

Le infezioni fungine nel trapiantato

Claudia Colomba, Spinello Antinori

Riassunto. Le infezioni fungine invasive rappresentano oggi uno tra i maggiori ostacoli per il successo sia del trapianto d'organo solido sia di quello di midollo osseo. La storia naturale e l'incidenza delle infezioni micotiche sistemiche, massima nei primi due mesi dopo il trapianto, varia col tipo di organo trapiantato e con il grado di terapia immunosoppressiva somministrato. *Candida* spp. e *Aspergillus* spp. restano i funghi più frequentemente isolati. La presentazione clinica delle infezioni micotiche nel paziente trapiantato manca nella maggior parte dei casi di specificità ed è spesso difficile da distinguere da altri processi infettivi e non; per questo motivo è necessario mantenere sempre un alto indice di sospetto per tale tipo di infezioni, così da attuare tempestivamente un appropriato percorso diagnostico-terapeutico. La difficoltà nello stabilire la diagnosi eziologica precoce, la mancanza di una terapia efficace in certe situazioni, la difficoltà di gestione di alcuni antifungini a causa della loro tossicità e/o interazione con farmaci immunosoppressori, i pochi dati disponibili sull'efficacia di alcuni regimi profilattici nel trapianto di organo solido rappresentano i principali problemi nel trattamento delle infezioni micotiche in questa popolazione di pazienti.

Parole chiave. Immunosoppressione, infezioni fungine, trapianto d'organo solido.

Summary. *Fungal infection in the organ transplant recipient.*

Invasive fungal infections have become one of the principal obstacles to successful solid organ and bone marrow transplantation. The natural history and incidence of systemic fungal infection varies with the type of organ transplanted and the immunosuppressive therapy administered; the majority of infections occur within the first two months after transplantation. The most common fungi that cause disease in transplant recipients are *Candida* spp. and *Aspergillus* spp. The clinical presentations of fungal infections in solid-organ transplant recipients are non specific and often overlap with other infectious and non infectious processes; for this reason it's important maintain a high index of suspicion for this type of infection so to start an aggressive diagnostic and therapeutic approach. Difficulty in establishing an etiological diagnosis, lack of effective therapy in certain situations, difficult management of certain antifungal drugs due to toxicity and/or interaction with immunosuppressive drugs, and limited data on effective antifungal prophylactic regimens in solid-organ transplantation represent major problems in the treatment of fungal infection in this population.

Key words. Immunosuppression, fungal infection, solid organ transplantation.

Introduzione

Nell'ambito della patologia infettiva che può complicare il trapianto d'organo solido, le infezioni fungine invasive rappresentano una delle evenienze più temibili in considerazione dell'elevata morbilità e letalità. La diagnosi è difficile e richiede frequentemente il ricorso a biopsie, poiché i risultati delle colture possono essere aspecifici o scarsamente sensibili e le indagini sierologiche

(con l'eccezione dell'antigene criptococcico) di esiguo valore clinico. Il tipo di organo trapiantato e il grado di immunosoppressione indotto costituiscono i principali fattori condizionanti la sede interessata e l'incidenza delle infezioni micotiche; queste, in genere, si instaurano entro 6 mesi dal trapianto, con un picco d'incidenza tra il 1° e 2° mese, quando la terapia immunosoppressiva è tale da porre il paziente a più alto rischio infettivo.

Dopo 6 mesi, infatti, nella maggior parte dei casi la terapia immunosoppressiva viene ridotta al minimo e, a meno che non ci siano fattori di rischio particolari quali ripetuti episodi di rigetto o rigetto cronico, che richiedono più alti dosaggi, il rischio di infezioni opportunistiche si riduce notevolmente.

Le infezioni fungine più frequenti sono causate da miceti opportunisti da tempo noti come agenti eziologici di infezione negli immunodepressi (*Candida* spp., *Aspergillus* spp. e *Cryptococcus neoformans*); ma anche altri funghi, intrinsecamente meno virulenti, stanno emergendo con possibili conseguenze negative per la sopravvivenza di pazienti trapiantati: *Phaeohiphomyces* (*Bipolaris* spp., *Curvularia* spp., *Alternaria* spp.), *Hyalophycomycetes* (*Fusarium* spp., *Scopularis* spp., *Pseudallescheria* spp), *Trichosporon beigelii*, zigomiceti, e specie di *Candida* non *albicans*.

Infezioni da *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, ristrette solo a determinate aree geografiche, possono instaurarsi anche tardivamente, dopo i 6 mesi, pur esistendo forme di infezione precoce da riattivazione o per acquisizione dall'organo trapiantato.

In generale i fattori di rischio che sono stati identificati con l'insorgenza di infezioni fungine invasive nei trapiantati sono la terapia corticosteroidea ad alte dosi, i ripetuti episodi di rigetto, la terapia antibiotica ad ampio spettro, la scarsa funzione dell'organo trapiantato.

Infezioni da *Candida* spp.

Le infezioni da *Candida* spp. sono più frequenti nei 30 giorni successivi il trapianto e nella maggior parte dei casi sono di origine endogena; le fonti possono essere i cateteri venosi centrali (in tutti i tipi di trapianto), l'apparato urinario soprattutto nel trapianto di rene e rene-pancreas e quello gastro-intestinale nel trapianto di fegato. La terapia antibiotica ad ampio spettro e di lunga durata rappresenta il principale fattore di rischio che induce la sovracrescita di *Candida* spp. nei siti normalmente colonizzati (cute, tratto gastro-intestinale e

vagina) e ne favorisce il superamento delle barriere muco-cutanee e la successiva disseminazione ematica con impianto a distanza in sedi metastatiche in più del 50% dei casi.

Candida albicans resta la specie di più frequente isolamento nei trapiantati, ma sono in aumento i casi sostenuti da *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei* resistenti agli azoli.

Le manifestazioni cliniche delle infezioni disseminate da *Candida* spp. comprendono un'ampio spettro di quadri che vanno dalla sepsi acuta a forme in cui predominano sintomi e segni a carico degli organi interessati secondariamente (lesioni cutanee, endocardite, endoftalmite, osteomielite, ascessi splenici, meningite, ecc.). La diagnosi di infezione da *Candida* spp., suggerita dai dati clinici, dovrebbe essere confermata dalla coltura del microrganismo da liquidi biologici o tessuti; l'isolamento di *Candida* spp. da siti normalmente sterili come il sangue è di scarso ausilio perché poco sensibile (50%)¹. L'isolamento da siti non sterili quali l'escreato o il liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL) va interpretato di caso in caso potendosi trattare spesso di semplice colonizzazione. Anche la diagnosi sierologica di candidosi invasiva mediante la determinazione di antigeni di *Candida* spp. è di scarso ausilio per la bassa sensibilità (50%) dei test di agglutinazione oggi in commercio (Pastorex *Candida* e Cand-Tec)²; un test immunoenzimatico (EIA) recente disponibile (Platelia *Candida*) sembra avere una maggiore sensibilità, ed è altamente specifico dal momento che impiega anticorpi monoclonali per l'antigene mannano di *C. albicans*³.

L'impiego di tecniche di biologia molecolare come la reazione polimerasica a catena (PCR) per *Candida* spp. è senza dubbio lo strumento più potente per la diagnosi precoce di malattia invasiva e un ottimo mezzo di monitoraggio della risposta alla terapia⁴⁻⁶.

Le linee guida della Infectious Diseases Society of America (IDSA) sulla terapia delle infezioni invasive acute da *Candida* spp. e sulla candidosi cronica (epato-splenica) sono schematicamente riassunte in tabella 1⁷.

Tabella 1. - Schema riassuntivo relativo alle linee guida della IDSA per la terapia delle infezioni da *Candida* spp. [Rex JH et al. Clin Infect Dis 2000;30:662-678]

Candidiasi acuta disseminata:	<ul style="list-style-type: none"> • fluconazolo ev (≥ 6 mg/kg/die) • amfotericina B ev ($\geq 0,7$ mg/kg/die) 	<ul style="list-style-type: none"> • indicato nei pazienti clinicamente stabili che non hanno ricevuto recente terapia con azoli. • consigliata nelle infezioni più gravi provocate da specie non note • La rimozione dei cateteri venosi centrali deve precedere la terapia medica (BII)
Candidiasi cronica:	<ul style="list-style-type: none"> • fluconazolo (6 mg/kg/die) • amfotericina B ev (0,6-0,7 mg/kg/die) 	<ul style="list-style-type: none"> • da preferire nei pazienti clinicamente stabili (BIII) • consigliata nei casi gravi. Alcuni raccomandano l'impiego di amfotericina B per le prime 1-2 settimane in tutti i pazienti per passare poi al fluconazolo

In tabella 2 le raccomandazioni relative alla terapia delle infezioni da *Candida* sono suddivise in classi e gradi in relazione alla forza e alla qualità delle evidenze che ne stanno alla base⁸.

Tabella 2. - *Categorie e gradi indicanti la qualità delle raccomandazioni relative alla terapia delle infezioni fungine.*

(Sobel JD. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 652)

Categoria	Definizione
A	Buona evidenza a favore dell'indicazione all'impiego di un farmaco
B	Discreta evidenza a favore dell'indicazione all'impiego di un farmaco
C	Scarsa evidenza a favore dell'indicazione all'impiego o al non impiego di un farmaco
D	Discreta evidenza a favore dell'indicazione al non impiego di un farmaco
E	Buona evidenza a favore dell'indicazione al non impiego di un farmaco
Grado	
I	Risultati da almeno un trial randomizzato controllato
II	Risultati da almeno un trial controllato non randomizzato, da studi di coorte o caso-controllo (preferibilmente multicentrici)
III	Risultati di opinioni di autori sulla base della loro esperienza clinica e di studi descrittivi

L'isolamento colturale di *Candida* spp. e l'identificazione della specie consente di predire con ampio margine di sicurezza la suscettibilità dell'isolato ai farmaci antifungini e di iniziare empiricamente la terapia più idonea (tabella 3).

Tabella 3. - *Terapia empirica consigliata in presenza di candidemia.*

Specie di <i>Candida</i>	Terapia empirica	Commento
<i>C.albicans</i> <i>C.tropicalis</i> <i>C.parapsilosis</i>	Amfotericina B (0,6 mg/kg/die) oppure Fluconazolo (6 mg/kg/die)	Studi clinici hanno dimostrato l'uguale efficacia dei due farmaci (AI)
<i>C.glabrata</i>	Amfotericina B ($\geq 0,7$ mg/kg/die) oppure Fluconazolo (12 mg/kg/die)	<i>C.glabrata</i> spesso ha ridotta suscettibilità agli azoli e all'amfotericina B; nonostante siano riportati casi trattati con successo con fluconazolo (6 mg/kg/die), molti raccomandano l'impiego dell'amfotericina B come terapia iniziale (BIII). Il fluconazolo (12 mg/kg/die) resta un'alternativa nei pazienti non critici (BIII)
<i>C.krusei</i>	Amfotericina B (1 mg/kg/die)	<i>C.krusei</i> è resistente al fluconazolo; da dati in vitro e in vivo risulta che ha anche una ridotta suscettibilità all'amfotericina B e richiede dosi massime (BIII)
<i>C.lusitanae</i>	Fluconazolo (6 mg/kg/die)	Molti ma non tutti gli isolati sono resistenti all'amfotericina B, il fluconazolo è la terapia di scelta (BIII)

La terapia della candidosi acuta va proseguita sino alla scomparsa di tutti i segni e sintomi di infezione e, in caso di emocoltura positiva, sino a 2 settimane dopo l'ultima emocoltura positiva.

La terapia della candidosi cronica va continuata sino all'evidenza della guarigione delle lesioni e, nei trapiantati di midollo, per tutto il periodo in cui viene somministrata la chemioterapia⁷.

Infezioni da *Aspergillus* spp.

Nell'ambito del genere *Aspergillus* le specie più frequentemente responsabili della patologia nell'immunodepresso sono *A. fumigatus*, e in misura minore *A. niger*, *A. flavus* e *A. terreus*. Si tratta di miceti ubiquitari e assai diffusi in natura (terreno, foraggi, cereali ecc.) che, in quanto isolati occasionalmente anche dall'uomo (da cute, cavo orale e apparato digerente), vanno considerati saprofiti scarsamente patogeni e invasivi.

L'infezione può instaurarsi per esposizione ad alte cariche infettanti di spore o, nei soggetti già colonizzati al livello dell'apparato respiratorio prima del trapianto, per disseminazione sistemica del micete in seguito alla terapia immunosoppressiva. Il trapiantato di polmone e quello di midollo osseo allogenico presentano il più alto tasso di infezione da *Aspergillus* spp ($\leq 14\%$ e $\leq 28\%$ rispettivamente)⁹⁻¹¹. I fattori di rischio identificati come responsabili della comparsa di infezione da *Aspergillus* spp. in tutti i tipi di trapianto di organo solido sono la terapia steroidea ad alte dosi, la terapia anti-linfocitaria e la neutropenia; nei trapiantati di fegato, Singh e coll. hanno dimostrato una correlazione tra la presenza di iperbilirubinemia, insufficienza renale e dialisi e la comparsa di aspergillosi^{12,13}.

Benché si abbia la percezione che la maggior parte dei casi di aspergillosi invasiva negli immunocompromessi venga acquisita in ospedale per esposizione ad alte cariche di spore liberate nell'aria durante opere di ristrutturazione del reparto, in realtà le epidemie nosocomiali sono un evento raro e la maggior parte dei casi si verifica in modo sporadico. Inoltre, poiché non si conosce il periodo di incubazione della malattia, spesso è difficile stabilire se il contagio è avvenuto in ambiente intra o extra-ospedaliero. Parecchi sono i casi di aspergillosi invasiva descritti in letteratura che insorgono settimane o mesi dopo il trapianto: Williamson e collaboratori riportano che il 58% dei casi da loro osservati si è manifestato più di 3 mesi dopo il trapianto di midollo osseo¹¹; Marr e coll. descrivono casi diagnosticati 6 mesi dopo il trapianto¹⁴.

Per quanto riguarda la via di trasmissione dell'infezione, dal momento che il 90% dei casi di aspergillosi invasiva esordisce, o resta confinata all'apparato respiratorio, si ipotizza che il contagio avvenga per via inalatoria. L'aria è il principale veicolo, ma non è la sola fonte di infezione.

A tale proposito, Anaissie e Costa hanno distinto due tipi di aspergillosi acquisita per via aerogena: quella "primaria" la cui unica fonte è l'aria esterna all'ospedale, e quella "secondaria" acquisita per inalazione di spore aerosolizzate da una fonte idrica¹⁴. L'ipotesi di Anaissie e Costa che identifica nell'acqua un'altra possibile fonte di infezione nosocomiale nasce dalle seguenti osservazioni:

- diverse specie di *Aspergillus* sono state isolate dalla rete idrica che serve ospedali di 14 città europee e degli Stati Uniti e da campioni idrici degli stessi ospedali¹⁶⁻¹⁸;

- esiste un gradiente di concentrazione decrescente di *Aspergillus* spp. nell'aria dell'ospedale che va dagli ambienti in cui è presente una fonte d'acqua (bagno) a quelli che ne sono privi¹⁶;

- la distribuzione delle diverse specie di *Aspergillus* è identica nell'acqua e nell'aria dell'ospedale¹⁶;

- pochi studi hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione tra concentrazione ambientale di spore e incidenza della malattia in ospedale^{19,20}.

L'evidenza più chiara a conferma dell'ipotesi di Anaissie e Costa è un caso di aspergillosi invasiva letale sostenuta da un ceppo di *Aspergillus fumigatus* con profilo genomico identico a quello di isolati identificati nell'acqua delle condutture della stanza del paziente deceduto²¹.

Il polmone è l'organo principalmente interessato, e poiché la funzione macrofagica polmonare è severamente compromessa dalla terapia immunosoppressiva, l'infezione polmonare si instaura facilmente e, in seguito, per invasione dei vasi ematici polmonari, può provocare lesioni infartuali del parenchima polmonare e la disseminazione ad altri distretti. La rapida evoluzione dell'infezione da *Aspergillus* spp. nei trapiantati è da correlare alla rapida crescita del microrganismo e alle sue spiccate proprietà angioinvasive. L'infezione in genere si instaura da 2 settimane a 6 mesi dopo il trapianto e i primi sintomi a comparire sono di tipo

respiratorio: tosse secca, con o senza emottisi, dispnea e febbre (non sempre presente).

Più raramente la malattia può esordire con quadri che sono espressione dell'avvenuta disseminazione ematica a carico del sistema nervoso centrale (SNC), dell'apparato urinario e della cute.

La localizzazione al SNC, secondaria alla disseminazione ematogena e alla successiva occlusione dei vasi sanguigni cerebrali, può portare alla formazione di ascessi cerebrali singoli o multipli, ascessi epidurali, emorragia subaracnoidea e meningiti. La letalità di tutte le forme è >90%. La biopsia delle lesioni cerebrali, laddove fattibile, permetterebbe una diagnosi differenziale con le forme da *Pseudallescheria*, *Mucorales* o *Fusarium*. L'antigenemia per *Aspergillus* spp. su liquido cefalorachidiano può dare esito positivo.

Le lesioni cutanee da *Aspergillus* spp., secondarie alla disseminazione ematica da un focolaio primario, più spesso rappresentato dal polmone, si localizzano più comunemente alle estremità e possono essere singole o multiple. Esordiscono come elementi papulo-eritematosi che evolvono a formare pustole e successivamente si ulcerano nella porzione centrale che viene così ricoperta da un'escara nerastra, assai caratteristica ma non patognomica. La biopsia cutanea è l'indagine indispensabile per la definizione eziologica e le specie di più frequente isolamento dalle lesioni cutanee sono *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus* e *A. chevalieri*, quest'ultimo recentemente identificato quale agente eziologico di infezioni cutanee morfologicamente contraddistinte da elementi a carattere vescicolo-papulare²².

La localizzazione all'apparato urinario, secondaria alla disseminazione ematogena, è tra le più frequenti.

L'aspergillosi sinusale invasiva, forma clinica più frequente nei trapiantati di midollo e ad elevata letalità (circa 100%), è caratterizzata da invasione e infarto della mucosa sinusale con successiva disseminazione a strutture contigue. Clinicamente si presenta con la comparsa di sintomi locali come epistassi e dolore nella regione naso-orbitaria; il sospetto diagnostico deve aumentare in caso di isolamento colturale di *Aspergillus* dal faringe in presenza di quadri radiografici patologici dei seni. La biopsia della lesione e l'isolamento di *Aspergillus* spp. dal materiale biotico è importante per la diagnosi differenziale con le infezioni sostenute da *Mucorales* o *Alternaria* specie. Alla terapia medica spesso deve affiancarsi quella chirurgica.

Manifestazione clinica rara di aspergillosi invasiva nel paziente trapiantato è l'endocardite caratterizzata da vegetazioni micotiche valvolari che possono impiantarsi anche su valvole naturali; le vegetazioni sono di grosse dimensioni e friabili, cosicché il rischio di complicanze emboliche è alto. La pericardite è ancora più rara e può far seguito alla disseminazione ematogena o alla diffusione per contiguità a partire dal polmone. Un terzo dei pazienti con pericardite va incontro a tamponamento cardiaco.

L'infezione della ferita chirurgica, più frequente nel trapianto di cuore e cuore-polmone, è espressione di localizzazione primaria di *Aspergillus* spp..

In tabella 4 sono riportate le principali caratteristiche dell'infezione da *Aspergillus* spp. nei diversi tipi di trapianto.

Tabella 4. - Caratteristiche delle infezioni da *Aspergillus* spp. nei trapiantati.

(Paterson D, Singh N. *Medicine* 1999; 78: 123-138, parzialmente modificata)

Tipo di trapianto	Tempo medio d'insorgenza (giorni)	Incidenza di aspergillosi invasiva (media)	Malattia disseminata (%)	Letalità (%)
Fegato	17	2 (1-8%)	50-60	87
Polmone	120	6 (3-14%)	15-20	68
Cuore	45	5,2 (1-15%)	20-35	78
Rene	82	0,7 (0,9-4%)	9-36	77
Pancreas	ND	1,3 (1,1-2,9%)	ND	100
Midollo osseo	ND	6,4	ND	92

Il quadro radiografico dell'aspergillosi polmonare è vario potendosi presentare con lesioni nodulari multiple altamente suggestive o con aree di addensamento assolutamente poco specifiche. La tomografia computerizzata (TC) polmonare è dirimente, potendo evidenziare lesioni nodulari di piccole dimensioni.

La diagnosi di aspergillosi polmonare invasiva, sospettata clinicamente e radiologicamente, deve essere confermata mediante la dimostrazione del micete su biopsia tessutale e l'isolamento colturale dalla stessa.

L'aspergillosi invasiva viene spesso diagnosticata tardivamente quando i farmaci oggi disponibili sono meno efficaci; numerosi sono i problemi che contribuiscono al ritardo diagnostico: le manifestazioni cliniche spesso aspecifiche e tardive; lo scarso ricorso alle indagini istopatologiche (che costituiscono il "gold standard") per le condizioni talora critiche di questi pazienti e il conseguente rischio di effettuare manovre invasive; il valore limitato delle indagini microbiologiche: le emocolture sono raramente positive, e quando tali, espressione di contaminazione; anche le colture da materiale proveniente dall'apparato respiratorio risultano positive solo nell'8-34% da espettorato e nel 45-62% da liquido di lavaggio broncoalveolare nei pazienti con aspergillosi polmonare invasiva²³⁻²⁵.

In anni recenti per la diagnosi di aspergillosi invasiva sono stati utilizzati con frequenza crescente metodi sierologici in grado di rilevare la presenza dell'antigene galattomannano di *Aspergillus* spp. mediante ELISA (Platelia, *Aspergillus*) o agglutinazione al lattice (Pastorex *Aspergillus*) o mediante la concentrazione plasmatica di β -D-glucano. La sensibilità e la specificità dell'antigene galattomannano è buona e talora fornisce risultati positivi anche prima dell'esordio dei sintomi o

delle alterazioni radiografiche²⁶⁻²⁸; inoltre, vi sono segnalazioni relative alla buona affidabilità anche quando effettuato su liquido di lavaggio broncoalveolare o liquido cerebrospinale^{29,30}. Per la rilevazione dell'antigene galattomannano è commercialmente disponibile un metodo ELISA a sandwich che utilizza l'anticorpo monoclonale murino EB-A2 che riconosce la catena 1-5-D-galattofuranoside della molecola di galattomannano a concentrazioni inferiori a 1 ng/ml.

In uno studio retrospettivo di coorte con diagnosi autoptica di aspergillosi invasiva, la dimostrazione dell'antigene galattomannano sul siero presentava una sensibilità del 93% e una specificità del 95%³¹.

Più recentemente, l'utilità di questo metodo sierologico è stata valutata in 191 pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali con neutropenia prolungata. In questo studio la diagnosi di aspergillosi invasiva è stata posta utilizzando i criteri proposti dall'EORTC/MSG e l'antigene veniva considerato positivo se rilevato in due campioni consecutivi di siero. Nei casi di aspergillosi provata, la sensibilità e il valore predittivo negativo di questo saggio risultarono del 100% e la specificità del 96%, ma il valore predittivo positivo solo del 68%^{32,33}.

Anche l'utilizzo della reazione polimerasica a catena (PCR) per la ricerca del DNA di *Aspergillus* sembra promettente, benché gravata da diversi problemi da risolvere. Ad esempio, deve essere ancora identificata quale sia la fonte migliore da cui ottenere il materiale da sottoporre all'indagine (sangue intero, plasma, liquido di lavaggio broncoalveolare), il migliore protocollo di amplificazione e la scelta dei primers (PCR "panfungina", 18s rRNA, 28s rRNA, DNA mitocondriale). Ciononostante, possono essere fatte alcune considerazioni: la PCR su BAL sembra meno utile di quella effettuata su siero o plasma in quanto gravata da minori falsi positivi; la PCR su sangue appare promettente sia per la diagnosi precoce sia per monitorare la risposta alla terapia e l'utilizzo della PCR "realtime", benché presenti maggiori difficoltà tecniche, sembra offrire una superiore specificità e sensibilità ed una accurata quantificazione della DNAemia di *Aspergillus*³⁴⁻³⁶.

La PCR tradizionale è un potente mezzo di diagnosi precoce, altamente sensibile, ma non in grado di quantificare la carica micotica. Una PCR quantitativa è stata messa a punto di recente da Kami e coll. che hanno dimostrato una più alta sensibilità della metodica rispetto l'ELISA (79% vs 58%) e la determinazione del β -D-glucano (79% vs 67%)³⁶.

In considerazione dell'elevata letalità di questa patologia nel trapiantato, l'inizio della terapia è indicato in presenza di un quadro clinico e radiografico compatibile con aspergillosi polmonare, anche in assenza di isolamento colturale. Le linee guida della IDSA sulla terapia delle infezioni invasive da *Aspergillus* spp. sono schematicamente riassunte in tabella 5³⁷.

Tabella 5. - Schema riassuntivo relativo alle linee guida della IDSA per la terapia delle infezioni invasive da *Aspergillus* spp.

(Stevens DA, et al. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 696-709, parzialmente modificata)

Amfotericina B deossicolato (1-1,5 mg/kg/die)	- Terapia standard dell'aspergillosi invasiva - La tossicità delle alte dosi è un problema (in particolare nei pazienti in terapia con ciclosporina o tacrolimus)
Formulazioni lipidiche dell'amfotericina B liposomiale (≥ 5 mg/kg/die)	- Indicate nei pazienti che hanno mostrato intolleranza all'amfotericina B standard (durante la terapia hanno presentato insufficienza renale, reazioni avverse severe e persistenti nonostante la pre-medicazione e progressione della malattia) e come farmaco di 1° scelta in quelli con funzione renale alterata e/o in terapia con altri farmaci nefrotossici (AII) - Più costose e meno nefrotossiche dell'amfotericina standard - Non è noto se hanno una maggiore efficacia clinica dell'amfotericina standard
Itraconazolo (≥ 400 mg/die)	Triazolo disponibile nella formulazione orale e parenterale; la prima può essere un'alternativa all'amfotericina B nei pazienti con buona compliance; nelle forme severe può essere impiegato come terapia di mantenimento dopo la terapia ev (CIII)
Voriconazolo (6mg/kg ogni 12 ore per 2 dosi, quindi 3 mg/kg ogni 12 ore)	Nuova molecola appartenente alla famiglia degli azoli attiva su <i>Aspergillus</i> spp.
Caspofungin (70 mg/die, quindi 50 mg/die)	Antifungino di recente approvazione, è risultato efficace nella terapia di pazienti con aspergillosi refrattaria ad altre terapie

In considerazione dell'elevata letalità delle infezioni invasive da *Aspergillus* spp. nei pazienti trapiantati (> 90%), particolare attenzione merita la profilassi post-trapianto.

Infezione da *Cryptococcus neoformans*

L'infezione da *Cryptococcus neoformans*, causa più comune di interessamento del SNC nei trapiantati, si instaura tardivamente, in genere a distanza di più di 6 mesi dall'avvenuto trapianto. Dal punto di vista patogenetico viene contratta per via inalatoria e all'infezione polmonare primaria segue in genere la disseminazione ematica e la localizzazione al livello del SNC, dell'apparato urinario e della cute³⁸. L'interessamento polmonare è molto sovente asintomatico e radiologicamente contraddistinto dalla presenza di elementi nodulari; raramente si accompagna a quadri di polmonite diffusa.

La localizzazione al SNC esordisce in maniera subdola con cefalea ingravescente spesso in assenza dei sintomi meningei tipici. La meningite criptococcica è caratteristicamente a liquor limpido e può non accompagnarsi ad alterazioni liquorali importanti.

Circa il 20% dei trapiantati con infezione criptococcica sistemica presenta assai precocemente lesioni cutanee la cui ricerca può essere utile ai fini di una diagnosi precoce; si tratta per lo più di elementi nodulari ombelicali che solo raramente assumono l'aspetto di lesioni simil-streptococciche.

La diagnosi di criptococcosi deve essere accertata mediante isolamento culturale del lievito da liquidi biologici (sangue, liquido cerebrospinale, urina) o materiale bioptico; in attesa dell'isolamento culturale, la determinazione dell'antigene criptococcico polisaccaridico solubile (glucuronoxilomannano) su siero o liquor mediante test al lattice o immunoenzimatici (ELISA) consente una diagnosi rapida dell'infezione disseminata e della meningite criptococcica. Nella diagnosi di queste ultime forme cliniche, utile è anche l'esame microscopico diretto del liquor dopo aggiunta di inchiostro di china (india ink): i criptococchi non assumono il colore, che viene respinto dalla capsula e spiccano per il loro candore e per l'alone chiaro che li circonda sul fondo scuro creato dall'inchiostro.

Le linee guida della IDSA sulla terapia dell'infezione da *Cryptococcus neoformans* nei pazienti immunocompromessi sono schematicamente indicate in tabella 6³⁹.

Tabella 6. - Schema riassuntivo relativo alle linee guida della IDSA sulla terapia delle infezioni invasive da *Cryptococcus neoformans*.

(Saag MS, et al. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 710-718)

Terapia consigliata	Classe
Amfotericina B (0,7-1 mg/kg/die) più flucitosina (100 mg/kg/die) per 2 settimane, poi fluconazolo (400 mg/die) per minimo 10 settimane	(AI)
Amfotericina B (0,7-1 mg/kg/die) più flucitosina (100 mg/kg/die) per 6-10 settimane	(AI)
Amfotericina B (0,7-1 mg/kg/die) per 6-10 settimane	(CI)
Formulazioni lipidiche di amfotericina B (3-6 mg/kg/die per 6-10 settimane)	(CIII)

Trapianto di fegato

Il trapianto di fegato è gravato da un elevato tasso di infezioni fungine (4%-50%) la metà delle quali è provocata da *Candida* spp.^{40,41}. L'esordio è in genere precoce, nella maggior parte dei casi entro due mesi dal trapianto con un picco di incidenza nelle prime due settimane⁴⁰.

C. albicans è la specie di più frequente isolamento, seguita da *C. glabrata* e *C. tropicalis*⁴¹.

Dal punto di vista patogenetico, si tratta di un'infezione di origine endogena la cui fonte principale è l'apparato gastro-intestinale da dove il micete, in presenza di un alto grado di colonizzazione intestinale al momento della procedura chirurgica del trapianto, trasloca per passare nell'ambiente intra-addominale e da qui, non raramente, nel circolo ematico causando così una disseminazione sistemica (31%). Ascessi intra-addominali, colangiti ricorrenti e peritonite rappresentano i quadri di localizzazione intra-addominale da *Candida* spp. di più frequente osservazione. La terapia antibiotica ad ampio spettro e di lunga durata, alterando la flora microbica intestinale, è la principale responsabile della crescita del micete; poiché è ormai noto che gli anaerobi svolgono un'azione neutralizzante su *Candida* spp., regimi selettivi di decontaminazione batterica dell'intestino hanno lo scopo di mantenere vitale tale componente microbica protettiva⁴²⁻⁴⁵

L'efficacia dell'amfotericina orale, aggiunta ai suddetti regimi al fine di ridurre ulteriormente l'incidenza delle infezioni sistemiche da *Candida* spp., non è nota; contraddittori sono inoltre i risultati di studi che hanno operato una decontaminazione intestinale selettiva con nistatina.

La terapia anti-rigetto e l'infezione da HCMV sono fattori di rischio comuni a tutte le infezioni fungine profonde. Fattori identificati da diversi autori come responsabili di aumentato rischio di infezioni da *Candida* spp. nei trapiantati di fegato sono indicati in tabella 7^{41,46-51}.

Tabella 7. - Fattori di rischio per infezione da *Candida* spp. nei trapiantati di fegato.

Fattore di rischio	Voci bibliografiche
Intervento chirurgico di lunga durata	41,46-48
Necessità di un secondo trapianto	46,48,49
Sanguinamento intra-addominale	50
Trasfusione di sangue dopo il trapianto	46,49
Terapia antibiotica somministrata prima del trapianto	41,47,49, 51
Infezioni batteriche	47,49
Terapia anti-rigetto	47
Colonizzazione fungina precoce dopo il trapianto	48
Infezione da HCMV	41,48,50

I due soli studi clinici, condotti sull'impiego del fluconazolo orale nella profilassi anti-fungina post-trapianto, hanno dimostrato l'efficacia del farmaco nel ridurre l'incidenza delle infezioni invasive da *Candida* spp.^{52,53}. Molti Centri riservano la profilassi post-trapianto solo ai pazienti che al momento del trapianto presentano un certo numero di fattori di rischio o a coloro che dopo l'intervento ricevono una terapia antibiotica prolungata o restano intubati a lungo; nei pazienti ad alto rischio di infezione da HCMV (ricevente negativo, donatore positivo) la profilassi anti-virale si è dimostrata efficace nel ridurre significativamente l'incidenza delle infezioni da *Candida* spp.⁵⁴ (tabella 8).

Tabella 8. - Possibili strategie di prevenzione delle infezioni fungine invasive nel trapianto di fegato.
(Paya CV. Clin Infect Dis 2001)

<i>Candida</i> spp.	<i>Aspergillus</i> spp.	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Fluconazolo 100-400 mg x os una volta al dì per 4-8 settimane dopo il trapianto (A-II)	Amfotericina B liposomiale (1 mg/kg) o itraconazolo (iv o x os) prima e dopo il trapianto in pazienti con epatite fulminante acuta (C-III)	Prevenzione della malattia da CMV (C-III)
Amfotericina B liposomiale (1mg/kg) per 5 gg dopo il trapianto (B-I)	Sorveglianza microbiologica e pre-emptive therapy in soggetti immunocompromessi (C-III)	Sorveglianza microbiologica nei soggetti a rischio (C-III)
Prevenzione della malattia da CMV (B-I)	Prevenzione della malattia da CMV (C-III)	
Decontaminazione intestinale selettiva (B-III)		
Terapia con fluconazolo in presenza di fattori di rischio (C-III)		

L'infezione invasiva da *Aspergillus* spp. è relativamente poco frequente nel trapianto di fegato (2-6%)⁵⁵; rispetto a quella da *Candida* spp. si instaura precocemente (con una mediana di 16 e 17 giorni, in due studi recenti di Fisher e Singh)^{56,57} e presenta una letalità molto alta (90%)⁴¹. È acquisita per via respiratoria e la forma invasiva può seguire l'inalazione di alte cariche infettanti di spore o la somministrazione della terapia immunosoppressiva a individui già colonizzati. Fattori di rischio comuni ad altre infezioni fungine sono la terapia antirigetto (in particolare l'utilizzo di anticorpo monoclonale OKT3) e l'infezione da HCMV⁵⁸; fattore di rischio specifico per l'infezione da *Aspergillus* spp. è l'epatite fulminante quale causa di trapianto⁴¹.

Praticamente tutti i trapiantati di fegato con aspergillosi invasiva presentano alterazioni della funzionalità epatica e/o renale^{59,60}.

L'associazione con una grave alterazione della funzionalità renale tale da richiedere l'utilizzo di emodialisi o emofiltrazione venosa continua e il rischio di sviluppare aspergillosi invasiva dopo trapianto di fegato potrebbe costituire unicamente un marcatore di una situazione clinica critica o in alternativa essere espressione di un'alterazione della funzionalità granulocitaria e macrofagica^{56,57}.

Non ci sono studi clinici che documentino inequivocabilmente l'efficacia di una profilassi antimicotica o di una terapia cosiddetta "pre-emptive" dell'infezione dopo trapianto di fegato e poiché l'incidenza dell'infezione da *Aspergillus* spp. è relativamente bassa l'approccio più razionale sembra il secondo (somministrazione di itraconazolo per os o di amfotericina per aerosol o per via sistemica ai pazienti colonizzati)⁴¹.

Un altro approccio, la cui efficacia deve però essere ancora dimostrata, potrebbe essere la somministrazione della profilassi a partire dall'ingresso in ICU e per un totale di 3-4 settimane ai pazienti con i seguenti fattori di rischio: epatite fulminante post-trapianto; ritrapianto; emodialisi; ridotta funzione dell'organo trapiantato. In tutti questi casi, Singh propone l'utilizzo di amfotericina liposomiale (alla dose di 3-5 mg/Kg/die)⁵⁷ (tabella 8). Nei trapiantati di fegato l'infezione disseminata si riscontra nel 50% dei casi; raramente è confinata alla ferita chirurgica (talora con quadri di fascite necrotizzante) o al livello intra-addominale. Benché l'infezione disseminata possa colpire qualsiasi organo, l'encefalo risulta colpito nel 50% dei casi; *Aspergillus* spp. è responsabile del 90% degli ascessi cerebrali nei trapiantati di fegato^{60,61}.

L'incidenza dell'infezione da *Cryptococcus neoformans* è più alta di quella da *Aspergillus* spp. nel trapianto di fegato e in alcuni Centri risulta essere la seconda causa di infezione fungina invasiva nei trapiantati di fegato⁴¹. I pazienti a più alto rischio sono, così come per le altre infezioni, quelli che assumono terapia immunosoppressiva ad alte dosi per rischio di rigetto e quelli con infezione da HCMV⁴¹. La presentazione clinica può essere subdola e spesso senza manifestazioni a carico del SNC.

Non esiste una profilassi specifica post-trapianto per l'infezione da *Cryptococcus neoformans*; da due trial clinici randomizzati condotti sull'impiego del fluconazolo per la profilassi delle infezioni da *Candida* spp. risulta che anche l'incidenza dell'infezione criptococcica si riduce o si annulla^{55,53}; allo stesso modo la profilassi per l'infezione da HCMV controlla l'infezione da *Cryptococcus neoformans*⁴¹ (tabella 8).

Resta infine da dimostrare se la sorveglianza microbiologica, effettuata mediante la determinazione dell'antigene criptococcico su siero, negli individui a rischio è sensibile ed è utile così come lo è nel follow-up della terapia anti-fungina.

Trapianto di polmone e cuore-polmone

L'incidenza delle infezioni fungine nei pazienti sottoposti a trapianto di polmone e cuore-polmone va dal 15% al 35%; *Candida* spp. viene isolata in più della metà dei casi, *Aspergillus* spp. nel 20% e *Cryptococcus neoformans* nel 20%⁵⁵.

L'alto tasso delle infezioni da *Candida* spp. è da correlare verosimilmente all'elevato grado di colonizzazione fungina a livello tracheale e bronchiale del donatore, colonizzazione che nel trapiantato può tradursi in quadri di polmonite invasiva con possibile disseminazione ematogena^{62,63}; per questo mo-

tivo l'isolamento di *Candida* spp. dal tratto respiratorio di un soggetto trapiantato di polmone non va interpretato come colonizzazione ma necessita di una diagnosi istopatologica precoce. Anche l'incidenza delle infezioni da funghi filamentosi, principalmente da *Aspergillus* spp., è più elevata rispetto ad ogni altro tipo di trapianto di organo solido; il polmone, infatti, in continuo diretto contatto con l'ambiente esterno, rappresenta la porta di ingresso per le spore fungine e, privato al momento dell'espianto della sua componente nervosa, perde importanti meccanismi di difesa (tosse riflessa e clearance muco-ciliare). Inoltre, l'anastomosi vascolare in quanto sede di una transitoria devascularizzazione è suscettibile al danno ischemico, alla necrosi e ad una potenziale infezione da *Aspergillus*. L'incidenza dell'aspergillosi invasiva va dal 3,3% al 16%⁶⁴. I fattori di rischio per l'infezione da *Aspergillus* spp. nel trapianto di polmone sono elencati in tabella 9⁶⁴⁻⁶⁹. Il periodo a rischio per l'insorgenza di aspergillosi invasiva nei trapiantati di polmone non è definito in maniera così precisa come per i trapiantati di fegato, ma si estende per molti mesi.

Tabella 9. - Fattori di rischio per l'infezione da *Aspergillus* spp. nel trapianto di polmone.

Fattore di rischio	Voce bibliografica
Colonizzazione delle vie aeree prima del trapianto	64-66
Infezione da HCMV	65
Trapianto di un solo polmone.	67
Ipotammaglobulinemia	68
Bassa conta linfocitaria	69

Da uno studio condotto su pazienti affetti da fibrosi cistica risulta che la colonizzazione dell'apparato respiratorio di questa categoria di pazienti non è un fattore di rischio per l'aspergillosi invasiva e, al contrario, l'incidenza più alta dell'infezione invasiva si è registrata nel gruppo senza fibrosi cistica⁷⁰.

I pazienti con una coltura positiva per *Aspergillus* spp. (di un campione proveniente dalle vie respiratorie) nei 6 mesi successivi ad un trapianto di polmone presentano un rischio 11 volte superiore di sviluppare aspergillosi invasiva⁷⁰; in un altro studio l'isolamento di *Aspergillus* spp. da un campione proveniente dall'apparato respiratorio si associava ad un rischio 22 volte maggiore di andare incontro ad aspergillosi invasiva⁶⁵.

Lo spettro di quadri clinici che si osserva nel trapiantato di polmone comprende la bronchite (ulcerativa o pseudomembranosa), la polmonite invasiva, l'empiema, l'aspergilloma, la malattia disseminata, l'infezione della ferita chirurgica, la granulomatosi broncocentrica e l'aspergillosi broncopulmonare allergica.

Kramer e coll. hanno descritto una forma distinta di aspergillosi invasiva dopo trapianto polmonare: la tracheobronchite ulcerativa che ha inizio in corrispondenza del sito di anastomosi ed è caratte-

rizzata da ulcerazione e necrosi della cartilagine con formazione di pseudomembrane⁷¹. Questa complicanza costituisce probabilmente una malattia precoce o localmente invasiva con la potenzialità di progredire verso una forma disseminata.

Il sospetto di infezione polmonare da *Aspergillus* spp. nel soggetto trapiantato di polmone deve nascere in presenza di segni e sintomi respiratori quali tosse, emottisi, dolore toracico.

L'esame radiografico del torace, esame strumentale di 1° livello nell'aspergillosi polmonare, è estremamente vario e spesso non dirimente: l'evidenza di noduli multipli con cavitazione è altamente suggestiva di infezione da *Aspergillus* spp., ma non è raro il riscontro di aree di addensamento radiografico non specifiche. La TC polmonare a più alto potere risolutivo è in grado di evidenziare lesioni nodulari di piccole dimensioni; caratteristica, ma non patognomica, è l'immagine di un'area che circonda la lesione nodulare e che progressivamente si amplia delineando un'area di netta separazione tra il nodulo polmonare e il tessuto circostante. Il corrispettivo patologico di tale immagine sono l'edema e l'emorragia che circonda la zona ischemica che poi si trasforma in tessuto infartuato.

L'isolamento colturale di *Aspergillus* spp. dall'espettorato o dal BAL indica la presenza di colonizzazione che non sempre significa malattia attiva; per una diagnosi di certezza è necessario l'isolamento colturale su biopsia tessutale.

Considerata l'elevata letalità dell'aspergillosi invasiva nei trapiantati, particolare attenzione merita sia il controllo ambientale, sia da ridurre il rischio di esposizione ad *Aspergillus* spp., sia la decisione di effettuare o meno una profilassi post-trapianto.

Non esistono linee guida sulla profilassi post-trapianto di polmone e cuore-polmone. Alcuni autori propongono una profilassi con itraconazolo da somministrare a tutti i trapiantati di polmone, altri preferiscono far precedere la somministrazione del triazolo con amfotericina B per aerosol nella fase immediatamente successiva al trapianto, altri ancora si limitano ad eseguire una pre-emptive therapy con itraconazolo (per 4-6 mesi) ai pazienti colonizzati^{66,72}.

Trapianto di midollo osseo

Le infezioni fungine invasive rappresentano oggi la complicanza infettiva più frequente e la principale causa di letalità infettiva dopo trapianto di midollo osseo (TMO) o di cellule staminali emopoietiche (TCSE)⁷³.

Il periodo a più alto rischio di infezione è rappresentato dai primi 6-12 mesi successivi al trapianto.

I fattori di rischio clinicamente identificati sono la neutropenia secondaria al trattamento di condizionamento che precede il trapianto, la graft-versus-host disease (GVHD) nel trapianto allogenico, il danno delle barriere mucose, l'alterata immunità cellulo-mediata e l'infezione da HCMV.

I lieviti (*Candida* spp.) e i funghi filamentosi angioinvasivi (*Aspergillus* spp.) sono le principali cause di infezione fungina, più rare sono invece le in-

fezioni da *Cryptococcus neoformans* e *Coccidioides immitis* (quest'ultimo anche in aree endemiche)⁷⁴.

Negli ultimi anni, tuttavia, si è assistito ad un incremento dell'incidenza di infezioni causate da *Fusarium* spp., funghi dematiacei (ad esempio *Pseudoallescheria* spp.) e zigomiceti.

Nell'ambito del genere *Candida*, *C.albicans* e *C.tropicalis* sono le specie di più frequente isolamento in assenza di profilassi; *C.parapsilosis*, la specie più frequentemente isolata dai cateteri venosi e dalle sacche di nutrizione parenterale, è la meno virulenta e si associa ad un tasso di letalità più basso rispetto alle altre; *C.glabrata* e *C.krusei*, vengono isolate sempre più spesso per effetto selettivo della profilassi con fluconazolo e sono resistenti agli azoli⁷⁵.

L'infezione da *Candida* spp. nei trapiantati di midollo causa una malattia disseminata che può presentarsi sotto due forme cliniche: 1) candidosi acuta che è una sindrome settica acuta associata ad emocolture positive 2) candidosi cronica che si presenta con febbre, lesioni epato-spleniche e positività delle emocolture in meno del 50% dei casi. Quest'ultima forma è principalmente causata da *C.albicans* e *C.tropicalis*, le specie più virulente.

La profilassi antifungina condotta con fluconazolo a partire dalla fase di neutropenia pre-trapianto ha ridotto l'incidenza delle infezioni precoci da *C.albicans* nel post-trapianto e, come già detto, ha indotto una maggiore prevalenza dei ceppi azolo-resistenti^{76,77}.

I risultati di uno studio di follow-up condotto da Marr et al. su pazienti che hanno effettuato profilassi con fluconazolo dal periodo di condizionamento sino a 75 giorni dopo il trapianto allogenico, confermano la riduzione dell'incidenza delle infezioni da *Candida* spp. (4,6% vs 11,9%) e la più bassa letalità (38% vs 20%)⁷⁶.

Se da un lato l'impiego del fluconazolo in profilassi ha ridotto l'incidenza delle infezioni da *Candida* spp., dall'altro ha indotto un incremento delle infezioni da *Aspergillus* spp.; per questo sarebbe auspicabile effettuare una profilassi con farmaci attivi anche su funghi filamentosi^{78,79}.

I risultati di uno studio multicentrico randomizzato che ha valutato comparativamente l'efficacia della profilassi con amfotericina B per aerosol con quella del fluconazolo nei trapiantati di midollo autologo, non ha mostrato una significativa riduzione dell'incidenza delle infezioni da funghi filamentosi (7% vs 4%)⁸⁰.

Ulteriori studi sull'impiego in profilassi di farmaci alternativi al fluconazolo e attivi anche sui funghi filamentosi sono dunque necessari.

La terapia empirica con farmaci anti-fungini attivi anche su ceppi di *Candida* spp. azolo-resistenti, è oggi il comportamento standard in caso di febbre persistente nei trapiantati di midollo. L'amfotericina B è il farmaco di scelta e la maggiore efficacia e la minore tossicità delle formulazioni lipidiche della molecola sono ancora oggetto di dibattito⁸¹⁻⁸³.

L'incidenza dell'aspergillosi invasiva nei trapiantati di midollo riportata in letteratura va dal 3,6% al 28%^{84,85}.

La prevalenza di aspergillosi invasiva documentata in 13 studi riguardanti oltre 6000 pazienti è risultata essere del 6,4%⁵⁹; il rischio tuttavia è superiore nei trapiantati di midollo allogenico non correlato (10,3%) o correlato (6,7%) rispetto al trapianto autologo (2,6%). L'insorgenza di aspergillosi invasiva nei trapiantati di midollo osseo presenta un caratteristico andamento bimodale in relazione al trapianto: il 40% dei casi si verifica nelle prime due settimane (in relazione alla fase di neutropenia) dopo il trapianto; il secondo picco, più tardivo, si osserva intorno al 100° giorno dopo il trapianto caratteristicamente in pazienti con GVHD che necessitano dell'utilizzo continuo di corticosteroidi o che presentano ancora neutropenia⁶⁰.

Così come negli altri tipi di trapianto, *A. fumigatus* è la specie di più frequente isolamento; segue *A. flavus*, più frequentemente associato ad infezione dei seni paranasali; specie rare come *A. ustus* sono state descritte quali agenti eziologici di infezioni disseminate fatali in pazienti che hanno subito il trapianto di cellule staminali.

La patogenesi dell'infezione è comune agli altri tipi di trapianto: l'infezione viene acquisita per via respiratoria per inalazione dei conidi che, in assenza di un'efficace risposta immune da parte dei monociti e dei neutrofili, invadono i vasi ematici e raggiungono altri organi, principalmente cute ed encefalo.

L'aspergillosi polmonare invasiva è la forma clinica più comune e radiologicamente può presentarsi con lesioni nodulari isolate, multiple o con un infiltrato polmonare diffuso. Suggestiva è l'immagine ben visibile alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione di un'area a vetro smerigliato che circonda i noduli polmonari e che patologicamente corrisponde ad un'emorragia attorno ad un'area infartuale; tuttavia, poiché un'ampia gamma di agenti eziologici può dare lesioni polmonari simili, il work-up diagnostico in questi pazienti deve comprendere procedure che consentano una valutazione istologica e colturale delle lesioni. L'esordio può essere insidioso con la comparsa di febbre non responsiva alla terapia antibiotica o più raramente con un quadro di polmonite rapidamente progressivo. Talora la malattia simula l'insorgenza di embolia polmonare e infarto.

Le emocolture nonostante la malattia disseminata sono praticamente sempre negative e l'isolamento colturale di *Aspergillus* spp. dall'espettorato ha un valore predittivo positivo nell'80-90% dei trapiantati di midollo⁸⁶.

Per le caratteristiche angioinvasive di questo microrganismo è frequente la disseminazione ad altri organi (miocardio, rene, encefalo, occhio, apparato gastroenterico); la malattia disseminata spesso viene identificata solo all'indagine autoptica^{86,87}.

Purtroppo spesso anche una diagnosi clinica e radiografica precoce di aspergillosi polmonare, seguita da terapia aggressiva, non si associa ad una migliore prognosi nei trapiantati di midollo.

L'infezione dei seni paranasali, altra manifestazione clinica da *Aspergillus* spp., nei trapiantati di midollo può essere un processo seriamente distruttivo che porta all'invasione per contiguità

delle orbite e dell'encefalo associandosi ad una letalità del 100%.

La letalità dell'aspergillosi invasiva nel trapianto di midollo osseo è elevata (92%) nonostante la terapia; fattori predittivi di una cattiva prognosi sono la comparsa di grave GVHD e la somministrazione di alte dosi di corticosteroidi. L'amfotericina B è oggi il farmaco di scelta e se le formulazioni lipidiche dell'amfotericina B hanno il sicuro vantaggio di una minore nefrotossicità, pochi studi dimostranti la loro maggiore efficacia terapeutica sono stati condotti.

Le strategie di profilassi dell'infezione da *Aspergillus* spp. sono volte al controllo dei fattori di rischio ambientali e dell'ospite. La profilassi ambientale, volta a ridurre il rischio di esposizione al micete, prevede l'impiego di maschere HEPA (high efficiency particulate air) e la degenza in camere a flusso d'aria laminare per tutto il periodo a più alto rischio, condizioni queste non sempre facilmente realizzabili; la profilassi sull'ospite va fatta con la somministrazione di farmaci anti-fungini, ma non ci sono studi definitivi a riguardo.

Infezioni da *Pityrosporum folliculitis* possono manifestarsi nelle prime settimane dopo il trapianto con la comparsa di elementi maculo-papulosi più frequentemente localizzati nella parte superiore del tronco; la risposta alla terapia, topica o sistemica, è lenta e la guarigione si ha con il ripristino della funzione granulocitaria.

Altri lieviti che possono causare infezioni disseminate a partenza da cateteri vascolari sono: *Rhodotorula*, *Cryptococcus laurentii*, *Hansenula anomala*.

Infezioni da funghi filamentosi diversi da *Aspergillus* spp. comprendono le infezioni disseminate da *Fusarium* spp. in genere fatali e le infezioni da zigomiceti che possono mimare l'aspergillosi.

Trapianto di rene

Il trapianto di rene è gravato dal più basso tasso di infezioni fungine: esse rappresentano complessivamente solo il 5% di tutte le infezioni. Fattori di rischio per tutti i tipi di infezione nei trapiantati di rene sono: l'applicazione del catetere urinario nel periodo post-operatorio, il trauma fisico e immunologico sofferto dal rene e l'immunosoppressione indotta dalla terapia.

Le vie urinarie sono la sede più frequente di infezioni fungine e *Candida* spp. è l'agente infettivo che viene più frequentemente isolato. Le infezioni urinarie asintomatiche da *Candida* nel trapiantato di rene sono particolarmente pericolose perché, all'inizio, possono causare lesioni ostruttive: per questo motivo in caso di candiduria asintomatica va iniziata una pre-emptive therapy, preferibilmente con fluconazolo. L'aspergillosi invasiva si sviluppa nello 0,7% dei soggetti sottoposti a trapianto di rene, secondo quanto riportato nelle casistiche più recenti^{88,89}. Questo dato costituisce una riduzione di almeno tre volte del rischio di aspergillosi invasiva segnalato negli studi precedenti l'utilizzo diffuso della ciclosporina e del tacrolimus⁹⁰⁻⁹².

Trapianto di pancreas

Il numero ancora limitato di soggetti sottoposti a trapianto di pancreas non consente una dettagliata descrizione delle infezioni micotiche in questa categoria di pazienti.

Il diabete mellito e lo stato di immunosoppressione legato ad un precedente trapianto di rene sono le due condizioni che maggiormente predispongono alle infezioni in questo tipo di trapianto. I dati relativi a due limitate casistiche^{93,94} indicano con frequenza variabile dal 9 al 19% le infezioni fungine causate pressoché esclusivamente da *Candida* spp., espressione di un'infezione nosocomiale.

Conclusioni

Le infezioni fungine invasive rappresentano oggi uno tra i maggiori ostacoli per il successo sia del trapianto d'organo solido sia di quello di midollo osseo. *Candida* spp. e *Aspergillus* spp. restano i funghi più frequentemente isolati, ma altri miceti più difficili da trattare stanno emergendo come causa sempre più frequente di infezione.

Bibliografia

- De Repentigny L, Reiss E. Current trends in immunodiagnosis of candidiasis and aspergillosis. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 301-12.
- Herent P, Stynen D, Hernando F, Fruit J, Poulain D. Retrospective evaluation of two latex agglutination tests for detection of circulating antigens during invasive candidosis. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2158-64.
- Verweij PE, Meis JFGM. Microbiological diagnosis of invasive fungal infections in transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2000; 2: 80-7.
- van Deventer AJ, Goessens WH, van Belkum A, van Vliet HJ, Van Etten EE, Verbrugh HA. Improved detection of *Candida albicans* by PCR in blood of neutropenic mice with systemic candidiasis. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 625-8.
- Chrissanthou E, Klingspor L, Tollemar J, et al. PCR and other non-culture methods for diagnosis of invasive *Candida* infection in allogeneic bone marrow and solid organ transplant recipients. *Mycoses* 1999; 42: 239-47.
- van Deventer AJ, Goessens WH, van Belkum A, van Vliet HJ, Van Etten EE, Verbrugh HA. PCR monitoring of response to liposomal amphotericin B treatment of systemic candidiasis in neutropenic mice. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 25-8.
- Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662-78.
- Sobel JD. Practice guidelines for the treatment of fungal infections. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 652.
- Minari A, Husni R, Avery R, et al. The incidence of invasive aspergillosis among solid organ transplant recipients at the Cleveland Clinic in the 1990s. *Infectious Diseases Society of America, 38th Annual meeting, New Orleans, September 2000.*
- Wald A, Leisenring W, van Burik JA, Bowden RA. Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997; 175: 1459-66.
- Williamson EC, Millar MR, Steward CG, et al. Infections in adults undergoing unrelated donor bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1999; 104: 560-8.
- Gordon SM, Avery RK. Aspergillosis in lung transplantation: incidence, risk factors, and prophylactic strategies. *Transpl Infect Dis* 2001; 3: 161-7.
- Singh N, Arnow PM, Onham A, et al. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients in the 1990s. *Transplantation* 1997; 64: 716-20.
- Marr KA, Crippa F, Carter R, Boeckh M, Wald A, Corey L. Epidemiology of fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients in the 1990s. In: *Abstracts in the 38th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (New Orleans)*. Alexandria, Virginia: Infectious Diseases Society of America, 2000: 261.
- Anaissie EJ, Costa SF. Nosocomial aspergillosis is waterborne. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1546-8.
- Anaissie EJ, Stratton SL, Summerbell RC, et al. Pathogenic *Aspergillus* species recovered from hospital water system: a three-year prospective study. In: *Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto)*. Washington: American society of microbiology, 2000: 375.
- Geldreich EE. Biological profiles in drinking water. In: *Microbial quality of water supply in distribution system*. Boca Aton: CRC Lewis, 199: 103-58.
- Arvanitidou M, Kanellou K, Constantidinides TC, et al. The occurrence of fungi in hospital and community potable waters. *Lett Appl Microbiol* 1999; 29: 81-4.
- Hospenthal DR, Kwon-Chung KJ, Bennet JE. Concentrations of airborne *Aspergillus* compared to the incidence of invasive aspergillosis: lack of correlation. *Med Mycol* 1998; 36: 165-8.
- Mahieu LM, De Dooy JJ, Van Laer FA, Jansens H, Ieven MM. A prospective study on factors influencing aspergillus spore load in the air during renovation works in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2000; 45: 191-7.
- Anaissie EJ, Stratton SL, Rex JH, Walsh TJ. Hospital water as the source of aspergillosis: evidence for possible nosocomial transmission. In: *Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto)*. Washington: American Society for Microbiology, 2000.
- Naidu J, Singh SM. *Aspergillus chevalieri* (Mangin) Thom and Church: a new opportunistic pathogen of human cutaneous aspergillosis. *Mycoses* 1994; 37: 271-4.
- Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997; 15: 139-47.
- Guillemain R, Lavarde V, Amrein C, Chevalier P, Guinvarc'h A, Glotz D. Invasive aspergillosis after transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27: 1307-9.
- Hopwood V, Johnson EM, Cornish JM, Foot AB, Evans EG, Warnock DW. Use of the Pastorex aspergillus antigen latex agglutination test for the diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Pathol* 1995; 48: 210-3.
- Rohrlich P, Sarfati J, Mariani P, et al. Prospective sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for serum galactomannan: early predictive value and clinical use in invasive aspergillosis. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 232-7.
- Sulahian A, Tabouret M, Ribaud P, et al. Comparison of an enzyme immunoassay and latex agglutination test for detection of galactomannan in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 139-45.
- Verweij PE, Dompeling EC, Donnelly JP, Schatzenberg AV, Meis JF. Serial monitoring of Aspergil-

- lus antigen in the early diagnosis of invasive aspergillosis. Preliminary investigations with two examples. *Infection* 1997; 25: 86-9.
29. Viscoli C, Machetti M, Gazzola P, et al. Aspergillus galactomannan antigen in the cerebrospinal fluid of bone marrow transplant recipients with probable cerebral aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1496-9.
 30. Verweij PE, Latgè JP, Rijs AJMM, et al. Comparison of antigen detection and PCR assay using bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing invasive pulmonary aspergillosis in patients receiving treatment for haematological malignancies. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 3150-3.
 31. Maertens J, Verhaegen J, Demuynck H, et al. Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for haematological patients at risk for invasive Aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1999; 37(10): 3223-8.
 32. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14.
 33. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001 15; 97: 1604-10.
 34. Yamakami Y, Hashimoto A, Yamagata E, et al. Evaluation of PCR for detection of DNA specific for *Aspergillus* spp. In sera of patients with various forms of pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3619-23.
 35. Loeffler J, Hebart H, Brauchle U, Schumacher U, Einsele H. Comparison between plasma and whole blood specimens for detection of *Aspergillus* DNA by PCR. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3830-3.
 36. Kami M, Fukui T, Ogawa S, et al. Use of real-time PCR on blood samples for diagnosis of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1504-12.
 37. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 696-709.
 38. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1098-107.
 39. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 710-8.
 40. Patterson JE. Epidemiology of fungal infections in solid organ transplant patients. *Transpl Infect Dis* 1999; 1: 229-36.
 41. Villacian JS, Paya CV. Prevention of infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 1999; 1: 50-64.
 42. van der Waaij D. Colonization resistance of the digestive tract: clinical consequences and implications. *J Antimicrob Chemother* 1982; 10: 263-70.
 43. Wiesner RH, Hermans PE, Rakela J, et al. Selective bowel decontamination to decrease gram-negative aerobic bacterial and *Candida* colonization and prevent infection after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1988; 45: 570-4.
 44. Gorenssek MJ, Carey WD, Washington JA 2nd, Vogt DP, Broughan TA, Westveer MK. Selective bowel decontamination with quinolones and nystatin reduces gram-negative and fungal infections in orthotopic liver transplant recipients. *Cleve Clin J Med* 1993; 60: 139-44.
 45. Arnow PM, Carandang GC, Zabner R, Irwin ME. Randomized controlled trial of selective bowel decontamination for prevention of infections following liver transplantation. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 997-1003.
 46. Tollemar J, Ericzon BG, Holmberg K, Andersson J. The incidence and diagnosis of invasive fungal infections in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 1990; 22: 242-4.
 47. Wajszczuk CP, Dummer JS, Ho M, et al. Fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation* 1985; 40: 347-53.
 48. Collins LA, Samore MH, Roberts MS, et al. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis* 1994; 170: 644-52.
 49. Castaldo P, Stratta RJ, Wood RP, et al. Fungal infections in liver allograft recipients. *Transplant Proc* 1991; 23: 1967.
 50. Patel R, Portela D, Badley AD, et al. Risk factors of invasive *Candida* and non-*Candida* fungal infections after liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 926-34.
 51. Hadley S, Samore MH, Lewis WD, Jenkins RL, Karchmer AW, Hammer SM. Major infectious complications after orthotopic liver transplantation and comparison of outcomes in patients receiving cyclosporine or FK506 as primary immunosuppression. *Transplantation* 1995; 59: 851-9.
 52. Winston DJ, Pakrasi A, Busuttill RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 729-37.
 53. Lumbreras C, Cuervas-Mons V, Jara P, et al. Randomized trial of fluconazole versus nystatin for the prophylaxis of *Candida* infection following liver transplantation. *J Infect Dis* 1996; 174: 583-8.
 54. Badley AD, Seaberg EC, Porayko MK, et al. Prophylaxis of cytomegalovirus infection in liver transplantation: a randomised trial comparing a combination of ganciclovir and acyclovir to acyclovir. NIDDK Liver Transplantation Database. *Transplantation* 1997; 64: 66-73.
 55. Paya CV. Fungal infections in solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 677-88.
 56. Fisher NC, Singhal S, Miller SJ, Hastings JG, Mutimer DJ. Fungal infection and liposomal amphotericin B (AmBisome) therapy in liver transplantation: a 2 year review. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 597-600.
 57. Singh N, Arnow PM, Bonham A, et al. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients in the 1990s. *Transplantation* 1997; 64: 716-20.
 58. Kusne S, Manez R, Irish W, et al. Risk factors for development of recipients receiving tacrolimus (FK506). In: Proceedings of the 34th annual meeting of the Infectious Diseases Society of America. (abstract J3) 1994.
 59. Paterson DL, Singh N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 123-38.
 60. Selby R, Ramirez CB, Singh R, et al. Brain abscess in solid organ transplant recipients receiving cyclosporine-based immunosuppression. *Arch Surg* 1997; 132: 304-10.
 61. Singh N, Bonham A, Dominguez EA, et al. Central nervous system lesions in liver transplant recipients: prospective assessment of indications for biopsy and implications for management. In: Program and abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto 1997: 242.

62. Kanj SS, Welty-Wolf K, Madden J, et al. Fungal infections in lung and heart-lung transplant recipients. Report of 9 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 142-56.
63. Brooks RG, Hofflin JM, Jamieson SW, Stinson EB, Remington JS. Infectious complications in heart-lung transplant recipients. *Am J Med* 1985; 79: 412-22.
64. Cahill BC, Hibbs JR, Savik K, et al. Aspergillus airway colonization and invasive disease after lung transplantation. *Chest* 1997; 112: 1160-4.
65. Husni RN, Gordon SM, Longworth DL, et al. Cytomegalovirus infection is a risk factor for invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 753-5.
66. Paradis IL, Williams P. Infection after lung transplantation. *Semin Respir Infect* 1993; 8: 207-15.
67. Westney GE, Kesten S, De Hoyos A, Chapparro C, Winton T, Maurer JR. Aspergillus infection in single and double lung transplant recipients. *Transplantation* 1996; 61: 915-9.
68. Goldfarb NS, Avery RK, Goormastic M, et al. Hypogammaglobulinemia in lung transplant recipients. *Transplantation* 2001; 71: 242-6.
69. Haug MT, Petrie J, Mehta A, et al. Lymphopenia as a marker of T-cell subset suppression induced by OKT3, ATGAM, azathioprine or mycophenolate treatment in lung transplant recipients. Los Angeles: American College of Clinical Pharmacy, 2000, November.
70. Paradowski LJ. Saprophytic fungal infections and lung transplantation-revisited. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 524-31.
71. Kramer MR, Denning DW, Marshall SE, et al. Ulcerative tracheobronchitis after lung transplantation. A new form of invasive aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 552-6.
72. Hamacher J, Spiliopoulos A, Kurt AM, Nicod LP. Pre-emptive therapy with azoles in lung transplant patients. *Eur Respir J* 1999; 13: 180-6.
73. Marr KA, Bowden RA. Fungal infections in patients undergoing blood and marrow transplantation. *Transpl Infect Dis* 1999; 1: 237-46.
74. Wakayama M, Shibuya K, Ando T, et al. Deep-seated mycosis as a complication in bone marrow transplantation patients. *Mycoses* 2002; 45: 146-51.
75. Kami M, Machida U, Okuzumi K, et al. Effect of fluconazole prophylaxis on fungal blood cultures: an autopsy-based study involving 720 patients with haematological malignancy. *Br J Haematol* 2002; 117: 40-6.
76. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 2000; 181: 309-16.
77. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1122-8.
78. van Burik JH, Leisenring W, Myerson D, et al. The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis. An autopsy study of 355 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 246-54.
79. Wald A, Leisenring W, van Burik JA, Bowden RA. Epidemiology of Aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997; 175: 1459-66.
80. Schwartz S, Behre G, Heinemann V, et al. Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive aspergillus infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomised multicenter trial. *Blood* 1999; 93: 3654-61.
81. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 340: 764-71.
82. Wingard J, White M, Anaissie E, et al. A randomized double-blind comparative safety trial of Ambisome and Abelect in febrile neutropenia patients. *Focus on Fungal Infection*; San Diego, 1999.
83. Fleming R, Kantarjian H, Hushni R, et al. Randomized study of two formulations of amphotericin B in the treatment of suspected or documented fungal infection in patients with leukaemia. *Focus on Fungal Infection*; San Diego, 1999.
84. McWhinney PH, Kibbler CC, Hamon MD, et al. Progress in the diagnosis and management of aspergillosis in bone marrow transplantation: 13 years' experience. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 397-404.
85. Williamson EC, Millar MR, Steward CG, et al. Infections in adults undergoing unrelated donor bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1999; 104: 560-8.
86. Wingard JR, Beals SU, Santos GN, Merz WG, Saral R. Aspergillus infections in bone marrow transplant recipients. *Bone marrow transplant* 1987; 2: 175-81.
87. Saugier-Verber P, Devergie A, Sulahian A, et al. Epidemiology and diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in bone marrow transplant patients: results of a 5 year retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12: 121-4.
88. Cofan F, Inigo P, Ricart MJ, et al. Invasive aspergillosis following kidney and kidney-pancreas transplantation. *Nefrologia* 1996; 16: 253-60.
89. Brown RS Jr, Lake JR, Katzman BA, et al. Incidence and significance of Aspergillus cultures following liver and kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 666-9.
90. Gallis HA, Berman RA, Cate TR, Hamilton JD, Gunnells JC, Stickel DL. Fungal infection following renal transplantation. *Arch Intern Med* 1975; 135: 1163-72.
91. Gustafson TL, Schaffner W, Lavelly GB, Stratton CW, Johnson HK, Hutcheson RH. Invasive aspergillosis in renal transplant recipients: correlation with corticosteroid therapy. *J Infect Dis* 1983; 148: 230-8.
92. Millis SA, Seigler HF, Wolfe WG. The incidence and management of pulmonary mycosis in renal allograft patients. *Ann Surg* 1975; 182: 61.
93. Hesse UH, Sutherland DER, Najarian JS, Simmons RL. Intra-abdominal infections in pancreas transplant recipients. *Ann Surg* 1986; 203: 153-62.
94. Pekkins JD, Frohnert PP, Service FJ, et al. Pancreas transplantation at Mayo. III. Multidisciplinary management. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 496-508.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Claudia Colomba

Università

Istituto di Patologia Infettiva e Virologia

Piazza Montalto, 8

90134 Palermo

Posta elettronica: claudia.colomba@libero.it