% of cases, followed by *A niger* and *A flavus*, respectively. The most common condition to develop fungus ball is residual cavities of healed tuberculosis, and the most prevalent clinical manifestation and cause of death is hemoptysis in these patients. **Objectives:** To investigate the species of *Aspergillus* causing pulmonary fungus ball, we compared underlying conditions, laboratory evidence to the etiological diagnosis, and response of the different therapy, and outcome of patients with pulmonary fungus ball. **Design:** We analyzed retrospectively the medical records of patients for the characterization of pulmonary *Aspergillus* fungus ball. **Settings:** A university-based tertiary care hospital in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. **Patients and methods:** The study included patients diagnosed with pulmonary *Aspergillus* fungus ball in a population of 750 cases of aspergillosis, from 1980 to 2009. The criteria for the diagnosis were: isolation of *Aspergillus* species from the material of the pulmonary cavity associated with the compatible radiographic image; isolation of *Aspergillus* species from other materials of the respiratory tract, excluding cavity material, with or without direct examination positive; double immunodiffusion positive for *Aspergillus* associated with compatible image. **Results:** We included 391 patients with pulmonary *Aspergillus* fungus

ball, age ranged from 18 to 78 years, 67.3% were male. The diagnosis was based on clinical, radiological, and laboratory findings. In all patients we detected the characteristic findings of fungal ball, on X-ray and tomography; and complex fungal ball, on their radiological appearance, was detected in 97.4% of cases. Healed tuberculosis was the commonest pre-existing disease (89%). Hemoptysis was the major symptoms (89%). The species *A. fumigatus* was the most common etiologic agent, 89.3% of cases, followed by 7.1% *A niger* and *A flavus* less frequent in 3.3%. Culture was positive in 84.7% specimens, and immunodiffusion in 81.6% patients. The main treatment was surgical resection in 88.3% that had a favorable outcome. Spontaneous lysis was obtained in 2.3% of cases. Mortality was attributed to the surgery and hemoptysis in 32.3 and 13.8%, respectively. **Conclusions:** Patient with healed tuberculosis and hemoptysis is the first hypothesis diagnostic fungus ball. The most frequent radiological signs were rounded dense opacity surrounded with a halo of air in a thick cavity wall and thickening of the pleura over cavity. The detection of serum antibodies by double immunodiffusion, and the cultivate of the lower respiratory tract specimens determined *A. fumigatus* as the main agent of pulmonary fungal ball. The detection of serum antibodies by double immunodiffusion, and the cultivation of the lower respiratory tract specimens determined *A. fumigatus* as the main agent of pulmonary fungal ball. The measure most commonly used therapy in patients of this study was to surgical resection, and half of the patients who died were in these cases.

Keywords: Fungus ball, tuberculosis, aspergillosis, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, hemoptysis.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	VII
LISTA DE ABREVIATURAS	IX
LISTA DE FIGURAS	X
LISTA DE TABELAS	XI
RESUMO	XII
ABSTRACT	XIV
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Gênero <i>Aspergillus</i>	1
1.2. Aspergilose.....	3
1.3. Bola fúngica.....	8
1.3.1. Conceito/histórico.....	8
1.3.2. Patogênese.....	9
1.3.3. Mecanismos de defesa.....	13
2. JUSTIFICATIVA	17
3. OBJETIVOS	18
3.1. Geral.....	18
3.2. Específicos.....	18
4. PACIENTES E MÉTODOS	19
4.1. Delineamento e período do estudo.....	19
4.2. Local do estudo.....	19
4.3. Seleção da casuística.....	20
4.4. Definições.....	21
4.5. Aspectos éticos.....	22
4.6. Diagnóstico laboratorial da bola fúngica.....	23
4.6.1. Exame direto.....	23
4.6.2. Técnicas histopatológicas.....	23
4.6.3. Cultivo.....	23
4.6.4. Imunodifusão radial dupla.....	24
4.7 Análise.....	24
4.8 Revisão da literatura brasileira da bola fúngica.....	25
5. RESULTADOS	26

5.1 RESULTADOS DESCRITIVOS.....	26
5.1.1. Caracterização geral dos pacientes com bola fúngica.....	26
5.1.2. Sintomatologia em manifestação clínica da bola fúngica.....	26
5.1.3. Aspectos da bola fúngica.....	27
5.1.4. Condições associadas e/ou predisponentes.....	30
5.1.5. Co-infecções.....	31
5.1.6. Caracterização do diagnóstico da bola fúngica.....	33
5.1.6.1. Critérios diagnósticos.....	33
5.1.6.2. Etiologia da bola fúngica.....	34
5.1.6.3. Exames de imagem.....	34
5.1.6.4. Exames direto e isolamento em cultivo.....	35
5.1.5.5. Imunodifusão radial dupla.....	38
5.1.6.6. Exame histopatológico.....	38
5.1.7. Tratamento.....	39
5.1.8. Evolução.....	41
5.2 RESULTADOS FOTOGRÁFICOS.....	43
6. DISCUSSÃO.....	58
6.1. Condições predisponentes e/ou associadas.....	60
6.2. Etiologia da colonização fúngica.....	63
7.2.1. Relação parasita-hospedeiro.....	65
6.3. Manifestações clínicas.....	67
6.4. Avaliação diagnóstica.....	70
6.4.1. Estudo radiológico.....	71
6.4.2. Triagem soromicológica.....	75
6.4.3. Estudo histopatológico.....	79
6.4.4. Exame direto.....	80
6.4.5. Cultivo.....	81
6.5. Medidas terapêuticas.....	85
6.5.1. Tratamento cirúrgico.....	85
6.5.2. Tratamento não cirúrgico.....	91
6.5.2.1. Antifúngico.....	91
6.5.2.2. Tratamento sintomático.....	93

6.5.2.3. Lise espontânea.....	93
6.6. Prognóstico.....	94
7. CONCLUSÕES.....	96
8. REFERÊNCIAS.....	97
9. ANEXOS.....	125
Anexo I - Artigo completo publicado: Fungus Ball in HIV-infected patients.....	126
Anexo II - Capítulo de livro: Chronic cavitary pulmonary aspergillosis and fungal balls.....	131
Anexo III - Artigo completo submetido: Bola fúngica por <i>Aspergillus fumigatus</i> em cavidade pleural: relato de seis casos.....	167
11. APÊNDICES.....	185
Apêndice A - Ficha de colheita de dados dos pacientes com bola fúngica pulmonar aspergilar.....	186
Apêndice B - Declaração referente a aspectos de ética médica.....	189

1. INTRODUÇÃO

1.1. Gênero *Aspergillus*

O gênero *Aspergillus*, foi descrito em 1729 pelo padre Micheli (BURKE & COLTMAN, 1971; AL-DOORY & WAGNER, 1985; LACAZ et al., 2002; BUCKINGHAM & HANSELL, 2003). A denominação *Aspergillus*, derivada do latim (asperge), é devido a aparência do conidióforo (cabeça aspergilar) semelhante ao instrumento usado para aspergir água benta em cerimônias religiosas - aspersório (MCCARTHY & PEPSYS, 1973; AL-DOORY & WAGNER, 1985; BUCKINGHAM & HANSELL, 2003). Compreende mais de 200 espécies, das quais em torno de 34 têm sido descritas como patógenos em humanos (BODEY & VARTIVARIAN, 1989; BARNES & MARR, 2006;) e pelo menos 20 causando doenças no trato respiratório (STEVEN et al., 2000; BUCKINGHAM & HANSELL, 2003; PIÉRARD et al., 2004).

O nicho habitual do *Aspergillus* está no solo, água e na biomassa em decomposição (AL-DOORY & WAGNER, 1985; LATGÉ, 2001; PARK & MEHRAD, 2009), onde apresentam papel essencial no ciclo biológico, na reciclagem de carbono e nitrogênio (BUCKINGHAM & HANSELL, 2003). Têm sido isolados em alimentos, sistemas de ventilação, especialmente durante construções e demolições (DENNING, 2001).

São fungos filamentosos, crescem como hifas ramificadas multicelulares, se reproduzem assexuadamente por meio de conidióforos aéreos. Os conídios reprodutivos, são

produzidos em grande número e, em virtude de seu tamanho pequeno e de sua camada externa hidrofóbica, permanecem suspensos no ar por horas (PARK & MEHRAD, 2009); quando em repouso são metabolicamente quiescentes e podem permanecer viáveis por meses. O desenvolvimento de novas colônias começa com aumento do volume dos elementos fúngicos num ambiente permissivo e é seguida pela germinação e alongamento posterior de hifas. A concentração média dos propágulos do *Aspergillus* no ar é 0,2 a 15 conídios/m³ de acordo com diferentes estudos e em ambientes agrícolas pode chegar até 10⁶ conídios/m³ (VANDERBERGH & VERWEIJ, 1999; PARK & MEHRAD, 2009).

A maioria das espécies de *Aspergillus* não tem um teleomórfo (forma sexuada) reconhecido (BODEY & VARTIVARIAN, 1989; ABARCA, 2000). Apresentam hifas hialinas, septadas e ramificadas em ângulo agudo. Ressalta-se *A. nidulans* e *A. glaucus* na forma sexuada (ascosporos) (LACAZ et al., 2002). Dentre as espécies de *Aspergillus* mais frequentes destacam-se como agentes etiológicos da aspergilose: *A. fumigatus*, *A. flavus* e *A. niger*; outras como *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. parasiticus*, *A. ochraceus*, *A. clavatus* e *A. candidus* são esporádicos (BODEY & VARTIVARIAN, 1989; SEVERO et al., 1997a; KHAN et al., 2000; TOMEE & VAN DER WERF, 2001; LATGÉ, 2001).

O *Aspergillus* foi identificado como patógeno em animais por Mayer em 1815 e definido como infecção em humano por Sluyter em 1847. Somente no final de 1800 foi atribuída à doença pulmonar a designação de aspergilose (BODEY & VARTIVARIAN, 1989).

1.2. Aspergilose

Aspergilose é uma micose oportunística, compreende uma variedade de manifestações clínicas que dependem fundamentalmente do estado imunológico e/ou anatômico do hospedeiro, grau de alergenicidade, da frequência e exposição aos propágulos fúngicos e condições atmosféricas (**TABELA 1**) (BARDANA,1980; BLANCO et al., 1998; SHIBUYA et al., 2004). O fungo pode infectar, colonizar ou causar alergia.

TABELA 1: Fatores que influenciam na patogenia da aspergilose.

Concentração de conídios na atmosfera
Tamanho e forma dos conídios
Termotolerância fúngica
Produção de micotoxinas
Idade e competência imunológica do hospedeiro
Mutabilidade das espécies fúngicas
Grau de alergenicidade da cepa
Condições atmosféricas (umidade)

(BARDANA, 1980)

As doenças causadas por esses organismos são diversificadas e têm sido consideradas em três categorias (**TABELA 2**): infecções invasivas, caracterizadas pelo crescimento das hifas nos tecidos, infecções decorrentes da colonização das superfícies de mucosas sem invasão nos tecidos e doenças de hipersensibilidade, definidas como doenças causadas pela resposta imune do hospedeiro (SEVERO, 1990; STEVENS et al., 2000). Assim, enquanto na

maioria dos hospedeiros saudáveis, o microrganismo é eliminado sem causar qualquer doença, o desequilíbrio entre o *Aspergillus* e o hospedeiro pode resultar em uma ampla gama de doenças. A colonização é distinta do comensalismo e descreve uma forma leve de infecção com pouco dano tecidual (PARK & MEHRAD, 2009). O fator determinante da patogenicidade das espécies de *Aspergillus*, e a razão para a diversidade de manifestações no homem, é devido a natureza da resposta imune do hospedeiro, e as doenças podem ser conceitualizadas como pontos ao longo do espectro anormal desta resposta, como visto na **FIGURA 1** (PARK & MEHRAD, 2009).

TABELA 2: Categorias de doenças causadas por *Aspergillus* spp.

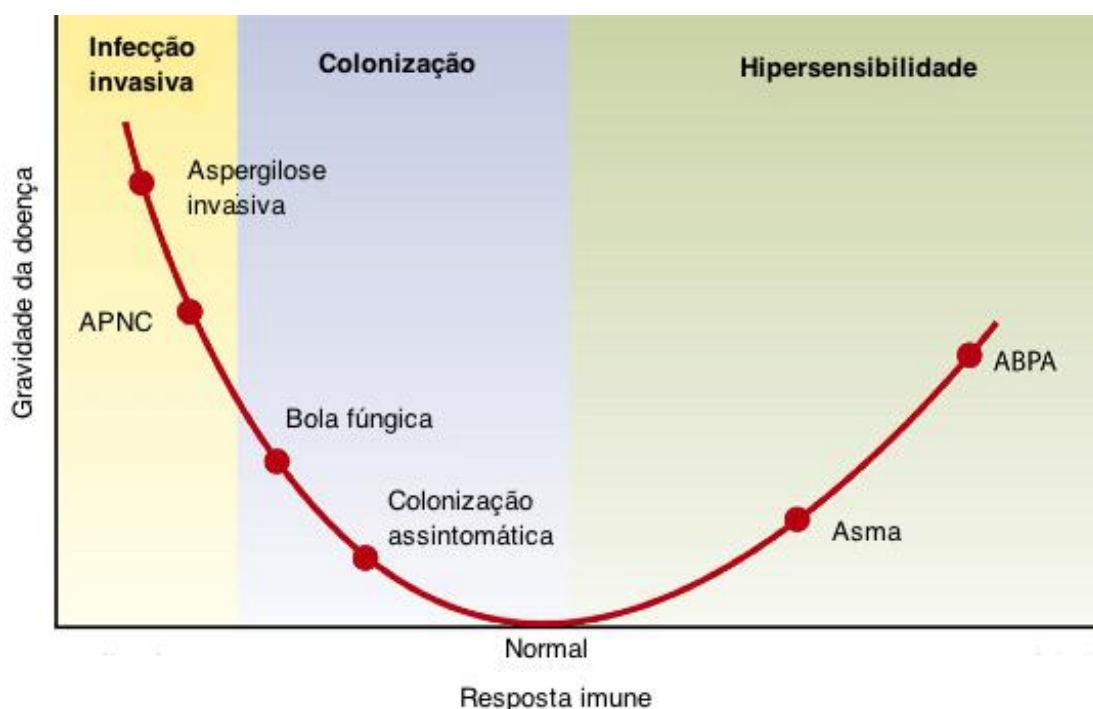
Categoria	Exemplo de doenças específicas	Defeito nas defesas do hospedeiro
Infecção invasiva	Aspergilose pulmonar invasiva, Rinosinusite invasiva, Aspergilose traqueobrônquica, Aspergilose pulmonar necrosante crônica (semi-invasiva).	Imunidade mediada por células (incluindo imunidade inata).
Colonização	Bola fúngica pulmonar, Assintomático (bronquiectasias, DPOC).	Imunidade da mucosa.
Hipersensibilidade	Asma, Aspergilose broncopulmonar alérgica, Sinusite alérgica, Pneumonite por hipersensibilidade.	Imunidade adquirida.

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

Na classificação clínica, de acordo com a condição imunológica do paciente (PERFECT et al., 2001), a aspergilose pulmonar apresenta manifestações aguda

(imunodepressão grave), subaguda (imunodepressão leve) e crônica (imunocompetente), que será determinante para o prognóstico (SEVERO, 1987). Entretanto, não há uma linha demarcatória bem definida entre as manifestações clínicas, já que dependem da interação hospedeiro/fungo (BUCKINGHAM & HANSELL, 2003; KHAN et al., 2003; PIÉRARD et al., 2004), podendo ocorrer sobreposição de manifestações clínicas e radiológicas (PIÉRARD et al., 2004; SEVERO, 1990).

FIGURA 1: Representação diagramática das doenças atribuídas ao *Aspergillus* em função da resposta imune do hospedeiro.



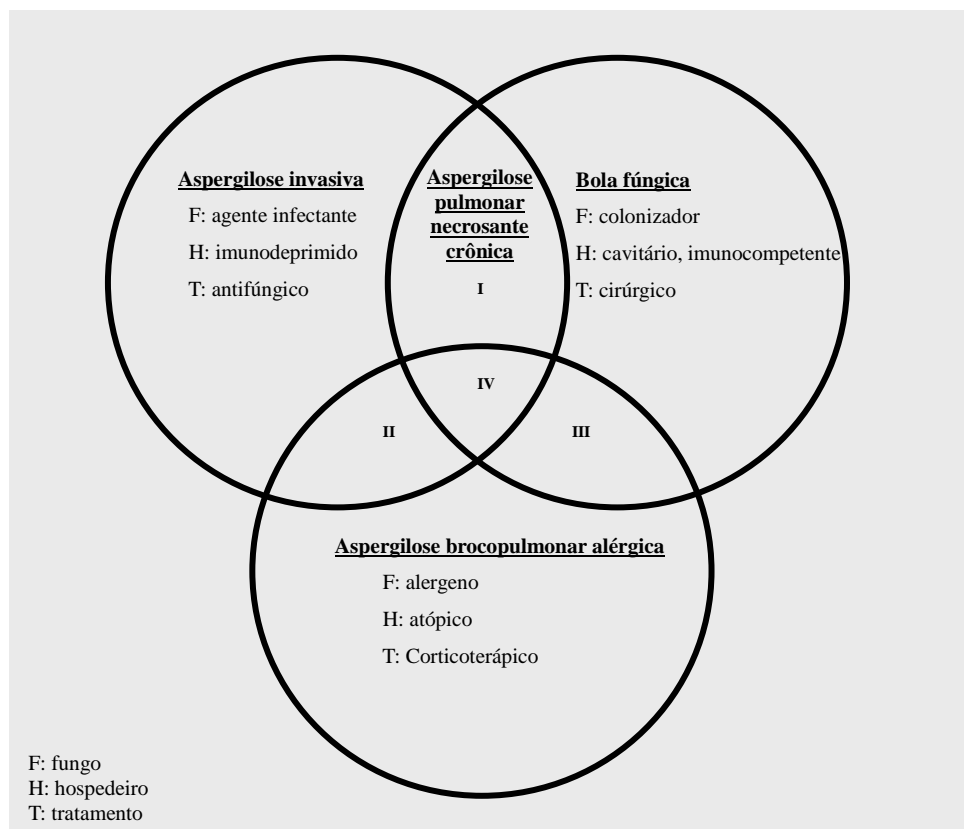
APNC, aspergilose pulmonar necrosante crônica; ABPA, aspergilose broncopulmonar alérgica.

(Modificado de PARK & MEHRAD, 2009).

A doença predisponente e/ou condição associada dita de tal maneira a apresentação clínica da doença (PERFECT et al., 2001), que não se espera ver mais do que uma forma de

aspergilose para o mesmo paciente (ISRAEL et al., 1980; PARK & MEHRAD, 2009). Porém, em raros casos, podem ocorrer simultaneamente as três formas básicas, que é demonstrado pelo diagrama de Venn da **FIGURA 2** (PENNINGTON, 1980). A bola fúngica (BF) pode exacerbar uma aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), manifestando-se, geralmente em pacientes atópicos inicialmente como asma brônquica, ou alveolite alérgica extrínseca, estando associadas a reações de hipersensibilidade tipos I, III e IV; em alguns pacientes, além da imunodifusão radial dupla para *Aspergillus* (IDa) reagente, que é comum a ambas apresentações clínicas, o teste cutâneo é positivo e há produção de IgE total e específica refletindo resposta alérgica ao fungo (GEFTER et al., 1981, BAYER, 1985; SHARMA & CHWOGULE, 1998; STEVENS et al., 2000; KERN & LOPERT, 2010). Pode também evoluir para uma aspergilose pulmonar necrosante crônica (APNC) quando ocorre invasão local da parede da cavidade de pacientes com episódios de imunodepressão leve a moderada (aspergilose semi-invasiva): diabetes, alcoolismo, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), uso prolongado de corticóide e passado de tuberculose (TBC); essa progressão é rara (AKIMOTO et al., 2007; SUGINO et al., 2008). Por fim, pode manifestar-se como aspergilose invasiva (AI) em pacientes gravemente imunodeprimidos: neutropênicos e transplantados; observa-se tropismo vascular do fungo e conseqüente trombose e necrose isquêmica (GEFTER et al., 1981; BINDER et al., 1982; SHARMA & CHWOGULE, 1998; STEVENS et al., 2000).

FIGURA 2: Espectro clínico da aspergilose pulmonar - diagrama de Venn.



(Modificado de PENNINGTON, 1980).

Inter-relações entre as manifestações clínicas da aspergilose:

- I:** Paciente imunodeprimido leve, o fungo invade somente a parede do parênquima da cavidade;
- II:** Paciente neutropênico, apresenta infiltrado, febre e não melhora com uso de antibiótico;
- III:** Teste cutâneo positivo e a produção de IgE total e específica refletem na resposta alérgica ao fungo;
- IV:** Paciente com tuberculose cavitária curada, inicia a colonização fúngica, associada à crise de asma e a administração de corticóide leva a aspergilose invasiva.

1.3. Bola fúngica

1.3.1. Conceito/histórico

Bola fúngica (BF) primeiramente foi descrita por Devé em 1938 como micetoma “*Une nouvelle forme anatomoradiologique de mycose pulmonaire primitive. Le megamicétome intrabronchetasique.*”, entretanto essa denominação não é adequada (**TABELA 3**) e já tinha sido determinada para designar infecção granulomatosa tumefacente e fistulizada, que apresenta grãos e ocorre através de inoculação traumática no tecido subcutâneo, podendo ser causada por actinomicetos ou fungos; o que não ocorre na BF (SEVERO 1987; GUAZZELLI et al., 2010). Monod et al., em 1951, a caracterizou como aspergiloma (BARDANA, 1984). Esse termo é o mais difundido na literatura, é válido para determinar apenas colonizações pelo gênero *Aspergillus*; já quando isso ocorre por outros fungos o termo mais apropriado e abrangente é bola fúngica, definido por Levin em 1956, devido a forma arredondada da colônia fúngica formada. Entretanto etimologicamente o significado do sufixo *oma* caracteriza nódulo num parênquima e a relação entre o agente e o hospedeiro é de parasitismo, portanto não se aplica a BF, que é uma macrocolônia dentro de uma cavidade e, pode-se dizer que é uma relação de comensalismo (**TABELA 3**) (MCCARTHY & PEPYS, 1973; SEVERO et al., 1990; AL-DOORY & WAGNER, 1985; PIÉRARD et al., 2004).

Na BF a detecção de anticorpos contra *Aspergillus*, história de tuberculose curada, hemoptise, ausência de bacilo álcool-ácido-resistente (BAAR) no escarro e massa intracavitária com halo aéreo, é incontestável para o diagnóstico (SEVERO, 1990).

TABELA 3: Designações utilizadas para bola fúngica.

Denominação	Lesão	Fungo	
		Morfologia	Patogênese
Micetoma	Tumefação fistulizada	Grão	Invasor
Aspergiloma	Nódulo	Hifa	Invasor
Bola fúngica	–	Macrocolônia	Colonizador

(SEVERO, 1987)

1.3.2. Patogênese

A patogenicidade dos *Aspergillus* é baixa, requer uma maior concentração de inóculo para causar infecção em indivíduos imunocompetentes (TENHOLDER, 1985; LATGÉ, 1999). Dentro de um mesmo grupo aspergilar a virulência é variável, dependendo da taxa metabólica da cepa (SINSKI, 1985).

A história natural da BF aspergilar não está completamente estabelecida. São poucos os estudos, pesquisadores raramente têm feito uma análise das características iniciais dessa manifestação clínica (SAWASAKI, 1984). Existe a idéia de que a BF cresce saprobioticamente em cavidades pulmonares pré-existentes, sem invadir o parênquima

pulmonar circundante. A cavidade tuberculosa saneada é o principal fator predisponente ao desenvolvimento da BF (SEVERO, 1990; STEVENS et al., 2000; DENNING, 2001; ZMEILI & SOUBANI, 2007); quando ocorre a cura da TBC, desaparece o exudato fibrino-purulento que recobre a lesão inflamatória e granulomatosa da parede interna da cavidade pulmonar. A epitelação de substituição da cavidade se forma a partir de um ou mais brônquios de drenagem. Este espaço desvitalizado do parênquima pulmonar acolhe os conídios aspergiliares, local suficientemente aerado do pulmão (PIÉRARD et al., 2004; BARNES & WARR, 2006), oferecendo ambiente escuro, úmido e aeróbico, excelente para o desenvolvimento do fungo. Além disso, na cavidade a temperatura é ideal e a secreção produzida e retida é o meio nutritivo, fornecendo substâncias glicosadas e nitrogenadas. A seguir, os conídios depositam-se na cavidade e germinam na parede, formando uma massa amorfa móvel (SOUBANI & CHANDRASEKAR, 2002); composta por algumas células inflamatórias, fibrina, muco e fragmentos de tecidos. Isso ocorre devido a alterações anatômicas locais (FROMTLING & SHADOMY, 1986; WALSH et al., 2008) que dificultam a fagocitose dos conídios pelos macrófagos, o fungo germina produzindo hifas de difícil eliminação pelos leucócitos (DIAMOND et al., 1978; PARK & MEHRAD, 2009). Provavelmente a deficiência em macrófagos, observada na parede da cavidade, é a condição essencial para a nidação aspergilar (SEGAL, 2009). Não são lesões estáticas, passam por repetitivos processos de crescimento e morte dos elementos fúngicos, e, assim, a BF pode aumentar de tamanho, ocasionando sangramento (BRITISH, 1970; BUCKINGHAM & HANSELL, 2003); diminuir, negando a IDa por presumível morte do fungo (BRITISH, 1970; BUCKINGHAM & HANSELL, 2003) ou, ainda, permanecer do mesmo tamanho (BUCKINGHAM & HANSELL, 2003). A lesão determinada radiologicamente também pode permanecer por longos períodos, bem como ter migração crânio-caudal no pulmão devido à

destruição parenquimatosa (KATZ et al., 1977). Na grande maioria dos casos o crescimento fúngico é limitado à luz da cavidade que está parcial ou totalmente epitelizada (UTZ, 1980).

Os elementos fúngicos podem circundar o parênquima adjacente sem evidências de invasão tecidual, ocasionando apenas resposta dos fagócitos às células fúngicas mortas, ocorrendo reabsorção pelos macrófagos, determinando a formação de grão e reação do tipo corpo estranho (SEVERO, 1987).

As hifas desvitalizadas podem fragmentar-se e entrar em liquefação. A supuração pulmonar é a principal manifestação do fungo morto (ÁVILA, 1968). O material pode ser eliminado pela tosse ou quando não expectorado, calcificar (PIMENTEL, 1966).

Sawasaki, em 1961, propôs uma hipótese para formação da BF quando não há cavidade preexistente. Num primeiro momento, o fungo estabelece-se na parede brônquica, se prolifera sob a forma de hifas aéreas e portanto, se transforma em uma massa de fungos, colonização endobrônquica ou BF; provavelmente a mesma patogenia da BF descrita por Dévé, em 1938. Com a obstrução brônquica, resultante de um novo alargamento da massa fúngica, os sinais clínicos, tais como atelectasia, podem tornar-se evidentes, mas a mudança no status imunológico ainda não ocorre. O local de implantação do fungo é sempre a parede dos grandes brônquios. Numa segunda fase, a massa fúngica endobrônquica destrói o tecido broncopulmonar causando cavitação e, outras lesões como abscesso desenvolvem-se na periferia do pulmão. Quando estes processos são acompanhados pelo mecanismo de válvula de retenção causada por uma BF, isso vai facilitar ainda mais a extensão destas lesões em

direção à periferia do pulmão. A confluência dessas lesões resultam em aumento no tamanho da cavidade da BF (SAWASAKI, 1984).

O tipo de cavidade criada pelo fungo, apresenta marcada destruição com necrose da parede da cavidade. Assim, é provável que a destruição do tecido pulmonar pericavitários também contribua grandemente para o alargamento desta (SAWASAKI, 1984).

Na maioria dos casos os pacientes são imunocompetentes e apresentam uma ruptura na arquitetura do parênquima pulmonar, cavidades pós-necróticas, cistóides, bolhas e fibrose. Uma ou mais cavidades pulmonares contendo ou não BF em associação com sintomas pulmonares ou sistêmicos, aumento de marcadores inflamatórios e detecção de anticorpos específicos para *Aspergillus* são características dessa manifestação clínica (SAWASAKI, 1984).

A invasão tecidual, endotoxinas e enzimas proteolíticas levam a necrose (GEFTER et al., 1981). Esta parede da cavidade pós-necrótica, já habitada pelo fungo, acolhe a colônia fúngica em seu interior. A imunodepressão grave propicia a maior invasão fúngica. A necrose pulmonar resulta da invasão vascular formando um sequestro de tecido desvitalizado infiltrado pelos elementos fúngicos (CURTIS et al., 1979). Neste caso, a BF tem desenvolvimento rápido (SLEVIN et al., 1982).

Exceto o estudo de “British Tuberculosis and Thoracic Association” (1970), não há trabalhos multicêntricos, sistemáticos sobre esta etiologia. Existem dados esparsos baseados

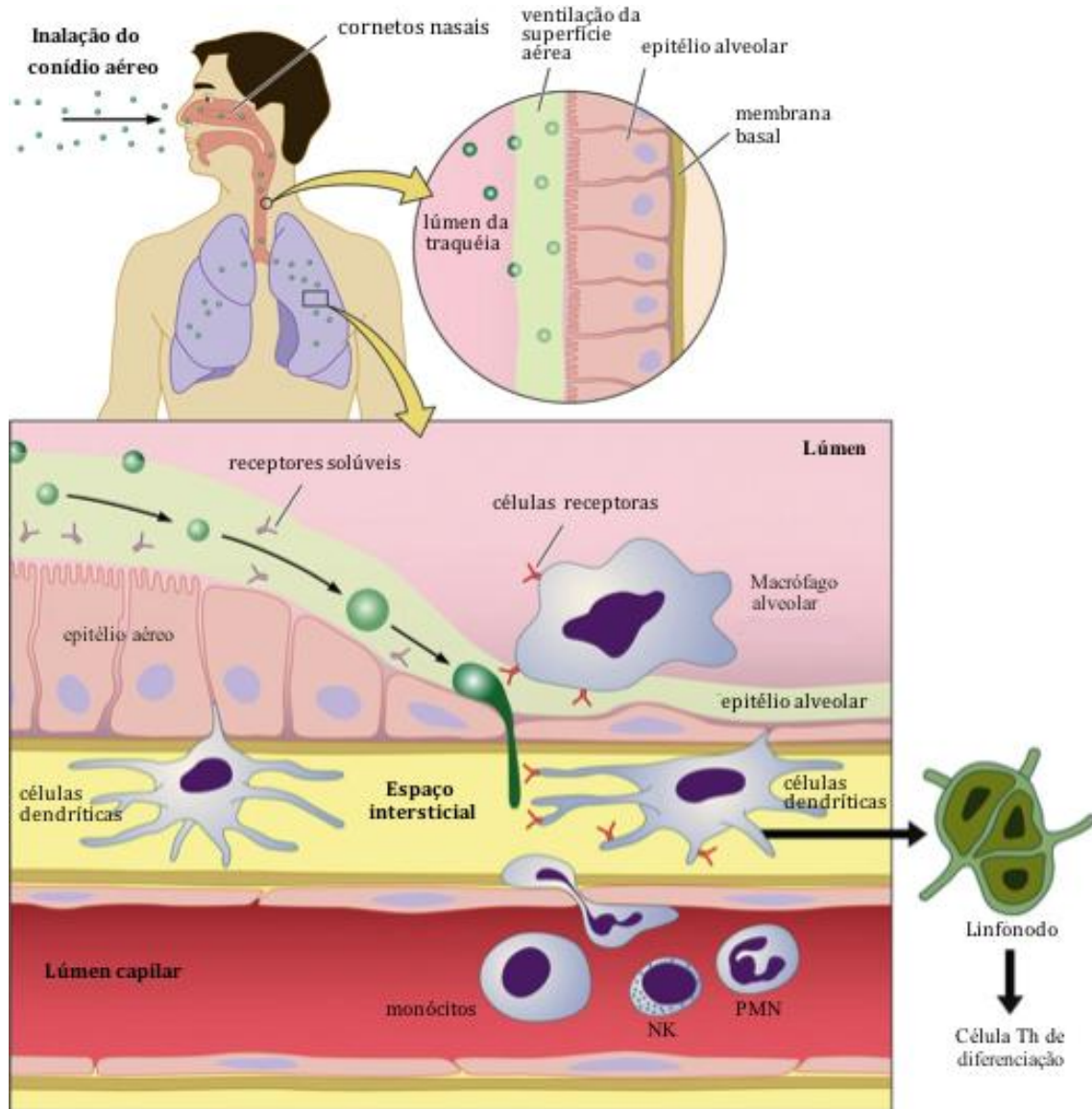
em relatos e séries de casos, poucos estudos de segmento a longo prazo e em muitos destes, é difícil distinguir entre o curso da doença de base e a BF.

1.3.3. Mecanismos de defesa

Embora a patogênese de infecções fúngicas envolva diversos fatores de virulência que permitem a sobrevivência e persistência do fungo; esta é secundária, principalmente à condição imunológica do hospedeiro; determinante de qual forma particular de doença irá se desenvolver, se houver exposição aos fungos ubíquos ou se houver a passagem de comensalismo à infecção no decorrer do tempo (HOHL, 2007; PARK & MEHRAD, 2009).

Do ponto de vista imunológico, a defesa do organismo ao fungo inicia-se nas barreiras físicas do trato respiratório (**FIGURA 3**) permitindo a sua remoção pela ação ciliar do epitélio respiratório e pelo reflexo da tosse; é limitado devido ao tamanho reduzido dos conídios, que quando atingem os alvéolos, a primeira linha de defesa é a celular (LATGÉ, 2001), fagócitos, neutrófilos e leucócitos mononucleares (monócitos e macrófagos) e células dendríticas (DENNING, 2006). Mecanismos de defesa pulmonar íntegros geralmente são capazes de conter o microrganismo no hospedeiro (WALDORF, 1989; PARK & MEHRAD, 2009). Por outro lado, o tamanho pequeno dos conídios do *Aspergillus* permite que alguns dos propágulos fúngicos inalados ultrapasse o mecanismo de defesa pulmonar e chegue ao epitélio ciliado. Coincidindo com isto, os conídios em repouso dilatam-se em 4 a 5h até a chegada no pulmão; se não eliminados, germinam e formam hifas em 12 a 15h da chegada (PARK & MEHRAD, 2009).

FIGURA 3: Representação esquemática dos componentes da resposta do hospedeiro para os conídios do *Aspergillus* inalados.



PMN, leucócitos polimorfonucleares.

(Modificado de PARK & MEHRAD, 2009).

Caso o organismo não elimine, ocorre apresentação de antígenos e proliferação de célula T *Aspergillus*-específica, início da imunidade adquirida contra o fungo (PARK & MEHRAD, 2009).

Um conceito no estudo da resposta imune ao *Aspergillus* é que a suscetibilidade do hospedeiro determina a morfologia e o agente etiológico (cabeça aspergilar/hifas), estrutura antigênica e localização física do fungo. Num hospedeiro com deficiência nas defesas das mucosas, tais como pacientes com bronquiectasias ou cavidades pulmonares preexistentes (que são revestidos com células do epitélio metaplásico), os conídios germinam e formam hifas no lado da superfície da mucosa anormal e inicia uma resposta inflamatória consistente centrado nas vias aéreas (PARK & MEHRAD, 2009).

Os fatores de virulência para *Aspergillus* são diversos e variam para cada espécie (AL-DOORY & WAGNER, 1985; BLANCO et al., 1998; TOMEE & KAUFFMAN, 2000; LATGÉ, 2001). *Aspergillus fumigatus* destaca-se nesse aspecto; a patogenicidade pode ser parcialmente explicada pela sua excepcional versatilidade fisiológica, pois resiste a altas temperaturas (até 55°C), apresenta reação tecidual mais extensa, e tem o conídio de menor diâmetro, facilitando a deposição alveolar; seguido de *A. flavus* e *A. niger* (SINSKI, 1985; SEVERO, 1997a; TOMEE & KAUFFMAN, 2000; TARRAND et al., 2005), como mostra a **TABELA 4**. O motivo da menor frequência do *A. niger* é que além de ter o maior diâmetro dos conídios, apresenta a ponte interconidiana mais resistente e conseqüentemente os conídios se fixam mais facilmente ao substrato; no entanto, no ar estão agregados, mantêm-se ligados entre si e, portanto, sua desagregação é mais lenta (SEVERO, 1987).

TABELA 4: Termotolerância e diâmetro dos conídios das principais espécies de *Aspergillus*.

Grupo	Temperatura máxima (°C)	Diâmetro do conídio (µm)
<i>A. fumigatus</i>	50-55	3
<i>A. niger</i>	44	6-7
<i>A. flavus</i>	42	5-6

(Modificado de SEVERO, 1987).

Através deste estudo retrospectivo apresentaremos os aspectos clínicos, etiológicos e laboratoriais de 391 casos de bola fúngica pulmonar diagnosticados no Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar de Porto Alegre, em 29 anos.

2. JUSTIFICATIVA

A gênese da bola fúngica depende do estado da arquitetura pulmonar e competência imunológica do hospedeiro, bem como da presença de doença subjacente. *Aspergillus* é um fungo, cujo oportunismo, está relacionado a deficiência de fagócito, sendo o de maior prevalência na formação de bola fúngica. Esta cursa de forma crônica, manifestando-se com hemoptise de repetição, acarretando risco de vida. O fator predisponente mais comum é a presença de cavidade secundária à tuberculose. Avaliar a etiologia, aspectos clínicos, laboratoriais e divulgar a casuística do Laboratório de Micologia da Santa Casa de Porto Alegre, contribuindo para o conhecimento do tema em nosso meio, justifica este trabalho.

3. OBJETIVOS

3.1. GERAL

Avaliar os casos de bola fúngica pulmonar aspergilar provenientes da casuística do Laboratório de Micologia, da Santa Casa Complexo Hospitalar de Porto Alegre, 1980-2009, estudando as características etiológicas, clínicas, epidemiológicas, e diagnósticas desta manifestação.

3.2. ESPECÍFICOS

3.2.1. Caracterizar as condições predisponentes e/ou associadas mais comuns da bola fúngica pulmonar aspergilar;

3.2.2. Definir a espécie de *Aspergillus* causadora de bola fúngica pulmonar e possíveis associações de fatores predisponentes com diferentes espécies;

3.2.3. Determinar a comprovação laboratorial para o diagnóstico etiológico da bola fúngica pulmonar aspergilar;

3.2.4. Descrever as diferentes medidas terapêuticas, e relatar o desfecho dos pacientes com bola fúngica pulmonar aspergilar.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1. Delineamento e período do estudo

Estudo observacional, retrospectivo, para a caracterização da bola fúngica pulmonar por *Aspergillus*. A população do estudo compreende todos os casos de pacientes com bola fúngica pulmonar por *Aspergillus* diagnosticados no Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar, no período de 1980 a 2009. A casuística foi constituída por 391 casos de bola fúngica, extraídos de uma população de 750 casos de aspergilose, de 1980 a 2009.

4.2. Local do Estudo

A Santa Casa de Porto Alegre é um complexo hospitalar de atendimento terciário composto por sete hospitais, que ao todo somam mais de 1.216 leitos, 129 dos quais são de terapia intensiva. Ocorrem na Instituição cerca de 48.000 internações e 670.000 consultas ambulatoriais por ano. É uma Instituição com 208 anos de existência, servindo como hospital-escola à Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Cerca de 60% dos leitos do hospital são destinados a pacientes do Sistema Único de Saúde, e 40% a pacientes particulares ou conveniados.

4.3. Seleção da casuística

Definiu-se como caso incidente, todos os indivíduos que apresentavam pelo menos um dos critérios diagnósticos de bola fúngica pulmonar por *Aspergillus*:

1. Isolamento da espécie de *Aspergillus* proveniente do material de cavidade pulmonar associado à imagem radiológica compatível;

2. Isolamento da espécie de *Aspergillus* em outros materiais do trato respiratório, excluindo material da cavidade, associado ou não ao exame direto positivo e imagem radiológica compatível;

3. Imunodifusão radial dupla positiva para *Aspergillus* associada ao exame de imagem radiológica compatível.

Os casos de BF foram selecionados a partir da avaliação da seguinte fonte: levantamento do banco de dados contendo a casuística de BF dos casos diagnosticados no Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar de Porto Alegre, RS, Brasil.

4.4. Definições

Aspergilose foi definido pelo critério proposto em *Practice Guidelines for Diseases Caused by Aspergillus*: cultivos positivos para *Aspergillus* em espécime clínico associado ao exame micológico direto, mostrando hifas hialinas septadas, ramificadas em ângulo agudo (STEVENS et al., 2000; UFFREDI et al., 2003).

Bola fúngica pulmonar: é uma macrocolônia fúngica dentro de uma cavidade no pulmão (STEVENS et al., 2000);

Bola fúngica pulmonar simples: parede da cavidade da BF fina, sem fibrose ao redor em pulmão saudável (BELCHER & PLUMMER, 1960);

Bola fúngica pulmonar complexa: parede da cavidade da BF com fibrose ao redor, espessamento da parede da cavidade, ou a presença de sequelas graves do parênquima subjacente e pleural, ou em ambos (BELCHER & PLUMMER, 1960);

Bola fúngica pleural: quando há presença de agregados de macrocolônias de hifas em forma de massas semi-sólidas na cavidade pleural (MASSARD, 2005).

Evolução foi caracterizada por dois tipos de desfechos:

- alta hospitalar em boas condições clínicas, sem levar em consideração o tempo;
- óbito.

A mortalidade atribuída a BF foi dividida em duas causas:

- devido à cirurgia, óbito até 30 dias após ressecção da BF;
- devido à hemoptise, óbito decorrente de hemoptise maciça ou recorrente.

O restante foi definido como mortalidade global, devido à alta relação destes pacientes com outras doenças associadas.

4.5. Aspectos éticos

O presente estudo foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Santa Casa, sendo aprovado pelo mesmo (protocolo nº 1461/06). Foi dispensada a assinatura dos pacientes no termo de consentimento, com o compromisso da manutenção do anonimato dos pacientes incluídos na pesquisa. No Anexo III, consta declaração referente aos aspectos éticos, enviados ao Comitê.

4.6. Diagnóstico laboratorial da bola fúngica

4.6.1. Exame direto

Realizado mediante a visualização de hifas septadas, ramificadas, em ângulo agudo (45°), em preparado a fresco a partir de uma variedade de espécimes, incluindo escarro, lavado brônquico, aspirado pulmonar, biópsia e conteúdo da cavidade. Biópsias e conteúdo da cavidade foram acrescidos a uma gota de hidróxido de potássio 10%, observados no microscópio, além do sedimento do lavado brônquico ou aspirado pulmonar que foram corados pelo método de Gomori-Grocott (GMS) (RAPER & FENNELL, 1977; LACAZ et al., 2002).

4.6.2. Técnicas histopatológicas

O exame histopatológico foi realizado pela coloração hematoxilina & eosina (H&E) e GMS. Foram visualizados nas biópsias de pulmão e do conteúdo de cavidade contendo bola fúngica, hifas hialinas septadas e ramificadas em ângulo agudo (LACAZ et al., 2002).

4.6.3. Cultivo

O isolamento fúngico de biópsias de tecidos e de alíquotas dos espécimes clínicos foi feito por semeadura em meios de cultivos usados rotineiramente em micologia, à temperatura adequada (ágar Sabouraud, com ou sem cloranfenicol a 1%, incubados à 25 e

35°C). A colônia isolada foi analisada em sua macro e micromorfologia, caracterizando o gênero *Aspergillus*, diferenciando as espécies *A. fumigatus*, *A. flavus* ou *A. niger* (RAPER & FENNELL, 1977; LACAZ et al., 2002).

4.6.4. Imunodifusão radial dupla

Nas amostras de sangue dos pacientes deste estudo, realizou-se imunodifusão radial dupla para *A. fumigatus*, *A. flavus* e *A. niger* para detecção de anticorpos séricos específicos.

A técnica consiste em uma lâmina coberta com meio fenolizado fundido, em que perfura-se o gel com furadores e gabaritos apropriados (o diâmetro dos orifícios deve ser de 3 mm e a distância entre eles, de 5 mm). Preencheu-se os 4 orifícios laterais com as amostras dos pacientes, orifício superior e inferior com soro controle (Immy®) e o orifício central com o antígeno (Immy®). A lâmina preparada ficou em câmara úmida incubada por 48h à temperatura de 25°C. Com auxílio de negatoscópio, lente de aumento e campo escuro, examinou-se as lâminas para verificar a presença de linha (s) ou banda (s) de precipitação. Após a lavagem, secagem e coloração obteve-se resultado final: reagente foi obtido através de visualização de uma ou mais linhas de precipitação e, não reagente, caracterizado pela ausência desta (MACKENZIE, 1989).

4.7. Análise

A partir da revisão dos prontuários foram avaliados os achados clínicos, condições predisponentes, exames radiológicos, laboratoriais, etiologia da BF, tratamento e evolução.

A análise dos dados e os cálculos estatísticos dos 391 pacientes foram realizados através do software *Statistic Package for the Social Science* – SPSS versão 17 para Windows (SPSS Corp., Chicago, IL). Para as variáveis quantitativas foi utilizada frequência relativa e medidas de posição e dispersão. A análise inferencial das variáveis qualitativas baseou-se na determinação de associação utilizando o teste qui-quadrado de Pearson (χ^2), com um valor de $p < 0,05$ para definir significância.

4.8. Revisão da literatura brasileira da bola fúngica

A revisão da literatura foi baseada em artigos científicos usando a completa biblioteca eletrônica científica online, confrontada com as bases médicas MEDLINE e da biblioteca Virtual em Saúde – Bireme (base de dados: Lilacs, SciELO, COCHRANE) cruzando as palavras: *Aspergillus*, aspergiloma, bola fúngica, colonização intracavitária pulmonar, Brasil, *aspergilloma*, *fungus ball*, *intracavitary colonization pulmonary*, *Brazil*.

5. RESULTADOS

5.1. RESULTADOS DESCRITIVOS

5.1.1. Caracterização geral dos pacientes com bola fúngica

No Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar de Porto Alegre, RS, de 1980 a 2009, foram diagnosticados 391 casos de BF pulmonar aspergilar. Considerando-se como denominador 750 casos de aspergilose nos últimos 29 anos, a prevalência da BF foi de 52 a cada 100 casos de aspergilose. Durante o período estudado, observou-se a existência em média de 13,5 casos por ano de BF pulmonar.

Os critérios diagnósticos para BF pulmonar aspergilar foram preenchidos em todos os casos. A maioria ocorreu no gênero masculino (67,3%; 263/391), a idade média foi de $44,84 \pm 13,49$ (18-79 anos). Os motivos de internação mais frequentes foram hemoptise (68/115; 59,1%), alteração na imagem radiológica (14/115; 12,2%) e dispneia (13/115; 11,3%).

5.1.2. Sintomatologia e manifestação clínica na bola fúngica

Hemoptise foi a manifestação clínica mais frequente, 89% (348/391). Tosse ocorreu em 81,3% (318/391) e expectoração em 78% (305/391), como informa a **TABELA 5**.

TABELA 5: Características clínicas gerais dos 391 pacientes com BF por *Aspergillus* diagnosticados no Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar de Porto Alegre, 1980-2009.

Sinais e Sintomas	Valores, % (n encontrado / n avaliado)
Hemoptise	89 (348/391)
Tosse	81,3 (318/391)
Expectoração	78 (305/391)
Dispneia	32,7 (128/391)
Perda de peso	32,2 (126/391)
Dor torácica	23 (90/391)
Febre	18,2 (71/391)
Anorexia	11 (43/391)
Astenia ou fraqueza	10 (39/391)

Legenda: SD, desvio padrão.

5.1.3. Aspectos da bola fúngica

Determinou-se a caracterização da BF simples em 2,6% (10/391) e na grande totalidade dos casos complexa, 97,4% (381/391). A localização da cavidade com BF, pelo estudo radiográfico, mostrou maior frequência no pulmão esquerdo, a **TABELA 6** demonstra essa avaliação.

De todos os pacientes, 96,2% (376/391) apresentaram uma cavidade contendo uma única BF; 2,8% (11/391) apresentavam duas cavidades cada uma contendo uma BF e, achado

raro neste estudo, foi a ocorrência de três casos cada um com três cavidades, todos contendo uma BF 0,8% (3/391) e um pacientes com uma única cavidade contendo três bolas fúngicas no seu interior. Seis pacientes (1,5%; 6/391) apresentaram BF na cavidade pleural.

TABELA 6: Localização da BF pulmonar pelo exame de imagem; classificação e número de bolas fúngicas dos pacientes da casuística do Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar de Porto Alegre, 1980-2009.

Localização	Valores, % (n encontrado / n avaliado)
Pulmão direito	41,4% (162/391)
Lobo superior	37 (144/391)
Lobo médio	1 (4/391)
Lobo inferior	3,6 (14/391)
Pulmão esquerdo	57% (223/391)
Lobo superior	52,2 (204/391)
Lobo inferior	2,8 (11/391)
Bilateral	2 (8/391)
Classificação da bola fúngica	
Simple	2,6 (10/391)
Complexa	97,4 (381/391)
Número de bolas fúngicas	
Uma	96,2 (376/391)
Duas	2,8 (11/391)
Três	1 (4/391)

5.1.4. Condições associadas e/ou predisponentes

Dentre as condições associadas e/ou predisponentes da BF destaca-se cavidade secundária a TBC (89%; 348/391); DPOC (9,7%; 38/391) e diabetes melito (7,4%; 29/391). Dos 349 pacientes com *A fumigatus*, 13 com *A. flavus* e 28 com *A. niger*, a taxa de diabetes nesses pacientes foi de 4,9% (17/349); 15,4% (2/13) e 32% (9/28), respectivamente.

A oxalose pulmonar apareceu em 6,6% (26/391) dos casos. Daqueles pacientes com BF por *A niger*, 17,9% apresentaram oxalose (5/28), em contrapartida, dos que tinham BF por *A fumigatus* apenas 5,4% (19/349) mostraram esse achado, para $p < 0,043$.

Em 2% dos casos (8/391), os pacientes eram HIV positivos. A **TABELA 7** mostra as outras condições associadas à BF.

De todos os pacientes, 11% (43/391) não apresentaram TB, destes, as seguintes condições associadas e/ou predisponentes estiveram presentes: infecção bacteriana, 37,2% (16/43); DPOC, 20% (9/43); diabetes melito, 18,6% (8/43); neoplasia, 11,6% (5/43); asma, 9,3% (4/43); bolhas de enfisema, 9,3 (4/43); bronquiectasias 6,9% (3/43); granulomatose pulmonar 4,6 (2/43); oxalose pulmonar 4,6% (2/43); insuficiência renal 4,6% (2/43); insuficiência cardíaca, 4,6% (2/43) e histoplasmose 2,3% (1/43). Sete pacientes (1,8%) não apresentaram doença de base.

5.1.5. Co-infecção

Dos 18,2% (71/391) pacientes com febre, 15,5% (11/71) tinham infecção bacteriana associada à BF.

Observamos 0,8% (3/391) dos pacientes com TBC ativa, BAAR positivo no escarro concomitante com *A. fumigatus*, porém nesses casos, não ocorreram coexistência lesional. Da mesma forma, um paciente (0,25%; 1/391) com BF pulmonar por *A. flavus* teve TBC ativa, em lesões distintas. *A. niger* em 1% (4/391) dos casos foi concomitante, entretanto apenas um deles (0,25%; 1/391) apresentou TBC ativa com BAAR positivo e isolamento de *Mycobacterium tuberculosis* no material da cavidade, da mesma lesão.

TABELA 7: Condições associadas e/ou predisponentes à bola fúngica por *Aspergillus* nos pacientes da casuística do Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar de Porto Alegre, 1980-2009.

Características	Valores, % (n encontrado / n avaliado)
Tuberculose	89 (348/391)
Tabagismo	57,6 (57/99)
Alcoolismo	10,2 (40/391)
DPOC	9,7 (38/391)
Diabete melito	7,4 (29/391)
Oxalose pulmonar	6,6 (26/391)
Infecção bacteriana	5,9 (23/391)
Drogas imunossupressoras	5,1 (20/391)
Bronquiectasias	4,1 (16/391)
Asma brônquica	2,8 (11/391)
Bolhas de enfisema	2,3 (9/291)
Aids	2 (8/391)
Neoplasia	1,8 (7/391)
Cirurgia torácica prévia	1,5 (6/391)
Fístula broncopleurar	0,8 (3/391)
Histoplasmose	0,5 (2/391)
Silicose	0,5 (2/391)
Fístula esôfagopleural	0,25 (1/391)
Paracoccidiodomicose	0,25 (1/391)

Legenda: DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; Aids, síndrome da imunodeficiência adquirida.

5.1.6. Caracterização do diagnóstico da bola fúngica

5.1.6.1. Critérios diagnósticos

Considerando os aspectos laboratoriais para o diagnóstico da BF:

A BF foi diagnosticada em 56 casos através, exclusivamente, do critério diagnóstico 1 (exame de imagem associado ao isolamento da espécie de *Aspergillus* em material de cavidade), correspondendo a 14,3% (56/391).

A BF foi diagnosticada em 16 casos através, exclusivamente, do critério diagnóstico 2 (cultivo em outro material respiratório, excluindo material de cavidade, com ou sem exame direto, associado ao exame de imagem compatível), correspondendo a 4,1% (16/391).

A BF foi diagnosticada em 163 casos através, exclusivamente, do critério diagnóstico 3 (imunodifusão radial dupla positiva associada a exame de imagem compatível), correspondendo a 41,7% (163/391).

Em 3 casos (0,77%) houve associação entre critério 1 e 2, ou seja, além do cultivo positivo no material da cavidade, houve o isolamento em outro material respiratório. Em 120 (30,7%) casos houve associação do critério 1 e 3, cultivo no material da cavidade e imunodifusão positivos. Em 27 (6,9%) casos houve associação do critério 2 e 3, cultivo positivo no material respiratório, excluindo material da cavidade, com imunodifusão radial

dupla positiva. Nos 6 (1,5%) pacientes restantes, o diagnóstico da BF se deu através dos critérios 1, 2 e 3.

5.1.6.2. Etiologia da bola fúngica

A principal etiologia da BF detectada tanto pelo cultivo quanto pela IDa foi 89% (348/391) para *A. fumigatus* (TABELA 8).

TABELA 8: Etiologia da BF por *Aspergillus* dos 391 pacientes diagnosticados no Laboartório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar de Porto Alegre, 1980-2009.

Agente	Valores, % (n encontrado / n avaliado)
<i>A. fumigatus</i>	89,3 (349/391)
<i>A. niger</i>	7,1 (28/391)
<i>A. flavus</i>	3,3 (13/391)
<i>A. fumigatus</i> + <i>A. flavus</i> *	0,25 (1/391)

* 1 paciente com *A. fumigatus* isolado de biópsia de pulmão e *A. flavus* da bola fúngica.

5.1.6.3. Exame de imagem

Os achados radiológicos sinalizaram a presença de cavidade com conteúdo, indicando possível BF em 100% dos casos, tanto para a radiografia de tórax (391/391) como para TC (64/64). Em 55,7% (218/391) foi referido espessamento pleural; 8,7% (34/391) de consolidação pulmonar e 3,1% (12/391) apresentavam derrame pleural, segue TABELA 9.

TABELA 9: Achados radiológicos dos pacientes com bola fúngica por *Aspergillus* da casuística do Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar de Porto Alegre, 1980-2009.

Achados	Valores, % (n encontrado / n avaliado)
Radiografia de tórax com bola fúngica	100 (391/391)
Tomografia computadorizada de tórax com bola fúngica	100 (64/64)
Espessamento pleural	55,7 (218/391)
Consolidação pulmonar	8,7 (34/391)
Derrame pleural	3,1 (12/391)
Retrações fibroatelectásicas à direita	34 (133/391)
Retrações fibroatelectásicas à esquerda	30 (116/391)

5.1.6.4. Exame direto e isolamento em cultivo

Todos os pacientes que fizeram cultivo também realizaram o exame direto, totalizando 248 espécimes clínicos, provenientes de 228 pacientes. Destas amostras clínicas, 15,3% (38/248) foram positivas exclusivamente para o exame direto, não havendo isolamento do *Aspergillus*, correspondendo a 35 pacientes. Nesses casos, o diagnóstico da espécie fúngica foi feito através da IDa.

Em 74,2% (184/248) dos espécimes clínicos, foi isolado *A. fumigatus*, sendo um caso identificado como *A. fumigatus* variante albino pelo CDC de Atlanta. Em 5,6% (14/248)

obteve-se *A niger* e 4,4% (11/248) *A. flavus*. Um paciente apresentou infecção mista por *A. fumigatus*, e *A. flavus*, isolados de biópsia de pulmão e conteúdo da BF, respectivamente.

O diagnóstico laboratorial do espécime clínico cirúrgico, proveniente de conteúdo da cavidade, foi realizado pelo cultivo em 85,1% (154/181), e pelo exame direto 99,4% (180/181), que esteve associado ao cultivo e/ou sorologia para *Aspergillus* (**TABELA 10**).

TABELA 10: Diagnóstico micológico por exame direto e cultivo dos espécimes clínicos dos pacientes com BF pulmonar por *Aspergillus*, da casuística do Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar de Porto Alegre, 1980-2009.

Diagnóstico Micológico						
Espécime / técnica	Amostras (n)	Total Positivos (%)	<i>A. fumigatus</i>	<i>A. flavus</i>	<i>A. niger</i>	Total Negativos
Escarro						
Exame direto	30	21 (70)	-	-	-	9
Cultivo		27 (90)	21	3	3	3
Lavado brônquico						
Exame direto	14	11 (78,6)	-	-	-	3
^b Cultivo		12 (86)	9	1	2	2
Biópsia de pulmão						
Exame direto	23	18 (78,3)	-	-	-	5
^c Cultivo		16 ^a (69,6)	14	1	1	7
Bola fúngica						
Exame direto	181	180 ^a (99,4)	-	-	-	1
^b Cultivo		154 ^a (85,1)	140	6	8	27

^a1 paciente com infecção mista, isolado em cultivo de biópsia de pulmão *A. fumigatus* e *A. flavus* de BF; ^bSabouraud acrescido de cloranfenicol incubados a 25^o e 35^oC.

5.1.6.5. Imunodifusão radial dupla

- Dos 349 casos de BF por *A. fumigatus*, 315 apresentavam exame sorológico, em 90,8% (286/315) destes casos a IDa foi diagnóstico.

- Dos 28 casos de BF por *A. niger*, 25 apresentavam exame sorológico, em 92% (23/25) destes casos a IDa foi diagnóstico.

- Dos 13 casos de BF por *A. flavus*, 11 apresentavam exame sorológico, em 91% (10/11) destes casos a IDa foi diagnóstico.

Dos 349, casos de *A. fumigatus*, 10 apresentavam IDa reagente também para *A. niger*, e 5 para *A. flavus*.

5.1.6.6. Exame histopatológico

Foi obtido resultado do exame histopatológico em 45,8% (179/391) dos pacientes, 88,3% (158/179) proveniente de material da BF e 11,8% (21/179) de biópsias de pulmão. Desses, que realizaram biópsia pulmonar, 12 não tinham exame micológico. No restante das biópsias, não obtivemos os dados nos prontuários.

5.1.7. Tratamento

A metade dos casos dessa série fez tratamento cirúrgico para remoção da BF, conforme

TABELA 11.

Os 10 pacientes que apresentaram BF simples, não fizeram ressecção cirúrgica. Em um paciente realizou-se embolização de artéria brônquica, em outro anfotericina B sistêmica e os demais, apenas acompanhamento clínico, sendo que desses, quatro foram a óbito. Aqueles com BF complexa, 13% (50/381) usaram itraconazol; sendo que o óbito ocorreu em 26% (13/50) destes.

TABELA 11: Tratamento realizado nos pacientes com BF pulmonar por *Aspergillus* da casuística do Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar de Porto Alegre, 1980-2009.

Medidas terapêuticas	Valores, % (n encontrado / n avaliado)
Antifúngico	14% (55/391)
Anfotericina B	3,8 (15/391)
Itraconazol	9,2 (36/391)
Anfotericina B e itraconazol	1 (4/391)
Cirurgia	50,1% (196/391)
Segmentectomia	11,5 (45/391)
Lobectomia	14,8 (58/391)
Bilobectomia	2 (8/391)
Pneumonectomia	12 (47/391)
Cavernostomia	7,4 (29/391)
Cavernostomia e embolização de artéria brônquica	2,3 (9/391)
Outros	35,8% (140/391)
Acompanhamento clínico	28,4 (111/391)
Embolização de artéria brônquica	5,1 (20/391)
Lise espontânea	2,3 (9/391)

5.1.8. Evolução

Nos pacientes que a BF foi removida cirurgicamente, 88,3%, (173/196) tiveram desfecho favorável, alta. Obteve-se cura dos pacientes através de lise espontânea em 2% dos casos (8/391). Na **TABELA 12**, consta óbito nos diferentes tipos de tratamentos realizados.

Da totalidade dos casos de óbito (16,6%; 65/391), 32,3% (21/65) foram atribuídos à cirurgia e 13,8% (9/65) a hemoptise. No restante 53,8% (35/65) dos pacientes foi definido como mortalidade global porque o óbito ocorreu um ano ou mais após o diagnóstico.

TABELA 12: Óbito nos pacientes com diferentes tipos de tratamentos, realizados para bola fúngica pulmonar aspergilar da casuística do Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar de Porto Alegre, 1980-2009.

Procedimento terapêutico	Mortalidade, % (n encontrado / n avaliado)
Cirúrgico	11,7 (23/196)
Cavernostomia	27,6 (8/29)
Bilobectomia	25 (2/8)
Pneumonectomia	17 (8/47)
Lobectomia	8,6 (5/58)
Segmentectomia	0 (0/45)
Cavernostomia e embolização de artéria brônquica	0 (0/9)
Antifúngico	27,3 (15/55)
Anfotericina B e itraconazol	50 (2/4)
Anfotericina B	40 (6/15)
Itraconazol	19,4 (7/36)
Outros	22,1 (31/140)
Embolização de artéria brônquica	25 (5/20)
Acompanhamento clínico	22,5 (25/111)
Lise espontânea	11,1 (1/9)

1 paciente fez uso de anfotericina B e itraconazol, e ainda submetido a cavernostomia; 1 paciente fez uso de itraconazol e pneumonectomia; 2 pacientes realizaram embolização de artéria brônquica, um associou o uso de anfotericina B e outro de itraconazol.

5.2. RESULTADOS FOTOGRÁFICOS

Este arquivo fotográfico será comentado no ítem 7 (Discussão).

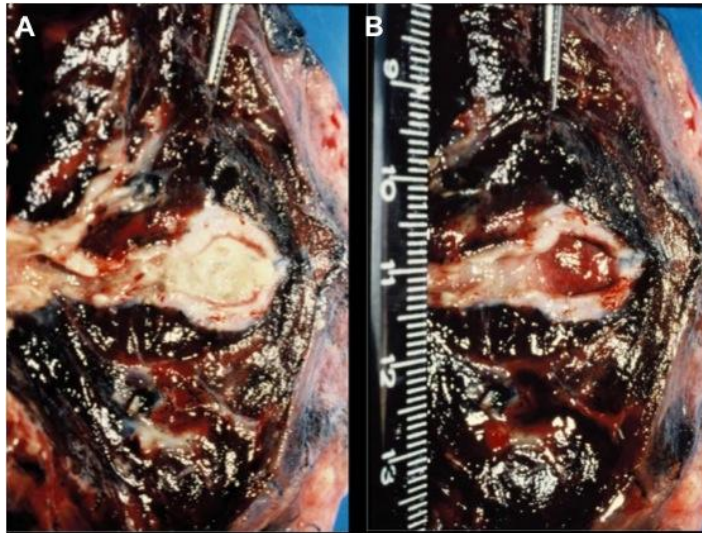


FIGURA 4: Lobo superior do pulmão direito, mostra o fungo dentro do brônquio através do mecanismo valvular. A) Com a bola fúngica. B) Sem a bola fúngica mostrando a protuberância do brônquio, o que possibilitou o mecanismo valvular.

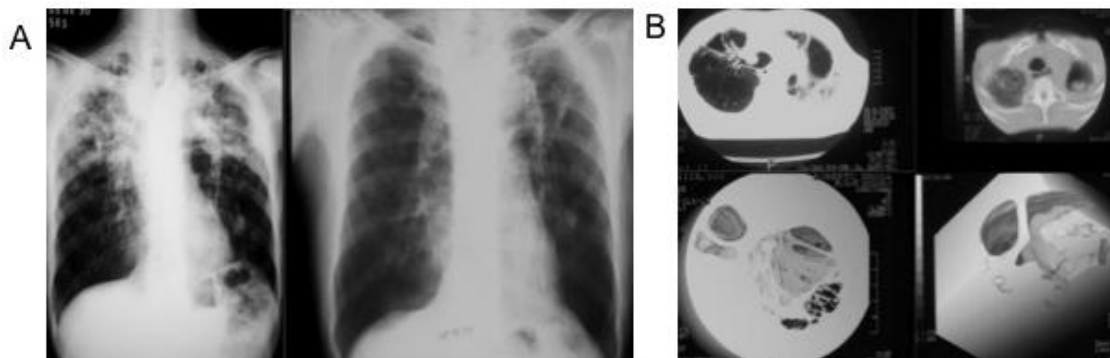


FIGURA 5: A) Radiogramas mostrando a histoplasmose ativa à esquerda e curada à direita. B) Tomografias a esquerda com cavidades vazias e a direita com bola fúngica bilateral. Na parte inferior, a reconstituição computadorizada do estudo tomográfico de uma das cavidades; a esquerda está vazia e a direita preenchida.

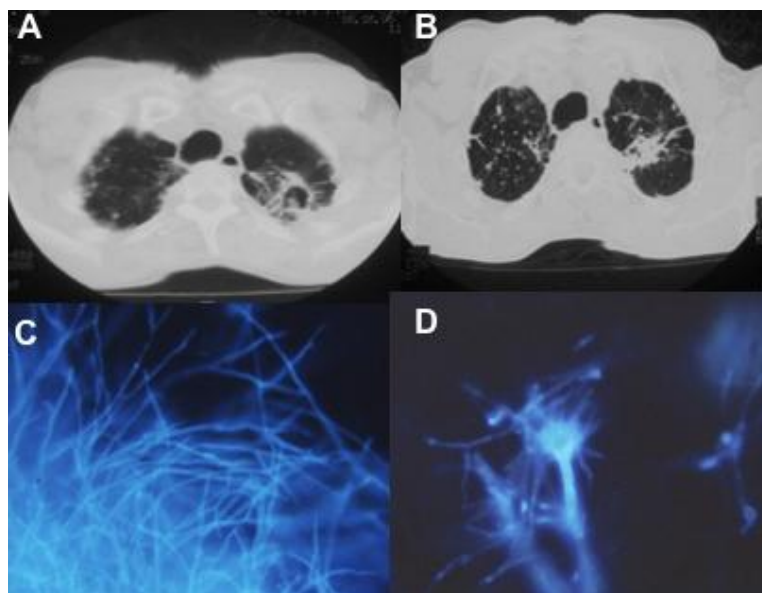


FIGURA 6: Paracoccidioidomicose curada com bola fúngica. A) Cavidade com bola fúngica. B) Cavidade fechada após cura com itraconazol. C) Material obtido por punção pulmonar aspirativa transcutânea, mostrando emaranhados de hifas e conidióforo do grupo *A. fumigatus* (branco de calcofluor, 40x).



FIGURA 7: Cristal de oxalato de cálcio em túbulo renal. Paciente com bola fúngica por *A. niger* e oxalose aguda.

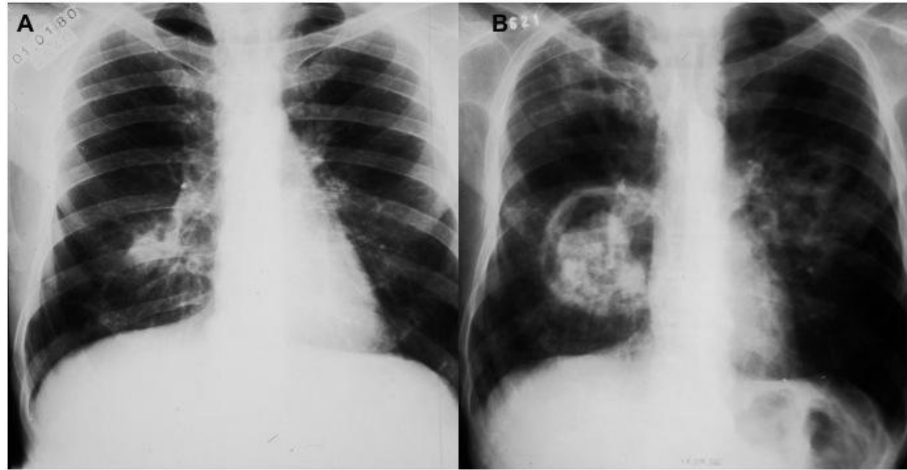


FIGURA 8: Paciente diabético. A) Radiograma mostrando nódulo no pulmão direito. B) O nódulo escava e tem diagnóstico de tuberculose ativa simultaneamente é ocupado por produto patológico. Material colhido por fibrobroncoscopia pelo exame direto e cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* e bola fúngica por *A. niger*.

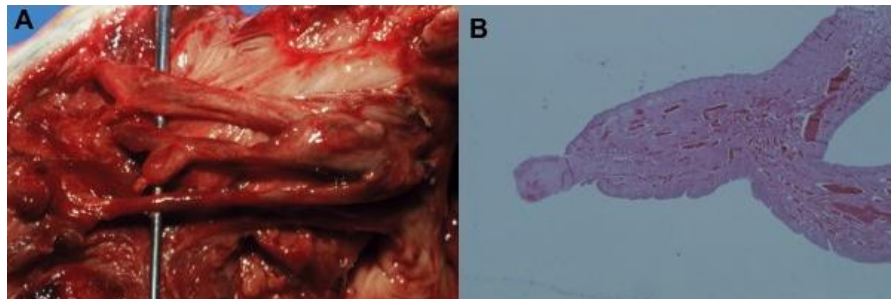


FIGURA 9: A) Interior de grande cavidade no pulmão direito, mostrando pontes broncovasculares sem uma delas, a do meio, mostra um vaso ocluído. B) Corte histológico da ponta desse vaso evidenciando trombo revascularizado.

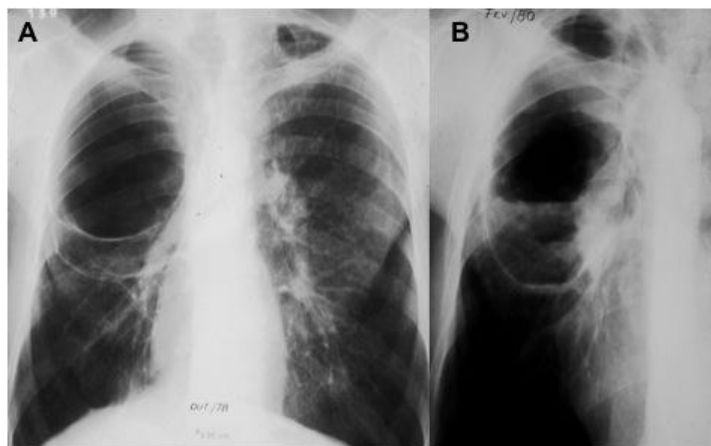


FIGURA 10: Radiogramas pulmonares. A) Lobo superior direito destruído por tuberculose. B) Surgimento de nível hidroaéreo intracavitário, com pequeno espessamento pleural.

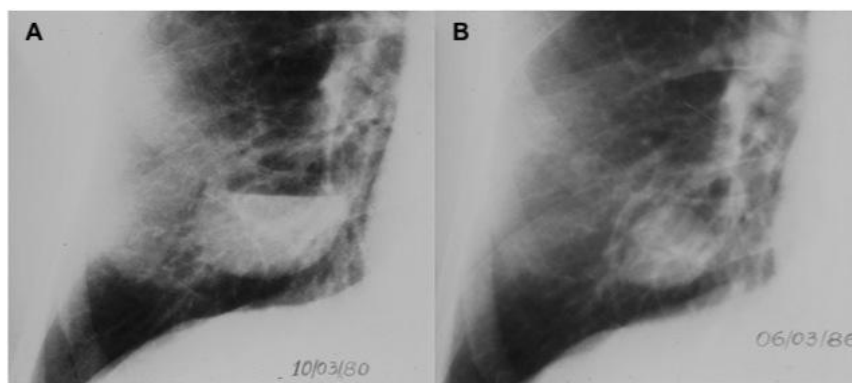


FIGURA 11: Bola fúngica no lobo inferior do pulmão direito. A) Nível líquido intracavitário. B) Bola fúngica simples.

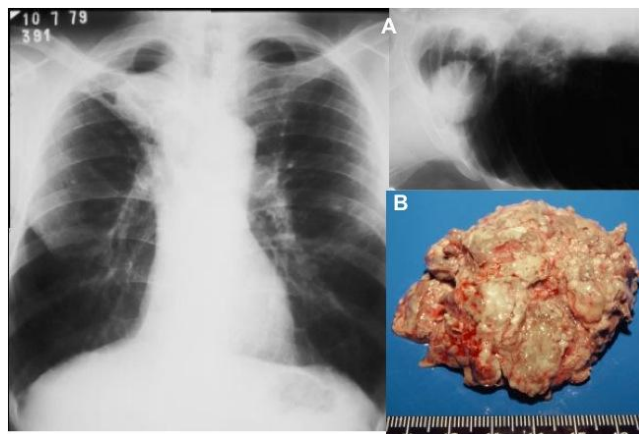


FIGURA 12: A) Radiogramas em diferentes posições mostrando a mobilidade da bola fúngica dentro da cavidade. B) Aspecto macroscópico do conteúdo da cavidade mostrando a bola fúngica.



FIGURA 13: Bola fúngica no lobo superior direito ocupando subtotalmente a cavidade, deixando um menisco aéreo (sinal de Monod).

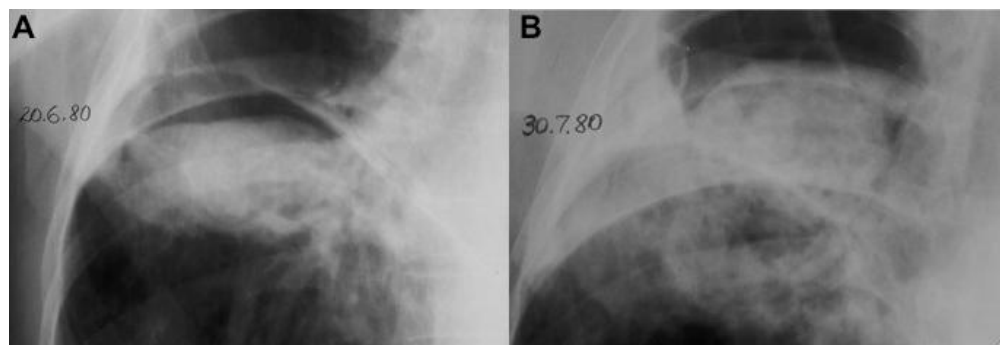


FIGURA 14: Estudo radiológico mostrando o dinamismo (crescimento) da BF no período de aproximadamente um mês.

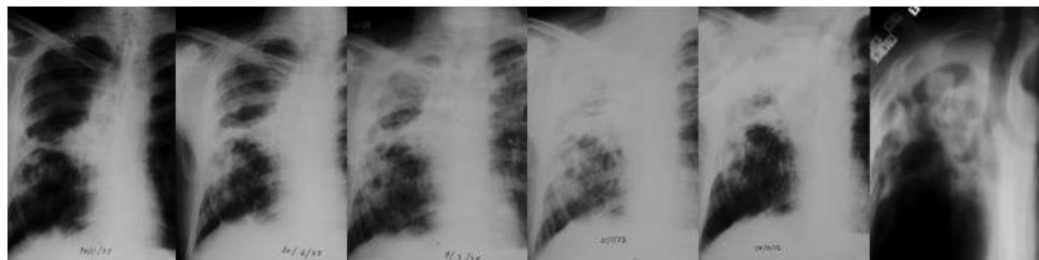


FIGURA 15: Radiograma mostrando cavidade de tuberculose saneada no lobo superior direito evidenciando o contínuo espessamento da parede da cavidade e da pleura. O tomograma detecta a bola fúngica.



FIGURA 16: Peça cirúrgica mostrando três bolas fúngicas numa mesma cavidade pulmonar.

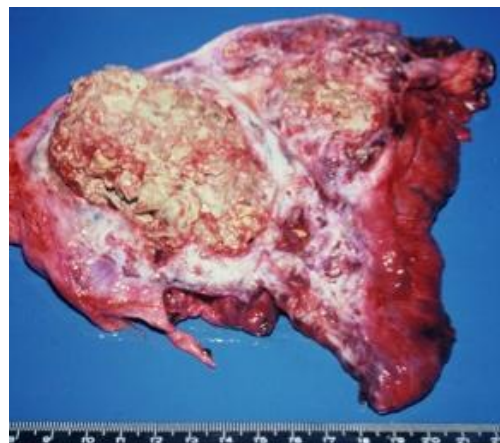


FIGURA 17: Bola fúngica complexa.

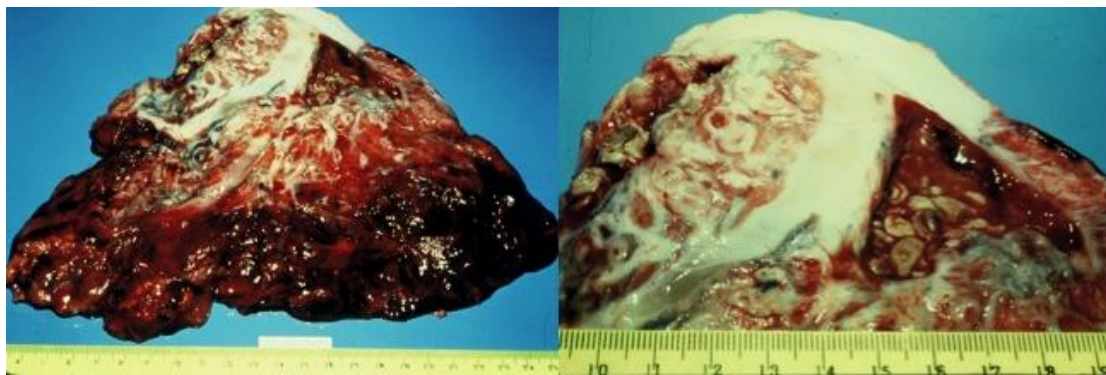


FIGURA 18: Peça cirúrgica correspondente ao paciente da **FIGURA 15**. Observar o grande espessamento pleural, a fibrose, as bronquiectasias e bola fúngica no lobo superior e no segmento superior do lobo inferior, neste envolto por conteúdo sanguinolento.

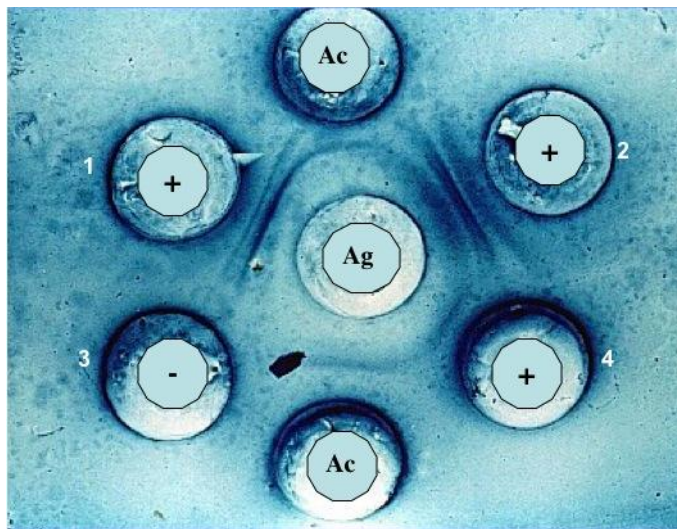


FIGURA 19: Imunodifusão radial dupla para *A. fumigatus*. No orifício central contém antígeno específico, no superior e inferior contém o soro-controle positivo. Nas posições 1, 2 e 4 mostram a presença de linhas de precipitação, reagente, sugerindo bola fúngica. No orifício 3 observa-se ausência desta linha, mostrando soro não reagente.

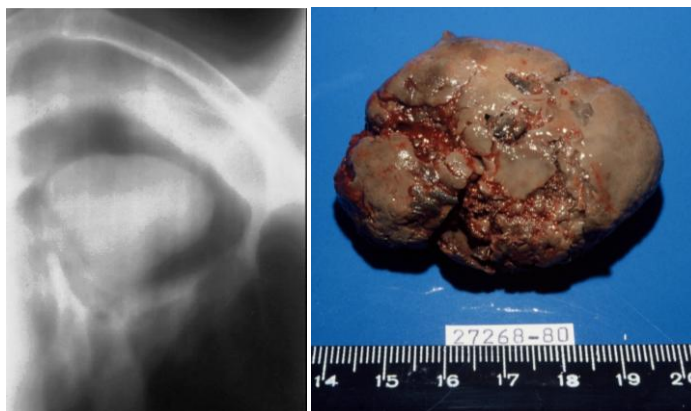


FIGURA 20: Aspecto radiológico e macroscópico da peça cirúrgica de bola fúngica densa, indicando a impossibilidade de isolamento em cultivo (elementos fúngicos inviáveis).

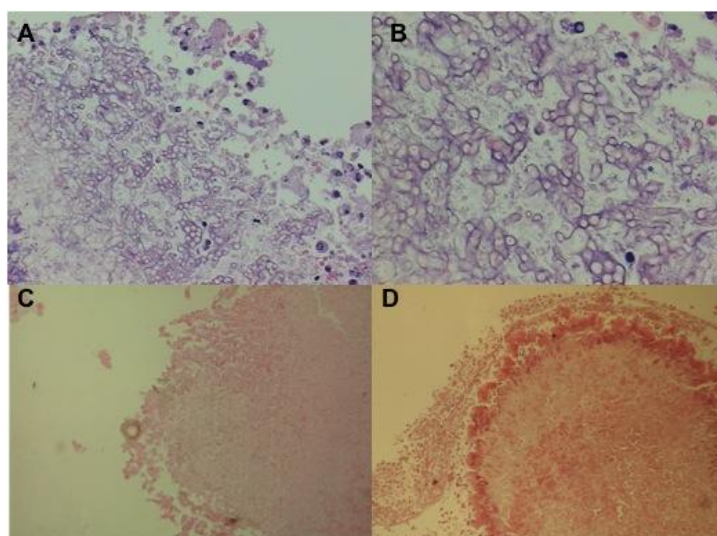


FIGURA 21: Corte histopatológico de bola fúngica. A e B) Aspecto da bola fúngica na coloração de H&E (20x e 40x) com presença de hifas septadas e ramificadas. C) Conidióforo na periferia. (H&E, 10x) D) Aglomerado de hifas circudados pelo fenômeno Splendore-Hoeppli (H&E, 10x).

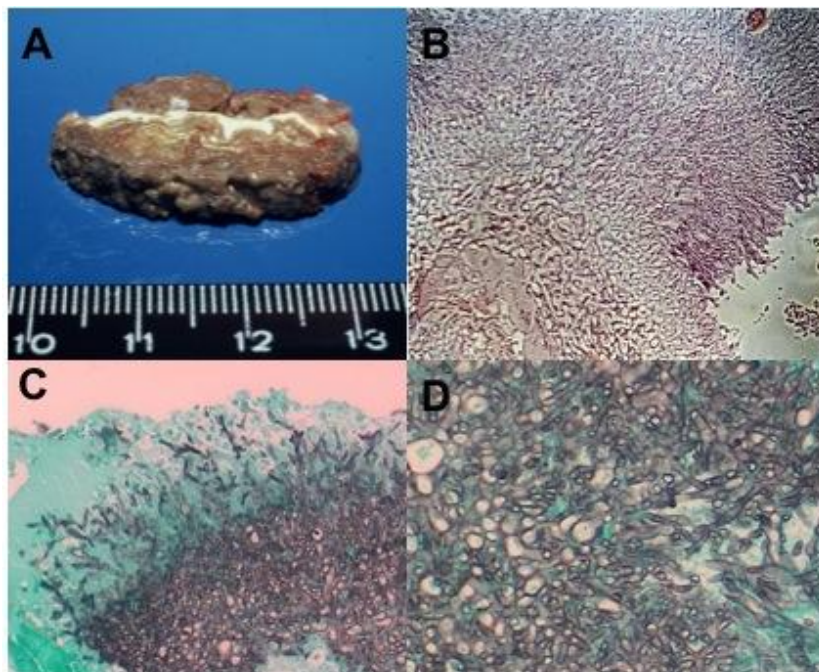


FIGURA 22: A) Aspecto macroscópico de corte de uma bola fúngica. B) Aspecto microscópico da bola fúngica evidenciando crescimento zoniforme (H&E, 10x). C e D) Corte histológico do centro de bola fúngica mostrando simultaneamente hifas viáveis na periferia e distorcidas no centro da bola fúngica (GMS, 20x e 40x).

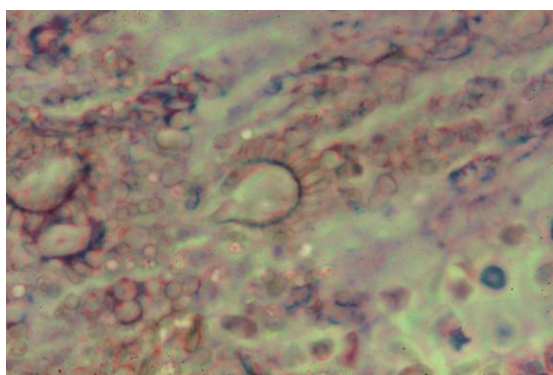


FIGURA 23: Material de bola fúngica em exame micológico direto demonstrando a presença de cabeça aspergilar, correspondendo ao grupo *A. fumigatus* (H&E, 40x).

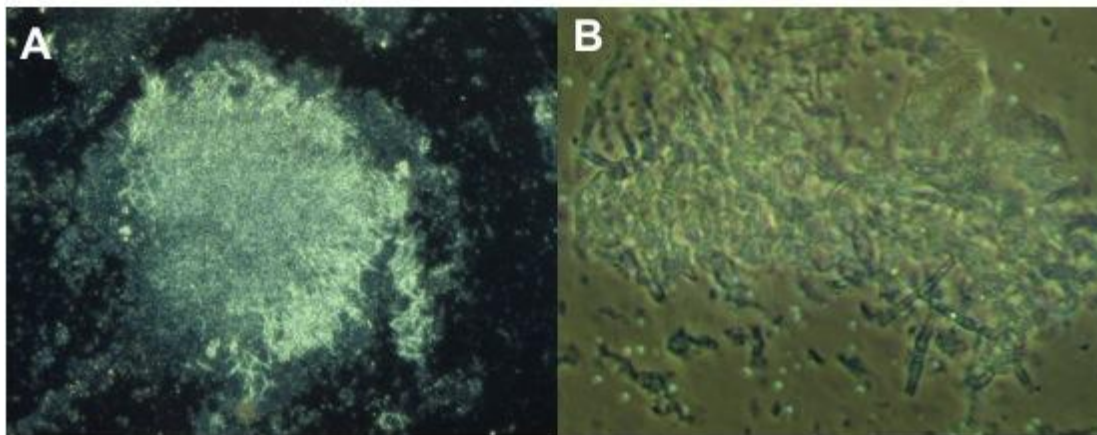


FIGURA 24: Escarro de paciente com bola fúngica por *A. fumigatus*. A) Aspecto macroscópico de fragmentos da bola fúngica. B) Microscopia mostrando simultaneamente hifas viáveis e degeneradas, com aspecto arredondados, caracterizando o crescimento intracavitário (contraste de fase, 10x e 40x, respectivamente).

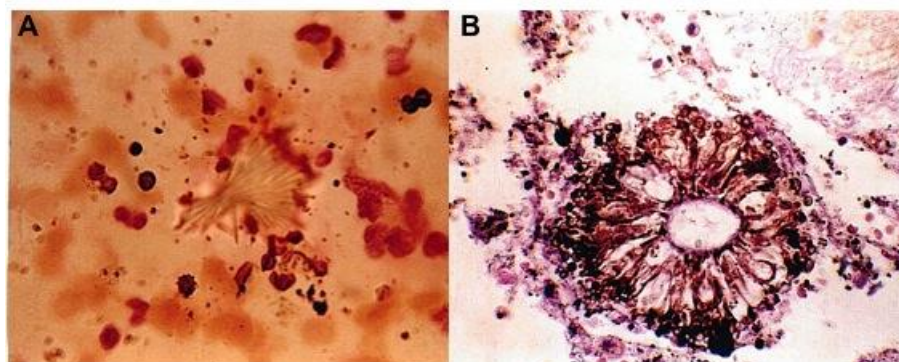


FIGURA 25: Bola fúngica por *A. niger*. A) Cristais de oxalato de cálcio rodeado por conídios rugosos e escuros (H&E, 40x). B) Corte histológico da bola fúngica apresentando conidióforo arredondado biseriado, circundado por conídios escuros característico desta espécie (H&E, 40x).

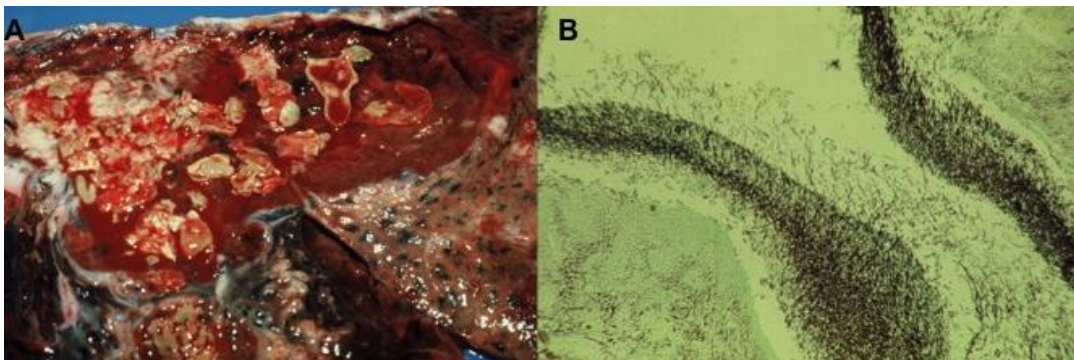


FIGURA 26: Peça cirúrgica correspondente ao paciente da **FIGURA 10**. A) Macroscopia mostrando colonização fúngica em forma de membranas finas de cor amarelada. B) Microscopia em arranjo lameliforme das hifas no interior da cavidade (GMS, 10x).

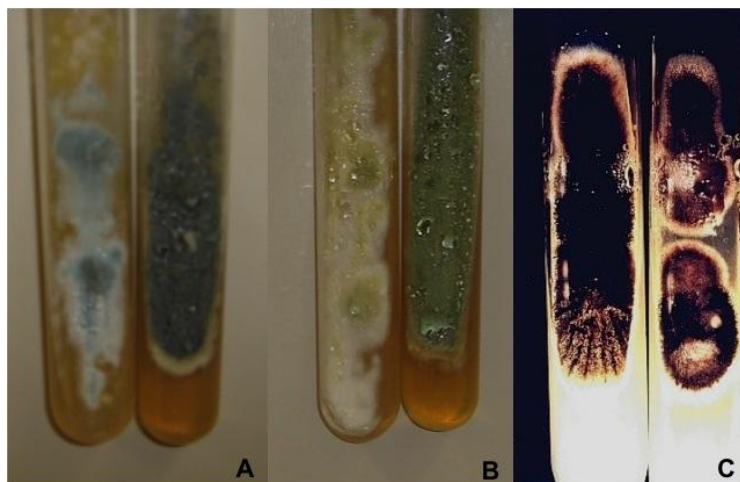


FIGURA 27: Aspecto macroscópico de colônias aspergílares. A) *A. fumigatus* B) *A. flavus* C) *A. niger*.

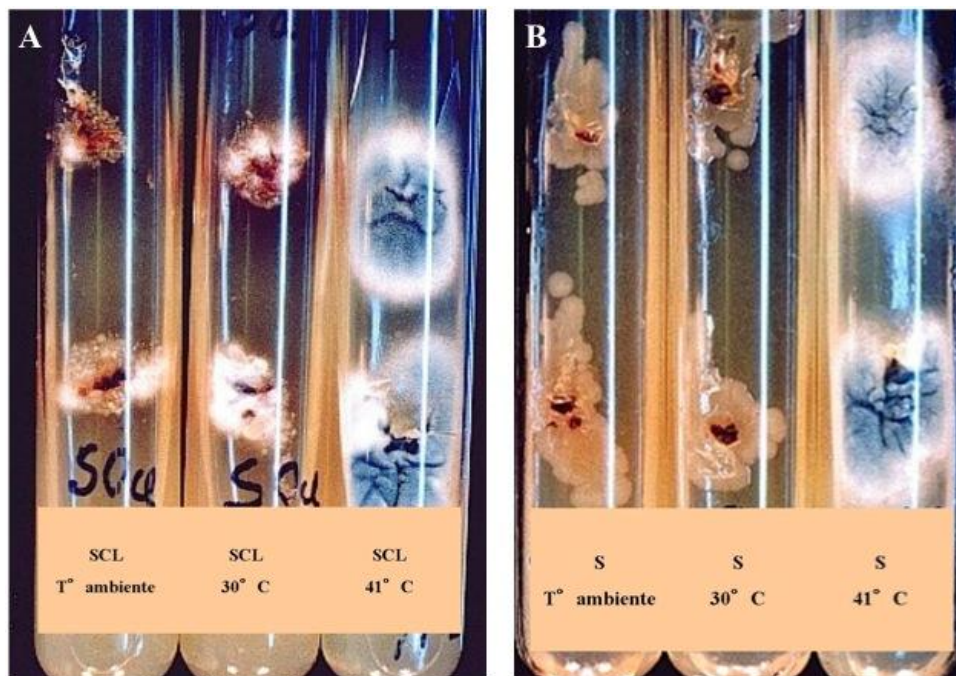


FIGURA 28: Aspecto macroscópico do cultivo, isolamento do *Aspergillus fumigatus* em ágar Sabouraud com (A) e sem (B) cloranfenicol, incubados em temperatura ambiente, 30° e 41°C. Observa-se que a presença de bactérias associada à bola fúngica inibe o crescimento fúngico especialmente nas temperaturas ambiente e 30°C, porém a 41°C só cresce *A. fumigatus* devido a sua termotolerância, mesmo na ausência do antibiótico.



FIGURA 29: Aspecto macroscópico de cultivo (ágar Sabouraud). Variante albino do *Aspergillus fumigatus* isolado de fragmentos de bola fúngica: frente e reverso da colônia. Radiograma correspondente na **FIGURA 13**.

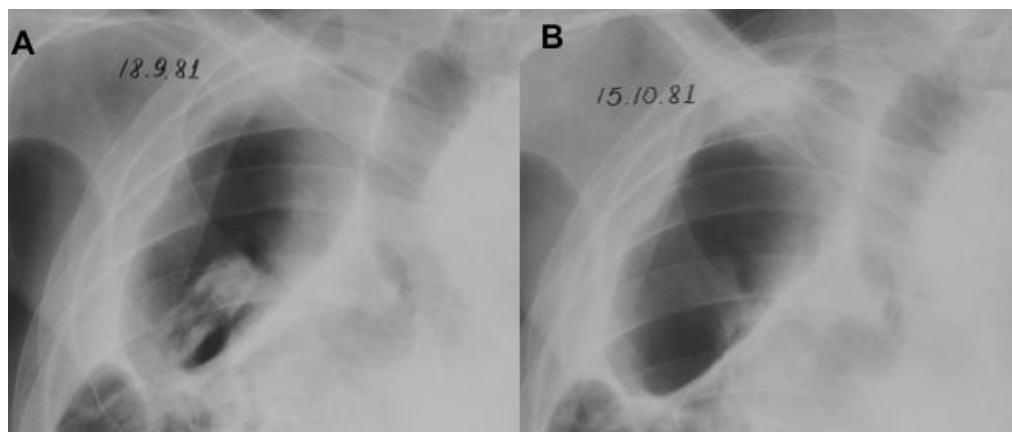


FIGURA 30: Documentação radiológica da lise espontânea da BF. A) cavidade do lobo superior direito com produtos patológicos com densidades de partes moles. B) Em aproximadamente um mês, cavidade esvaziada por lise espontânea da BF.

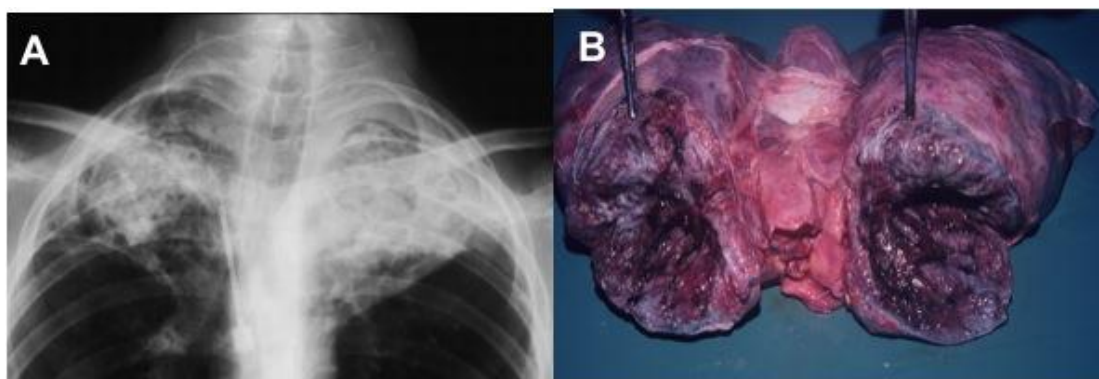


FIGURA 31: Bolas fúngicas, em ambos os lobos superiores dos pulmões. A) Aspecto radiológico, que apresentou lise espontânea por infecção bacteriana secundária, tendo havido liquefação do conteúdo intracavitário e óbito do paciente. B) Material de autópsia mostrando o aspecto do interior das cavidades após a lise das bolas fúngicas.

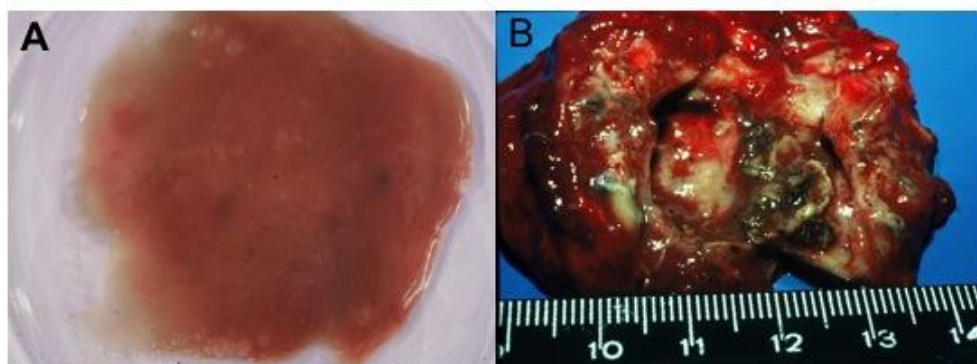


FIGURA 32: Bola fúngica por *A. niger* em paciente diabético. A) Aspecto hemoptóico do escarro que apresenta pontos escuros correspondente aos fragmentos da bola fúngica. B) Peça cirúrgica mostrando fragmentos escuros de bola fúngica intracavitária.

6. DISCUSSÃO

A denominação de BF pulmonar retrata uma colonização fúngica bem sucedida, não cabe nos estágios iniciais, onde existe apenas camada fúngica revestindo a parede da cavidade (THOMAS & GONZALES-ROTHI, 1989) sendo denominada colonização intracavitária pulmonar aspergilar (SEVERO, 1990). A BF pulmonar corresponde ao final do desenvolvimento, quando a parede periférica da cavidade estende-se até a proximidade da pleura (SAWASAKI, 1984), desencadeando uma reação inflamatória granulomatosa, pois os elementos fúngicos comportam-se como corpo estranho. Os mecanismos valvulares nas comunicações broncocavitárias, dificultam a drenagem pela árvore brônquica e explicam os casos de BF em bronquiectasias no lobo superior; em nossa casuística podemos observar na **FIGURA 4**.

A incidência de BF na população em geral não é conhecida, mas estima-se que seja de 0,01- 0,02% afetando mais adultos do gênero masculino (TOMEI & VAN DER WERF, 2001; SOUBANI & CHANDRASEKAR, 2002); dado também confirmado em nosso estudo, universalmente adultos e de predomínio masculino, 66,6%. Tanto os estudos de MacCarthy & Pepsy (1973) 61%; Jewkes et al. (1983) 62% e Solit et al. (1971) 59,4%; quanto os mais recentes, Sagan et al. (2010a) 65%; Park & Jheon (2002) 64%; Babatasi et al. (2000) 75%; são semelhantes neste aspecto.

Em raros casos a BF está localizada no espaço pleural, sendo geralmente subsequente a complicações cirúrgicas ou fístula broncopleural (MASSARD et al., 1992; REGNARD et al., 2000). Em nossa série detectamos seis casos de BF em cavidade pleural, quatro tinham

como fator predisponente empiema tuberculoso, um empiema bacteriano e outro empiema por fístula broncopleural.

A BF em pacientes com HIV difere em vários aspectos daqueles encontrados em indivíduos imunocompetentes. São particularmente suscetíveis à doença pulmonar cavitária, incluindo pneumatoceles secundária a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e tuberculose, bem como pneumonias bacterianas necrosantes (ADDRIZZO-HARRIS et al., 1997; KEATING et al., 1994). Esses pacientes são menos propensos a ter hemoptises importantes, e a ocorrência é em torno de 40%. No entanto, eles têm um risco maior de progressão da BF, incluindo o desenvolvimento de aspergilose pulmonar necrosante crônica (GUAZZELLI et al., 2010, ANEXOII). No presente estudo, o perfil desses pacientes, já está publicado (GUAZZELLI et al., 2009, ANEXO I), ressalta-se a ausência de pneumonia por *P. jirovecii*, presença de hemoptise e TBC no passado.

No Brasil, existem poucos relatos e séries de casos de BF pulmonar por *Aspergillus*, destacam-se Ferreira-da-Cruz et al. (1988); Severo et al. (1990); Severo et al. (1997a); Martinez et al. (2009); Ruiz Júnior et al. (2010). Pelo que demonstramos nesse trabalho e a julgar pelos achados da literatura estrangeira, especialmente o da “British Tuberculosis and Thoracic Association” (1970), levantam duas possibilidades: ou os casos não são diagnosticados ou não são publicados. Faz-se necessário um estudo multicêntrico para um maior entendimento do tema.

6.1. Condições predisponentes e/ou associadas

Cerca de 10 a 15% dos pacientes com doença pulmonar e presença de cavitação desenvolvem BF (ADDRIZZO-HARRIS et al., 1997; LATGÉ, 1999). Muitas doenças pulmonares cavitárias como TBC, sarcoidose, tumor cavitário, fibrose pulmonar bronquiectasias, são complicadas por esta manifestação. Segundo Lee et al. (1993), cerca de 11-17% da forma de tuberculose pulmonar cavitária curada, tem sido descrito como complicação para desenvolver BF.

Em 98,2% deste estudo, foi detectado pneumopatias prévias associadas e/ou predisponentes, achados semelhante a literatura, em que Akbari et al. (2005) encontrou 91,6% e Sagan et al.(2010a) 100%. Observamos na presente casuística que o fator de predisposição mais comum para o desenvolvimento de BF foi a presença de cavidade secundária à TBC curada, 89%. Estes dados são corroborados por vários estudos (DAR et al.,1984; TOMEE & VAN DER WERF, 2000; FRANQUET et al., 2001; BUCKINGHAM & HANSELL, 2003; UNIS et al., 2005). Nas publicações de Regnard et al. (2000), Kawamura et al.(2000), Akbari et al. (2005), Pratap et al. (2007) e Sagan et al.(2010a) a TBC foi doença de base ou predisponente em 69%; 72%; 45%; 84,7% e 60,9% respectivamente, dos pacientes com BF. Achados como diabetes e infecção bacteriana, não foram abordados, bem como em outras publicações (MAcCARTHY & PEPSY, 1973; DAR et al., 1984; BABATASI et al., 2000; BRIK et al., 2008), aparecendo como dados esparsos (SEVERO et al., 1997a; LEE et al., 2004). Muitas vezes, a BF permanece quiescente, podendo existir por anos sem causar sintomas (LATGÉ, 1999; TOMEE & VAN DER WERF, 2000; SOUBANI &

CHANDRASEKAR, 2002), portanto a média de idade para o diagnóstico, tanto em nosso trabalho quanto na literatura, geralmente é feito na quarta ou quinta década de vida. (LATGÉ, 1999; DENNING, 2001). O intervalo entre o diagnóstico de TBC pulmonar e o desenvolvimento desta manifestação pode variar de 1 a 30 anos (SHARMA & CHWOGULE, 1998).

Desde os anos setenta, o sucesso da quimioterapia antituberculosa tornou possível a sobrevivência de muitos pacientes com cavidades pulmonares saneadas (BRITISH, 1970), e a eficácia dos programas de combate a TBC é responsável pela presença crescente de BF (RZEPECKI, et al., 1968; VOISIN & BIGUET, 1970). Podemos observar que a taxa de incidência de diagnóstico da TBC no Brasil e Rio Grande do Sul em 2009 foi de 37,41 e 46,14 casos por 100 mil habitantes, respectivamente (Sinan/SVS/MS); reforçando a causa maior de BF em pacientes com pneumopatia tuberculosa curada. De acordo com o estudo de “British Tuberculosis and Thoracic Association” (1970), 544 pacientes avaliados com baciloscopia negativa no escarro, por pelo menos um ano, e com presença de cavidade secundária a TBC, 11% tinham evidências radiológicas de BF e imunodifusão radial dupla (IDa) para *Aspergillus* reagente e, 4% tinham somente IDa reagente (BRITISH, 1970; GLIMP & BAYER, 1983; SOUBANI & CHANDRASEKAR, 2002). Numa segunda avaliação, mudou para 17 e 3%, respectivamente. A incidência máxima de colonização aspergilar ocorreu nos pacientes com cavidades saneadas de 7-11 anos (BRITISH, 1970; GLIMP & BAYER, 1983; SOUBANI & CHANDRASEKAR, 2002).

Numa revisão de 113 casos de BF, Rzepecki et al. (1968), encontraram uma incidência de 72% de TBC pulmonar escavada como doença predisponente. Na maioria

destes pacientes houve uma história de mais de cinco anos de sintomas, e em mais de trinta deles se prolongaram por 10, 15 e 20 anos. Devido à confusão dos sintomas da BF com os da TBC, houve um prolongamento desnecessário ou errôneo da quimioterapia antituberculose (UNIS et al., 2005). Minárik et al. (1970), relataram uma incidência de 18% de BF em pacientes com TBC pulmonar escavada curada e na maioria destes pacientes a colonização desenvolveu-se nos três primeiros anos de negatificação da baciloscopia.

Conforme a literatura, a BF pode também desenvolver em cavidade cistóide ou necrótica causada por outra infecção fúngica (SALFELDER et al., 1973) como histoplasmose (SCHWARZ et al., 1961; KILMAN et al., 1969; ASLAM et al., 1971; SEVERO et al., 1997c), coccidioidomicose (DRUTZ & CATANZARO, 1978), criptococose (ROSENHEIN & SCHWARZ, 1975), blastomicose (SAROSI et al., 1971), paracoccidioidomicose (SEVERO et al., 1997b) ou mesmo em cavidade resultante de aspergilose invasiva (BURKE & COLTMAN, 1971; KLEIN & GAMSU, 1980), em aspergilose pulmonar necrosante crônica (BINDER et al., 1982; SUGINO et al., 2008) bem como bronquectasias resultantes de aspergilose alérgica (ISRAEL et al., 1980). Pode estar associado a outras condições como sarcoidose (LIBSHITZ et al., 1974; BREUER et al., 1982; ISRAEL et al., 1982; PANJABI et al., 2009; HEDE et al., 2009) principalmente em países com baixa prevalência de TBC pulmonar, abscesso pulmonar (VILLAR et al., 1962), bronquiectasias (ROSEN et al., 1969), bolhas de enfisema (LÉOPHONTE et al., 1974), cisto brônquico esvaziado (KILMAN et al., 1969), espondilite anquilosante (ROSENOW et al., 1977), cisto hidático roto (LÉOPHONTE et al., 1974; VASQUEZ et al., 2008; MANZOOR et al., 2008), carcinoma brônquico escavado (MARCELIS et al., 1981) e infarto pulmonar escavado (BUCHANAN & LAMB, 1982; DAR et al., 1984).

Dessas outras condições, no presente estudo, tivemos casos de pacientes com histoplasmoze (**FIGURA 5**) e outro com paracoccidiodomicose (**FIGURA 6**) que desenvolveram BF por *A. fumigatus*. Bando et al. (1999), Itano et al. (2005), Saleh et al. (2008), descrevem casos de carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma, coexistindo com BF pulmonar por *A. fumigatus*; em sete casos do nosso estudo, essa condição esteve presente. Destacamos também três pacientes que tinham associado aspergilose pulmonar necrosante crônica um deles em uso de corticoterapia; quatro pacientes que manifestaram aspergilose broncopulmonar alérgica, um com bronquiectasias, outro em uso de corticoterapia; e um que apresentou aspergilose invasiva, tinha granulomatose e enfisema pulmonar, corroborando com achados de Israel et al. (1980); Sugino et al. (2008); Klein & Gamsu (1980).

6.2. Etiologia da bola fúngica

Aspergillus, principalmente a espécie *A. fumigatus* são em grande parte o agente etiológico da BF, corresponde à maioria dos achados clínicos, mais de 90% dos casos de aspergilose (LATGÉ, 1999; DENNING, 2001; WALSH et al., 2008; GUAZZELLI et al., 2010), fato este que explica a extensa literatura sobre essa espécie. Outros fungos podem causar esta manifestação clínica, como membros do gênero *Pseudallescheria* e/ou *Scedosporium* (SEVERO et al., 1982; SAWADA et al., 1998; GARCÍA et al., 2003; TINTELNOT et al., 2008), *Cladosporium cladosporioides* (KWONG-CHUNG et al., 1975), *Cephalosporium* spp. (BUTZ et al., 1985), *Chrysosporium zonatum* (HAYASHI et al., 2002),

Penicillium spp. (BARDANA, 1980), *Penicillium decumbens* (YOSHIDA et al., 1992), *Schizophyllum commune* (SIGLER et al., 1995), *Paecilomyces* spp (GUTIÉRREZ et al., 2005), *Coccidioides immitis* (OSAKI et al., 2005; MORINO et al., 2006) e por actinomicetos (SEVERO et al.1987, HARTMMAN & KELLER, 2000; KITASATO, et al., 2010).

Neste estudo, *A. fumigatus* foi caracterizado como o principal agente etiológico da bola fúngica aspergilar, 89,3%; seguido em menor proporção por *A. niger*, 7,1% e *A. flavus*, 3,3%. Foi encontrado na totalidade dos estudos frequência semelhantes de *A. fumigatus*. Em contrapartida BF por *A. flavus* é um achado raro na literatura. Guleria et al. (1993) relata um caso em que o paciente apresentou hemoptise, porém não apresentava fatores predisponentes para BF, o diagnóstico da espécie de *A. flavus* foi confirmado por teste sorológico para detecção de anticorpos específicos, cultivo e imagem radiográfica com presença de sinal de ar crescente. Da mesma forma, Pasqualotto & Denning (2008) relatam um caso de *A. flavus* que foi também detectado por teste sorológico e cultivo do espécime cirúrgico. Baradkar et al. (2009) apresentaram um caso com esse mesmo agente onde foi isolado de biópsia pulmonar, escarro e a TC mostrou enfisema e lesão em brônquio. *Aspergillus niger* é também achado raro, há poucas publicações relativas a BF pulmonar, um caso foi descrito por Kurrein et al. (1975), 23 casos por Severo et al. (1997a); um caso por Nakagawa et al. (1998), Vaideeswar & Sakhdeo (2009) e Gupta et al. (2010) apenas informa a presença desse agente no estudo.

6.2.1. Relação parasita-hospedeiro

Quando *Aspergillus* ultrapassa a fagocitose, quer seja por imunossupressão, defeito funcional ou anatômico, o trato respiratório é mais acometido, já que a via inalatória é a principal porta de entrada do microrganismo (BRODERICK et al.,1996).

Muitas espécies de fungos produzem pigmentos como a melanina, componente da parede de conídios, que os protegem. Na ausência deste, pode se gerar mutantes albinos, menos virulentos (PIHET et al.,2009). Segundo Tsai et al. (1998) o gene *alb1*, necessário para pigmentação dos conídios, é um determinante importante para a virulência *in vivo* do *A. fumigatus*, desempenhando um papel na modulação da morfologia dos conídios.

Aspergillus niger, fungo acidofílico, produz ácido oxálico como subproduto da fermentação e combina-se com íons cálcio em pH ácido, para formar cristais de oxalato de cálcio, insolúveis, que são depositados principalmente nos pulmões onde os cristais tendem a potencializar a capacidade destrutiva do fungo (PABUÇÇUOĞLU, 2005; VAIDEESWAR & SAKHDEO, 2009). Segundo o estudo de Farley et al. (1985) essa contribuição é evidenciada *in vivo* pela deposição desses cristais no rim e nos tecidos necróticos. Em casos raros há hiperoxalúria e deposição nos túbulos renais (**FIGURA 7**), podendo levar a morte (ROEHRL et al., 2008). A suscetibilidade aumentada dos diabéticos às infecções fúngicas, é devido ao caráter acidofílico de alguns fungos, como *A. niger*, justificando a alta proporção de pacientes com aspergilose e diabetes (SEVERO et al., 1997a). Neste estudo, a avaliação estatística da proporção de pacientes diabéticos mostrou que *A. fumigatus* foi isolado em

4,9% dos pacientes com diabetes e *A. niger* em 32% dos pacientes. Pela relação de Odds Ratio (OR), observou-se que o paciente com diabetes que desenvolve BF por *Aspergillus*, tem nove vezes maior chance de ser a espécie *A. niger* do que a espécie *A. fumigatus* (OR: 8,7; $p < 0,0001$). Além disso, a associação entre BF por *A. niger* e oxalose em pacientes com diabetes é significativamente maior que BF por *A. niger* e oxalose nos pacientes sem diabetes ($p > 0,02$). Esta associação pode ser explicada pela presença de fator condicionante do hospedeiro, o pH ácido (SEVERO et al., 1997a). No estudo de Nime & Hutchins (1973), o *A. niger* levou a uma oxalose aguda fatal; Metzger et al. (1984), mostrou que o *A. niger* foi isolado de líquido pleural (pH: 5,9) e que continha cristais de oxalato de cálcio. Portanto esse fator condicionante pode ser local, já que a grande maioria dos pacientes apresenta uma doença pulmonar significativa previamente à infecção aspergilar (FARLEY et al., 1985). O fator local, necrose tecidual, pode estar associado ao sistêmico, diabetes, como no caso de Reyes & Rippon (1984), em que dois fungos com caráter acidofílicos estavam associados, *A. niger* e *Rizomucor* spp.

Outro aspecto interessante é a coexistência de BF e cavidade tuberculosa ativa, um raro achado (UNIS et al., 2005). No que se refere ao *A. fumigatus*, o antagonismo ao *Micobacterium tuberculosis* tem fundamento metabólico, produz substâncias inibidoras do crescimento micobacteriano como fumigalina, fumigotoxina e gliotoxina. Foi demonstrado experimentalmente em 1912 por Vaodrener, através de caldo de cultivo de *A. fumigatus* que o mesmo digeriu o bacilo da TBC (EICHNER & MÜLLBACHER, 1984). Em nossa série observamos 3 (0,8%) casos com BAAR positivo no escarro e *A. fumigatus* no conteúdo da cavidade, não havendo a coexistência lesional; semelhante ao estudo de Mastrolorenzo et al. (1979), que isolaram de um caso micobactéria do escarro e *A. fumigatus* da peça cirúrgica,

contudo o paciente apresentava múltiplas cavidades. Kilman et al. (1969), apresentou semelhante estudo, de quatro casos, sendo um com TBC ativa em locais diferentes. Entretanto, não deve ser generalizado para outras espécies fúngicas desse gênero sem prévia confirmação (SEVERO et al., 1982; UNIS et al., 2005), nem mesmo dentro do gênero *Aspergillus*; como vimos em um caso o isolamento de *A. niger* e *Mycobacterium tuberculosis* no conteúdo da mesma cavidade de um paciente diabético (**FIGURA 8**). Para negar o antagonismo entre o fungo e a micobactéria é necessário que ambos estejam presentes e viáveis, coexistindo no mesmo local anatômico da lesão (UNIS et al., 2005).

6.3. Manifestações clínicas

Hemoptise pode ser proveniente de infecções, neoplasias, doenças cardiovasculares e autoimunes, traumas entre outras. Decorrentes de infecções destacam-se bronquite crônica, bronquiectasias, micobacterioses, pneumonia necrosante, abscesso pulmonar, fibrose cística e micoses; BF em especial (KAPUR & LOUIE, 2010). Essa manifestação clínica é unanimidade em todas as publicações relacionada a BF (SHARMA & CHWOGULE, 1998; STEVENS et al., 2000; DENNING, 2001; CAIDI et al., 2006; SAGAN et al., 2010a). O índice de hemoptise em estudos de Akbari et al. (2005), Brik et al. (2008), Sagan et al. (2010b), Ruiz Júnior et al. (2010) e Kilman et al. (1969) foi de 93%, 88%, 62%, 86% e 50%, respectivamente; similar ao presente estudo, 89%.

Pode ocorrer a persistência da hemoptise em muitos pacientes que trataram com antifúngicos, desaparecendo somente depois da ressecção. Kilman et al. (1969), Solit et al.

(1971) e Massard et al. (1992) recomendam ressecção profilática do conteúdo fúngico da cavidade para evitar risco de hemorragia ou invasão por outro fungo oportunista. Geralmente o sangue da hemoptise, provém de ulcerações na camada epitelial que reveste internamente a cavidade, onde existe formação de tecido de granulação ricamente vascularizado. Raramente procede de um vaso maior, eventualmente existente nas traves fibrosas intracavitárias, que sangra (PRATAP et al., 2007), neste trabalho ocorreu em um caso, conforme **FIGURA 9**.

Os locais que ocorrem o sangramento são conhecidos, porém o mecanismo ainda é obscuro (DENNING, 2001). Para alguns é traumático, decorrente da fricção mecânica e crescimento intracavitário devido ao movimento da BF (AWE et al., 1984; TOMEE & VAN DER WERF, 2001; SOUBANI & CHANDRASEKAR, 2002; JUDSON 2004; ZMEILI & SOUBANI, 2007), para outros é enzimático, dependendo dos metabólitos do *Aspergillus* através da ação de enzimas proteolíticas (tripsina) e endotoxinas hemolíticas funcionando como substâncias fibrinolíticas (TOMEE & VAN DER WERF, 2001; SOUBANI & CHANDRASEKAR, 2002; JUDSON 2004; ZMEILI & SOUBANI, 2007). Existe também, a idéia imunogênica onde o sangramento seria devido a uma reação de hipersensibilidade tipo III, decorrente da ligação antígeno-anticorpo na parede da cavidade (DAVIES & SOMNER, 1972; PRATAP et al., 2006); as dosagens de anticorpos, resposta a corticoterapia (ASSEM & TURNER-WARWICK, 1976) e os achados histopatológicos (VAN ADRICHEM et al., 1971), apoiam esta hipótese.

A abundância do sangramento é decorrência do contato do fungo com a parede da cavidade, desencadeando intensa reação inflamatória granulomatosa com neoformação vascular, (DENNING, 1989; KOH, et al., 2006). Acrescentando a isso, a parede da cavidade

pode receber um suplemento sanguíneo sistêmico das artérias axilar, subclávia e da aderência pleural (artéria mamária interna, troncos tirocervical e costocervical, artéria mamária externa) (RÉMY et al., 1977). A principal preocupação é o risco de hemorragia grave (>500ml/24h) que pode causar a morte, isso ocorrendo em cerca de 10% dos pacientes (BODEY & VARTIVARIAN, 1989). Uma revisão da literatura avaliou 149 pacientes com BF apresentando hemorragia recorrente sem tratamento cirúrgico e mostrou que 10% deles morreram de sangramento (HARGIS et al., 1980); risco para sangramento maciço pode ser mais do que um aviso aos pacientes com coexistência de tuberculose e/ou BF. Hemoptise é recorrente em 50 a 80% dos casos (BODEY & VARTIVARIAN, 1989); acredita-se que a causa seja devido a ulceração do epitélio da cavidade (SEVERO et al., 1990), erosão da artéria brônquica (SHARMA & CHWOGULE, 1998). É causa de óbito em torno de 26% dos pacientes com BF (DENNING, 2006). A taxa de mortalidade nesses casos varia de 2 a 14% (GARVEY et al., 1977; GLIMP & BAYER, 1983; JUDSON, 2004; BARNES & WARR, 2006; SHIRAISHI et al., 2006; ZMEILI & SOUBANI, 2007). Em nossa casuística a taxa de pacientes com óbito atribuído a hemoptise, correspondeu a 13,8%. A remoção da BF num estágio inicial ou na doença cavitária residual contribui para diminuir a alta taxa de mortalidade da primeira ocorrência de hemoptise neste grupo de pacientes (KAPUR & LOUIE, 2010).

Outros sintomas que observamos nos pacientes com BF, que não são específicos, por estarem presentes em outras pneumopatias são: tosse, expectoração, perda de peso, astenia, dor torácica e dispneia; dados semelhantes a outros estudos (DAR et al., 1984; BABATASI et al., 2000; SOUBANI & CHANDRASEKAR, 2002; PARK & JHEON, 2002; PIÉRARD et al., 2004). Febre geralmente está associada à infecção bacteriana, neste trabalho foi

constatado em 18%, semelhante ao estudo de MacCarthy & Pepsy (1973), Babatasi et al.(2000) 7% e Ruiz Júnior et al. (2010) 14%. Kawamura et al. (2000), encontrou tosse, em 20%; hemoptise, 7% febre 7% e fadiga em 2%; sendo a maioria assintomáticos, diferente deste estudo.

6.4. Avaliação diagnóstica

O diagnóstico e a conduta de uma infecção fúngica estão baseados na combinação entre a investigação clínica e laboratorial, dependendo do tipo, da causa e envolvimento da infecção em cada paciente. Muitas vezes, é realizada avaliação clínica e radiológica, sem análise de espécimes clínicos do trato respiratório bem como, biópsia do conteúdo da cavidade. Infelizmente, em nosso meio é comum o espécime, proveniente de biópsia pulmonar, ser somente analisado pelo patologista para avaliar outras condições infecciosas, como carcinoma e micobacteriose, dificultando a completa caracterização etiológica do conteúdo da cavidade.

No caso da BF pulmonar por *Aspergillus*, o diagnóstico, inclui a demonstração do fungo no tecido por microscopia direta, isolamento e identificação através do cultivo, detecção da resposta humoral específica para o fungo e achados radiológicos característicos.

6.4.1. Estudo radiológico

Bola fúngica pode manifestar-se quer como um achado radiológico incidental ou devido a hemoptise, que pode ser maciça ou recorrente e fatal, que é relatada e complica em 50 a 80% dos casos (PRATAP et al., 2007).

A apresentação clínica dessa manifestação, está relacionada com o aspecto radiológico; pacientes com BF simples, são muitas vezes assintomáticos no plano respiratório sem defeito nutricional e funcional. Em contraste, o paciente com BF complexa apresenta mal estado geral ou déficit nutricional. São geralmente sintomáticos, principalmente com hemoptise, seguido de broncorréia. A função pulmonar é afetada pela deficiência conjunta (MASSARD, 2005).

A BF frequentemente tem chamado a atenção como achado incidente na rotina de radiografia de tórax ou durante avaliação de hemoptise (LEE et al., 1998; TOMEE & VAN DER WERF, 2001; SOUBANI & CHANDRASEKAR, 2002; BUCKINGHAM & HANSELL, 2003). Em nossos casos, a ocorrência foi de 12,2% (14/115).

O diagnóstico radiológico da BF, como regra, demonstra lesão nos lobos superiores, já que a grande maioria dos casos está em cavidades secundárias à tuberculose (**FIGURA 10**). Entretanto, outros locais do pulmão podem ser acometidos, com observado na **FIGURA 11**.

A imagem radiológica indica uma massa móvel intracavitária (**FIGURA 12**) com ar crescente na periferia - sinal do menisco aéreo (sinal de Monod) em torno da macrocolônia fúngica, como pode ser observado na **FIGURA 13** (PESLE & MONOD, 1954; REEDER, 1974; BRODERICK et al., 1996; SHARMA & CHWOGULE, 1998; STEVENS et al., 2000; GRECH, 2010). O sinal do menisco está relacionado com BF em resíduo de tuberculose. Entretanto outras causas tanto para o conteúdo como para cavidade pulmonar, devem ser levadas em conta (SEVERO et al., 1990), embora menos frequente, pode ser devido à tuberculose escavada, granuloma micótico ou tuberculose, coágulo intracavitário, neoplasia, cisto pulmonar, cisto hidático, abscesso com pus dessecado ou colonização bacteriana.

Regnard et al. (2000), relatou que dos 89 pacientes com BF pulmonar, 16 tinham o diagnóstico preoperatório apenas pelo exame radiológico, levando em consideração as características de BF como a presença de sinal de ar crescente. Na presente casuística, em 100% dos pacientes a avaliação de imagem revelou características de BF. À radiografia de tórax e/ou TC associado a detecção de anticorpos foi determinado como BF pulmonar em 41,7% (163/391), enquanto Regnard et al. (2000), encontrou 66,6% (56/84). Segundo Walsh et al. (2008), a presença de uma ou mais cavidades pelos achados radiográficos e detecção de anticorpos de *Aspergillus* caracterizam BF pulmonar.

Quando a comunicação brônquica está ocluída, a colonização fúngica, que ocupa toda a cavidade, apresenta o aspecto radiológico de uma tumoração (REZEPECKI et al., 1978). Nesse caso o diagnóstico é difícil, pois o paciente é assintomático, a IDa é não-reagente e o paciente é submetido a cirurgia para ressecar a tumefação que pode ser

neoplasia (REZEPECKI, 1978); ou o anatomopatológico é que revelará a BF. O aspecto do material intracavitário pastoso sugere que o fungo esteja morto. Nesta situação, escarro, obviamente não evidencia o agente da colonização, embora o fungo seja isolado com facilidade do material cirúrgico (REZEPECKI et al., 1978). Uma possibilidade para o diagnóstico desses pacientes é a biópsia pulmonar aspirativa transcutânea (CASTELLINO et al., 1970; SEVERO et al.1990).

A tomografia computadorizada de tórax tem a vantagem de detectar a presença da massa numa cavidade preexistente antes da BF ser evidenciada à radiografia (HENDERSON et al., 1975; JEWKES et al., 1983; KEATING et al., 1994; JUDSON, 2004). A relação entre o diâmetro do conteúdo e da cavidade é variável; usualmente observa-se preenchimento intracavitário subtotal. No entanto, a BF pode ser pequena, determinar repleção cavitária total ou pode ser calcificada, podendo dificultar o diagnóstico radiológico. Nestes casos a TC é de grande auxílio diagnóstico (BREUER et al., 1982; LATGÉ, 1999). Contudo, essas imagens podem ser vistas em outras condições diferentes, tais como hematoma, neoplasia, abscessos, cisto hidático e granulomatose de Wegener. A BF pode coexistir com qualquer uma das condições mencionadas acima (ZMEILI & SOUBANI, 2007).

O estudo radiológico sequencial é útil na demonstração do dinamismo da BF (**FIGURA 14**) pode ser observado através do contínuo crescimento fúngico determinando diminuição dos diâmetros da cavidade, espessamento de suas paredes e da pleura adjacente (**FIGURA 15**). Uma BF de 3cm de diâmetro pode ser observada em nove semanas, mostrando que o crescimento fúngico é rápido. Contudo, somente em 50% dos casos

observam-se os aspectos radiográficos sugestivos de BF (COSTA et al., 1976), produto patológico intracavitário, esférico, com densidade de partes moles. No estudo de Brik et al. (2008), a radiografia e TC demonstraram em 100% a imagem clássica da BF, corroborando com nossos achados.

Os aspectos radiológicos e anatomopatológicos determinam a classificação da BF e quantidade, podendo ser uma ou múltiplas, numa mesma cavidade (**FIGURA 16**) ou em diferentes nos pulmões. Caracteriza-se bola fúngica simples, quando a parede da cavidade é fina e sem fibrose ao seu redor em um pulmão saudável (BELCHER & PLUMMER, 1960); a infecção primária pode começar a partir do inóculo fúngico, formando um cisto e a fração do fungo que está vivo versus os elementos mortos é que determina a estabilidade do crescimento fúngico e da doença cavitária, nestes casos, não há anomalias pleuroparenquimatosas associadas (MASSARD, 2005; KAPUR & LOUIE, 2010). Bola fúngica complexa (**FIGURA 17**), ocorre naqueles casos onde há fibrose, espessamento da parede da cavidade (**FIGURA 18**) ou na presença de sequelas graves do parênquima subjacente e pleural, ou em ambos; resulta de uma lesão preexistente cavitária, TBC é a mais frequente, porém outras causas incluem enfisema bolhoso e fibrose. Nestes casos a BF pode crescer ou tornar-se estável, causar hemoptise, pneumonia ou infecções disseminadas (BELCHER & PLUMMER, 1960; MASSARD, 2005; KAPUR & LOUIE, 2010). Essa distinção é fundamental para o manejo terapêutico.

Este estudo mostrou que 2,6% dos casos foi caracterizado como BF simples e 97,4% como complexa. Isto está relacionado diretamente às condições predisponentes citadas neste trabalho, principalmente sequelas de TBC, refletindo em espessamento de parede da

cavidade, consolidações pulmonares e fibrose. Essa apresentação é devido a dois aspectos: TBC e BF diagnosticados, muitas vezes tardiamente, o que demanda conhecimento das síndromes clínicas para o rápido manejo terapêutico. Outras publicações denotam perfis um pouco diferentes, como podemos observar resultados da caracterização de BF simples e BF complexa, respectivamente: Regnard et al. (2000) 9,2% e 90,8%; Sagan et al. (2010a) 31,9% e 68%; Brik et al. (2008) 28,6% e 71,4%; Sagan et al. (2010a) 34,4% e 65,6%; Akbari et al. (2005) 23,3% e 76,7%; e Pratap et al.(2007) 11,1% e 88,9%.

De acordo com estudo de Kawamura et al. (2000), a maioria dos pacientes, 97%, apresentavam uma BF, e 3% duas BF, bilateral. Semelhante, encontramos uma BF em 94,6%; duas em 4,6% dos pacientes; e além disso verificamos a presença de três BF em 0,8%; correspondendo 2% a BF bilateral.

6.4.2. Triagem soromicológica

Outro marcador válido para o diagnóstico de BF é a imunodifusão radial dupla, um teste sorológico para a detecção de anticorpos específicos contra espécies de *Aspergillus*. Técnica imunológica também conhecida como teste de imunoprecipitação devido aos anticorpos que formam complexos combinados com antígenos, suficientemente grandes para precipitarem em testes de amostras séricas (MACKENZIE, 1989). A IDa é um teste sorológico simples, de baixo custo e de fácil execução, porém é necessário grande quantidade de anticorpos para sua positividade. São mais comumente vistos entre os pacientes com BF do que aqueles com doença invasiva; uma descoberta que provavelmente

reflete diferenças nas condições predisponentes entre estas duas formas de aspergilose. Esses pacientes tem frequentemente níveis elevados de IgG e IgA no soro e componentes específicos de anticorpos para *Aspergillus* tem sido achado mais associado a imunoglobulina classe IgG (DAR et al., 1984). Também alguns pacientes com BF podem ter grande quantidade de IgE no soro, entretanto a maior proporção não é específico para *Aspergillus* (DAR et al., 1984; DE COSTER et al., 1988; DENNING, 2001). Reações positivas para teste cutâneo do *Aspergillus* tem sido descrito como imediata, ocorrendo em 10 a 15 minutos e até 8-10 horas depois da aplicação, embora alergia não tenha sido apresentada como parte da formação da BF, isto pode ocorrer em 30 a 40% dos casos (DAR et al., 1984).

Pela experiência de Coleman & Kaufman (1972), a presença de anticorpos, independentemente do número de bandas ou título, indica infecção, colonização, ou alergia devido a uma espécie de *Aspergillus*, portanto sendo específico. Longbottom e Pepys (1964) revelaram que 98% dos soros de 57 pacientes com BF tinham a presença de anticorpos. Da mesma forma, Campbell e Clayton (1964) encontraram 91% de 23 pacientes com BF sendo teste positivo. Anticorpos de *Aspergillus* não foram detectados em nenhum dos soros de 55 pacientes com outras infecções fúngicas sistêmicas ou doenças de origem bacteriana ou neoplásica e também em 10 soros humanos aparentemente normais.

A presença de *Aspergillus* no interior das cavidades do pulmão provoca uma reação de anticorpos na maioria relacionado com IgG, podendo ter níveis elevados de IgG e IgA no soro. Estão presentes em 92 a 99% (sensibilidade) dos pacientes com BF, muitas vezes observa-se três ou mais linhas de precipitação (SOLIT et al., 1971; DAR et al., 1984; DE COSTER et al., 1988; JUDSON, 2004) devido à grande oferta de antígenos da massa fúngica

e também pelo paciente ser imunocompetente (BODEY & VARTIVARIAN, 1989; TOMEE & KAUFFMAN, 2000). Coleman & Kaufman (1972) observaram que existe uma associação entre o número de bandas de precipitação e os achados clínicos típicos de aspergilose e uma ou duas linhas de precipitação na IDa ocorreu no soro de pacientes com cada forma de aspergilose. Eles sugerem que a precipitação na IDa de três ou quatro linhas pode ser indicativa de BF como pode ser visto na **FIGURA 19**. A negatividade do teste pode ser explicada pela pouca quantidade de anticorpos circulantes no momento da colheita do sangue, fungo morto, deficiência de gamaglobulina e tratamento com imunossupressores como corticosteróides e naqueles casos em que o paciente tem aspergilose pulmonar necrosante crônica (BARDANA, 1984). Em contrapartida, nos casos de aspergilose pulmonar necrosante crônica do atual estudo, não foi observado esse achado, as IDa foram todas reagentes (3/3).

Outra situação importante que se deve levar em consideração é quando a IDa é não reagente mas a imagem radiológica de tórax revela BF, pode indicar outro agente que não *Aspergillus* causando esta manifestação, como *Actinomyces* (SEVERO et al., 1987; SEVERO et al., 1982). Pode-se sugerir que em todos os casos de BF tanto por *Aspergillus* como para outro agente, onde anticorpos ou precipitinas não são encontrados, sejam realizados exame micológico direto e cultivo para determinar a espécie fúngica envolvida, bem como, fazer uma avaliação clínica e terapêutica para determinar a evolução da BF, e entender alguns possíveis resultados falso-negativos da técnica.

Conforme sugere ÁVILA (1968), a remoção cirúrgica de uma BF leva a uma diminuição progressiva da circulação de anticorpos e ao seu desaparecimento completo do

soro do paciente. A BF pode ser totalmente desprovida do fungo vivo, e estar presente como uma calcificação ou resíduos endocavitários sólidos, caracterizando macroscopicamente que o material não está viável para o cultivo (**FIGURA 20**). Como o paciente pode viver com uma dessas formas por muitos anos, a ausência de fungos viáveis poderia levar a uma perda de estímulo antigênico e conseqüentemente ao desaparecimento de anticorpos circulantes na corrente sanguínea.

O atual estudo indicou que o teste sorológico para espécies de *Aspergillus* é uma excelente ajuda no diagnóstico laboratorial. Em nossa casuística, a taxa de positividade do teste sorológico, para detecção de anticorpos das três espécies, foi de 90,9%. Este achado foi superior ao estudo de Lee et al. (2004), Ferreira-da-Cruz et al. (1988) e Babatasi et al. (2000) com taxa de positividade de 64%, 65,5% e 78%, respectivamente.

Quanto a pesquisa do antígeno galactomanana para *Aspergillus*, o estudo de Nguyen et al. (2007), não conseguiu demonstrar benefícios desse teste em lavado broncoalveolar para o diagnóstico da BF. Antígenos de *Aspergillus* tem sido recuperados de lavado broncoalveolar de pacientes com BF, mas o valor diagnóstico deste teste é baixo (JUDSON, 2004).

No estudo de Kawamura et al. (1999), na população de pacientes com BF, já avaliados por achados radiológicos de imagem, teste de IDa, foi comparado com *nested* PCR, detecção de antígeno no soro por pesquisa de galactomanana (ELISA) e por aglutinação de partículas de látex, revelando 94%, 63,3% e 2,4%, de sensibilidade, respectivamente. Kawamura et al. (1999), pesquisou antígeno galactomanana em 45 casos,

correspondendo a 74% dos pacientes, entretanto a positividade foi apenas de 18%. Em contrapartida, 43 (77%) casos foram positivos para detecção de anticorpos por IDa.

6.4.3. Estudo histopatológico

A parede da cavidade do pulmão é revestida por tecido de granulação contendo algumas células gigantes do tipo corpo estranho ou restos necróticos (KURREIN et al., 1975). Nos achados histopatológicos, verificam-se constantes anomalias nas artérias pulmonares; neoformação vascular com anastomose dos vasos da parede torácica, por isso a frequência e o volume das hemoptises (SEVERO, 1987).

Na coloração hematoxilina-eosina (H&E) observa-se além das estruturas fúngicas, envoltas pelo fenômeno Splendore-Hoeppli, reação tecidual caracterizada histologicamente por fibrose, inflamação crônica granulomatosa devido aos elementos fúngicos comportarem-se como corpo estranho (**FIGURA 21**).

Neste trabalho, o total de exames histopatológicos avaliados através da coloração Gomori-Grocott foi de 45,8% (179/391). Diferente do presente estudo, Regnard et al. (2000), usou ácido periódico de Schiff em todos os espécimes obtidos por cirurgia que associado ao cultivo caracterizou o agente etiológico.

6.4.4. Exame micológico direto

Microscopicamente as hifas têm crescimento zoniforme (**FIGURA 22**) (BARDANA, 1984). No centro da massa miceliar há elementos fúngicos arredondados ou hifas largas irregulares, não septadas, de difícil isolamento em cultivo (SEVERO et al., 1990). Na periferia, as hifas, por vezes, são acompanhadas de conidióforos (**FIGURA 23**). Têm aspecto normal e são viáveis, presença, de hifas hialinas, septadas e ramificadas dicotomicamente em ângulo de 45°; não podendo ser determinado o gênero fúngico.

O material do trato respiratório inferior revela a presença de estruturas fúngicas, algumas vezes material necrótico, proveniente de hifas desvitalizadas que sofreram processo lítico. Isso pode ser detectado no escarro onde se verificam fragmentos de massa micelial, porém, em 50% dos casos pode ser negativo (**FIGURA 24**) (SOUBANI & CHANDRASEKAR, 2002); conseqüentemente o cultivo desse material também será negativo.

Podem ser observados também, cristais de oxalato de cálcio (**FIGURA 25**), uma particularidade do *A. niger* (SEVERO, 1997a).

Juntamente com o exame direto a fresco, pode ser realizada a coloração pelo método de GMS (**FIGURA 22 C/D**), que é uma opção para a visualização de hifas ramificadas, regularmente septadas e quando há visualização do conidióforo, algumas vezes, até permite o reconhecimento do grupo aspergilar (**FIGURA 23**). Entretanto no caso da ausência dessa estrutura característica do gênero, pode indicar outros agentes; hialohifomicetos.

O exame direto e/ou GMS, de espécimes coletados do interior da cavidade, material cirúrgico e/ou de autopsia, escarro, lavado brônquico, biópsia de punção aspirativa, demonstrou positividade em 92,7% dos casos, um resultado superior ao do McCarthy e Pepsys (1973), onde a presença de micélio no exame direto foi de 39%. Segundo Judson (2004), qualquer forma de biópsia ao redor da lesão que revela *Aspergillus* em coloração e/ou cultura deve ser aceito como diagnóstico de BF, supondo que o critério radiológico tenha sido estabelecido. De acordo com estudo de Uffredi et al. (2003), de 19 pacientes com BF, o exame direto do escarro de 13 pacientes não detectou a presença de hifas, espécimes provenientes de broncoscopia de 9 pacientes, em apenas dois (22%) observou-se hifas.

6.4.5. Cultivo

Aspergillus é um gênero mitospórico que se caracteriza pela produção de hifas e conidióforos sobre os quais se encontram as células conidiogênicas (fiálides) que dão origem aos conídios assexuais. O conidióforo característico do *Aspergillus*, é uma estrutura unicelular e apresenta três partes bem distintas: vesícula, parte média e célula pé e em muitas espécies, entre a vesícula e as fiálides encontram-se as métulas. As cabeças conidiais que apenas apresentam fiálides são denominadas uniseriadas e as que apresentam fiálides e métulas são biseriadas. A classificação do gênero *Aspergillus* está baseada em algumas características: presença de teleomórfo, presença ou ausência de métulas ou fiálides sobre a vesícula e coloração da colônia no meio de ágar Czapek, que é padrão para observar a coloração da colônia (ABARCA, 2000; PIHET et al., 2009).

É necessário estabelecer a diferenciação das espécies de *Aspergillus* tanto para compor dados epidemiológicos quanto para, principalmente, direcionar a decisão terapêutica, já que outros fungos podem causar essa manifestação, como no caso do *Scedosporium/Pseudallescheria*, que tem resposta clínica variável por apresentar resistência, *in vitro*, a muitos antifúngicos (MELETIADIS et al., 2002). De acordo com Rapper & Fennell (1977), e Lacaz et al. (2002), a identificação das espécies é realizada a partir do cultivo através da macro e micromorfologia do fungo. Destaca-se a maior prevalência nos casos de BF pulmonar, a espécie do grupo *A. fumigatus*.

Macroscopicamente, na cavidade contendo a BF, observam-se membranas finas (2-3mm) de cor amarelada (**FIGURA 26**), atapetando internamente a cavidade. Algumas vezes verificam-se grumos de material friável de cor marrom-claro e na microscopia essas membranas são constituídas de hifas dispostas paralelamente em condições viáveis, facilitando o isolamento em cultivo, raramente tem cheiro fétido (bactérias) e frequentemente está acompanhada de secreção sanguinolenta (SEVERO, 1990).

Na avaliação macroscópica, as colônias deste gênero apresentam diferentes colorações, textura e topografia conforme a espécie, necessitando estudo taxonômico para tal identificação (LACAZ et al., 2002), **FIGURA 27**. A maioria dos *Aspergillus* se desenvolve muito bem a 25°C, entretanto *A. fumigatus*, espécie termotolerante, o crescimento é favorecido a temperatura de 35°-55°C (**FIGURA 28**). O meio de cultivo mais adequado para o isolamento, no caso materiais do trato respiratório, é o ágar Sabouraud acrescido de antibiótico (cloranfenicol), inibindo o crescimento bacteriano e promovendo o isolamento fúngico. Para a posterior identificação e também preservação das espécies de *Aspergillus*,

utiliza-se ágar-Czapek, meio axênico, que promove a esporulação deste fungo (LACAZ et al., 2002; PIHET et al., 2009).

Na presente casuística, foi isolado de conteúdo de BF à 37°C uma colônia branca, com aspecto microscópico de *A. fumigatus*, sugerindo uma variante albino (**FIGURA 29**), a identificação foi comprovada no CDC-Atlanta. É um achado raro, existe um relato de caso deste agente na literatura devido BF em seio paranasal (McGINNIS et al., 1977) e possivelmente um achado de BF pulmonar (STAIB et al., 1983), porém sem comprovação da mutação.

Na prática laboratorial, o sucesso do isolamento do fúngico em cultivo está na dependência da quantidade, viabilidade dos elementos fúngicos e presença de bactérias (**FIGURA 30**). O micologista deve ficar atento, pois o isolamento do *Aspergillus* tem especificidade duvidosa dada a frequente colonização das vias respiratórias (PRATAP et al., 2007). Devem-se considerar três possíveis situações do exame (GUAZZELLI et al., 2010):

1. Quando no exame direto visualizam-se conidióforos aspergiliares, demonstrando que o fungo está se desenvolvendo na cavidade em presença de oxigênio, com presença de hifas hialinas septadas e ramificadas; o isolamento fúngico será obtido facilmente;

2. Nos casos em que, na microscopia do material a fresco, há ausência de conidióforos, presença de hifas hialinas septadas e ramificadas com formas irregulares e vesículas proeminentes com septos discretos, sinalizando degeneração e morte dos elementos fúngicos, a identificação do agente será difícil e o espécime clínico deve ser semeado em

vários meios de cultivos com ágar Sabouraud e cloranfenicol a 35°C para favorecer o crescimento do agente;

3. Não deve ser semeado em cultivo o conteúdo do centro da BF, pois o fungo está morto (inviável) e conseqüentemente será impossível o isolamento do agente.

A presente casuística vem confirmar a alta positividade do cultivo em 84,3% (209/248) das amostras, taxa mais alta do que encontrado nos estudos de Dar et al. (1984), 57% e Kawamura et al. (2000), 52,4%. No presente estudo, o isolamento fúngico foi mais efetivo no escarro (90%) e lavado brônquico (86%), indicando uma maior viabilidade fúngica, entretanto Kawamura et al. (2000) encontrou positividade do cultivo de apenas 28% no escarro e 25% no lavado brônquico. Em contrapartida, na biópsia de pulmão e material da BF, o exame direto indicou maior positividade quando comparado ao cultivo, provavelmente, devido a presença de hifas degeneradas e/ou bactérias nessas amostras clínicas. Neste estudo foi encontrado em 74,2% *A. fumigatus*; 5,6% *A. niger* e 4,4% *A. flavus*, enquanto Kawamura et al. (2000), isolou 75% de *A. fumigatus*, 9% *A. niger* 3% *A. flavus* e *A. terreus* e Uffredi et al. (2003) isolaram em 69% *A. fumigatus*. Regnard et al. (2000), descreve o isolamento de *A. fumigatus* a partir do conteúdo cavitário em 98% dos pacientes.

6.5. Medidas terapêuticas

A escolha terapêutica para pacientes com BF deve ser individualizada, dependendo da condição associada: volume da hemoptise, condições gerais do paciente, especialmente em situações de contraindicação cirúrgica; classificação da BF e tipo de cirurgia.

O tratamento inclui ressecção cirúrgica e/ou terapia com antifúngico sistêmico, endobrônquico ou percutâneo (THOMAS & GONZALEZ-ROTHI, 1989; ZEMEILI & SOUBANI, 2007). Alguns pacientes fizeram apenas acompanhamento clínico (PRATAP et al., 2007), como foi na presente série (28,4%). Também foi verificado, no atual estudo, ausência de pacientes assintomáticos; em oposição, Jewkes et al. (1983) e Babatasi et al. (2000) encontraram 18% e 22%, respectivamente. Talvez, nesta casuística, este fato possa ser explicado devido ao nosso hospital ser um centro de referência terciário em que apenas os pacientes sintomáticos são encaminhados para as opções terapêuticas.

6.5.1 Tratamento cirúrgico

Candidatos à cirurgia devem ter função pulmonar adequada. A remoção cirúrgica da BF é tratamento definitivo mas, por causa da alta mortalidade e morbidade, isso deve ser reservado para pacientes com alto risco de episódios de hemoptise grave e imunocomprometidos (MONOD, 1971; WEX et al., 1993; STEVEN et al., 2000; MASSARD, 2005; WALSH et al., 2008; SAGAN et al. 2010a,b). É contraindicado em pacientes com função pulmonar deficiente e/ou doença bilateral. Procedimento alternativo

paliativo como cavernostomia, embolização de artéria brônquica ou instilação intracavitária de anfotericina B são frequentemente realizado. (BRIK et al., 2008).

Pacientes sintomáticos, com sequela pleural apresentam alto risco de complicações no procedimento, especialmente quando o estado nutricional e funcional é deficiente; no entanto a cirurgia pode ser aconselhável porque a manifestação dos sintomas pode tornar-se um fator de risco de vida (MASSARD, 2005).

A taxa de mortalidade associada à cirurgia no pós-operatório (**TABELA 13**) em pacientes com BF complexa chega a 34% (DALY et al.,1986; AKBARI et al., 2005), pelo menos 25% dos pacientes sofrem complicações decorrentes da cirurgia, incluindo extensão da infecção fúngica até a parede do tórax (BELCHER & PLUMMER, 1960; DALY et al., 1986), sepse bacteriana, falha respiratória e desenvolvimento de espessamento pleural, fístulas broncopleural, empiema por *Aspergillus* (DALY et al., 1986) e hemorragia (MONOD, 1971; WEX et al., 1993; MASSARD, 2005). A mortalidade pode variar de 1,1% a 22,6%, como mostra a **TABELA 13**. Diferente disso, nos estudos de Shirakusa et al. (1989), Chatzimichalis et al. (1998) e de Ruiz Júnior et al. (2010), não ocorreu óbito atribuído a cirurgia.

O estudo de Jewkes et al. (1983), mostrou que a cirurgia oferece uma sobrevida maior de cinco anos, em comparação à terapia conservadora; 44% e 41%, respectivamente. A extensão da cirurgia é amplamente determinada pelo grau de envolvimento do parênquima pulmonar e da reserva funcional respiratória e nutricional dos pacientes (AKBARI et al., 2005).

TABELA 13: Revisão da literatura: óbito relacionado à cirurgia para ressecção da BF.

Estudo	No de pacientes / No de cirurgias	Idade (média)	Mortalidade (%)		
			Total	BFS	BFC
Karas (1976)	36/15	51	13,1	NR	NR
Garvey (1977)	11/12	42	9,1	NR	NR
Jewkes (1983)	85/50	45	14	NR	NR
Battaglini (1985)	15/15	40	13,3	0	18,1
Daly (1986)	53/53	58	22,6	4,7	34,3
Stamatis (1988)	29/29	50	6,9	0	11,7
Shirakusa (1989)	24/35	58	0	0	0
Massard (1992)	77/60	49	10	NR	NR
Chatzimichalis (1998)	12/12	46	0	0	0
Regnard (2000)	87/89	49	5,6	0	6,2
Kim (2005)	88/90	41	1,1	0	1,4
Akbari (2005)	60/60	43	3,3	0	4,3
Caidi (2006)	320/279	32	5,7	NR	NR
Pratap (2006)	72/79	32	0	NR	NR
Brik (2008)	42/42	45	2,4	0	3,3
Ichinose (2010)	20/20	63	5	0	7,1
Ruiz Júnior (2010)	19/14	48	0	0	0
Presente série (2011)	391/196	48	11,7	0	11,7

NR, não relatado; BFS, bola fúngica simples; BFC, bola fúngica complexa.

Segmentectomia é uma técnica utilizada nos casos de BF simples em que a doença é limitada (AKBARI et al., 2005), restritas aos segmentos brônquicos ou quando se opta por ressecções mais econômicas na tentativa de preservar o parênquima pulmonar, a função ventilatória em pacientes com déficit funcional (BRIK et al., 2008) e também para prevenir os efeitos da incapacidade de expansão do pulmão remanescente fibrótico devido as sequelas da pneumopatia preexistente (DENNING et al., 2003; KIM et al., 2005). Em nossa série 12% realizaram esse procedimento, semelhante aos achados de Regnard et al. (2000). Ressecção em cunha do pulmão geralmente é realizado em pacientes com pequenas lesões periféricas ou com baixa reserva respiratória funcional. Nos casos em que a BF é formada por *A. niger*, a remoção da massa fúngica torna-se necessária devido ao risco de óbito por insuficiência renal aguda por oxalose (SEVERO et al., 1997a).

Lobectomia, pode ser uma opção somente nos casos em que as lesões são confinadas em um único lobo e a condição funcional e nutricional permitir o procedimento (SHIRAKUSA et al., 1989; BRIK et al., 2008). É a técnica inicial mais frequente para BF, e segundo Solit et al. (1971) é a terapia mais bem sucedida quando ocorre hemoptise. Diferente de outros estudos, neste não foi detectado alta mortalidade. Em 14,8% dos nossos pacientes foram submetidos a esse procedimento, fato diferente do encontrado por Sagan et al.(2010a) 44% e Regnard et al. (2000) 41,5%.

Bilobectomia, desde que as lesões sejam bem localizadas, o procedimento pode ser realizado com sucesso como no estudo de Kilman et al. (1969), que mostrou esse achado em 10%; Kawamura et al. (2000) em 3%; Brik et al. (2008) em 2,3%, os dois últimos, embora

não informado óbito relacionado ao procedimento, foram semelhantes aos resultados desta casuística, 2%; contudo, em nossa série, dois morreram.

Pneumonectomia é indicado quando compromete todos os lobos pulmonares, onde há destruição do pulmão pela doença primária e múltiplas BF pulmonares envolvendo mais de um lobo (MASSARD et al., 1992; AKBARI et al., 2005). Alguns destes pacientes tem também diminuído a função cardiorespiratória, o que dificulta ainda mais a chance de superar qualquer complicação no pós-operatório. Este princípio deve ser cuidadosamente considerado em todos os casos em que há indicação (SHIRAKUSA et al. 1989). No presente trabalho, a pneumonectomia foi realizada em 12% dos pacientes, similar ao encontrado por Regnard et al. (2000) 11,5%, e diferente do estudo de Brik et al. (2008) 6,7%.

Cavernostomia pode ser considerada como uma proposta para pacientes com insuficiência respiratória, que não permite a ressecção pulmonar (SHIRAKUSA et al., 1989; CZEKEO et al., 1997). Também podemos caracterizar a viabilidade desse procedimento em pacientes com BF isoladamente. É tecnicamente fácil, de baixo risco, preserva o parênquima e é aplicável a doença bilateral, baseados em dados espirométricos e tomográficos. Nesta série, 7,4% dos pacientes realizaram cavernostomia, semelhante aos trabalhos de Babatasi et al. (2000) que foi de 9,5% e Brik et al. (2008) 8,3%. Óbito ocorreu em 27,6% dos casos; e quando foi associado a embolização de artéria brônquica, o desfecho foi favorável. A maior vantagem desta técnica é a desintoxicação rápida. Suas desvantagens, refere-se ao tratamento longo e regular, quando ocorre o fechamento exige um novo procedimento que nem sempre é possível; tem o potencial de risco de recorrência. Pacientes apresentando mau estado geral e baixa capacidade funcional pulmonar impedido de qualquer ressecção de parênquima, são

candidatos à drenagem externa por meio de toracostomia. Após cavernostomia e toracostomia, a cicatriz operatória é mantida sob curativo compressivo durante duas a quatro semanas (CZEKEO et al., 1997). O alívio dos sintomas, inclusive da hemoptise, é imediato. Ainda que possa ocorrer recolonização fúngica da cavidade, esta terapia paliativa deve ser acrescida aos métodos convencionais.

Recentemente, a cirurgia videotoracoscópica tornou-se prevalente em todo o mundo para a cirurgia pulmonar devido à sua capacidade de invasão mínima. Com base nas suas vantagens de preservação da função respiratória pós-operatória, principalmente quando a insuficiência respiratória pós-cirúrgica é a causa mais frequente de morte entre pacientes com BF pulmonar. A ressecção em cunha pulmonar através de videotoracoscopia é aplicável à ressecção de BF quando suficientemente pequena, localizado na periferia do pulmão, e quando a cavidade pleural não é tão obliterada; alterações frequentemente observadas na TBC pulmonar (NAKAJIMA et al., 2000). As aderências podem criar dificuldades para a cirurgia particularmente quando os lobos superior e médio estão envolvidos; às vezes, é obrigatório remover esses lobos (BATTAGLINI et al., 1985). Esta técnica não foi utilizada nos pacientes desse trabalho.

É importante lembrar que a imunodifusão permanece reagente por meses após a remoção cirúrgica da BF. O mesmo pode ser explicado para os casos de BF radiologicamente típicas, onde o diagnóstico micológico fica restrito a histopatologia e a imunodifusão reagente, devido ao fungo não estar viável (**FIGURA 20**).

6.5.2 Tratamento não cirúrgico

6.5.2.1. Antifúngico

Tratamento antifúngico é uma alternativa em pacientes com mau estado geral e naqueles com insuficiência cardiopulmonar relacionada com a extensão da doença subjacente que estão especialmente em risco elevado para complicações pós-operatórias (BRIK et al., 2008). Entretanto, a terapia com drogas é bastante inconstante e incompleta e segundo Belle et al. (2010) já há resistência do *A. fumigatus* a itraconazol e voriconazol. Pode ser utilizada por via oral, intravenosa e tópica (JEWKES et al., 1983; BABATASI et al., 2000; UEDA et al., 2001; SOUBANI & CHANDRASEKAR, 2002). De acordo com alguns autores o sucesso do tratamento para BF complexa necessita cirurgia e uso de antifúngico no pré e pós operatório (ANDO & SHIBUYA, 2005; PRATAP et al., 2007).

Algumas estratégias terapêuticas são necessárias para o tratamento como o uso de itraconazol através de instilação endobrônquica e intracavitária ou administração por via oral. Pode ser considerado como primeira escolha no tratamento farmacológico para BF devido a características lipofílicas do fármaco, obtendo maior concentração da droga na cavidade. O monitoramento de níveis séricos da droga é útil para manter a eficácia do tratamento (SHARMA & CHWOGULE, 1998; SOUBANI & CHANDRASEKAR, 2002; JUDSON, 2004; SHIRAISHI et al., 2006). Quando administrado diariamente por via oral, oferece alívio sintomático, mas pouca melhora radiológica (CAMPBELL et al., 1991). Tsubura (1997), em seu estudo, demonstrou que o itraconazol acumula-se em cavidades e na bola fúngica, mas as respostas são, por vezes, incompletas. Neste estudo, dos pacientes que

fizeram uso de itraconazol 80,6% apresentou boa evolução. Semelhante a série de Campbell & Winter (1991) em um paciente a bola fúngica desapareceu, após o tratamento, detectado pelo radiograma de tórax.

Em estudos recentes, níveis significativos de itraconazol no interior das cavidades de BF foram demonstrados após o uso de itraconazol. Sua principal limitação é que ele funciona lentamente e não seria útil em casos de hemoptise com risco de vida (JUDSON, 2004; OZMEILI & SOUBANI, 2007).

De acordo com Walsh et al. (2008) e Felton et al. (2010), nos casos de BF complexa, a administração sistemática de itraconazol, e mais recentemente, voriconazol e posaconazol é favorável com melhora dos sintomas e estabilização ou diminuição dos níveis de anticorpos e melhora nas imagens radiológicas.

Anfotericina B por via percutânea guiada por TC pode ser eficaz em alguns casos, especialmente em pacientes com hemoptise maciça, com resolução do sangramento em poucos dias (KLEIN et al., 1993, LEE et al., 1993; OZMEILI & SOUBANI, 2007). A administração intravenosa, segundo Hammerman et al. (1974), pode ter penetração limitada na BF. Um tratamento bem sucedido pode ser confundido com regressão espontânea.

Uma solução para aumentar a penetração dos antifúngicos na lesão e torná-lo efetivo, implica no uso da instilação direta do medicamento na lesão (SEGAL & WALSH, 2006). Repetidas instilações de antifúngicos, especialmente anfotericina B na cavidade produzem benefícios em alguns casos (LEE et al, 1993). Leva a risco moderado, anfotericina B

instilada frequentemente vaza para as vias respiratórias, ocasionando toxicidade devido a comunicação entre a cavidade e as vias respiratórias. Nos casos de BF complexas ou bilaterais são de eficácia limitada (LEE et al, 1993). Além disso corre-se risco de pneumotórax, hemoptise e contaminação pleural.

6.5.2.2. Tratamento sintomático

Embolização da artéria brônquica, tratamento sintomático, devido ao complexo de canais vasculares suplementar em pacientes com hemoptise, que apresentam risco de vida (GIRON et al., 1998; UEDA et al., 2001), tem sido usado para oclusão dos vasos que supre o local de sangramento (WALSH et al., 2008). Segundo Lee et al. (2004) repetidas embolizações representa a melhor modalidade terapêutica para pacientes com baixa função pulmonar. Neste trabalho foi realizado esse tratamento em 5,1% dos pacientes, tendo desfecho favorável em 75% dos casos.

6.5.2.3. Lise espontânea

Na literatura em 5 a 10% dos casos a massa fúngica intracavitária pode entrar em degeneração, com lise espontânea (**FIGURA 30**) (HAMMERMAN et al., 1974; JEWKES et al., 1983; BUCKINGHAM & HANSELL, 2003; PIÉRARD et al., 2004; PRATAP et al., 2006; ZMEILI & SOUBANI, 2007) quando a lesão pulmonar prévia é aguda, o índice de resolução é alto (FAHEY et al., 1981). Conforme estudo de “British Tuberculosis and

Thoracic Association” (1970), os casos de infecção bacteriana associada à colonização favorecem esse fenômeno (**FIGURA 31**). Quando a BF é volumosa, principalmente bilateral, o processo de liquefação das hifas pode causar a morte do paciente por insuficiência respiratória consequente a aspiração maciça (**FIGURA 31**). Fragmentos provenientes da massa cavitária podem ser observados também no escarro (**FIGURA 32**) (SEVERO et al., 1990).

Lise espontânea da BF ocorreu em 2,3% (9/391) dos casos da presente casuística, taxa menor que a encontrada por Jewkes et al. (1983) e “British Tuberculosis and Thoracic Association” (1970), de 5% e no estudo de Kawamura et al. (2000) foi ausente.

6.6. Prognóstico

De acordo com o estudo multicêntrico, “British Tuberculosis and Thoracic Association” (1970), a taxa de mortalidade anual para bola fúngica aspergilar é de 6%. O prognóstico é reservado e depende do volume da hemoptise, condições associadas (Aids, cirrose hepática, diabetes), classificação clínica da BF (simples e complexa) e extensão cirúrgica (SEVERO, 1997) e as complicações mais frequentes são fístula broncopleurálica, empiema e síndrome do coágulo intracavitário. Na cavidade tuberculosa, o risco da hemoptise maciça é maior, comprometendo a boa evolução do paciente. Nos casos de BF por *A. niger* corre-se o risco de oxalose aguda que pode levar a insuficiência renal (SEVERO, 1997; JUDSON, 2004; GUAZZELLI et al., 2009).

As complicações da cirurgia são devidas ao processo inflamatório e aos achados intraoperatórios como a fibrose densa, que oblitera o espaço pleural e fissuras, a distorsão da anatomia hilar com aderência aos vasos e a extensão da doença para o espaço extrapleural, dificultando a dissecação. A perda sanguínea excessiva é propiciada pela ruptura das aderências entre pulmões, pleura, diafragma e mediastino. (SAGAWA et al., 2004; AKBARI et al., 2005; KIM et al., 2005). Nas complicações mais comuns, como fuga aérea prolongada e espaço pleural residual, deve-se realizar algum procedimento para obliterar este espaço e prevenir o aparecimento de empiema pleural como: descorticação, transposição de omento, tenda pleural, pneumoperitônio e toracoplastia (DENNING, 2001; KIM et al., 2005; AKBARI et al., 2005). Além dessas complicações outras como insuficiência respiratória, infarto agudo do miocárdio, pneumonia levam a óbito (ZMEILI & SOUBANI, 2007). Na presente série, a mortalidade atribuída à cirurgia foi de 32,3% e, empiema (7,8%; 26/331) foi a principal complicação, similar aos achados de Caidi et al. (2006) que encontrou 12,5% .

7. CONCLUSÕES

- Nos últimos 29 anos foram diagnosticados 391 casos de bola fúngica pulmonar por *Aspergillus*, predominando em homens adultos; as manifestações clínicas predominantes foram hemoptise, tosse e expectoração; a bola fúngica foi diagnosticada principalmente através da detecção de anticorpos associada ao exame de imagem;
- Os agentes etiológicos da bola fúngica pulmonar foram *A. fumigatus*, seguido de *A. niger* e *A. flavus*. Nos casos de *A. niger*, houve uma significativa associação com diabetes, devido ao seu caráter acidofílico;
- Tuberculose saneada foi a principal etiologia da cavidade da bola fúngica;
- A comprovação etiológica da bola fúngica pulmonar se deu através do cultivo proveniente de escarro, lavado brônquico, biópsia pulmonar e fragmentos de bola fúngica e/ou associado à detecção de anticorpos séricos por imunodifusão radial dupla;
- A abordagem cirúrgica foi a medida terapêutica mais frequente, embora tenha contribuído para o óbito em um número significativo de casos.

8. REFERÊNCIAS

Abarca ML. Taxonomía e identificación de especies implicadas en la Aspergilosis nosocomial. Rev Iberoam Micol. 2000;17:79-84.

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;111:612-8.

Akbari JG, Varma PK, Neema PK, Menon MU, Neelakandhan KS. Clinical Profile and Surgical Outcome for Pulmonary Aspergilloma: A Single Center Experience. Ann Thorac Surg. 2005;80:1067-72.

Akimoto T, Saito O, Inoue M, Nishino K, Onishi A, Kotoda A, et al. Rapid Formation of *Aspergillus* mycetoma in a Patient Receiving Corticosteroid Treatment. Serial Radiographic Observation Over Two Months. Intern Med. 2007;46:733-8.

Aldoory Y. The mycology of the Aspergilli. In: Aldoory Y, Wagner GE (Eds.). Aspergillosis. Charles C Thomas, Springfield. 1985:7-24.

Ando T, Shibuya K. Clinical management of pulmonary aspergillosis. JMAJ 2005;48:601-6.

Aslam PA, Eastridge CE, Hughes FA Jr. Aspergillosis of the lung-an eighteen-year experience. Chest. 1971;59:28-32.

Avila R. Immunological study of pulmonary aspergiloma. *Thorax*. 1968;23:144-52.

Awe RJ, Greenberg SD, Mattox KL. The source of bleeding in pulmonary aspergillomas. *Tex Med*. 1984;80:58-61.

Babatasi G, Massetti M, Chapelier A, Fadel E, Macchiarini P, Khayat A, Dartevelle P. Surgical treatment of pulmonary aspergilloma: current outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119:906-12.

Bandoh S, Fujita J, Fukunaga Y, Yokota K, Ueda Y, Okada H, Takahara J. Cavitary lung cancer with an aspergilloma-like shadow. *Lung Cancer*. 1999;26:195-8.

Baradkar VP, Mathur M, Kumar S. Uncommon presentation of pulmonary aspergilloma. *Indian J Med Microbiol*. 2009;27:270-2.

Bardana EJ Jr. The changing pathogenesis of aspergilloma or "fungus ball". *N Y State J Med*. 1984;84:436-7.

Bardana EJ Jr. The clinical spectrum of aspergillosis. Part 2: Classification and description of saprophytic, allergic, and invasive variants of human disease. *CRC Critic Rev Clin Lab Sci*. 1980;13:85-159.

Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20:545-61.

Battaglini JW, Murray GF, Keagy BA, Starek PJ, Wilcox BR. Surgical management of symptomatic pulmonary aspergilloma. *Ann Thorac Surg.* 1985;39:512-6.

Bayer AS. Diagnosis of aspergillosis. In: Aldoory Y, Wagner GE (Eds.). *Aspergillosis.* Charles C Thomas, Springfield. 1985:129-46.

Belcher J, Plummer N. Surgery in bronchopulmonary aspergillosis. *Br J Dis Chest* 1960;54:335-41.

Belleste B, Raberin H, Morel J, Flori P, Hafid J, Manh Sung RT. Acquired resistance to voriconazole and itraconazole in a patient with pulmonary aspergilloma. *Med Mycol.* 2010;48:197-200.

Binder RE, Faling LJ, Pugatch RD, Mahasaen C, Snider GL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. *Medicine.* 1982;61:109-24.

Blanco JL, Guedeja-Marrón J, Caballero J, García ME. Aspergilosis: mecanismos de patogenicidad implicados y aproximación al diagnóstico de laboratorio. *Rev Iberoam Mico.* 1998;15:10-15.

Bodey GP, Vartivarian S. Aspergillosis. *European Journal of Clinical Microbiology.* Eun J *Clin Microbiol Infect Dis.* 1989;8:413-37.

Breuer R, Baigelman W, Pugatch RD. Occult mycetoma. *J Comput Assist Tomogr.* 1982;6:166-8.

Brik A, Salem AM, Kamal Al R, Abdel-Sadek M, Essa M, El Sharawy M, et al. Surgical outcome of pulmonary aspergilloma. *Cardiol Thorac Surg.* 2008;34:882-5.

British Tuberculosis and Thoracic Association. Aspergilloma and residual tuberculosis cavities the result of a resurvey. *Tubercle.* 1970;51:227-45.

Broderick LS, Conces DJ Jr, Tarver RD, Bergmann CA, Bisesi MA. Pulmonary aspergillosis: a spectrum of disease. *Crit Rev Diagn Imaging.* 1996;37:491-531.

Buckingham SJ, Hansell DM. *Aspergillus* in the lung: diverse and coincident forms. *Eur Radiol.* 2003;13:1786-800.

Burke PS, Coltman CA Jr. Multiple pulmonary aspergillomas in acute leukemia. *Cancer.* 1971;28:1289-92.

Butz RO, Zvetina JR, Leininger BJ. Ten-year experience with mycetomas in patients with pulmonary tuberculosis. *Chest.* 1985;87:356-8.

Caidi M, Kabiri H, Al Aziz S, El Maslout A, Benosman A. [Surgical treatment of pulmonary aspergilloma. 278 cases] (Abstrat). *Presse Med.* 2006;35:1819-24.

Campbell J H, Winter J H, Richardson M D, Shankland G S, Banham S W. Treatment of pulmonary aspergilloma with itraconazole. *Thorax* 1991;46:839-841.

Campbell MJ & Clayton Ym. Bronchopulmonary aspergillosis. A correlation of the clinical and laboratory findings in 272 patients investigated for bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Resp Dis.* 1964;89:186-96.

Castellino RA, Goldstein HM, Stinson EB, Griep RB. Needle aspiration biopsy technique in pulmonary disease. Application to therapy. *JAMA.* 1970;20;213:463-4.

Chatzimichalis A, Massard G, Kessler R, Barsotti P, Claudon B, Ojard-Chillet J, Wihlm JM. Bronchopulmonary aspergilloma: a reappraisal. *Ann Thorac Surg.* 1998;65:927-9

Coleman RM & Kaufman L. Use of immunodiffusion test in the serodiagnosis of Aspergillosis. *Appl Microbiol.* 1972;23:301-308.

Costa NP, Andrade EM, Neves A, et al., Micetoma pulmonar intracavitário. *Tisio-pneumol.* 1977;9:167-186.

Csekeo A, Agócs L, Egerváry M, Heiler Z. Surgery for pulmonary aspergillosis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;12:876-9.

Curtis AM, Smith GJ, Ravin CE. Air crescent sign of invasive aspergillosis. *Radiol.* 1979;133:17-21.

Daly RC, Pairolero PC, Piehler JM, Trastek VF, Payne WS, Bernatz PE. Pulmonary aspergilloma. Results of surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;92:981-8.

Dar MA, Ahmad M, Weinstein AJ, Mehta AC, Golish JA. Thoracic aspergillosis (Part I). Overview and aspergilloma. *Cleve Clin Q.* 1984;51:615-30.

Davies D, Somner AR. Pulmonary aspergillomas treated with corticosteroids. *Thorax.* 1972;27:156-62.

De Coster A, Dierckx P, & Grivignee A. Aspergilloma. In: *Aspergillus* and aspergillosis. Bossche HV, Mackenzie DWR, & Cauwenbergh Eds. Plenum, New York. 1988;107-14.

Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis.* 2003;37:265-80.

Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Stevens DA. Treatment of invasive aspergillosis with itraconazole. *Am J Med.* 1989;86:791-800.

Denning DW. Aspergillosis. Faculty Reviewer: Education and Research Centre Wythenshawe Hospital Manchester, United Kingdom. www.aspergillus.org.uk. 2006;01-76.

Denning DW. Chronic forms of pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7:25-31.

Diamond RD, Krzesicki R, Epstein B, Jao W. Damage to hyphal forms of fungi by human leukocytes in vitro. A possible host defense mechanism in aspergillosis and mucormycosis. *Am J Pathol.* 1978;91:313-28.

Drutz DJ, Catanzaro A. Coccidioidomycosis. Part II. *Am Rev Respir Dis.* 1978;117:727-71.

Eichner RD, Müllbacher A. Hypothesis: Fungal toxins are involved in aspergillosis and AIDS. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 1984;62:479-84.

Fahey PJ, Utell MJ, Hyde RW. Spontaneous lysis of mycetomas after acute cavitating lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1981;123:336-9.

Farley ML, Mabry L, Muñoz LA, Diserens HW. Crystals occurring in pulmonary cytology specimens. Association with *Aspergillus* infection. *Acta Cytol.* 1985;29:737-44.

Felton TW, Baxter C, Moore CB, Roberts SA, Hope WW, Denning DW. Efficacy and safety of posaconazole for chronic pulmonary aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2010;51:1383-91.

Ferreira-Da-Cruz MF, Wanke B, Pirmez C, Galvão-Castro B. *Aspergillus fumigatus* fungus ball in hospitalized patients with chronic pulmonary disease. Usefulness of double immunodiffusion test as a screening procedure. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1988;83:357-60.

Franquet T, Müller NL, Giménez A, Guembe P, de La Torre J, Bagué S. Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. *Radiograph*. 2001; 21:825-37.

Fromtling RA, Shadomy HJ. An overview of macrophage-fungal interactions *Mycopathol*. 1986;93:77-93.

García J, Perkins A, Garau M, Gené J, Molina L, del Palacio A. Tratamiento eficaz con voriconazol de un fungoma pulmonar por *Pseudallescheria boydii* en un paciente con infección por VIH y tuberculosis previa. *Rev Iberoam Micol*. 2003;20:64-7.

Garvey J, Crastnopol P, Weisz D, et al. The surgical treatment of pulmonary aspergillomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;74:642-7.

Geftter WB, Epstein DM & Miller WT. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: less common patterns. *Radiol*. 1981;140:307-12.

Giron J, Poey C, Fajadet P, Sans N, Fourcade D, Senac JP, Railhac JJ. CT-guided percutaneous treatment of inoperable pulmonary aspergillomas: a study of 40 cases. *Eur J Radiol*. 1998;28:235-42.

Glimp RA, Bayer AS. Pulmonary aspergilloma: diagnostic and therapeutic considerations. *Arch Intern Med* 1983;143:303-308.

Grech R. Images in clinical medicine. Aspergilloma. *N Engl J Med*. 2010;362:1030.

Guazzelli LS, Severo LC, Xavier MO, Oliveira FM. Chronic Cavitary Pulmonary Aspergillosis and Fungal Balls. In: Pasqualotto AC. *Aspergillosis: from diagnosis to prevention: Chronic Cavitary Pulmonary Aspergillosis and fungal balls*. 1st Ed 2010;585-620.

Guazzelli LS, Unis G, Xavier MO, Severo CB, Picon PD, Severo LC. Fungus ball in HIV-infected patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2009;51:345-8.

Guleria R, Gupta D, Jindal SK. Treatment of pulmonary aspergilloma by endoscopic intracavitary instillation of ketoconazole. *Chest*. 1993;103:1301-2.

Gupta PR, Vyas A, Meena RC. et al. Clinical profile of pulmonary aspergilloma complicating residual tubercular cavitations in Northern Indian patients. *Lung India*. 2010;27:209-11.

Gutiérrez F, Masiá M, Ramos J, Elía M, Mellado E, Cuenca-Estrella M. Pulmonary mycetoma caused by an atypical isolate of *Paecilomyces* species in an immunocompetent individual: case report and literature review of *Paecilomyces* lung infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:607-11.

Hammerman KH, Sarosi GA, Tosh FE. Amphotericin B in the treatment of saprophytic forms of pulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis*. 1974;109:57-62.

Hargis JL, Bone AC, Stewart J, Rector N, Hiller FC. Intracavitary amphotericin B in the treatment of symptomatic pulmonary aspergillomas. *Am J Med.* 1980;68:389-94.

Hartmann J, Keller R. [Spontaneous lysis of pulmonary aspergillosis: “*Aspergillus* destroyed by *Actinomyces*”]. *Pneumologie.* 2000;54:392-4.

Hayashi S, Naitoh K, Matsubara S. et al. Pulmonary colonization by *Chrysosporium zonatum* associated with allergic inflammation in an immunocompetent subject. *J Clin Microbiol.* 2002;40:1113-5.

Hede J, Bahot R, Shah J R, Aspergilloma in sarcoidosis. *Lung India.* 2009;26:127-9.

Henderson RD, Deslaurier J, Ritcey EL, Delaure NC, Pearson, FG. Surgery in pulmonary aspergillosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1975;70:1088-94.

Hohl TM & Feldmesser M. *Aspergillus fumigatus*: principles of pathogenesis and host defense. *Eukaryot Cell.* 2007;6:1953-63.

Ichinose J, Kohno T, Fujimori S. Video-assisted thoracic surgery for pulmonary aspergiloma. *Interac CardioVasc Thorac Surg.* 2010;10:927-30.

Israel HL, Lenchner GS, Atkinson GW. Sarcoidosis and aspergilloma. The role of surgery. *Chest.* 1982;82:430-2.

Israel RH, Poe RH, Bomba PA, Gross RA. The rapid development of an aspergilloma secondary to allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am J Med Sci.* 1980;280:41-4.

Itano H, Andou A, Date H, Shimizu N. Non-small cell lung cancer coexisting with pulmonary aspergilloma. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;53:513-6.

Jewkes J, Kay PH, Paneth M, Citron K. M. Pulmonary aspergilloma: analysis of prognosis in relation to haemoptysis and survey of treatment. *Thorax.* 1983;8:572-8.

Judson MA. Noninvasive *Aspergillus* pulmonary disease. *Semin. Resp. Crit. Care Med.* 2004;25:203-19.

Kaestel M, Meyer W, Mittelmeier HO, et al. Pulmonary aspergilloma: clinical findings and surgical treatment. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47:340-5.

Kapur S, Louie BE. Hemoptysis and thoracic fungal infections. *Surg Clin North Am.* 2010;90:985-1001.

Karas A, Hankins JR, Attar S, Miller JE, McLaughlin JS. Pulmonary aspergillosis: an analysis of 41 patients. *Ann Thorac Surg.* 1976;22:1-7.

Katz AS, Weiss W & Steinberg A. The migrating micetoma. *Br J Dis Chest.* 1977;71:289-94.

Kawamura S, Maesaki S, Noda T, Hirakata Y, Kazunori K, Tashiro T, et al. Comparison between PCR and Detection of Antigen in Sera for Diagnosis of Pulmonary Aspergillosis. *J Clin Microbiol.* 1999;37:218-20.

Kawamura S, Maesaki S, Tomono K, Tashiro T, Kohno S. Clinical evaluation of 61 patients with pulmonary aspergilloma. *Intern Med.* 2000;39:209-12.

Keating JJ, Rogers T, Petrou M. *et al.* Management of pulmonary aspergillosis in AIDS: an emerging clinical problem. *J. clin. Path.* 1994;47:805-9.

Kern I & Lopert A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis with coexistent aspergilloma: a case report. *J Med Case Reports.* www.jmedicalcasereports.com 2010;4:309.

Khan ZU, Kortom M, Marouf R, Chandy R, Rinaldi MG, Sutton DA. Bilateral pulmonary aspergilloma caused by an atypical isolate of *Aspergillus terreus*. *J Clin Microbiol.* 2000;38:2010-4.

Kilman JW, Ahn C, Andrews NC, Klassen K. Surgery for pulmonary aspergillosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1969;57:642-7.

Kim Y T, Kang M C, Sung S W, Kim J H. Good long-term outcomes after surgical treatment of simple and complex pulmonary aspergilloma. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:294-8.

Kitasato Y, Takata S, Tao Y. et al. [A case of pulmonary actinomycosis mimicking chronic necrotizing pulmonary aspergillosis] (abstract). 2010;48:140-4.

Klein DL, Gamsu G. Thoracic manifestations of aspergillosis. Am J Roentgenol. 1980;134:543-52.

Klein JS, Fang K, Chang MC. Percutaneous transcatheter treatment of an intracavitary aspergilloma. Cardiovasc Intervent Radiol 1993;16:321-4.

Koh KK, Han SH, Kim JH, Lee SJ, Kim JY. Images in cardiovascular medicine. Neovascularization from coronary artery leaking to fungus ball in the lung. Circulation. 2006;114:e551-2.

Kurrein F, Green GH, Rowles SL. Localized deposition of calcium oxalate around a pulmonary *Aspergillus niger* fungus ball. Am J Clin Pathol. 1975;64:556-63.

kwong-Chung KJ, Schwartz IS, Rybak BJ. A pulmonary fungus Ball produced by *Cladosporium cladosporioides*. Am J Clin Pathol. 1975;64:564-68.

Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heinz-Vaccari EM, Melo NT. Tratado de Micologia Médica. 9º ed. Sarvier. São Paulo. 2002.

Latgé JP. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. Clin Microbiol Rev. 1999;12:310-50.

Latgé JP. The pathobiology of *Aspergillus fumigatus*. TRENDS in Microbiol. 2001;9:382-9.

Lee KS, Kim HT, Kim YH,Choe KO. Treatment of hemoptysis in patients with cavitary aspergilloma of the lung: value of percutaneous instillation of amphotericin B. AJR Am J Roentgenol 1993;161:727-31.

Lee SH, Lee BJ, Jung DY, Kim JH, Sohn DS, Shin JW, Kim JY, Park IW, Choi BW. Clinical manifestations and treatment outcomes of pulmonary aspergilloma. Korean J Intern Med. 2004;19:38-42.

Lee SI, Shepard JA, Chew FS. Pulmonary fungus ball. AJR Am J Roentgenol. 1998; 170:318.

Léophonte P, Pribat JP, Carles P, Gaillard J, Eschapasse H. Les aspergillomes pulmonaires. Problemes diagnostiques, pronostiques et therapeutiques. A propos de 60 cas observes en chirurgical. Cah Med. 1974;15:253-9.

Levin EJ. Pulmonary intracavitary fungus ball. Radiol. 1956;66:9-16.

Libshitz HI, Atkinson GW, Israel HL. Pleural thickening as a manifestation of *Aspergillus* superinfection. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1974;120:883-6.

Longbottom JL, Pepys J, Clive FT. Diagnostic precipitin test in *Aspergillus* pulmonary mycetoma. Lancet. 1964;1:588-9.

Mackenzie DWR, Serological tests. In: Evans EGV & Richardson MD. Medical mycology a practical approach. Information Press Ltd, Oxford. 1989:201-33.

Manzoor M U, Faruqui Z S, Ahmed Q, Uddin N, Khan A. Aspergilloma complicating newly diagnosed pulmonary echinococcal (hydatid) cyst: a rare occurrence. British J Radiol. 2008;81:e279-81.

Marcelis L, Ardichvili D, Vanhaeverbeek M, Sacre J, Feremans W. Aspergillome greffe dans une neoplasie pulmonaire excavee. Acta Clin Belg. 1981;36:72-6.

Marr KA, Patterson T, Denning D. Aspergillosis. Pathogenesis, clinical manifestations, and therapy. Infect Dis Clin North Am. 2002;16:875-94.

Martinez R, Castro G, Machado AA, Moya MJ. Primary aspergilloma and subacute invasive aspergillosis in two AIDS patients. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2009;51:49-52.

Massard G, Roeslin N, Wihlm JM, Dumont P, Witz JP, Morand G. Pleuropulmonary aspergilloma: clinical spectrum and results of surgical treatment. Ann Thorac Surg. 1992;54:1159-64.

Massard G. Place de la chirurgie dans le traitement des aspergiloses thoraciques. Rev Mal Respir. 2005;22:466-72.

Mastrolorenzo H, Komaid AG & Elias F. Aspergillosis pulmonar en lucuman. Pesquisa em cavidades detergidas. Rev Arg Micol. 1979;2:18-23.

McCarthy DS, Pepys J. Pulmonary aspergiloma-clinical immunology. Clin Allergy. 1973;3:57-70.

McGinnis MR, Buck DL Jr, Katz B. Paranasal aspergilloma caused by an albino variant of *Aspergillus fumigatus*. South Med J. 1977;70:886-8.

Meletiadis J, Meis JF, Mouton JW, Rodriquez-Tudela JL, Donnelly JP, Verweij PE. In vitro activities of new and conventional antifungal agents against clinical *Scedosporium* isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:62-8.

Metzger JB, Garagusi VF, Kerwin DM. Pulmonary oxalosis caused by *Aspergillus niger*. Am Rev Respir Dis. 1984;129:501-2.

Minárik L, Manych J, Votrubová V, Hlinka V, Kantorová K, Mecír S, Skalsk_ T. Incidence rate of pulmonary aspergillosis in the High Tatra Mountains sanatoria for tuberculosis and respiratory diseases of adults. Mykosen. 1970;13:607-15.

Monod O. Notre experience du traitement chirurgical des aspergilomes pleuro-pulmonaires. Tuberc Pneumol 1971;35:449-60.

Morino E, Naka G, Izumi S, Yoshizawa A, Kawana A, Toyota E, Kobayashi N, Kudo K. [Case of cavitary coccidioidomycosis with fungus balls in the apices of both lungs]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2006;44:711-5.

Nakagawa Y, Shimazu K, Ebihara M, Amann K. [A case of secondary invasive pulmonary aspergillosis originating from an aspergilloma, successfully treated with itraconazole] (abstract). *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 1998;36:294-8.

Nakajima J, Takamoto S, Tanaka M, Takeuchi E, Murakawa T. Thoracoscopic resection of the pulmonary aspergilloma: report of two cases. *Chest*. 2000;118:1490-2.

Nguyen MH, Jaber R, Leather HL, Wingard JR, Staley B, Wheat LJ, Cline CL, Baz M, Rand KH, Clancy CJ. Use of bronchoalveolar lavage to detect galactomannan for diagnosis of pulmonary aspergillosis among nonimmunocompromised hosts. *J Clin Microbiol*. 2007;45:2787-92.

Nime FA, Hutchins GM. Oxalosis caused by aspergillus infection. *Johns Hopkins Med J*. 1973;133:183-94.

Osaki T, Morishita H, Maeda H, Kamei K, Hoshino S, Kijima T, Kumagai T, Yoshida M, Tachibana I, Kawase I. Pulmonary coccidioidomycosis that formed a fungus ball with 8-years duration. *Intern Med*. 2005;44:141-4.

Pabuççuoğlu U. Aspects of oxalosis associated with aspergillosis in pathology specimens. (abstract). *Pathol Res Pract*. 2005;201:363-8.

Panjabi C, Sahay S, Shah A. Aspergilloma formation in cavitary sarcoidosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35:480-3.

Park CK, Jheon S. Results of surgical treatment for pulmonary aspergiloma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21:918-23.

Park SJ, Mehrad B. Innate immunity to *Aspergillus* species. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:535-51.

Pasqualotto AC, Denning DW. An aspergilloma caused by *Aspergillus flavus*. *Med Mycol*. 2008;46:275-8.

Pennington JE, *Aspergillus* lung disease. *Med Clin North Am*. 1980;64:475-90.

Perfect JR, Cox GM, Lee JY, Kauffman CA, de Repentigny L, Chapman SW, Morrison VA, Pappas P, Hiemenz JW, Stevens DA; Mycoses Study Group. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1824-33.

Pesle GD, Monod O. Bronchiectasis due to asperigilloma. *Dis Chest*. 1954;25:172-83.

Piérard GE, Arrese JE, Quatresooz P. Comparative Clinicopathological Manifestations of Human Aspergillosis. *Exog Dermatol*. 2004;3:144-53.

Pihet M, Vandeputte P, Tronchin G, Renier G, Saulnier P, Georgeault S, Mallet R, Chabasse D, Symoens F, Bouchara JP. Melanin is an essential component for the integrity of the cell wall of *Aspergillus fumigatus* conidia. *BMC Microbiol*. 2009;9:177.

Pimentel JC. Pulmonary calcification in the tumor-like form of pulmonary aspergillosis;pulmonary aspergilloma. *Am Rev Respir Dis*. 1966;94:208-16.

Pratap H, Dewan RK, Singh L, Gill S, Vaddadi S. Surgical treatment of pulmonary aspergilloma: a series of 72 cases. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2007;49:23-7.

Raper & Fennell. In: *Aspergillus niger* group The genus. In: *Aspergillus*. Robert E. Krieger. New York. 1977;293-356.

Reeder MM. Mobile mass in a pulmonary cavity or air meniscus sign. *JAMA*. 1974; 229:199-200.

Regnard J-F, Icard P, Nicolosi M, Spaggiari L, Magdeleinat P, Jauffret B, Levasseur P. Aspergilloma: a series of 89 surgical cases. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:898-903.

Rémy J, Arnaud A, Fardou H, Giraud R, Voisin C. Treatment of hemoptysis by embolization of bronchial arteries. *Radiol*. 1977;122:33-7.

Reyes CV, Rippon JW. Localized oxalosis associated with simultaneous *Aspergillus* and *Mucor* infection in diabetic foot gangrene. *Hum Pathol*. 1984;15:89-91.

Roehrl MH, Croft WJ, Liao Q, Wang JY, Kradin RL. Hemorrhagic pulmonary oxalosis secondary to a noninvasive *Aspergillus niger* fungus ball. *Virchows Arch*. 2007;451:1067-73.

Rosen P, Adelson HT, & Burleigh E. Bronchiectasis complicated by the presence of *Monosporium apiospermum* and *Aspergillus fumigatus*. *Am J Clin Pathol*. 1969;2:182-7.

Rosenow E, Strimlan CV, Muhm JR, Ferguson RH. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc*. 1977;52:641-9.

Ruiz Júnior RL, de Oliveira FH, Piotto BL, Muniz FA, Cataneo DC, Cataneo AJ. Surgical treatment of pulmonary aspergilloma. *J Bras Pneumol*. 2010;36:779-83.

Rzepecki W, Wójcik B, Kara A. Pulmonary aspergilloma in Poland and its surgical treatment. Results of an inquiry from 18 centers. *Pol Med J*. 1968;7:643-52.

Sagan D, Godziuk K, Korobowicz E. Predictive and prognostic value of preoperative symptoms in the surgical treatment of pulmonary aspergiloma. *J Surg Res*. 2010a;163:e35-43.

Sagan D, Godziuk K. Surgery for Pulmonary Aspergilloma in Immunocompetent Patients: No Benefit From Adjuvant Antifungal Pharmacotherapy. *Ann Thorac Surg.* 2010b;89:1603-10.

Sagawa M, Sakuma T, Isobe T, Sugita M, Waseda Y, Morinaga H, Iuchi K. Cavernoscopic removal of a fungus ball for pulmonary complex aspergiloma. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:1846-8.

Saleh W, Ostry A, Henteleff H. Aspergilloma in combination with adenocarcinoma of the lung. *Can J Surg.* 2008;51:E3-4.

Salfelder K, Mendelovici M, Schwarz J. Multiple deep fungus infections: personal observations and a critical review of the world literature. *Curr Top Pathol.* 1973;57:123-77.

Sarosi GA, Silberfarb PM, Saliba NA, Huggin PM, Tosh FE. Aspergillomas occurring in blastomycotic cavities. *Am Rev Respir Dis.* 1971;104:581-4.

Sawada M, Isogai S, Miyake S, Kubota T, Yoshizawa Y. Pulmonary pseudallescherioma associated with systemic lupus erythematosus. *Intern Med.* 1998;37:1046-9.

Sawasaki H. (Eds.). *Pulmonary aspergillosis.* Tokio, Igaiku-Shoin LTD, 1984.

Schwarz J, Baum GL, Straub M. Cavitory histoplasmosis complicated by fungus ball. *Am J Med.* 1961;31:692-700.

Segal BH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:707-17.

Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med.* 2009;360:1870-84.

Severo LC. Colonização intracavitária pulmonar por *Aspergillus niger*: Análise de suas peculiaridades. 1987. [Tese de doutorado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, 1987.

Severo LC, Geyer GR, Porto NS, Wagner MB, Londero AT. Pulmonary *Aspergillus niger* intracavitary colonization. Report of 23 cases and review of the literature. *Rev Iberoam Micol.* 1997a;14:104-10.

Severo LC, Geyer GR, Porto NS. Pulmonary *Aspergillus* intracavitary colonization (PAIC). *Mycopathol.* 1990;112: 93-104.

Severo LC, Kaemmerer A, Camargo JJ, Porto NS. Actinomycotic intracavitary lung colonization. *Mycopathol.* 1989;108:1-4.

Severo LC, Londero AT, Picon PD, Rizzon CF, Tarasconi JC. *Petriellidium boydii* fungus ball in a patient with active tuberculosis. *Mycopathol.* 1982;77:15-7.

Severo LC, Porto NS, Irion K, Londero AT. *Aspergillus fumigatus* fungus ball in a patient with healed paracoccidioidomycosis. *Clin Infect Dis.* 1997b;25:1474-5.

Severo LC, Rizzon CF, Roesch EW, Oliveira F M, Porto N S. Chronic pulmonary histoplasmosis in Brazil: report of two cases with cavitation diagnosed by transthoracic needle biopsy. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1997c;39:293-7.

Sharma OP, Chwogule R. Many faces of pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J*. 1998;12:705-715.

Shibuya K, Ando T, Hasegawa C, Wakayama M, Hamatani S, Hatori T, Nagayama T, Nonaka H. Pathophysiology of pulmonary aspergillosis. *J Infect Chemother*. 2004;10:138-45.

Shiraishi Y, Katsuragi N, Nakajima Y, Hashizume M, Takahashi N, Miyasaka Y. Pneumonectomy for complex aspergilloma: is it still dangerous? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29:9-13.

Shirakusa T, Ueda H, Saito T, Matsuba K, Kouno J, Hirota N. Surgical treatment of pulmonary aspergilloma and *Aspergillus* empyema. *Ann Thorac Surg*. 1989;48:779-82.

Sinan/SVS/MS, www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/incidência.

Sigler L, de la Maza LM, Tan G, Egger KN, Sherburne RK. Diagnostic difficulties caused by a nonclamped *Schizophyllum commune* isolate in a case of fungus ball of the lung. *J Clin Microbiol*. 1995;33:1979-83.

Sinski JT. The epidemiology of aspergillosis. In: Aldoory Y, Wagner GE (Eds.). Aspergillosis. Charles C Thomas. Springfield. 1985:25-42.

Slevin ML, Knowles GK, Phillips MJ, Stansfeld AG, Lister TA. The air crescent sign of invasive pulmonary aspergillosis in acute leukaemia. *Thorax*. 1982;37:554-5.

Solit RW, McKeown JJ Jr, Smullens S, Fraimow W. The surgical implications of intracavitary mycetomas (fungus balls). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1971;62:411-22.

Soubani AO, Chandrasekar PH. The Clinical Spectrum of Pulmonary Aspergillosis. *Chest*. 2002;121:1988-99.

Staib F, Rajendran C, Mishra SK, Voigt R, Lindlar F, Hartmann C, Weber R, Nowotny P. An atypical *Aspergillus flavus* from a case of bronchopulmonary aspergilloma. A contribution to the cultural and serological diagnosis of *A. flavus* infections. *Zentralbl Bakteriologie Mikrobiologie Hygiene A*. 1983;255:361-7.

Stamatis G, Greschuchna D. Surgery for pulmonary aspergilloma and pleural aspergillosis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;36:356-60.

Stevens, D.A.; Kan, V.L.; Judson, M.A. et al. - Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin. infect. Dis*. 2000;30:696-709.

Sugino K, Hasegawa C, Sano G, Shibuya K, Homma S. Pathophysiological study of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *Jpn J Infect Dis.* 2008;61:450-3.

Tarrand JJ, Han XY, Kontoyiannis DP, May GS. *Aspergillus* hyphae in infected tissue: evidence of physiologic adaptation and effect on culture recovery. *J Clin Microbiol.* 2005;43:382-6.

Tenholder MF. The many faces of pulmonary aspergillosis. *Prim Care.* 1985;12:353-68.

Thomas DA, Gonzales-Rothi RJ. Aspergilloma in an open chest cavity. *Chest.* 1989;95:1156-8.

Tintelnot K, Wagner N, Seibold M, Hoog GS, Horré R. Re-identification of clinical isolates of the *Pseudallescheria boydii*-complex involved in near-drowning. *Mycoses.* 2008;51:11-6.

Tomee J, Vander Werf T, Latge J. et al. Serologic monitoring of disease and treatment in a patient with pulmonary aspergilloma. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995;151:199-204.

Tomee JF, Kauffman HF. Putative virulence factors of *Aspergillus fumigatus*. *Clin Exp Allergy.* 2000;30:476-84.

Tomee JF, Van Der Werf TS. Pulmonary aspergillosis. *Neth J Med.* 2001;59:244-58.

Tsai HF, Chang YC, Washburn RG, Wheeler MH, Kwon-Chung KJ. The developmentally regulated *alb1* gene of *Aspergillus fumigatus*: its role in modulation of conidial morphology and virulence. *J Bacteriol.* 1998;180:3031-8.

Tsubura E. Multicenter clinical trial of itraconazole in the treatment of pulmonary aspergiloma. [Pulmonary Aspergilloma Study Group] *Kekkaku.* 1997;72:557-64.

Ueda H, Okabayashi K, Ondo K, Motohiro A. Analysis of various treatments for pulmonary aspergillomas. *Surg Today.* 2001;31:768-73.

Uffredi M I, Mangiapan G, Cadranel J, Kac. Significance of *Aspergillus fumigatus* isolation from respiratory specimens of nongranulocytopenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22:457-62.

Unis G, Picon PD, Severo LC. Coexistence of intracavitary fungal colonization (fungus ball) and active tuberculosis. *J Bras Pneumol.* 2005;31:139-43.

Utz JP. The pulmonary mycoses. In: Fishmann AP. (Ed.). *Pulmonary diseases and disorders.*, McGrawhill Book Co, New York. 1980;108:1164-81.

Vaideeswar P, Sakhdeo UM. Pulmonary aspergilloma with renal oxalosis: fatal effect at a distance. *Mycoses.* 2009;52:272-5.

Van Adrichem AH, Gans JC, van Toorn DW. [Pulmonary Arthus reaction in aspergilloma]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1971;115:462-6.

VanderBergh MF, Verweij PE, Voss A. Epidemiology of nosocomial fungal infections: invasive aspergillosis and the environment. *Diag Microbiol Infect Dis.* 1999;34:221-7.

Vasquez JC, Montesinos E, Rojas L, Peralta J, Delarosa J, Leon JJ. Surgical management of *Aspergillus* colonization associated with lung hydatid disease. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;14:116-8.

Villar TG, Pimentel JC, Freitas E Costa M. The tumour-like forms of aspergillosis of the lung (pulmonary aspergilloma). A report of five new cases and a review of the Portuguese literature. *Thorax.* 1962;17:22-38.

Voisin C, Biguet J. L'aspergillose dans les lésions pulmonaires résiduelles: problèmes diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques. *Bull Int Union Tuberc.* 1970;43:119-12.

Waldorf AR. Pulmonary defense mechanisms against opportunistic fungal pathogens. *Immunol.* 1989;47:243-71.

Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. infect. Dis.* 2008;46:327-60.

Wex P, Utta E, Drozd W. Surgical treatment of pulmonary and pleuro-pulmonary *Aspergillus* disease. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;41:64-70.

Yoshida K, Hiraoka T, Ando M, Uchida K, Mohsenin V. *Penicillium decumbens*. A new cause of fungus ball. *Chest.* 1992;101:1152-3.

Zmeili OS, Soubani, AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical update. *QJM.* 2007;100:317-34.

9. ANEXOS

ANEXO I**Artigo completo publicado:*****“Fungus Ball in HIV-infected patients”***

Revista Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, dezembro de 2009.

(Guazzelli LS, Unis G, Xavier MO, Severo CB, Picon PD, Severo LC. Rev Inst Med Trop
Sao Paulo. 2009 Dec;51(6):345-8.)

FUNGUS BALL IN HIV-INFECTED PATIENTS

Luciana Silva GUAZZELLI(1,2), Gisela UNIS(3), Melissa Orzechowski XAVIER(4), Cecilia Bittencourt SEVERO(1,2), Pedro Dornelles PICON(3) & Luiz Carlos SEVERO(5,6)

SUMMARY

Aspergillus is a phagocyte opportunistic fungus that causes aspergillosis, an unusual disease in patients with AIDS. Six cases of fungal ball in patients with AIDS are reported here. In this group, all patients had hemoptysis and tuberculosis as the underlying lung disease. The diagnosis of pulmonary fungus ball was based on the clinical and radiographic feature, combined with serological and mycological evidence of *Aspergillus fumigatus*.

KEYWORDS: *Aspergillus fumigatus*; Fungus ball; AIDS; Tuberculosis; Mycetoma; Aspergilloma.

INTRODUCTION

Pulmonary aspergillosis has various presentations depending largely on the immune competence of the patient, the type of exposure, and the presence of an underlying disease. *Aspergillus fumigatus* is the predominant species cultured from the respiratory tract that can cause acute angioinvasive pulmonary aspergillosis and other chronic forms of infection. These entities include chronic necrotizing aspergillosis (semi-invasive), allergic bronchopulmonary aspergillosis, intracavitary colonization (fungus ball), bronchocentric granulomatosis or hypersensitivity pneumonitis. The distinction among subacute, acute angioinvasive pulmonary aspergillosis, chronic necrotizing aspergillosis and fungus ball has not been rigorously defined and an overlap in clinical and radiological features among these different entities probably exist^{3,10,16,20}. As *Aspergillus* is a phagocyte opportunistic fungus, aspergillosis is unusual in patients with AIDS, except in late stages of the viral disease¹⁴. Fungus ball caused by *A. fumigatus* is a noninvasive form of pulmonary disease that results from a lung fungal colonization. The empty, post-treatment tuberculosis cavity is the main predisposing factor for fungal colonization in most patients and hemoptysis is the only serious complication^{17,22}.

Fungus ball may be divided into simple or complex. While the first one occurs in a cavity without surrounding parenchymal disease, the other occurs in a thick-walled cavity with surrounding parenchymal inflammation and is associated with higher morbidity and mortality^{2,7}.

The diagnosis of pulmonary aspergillosis is based on clinical, radiological, and mycological data.

On radiographs, pulmonary fungus ball appears as a solid rounded mass of unique density, sometimes mobile, within a spherical or ovoid

cavity, and separated from the wall of the cavity by airspace of variable size and shape^{21,25}. Chest tomography (CT) demonstrates excellent advantage from chest radiograph for the intracavitary colonization diagnostic, showing the presence of a mass in a pre-existing cavity while this fungus ball is not yet apparent on radiography^{3,11,16,26}.

The most consistent diagnostic features of fungus ball are hemoptysis, chronic cough, usually productive, and an upper-lobe, mobile intracavitary mass with an air crescent in the periphery seen on the chest radiograph. Precipitating antibodies to species of *Aspergillus* (radial immunodiffusion) in the patients serum are found in virtually all patients, it has > 95% sensitivity for fungus ball, except in HIV-infected patients^{9,22,23}. But a definitive diagnosis is established by microscopical demonstration of the septate hyphae and conidiophore of *Aspergillus* and/or culturing the *Aspergillus* from percutaneous aspirate/biopsy, fiberoptic bronchoscopy and resected specimens of the cavity¹⁹. Sometimes the cultures from material taken from surgical specimens are negative because of non-viable organisms within the fungal mass and/or secondary bacterial colonization⁹. Besides those, there are non-culture-based microbiological methods to facilitate rapid diagnosis and to monitor infection progression and response to therapy. Promising methods include antigen-based assays (serology), metabolite detection, and molecular detection of fungal DNA from body fluid samples^{3,10}.

Pulmonary aspergillosis is rarely found in HIV positive patients, mainly in comparison with its prevalence in other risk group as patients with conditions that produce a similar degree of immunosuppression, such as organ transplantation, lymphoma and leukemia^{11,13}. Pulmonary fungus ball in HIV-infected patient differs in several features from those in the immunocompetents. HIV positive patients are particularly susceptible to cavitary lung disease, including pneumatoceles secondary to *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and tuberculosis, as well as

(1) Post-Graduation Program in Pneumologic Science, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

(2) Laboratory of Mycology, Hospital Santa Rita, Santa Casa-Complexo Hospitalar, Porto Alegre, RS, Brazil.

(3) Hospital Sanatório Partenon, Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente, RS.

(4) Department of Mycology, Universidade Federal do Rio Grande (FURG).

(5) Department of Internal Medicine, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil.

(6) Researcher 1B from CNPq.

Correspondence to: Prof. Dr. Luiz Carlos Severo, Laboratório de Micologia/Hospital Santa Rita, Santa Casa-Complexo Hospitalar, Rua Prof^o Annes Dias 285, 90020-090 Porto Alegre, RS, Brasil. Phone: +55.51.32148409; Fax: +55.51.32148435. E-mail: severo@santacasa.tche.br, severo@pesquisador.cnpq.br

necrotizing bacterial pneumonias. These patients are less likely to significant hemoptysis.

Treatment has to be individualized, depending on the severity of the symptoms, extent and location of the pulmonary involvement, relationship to other diseases, and the patient's general condition. Thus, treatment of fungal ball must be adapted specifically to each patient, with the entire clinical presentation dictating the appropriate management. Treatment with a combination of antiretroviral and antifungal therapy appears to be effective in improving the clinical and radiographic outcomes of patients with HIV infection and pulmonary fungus ball^{6,8,21}.

In our study all patients presented a solid round mass, which was located in a single spherical, or ovoid cavity, therefore we termed it as fungus ball. Medical records were reviewed years after diagnosis of fungus ball, we considered that those patients didn't outcome to chronic necrotizing aspergillosis or invasive disease. The rarity in those reports of pulmonary fungus ball in patients with AIDS indicates the importance of describing this series of six cases.

MATERIAL AND METHODS

In order to identify cases of possible fungus ball in HIV infected individuals, we retrospectively reviewed 485 cases of fungus ball diagnosed in the Mycology Laboratory (Santa Casa - Complexo Hospitalar, Porto Alegre, RS, Brazil), from 1980 to 2008. Charts, chest radiographs, CT scans, data from mycology cultures, serum immunodiffusion,

bronchoscopic and surgical specimens, HIV testing, viral loads, and CD4 levels were evaluated. Patients were included if they: (1) had a suggestive chest radiograph of fungus ball and evidence from culture, serum radial immunodiffusion (ID), pathologic specimen with *Aspergillus* spp., or if they had CT scan evidence of fungus ball and (2) were HIV-infected based on a positive enzyme-linked immunosorbent assay result that was confirmed by Western blot. Patients were excluded if charts and/or radiographs could not be obtained, if they were HIV-negative as determined by enzyme-linked immunosorbent assay, or if no HIV test had been performed.

Clinical presentation was evaluated in each case. When follow-up was available, the patients' subsequent treatment, symptoms, radiographs, laboratory results, and clinical findings were recorded. Disease progression or improvement was defined radiographically (change in size of fungus ball cavity and/or surrounding infiltrate) or clinically (change in symptoms of cough and/or hemoptysis).

RESULTS

The patients' ages ranged from 26 to 50 years old, all of them had fungus ball in the upper lobes of the lungs and had tuberculosis as the underlying disease. The main symptoms were cough and hemoptysis that were classified as blood-streaked sputum, mild-to-moderate (< 100 mL/24h). Four patients had hepatitis C. Fungal ball diagnostic was made by ID, direct mycological examination and culture of the respiratory tract samples. *A. fumigatus* was the etiologic agent of all cases (Table 1). The case 2 of this series in CT revealed multiple fungus balls (Fig.1 and 2).

Table 1
Cases descriptions of six HIV positive patients with fungus ball

Patient No/ Age/Sex	CD4 Count (Cells/ μ L)	Associated/ predisposing disease	Clinical signs	Fungus ball localization	Diagnostic test of aspergillosis	HAART	Treatment	Outcome
1/28/M	566	TB, Hepatitis C, Hepatitis B.	Hemoptysis, cough, dyspnea, fever, chest pain.	LUL	ID(+) SpCult(+)	Yes	Itraconazole Embolization, Radiotherapy	No change (10 months)
2/26/M	161	TB, Hepatitis C.	Hemoptysis.	LUL and RLL	ID(+) Sp DM(+) Cult(+)	Yes	Itraconazole	No change (48 months)
3/42/M	138	TB, Hepatitis C, CMV, adrenal failure.	Hemoptysis, cough, dyspnea.	RUL	ID(+) Sp DM(+) Cult(+)	Yes	Lobectomy	No Follow-up
4/50/M	540	TB, Hepatitis C.	Hemoptysis, cough, dyspnea.	LUL and RUL	ID(+) Sp DM(+) Cult(+)	Yes	Itraconazole	No Follow-up
5/31/M	Not done	TB	Hemoptysis, cough, fever.	LUL	ID(+) TBBX(+)	No	Pleuropneumectomy	No Follow-up
6/34/F	Not done	TB	Hemoptysis, cough.	RUL	ID(+)	No	Itraconazole	Symptomatic Improvement (48 months)

Age and CD4 count at first presentation. TB: Tuberculosis; HAART: Highly active antiretroviral therapy; LUL: left upper lobe; RUL: right upper lobe; RLL: right lower lobe; Sp: sputum; TBBX: transbronchial biopsy; ID: immunodiffusion for *A. fumigatus*; Cult: Culture; DM: Direct microscopy; F: Female; M: Male; CMV: cytomegalovirus.

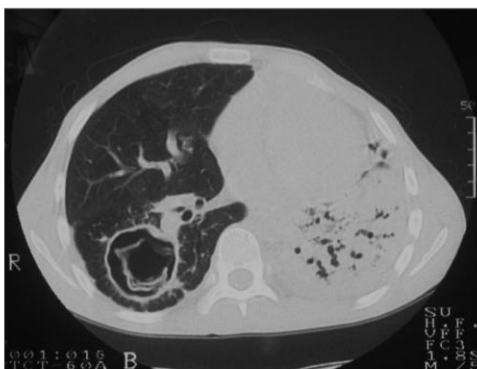


Fig. 1 - Spherical cavity (5 cm) within laminar pathological material localized in inferior right lobe.



Fig. 2 - Left pulmonary parenchyma destruction with two cavities in the superior third. Upper cavity (3 cm diameter) within spherical mass, and cavity below (4 cm) within laminar pathological material.

Illustrative Case (Case 1): A 28-year-old male, presenting fever, dyspnea, chest pain, cough and hemoptysis for two months was admitted to the hospital. The patient had a chronic hepatopathy due to B and C hepatitis virus and had received an incomplete treatment for tuberculosis two years before when he had positive sputum smear for acid-fast bacilli and HIV test (enzyme-linked immunosorbent assay confirmed by Western blot). At the time of presentation his sputum was negative for staining of acid-fast bacilli but he was started on tuberculosis therapy because of previous incomplete treatment with zidovudina (AZT), didanosina (DDI) and sulfamethoxazol-trimetoprim (SMT-TMP).

Physical examination revealed a febrile and undernourished patient with digital clubbing. Wheezing and rales were noted in both lungs. A roentgenogram of the chest disclosed a total destruction of the left lung.

The left upper lobe had a cavity containing a soft tissue mass (fungus ball). *A. fumigatus* was recovered in culture (performed in Sabouraud dextrose agar with chloramphenicol at 25 °C) and *A. fumigatus* ID was positive. Itraconazole (200 mg/day) was started, and at this moment his CD4 was 566 cells/ μ L. Seven months later he had another episode of hemoptysis so arterial embolization was made, followed by radiotherapy two months later. With ten months of treatment, the culture of the sputum on Sabouraud dextrose agar still revealed *A. fumigatus* and there was no radiological change. It was indicated the continuity of treatment with itraconazole outpatient.

DISCUSSION

Fungus ball in immunocompetent patients is well documented in the literature. However, few cases of this aspergillosis presentation in patients with AIDS were reported^{8,10}.

Fungus ball had been described predominantly as a consequence of preexisting tuberculosis cavities, but other diseases are also implicated as precursors of this entity although less often. Some of them are related to immunodepression³. A previous study comparing HIV-infected and HIV-negative individuals found pneumocystosis as a predisposing factor in HIV-infected individuals as a risk factor for fungus ball¹. In addition, another series of 20 cases describing fungus ball in HIV-infected patients also found eight cases of pneumocystosis as a predisposing factor⁷. This implication was not confirmed in our study, because no HIV patients with fungus ball had *P. jirovecii* infection associated.

The presentation and clinical course of pulmonary fungus ball in the HIV-infected patient differs in several ways from those in the immunocompetent patient¹⁷. HIV positive patients are particularly susceptible to cavitary lung disease, including pneumatoceles secondary to *P. jirovecii* pneumonia and tuberculosis, as well as necrotizing bacterial pneumonias^{1,8}.

All HIV patients included in the present study had moderate hemoptysis. In fact, these patients are less likely to have significant hemoptysis, which is much more common among the HIV-negative individual, 73% compared with 40% of HIV-infected individuals. On the other hand, they have a high risk of disease progression, including the development of possible semi-invasive illness^{1,8}. Patients with fungus ball generally have one to four arcs of precipitation antibodies (immunodiffusion test). The absence of precipitating antibody in a small number of patients may be related to the presence of dead fungi, deficiency of gamma globulin, immunosuppressive therapy, or poor antigenicity of the pathogenic fungi^{14,24}. Although our patients were immunosuppressed by HIV infection, their immunodiffusion characteristics were similar to immunocompetent patients, even those with low CD4 count, without false negative results.

Surgery procedures are indicated in symptomatic patients due to the high risk of massive and fatal hemoptysis. Resection surgery is the treatment of choice for localized disease, simple fungus ball, in suitable candidates. Two patients of the present study were included in this group. Resection should only be undertaken if there is sufficient respiratory reserve and the resection removes minimal functioning pulmonary tissue^{1,8,11,23}. Itraconazole, used as treatment in four of our patients, can be considered as the first choice in the therapy of fungus ball due to its

lipophilic characteristic, which results in a great concentration of the drug in the cavity of fungus balls^{26,28}. Bronchial artery embolization, procedure also used in the illustrative case, although temporarily effective, has been used to occlude the vessel that supplies the bleeding site in patients experiencing hemoptysis. Additional treatments for hemoptysis have included radiotherapy^{7,18,20,23}.

Given the fact that this was a retrospective study, there are some limitations as to monitoring and evaluation of treatment. However, tuberculosis seems to be the main risk factor to fungus ball in this study despite HIV status, or CD₄ count. Thus, we alert clinicians to the importance of a constant and rigorous monitoring of the treatment and the evolution of HIV patients with tuberculosis, endemic disease in Brazil.

RESUMO

Bola fúngica em pacientes HIV-infectados

Os fungos filamentosos são oportunistas de fagócitos, motivo pelo qual aspergilose é incomum em pacientes com Aids. A apresentação clínica depende do estado imune, tamanho do inóculo fúngico e doença de base. São relatados neste trabalho seis casos de bola fúngica em pacientes com Aids. Neste grupo, todos tiveram tuberculose como doença de base e hemoptise foi o principal sintoma. O diagnóstico da bola fúngica foi através da apresentação clínica, achados radiológicos combinados com imunodifusão radial dupla, exame micológico direto e cultivo do material do trato respiratório, sendo *A. fumigatus* o agente isolado.

REFERENCES

1. ADDRIZZO-HARRIS, D.J.; HARKIN, T.J.; MCGUINNESS, G.; NAIDICH, D.P. & ROM, W.N. - Pulmonary aspergilloma and AIDS. A comparison of HIV-infected and HIV-negative individuals. **Chest**, **111**: 612-618, 1997.
2. BELCHER, J.R. & PLUMMER, N.S. - Surgery in broncho-pulmonary aspergillosis. **Brit. J. Dis. Chest**, **54**: 335-341, 1960.
3. DENNING, D.W.; FOLLANSBEE, S.E.; SCOLARO, M. *et al.* - Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. **New Engl. J. Med.**, **324**: 654-662, 1991.
4. DENNING, D.W.; RINIOTIS, K.; DOBRASHIAN, R. & SAMBATAKOU, H. - Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. **Clin. infect. Dis.**, **37**(suppl. 3): S265-S280, 2003.
5. FALKSON, C.; SUR, R. & PACELLA, J. - External beam radiotherapy: a treatment option for massive haemoptysis caused by mycetoma. **Clin. Oncol.**, **14**: 233-235, 2002.
6. GREENBERG, A.K.; KNAPP, J.; ROM, W.N. & ADDRIZZO-HARRIS, D.J. - Clinical presentation of pulmonary mycetoma in HIV-infected patients. **Chest**, **122**: 886-892, 2002.
7. HENDERSON, R.D.; DESLAURIER, J.; RITCEY, E.L.; DELAURE, N.C. & PEARSON, F.G. - Surgery in pulmonary aspergillosis. **J. thorac. cardiovasc. Surg.**, **70**: 1088-1094, 1975.
8. HÖHLER, T.; SCHNÜTGEN, M.; MAYET, W.J. & MEYER ZUM BUSCHENFELDE K.H. - Pulmonary aspergilloma in a patient with AIDS. **Thorax**, **50**: 312-313, 1995.
9. JEWKES, J.; KAY, P.H.; PANETH, M. & CITRON, K.M. - Pulmonary aspergilloma: analysis of prognosis in relation to haemoptysis and survey of treatment. **Thorax**, **38**: 572-578, 1983.
10. JUDSON, M.A. - Noninvasive *Aspergillus* pulmonary disease. **Semin. Resp. crit. care Med.**, **25**: 203-219, 2004.
11. KEATING, J.J.; ROGERS, T.; PETROU, M. *et al.* - Management of pulmonary aspergillosis in AIDS: an emerging clinical problem. **J. clin. Path.**, **47**: 805-809, 1994.
12. KURUP, V.P. & KUMAR, A. - Immunodiagnosis of aspergillosis. **Clin. Microbiol. Rev.**, **4**: 439-456, 1991.
13. MHAWECH, P.; KRISHNAN, B. & SHAHAB, I. - Primary pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with associated fungal ball in a patient with human immunodeficiency virus infection. **Arch. Path. Lab. Med.**, **124**: 1506-1509, 2000.
14. MYLONAKIS, E.; BARLAM, T.F.; FLANIGAN, T. & RICH, J.D. - Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases. **Chest**, **114**: 251-262, 1998.
15. NASH, G.; IRVINE, R.; KERSCHMANN, R. & HERNDIER, B. - Pulmonary aspergillosis in acquired immune deficiency syndrome: autopsy study of an emerging pulmonary complication of human immunodeficiency virus infection. **Hum. Path.**, **28**: 1268-1275, 1997.
16. RICHARD, L.; KRADIN, M.D.; EUGENE, J. & MARK, M.D. - The pathology of pulmonary disorders due to *Aspergillus* spp. **Arch. Path. Lab. Med.**, **132**: 606-614, 2008.
17. SEVERO, L.C.; GEYER, G.R. & PORTO, N.S. - Pulmonary *Aspergillus* intracavitary colonization (PAIC). **Mycopathologia**, **112**: 93-104, 1990.
18. SHNEERSON, J.M.; EMERSON, P.A. & PHILLIPS, R.H. - Radiotherapy for massive haemoptysis from an aspergilloma. **Thorax**, **35**: 953-954, 1980.
19. SMITH, R.L.; MORELLI, M.J. & ARANDA, C.P. - Pulmonary aspergilloma diagnosed by fiberoptic bronchoscopy. **Chest**, **92**: 948-949, 1987.
20. SOUBANI, A.O. & CHANDRASEKAR, P.H. - The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. **Chest**, **121**: 1988-1999, 2002.
21. STEVENS, D.A.; KAN, V.L.; JUDSON, M.A. *et al.* - Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. **Clin. infect. Dis.**, **30**: 696-709, 2000.
22. TOMEI, J.; VAN DER WERF, T.; LATGE, J. *et al.* - Serologic monitoring of disease and treatment in a patient with pulmonary aspergilloma. **Amer. J. respir. crit. care Med.**, **151**: 199-204, 1995.
23. TOMEI, J.F. & VAN DER WERF, T.S. - Pulmonary aspergillosis. **Neth. J. Med.**, **59**: 244-258, 2001.
24. TSUBURA, E. - Multicenter clinical trial of itraconazole in the treatment of pulmonary aspergilloma. **Kekkaku**, **72**: 557-564, 1997.
25. WALSH, T.J.; ANAÏSSIE, E.J.; DENNING, D.W. *et al.* - Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. **Clin. infect. Dis.**, **46**: 327-360, 2008.
26. ZMEILJ, O.S. & SOUBANI, A.O. - Pulmonary aspergillosis: a clinical update. **Q. J. Med.**, **100**: 317-334, 2007.

Received: 6 April 2009

Accepted: 3 November 2009

ANEXO II**Capítulo de livro:**

***“Chronic Cavitory pulmonary aspergillosis and fungal balls”*. Aspergillosis In: From
Diagnosis to Prevention.**

(Luciana Silva Guazzelli, Melissa Orzechowski Xavier, Flávio de Mattos Oliveira and Luiz Carlos Severo. 2010, 3, 585-620).

Chronic Cavitory Pulmonary Aspergillosis and Fungal Balls

Luciana Silva Guazzelli, Melissa Orzechowski Xavier, Flávio de Mattos Oliveira and Luiz Carlos Severo

Abstract Chronic cavitory pulmonary aspergillosis (CCPA) is an *Aspergillus*-related disease that results in considerable morbidity. Most affected patients develop CCPA after lung damage caused by conditions such as tuberculosis. Fatigue and chronic cough are common symptoms and some patients may present with life-threatening haemoptysis. The diagnosis of CCPA relies on the presence of chronic respiratory symptoms in association with a positive serology/sputum to *Aspergillus* species and elevated serum inflammatory markers. Chest imaging is essential to evaluate the extent of the disease, to monitor disease progression and to evaluate for the presence of fungal balls. Since the majority of patients are not good surgical candidates due to limited lung function or extensive pleural involvement, long-term treatment with antifungal drugs are mandatory. This is however limited by the few available options for oral therapy and by cross-resistance between the azoles.

Keywords Aspergilloma · CCPA · Chronic cavitory pulmonary aspergillosis · Chronic necrotising aspergillosis · Chronic pulmonary aspergillosis · Fungal balls

Contents

1	Introduction	586
2	Aetiology	587
3	Epidemiology	588
4	Pathogenesis	588
5	Clinical Manifestations and Natural History	589
6	Fungal Ball and AIDS	591
7	Diagnosis	592

L.C. Severo (✉)

Laboratório de Micologia, Hospital Santa Rita, Santa Casa-Complexo Hospitalar,
A.v Independência 75, 90035-150 Porto Alegre, Brazil
e-mail: severo@santacasa.tche.br

with eosinophilia and demonstrate elevated serum IgE against *Aspergillus* species. Conversely, inflammation, lung cavities and fibrosis might also occur with ABPA (the author is referred to the chapter by Dr. Soubani on “*Aspergillus* overlap syndromes”). When one is dealing with aspergillosis, there is no clear-cut separation between allergic and infectious processes, so “disease” is preferred to “infection”. In addition, simple and stable pulmonary fungal balls are also by definition chronic cavitary forms of aspergillosis affecting the lungs – therefore, CCPA. Why some patients present with one or another disease phenotype depends largely on immune factors, and many aspects of these have been revealed in recent years.

Based on the arguments above, we make no distinction in this chapter between CPA and CCPA. Therefore all chronic cavitary conditions caused by *Aspergillus* species affecting the lungs were named CCPA. That also applied to patients with a single fungal ball showing little or no evidence of radiological progression over time. The term CPA was abandoned in this chapter.

Some other previous definitions also deserve to be considered. “Intra-cavitary *Aspergillus* colonisation” and “saprophytic aspergillosis” have both been widely used to describe CCPA. One may argue that it is inappropriate to use “colonisation” in this context, since most patients show some evidence of inflammation, based on elevated serum inflammatory markers. Moreover, many patients are symptomatic. Regarding “saprophytic aspergillosis”, it should be noted that the Greek suffix “phytic” refers to “plant”, and fungi no longer belong to the Plant Kingdom. The expression “mycetoma” is also inappropriate, and it should be reserved for chronic granulomatous infections usually of subcutaneous tissue and caused by traumatic inoculation in tropical and subtropical regions.

In this chapter we also demonstrate that many non-*Aspergillus* fungi have been involved in CCPA cases. Since the aetiology of the intra-cavitary content cannot be ensured on clinical or radiological bases only, the term “aspergilloma” was therefore avoided along this book. Instead, terms like “fungal ball” or “fungus ball” were preferred.

2 Aetiology

The commonest cause of a fungal ball (rounded mass located inside a preformed and poorly drained pulmonary cavity) is *A. fumigatus*. Occasionally *A. flavus* and *A. niger* are the causative agents [2]. For this reason, a positive precipitin reaction directed against all these *Aspergillus* species should be performed [3–6].

Soil and decomposing organic material are common sources of the conidia that become airborne easily [7]. The penetration of the *A. fumigatus* conidia into the lung is facilitated by their small diameter (3–5 μm). Conversely, the bigger size of *A. flavus* and *A. niger* conidia (5–6 μm and 6–7 μm , respectively) create difficulties for these to reach the alveoli [6, 8–10]. Although the term “aspergilloma” is widely used in the literature, it is worth reinforcing that fungal balls have been produced by many other fungi, especially *Scedosporium apiospermum* (teleomorph stage, *Pseudallescheria boydii*) [6, 11, 12].

3 Epidemiology

The most common and best-recognised form of aspergillosis worldwide is fungal ball that is an important complication of healed tuberculosis [13]. In the mid 1960s the British Tuberculosis Association reviewed 544 patients with healed pulmonary tuberculosis who had residual cavities of ≥ 2.5 cm in diameter. These patients were re-evaluated after a period of 3–4 years with chest radiographs and precipitating antibodies to *A. fumigatus* in serum. The prevalence of fungal balls was 11%, which was elevated on the next 2–3 years of study follow-up to 17% [14–16]. Although previous tuberculosis is by far the most frequent predisposing factor for CCPA, many other pulmonary conditions resulting in bulla, cyst or cavity formation have been implicated, as discussed below.

4 Pathogenesis

As already mentioned the empty residual cavity left after tuberculosis treatment is the main predisposing factor for *Aspergillus* intra-cavitary colonisation [6, 12, 14, 17]. Other associated illnesses for this syndrome include bronchiectasis [18], emphysema, bullae or lung cysts, pulmonary fibrosis, healed abscess cavities, previous *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, cavitated bronchogenic carcinoma [19], pulmonary infarction, sarcoidosis [20–24], lung abscess, infection caused by *Mycobacteria* other than tuberculosis, and radiation fibrosis [25–27]. A fungal ball may also develop in pre-existing lung spaces caused by other fungal disease, such as paracoccidioidomycosis [28], coccidioidomycosis, cryptococcosis, blastomycosis [29], histoplasmosis [30–32], and in a damaged central bronchus of allergic bronchopulmonary aspergillosis. A similar process may occur in chronically obstructed paranasal sinuses [29, 30].

Although fungal balls are usually seen as a secondary condition to patients with pre-existing lung cavities, the co-existence of CCPA with active tuberculosis has rarely been reported [33]. CCPA may also occur following allergic conditions that affect the lungs. In those cases, *Aspergillus* antigens stimulate antibody production causing allergic bronchitis and pneumonitis, which results in central bronchiectasias. Bronchial stenosis and fungal mass in the central bronchus naturally accelerates tissue destruction of the bronchial wall and surrounding lung parenchyma and causes cavitation. The fungal ball cavity originated in the central bronchus with progression to new lesions in peripheral lung tissue may be a phenomenon specific to aspergillosis [34]. Since the fungal ball stands anatomically midway between the large bronchi and the periphery, this type of aspergillosis occasionally presents clinical symptoms of type IV allergic reaction rather than those of types I and III [26, 34].

Although haemoptysis is a frequent complication of fungal balls, the pathogenesis of haemoptysis remains unclear. Usually, the bleeding originates from an ulceration of the epithelial layer in a region of the cavity wall characterised by granulation tissue with dense proliferation of capillaries and small vessels (Fig. 1). Rarely the

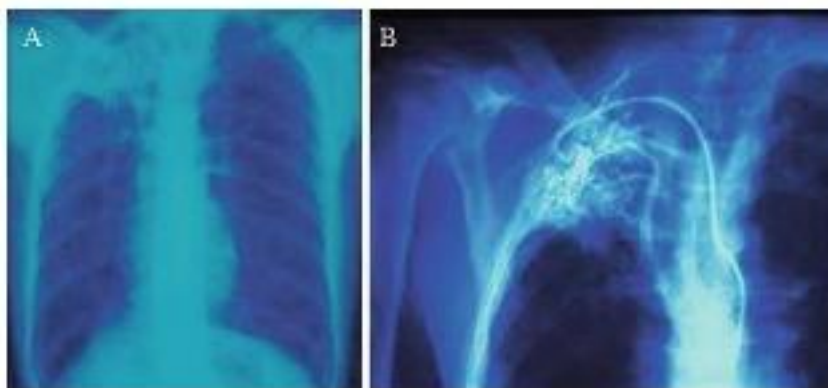


Fig. 1 (a) Chest radiograph showing a cavity with air crescent in the right lung; (b) A catheter inserted via subclavian artery demonstrating that the cavity is supplied by blood from the systemic circulation. This explains the severity of haemoptysis as occurs in many of these patients. Figure 1B, reprinted from reference [46] with permission from the publisher

bleeding originates from a bigger vessel. The triggering factor is unknown. Some believe that is traumatic due to mechanical friction by movement of the fungal ball within the cavity traumatising the highly vascular granulation tissue, whilst others suggest an enzymatic mechanism following release of by-products of the *Aspergilli* with a fibrinolytic activity, as well as *Aspergillus* endotoxins with haemolytic and anticoagulant properties [26, 34]. An immunogenic mechanism seems more plausible: symptoms, especially haemoptysis, could follow a type III hypersensitivity reaction (Arthus), leading to antigen-antibody complex formation with complement activation within the wall of the cavity. The levels of antibody, the histopathological findings, and the response to the steroid all support this idea [35–38].

In contrast to invasive aspergillosis, CCPA is thought to affect primarily considered to affect immunocompetent patients with previous damage to the lung architecture. However, a growing number of studies in recent years have shown that subtle immune defects may put patients at higher risk of acquiring CCPA. These include a deficiency of mannose-binding lectin (which binds *Aspergillus* species avidly in vitro) [39], genetic polymorphisms in the collagen region of surfactant proteins A2 (SP-A2) [40] and cytokine abnormalities [41]. Although differences in natural history and pathogenesis between patients with simple aspergillomas and CCPA may be genetically determined, this assumption remains speculative. This topic is discussed in detail elsewhere in this book.

5 Clinical Manifestations and Natural History

CCPA resembles many chronic pulmonary diseases, and may be indistinguishable clinically from pulmonary tuberculosis. The appearance of haemoptysis in old tuberculosis when repeated attempts to find bacilli in the sputum are negative should

make one think of fungal ball. The frequency of haemoptysis in these patients has varied between 50 and 85% [42]. Haemoptysis may cause fatal asphyxiation in about 26% of patients [37].

Prominent symptoms include chronic productive cough, dyspnoea (results from the thickening of the pleura and the cavity wall), and develop systemic symptoms of malaise, fatigue, fever and weight loss [17, 26, 34, 43–45]. These are actually very common clinical symptoms (reviewed in details in reference [1]). CCPA patients frequently have a chronically ill appearance, reporting weight loss, low-grade fevers and low energy levels, and frequently over a period of several months [1, 6, 46].

After initially colonising the pre-existing lung cavity, *Aspergillus* species thrive in the poorly drained air space to grow in the cavity walls. Marked inflammation is usually observed in the surrounding parenchyma, without tissue invasion or fungal dissemination via the bloodstream. It would be incorrect however to assume that CCPA is by definition a non-invasive disease, since some degree of tissue invasion by hyphae may be observed in patients who are more immunosuppressed by condition such as diabetes mellitus, liver cirrhosis, AIDS or treatment with steroids. This clinical presentation of aspergillosis was initially described as semi-invasive pulmonary aspergillosis and chronic necrotising pulmonary aspergillosis (CNPA) [47–49].

The presence of a fungal ball makes phagocytosis of conidia by macrophages difficult. *Aspergillus* species can grow in the cavity producing hyphae that are not readily eliminated by polymorphonuclear leukocytes. The cavity generally communicates with the bronchial tree. Inside the cavity a dense mass of tangled, branched, septate hyphae is found, in association with fibrin, amorphous debris, and a few inflammatory cells. *Aspergillus* conidiophores are occasionally seen. The natural history of fungal ball is variable. Disease progression usually results in expansion of previous cavities and the formation of new ones. In late stages, the pleura may also be involved, and marked pleural thickening may occur, as well as *Aspergillus* empyema [6, 46]. Chronic fibrosing pulmonary aspergillosis (CFPA) refers to the final stage of untreated CCPA, characterised by the presence of marked lung fibrosis [1].

Fungi continuously grow and die within the cavity, which is partially regulated by conditions existing in the cavity. Devitalisation of the fungus is accompanied by changes in the mycelium and was eliminated with the sputum as small fragments of degenerating mycelium (Fig. 2). Rarely, spontaneous regression of fungal balls occurs, in about 10% of cases [26, 50]. Occasionally the lysis is associated to a pyogenic infection. The course of patient is more related to the underlying disease than to the infection itself. This dynamic process can be divided into six stages: (i) initial stage, based on the finding of mycelium in a thin layer covering part of its inner wall of the cavity; (ii) abortive form, representing a frustrate attempt of the fungus to develop and grow within the cavity; (iii) fully developed fungal ball, in which the fungus is both growing and dying showing zonation of hyphal grow and deliquescence of central hyphal strands; (iv) fungal ball containing dead fungus; (v) calcified fungal ball, with dead fungi remaining within a cavity that was calcified. This calcification may remain focal or involve the greater part

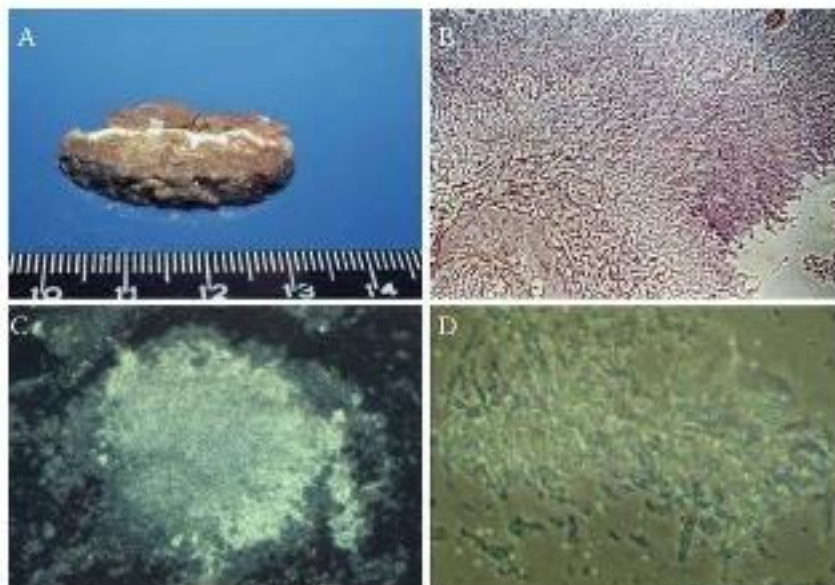


Fig. 2 (a) Macroscopic appearance of the zonation of hyphae growth of fungal ball; (b) A section of a fungal ball. Distorted, bulbous hyphae are mixed with typical forms; (c) Sputum with a fragmented fungal ball; (d) Microscopic appearance with distorted and typical hyphae

of the fungal mass [38]; and (vi) residual stage, abscesses containing fragments of mycelium. This concept has received broad approval [6, 45, 46, 51].

6 Fungal Ball and AIDS

Pulmonary aspergillosis is rarely found in patients infected with the HIV, in comparison to its prevalence in other conditions that produce similar degrees of immunosuppression. Aspergillosis occurring in HIV-infected patients is discussed elsewhere in this book.

Pulmonary fungal ball in HIV-infected patient differs in several features from those found in immunocompetent patients. Patients with HIV are particularly susceptible to cavitary lung diseases, including pneumatoceles secondary to *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and tuberculosis, as well as necrotising bacterial pneumonias. These patients are less likely to have significant haemoptysis, which occurs in 73% of HIV-negative individuals, in comparison to 40% in HIV-infected patients. However, patients with HIV have a higher risk of CCPA progression, including the development of a semi-invasive aspergillosis (CNPA) [25].

Treatment with a combination of antiretroviral and antifungal therapy appears to be effective in improving the clinical and radiographic outcomes of patients with

HIV infection and pulmonary fungal ball [52]. Special attention should be given to drug–drug interactions in these patients.

7 Diagnosis

The most consistent diagnostic features of fungal balls are haemoptysis, chronic cough, which is usually productive, and a radiological imaging showing a mobile intra-cavitary mass with an air crescent in the lung periphery. That usually occurs in the upper lobes. Serum precipitating antibodies to *A. fumigatus* are found in virtually all patients [53]. Precipitins to other *Aspergillus* species such as *A. flavus* should be obtained in patients who are seronegative *A. fumigatus* [2]. In the series by Denning et al. [1], culture of sputum yielded positive results in 55% of cases – in all instances, *A. fumigatus* was the sole pathogen isolated. Positive culture results often occurred months or years after the patient first presented. Cytological examination of sputum revealed hyphae in only 5.5% of cases. A definitive diagnosis is established by microscopical demonstration of the septate hyphae and conidiophore of *Aspergillus* and/or culturing the *Aspergillus* from percutaneous aspirate/biopsy

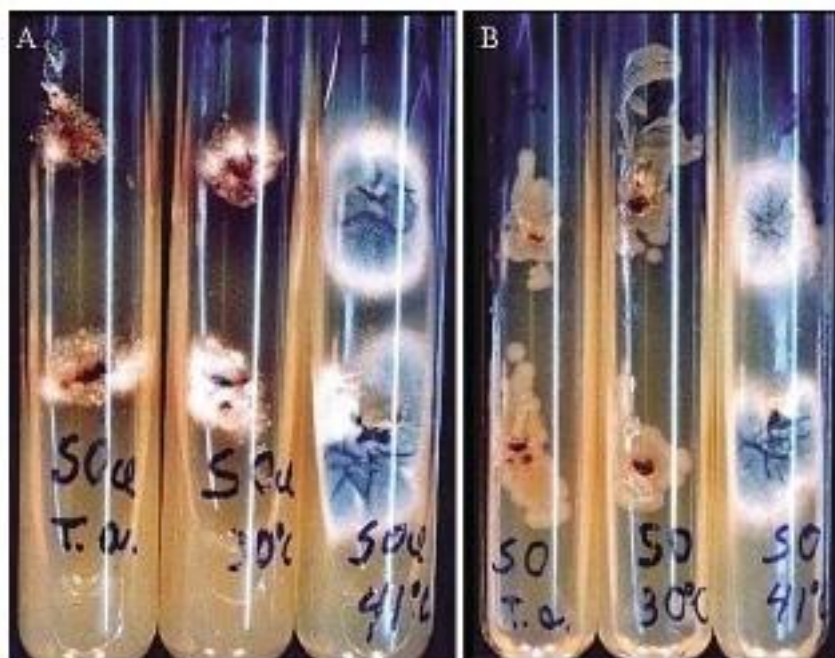


Fig. 3 Culture of a sample obtained from a pulmonary fungal ball. Incubation was performed in different media and temperature. (a) Sabouraud's agar chloramphenicol incubated at room temperature, 30 and 41°C. (b) Sabouraud's agar without antibiotic drugs, incubated the same temperatures. The pictures show that secondary bacterial colonisation can be inhibited by both adding antibiotic drugs in the media and by the use of high incubation temperatures

[28, 54], fiberoptic bronchoscopy and resected specimens of the cavity [55]. Sometimes the cultures from material taken from surgical specimens are negative because of non-viable organisms within the fungal mass and/or secondary bacterial colonisation (Fig. 3) [6, 45, 56].

7.1 Proposed Diagnostic Criteria

The diagnosis of CCPA is based on the following aspects:

- (i) *Clinical data* – chronic pulmonary or systemic symptoms (usually cough, weight loss, fatigue and haemoptysis) lasting for ≥ 3 months in a patient with previous lung damage (usually residual cavities from previous tuberculosis). The presence of other pulmonary pathogens should be excluded and the patient should not suffer from any major immunosuppressive condition (except for CNPA, as discussed above);
- (ii) *Radiology* – evidence of a slowly progressive (over several months) pulmonary lesions including cavities with surrounding inflammation. Not all CCPA patients manifest fungal balls – these are better evaluated radiologically by decubitus chest films or computed tomography (CT) cuts to demonstrate positional movements of the fungal ball;
- (iii) *Bronchoscopy findings* – the fungal ball may be visualised and biopsied during fiberoptic bronchoscopy;
- (iv) *Serology* – presence of precipitating (IgG) antibodies to *Aspergillus* species in serum (*A. fumigatus* precipitins test result $>1:2$ or detectable arcs on immunodiffusion);
- (v) *Serum inflammatory markers* – persistently elevated inflammatory markers in the serum (e.g., erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein or plasma viscosity);
- (vi) *Cytology* – intra-cavitary percutaneous needle aspiration specimen revealing hyphae and conidiophore of *Aspergillus* spp.;
- (vii) *Pathological findings* – surgical/autopsy specimen revealing septated hyphae and conidiophore of *Aspergillus* spp.;
- (viii) *Mycological findings* – positive results to *Aspergillus* species by microscopic/culture from respiratory tract samples

7.2 Radiological Findings

Although CCPA usually initiates in a previous lung cavity, disease progression in CCPA is usually manifested by expansion/coalescence of previous cavities and formation of new cavities and infiltrates. Initial radiological findings in these patients may include ill-defined areas of consolidation that tend to progress over time to form well-defined cavities. Multiple cavities of various sizes are commonly seen, particularly in patients with “complex fungal balls”. As mentioned before, fungal balls



Fig. 4 Cut surface of the lower right lobe showing a single fungal ball complicating a thin-walled cyst of bronchial origin in which there was little abnormality in the surrounding lung tissue

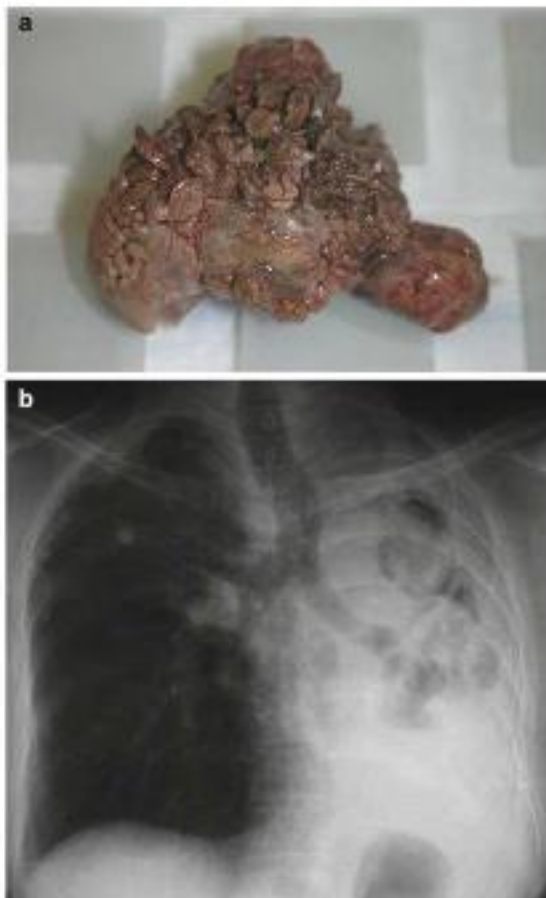
may be divided into simple (Fig. 4) and complex (Figs. 5 and 6) types. Simple fungal ball occur in a cavity without surrounding parenchymal disease, whilst complex ones result in the formation of thick-walled cavities with surrounding parenchymal inflammation and have increased morbidity and mortality [57, 58].

Fungal ball are often found on routine chest radiograph in asymptomatic patients with a prior cavitory lung disease. Most fungal balls are located in the upper lobes reflecting the upper lobe predilection for tuberculous cavities (Fig. 7). Although a mobile mass in a pulmonary cavity that is partially surrounded by a crescent patch of air (Monod's sign) is commonly is due to fungal ball, alternative diagnoses should be considered. These include but are not restricted to debris within an abscess, intra-cavitary blood clots, a necrotic tumour, and hydatid cysts after the



Fig. 5 Cut surface of right lung revealing a complex fungal ball, with significant inflammatory lesions in the lung tissues surrounding the cavity

Fig. 6 A complex fungal ball removed from a patient who eventually died due to chronic cavitary pulmonary aspergillosis. Culture revealed multiple phenotypes of *A. fumigatus* showing different resistance patterns – the presence of multiple close-related genotypes were also confirmed by microsatellite typing. (a) Gross macroscopy; (b) Radiographic appearance. Courtesy of Drs. Pasqualotto and Denning

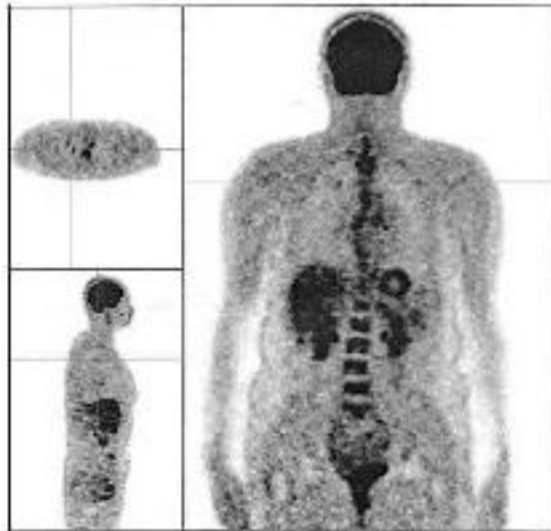


parasite has sloughed [26]. These have all very similar radiological appearances. The ball often moves as the patient changes position. If the fungal ball completely fills the pulmonary cavity, the air crescent sign may not be observed. Marked pleural thickening in areas adjacent to the cavity is common and may accompany or antedate the appearance of an intra-cavitary fungal ball, often better demonstrated by tomograms than by plain films [59]. Any new pleural thickening may be the earliest sign of fungal ball, for this reason attention to pleural changes in patients with cystic or cavitary disease is important. If such pleural thickening is recognised, tomograms and immunodiffusion test to *Aspergillus* should be made. Although fungal ball are usually single, bilateral lesions may also be present [14, 56, 60–62]. The pleural thickening is possibly due to the diffusion of toxic materials from the cavity or could result from an antibody-antigen reaction in the pleura [36].

Fig. 7 Same patient as in Fig. 1. Gross pathology of the apex of the right lung reveals an old tuberculous cavity filled with a fungal ball (*upper image*). The image at the bottom shows the aspect of the same lung after fungal ball removal



Fig. 8 Positron Emission Tomography scans in a patient with a simple fungal ball in the right upper lobe. Courtesy of Drs Pasqualotto and Denning



The chest X-ray in CCPA often shows a progressive infiltrative process with parenchymal necrosis. Unilateral or bilateral segmental areas of upper lobe consolidation that slowly cavitates over time and pleural thickening are the most frequent CT findings. One-half of the patients have intra-cavitary fungal balls. CCPA differs from CNPA since invasion of the lung tissue is observed in the latter [63, 64].

A Positron Emission Tomography (PET) scan performed on a patient with a fungal ball is shown in Fig. 8.

7.3 Sputum Examination

Cultures of *Aspergillus* from respiratory tract alone are not sufficient for the diagnosis of fungal ball. Repeatedly positive sputum cultures bring more clinical significance, especially when combined with typical chest roentgenographic findings. If fungal elements are seen on sputum microscopical examination, culture of the specimen is diagnostic [6].

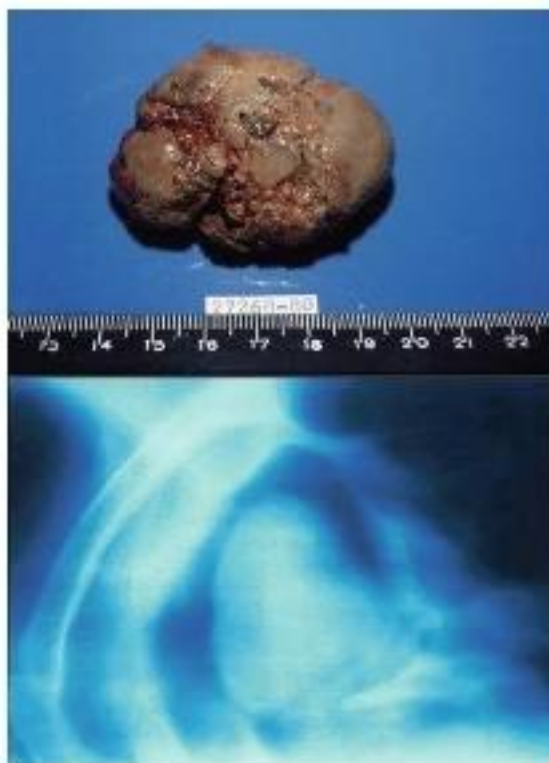
7.4 *Aspergillus Precipitins*

Serological testing for detection of antibodies to *Aspergillus* antigens can be very helpful in the diagnosis of fungal ball. The fungal mass of the fungal ball provides abundant antigenic stimulation, for this reason, serum precipitating antibodies to *Aspergillus* antigen are found in 80–100% of immunocompetent patients who harbour a fungal ball, using the double diffusion (Immunodiffusion) technique in agar gel, according to Ouchterlony [65], using a culture filtrate or mycelial extract antigens of *A. fumigatus*, *A. flavus*, and *A. niger*. Most of the fungal ball cases do not



Fig. 9 In vitro detection of precipitating antibodies against *Aspergillus fumigatus*. Central well contains *A. fumigatus* culture filtrate antigen. Upper and bottom wells contain positive control sera. The other wells contain sera from patients. Wells 1, 3 and 4 show the specific precipitating lines. Multiple bands are seen in case 3 suggesting fungal ball – case 2 is negative

Fig. 10 Gross pathology (upper image) and radiologic appearance (bottom image) of a highly dense fungal ball composed of dead fungi



require serum concentration to demonstrate precipitin bands. The production of one or more lines of identity by a patient's serum interacting with antigen constitutes a positive reaction. Patients with fungal ball generally have one to four arcs of precipitation antibodies (Fig. 9), the presence of three or four is strong evidence of fungal ball. The absence of precipitating antibody in a small number of patients may be related to the presence of dead fungi (Fig. 10), gamma globulin deficiency, immunosuppressive therapy, or poor antigenicity of the pathogenic fungi. Patients with fungal balls usually do not become seronegative until several months after excision of the lesion. The immunodiffusion is widely used because of its ease of performance. In addition, no special expertise or costly equipment is required [26, 66–73]. The methodology involved in precipitin detection is discussed elsewhere in this book.

8 Treatment

Treatment of CCPA has to be individualised, depending on the severity of symptoms, extent and location of the pulmonary involvement, relationship to other diseases, and the patient's general condition. Thus, treatment of fungal ball must be

adapted specifically to each patient, with the entire clinical presentation dictating the appropriate management [13, 26, 27, 74–78].

8.1 Role of Surgery

The most frequent symptom indicating surgery is haemoptysis, because of the risk of massive and fatal bleeding. Surgical resection is the treatment of choice for symptomatic localised disease (i.e., simple fungal ball), in suitable candidates. Resection should only be undertaken if there is sufficient respiratory reserve and the resection removes minimal functioning pulmonary tissue [43, 53]. An important question is to determine how the remaining lung parenchyma is able to re-expand, in order to avoid postoperative space problems. However, surgical resection is often considered to be hazardous or impossible in individuals with complex fungal balls, because of underlying disease, impairment of respiratory function or old age. Surgery may be technically difficult in these patients, and most surgeons would opt for a lobectomy in a patient who has a reasonable operative risk [37, 67]. The surgical treatment is associated with relatively high mortality (8.2%) [79]. Bleeding, residual pleural space, bronchopleural fistula, and empyema are the most common surgical complications (24.5%) [43, 80–84]. Surgical options for the treatment of CCPA are discussed elsewhere in this book.

Intra-cavitary instillation of amphotericin B, in combination with cavernostomy has been described, although this only occasionally cures a fungal ball [44, 85, 86].

8.2 Antifungal Therapy

Due to the already discussed limitations of surgery in the treatment of CCPA, long-term antifungal therapy will be required for most patients. A number of medical approaches have been explored to treat CCPA, as discussed below.

8.2.1 Itraconazole

The benefit of therapy with oral itraconazole has been demonstrated in several small uncontrolled studies, with dosages ranging from 100 to 200 mg (once or twice daily) [87–91]. The overall response rate is ~45% [1], which may be underestimated since many patients might have received lower itraconazole dosages than the currently recommended 200 mg twice daily. Administration of the oral itraconazole dose with a cola drink is advisable to ensure adequate absorption. Therapy is best monitored by the use of serum drug levels, which was not performed in most studies – therefore, underexposure to itraconazole cannot be ruled out. In addition, many patients were treated for short periods (i.e., 5–7 months only). In the absence of curative surgery, CCPA is regarded as an incurable disease requiring long-term (if not life-long) antifungal therapy, since many patients relapse after this is stopped [1]. Patients with suboptimal drug levels while on itraconazole capsules should be treated with itraconazole solution, which is associated with a better absorption.



Fig. 11 Marked ankle oedema in a patient on treatment with itraconazole, a rare phenomenon. This effect is more pronounced in patients receiving concomitantly Calcium channel blockers. Itraconazole has negative inotropic effects and heart failure has to be excluded in these patients. Courtesy of Drs Pasqualotto and Denning

Itraconazole is the antifungal drug of choice for long-term treatment of CCPA. Its lipophilic characteristics may allow for great drug concentrations to be achieved in fungal balls. In fact, itraconazole achieves 10-fold higher concentrations in fungal ball than in the healthy lung parenchyma (837 ng/g versus 81 ng/g, respectively). Accordingly, Tsubura described that 63% of CCPA patients responded to itraconazole treatment (100–200 mg daily) in largest series described in the literature [89].

Long-term therapy with itraconazole frequently results in considerable drug toxicity (Fig. 11), which is discussed elsewhere in this book.

8.2.2 Voriconazole

Due basically to costs, voriconazole is reserved to patients failing therapy with oral itraconazole due to toxicity, persistently low serum levels or disease progression. Patients with persistently low itraconazole levels are at greater risk for drug resistance [92] – once that occurs, cross-resistance with voriconazole and other azoles such as posaconazole is frequently observed. The limited options for long-term oral treatment of CCPA are one of the major problems in treating this disease.

Voriconazole was first evaluated in an open non-comparative study involving 12 medical centres [93]. The study included CCPA patients and also patients with sub-acute invasive aspergillosis, but not simple fungal ball cases. A total of 36 patients were treated with voriconazole at 200 mg twice daily for 4–24 weeks. Voriconazole was given as primary therapy for 61% of patients. Overall response rate was 80% in the CCPA, which included partial responses and stable disease. Complete responses are rarely seen in CCPA. The second study [94] included 11 CCPA patients from Manchester (UK), all of which had been intolerant or failing itraconazole. Voriconazole was given in dosages ranging from 150 to 200 mg twice daily, which was

adjusted based on drug levels or tolerance. Most patients showed clinical and laboratory improvement after 3 months of treatment – however, voriconazole resistance was detected in one patient after 18 months. The third study with voriconazole was a retrospective French cohort in whom 24 CCPA patients (15 with CNPA) were evaluated [95]. Clinical improvement and clinical and radiological improvement after 2–3 months of therapy occurred for 45 and 30% of patients, respectively. These rates were increased to 67 and 58% respectively after therapy for 10 months. Nearly all patients (95%) had negative sputum culture for *Aspergillus* spp. after 10 months of therapy with voriconazole.

Some patients failing therapy with voriconazole may still be treated with posaconazole, although a high risk for cross-resistance exists (Drs. Pasqualotto and Denning, unpublished data).

8.2.3 Intravenous Antifungal Therapy

Amphotericin B deoxycholate has poor penetration in fungal balls and intravenous treatment with intravenous amphotericin B has been regarded as ineffective [20]. Denning et al. however showed that short-lived responses to IV amphotericin B occurred in 80% of patients failing itraconazole therapy [1]. Admitting severely ill CCPA to the hospital for a course of IV antifungal drugs (e.g., for ≥ 2 weeks) may result in clinical benefit in the short term.

A small study [96] also evaluated the impact of micafungin therapy in CCPA. Nine patients were evaluated, 5 of which received concomitantly other antifungal drugs. After therapy for ≥ 4 weeks, most patients responded (77.8%). Moreover, no deterioration occurred, and micafungin was well tolerated.

8.2.4 Intra-Cavitary Use of Antifungal Drugs

Very limited data is available regarding intra-cavitary use of antifungal agents, the rationale here being achieving high local levels of the antifungal compound with limited systemic toxicity. Most studies evaluated amphotericin B deoxycholate administration [86, 97–100], with some data also available for endoscopic intra-cavitary instillation of ketoconazole [101]. Hargis et al. reported their experience on treating 6 CCPA patients [101]. Amphotericin B deoxycholate was diluted in 10–20 ml of 5% dextrose water and given at 50 mg 2–3 times a week up to a dose of 500 mg. Clinical benefit was seen in four patients. It has been questioned if this benefit simply results from mechanical lavage of the cavity. Adverse events included a small pneumothorax and systemic reactions to amphotericin B (one patient each). Intra-cavitary amphotericin B requires close patient follow up, the placement of chronic indwelling catheter and proper patient compliance. This therapy should be reserved to cases in which other therapeutic approaches have failed. Other reports have also described the administration of amphotericin B by inhalation to patients with CCPA, including *Aspergillus empyema* [85, 102].

8.3 Bronchial Artery Embolisation and Haemoptysis Control

Bronchial artery embolisation has been used to occlude the vessel that supplies the bleeding site in patients experiencing haemoptysis [13, 103]. Unfortunately, bronchial artery embolisation is usually unsuccessful or only temporarily effective. Additional treatments for haemoptysis have included radiotherapy [13, 70, 104–106]. Tranexamic acid is also frequently used for this purpose.

8.4 Other Measures

Adequate treatment of the underlying pulmonary disease is also of great importance. Depending on the lung condition, treatment might include the use of inhaled steroids, bronchodilators and/or oxygen. Treating concomitant pulmonary infections is also essential.

Anecdotal data also exist regarding the use of interferon gamma (IFN- γ) in CCPA patients [1]. The basic principle would be driving the immune system in favour of an “antifungal” T helper-1 reaction instead of an “inappropriate” T helper-2 reaction. Kelleher et al. [107] stated that 2 CCPA patients with reduced blood levels of IFN- γ benefited from IFN- γ therapy. A benefit has also been demonstrated to a few patients with invasive aspergillosis [108–111]. Therapy with IFN- γ is highly limited by poor tolerability and by the lack of strong clinical data supporting its use.

8.5 Monitoring Therapy

Most patients effectively responding to antifungal therapy demonstrate clinical and laboratorial improvement in the first 8 weeks of treatment. The earliest parameters to be monitored include weight gain and energy levels, the latter being a bit subjective. Laboratorial tests include serum inflammatory markers and *Aspergillus* precipitins titres. Radiological improvement does not occur early in the course of medical treatment. Some improvement is usually seen only after months of therapy, manifested by reduction in both inflammation surrounding cavities and cavity sizes [1].

Due to the possibility of secondary resistance to emerge during long-term treatment with antifungal drugs, sputum should be culture and azoles blood levels checked on a frequent basis. Special attention may be required on patients taking generic formulation of antifungal drugs [112]. All *Aspergillus* isolates recovered in culture should be identified at the species level – susceptibility to the antifungal drugs should be determined, including evaluation of the minimum inhibitory concentrations (MIC) and minimum effective concentrations (MEC). Antifungal drug toxicity including liver function tests should be routinely monitored.

9 Prevention

Environmental exposure to fungal conidia is a risk factor to fungal ball. For this reason the clinicians should counsel patients with all kind of lung cystic and cavitary parenchymal disease sequelae, especially old chronic tuberculosis cavities, to limit exposure to areas with building work, especially demolition, gardening, and with increased amounts of decaying vegetation such as composting facilities. Prophylactic excision of asymptomatic persistent pulmonary cavities for the prevention of fungal ball is not justified.

10 Comments About Our Study

Our group have been collecting information from over 305 CCPA patients (diagnosed by serologic and/or tissue examinations) over the last 10 years. The cases were classified as: *Aspergillus fumigatus* ($n = 246$); *A. niger* ($n = 23$); *A. flavus* ($n = 7$); *Pseudallescheria boydii* ($n = 4$); fungal infection not specified ($n = 21$) and Actinomycetes ($n = 4$). Due to their frequency and the scarcity of literature about *A. niger*, the groups *A. niger* (cases) and *A. fumigatus* (controls) were compared with respect to clinical and laboratorial variables [6, 12, 113, 114].

10.1 Fungal Ball Due to *Aspergillus niger*

During an 18-year period (1977–1995), 23 CCPA cases due to *A. niger* were diagnosed in our service. The diagnoses were all ascertained by a combination of the following criteria: (i) radiological features consistent with a fungal ball; (ii) detection of antibodies to *A. niger* by immunodiffusion test; (iii) presence of characteristic conidial head in the direct examination of specimen obtained from the intra-cavitary mass and/or in sections of the ball (Fig. 12); and (iv) isolation of *A. niger* from specimens obtained by transthoracic needle aspiration, surgery or necropsy [115].

Twenty-one patients (91.3%) were males and the mean age was 45.7 years old, ranging from 23 to 66 years (Table 1). Nineteen patients (82.6%) had tuberculosis, which in was found to be active in 4 patients (Fig. 13) [16]. Seven patients (30.4%) had diabetes mellitus. Cough, expectoration, and haemoptysis were the most frequent complaints (Table 2). The chest roentgenographic findings were typical of fungal ball in seventeen patients (73.9%). Associated conditions and laboratory variables can be seen in Tables 3 and 4. Serum precipitins (immunodiffusion) against *A. niger* antigens were positive in 18 patients (78%). Amongst the 8 patients with positive fungal identification, 6 (75%) presented with an *A. niger* conidial head in tissue sections (Fig. 12) [115].

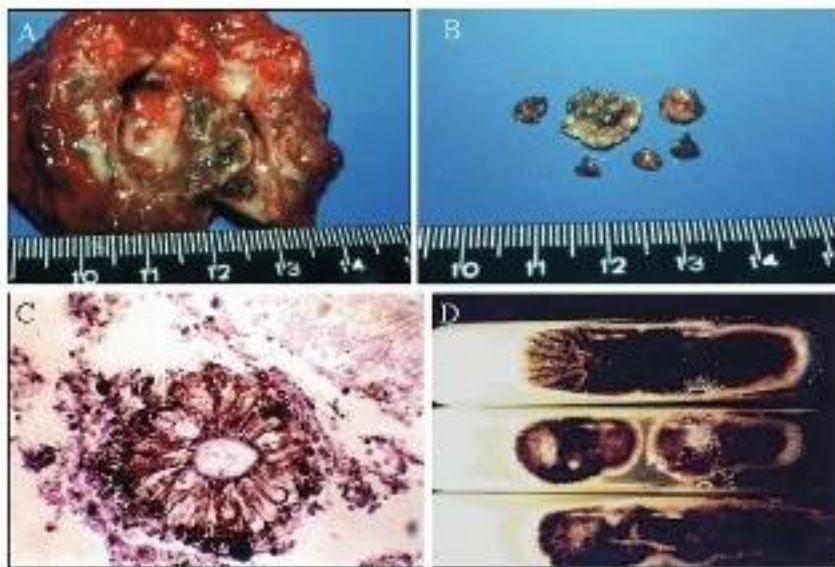


Fig. 12 (a) and (b) Black fragments obtained from a fungal ball that was removed by segmentectomy in a diabetic patient; (c) Histological section of a fungal ball showing typical conidial head of *A. niger*; (d) Culture from the fragments of that fungal ball revealing growth of *A. niger*. Reprint from reference [46] with permission from the publisher



Fig. 13 Chest X-ray of a patient in whom active tuberculous lesions coexist with a fungal ball due to *A. niger*. Reprint from reference [46] with permission

Table 1 Clinical features of chronic cavitary pulmonary aspergillosis (CCPA) patients with *Aspergillus niger* infection [115]

No	Age, Sex	Underlying condition	Symptoms description (and duration) prior to diagnose	Therapy	Outcome
1	26, M	Cured TB	Cough, sputum production, weight loss (6 months)	Cavernostomy	Cured
2	60, M	Cured TB	Dyspnoea, fatal haemoptysis (2 months)	None	Cured
3	49, M	Active TB, DM	Cough, sputum production, massive haemoptysis, weight loss (3 months)	None	Died
4	56, M	Cured TB, COPD	Cough, sputum production, dyspnoea, slight haemoptysis (4 years)	None	Died
5	49, M	Active TB, COPD	Cough, sputum production, dyspnoea, slight haemoptysis (1 year)	None	Died
6	47, M	Cured TB	Cough, sputum production, dyspnoea, massive haemoptysis, weight loss (5 months)	Radiotherapy	Improve
7	38, M	Active TB, COPD	Cough, sputum production, dyspnoea, fatal haemoptysis (1 year)	Radiotherapy	Died
8	46, M	Cured TB	Cough, sputum production, massive haemoptysis (1 month)	Lobectomy	Cured
9	59, M	COPD, lung cancer	Cough, sputum production, weight loss (5 months)	None	Unknow
10	56, M	Cured TB	Cough, sputum production, slight haemoptysis (4 years)	None	Died
11	34, M	Active TB	Cough, sputum production, fever, massive haemoptysis (1 month)	None	Unknow
12	66, M	Cured TB, DM	Cough, sputum production, fever, slight haemoptysis, weight loss (1 year)	None	Died

Table 1 (continued)

No	Age, Sex	Underlying condition	Symptoms description (and duration) prior to diagnose	Therapy	Outcome
13	85, M	Cured TB	Cough, sputum production, weight loss (1 year)	None	Cured
14	36, M	Cured TB, renal failure	Cough, sputum production, weight loss (2 weeks)	None	Unknow
15	53, M	Cured TB	Cough, sputum production, dyspnoea, massive haemoptysis (2 months)	None	Improved
16	23, M	Cured TB	Cough, sputum production, slight haemoptysis, weight loss (3 months)	None	Unknow
17	55, M	Cured TB	Cough, sputum production, weight loss (2 weeks)	None	Died
18	38, M	Cured TB	Cough, sputum production, slight haemoptysis, weight loss (2 months)	Segmentectomy	Cured
19	51, F	Bronchiectais, DM	Cough, sputum production, mild haemoptysis (1 month)	Lobectomy	Cured
20	34, M	Cured TB	Cough, sputum production, mild haemoptysis, weight loss (2 months)	Segmentectomy	Cured
21	37, F	Lung abscess	Cough, sputum production, massive haemoptysis, weight loss (1 month)	None	Unknow
22	30, M	Active TB, DM	Cough, sputum production, fever, slight haemoptysis (5 years)	Lobectomy	Cured
23	66, M	DM	Cough, sputum production, slight haemoptysis (1 month)	Segmentectomy	Cured

Legend: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; DM, diabetes mellitus; F, female; M, male; TB, tuberculosis.

Table 2 Comparison of signs and symptoms observed in chronic cavitary pulmonary aspergillosis (CCPA) patients affected by *Aspergillus niger*, as reported in the literature and in our series [115]

Symptoms and signs	Literature (n = 40)		Our series (n = 23)	
	n	% (95 CI)	n	% (95 CI)
Cough and expectoration	26	65.0 (48.3–78.9)	21	91.3 (70.5–98.5)
Haemoptysis	22	55.0 (38.7–70.4)	19	82.6 (60.5–94.3)
Fever	13	32.5 (19.1–49.2)	6	21.7 (8.3–44.2)
Weight loss	6	15.0 (6.2–30.5)	10	85.5 (24.0–95.1)
Weakness	3	7.5 (2.0–21.5)	6	26.1 (11.1–48.7)
Cachexia	2	5.0 (0.9–18.2)	2	8.7 (1.5–29.5)
Breathlessness	4	10.0 (3.3–24.6)	7	30.4 (14.1–53)
Cyanosis	1	2.5 (0.1–14.7)	1	4.3 (0.2–24.0)
Chest pain	1	2.5 (0.1–14.7)	4	17.4 (5.7–39.6)
Anorexia	4	10.0 (3.3–24.6)	0	0.0 (0.0–17.8)

Legend: CI, Confidence interval.

Table 3 Conditions associated with chronic cavitary pulmonary aspergillosis (CCPA) caused by *Aspergillus niger* [115]

Condition	Literature (n = 40)		Our series (n = 23)	
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)
Pulmonary oxalosis	10	25.0 (13.2–41.5)	6	26.1 (11.1–48.7)
Systemic oxalosis	1	2.5 (0.1–14.7)	1	4.3 (0.2–24.0)
Acute invasive aspergillosis	2	5.0 (0.9–18.2)	0	0.0 (0.0–17.8)
Chronic necrotising pulmonary aspergillosis	4	10.0 (3.3–24.6)	2	8.7 (1.5–29.5)
Uræmia	1	2.5 (0.1–14.7)	1	4.3 (0.2–24.0)
Allergic bronchopulmonary aspergillosis	1	2.5 (0.1–14.7)	0	0.0 (0.0–17.8)

Legend: CI, Confidence interval.

Fourteen patients did not receive any treatment and 7 patients underwent surgical resection. The remaining 2 patients (Cases 6 and 7) with massive haemoptysis had no conditions for surgery and were submitted to radiotherapy. Ten patients survived: 7 were considered cured by surgery; 1 had spontaneous lysis of the ball (Case 13) and the remaining two patients improved slightly. Eight patients died, 2 as a result of haemoptysis (Cases 2 and 7), 1 of systemic oxalosis (case 17), and the remaining 5 patients of unknown causes. Five patients were lost to follow-up (Table 5) [115].

In comparison to *A. fumigatus* infection, *A. niger* infection was significantly associated with male sex, nosocomial infections, active tuberculosis, diabetes mellitus

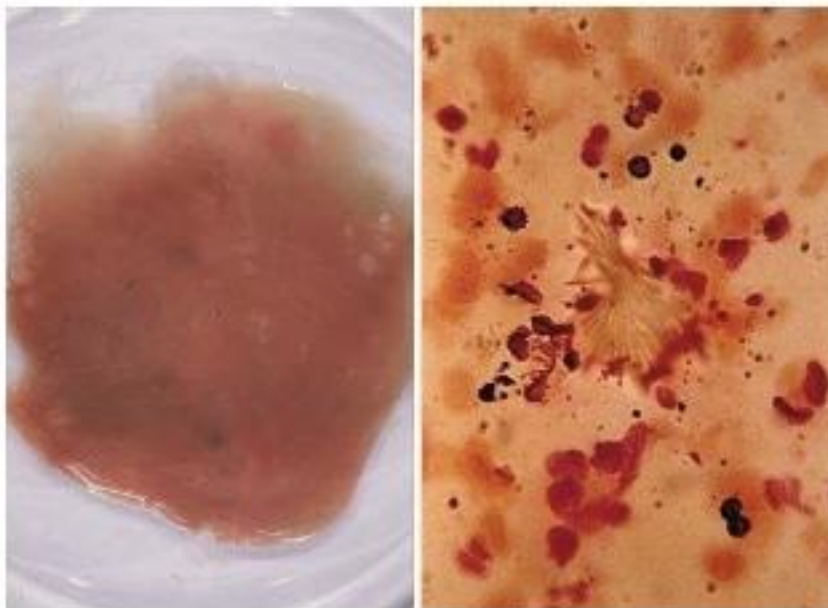


Fig. 14 Sputum analysis from a patient with haemoptysis showing *A. niger* conidia and calcium oxalate crystals

and a lethal outcome. In addition, systemic oxalosis or the presence of calcium oxalate crystals in sputum were only observed in patients with *A. niger* infections (Fig. 14). Oxalosis (Figs. 15 and 16) occurred more frequently in diabetic patients with CCPA (60%) than in CCPA patients without diabetes (13%) ($p < 0.001$ for the comparison). Data obtained from this series of 23 cases as well as 40 other cases collected from the literature are shown in Tables 1, 2, 3, 4 and 5. Initially there was no substantial demographic difference between the series. Table shows that there were no statistically significant differences regarding pulmonary symptoms and overall complaints ($p > 0.05$). Although reported in both groups, tuberculosis was statistically more common in our series as a predisposing factor than in the literature (82.6 and 27.5%, respectively; $p < 0.05$). Regarding associated conditions there were no statistically significant differences. However, dystrophic oxalosis was by far the most common associated condition reported in both series [6, 115–117].

10.2 Fungal Ball Due to *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*)

S. apiospermum is classified as an ascomycetes; the homothallic teleomorph state is called *P. boydii*, previously named as *Allescheria* and *Petriellidium*. This fungus is ubiquitously found worldwide, occurring in nutrient-rich, poorly aerated environment, such as polluted water [114].

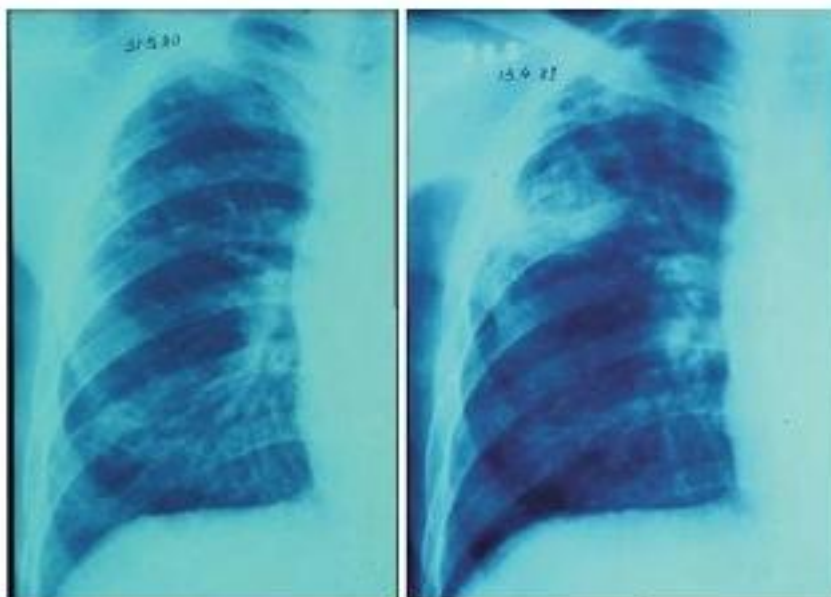


Fig. 15 Chest X-ray showing a fungal ball within a cavity that appeared in a healthy lung parenchyma. This diabetic patient presented with cavity wall invasion characterizing chronic necrotising pulmonary aspergillosis (sub-acute invasive aspergillosis or CNPA). Reprint from reference [46] with permission

The spectrum of disease in the respiratory tract is similar in terms of variety and severity to those caused by *Aspergillus* (Fig. 17). Differential diagnosis is mandatory because of the frequent resistance of the *Scedosporium* species to a variety of commonly used anti-mycotic agents [114].

The definitive aetiological characterisation of *S. apiospermum* as the agent of fungal balls requires recovery of the organism by culture from the cavity. Table 6 condenses five cases of fungal ball due to *S. apiospermum* emphasising the need for a careful search for histological demonstration of conidia, specially in culture-negative cases and in the absence of *Aspergillus* conidial heads, since some cases of scedosporiosis were mistakenly diagnosed on histological examination as aspergillosis [114]. Serum precipitins may be of aid in diagnosis and can be used as a screening test [12].

Other microscopically distinctive features are the production of anneloconidia and chlamydoconidia in the fungal ball (Fig. 18). Anneloconidia represents an actively growing element of the fungus deeply in the zonation of hyphal growth. The peripheral zone is composed of densely packed aggregation of large, thick-walled chlamydoconidia. Amongst these, it can observe an intermediate zone with both fungal elements. These findings raise the hypothesis that the chlamydoconidia constitute a phase of the anneloconidia that comes up in contact with an air space [114].

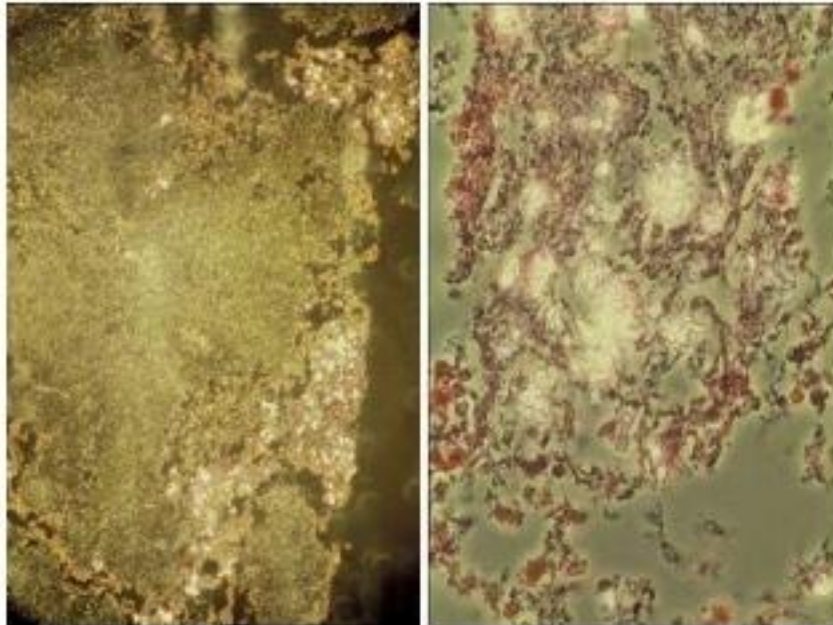


Fig. 16 Oxalosis associated with *A. niger* fungal ball. Oxalate crystals in the cavity wall. Reprint from reference [117] with permission

Surgical removal of the fungal ball is the most successful method of *S. apiospermum* fungal balls, as observed in our patients [114].

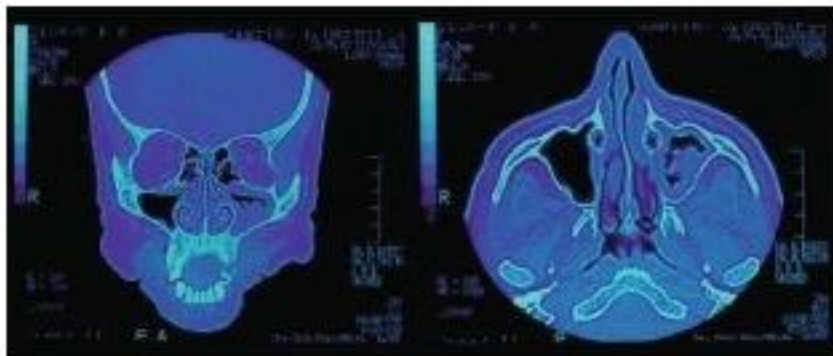


Fig. 17 A computed tomography scan showing partial opacification of the left maxillary sinus along with thickening of the sinus mucosa with irregular soft tissue mass, with amfractous contours of a fungal ball due to *S. apiospermum*

Table 6 Demographics and clinical manifestations of four patients with fungal balls due to *Scedosporium apiospermum* infection [11, 118]

Case	Sex, age	Primary disease; previous treatment	Site	Pathology; culture	Treatment; outcome
1	M, 45	Rheumatic arthritis; therapy with steroids	Lung; right upper lobe	Conidia; <i>S. apiospermum</i>	Surgery; recovered
2	F, 36	Diabetes mellitus	Lung; right lower lobe	Conidia; <i>S. apiospermum</i>	Surgery; recovered
3	F, 57	Healed tuberculosis	Lung; left upper lobe	Conidia; <i>S. apiospermum</i> (<i>P. boydii</i>)	Surgery; recovered
4	M, 66	None	Maxillary sinus	Conidia;	Surgery; recovered
5	M, 65	Active tuberculosis	Right upper lobe and right lower lobe	<i>S. apiospermum</i> <i>S. apiospermum</i> (<i>P. boydii</i>)	Died

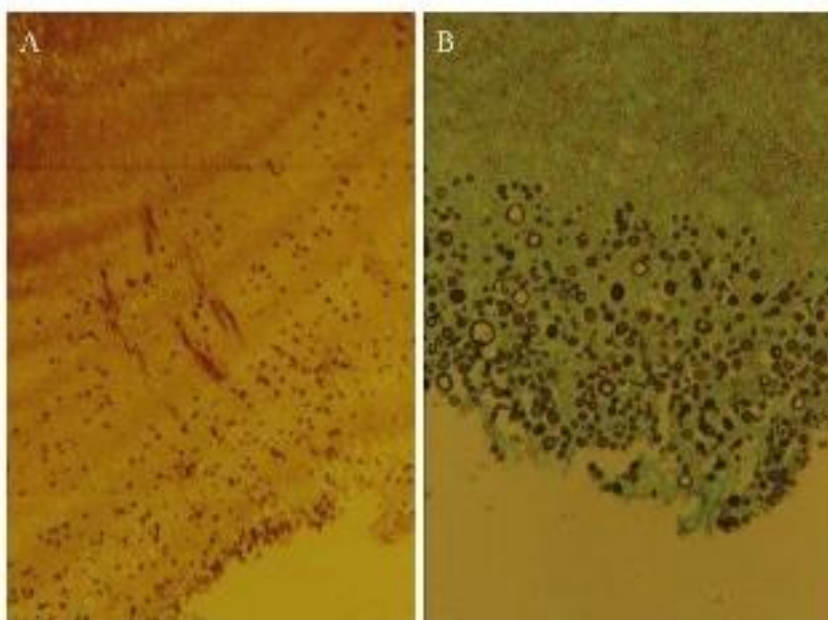


Fig. 18 (a) Anneloconidia of *S. apiospermum* (growing elements); (b) Chlamydospores of *S. apiospermum* (resistance structure). These are typical fungal elements of *Scedosporium* in the infected acerate cavity that differs it from the conidiophores of *Aspergillus*

Table 7 Actinomycotic intra-cavitary lung lesions – clinical findings [113]

Case	Age, sex	Symptoms	Predisposing condition	Site of the lesion
1	42, M	Haemoptysis, purulent expectoration (1 year)	No	Right upper lobe
2	85, M	Haemoptysis, anorexia, weakness, dyspnoea, chest pain (8 years)	Diabetes melitus	Left upper lobe
3	64, M	Haemoptysis, foul-smelling purulent expectoration (1 year)	Diabetes; 7 years prior, lung abscess in the same position	Left lower lobe
4	65, M	Haemoptysis, dyspnoea (5 years), purulent expectoration	Diabetes mellitus; bronchopulmonary obstructive disease	Right upper lobe

Legend: F, female; M, male.

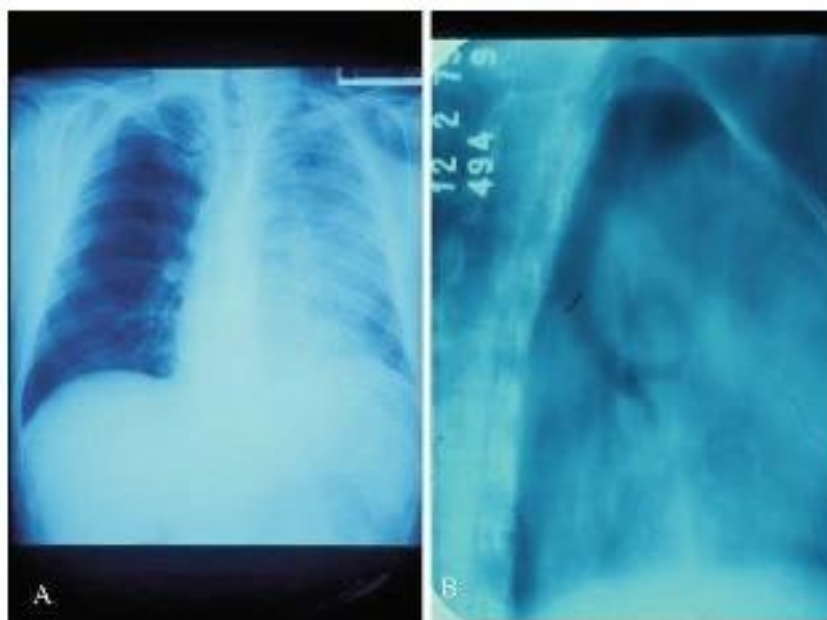


Fig. 19 (a) Chest X-ray showing a fibroatelectatic retraction of left upper lobe; (b) Bronchoectenosis

10.3 Actinomycotic Intra-Cavitary Lung Lesions

Four adult male patients with chronic lung symptoms were referred to us for diagnostic investigation (Table 7). The clinical symptom (haemoptysis) and radiologic feature (pulmonary air meniscus) suggested fungal ball but the double diffusion tests for aspergillosis were negative in all cases. All patients were submitted to surgery (lobectomy). A cavity partially filled by balls of granular material was found in all cases (Fig. 19). Gram staining of the balls showed them to consist of numerous gram-positive branched filaments $<1 \mu\text{m}$, arranged in confluent granules (Fig. 20). Modified acid-fast (Kinyoun) staining for *Nocardia* spp. was negative. Cultures were negative both for aerobes and anaerobes. After surgery the patients received penicillin and the post-operative courses were without complications. In case 2 the problem recurred with the same symptoms 5 years later. He was submitted again to surgery and a ball of 610 g actinomycotic material was found within a cavity in the remaining lung. The fluorescent antibody test in fixed tissue identified the organism as *A. israelii* (CDC 84041811). The patient has remained well, after 3 years [6, 113].

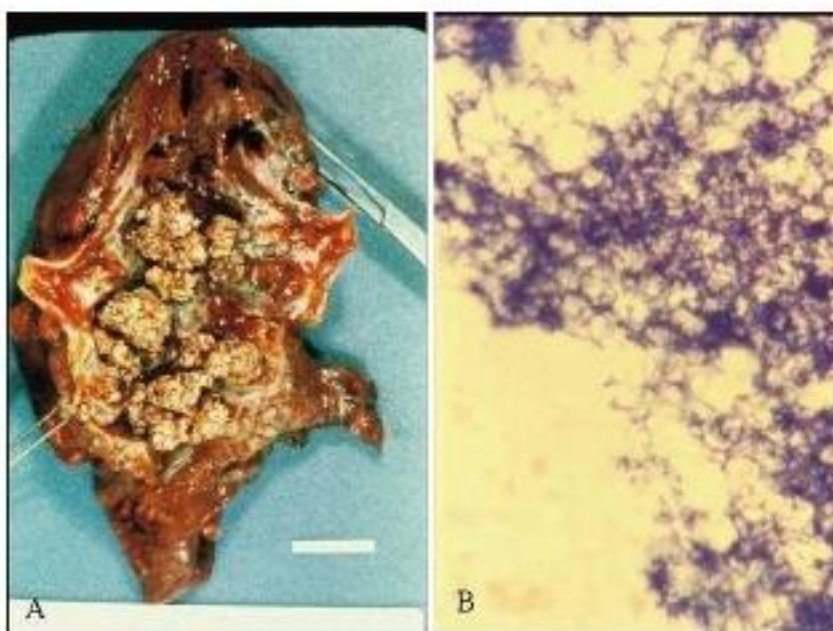


Fig. 20 (a) Numerous actinomycotic balls within the cavity of left upper lobe; (b) Gram-stained section of granules showing thin branched filaments

References

- Denning, D. W., Riniotis, K., Dobrashian, R. & Sambatakou, H. (2003) Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis*, 37 Suppl 3, S265–80.
- Pasqualotto, A. C. & Denning, D. W. (2008) An aspergilloma caused by *Aspergillus flavus*. *Med Mycol*, 46, 275–8.
- EDITORIAL (1977) Aspergilloma. *Lancet*, 1, 637.
- McCarthy, D. S. & Pepys, J. (1973) Pulmonary aspergilloma – clinical immunology. *Clin Allergy*, 3, 57–70.
- Rohatgi, P. K. & Rohatgi, N. B. (1984) Clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *South Med J*, 77, 1291–301.
- Severo, L. C., [Colonização intracavitária pulmonar por *Aspergillus niger*. Análise de suas peculiaridades]. 1987, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS: Porto Alegre, Brazil.
- Piérard, G. E., Arrese, J. E. & Quatresous, P. (2004) Comparative clinicopathological manifestations of human aspergillosis. *Exog Dermatol*, 3, 144–53.
- Latge, J. P. (1999) *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev*, 12, 310–50.
- Latge, J. P. (2001) The pathobiology of *Aspergillus fumigatus*. *Trends Microbiol*, 9, 382–9.
- Schoeler, H. J. (1974) Thermotolerance (Thermotolerance) of the aspergilli in relation to their pathogenicity. In: De Haller, R. & Suter, F. (Eds.), *Aspergillosis and farmer's lung in man and animal*. Hans Huber Publishers, Bern, Germany.
- Kathuria, S. K. & Rippon, J. (1982) Non-aspergillus aspergilloma. *Aust J Clin Pathol*, 78, 870–3.
- Severo, L. C., Londero, A. T., Picon, P. D., Rizzon, C. F. & Tarasconi, J. C. (1982) Petriellidium boydii fungus ball in a patient with active tuberculosis. *Mycopathologia*, 77, 15–7.
- Stevens, D. A., Kan, V. L., Judson, M. A., Morrison, V. A., Dummer, S., Denning, D. W., Bennett, J. E., Walsh, T. J., Patterson, T. F. & Pankey, G. A. (2000) Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 30, 696–709.
- BTTA. (1970) Aspergilloma and residual tuberculosis cavities: the result of a resurvey. *Tubercle*, 51, 227–45.
- Davies, D. (1970) Aspergilloma in residual pulmonary lesions: report on a study in Great Britain. *Bull Int Union Tuberc*, 43, 115–6.
- Voisin, C. & Biguet, J. (1970) [L'aspergillose dans les lésions pulmonaires résiduelles: problèmes, diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques]. *Bull Int Union Tuberc*, 43, 119–20.
- Broderick, L. S., Conces, D. J., JR., Tarver, R. D., Bergmann, C. A. & Bisesi, M. A. (1996) Pulmonary aspergillosis: a spectrum of disease. *Crit Rev Diagn Imaging*, 37, 491–531.
- Chatzimichalis, A., Massard, G., Kessler, R., Barsotti, P., Claudon, B., Ojard-Chillet, J. & Wihlm, J. M. (1998) Bronchopulmonary aspergilloma: a reappraisal. *Ann Thorac Surg*, 65, 927–9.
- Torpoco, J. O., Yousuffuddin, M. & Pate, J. W. (1976) Aspergilloma within a malignant pulmonary cavity. *Chest*, 69, 561–3.
- Hammerman, K. J., Sarosi, G. A. & Tosh, F. E. (1974) Amphotericin B in the treatment of saprophytic forms of pulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis*, 109, 57–62.
- Kaplan, J. & Johns, C. J. (1979) Mycetomas in pulmonary sarcoidosis: non-surgical management. *Johns Hopkins Med J*, 145, 157–61.
- Wollschläger, C. & Khan, F. (1984) Aspergillomas complicating sarcoidosis. A prospective study in 100 patients. *Chest*, 86, 585–8.
- Israel, H. L., Lenchner, G. S. & Atkinson, G. W. (1982) Sarcoidosis and aspergilloma. The role of surgery. *Chest*, 82, 430–2.
- Tomlinson, J. R. & Sahn, S. A. (1987) Aspergilloma in sarcoid and tuberculosis. *Chest*, 92, 505–08.

25. Addrizzo-Harris, D. J., Harkin, T. J., McGuinness, G., Naidich, D. P. & Rom, W. N. (1997) Pulmonary aspergilloma and AIDS. A comparison of HIV-infected and HIV-negative individuals. *Chest*, 111, 612–8.
26. Bardana, E. J. (1985) Pulmonary aspergillosis. In: Al-Dounry, Y. & Wagner, E.G. (Eds.), *Aspergillosis*. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, USA
27. Solit, R. W., McKeown, J. J., Jr., Smullens, S. & Fraimow, W. (1971) The surgical implications of intracavitary mycetomas (fungus balls). *J Thorac Cardiovasc Surg*, 62, 411–22.
28. Severo, L. C., Porto, N. S., Irion, K. & Londero, A. T. (1997) *Aspergillus fumigatus* fungus ball in a patient with healed paracoccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*, 25, 1474–5.
29. Sarosi, G. A., Silberfarb, P. M., Saliba, N. A., Huggin, P. M. & Tosh, F. E. (1971) Aspergillomas occurring in blastomycotic cavities. *Am Rev Respir Dis*, 104, 581–4.
30. Schwarz, J., Baum, G. L. & Straub, M. (1961) Cavitary histoplasmosis complicated by fungus ball. *Am J Med*, 31, 692–700.
31. Severo, L. C., Oliveira, F. M., Irion, K., Porto, N. S. & Londero, A. T. (2001) Histoplasmosis in Rio Grande do Sul, Brazil: a 21-year experience. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 43, 183–7.
32. Unis, G. & Severo, L. C. (2005) [Chronic pulmonary histoplasmosis mimicking tuberculosis]. *J Bras Pneumol*, 31, 318–24.
33. Unis, G., Picon, P. D. & Severo, L. C. (2005) [Coexistence of intracavitary fungal colonization (fungus ball) and active tuberculosis]. *J Bras Pneumol*, 31, 139–43.
34. Sawasaki, H. (1984) *Pulmonary aspergillosis*. In: Editor. (Eds.), Igaku-Shoin Ltd, Tokyo, Japan, 211–36.
35. Campbell, J. H., Winter, J. H., Richardson, M. D., Shankland, G. S. & Banham, S. W. (1991) Treatment of pulmonary aspergilloma with itraconazole. *Thorax*, 46, 839–41.
36. Davies, D. & Sommer, A. R. (1972) Pulmonary aspergillomas treated with corticosteroids. *Thorax*, 27, 156–62.
37. Shiraishi, Y., Katsuragi, N., Nakajima, Y., Hashizume, M., Takahashi, N. & Miyasaka, Y. (2006) Pneumonectomy for complex aspergilloma: is it still dangerous? *Eur J Cardiothorac Surg*, 29, 9–13.
38. Pimentel, J. C. (1966) Pulmonary calcification in the tumor-like form of pulmonary aspergillosis: pulmonary aspergilloma. *Am Rev Respir Dis*, 94, 208–16.
39. Croisdale, D. J., Poulton, K. V., Ollier, W. E., Thomson, W. & Denning, D. W. (2001) Mannose-binding lectin gene polymorphisms as a susceptibility factor for chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *J Infect Dis*, 184, 653–6.
40. Vaid, M., Kaur, S., Sambatakou, H., Madan, T., Denning, D. W. & Sarma, P. U. (2007) Distinct alleles of mannose-binding lectin (MBL) and surfactant proteins A (SP-A) in patients with chronic cavitary pulmonary aspergillosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Chem Lab Med*, 45, 183–6.
41. Sambatakou, H., Pravica, V., Hutchinson, I. V. & Denning, D. W. (2006) Cytokine profiling of pulmonary aspergillosis. *Int J Immunogenet*, 33, 297–302.
42. Faulkner, S. L., Vernon, R., Brown, P. P., Fisher, R. D. & Bender, H. W., Jr. (1978) Hemoptysis and pulmonary aspergilloma: operative versus nonoperative treatment. *Ann Thorac Surg*, 25, 389–92.
43. Glimp, R. A. & Bayer, A. S. (1983) Pulmonary aspergilloma. Diagnostic and therapeutic considerations. *Arch Intern Med*, 143, 303–8.
44. Jackson, M., Flower, C. D. & Shmeerson, J. M. (1993) Treatment of symptomatic pulmonary aspergillomas with intracavitary instillation of amphotericin B through an indwelling catheter. *Thorax*, 48, 928–30.
45. Joynson, D. H. (1977) Pulmonary aspergilloma. *Br J Clin Pract*, 31, 207–16, 21.
46. Severo, L. C., Geyer, G. R. & Porto, N. S. (1990) Pulmonary *Aspergillus* intracavitary colonization (PAIC). *Mycopathologia*, 112, 93–104.
47. Binder, R. E., Faling, L. J., Pugatch, R. D., Mahasaen, C. & Snider, G. L. (1982) Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. *Medicine (Baltimore)*, 61, 109–24.

48. Caras, W. E. & Pluss, J. L. (1996) Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: pathologic outcome after itraconazole therapy. *Mayo Clin. Proc.*, 71, 25–30.
49. Gefter, W. B., Weingrad, T. R., Epstein, D. M., Ochs, R. H. & Miller, W. T. (1981) "Semi-invasive" pulmonary aspergillosis: a new look at the spectrum of *aspergillus* infections of the lung. *Radiology*, 140, 313–21.
50. Hammerman, K. J., Christianson, C. S., Huntington, I., Hurst, G. A., Zelman, M. & Tosh, F. E. (1973) Spontaneous lysis of aspergillomata. *Chest*, 64, 679–9.
51. Villar, T. G. & Pimentel, J. C. (1970) Personal experience with pulmonary aspergillomas. *Bull Int Union Tuberc*, 43, 117–8.
52. Greenberg, A. K., Knapp, J., Rom, W. N. & Addrizzo-Harris, D. J. (2002) Clinical presentation of pulmonary mycetoma in HIV-infected patients. *Chest*, 122, 886–92.
53. Jewkes, J., Kay, P. H., Paneth, M. & Citron, K. M. (1983) Pulmonary aspergilloma: analysis of prognosis in relation to haemoptysis and survey of treatment. *Thorax*, 38, 572–78.
54. Severo, L. C., Rizzon, C. F., Roesch, E. W., Oliveira Fde, M. & Porto Nda, S. (1997) Chronic pulmonary histoplasmosis in Brazil: report of two cases with cavitation diagnosed by transthoracic needle biopsy. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 39, 293–97.
55. Smith, R. L., Morelli, M. J. & Aranda, C. P. (1987) Pulmonary aspergilloma diagnosed by fiberoptic bronchoscopy. *Chest*, 92, 948–9.
56. Judson, M. A. (2004) Noninvasive *Aspergillus* pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med*, 25, 203–19.
57. Belcher, J. R. & Plummer, N. S. (1960) Surgery in broncho-pulmonary aspergillosis. *Brit J Dis Chest*, 54, 335–41.
58. Henderson, R. D., Deslaurier, J., Ritcey, E. L., Delarue, N. C. & Pearson, F. G. (1975) Surgery in pulmonary aspergillosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 70, 1088–94.
59. Roberts, C. M., Citron, K. M. & Strickland, B. (1987) Intrathoracic aspergilloma: role of CT in diagnosis and treatment. *Radiology*, 165, 123–28.
60. Franquet, T., Muller, N. L., Gimenez, A., Guembe, P., De La Torre, J. & Bague, S. (2001) Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. *Radiographics*, 21, 825–37.
61. Golberg, B. (1962) Radiological appearances in pulmonary aspergillosis. *Clin Radiol*, 13, 106–14.
62. Irwin, A. (1967) Radiology of the aspergilloma. *Clin Radiol*, 18, 432–38.
63. Gotway, M. B., Dawn, S. K., Caoili, E. M., Reddy, G. P., Araoz, P. A. & Webb, W. R. (2002) The radiologic spectrum of pulmonary *Aspergillus* infections. *J Comput Assist Tomogr*, 26, 159–73.
64. Saraceno, J. L., Phelps, D. T., Ferro, T. J., Futerfas, R. & Schwartz, D. B. (1997) Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: approach to management. *Chest*, 112, 541–8.
65. Ouchterlony, O. (1958) Diffusion-in-gel methods for immunological analysis. *Prog Allergy*, 5, 1–78.
66. Avila, R. (1968) Immunological study of pulmonary aspergilloma. *Thorax*, 23, 144–52.
67. Eastridge, C. E., Young, J. M., Cole, F., Gourley, R. & Pate, J. W. (1972) Pulmonary aspergillosis. *Ann Thorac Surg*, 13, 397–403.
68. Kauffman, H. F. & Beaumont, F. (1988) Serological diagnosis of *Aspergillus* infections. *Mycoses*, 31 Suppl 2, 21–6.
69. Kurup, V. P. & Kumar, A. (1991) Immunodiagnosis of aspergillosis. *Clin Microbiol Rev*, 4, 439–56.
70. Makker, H., McConnochie, K. & Gibbs, A. R. (1989) Postirradiation pulmonary fibrosis complicated by aspergilloma and bronchocentric granulomatosis. *Thorax*, 44, 676–7.
71. Rafferty, P., Biggs, B. A., Crompton, G. K. & Grant, I. W. (1983) What happens to patients with pulmonary aspergilloma? Analysis of 23 cases. *Thorax*, 38, 579–83.
72. Tomee, J. P., Van Der Werf, T. S., Lutge, J. P., Koeter, G. H., Dubois, A. E. & Kauffman, H. F. (1995) Serologic monitoring of disease and treatment in a patient with pulmonary aspergilloma. *Am J Respir Crit Care Med*, 151, 199–204.

73. Libshitz, H. I., Atkinson, G. W. & Israel, H. L. (1974) Pleural thickening as a manifestation of *aspergillus* superinfection. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 120, 883–86.
74. Chen, J. C., Chang, Y. L., Luh, S. P., Lee, J. M. & Lee, Y. C. (1997) Surgical treatment for pulmonary aspergilloma: a 28 year experience. *Thorax*, 52, 810–13.
75. Conlan, A. A., Abramor, E. & Moyes, D. G. (1987) Pulmonary aspergilloma – indications for surgical intervention. An analysis of 22 cases. *S Afr Med J*, 71, 285–88.
76. Duly, R. C., Pansiero, P. C., Piehler, J. M., Trastek, V. F., Payne, W. S. & Bematz, P. E. (1986) Pulmonary aspergilloma. Results of surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 92, 981–88.
77. Kauffman, C. A. (1996) Quandary about treatment of aspergillomas persists. *Lancet*, 347, 1640.
78. El Oakley, R., Petrou, M. & Goldstraw, P. (1997) Indications and outcome of surgery for pulmonary aspergilloma. *Thorax*, 52, 813–15.
79. Battaglini, J. W., Murray, G. F., Keagy, B. A., Starek, P. J. & Wilcox, B. R. (1985) Surgical management of symptomatic pulmonary aspergilloma. *Ann Thorac Surg*, 39, 512–16.
80. Garvey, J., Crastopol, P., Weisz, D. & Khan, F. (1977) The surgical treatment of pulmonary aspergillomas. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 74, 542–47.
81. Kay, P. H. (1997) Surgical management of pulmonary aspergilloma. *Thorax*, 52, 753–4.
82. Kaestel, M., Meyer, W., Mittelmeier, H. O. & Gebhardt, C. (1999) Pulmonary aspergilloma – clinical findings and surgical treatment. *Thorac Cardiovasc Surg*, 47, 340–5.
83. Massard, G., Roeslin, N., Wihlm, J. M., Dumont, P., Witz, J. P. & Morand, G. (1992) Pleuropulmonary aspergilloma: clinical spectrum and results of surgical treatment. *Ann Thorac Surg*, 54, 1159–64.
84. Soltanzadeh, H., Wychulis, A. R., Sadr, F., Bolanowski, P. J. & Neville, W. E. (1977) Surgical treatment of pulmonary aspergilloma. *Ann Surg*, 186, 13–6.
85. Giron, J. M., Psey, C. G., Fajadet, P. P., Balagner, G. B., Assoun, J. A., Richardi, G. R., Haddad, J. H., Caceres, J. C., Senac, J. P. & Railhac, J. J. (1993) Inoperable pulmonary aspergilloma: percutaneous CT-guided injection with glycerin and amphotericin B paste in 15 cases. *Radiology*, 188, 825–7.
86. Munk, P. L., Vellet, A. D., Rankin, R. N., Muller, N. L. & Ahmad, D. (1993) Intracavitary aspergilloma: trans thoracic percutaneous injection of amphotericin gelatin solution. *Radiology*, 188, 821–3.
87. de Beule, K., de Doncker, P., Cauwenbergh, G., Koster, M., Legendre, R., Blatchford, N., Daunas, J. & Chwetzoff, E. (1988) The treatment of aspergillosis and aspergilloma with itraconazole, clinical results of an open international study (1982–1987). *Mycoses*, 31, 476–85.
88. Impens, N., De Greve, J., De Beule, K., Meysman, M., De Beuckelaere, S. & Schandevyl, W. (1990) Oral treatment with itraconazole of aspergilloma in cavitary lung cancer. *Eur Respir J*, 3, 837–9.
89. Tsubura, E. (1997) [Multicenter clinical trial of itraconazole in the treatment of pulmonary aspergilloma. Pulmonary Aspergilloma Study Group]. *Kekkaku*, 72, 557–64.
90. Yamada, H., Kohno, S., Koga, H., Maesaki, S. & Kaku, M. (1993) Topical treatment of pulmonary aspergilloma by antifungals. Relationship between duration of the disease and efficacy of therapy. *Chest*, 103, 1421–5.
91. Dupont, B. (1990) Itraconazole therapy in aspergillosis: study in 49 patients. *J Am Acad Dermatol*, 23, 607–14.
92. Howard, S. J., Pasqualotto, A. C. & Denning, D. W. (2009) Azole resistance in ABPA and *Aspergillus* bronchitis. (submitted).
93. Sambatakou, H., Dupont, B., Lode, H. & Denning, D. W. (2006) Voriconazole treatment for subacute invasive and chronic pulmonary aspergillosis. *Am J Med*, 119, 527 e17–24.
94. Jain, L. R. & Denning, D. W. (2006) The efficacy and tolerability of voriconazole in the treatment of chronic cavitary pulmonary aspergillosis. *J Infect*, 52, e133–7.

95. Camuset J, Nunes H, Dombret M C, Bergeron A, Henno P, Philippe B, Dauriat G, Mangiapan G, Rabbat A & Cadranet J. (2007) Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by voriconazole in nonimmunocompromised patients. *Chest*, 131, 1435–41.
96. Izumikawa K, Ohtsu Y, Kawabata M, Takaya H, Miyamoto A, Sakamoto S, Kishi K, Tsuboi E, Homma S & Yoshimura K. (2007) Clinical efficacy of micafungin for chronic pulmonary aspergillosis. *Med Mycol*, 45, 273–78.
97. Hargis J L, Bone R C, Stewart J, Rector N & Hiller F C. (1980) Intracavitary amphotericin B in the treatment of symptomatic pulmonary aspergillomas. *Am J Med*, 68, 389–94.
98. Klein J S, Fang K & Chang M C. (1993) Percutaneous transcatheter treatment of an intracavitary aspergilloma. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 16, 321–24.
99. Lee K S, Kim H T, Kim Y H & Choe K O. (1993) Treatment of hemoptysis in patients with cavitary aspergilloma of the lung: value of percutaneous instillation of amphotericin B. *AJR Am J Roentgenol*, 161, 727–31.
100. Rumbak M, Kohler G, Eastrige C, Winer-Muram H & Gavanti M. (1996) Topical treatment of life threatening haemoptysis from aspergillomas. *Thorax*, 51, 253–55.
101. Guleria R, Gupta D & Jindal S K. (1993) Treatment of pulmonary aspergilloma by endoscopic intracavitary instillation of ketoconazole. *Chest*, 103, 1301–2.
102. Purcell I F & Corris P A. (1995) Use of nebulised liposomal amphotericin B in the treatment of *Aspergillus fumigatus* empyema. *Thorax*, 50, 1321–3.
103. Remy J, Arnaud A, Farjou H, Giraud R & Voisin C. (1977) Treatment of hemoptysis by embolization of bronchial arteries. *Radiology*, 122, 33–7.
104. Falkson C, Sur R & Pacella J. (2002) External beam radiotherapy: a treatment option for massive haemoptysis caused by mycetoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 14, 233–5.
105. Shneerson J M, Emerson P A & Phillips R H. (1980) Radiotherapy for massive haemoptysis from an aspergilloma. *Thorax*, 35, 953–4.
106. Uflacker R, Kaemmerer A, Neves C & Picon P D. (1983) Management of massive hemoptysis by bronchial artery embolization. *Radiology*, 146, 627–34.
107. Kelleher P, Goodsall A, Mulgirigama A, Kunst H, Henderson D C, Wilson R, Newman-Taylor A & Levin M. (2006) Interferon-gamma therapy in two patients with progressive chronic pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J*, 27, 1307–10.
108. Abzug M J & Walsh T J. (2004) Interferon-gamma and colony-stimulating factors as adjuvant therapy for refractory fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J*, 23, 769–73.
109. Rodriguez-Adrian L J, Graziutti M L, Rex J H & Anaissie E J. (1998) The potential role of cytokine therapy for fungal infections in patients with cancer: is recovery from neutropenia all that is needed? *Clin Infect Dis*, 26, 1270–8.
110. Safdar A, Rodriguez G, Ohmagari N, Kontoyiannis D P, Rolston K V, Raad II & Champlin R E. (2005) The safety of interferon-gamma-1b therapy for invasive fungal infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*, 103, 731–9.
111. Mamishi S, Zomorodian K, Saadat F, Gerami-Shoar M, Tarazooie B & Stadati S A. (2005) A case of invasive aspergillosis in CGD patient successfully treated with Amphotericin B and INF-gamma. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 4, 4.
112. Pasqualotto A C & Denning D W. (2007) Generic substitution of itraconazole resulting in sub-therapeutic levels and resistance. *Int J Antimicrob Agents*, 30, 93–4.
113. Severo L C, Kaemmerer A, Camargo J J & Porto N S. (1989) Actinomycotic intracavitary lung colonization. *Mycopathologia*, 108, 1–4.
114. Severo L C, Oliveira F M & Irion K. (2004) Respiratory tract intracavitary colonization due to *Scedosporium apiospermum*. Report of four cases. *Rev Inst Med trop S Paulo*, 46, 43–6.
115. Severo L C, Geyer G R, Porto Nda S, Wagner M B & Londero A T. (1997) Pulmonary *Aspergillus niger* intracavitary colonization. Report of 23 cases and a review of the literature. *Rev Iberoam Micol*, 14, 104–10.

116. Roehrl, M. H., Croft, W. J., Liao, Q., Wang, J. Y. & Kradin, R. L. (2007) Hemorrhagic pulmonary oxalosis secondary to a noninvasive *Aspergillus niger* fungus ball. *Virchows Arch.*, 451, 1067–76.
117. Severo, L. C., Londero, A. T., Geyer, G. R. & Picon, P. D. (1981) Oxalosis associated with an *aspergillus niger* fungus ball. Report of a case. *Mycopathologia*, 73, 29–31.
118. Severo, L. C., Oliveira Fde, M. & Irion, K. (2004) Respiratory tract intracavitary colonization due to *Scedosporium apiospermum*: report of four cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 46, 43–6.

ANEXO III

Artigo completo submetido: Revista Jornal de Pneumologia

“Bola fúngica pleural por *Aspergillus fumigatus*: relato de seis casos”

(Guazzelli LS, Severo BC, Hoff LS, Pinto GLF, Américo AD, Camargo JJ, Severo LC)

**BOLA FÚNGICA POR *Aspergillus fumigatus*
EM CAVIDADE PLEURAL: RELATO DE SEIS CASOS**

Luciana Silva Guazzelli^{1,2}, Cecília Bittencourt Severo^{2,3}, Leonardo Santos Hoff⁴,
Geison Leonardo Fernandes Pinto⁴, José Jesus Camargo⁵, Luiz Carlos Severo^{6,7}

¹ Doutoranda, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

² Laboratório de Micologia, Hospital Santa Rita, Santa Casa-Complexo Hospitalar, Porto Alegre, RS, Brasil

³ Doutora, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, (UFRGS)

⁴ Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

⁵ Cirurgião torácico e diretor médico do Hospital Dom Vicente Scherer, Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre, RS, Brasil.

⁶ Departamento de Medicina Interna, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

⁷ Pesquisador 1B do CNPq

Endereço para correspondência: L.C. Severo - Laboratório de Micologia/Hospital Santa Rita
Santa Casa Complexo Hospitalar, Rua Prof^o Annes Dias 285 - 90020-090 Porto Alegre, RS, Brasil
Tel.: +55.51.32148409; Fax:+55.51.32148435E – e-mail:severo@santacasa.tche.br, severo@pesquisador.cnpq.br

Resumo

Objetivo: O objetivo deste estudo foi relatar bola fúngica (BF) pleural por *Aspergillus*.

Métodos: Num período de 1980 a 2009, foram diagnosticados 391 pacientes com BF aspergilar. O diagnóstico de BF pleural foi definido em indivíduos com exame de imagem demonstrando espessamento pleural com nível líquido, com ou sem opacificação de tecidos moles na cavidade pleural; demonstração de hifas septadas, consistentes com *Aspergillus*, associada à cultivo do fungo em conteúdo de amostra cirúrgica da cavidade pleural.

Resultados: Foram incluídos no estudo seis (2,0%) pacientes com manejo cirúrgico para BF pleural por *Aspergillus fumigatus*. A idade dos pacientes variou de 29 a 66 anos (média: 48) e cinco do sexo masculino (83%). Os sintomas observados nos seis casos foram tosse, expectoração e hemoptise. Quatro (67%) dos pacientes tinham tuberculose curada. O diagnóstico de BF pleural foi realizado com base no exame micológico direto e cultivo de secreção pleural sendo *A. fumigatus* o agente. Todos os pacientes realizaram remoção cirúrgica da colonização fúngica e infusão com anfotericina B intrapleural, dois receberam itraconazol. Cinco pacientes melhoraram clinicamente e um foi a óbito após a cirurgia.

Conclusão: Em pacientes adultos com história de doença pulmonar cavitária e ou fístula pleural, deve-se realizar investigação criteriosa levando em consideração a infecção fúngica, principalmente BF pulmonar. Desta forma, a exploração laboratorial torna-se mais racional dentro dos recursos disponíveis para elucidação diagnóstica.

Descritores: Bola fúngica; *Aspergillus fumigatus*; Tuberculose; Pleurostomia; Empiema pleural; derrame pleural.

Abstract

Background: The objective of this study was to value the pleural aspergillosis as a fungus ball (FB). **Methods:** From 1980 through 2009, three hundred and seventy four patients with pulmonary aspergillosis fungus Ball (FB) have been diagnosed. The diagnosed pleural FB was considered in persons with roentgenography demonstrated pleural thickening and fluid level with or without soft-tissue opacity in pleural cavity; demonstration of septate hyphae, consistent with *Aspergillus*, with the culture of *Aspergillus* from surgical clinical specimen from the pleural cavity. **Results:** Six (2,0%) patients surgically treatment for pleural *Aspergillus fumigatus* FB are included in this study. Most patients were middle age (between 29 and 66 years old; mean age 48 years), five were male (83%). The most frequent complains were cough, sputum production, and hemoptysis; observed in all. Four patients (67%) with tuberculous empyema. The diagnosis of pleural FB was made on the basis of microscopical examination and culture of *A. fumigatus* in the pleural pus. In all patient method was carried open drainage with instillation of amphotericin B intrapleural infusion. A patient underwent decortication pleural; two patients received itraconazole therapy. Five patients improved clinically and one died after surgery. **Conclusion:** In adult patients with a history of cavitary lung disease and/or pleural fistula, should be performed a careful investigation considering the possibility of fungal infection, specially pulmonary FB. Thus, the laboratory examination becomes more efficient within the available resources to diagnosis.

Keywords: *Fungus ball; Aspergillus fumigatus; Tuberculosis; Thoracostomy; Empyema.*

INTRODUÇÃO

A bola fúngica (BF) pulmonar aspergilar consiste de uma massa fúngica, muco, sangue, células inflamatórias e resíduos celulares, no interior de uma cavidade. *Aspergillus fumigatus* é o agente etiológico mais frequente, correspondendo cerca de 90% dos casos.^(1,2,3)

A doença predisponente e/ou condição associada dita a apresentação clínica da doença, porém, em raros casos, a BF pode exacerbar uma aspergilose broncopulmonar alérgica, manifestando-se, geralmente em pacientes atópicos inicialmente como asma brônquica, ou alveolite alérgica extrínseca, estando associadas a reações de hipersensibilidade tipos I, III e IV; Pode também evoluir para uma aspergilose pulmonar necrosante crônica quando ocorre invasão local da parede da cavidade de pacientes com episódios de imunodepressão leve a moderada (aspergilose semi-invasiva): diabetes, alcoolismo, doença pulmonar obstrutiva crônica, uso prolongado de corticóide e passado de tuberculose; essa progressão é rara.⁽⁴⁾ Por fim, pode manifestar-se como aspergilose invasiva em pacientes gravemente imunodeprimidos: neutropênicos e transplantados; observa-se tropismo vascular do fungo e conseqüente trombose e necrose isquêmica.⁽⁵⁾

Os fatores predisponentes para BF são tuberculose curada, bronquiectasias, bolhas de enfisema cistos brônquicos e neoplasias, entre outros.^(6,7,8) Nestes espaços aerados, os mecanismos de defesa (fagocitose) estão prejudicados, permitindo a germinação dos conídios, que se agregam em colônias fúngicas em processo dinâmico de crescimento e morte dos elementos fúngicos, podendo sofrer lise espontânea.⁽¹⁾

O diagnóstico geralmente é feito na quarta ou quinta década de vida. A hemoptise de repetição, tosse, expectoração mucopurulenta, perda de peso, astenia, dor torácica e dispneia são os principais sintomas.^(1,9) Na radiografia de torax, BF pulmonar aparece como uma massa sólida, de tamanhos e formas variáveis, algumas vezes móvel, com ar crescente na periferia (sinal do menisco aéreo), também se verifica espessamento pleural e da parede da cavidade.^(7,8) A tomografia de tórax convencional tem a vantagem de indicar a presença da massa intracavitária preexistente quando a BF não foi evidenciada na radiografia.^(1,6,7,10) São classificadas de acordo com os achados radiológicos, como simples ou complexa.⁽¹⁾

Em raros casos a BF está localizada no espaço pleural, é geralmente subseqüente a complicações cirúrgicas ou fístula broncopleural.^(10,11,12,13,14,15,16,17,18) O propósito do nosso

estudo é apresentar e documentar casos de BF pleural; mostrando o perfil desses pacientes e auxiliando na suspeição dessa forma clínica.

MÉTODOS

Estudo descritivo e retrospectivo de 391 casos de BF por *Aspergillus* através da análise dos prontuários dos pacientes diagnosticados no Laboratório de Micologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, RS, Brasil no período de 1980 a 2009. As informações obtidas através desse trabalho foram: dados de identificação, achados clínicos, condições predisponentes, exames laboratoriais, radiológicos, tratamento e evolução. O diagnóstico da BF foi através apresentação clínica, achados radiológicos, histopatológicos combinados com avaliação micológica: imunodifusão radial dupla, exame micológico direto (hidróxido de potássio a 10%) e cultivo (Sabouraud acrescido de cloranfenicol 1% a 25° e 35°C).

Realizou-se a busca de casos de BF pleural que foi definida pela presença de agregados de macrocolônias de hifas em forma de massas semi-sólidas na cavidade pleural.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Santa Casa Complexo-Hospitalar de Porto Alegre (projeto 1461/06).

RESULTADO

Em seis pacientes o critério diagnóstico de BF pleural foi preenchido, 6/391 casos (2,0%), conforme tabela 1. Cinco eram homens (83%) e a idade variou de 29 a 66 anos (média: 48). Os pacientes tiveram condições predisponentes foram empiema tuberculoso (quatro casos), empiema bacteriano (um caso) e empiema com fístula broncopleural (um caso) e todos eram HIV negativos. As principais manifestações clínicas foram tosse, expectoração e hemoptise (4/6; 67%). Radiologicamente derrame e espessamento pleural foi universal, no caso 4 observou-se produto patológico com densidades de partes moles, visto em tomografia de tórax convencional associada a radiografia. Obteve-se o diagnóstico através do exame micológico direto e cultivo do espécime clínico cirúrgico proveniente de conteúdo da cavidade pleural (Figura 1). *Aspergillus fumigatus* foi o único agente etiológico. A imunodifusão radial dupla foi reagente em 1/3 (33%). Houve invasão fúngica da parede pleural em 1/6 casos (20%). O tratamento nos cinco pacientes foi drenagem aberta do conteúdo da cavidade com instilação de solução de anfotericina B intrapleural e no caso 5 descorticação; dois pacientes receberam tratamento antifúngico oral sistêmico (33%). O paciente (caso 4) que apresentou invasão fúngica da pleura teve co-infecção por *Klebsiella pneumoniae* e foi a óbito no pós-operatório, sem ter recebido antifúngico. Os outros cinco casos (83%) tiveram boa evolução. Dois pacientes apresentaram infecção secundária a ressecção pulmonar para neoplasia.

Caso ilustrativo (caso 5): Paciente masculino, 29 anos pleurostomizado há dois anos por empiema secundário à tuberculose. Interna queixando-se de dispneia e secreção na pleurostomia, a qual estava parcialmente fechada. Ao exame físico, apresentava murmúrio vesicular diminuído à direita, frêmito tóraco-vocal diminuído e pleurostomia com secreção purulenta, além de máculas arroxeadas generalizadas e ritmo galope na ausculta cardíaca. Na época, o quadro infeccioso se resolveu. Além disso, era alcoolista e portador de miocardiopatia dilatada de etiologia desconhecida. Foi realizado radiografia de tórax (Figura 1a), que mostrou ausência de retenção de secreções na bolsa de pleurostomia à direita, espessamento pleural costal lateral e da pleura medial à bolsa de pleurostomia citada, cardiomegalia, sem crescimento atrial à esquerda, não sendo possível afastar com segurança derrame pericárdico. Os exames de sangue realizados foram: hematócrito, hemoglobina,

CHCM, plaquetas, leucograma, fosfatase alcalina, todos estavam dentro dos valores de referências. Nessa mesma época foi submetido à nova pleurostomia, com auxílio de ressecção de mais um arco costal. O fragmento de pleura analisado demonstrou inflamação supurativa crônica com fibrose e granuloma do tipo corpo estranho. Realizado o procedimento, o paciente teve boa evolução clínica e recebeu alta hospitalar após seis dias. Um ano depois, reinternado queixando-se de dor em hemitórax direito e hemoptise; é submetido à revisão da pleurostomia sob anestesia local, sendo enviado espécime de pleura parietal para exame bacteriológico e micológico. Recebeu alta, com melhores condições clínicas. Reinternado quinze dias depois para realização de descorticação pulmonar (Figura 1b,c). A análise da pleura parietal mostrou fibrose, inflamação crônica e granuloma do tipo corpo estranho em tecido conjuntivo. Foi enviado ao laboratório para avaliação micológica; o exame direto detectou a presença de hifas septadas e ramificadas (Figura 2) em arranjo de BF e foi isolado em cultivo (Sabouraud acrescido de clorafenicol a 25° e 35°C) *A. fumigatus*. A imunodifusão radial dupla para esse fungo foi reagente. A terapia adotada foi a drenagem aberta com instilação de anfotericina B e descorticação pleural. O paciente teve alta hospitalar em bom estado.

Tabela 1: Descrição dos seis casos de bola fúngica pleural por *Aspergillus fumigatus* *.

Caso Idade sexo	Condição associada; fator predisponente	Apresentação	Aspecto radiológico da pleura	Diagnóstico histopatológico da pleura	Imunodifusão radial dupla	Tratamento/ Evolução
1/66/ M	Ressecção pulmonar para neoplasia; empiema com fístula broncopleural, pleurostomia.	Tosse, expectoração, hemoptise, dispnéia, febre.	Derrame e espessamento à esquerda.	Inflamação crônica com necrose.	Não feito.	Drenagem aberta com instilação de anfotericina B / Alta.
2/56/ M	Ressecção pulmonar para neoplasia, DPOC; pleurostomia por empiema tuberculoso.	Tosse, expectoração, hemoptise, febre.	Derrame e espessamento à esquerda.	Inflamação crônica.	Não feito.	itraconazol / Alta.
3/61/ M	DPOC; pleurostomia por empiema tuberculoso.	Tosse, expectoração, hemoptise, febre, emagrecimento.	Derrame e espessamento à direita.	Inflamação crônica e fibrose.	Não reagente.	Drenagem aberta com instilação de anfotericina B e itraconazol / Alta.
4/53/ F	Diabete mellitus, hipertensão arterial, insuficiência renal crônica; empiema pleural bacteriano, osteomielite.	Tosse, expectoração, hemoptise, febre, fístula cutâneo-pleural.	Derrame, espessamento e massa com densidade de partes moles.	Inflamação crônica com invasão fúngica pleural; periostite ossificante em arcos costais.	Não reagente.	Drenagem aberta com instilação de anfotericina B / Óbito.
5/29/ M	Pleurostomia por empiema tuberculoso.	Tosse, expectoração, hemoptise, febre, dor torácica.	Derrame e espessamento à direita.	Inflamação crônica com fibrose e granuloma tipo corpo estranho.	Reagente.	Drenagem aberta com instilação de anfotericina B e descorticação / Alta.
6/38/ M	Pleurostomia por empiema tuberculoso.	Tosse, expectoração, hemoptise, febre, dor torácica, emagrecimento.	Derrame e espessamento à direita.	Não realizado.	Não feito.	Lobectomia radical / Alta.

F: feminino; M: masculino; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; * Diagnóstico micológico de conteúdo de cavidade pleural:
Exame direto: presença de hifas septadas e ramificadas em arranjo de bola fúngica, cultivo positivo.

DISCUSSÃO

Dentre as doenças pleurais primárias, a mais comum é caracterizada por derrame e empiema pleural. O primeiro pode ser definido como transudato (concentração de proteínas $<3,0\text{g/dl}$) ou exudato (concentração de proteínas $>3,0\text{g/dl}$) frequentemente secundária a lesão do trato respiratório ou de órgãos adjacentes à pleura parietal. Já, o empiema é determinado como o acúmulo de pus no espaço pleural decorrente de uma complicação de pneumonia ou então uma consequência de infecção de uma ferida, abscesso pulmonar ou de uma cirurgia de tórax.⁽²¹⁾ A contaminação do líquido é mais frequente em cirurgias por doenças supurativas e em pacientes com DPOC, onde há muitas vezes fuga aérea persistente, indicando a manutenção prolongada dos drenos pleurais.^(19,20) A tríade sintomática característica do derrame pleural é tosse, dor torácica e dispneia. A tosse, em geral, é seca, esporádica e pouco intensa, causada pelo estímulo inflamatório na pleura parietal. A dispneia é multifatorial e está mais relacionada com o tempo de aparecimento e velocidade de acúmulo do líquido do que propriamente com o volume.⁽²¹⁾ A dor torácica, denominada “dor pleurítica”, é em geral, ventilatório dependente, bem localizada e de intensidade moderada. Outras sintomatologias irão depender da doença de base, como por exemplo, febre e emagrecimento nos pacientes com derrame pleural tuberculoso, ou ainda a tosse produtiva, expectoração purulenta e febre nos derrames parapneumônicos.⁽²¹⁾ No presente estudo todos apresentaram febre.

As infecções pleurais geralmente são de etiologia bacteriana e respondem cerca de 76% dos casos, raramente é fúngica destacando-se *Candida*, *Aspergillus* e *Cryptococcus*. Segundo o estudo de Koh et al., em 73 isolados fúngicos de derrame pleural clinicamente significativo, 82% foi atribuído ao gênero *Candida*, 12% para *Aspergillus* e 4% para *Cryptococcus*.^(22,23)

O empiema diagnosticado pela presença de líquido purulento na cavidade pleural terá sua etiologia fúngica estabelecida por alguns critérios, como o isolamento do fungo no exudato, sinais importantes de infecção como febre (temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$) e leucocitose ($>10.000\text{cel}/\mu\text{L}$) e isolamento do mesmo agente no espécime pleural em mais de uma ocasião, ou também de sangue, escarro e feridas cirúrgicas que demonstrem invasão tecidual.^(21,23) A invasão na cavidade pleural por *Aspergillus* é incomum, geralmente decorrente de uma complicação tardia, empiema crônico tratado com

pleurostomia ou pneumotórax, associado a fístula broncopleural, tuberculose pulmonar prévia, cavernostomia ou como complicação de aspergilose invasiva.^(11,19)

Em nosso estudo, a BF estava localizada na cavidade pleural. Quatro pacientes tinham como fator predisponente empiema tuberculoso, um caso empiema bacteriano e outro empiema com fístula broncopleural; achados semelhantes a estudos prévios.^(12,13,14)

O presente estudo não foi diferente das experiências publicadas, no que se refere a gênero, a maioria dos pacientes são do sexo masculino, tanto na BF pleural como na pulmonar.^(13,22) Todos os pacientes apresentaram hemoptise, tosse, expectoração e febre;

dispneia foi observado em um; dor torácica e emagrecimento em dois pacientes. estando assim, de acordo com a maioria dos relatos no que se refere a sintomatologia.^(10,12,13) Um

pouco diferente dos nossos achados clínicos, o estudo de Massard et al., reportou numa série de 13 casos de BF pleural, apenas sete (54%) sintomáticos com hemoptise, expectoração e dor torácica, o restante assintomáticos, diagnosticados apenas na radiografia de tórax de rotina.⁽¹³⁾ Já em nosso estudo, semelhante a experiência de Wex et al., 1993, o diagnóstico radiográfico apresentou derrame e espessamento pleural em 6 pacientes, indicando processo exsudativo.⁽¹⁶⁾

No entanto, para o diagnóstico definitivo da doença é necessário realizar avaliação micológica, determinada através da visualização microscópica de hifas septadas e ramificadas em arranjo de BF e identificação taxonômica do fungo pelo cultivo do conteúdo da cavidade pleural. Em cinco pacientes a avaliação histopatológica demonstrou inflamação crônica, provavelmente decorrente das doenças de base (Tabela1). A invasão tecidual esteve presente em um caso (16,7%).

As técnicas soromicológicas têm sido extremamente úteis como ferramenta adjuvante no diagnóstico. A presença de anticorpos pode ser comprovada por imunodifusão radial dupla, detectando cerca de 98% dos casos de BF, devido à grande oferta de antígenos no paciente imunocompetente.^(8,24) Nos casos em que o teste foi negativo, pode ser possivelmente explicado, pela pouca quantidade de anticorpos circulantes no momento da colheita do sangue. Conforme sugere Ávila et al., a remoção cirúrgica de uma BF leva a uma diminuição progressiva da circulação de anticorpos e ao seu desaparecimento completo do soro do paciente.⁽²⁵⁾ Em algumas fases, a BF pode ser totalmente desprovida do fungo vivo, e estar presente como uma calcificação com resíduos endocavitários. A ausência de fungos viáveis poderia levar a uma perda de

estímulo antigênico e conseqüentemente ao desaparecimento de anticorpos circulantes na corrente sanguínea.^(8,12,20,23,24) Neste estudo, observamos em dois pacientes IDa com resultado não-reagente, em um IDa reagente, e em três não foi realizado o teste, provavelmente, pela ausência de suspeição de doença fúngica antes do derrame pleural. Técnicas mais recentes como pesquisa de antígeno galactomanana, *nested* PCR, aglutinação de partículas de látex para BF pulmonar para *Aspergillus*, apresentam menor sensibilidade e demonstram valor diagnóstico baixo.^(6,26)

O tratamento para BF deve ser adaptado a cada paciente, sendo composto por cirurgia, tratamento antifúngico ou uso em associação.^(1,9,10) A indicação mais frequente de cirurgia é a história de hemoptise, causa importante de óbito, especialmente quando a lesão cavitária colonizada pelo fungo for sequela de tuberculose.⁽²⁷⁾ Esta é uma população com potencial de complicação pós-operatória significativo, especialmente naqueles pacientes sintomáticos, quando o *status* nutricional e funcional é deficiente; no entanto a cirurgia deve ser considerada naqueles casos em que a hemoptise se tornar risco de morte.^(10,12)

Nas formas mais localizadas, as ressecções tendem a ser mais econômicas, ainda que na maioria das vezes a lobectomia seja indispensável.⁽⁹⁾

A vascularização da parede da cavidade que contém a bola fúngica provem fundamentalmente da circulação intercostal e não da circulação brônquica, o que resulta em duas observações: - há um espessamento precoce da parede da cavidade colonizada, especialmente na sua face costal, o que implica num descolamento cirúrgico extrapleural laborioso e sangrento; - a embolização de artérias brônquicas algumas vezes usada em pacientes com risco de morte por hemoptise, produz resultados pífios e fugazes.

Em pacientes com má reserva funcional para a ressecção pulmonar, uma alternativa útil é a cavernostomia que pode ser deixada aberta ao exterior, mantendo-se um trajeto epitelizado até a pele.⁽²⁸⁾ O grande desconforto de portar uma cavernostomia, com a cavidade exteriorizada, constrangedoramente ruidosa durante a tosse e sempre supurativa, pode ser evitado com uma técnica, não realizada nesses pacientes, mas que já usamos algumas vezes com sucesso: a caverna é explorada através da ressecção do fragmento de costela adjacente e de uma abertura em U da pleura parietal espessada. A seguir todo o conteúdo fúngico é aspirado sob visão direta e a janela exploradora é fechada com sutura contínua. A cicatriz operatória é mantida sob curativo compressivo

durante duas semanas.⁽²⁹⁾ O alívio dos sintomas, inclusive da hemoptise, é imediato. Ainda que possa ocorrer recolonização fúngica da cavidade, esta terapia paliativa deve ser acrescida aos métodos convencionais.

Instilação antifúngica endobrônquica e intracavitária ou administração por via oral de derivados de azóis (por exemplo, itraconazol) podem ser considerados como primeira alternativas no tratamento antifúngico para BF pleural devido a características lipofílicas do fármaco, obtendo assim grande concentração da droga na cavidade. O monitoramento de níveis séricos de itraconazol é útil para manter a eficácia do tratamento.^(1,6,30) A instilação intracavitária de anfotericina B, administrado em quatro pacientes desta casuística, segundo Colp & Cook, demonstra auxiliar na erradicação permanente da BF.⁽¹⁷⁾

Monod e Massard et al., encontraram uma taxa de mortalidade nos pacientes com bola fúngica pleural entre 15-18%^(13,14), achado semelhante ocorreu no presente estudo.

Em conclusão, o tratamento cirúrgico da BF pleural deve ser visto com cautela devido sua elevada morbimortalidade, sendo necessário tomar uma decisão criteriosa com base na avaliação da doença predisponente.⁽³⁰⁾ Também, é fundamental, na tentativa da elucidação diagnóstica do derrame pleural, a abordagem sistematizada do paciente, guiada pela suspeita clínica, sinais e sintomas. Desta forma, a exploração laboratorial torna-se mais racional dentro dos recursos disponíveis. Devemos lembrar também, que o derrame pleural indeterminado é um diagnóstico de exclusão e que algumas vezes é denominado como tal, pela resolução espontânea do derrame e da BF pleural antes mesmo de se finalizar a investigação diagnóstica.

REFERÊNCIAS

1. Zmeili OS, Soubani, AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical update. QJM. 2007; 100(6):317-34.
2. Sales Mda P. Chapter 5 Aspergillosis: from diagnosis to treatment. J Bras Pneumol. 2009;35(12):1238-44.
3. Unis G, Picon PD, Severo LC. Coexistence of intracavitary fungal colonization (fungus ball) and active tuberculosis. J Bras Pneumol. 2005;31(2):139-43.
4. Sugino K, Hasegawa C, Sano G, Shibuya K, Homma S. Pathophysiological study of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. Jpn J Infect Dis. 2008;61:450-3.
5. Stevens, D.A.; Kan, V.L.; Judson, M.A. et al. - Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Clin. infect. Dis. 2000;30:696-709.
6. Judson MA. Noninvasive *Aspergillus* pulmonary disease. Semin. Resp. Crit. Care Med. 2004;25(2):203-19.
7. Guazzelli LS, Severo LC, Xavier MO, Oliveira FM. Chronic Cavitory Pulmonary Aspergillosis and Fungal Balls. In: Pasqualotto AC. Aspergillosis: from diagnosis to prevention: Chronic Cavitory Pulmonary Aspergillosis and fungal balls. 1st Ed 2010;585-620.
8. Severo LC, Geyer GR, Porto NS. Pulmonary *Aspergillus* intracavitary colonization (PAIC). Mycopathologia. 1990;112(2):93-104.
9. Ruiz Júnior RL, de Oliveira FH, Piotto BL, Muniz FA, Cataneo DC, Cataneo AJ. Surgical treatment of pulmonary aspergilloma. J Bras Pneumol. 2010;36:779-83.
10. Soto-Hurtado EJ, Marín-Gámez E, Segura-Domínguez N, Jiménez-Oñate F. Pleural aspergillosis with bronchopleurocutaneous fistula and costal bone destruction: a case report. Lung. 2005;183(6):417-23.
11. Stamatis G, Greschuchna D. Surgery for pulmonary aspergilloma and pleural aspergillosis. Thorac Cardiovasc Surg. 1988; 36(6):356-60.
12. Massard G. Place de la chirurgie dans le traitement des aspergiloses thoraciques. Rev Mal Respir. 2005(1);22:466-72.

13. Massard G, Roeslin N, Wihlm JM, Dumont P, Witz JP, Morand G. Pleuropulmonary aspergilloma: clinical spectrum and results of surgical treatment. *Ann Thorac Surg.* 1992;54(6):1159-64.
14. Monod O. Notre experience du traitement chirurgical des aspergilomes pleuro-pulmonaires. *Tuberc et Pneumol* 1971;35(1):449-60.
15. Kreymborg KG, Seyfarth HJ, Gessner C, Schütz A, Hammerschmidt S, Eichfeld U et al. Diagnosis of aspergilloma in a pleural cavity (persistent pneumothorax) using classic imaging methods. *Mycoses.* 2006;49(3):210-5.
16. Wex P, Utta E, Drozd W. Surgical treatment of pulmonary and pleuro-pulmonary *Aspergillus* disease. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;41(1):64-70.
17. Colp CR, Cook WA. Successful treatment of pleural aspergillosis and bronchopleural fistula. *Chest.* 1975;68(1):96-8.
18. Pesle G, Triboulet F, Gharbi N, Rojas-Miranda A, Merlier M. A propos de 35 cas d'aspergillose pleurale. *Poumon Coeur.* 1980;36(1):7-11.
19. Meredith HC, Cogan BM, McLaulin B. Pleural aspergillosis. *AM J Roentgenol.* 1978;130(1):164-66.
20. Camargo JJP. Empiema pleural. In: Porto NS, Palombini BC, Camargo JJP, Moreira JS, Hetzel JL, Severo LC, Rigatto M. *Compêndio de Pneumologia.* 1993; 2^a ed. Cap. 78. 911-920.
21. Peek GJ, Morcos S, Cooper G. The pleural cavity. *BMJ.* 2000;320(7245):1318-21.
22. Ramos R, Rodríguez L, Saumench J, Iborra E, Cairols MA, Dorca J. Endovascular management of a left subclavian artery lesion following thoracoplasty for bronchopleural fistula and empyema secondary to *Aspergillus fumigatus*. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(6):338-40.
23. Koh KK, Han SH, Kim JH, Lee SJ, Kim JY. Images in cardiovascular medicine. Neovascularization from coronary artery leaking to fungus ball in the lung. *Circulation.* 2006;114(17):e551-2.
24. Tomee JF, van der Werf TS, Latge JP, Koeter GH, Dubois AE, Kauffman HF. Serologic monitoring of disease and treatment in a patient with pulmonary aspergilloma. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995;151(1):199-204.

25. Avila R. Immunological study of pulmonary aspergilloma. *Thorax*. 1968;23(2):144-52.
26. Kawamura S, Maesaki S, Noda T, Hirakata Y, Kazunori K, Tashiro T, et al. Comparison between PCR and Detection of Antigen in Sera for Diagnosis of Pulmonary Aspergillosis. *J Clin Microbiol*. 1999;37:218-20.
27. Brik A, Salem AM, Kamal Al R, Abdel-Sadek M, Essa M, El Sharawy M, et al. Surgical outcome of pulmonary aspergilloma. *Cardiol-Thoracic Surgery*. 2008;34(4):882-5.
28. Shirakusa T, Ueda H, Saito T, Matsuba K, Kouno J, Hirota N. Surgical treatment of pulmonary aspergilloma and *Aspergillus empyema*. *Ann Thorac Surg*. 1989;48(6):779-82.
29. Csekeo A, Agócs L, Egerváry M, Heiler Z. Surgery for pulmonary aspergillosis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997;12(6):876-9.
30. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA et al. Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. infect. Dis*. 2008;46(3):327-60.

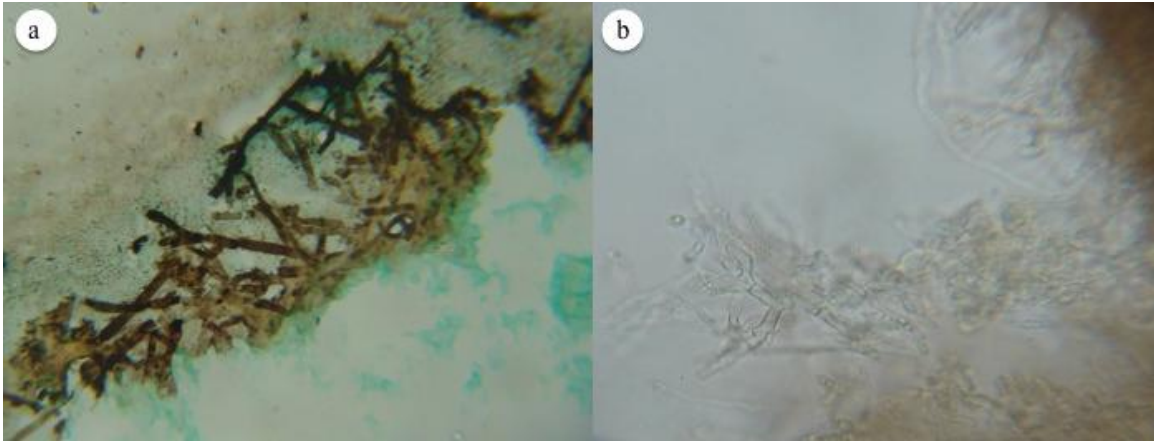


Figura 1: Secreção pleural contendo emaranhado de hifas septadas e ramificadas dicotomicamente (40x). a) Coloração Gomori-Grocott (40x). b) Exame a fresco mostrando as hifas hialinas hialinas.



Figura 2: Bola fúngica pleural por *A. fumigatus*. a) Cavidade pleural aberta quando foi colhido secreção pleural contendo a bola fúngica. b) Mostra a recuperação após instilação de anfotericina B e descorticação. c) Controle radiológico no momento da alta.

11. APÊNDICES

Apêndice A

Ficha para colheita de dados dos pacientes com bola fúngica pulmonar aspergilar

Nº caso..... Prontuário..... Registro.....

Nome.....Sexo () M () F Data

nascimento:.....

Internação relacionada a BF: () S () N Hospital Tempo total das
internações.....

Baixa, Alta, Total, Motivo, Unidade Intern.

.....
.....
.....
.....

Outras internações () S () N Hospital

Baixa, Alta, Total,

Motivo.....

Acompanhamento ambulatorial () S () N

Condições predisponentes

Tuberculose () Sim () Não () Não informado

Sarcoidose () Sim () Não () Não informado

HIV () Sim () Não () Não informado

Drogas imunossupressoras () Sim () Não () Não informado

Neutropenia () Sim () Não () Não informado

Infecção bacteriana () Sim () Não () Não informado

Diabete mellitus () Sim () Não () Não informado

Neoplasia () Sim () Não Qual:.....

Tempo:.....

Outros: () Sim () Não Qual:.....

Achados clínicos

Dor Torácica sim não Local.....

Hemoptise Sim Não Não informado N° de dias:.....

Expectoração Sim Não Não informado

Tosse Sim Não Não informado

Febre Sim Não Não informado Máx.....°C N° dias.....

Emagrecimento Sim Não Não informado Kg.....

Dispneia Sim Não Não informado

Tabagismo Sim Não Não informado Anos-Maço

Alcoolismo Sim Não Não informado

Outros Sim Não Não informado

Qual.....

Avaliação da colonização intracavitária pulmonar (bola fúngica):

Espécime clínico:

Escarro Dir -> P N NR Cult -> P N NR

Lavado brônquico Dir -> P N NR Cult -> P N NR

Lavado broncoalveolar Dir -> P N NR Cult -> P N NR

Biópsia Qual.....

Bola fúngica Localização.....

Outro Qual.....

Isolamento do mesmo microrganismo de outros sítios:

Sim Não Qual (is):.....

Diagnóstico sorológico:

Imunodifusão *A fumigatus* P N° de linhas:..... N NR

Imunodifusão *A flavus* P N° de linhas:..... N NR

Imunodifusão *A niger* P N° de linhas:..... N NR

Diagnóstico Histopatológico: Sim Não

Descrição:.....

.....

...

Achados radiológicos

→Raio-X Sim Não

Descrição.....

.....
 ...

→ TC Sim Não Descrição

.....

Co-infecção: Sim Não Agente (s):.....

Tratamento:

Somente observação	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não informado	
Anfotericina B	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não informado	Duração:.....
Itraconazol	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não informado	Duração:.....
Outro	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não informado	Duração:.....
Qual.....		
Ressecção cirúrgica	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Tipo.....

Evolução

Óbito Data:..... Complicações Qual(is):.....

Apêndice B

Declaração referente a aspectos de Ética Médica

O presente estudo é exclusivamente epidemiológico, não envolvendo a realização de qualquer intervenção terapêutica. Todas as informações clínico-epidemiológicas necessárias para o estudo serão obtidas através de revisão de prontuários, não havendo qualquer contato direto entre investigadores com os pacientes. A pesquisa tem interesse puramente científico.

As informações referentes aos pacientes serão mantidas em completo sigilo; os autores firmam compromisso com a confidencialidade garantido o sigilo quanto à identificação dos pacientes incluídos no estudo.

O projeto será enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa Santa Casa Complexo Hospitalar Porto Alegre. Certificamos que o estudo observará todos os padrões éticos estabelecidos pela Instituição.

Sem mais, colocamo-nos à disposição para qualquer informação adicional.

Luciana Silva Guazzelli

Farmacêutica Bioquímica

Laboratório de Micologia da Santa Casa-Complexo Hospitalar

Curso de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

PROF. DR. LUIZ CARLOS SEVERO

Micologista e Pneumologista, Doutor em Medicina

Professor Associado (nível 1), Pesquisador 1B CNPQ. Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul