

## BRONȘIECTAZII, TUBERCULOZĂ ȘI *ASPERGILLUS*: DIFICULTĂȚI ȘI PERSPECTIVE

Oxana Munteanu – dr. șt. med., conf. univ.,  
Irina Voloșciuc – medic rezident, drd.,  
Doina Rusu – dr. șt. med., conf. univ.  
Eugenia Scutaru – medic rezident,  
Victor Botnaru – dr. hab. șt. med., prof. univ.,  
Departamentul Medicină Internă,  
Disciplina Pneumologie și Alergologie,  
IP USMF „Nicolae Testemițanu”  
tel.: +373 69010766, oxana.munteanu@usmf.md

### Rezumat

Pacienții cu bronșiectazii non-fibroză chistică asociază frecvent un risc sporit de colonizare a căilor aeriene de către bacterii patogene și alte microorganisme, inclusiv și fungi filamentoși. Aspergiloza pulmonară cronică (APC) a fost recunoscută recent ca și una dintre bolile cu o povară semnificativă la nivel mondial prin evaluarea incidenței acesteia. Este asociată cu o mortalitate și morbiditate importantă, fără a avea strategii de management bine structurate. APC aproape întotdeauna afectează pacienți cu anumite patologii pulmonare cronice subiacente ce au condus la apariția bronșiectaziilor, a unor cavități sau bule. La nivel mondial, cel mai frecvent factor predispozant pentru APC este tuberculoza pulmonară tratată anterior. Considerând un subiect actual și pentru Republica Moldova prin incidența mare a tuberculozei, prezentăm două cazuri clinice care vin să ilustreze atât dificultățile de conlucrare cu unii pacienți diagnosticați cu tuberculoză, dar și subestimarea riscului de asociere a infecției fungice la un pacient cu sechele importante (bronșiectazii, cavități) în lipsa unor protocoale locale ce ar facilita diagnosticarea și tratamentul pacienților cu APC.

**Cuvinte-cheie:** bronșiectazii, tuberculoză, aspergiloza

### Summary. Bronchiectasis, tuberculosis and *Aspergillus*: difficulties and expectations

In patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis, the airway is usually colonized by bacterial pathogens and other microorganisms, including filamentous fungi. Chronic pulmonary aspergillosis (CPA) has recently been recognised as a significant global health burden disease according its incidence. It is associated with significant morbidity and mortality and the optimal management strategy is not well-defined. CPA affects patients with an underlying chronic lung condition that results in the formation of bronchiectasis, an air-filled cavity or bulla. Worldwide, by far the most common predisposing factor for CPA is previously treated TB. Considering the fact that tuberculosis is still a hot topic for Republic of Moldova, we present two clinical cases that illustrate both the difficulties of working with some patients diagnosed with tuberculosis and the underestimation of the risk of superimposed fungal infections in a patient with significant sequelae (bronchiectasis, cavities) in the absence of local protocols that would facilitate the diagnosis and treatment of patients with CPA.

**Key words:** bronchiectasis, tuberculosis, aspergillosis

### Резюме. Бронхоэктазы, туберкулез и *Aspergillus*: затруднения и перспективы

У пациентов с бронхоэктазами повышен риск колонизации дыхательных путей патогенными бактериями и другими микроорганизмами, в том числе грибами. Учитывая показатели заболеваемости, хронический аспергиллез легких (ХАЛ) был недавно признан одним из заболеваний со значительным глобальным бременем. Увеличение заболеваемости и смертности от аспергиллеза происходит на фоне отсутствия четких стратегий диагностики и лечения. ХАЛ почти всегда развивается у пациентов с некоторыми хроническими заболеваниями легких, обусловившими появление бронхоэктазов, полостей либо эмфизематозных булл. Во всем мире, туберкулез легких является наиболее распространенным фактором, предрасполагающим к ХАЛ. Учитывая высокий уровень заболеваемости туберкулезом в Молдове, представляем два клинических случая, которые иллюстрируют трудности ведения некоторых пациентов с туберкулезом, а также недооценку риска присоединения грибковой инфекции у пациентов с серьезными остаточными изменениями (бронхоэктазы, полости) в условиях отсутствия клинических рекомендации по диагностике и лечению пациентов с ХАЛ.

**Ключевые слова:** бронхоэктазы, туберкулез, аспергиллез

### Introducere

Etiologia bronșiectaziilor variază mult pe plan geografic și funcție de vârstă [1-4]. Fibroza chistică reprezintă un factor etiologic important la copii și la

adulții tineri. Tot mai multiple sunt publicațiile care prezintă bronșiectaziile ca și comorbiditate frecventă la adulții cu astm bronșic și la cei cu bronhopneumopatie cronică obstructivă [2, 5], iar *overlap*-ul BPCO

cu bronșiectaziile este raportat ca și o cauză a creșterii mortalității la pacienții cu BPCO [6]. Totuși, în majoritatea studiilor cele mai frecvente rămân a fi bronșiectaziile postinfecțioase (post-pneumonice sau post-tuberculoase) [1]. În toate statisticile este impunătoare (circa 40-50%) cota cazurilor interpretate ca fiind idiopatice (chiar și în centrele dotate tehnologic).

La pacienții cu bronșiectazii non-fibroză chistică (Br-non FC) căile aeriene sunt frecvent colonizate de bacterii patogene și alte microorganisme, inclusiv și fungii filamentoși. La indivizii sănătoși, sporii fungilor sunt rapid eliminați prin escalatorul mucociliar și fagocitați de celulele sistemului imun înăscut. *Clearance*-ul mucociliar defectuos la pacienții cu boli pulmonare cronice (bronșiectazii, BPCO, sechele post-tuberculoase etc.) favorizează persistența sporilor în căile respiratorii [7, 8].

### Cazul clinic 1

Pacienta S., 67 ani, medic, fusese diagnosticată și tratată pentru tuberculoză pulmonară la vârsta de 17 ani, cu recidive la 37 ani, la 59 ani și la 63 ani. Diagnosticul afirmat doar în baza modificărilor la radiografia toracelui, examenele microscopice și bacterologice pentru identificarea *M.tuberculosis* fiind constant negative (la ultima recidivă utilizate inclusiv metode molecular genetice). La vârsta de 37 ani mai este stabilit și diagnosticul de astm bronșic în baza unui sindrom obstructiv bronșic sever (dar ireversibil) și a eozinofiliei marcate în spută (50%). Tratamentul inhalator cu efect clinic insuficient, pacienta fiind nevoită să administreze corticosteroizi sistemici, care ameliorau manifestările obstrucției bronșice.

Arhiva imagistică accesibilă din 2011, un an anterior ultimei recidive. Radiografia din decembrie 2011 (fig. 1A) atestă opacități în lobii superiori bilateral, unele cu incluziuni de calciu, modificări retractile cu ascensionarea hilurilor bilateral, dar și cele sugestive pentru bronșiectazii (semnul șinelor de tramvai, opacități inelare multiple în rozetă) în câmpurile superioare și mai extinse în câmpurile medii. Leziunile descrise fusese interpretate ca și sechele posttuberculoase. Radiografia repetată la 5 luni (aprilie 2012 - fig. 1B), cu progresarea opacităților nodulare în câmpurile pulmonare medii și inferioare bilateral, coroborată cu manifestările sindromului de impregnare infecțioasă (fatigabilitate, scădere ponderală peste 4 kg), tusea persistentă (spută surie, rareori cafenie-negricioasă, 50 ml zilnic) la o pacientă cu sechele posttuberculoase și cu factori de risc (corticoterapie sistemică de circa 15 ani) fusese considerate recidivă a tuberculozei, în lipsa unei confirmări bacteriologice, cu inițierea tratamentului antituberculos.

Primul examen imagistic prin tomografie computerizată de înaltă rezoluție (fig. 2A) a fost efectuat la 2

luni de tratament antituberculos (iunie 2012). Detec-tarea bronșiectaziilor (cilindrice, varicoase și chistice extinse bilateral) de comun cu titrul sporit de IgE totale (470 UI/ml), eozinofilia sanguină (16%) și în spută (50%), sputocultura pozitivă pentru *A.fumigatus* 10<sup>6</sup> la o pacientă cu un astm sever au argumentat diagnosticarea aspergilozei bronhopulmonare alergice (ABPA), însă s-a continuat tratamentul antituberculos fără medicație antifungică. La 6 luni de tratament antituberculos pacienta relatase o ameliorare a sindromului de impregnare infecțioasă, dar fără o dinamică pozitivă a leziunilor la radiografie (fig. 1C). Interpretat ca și caz vindecat.

HRCT repetat peste 3 ani (mai 2015 - fig. 2B) a identificat aceleași modificări, dar cu o extindere și progresare a leziunilor (apariția mai multor bronșiectazii chistice și a manifestărilor de bronșiolită). În sputocultură din nou prezent *A.fumigatus*. Inițiat tratamentul cu itraconazol și corticosteroizi sistemici, pe care pacienta l-a urmat doar 1 lună din cauza toleranței dificile (sindrom dispetic) și a costurilor mari ale medicației. Pe radiografia din septembrie 2016 (fig. 3A) s-a atestat apariția de noi infiltrații pulmonare în lobul superior pe dreapta, care nu s-au rezolvat după un tratament antibacterian (fig. 3B) și fac indicată HRCT toracică (15.09.2016 - fig. 4), care a vizualizat progresarea modificărilor fibrotice, bronșiectaziile umplute cu secret, îngroșarea pleurei apicale bilateral, dar mai pronunțat pe dreapta, care ar putea caracteriza modificările tipice pentru APC, dar și calcificări pleurale și parenchimatose ca și sechele ale tuberculozei suportate. Titrul sporit de IgE totale (790 UI/ml), eozinofilia sanguină și din spută, cultura pozitivă pentru *Aspergillus fumigatus* susțin acest diagnostic. Dar pacienta nu administrează tratament antifungic din lipsa resurselor financiare, continuă tratamentul inhalator și cu corticosteroizi sistemici.

Acest caz vine să ilustreze dificultățile de diagnostic diferențial dintre APC și infecția cu *M.tuberculosis* la o pacientă cu factori de risc, într-o țară cu incidență mare a tuberculozei în condițiile accesului limitat la metode de identificare a fungilor (imposibilitatea testării precipitinelor serice pentru *Aspergillus*, biopsiile transbronșice fără ghidare imagistică și însăși mănțare a țesutului pulmonar biopat), dar și cu lipsa compensării tratamentului antifungic în condițiile diagnosticării prin metoda culturală și datele imagistice înalt sugestive. Lipsa culturilor pozitive pentru *M.tuberculosis*, precum și progresarea leziunilor pulmonare cu extinderea proceselor fibrotice ar justifica necesitatea tratamentului antifungic și nu antituberculos, care uneori este administrat din teama de a omite o tuberculoză activă, din necesitatea de a da un tratament la un pacient simptomatic, din accesibi-

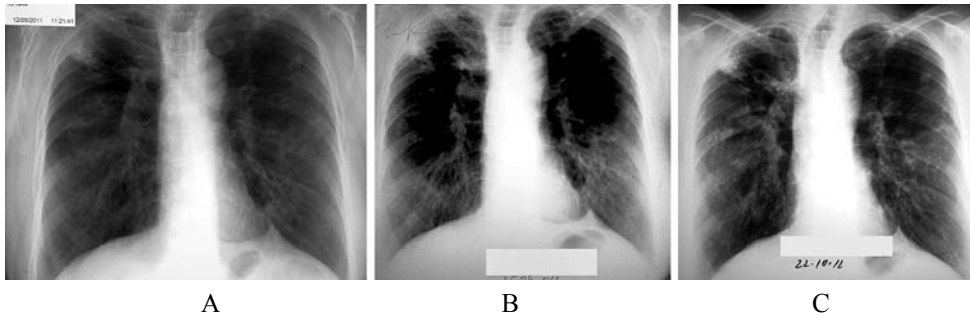


Fig. 1

A - radiografia toracelui incidența postero-anterioară efectuată la vârsta de 62 ani (2011) atestă opacități în lobii superiori bilateral, unele cu incluziuni de calciu, modificări retractile cu ascensionarea hilurilor bilateral, aderențe pleuropericardice pe stânga – apreciate ca și sechele posttuberculoase. Semne radiologice de bronșiectazii (semnul șinelor de tramvai, opacități inelare multiple în rozetă) în câmpurile pulmonare superioare și mai extinse în câmpurile medii.

B - radiografia repetată la 5 luni (aprilie 2012) pune în evidență apariția opacităților nodulare și a infiltrațiilor peri-bronhovasculare cu o accentuare de desen pulmonar în câmpurile pulmonare medii și inferioare bilateral.

C - radiografia efectuată la 6 luni de tratament antituberculos (octombrie 2012) atestă lipsa unei evoluții imagistice a leziunilor pulmonare comparativ cu cea precedentă.

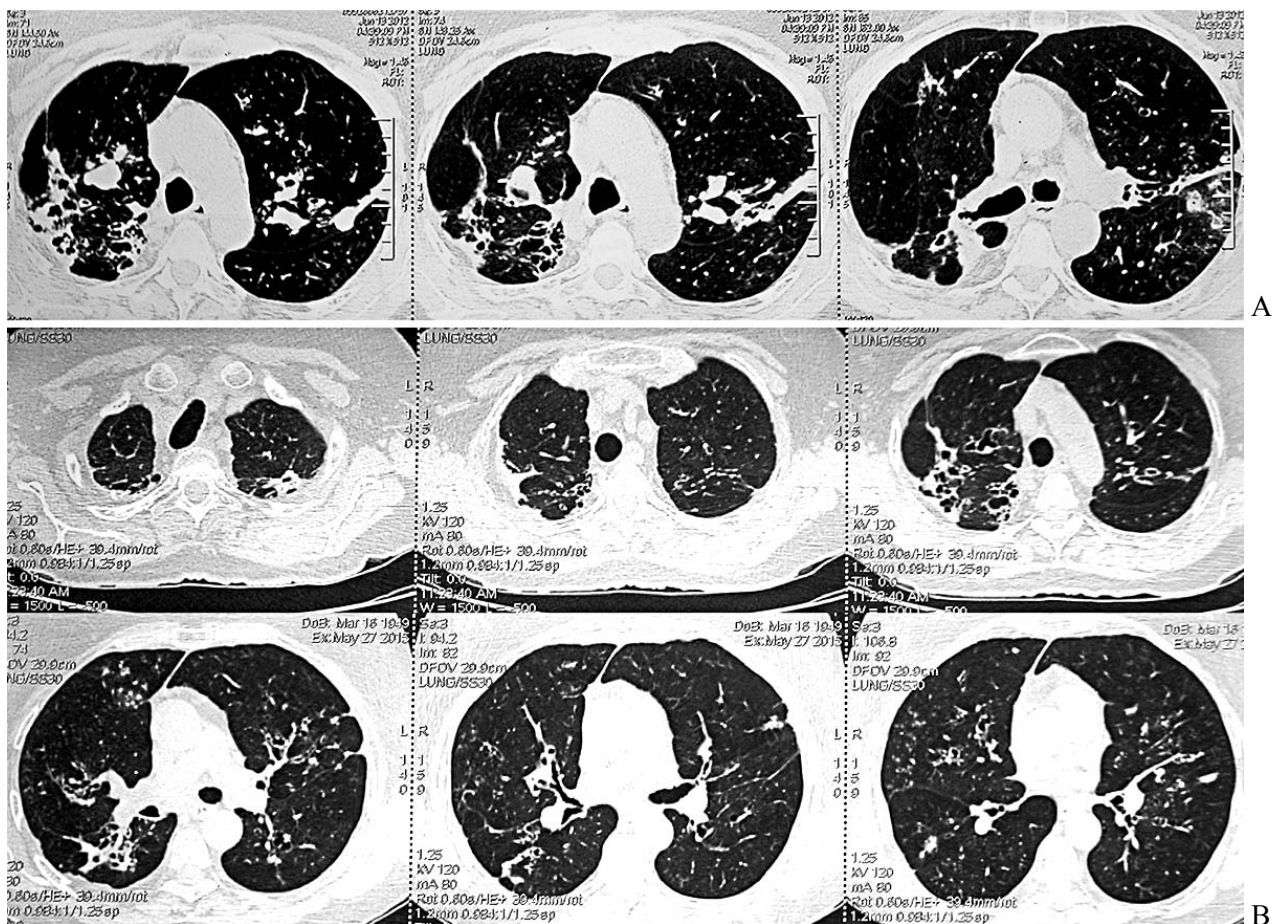


Fig. 2

A - tomografie computerizată de înaltă rezoluție efectuată la 2 luni de tratament antituberculos (iunie 2012) a demonstrat prezența bronșiectaziilor bilateral (cilindrice, varicoase și chistice) mai extinse în lobii superiori, unele impactate cu secreții, îngroșarea pleurei.

B - HRCT repetat peste 3 ani (mai 2015) a identificat aceleași modificări, dar cu o extindere și progresare a leziunilor, apariția mai multor bronșiectazii chistice și a manifestărilor de bronșiolită.

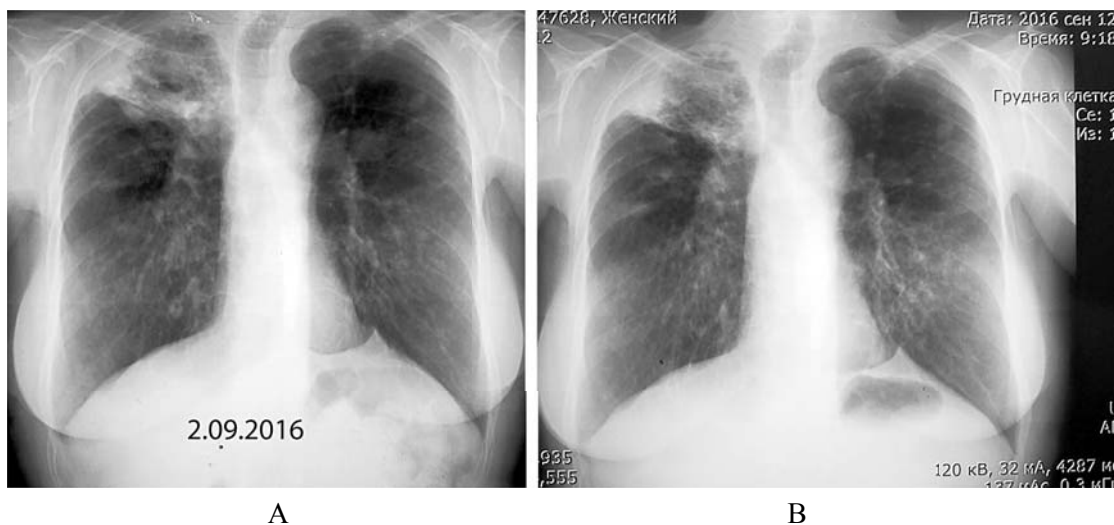


Fig. 3

A – radiografia toracică (septembrie 2016) a pus în evidență apariția infiltrațiilor pulmonare în lobul superior pe dreapta, care nu s-au rezolvat după 10 zile de tratament antibacterian - figura B.

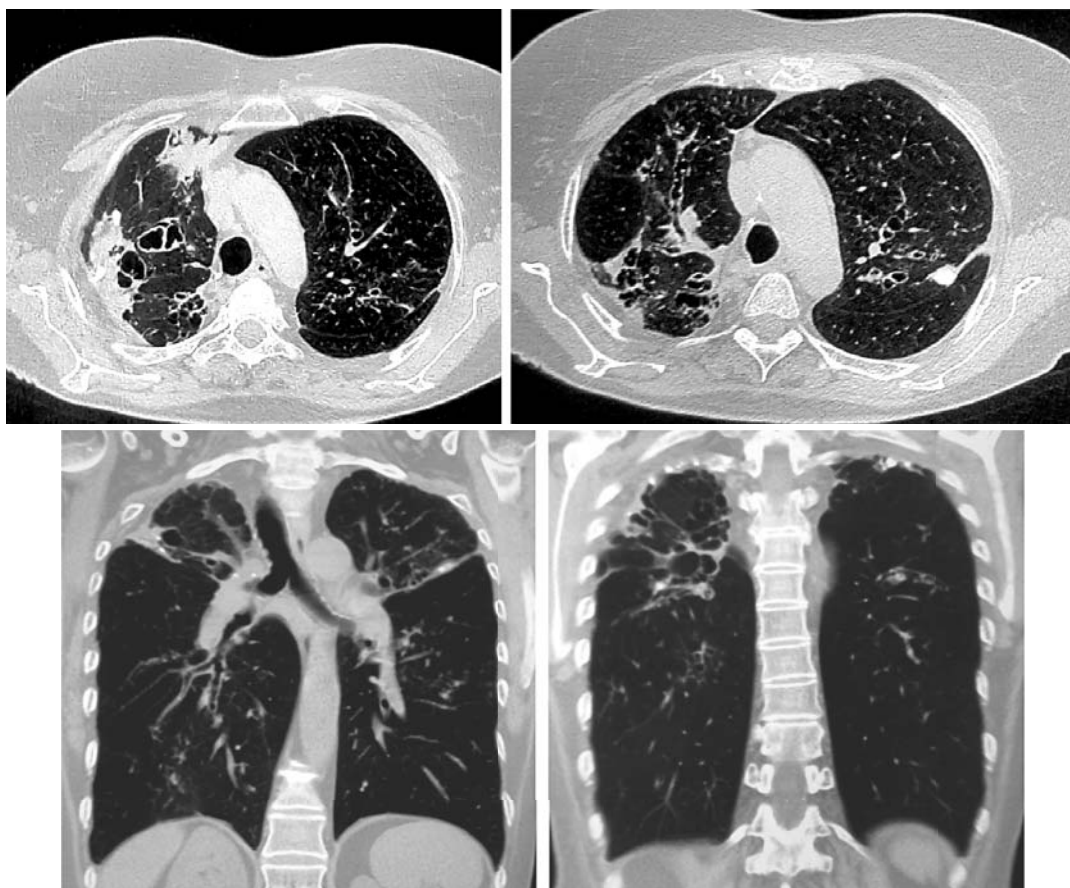


Fig. 4

HRCT toracică (15.09.2016) evidențiază progresarea modificărilor fibrotice, îngroșarea pleurei apicale bilateral (mai pronunțat pe dreapta), lobi superiori micșorați în volum, multiple bronșiectazii chistice, unele umplute cu secret, calcificări pleurale și parenchimatoase ca și sechele ale tuberculoz.

litatea la tratamentul gratuit în Republica Moldova și din lipsa compensării tratamentului antifungic.

**Cazul clinic 2**

Pacient, 28 ani, fumător 10 pachet/an, se prezintă în ianuarie 2017 în stare gravă cu hemoptizie permanentă (50 ml/24h), senzație de hipertermie la nivelul

hemitoracelui stâng, astenie, inapetență. La vârsta de 22 ani (2011) a fost identificat cu bacteriologie pozitivă (BAAR+, GeneXpert +, cultură pozitivă *M.tuberculosis*) în spută (lipsă radiogramă). Peste un an (2012) diagnosticat cu tuberculoza pulmonară diseminată, bilaterală, BAAR și culturi intens pozitive.

Radiografia toracelui (fig. 5 A) pune în evidență multiple opacități nodulare de diferite dimensiuni, unele confluențe, mai extinse pe stânga, în lobul superior pe stânga suspexție de cavități sau bronșiectazii chistice. Prezența semnelor șinelor de tramvai bilateral susține diagnosticul de bronșiectazii la un pacient cu infecție pulmonară.

După 2 luni de tratament antituberculos linia I este pierdută din supraveghere (lipsa examenului imagistic la 2 luni de tratament). Peste 8 luni de abandon, reincludere în tratament cu negativarea prin BAAR la a 4-a lună de tratament, prin culturi - după a 8-a lună de tratament (lipsește radiografiile la sfârșitul tratamentului). În septembrie 2013 fiind considerat ca și caz vindecat. Efectuează radiografia peste 2 ani de la prima (fig. 5 B), unde se atestă sechele posttbc apical pe dreapta (fibroză și calcinate, hil ascensionat), iar pe stânga suspexție de bronșiectazii sau cavernă

restantă, nu se exclude aspergilomul. Cu testele moleculare și bacteriologia sputei pentru *M.tuberculosis* negative, pacientul fiind neasigurat, nu se indică alte investigații pentru confirmarea bronșiectaziilor și a infecției fungice suspexate.

Fiind în grupul de supraveghere, anual din 2013 până în 2017 efectuează radiografia toracelui și examinări bacteriologice pentru *M.tuberculosis*. Radiografic se atestă evoluția modificărilor în lobul superior pe stânga cu apariția semnelor certe de aspergilom (confirmat la HRCT din 2017, fig. 6) opacitate sferică omogenă, localizată în interiorul cavității (ocupă toată cavitătea), înconjurată de o zonă aerică hipertransparentă (halou aerice) cu aspect de semilună, însoțită de îngroșări pleurale. Remarcăm și apariția unor opacități nesistematizate în câmpul pulmonar mediu pe dreapta din 2016. Testele bacteriologice pentru *M.tuberculosis* rămân negative până în aprilie 2017.

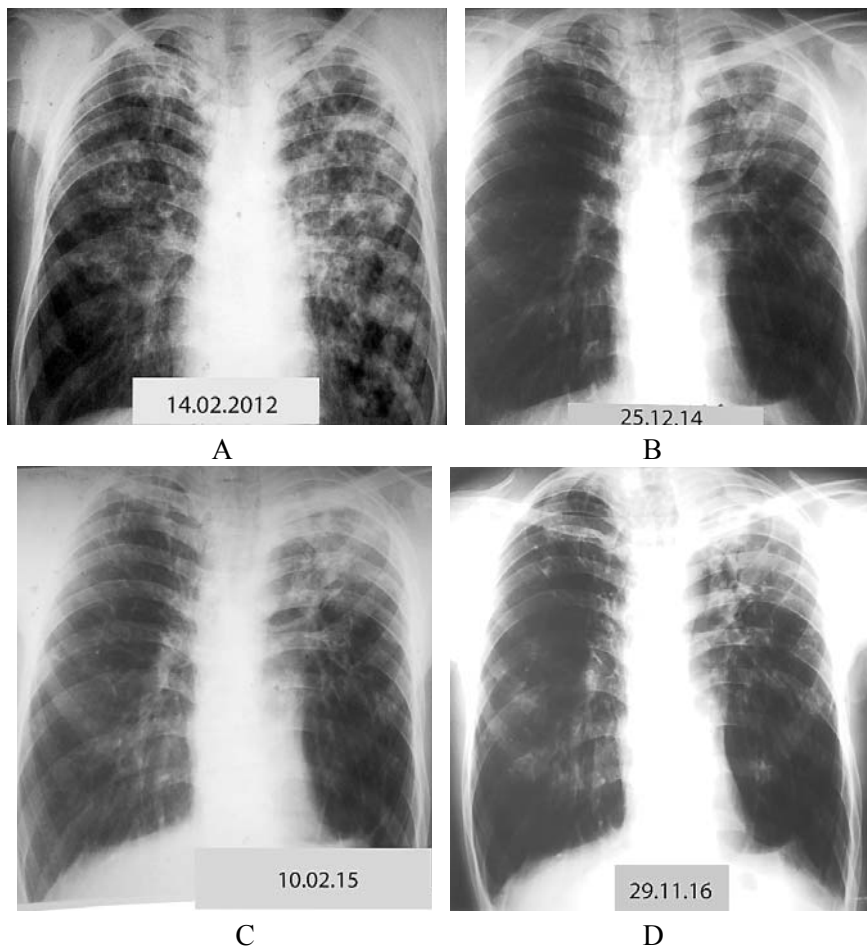


Fig. 5

A - Radiografia toracelui (februarie 2012) efectuată la un an de la identificarea bacteriologică a *M. tuberculosis* (fără tratament antituberculos), a pus în evidență prezența bilateral a multiplelor opacități nodulare de diferite dimensiuni, unele confluențe, mai extinse pe stânga, semnul „șinelor de tramvai”. În lobul superior pe stânga suspexție de cavități sau bronșiectazii chistice.

B - radiografia toracelui peste 2 ani (decembrie 2014) a detectat sechele posttbc apical pe dreapta (fibroză și calcinate, hil ascensionat), iar pe stânga suspexție de bronșiectazii sau cavernă restantă, nu se exclude colonizarea cu *Aspergillus*.

C, D - radiografiile ce pun în evidență semne imagistice certe de aspergilom: *fungus ball* în interiorul opacității inelare și semnul haloului aerice (hipertransparentă semilunară).

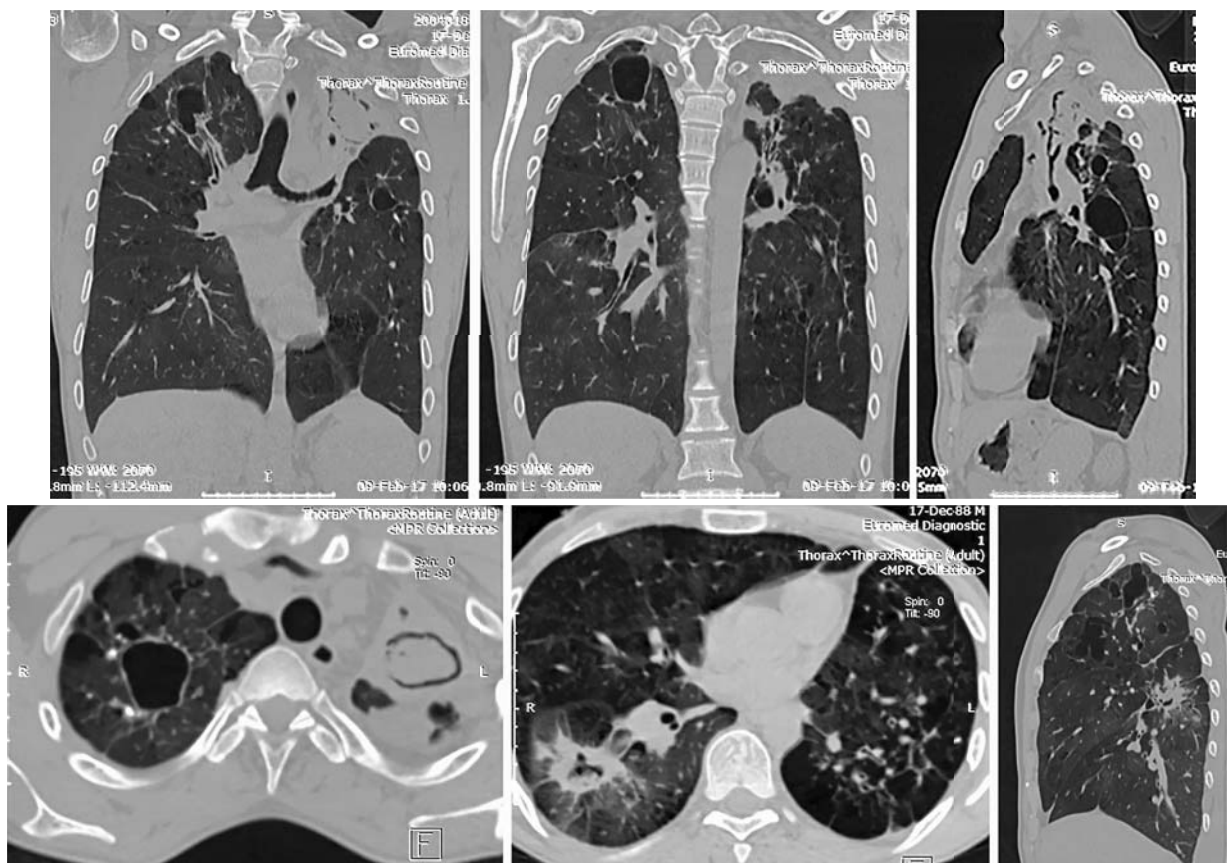


Fig. 6

HRCT pulmonară prezintă aspergilomul intracavitar în lobul superior pe stânga, ce apare sever distorsionat, cu micșorare în volum, bronșiectazii multiple, cilindrice, chistice, mai multe în lobi superiori, dar și apariția unui nou aspergilom în segmentul 6 pe dreapta, haloul de sticlă mată în jurul cavității mai probabil din hemoragie.

Menționează hemoptizii din 2015, cu progresare până la hemoragii pulmonare repetate (400 ml sânge), pentru care urmează doar tratament hemostatic. Hemoragiile pulmonare repetate, persistente au determinat adresări frecvente la medicul pneumolog. Efectuarea HRCT pulmonară a fost dictată în special de bacteriologia negativă pentru tuberculoză la un pacient simptomatic, dar efectuată doar peste 4 ani (fig. 6) de la apariția primelor manifestări imagistice de aspergilom.

Pacientul a început tratamentul antituberculos și nu administrează tratament antifungic din lipsa posibilităților financiare pentru a acoperi un astfel de tratament.

Cazul dat vine să ilustreze atât dificultățile de conlucrare cu unii pacienți diagnosticați cu tuberculoză (inițierea tardivă, peste 1 an de la depistare, a medicației, abandonarea tratamentului după 2 luni), dar și sechelele importante ale unui proces pulmonar extins și cu tratament tardiv început și, nu în ultimul rând, subestimarea riscului de asociere a infecției fungice la un pacient cu sechele importante (bronșiectazii, cavități) și managementul ulterior al acestor complicații în lipsa protocoalelor locale și a accesibilității reduse la tratament.

### Discuții

Sunt puține studii dedicate infecțiilor fungice la pacienții cu Br-non FC, fiind mai multe publicații referitoare la pacienții cu fibroză chistică și în care se arată că administrarea curelor frecvente sau prelungite de antibiotice determină o creștere a colonizării cu *C. albicans*, precum și a izolării mai frecvente a acestor fungi [9,10]. Dar nu întotdeauna rezultatele obținute la pacienții cu fibroză chistică pot fi extrapolate pentru cei cu Br-non FC. Un studiu prezentat de *Máiz L. și colegii*, efectuat în baza examinării a 252 pacienți cu Br-non FC, a evidențiat la pacienții ce au administrat cure lungi de antibioticoterapie, o persistență crescută a *C. albicans*, dar nu și a speciilor de *Aspergillus*. O explicație posibilă este subestimarea identificării *Aspergillus*, deoarece se utilizase doar metodele culturale, nu și tehnici bazate pe răspunsul imun sau pe identificarea ADN cum se practicasă în studiile la pacienții cu fibroză chistică. În același timp, prezența fungilor *Aspergillus* s-a semnalat la pacienții care prezentau persistența sputei purulente zilnic [8].

Bronșiectaziile sunt întâlnite în mai multe sindroame *Aspergillus*-asociate. Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA), ca și complicație a astmului bronșic, condiționează apariția bronșiectaziilor (crite-

riu diagnostic pentru ABPA), sau poate complica bronșiectaziile preexistente de o altă etiologie, mai frecvente fiind cele postinfecțioase. Aspergilomul se poate dezvolta la pacienții cu bronșiectazii masive și distorsionare severă a parenchimului pulmonar, pe când bronșita fungică se poate complica cu bronșiectazii. BPCO crește riscul asocierii infecției cu *Aspergillus*, dar la fel, se poate complica cu bronșiectazii în absența infecției fungice. Aspergiloza invazivă, mai des întâlnită la persoanele cu imunocompromitere, este diagnosticată și în absența imunosupresiei, dar la pacienți cu boli pulmonare cronice, inclusiv bronșiectazii.

*Aspergillus* poate condiționa progresarea bronșiectaziilor sau poate determina apariția acestora. Pe lângă cazurile de bronșiectazii cauzate de boli mai frecvente cum sunt BPCO și astmul bronșic, sunt raportate tot mai multe cazuri cu implicarea *Aspergillus* la pacienții cu forme congenitale de bronșiectazii cum ar fi cele din sindromul Kartagener sau Swyer McLeod, ceea ce sugerează că *Aspergillus* poate complica evoluția bronșiectaziilor de orice etiologie. De Soyza și Aliberti descriu două modele de overlap ale bronșiectaziilor cu *Aspergillus* [11]: unul în care are loc asocierea infecției cu *Aspergillus* pe un țesut pulmonar intact cu dezvoltarea ulterioară a bronșiectaziilor, al doilea fiind de asociere a infecției fungice la pacienții cu bronșiectazii preexistente de altă etiologie.

Cercul vicios descris de Cole este privit actualmente ca și verigă patogenetică principală în patogenia bronșiectaziilor [12]. Se conturează trei aspecte relevante pentru maladia aspergilară. Afectarea clearance-ului mucociliar facilitează atât persistența bacteriilor și a fungilor, precum și creșterea riscului de asociere a infecțiilor virale. Astfel că în infecția pulmonară cu *Aspergillus*, spre exemplu în bronșita aspergilară, persistența antigenelor *Aspergillus*-asociate, care lezează direct căile aeriene, de exemplu proteazele produse de *Aspergillus*, poate conduce la dereglări ale secreției de mucus prin MUC5AC, ce condiționează retenția secrețiilor și progresarea bronșiectaziilor [13]. Componenta neutrofilică semnificativă în bronșiectazii, în special nivelul înalt de elastază, poate afecta mecanismele protective ale gazdei și împiedică opsonofagocitoza sau alte metode de clearance bacterian. Acest mecanism poate avea un rol important în dezvoltarea bolilor aspergilară, dar rămâne încă puțin studiată semnificația acestuia în dezvoltarea bronșiectaziilor [12]. În cazul bronșiectaziilor existente leziunile la nivelul peretelui bronșic pot contribui la dezvoltarea maladiilor aspergilară. Bronșiectaziile chistice sau bolile ce distorsionează sever structurile bronșiole terminale/alveole, cum ar fi tuberculoza, contribuie la dezvoltarea aspergiloamelor în interiorul acestor cavități.

Actualmente apar tot mai multe discuții referitoare la patogenia și tratamentul acestor boli *Aspergillus*-asociate. Aspergiloza pulmonară cronică (APC) a fost recunoscută recent ca și una dintre maladiile cu o povară semnificativă la nivel mondial prin evaluarea incidenței acesteea [14,15]. Este asociată cu o mortalitate și morbiditate importantă, fără a avea strategii de management bine structurate. Tratamentul este de lungă durată din cauza recidivelor frecvente și poate fi limitat de efectele adverse intolerabile și dezvoltarea rezistențelor. APC aproape întotdeauna afectează pacienți cu anumite patologii pulmonare cronice subiacente ce au condiționat apariția unor cavități sau bule.

La nivel mondial, cel mai frecvent factor predispozant pentru APC este tuberculoza pulmonară tratată anterior. Alte asociații includ infecția cu micobacterii atipice, BPOC, bronșiectaziile, sarcoidoza, cancerul pulmonar, ABPA și pneumotoraxul. Unii pacienți pot avea concomitent mai multe boli predispozante pentru dezvoltarea infecției fungice [16]. Proporția pacienților cu APC printre pacienții tratați de tuberculoză variază de la 15,3% în Manchester, Marea Britanie la 93% în Coreea [16]. Persistența cavităților pulmonare la radiografia toracelui 6 luni după tratamentul de succes al tuberculozei a fost raportată la 21% dintre minerii din Africa de Sud și 23% într-un studiu din America de Nord [17,18]. Conform unor studii aspergiloamele sunt identificate la 14% dintre pacienții tratați pentru tuberculoză pulmonară la 1 an de la negativarea sputei și la 22% la 4 ani, pe când precipitinele pentru *Aspergillus* sunt pozitive la 25% la 1 an [15,19,20]. Aceste cifre se consideră a fi subestimate, fiindcă utilizarea CT ca și metodă de supraveghere a arătat o rată de cavități restante ce depășește 30%, iar pentru tuberculoza multidrog rezistentă este și mai mare [21,22]. Bazându-ne pe aceste date, am putea estima o prevalență mondială a APC ca și consecință a tuberculozei de aproximativ 1,2 mln [14].

Sunt mai multe studii care au estimat costurile înalte pentru tratamentul pacienților cu tuberculoză în țările Europene și au argumentat necesitatea unor vaccinuri noi mai efective, însă totodată mai multe publicații au subliniat subestimarea costurilor sechelelor posttuberculoase, bronșiectaziile fiind printre cele cu un impact important atât asupra costurilor de tratament al acestor pacienți, cât și prin reducerea importantă a calității vieții, în special la cei colonizați de *Pseudomonas aeruginosa* sau *Aspergillus* [8,23-26].

### Concluzii

În țările cu resurse limitate, precum este Republica Moldova, aspergiloza pulmonară cronică este subdiagnosticată și subestimată ca și complicație a tuberculozei anterior suportate sau tratate. O parte

dintre acești pacienți pot fi eronat diagnosticați cu recidive ale tuberculozei, ambele boli fiind caracterizate de unul sau mai multe simptome cronice precum fatigabilitatea, dispneea, durerea toracică și tusea. Necesitatea accesibilității testelor de diagnostic, a medicamentelor pentru aspergilozele pulmonare în instituțiile medicale de stat, precum și crearea unor protocoale locale, este dictată de statisticile prezentate în studiile efectuate atât în țările cu o incidență joasă a tuberculozei, precum și în cele cu o incidență înaltă cum este Republica Moldova.

### Bibliografie

- Goeminne, P.C. and A. De Soyza, *Bronchiectasis: how to be an orphan with many parents?* Eur Respir J, 2016. **47**(1): p. 10-3.
- Quint, J.K., et al., *Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study.* Eur Respir J, 2016. **47**(1): p. 186-93.
- Amati, F., et al., *Investigating the Etiology of Bronchiectasis: You Do Not Find What You Do Not Look For.* Respiration, 2017. **93**(3): p. 228-229.
- Chalmers, J.D., et al., *The EMBARC European Bronchiectasis Registry: protocol for an international observational study.* ERJ Open Res, 2016. **2**(1).
- Hurst, J.R., et al., *COPD-bronchiectasis overlap syndrome.* Eur Respir J, 2015. **45**(2): p. 310-3.
- Goeminne, P.C., et al., *Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis.* Respir Med, 2014. **108**(2): p. 287-96.
- Liu JC, M.D., Gaillard EA, *What is the clinical significance of filamentous fungi positive sputum cultures in patients with cystic fibrosis?* J Cyst Fibros 2013(12): p. 187-193.
- Maiz, L., et al., *Prevalence and factors associated with isolation of Aspergillus and Candida from sputum in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis.* Respiration, 2015. **89**(5): p. 396-403.
- Jubin V, R.S., Stremler Le Bel N, et al., *Risk factors for Aspergillus colonization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis.* Pediatr Pulmonol 2010. **45**: p. 764-771.
- Bargon J, D.N., Köhler B, et al., *Prophylactic antibiotic therapy is associated with an increased prevalence of Aspergillus colonization in adult cystic fibrosis patients.* Respir Med Mycol, 1999. **93**: p. 835-838.
- De Soyza, A. and S. Aliberti, *Bronchiectasis and Aspergillus: How are they linked?* Med Mycol, 2017. **55**(1): p. 69-81.
- Boyton RJ, A.D., *Bronchiectasis: current concepts in pathogenesis, immunology, and microbiology.* Annu. Rev. Pathol., 2016. **11**: p. 523-554.
- Oguma T, A.K., Tomomatsu K et al., *Induction of mucin and MUC5AC expression by the protease activity of Aspergillus fumigatus in airway epithelial cells.* J Immunol, 2011(187): p. 999-1005.
- Denning, D.W., A. Pleuvry, and D.C. Cole, *Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis.* Bull World Health Organ, 2011. **89**(12): p. 864-72.
- Kosmidis, C. and D.W. Denning, *The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis.* Thorax, 2015. **70**(3): p. 270-7.
- Smith, N.L. and D.W. Denning, *Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma.* Eur Respir J, 2011. **37**(4): p. 865-72.
- Sonnenberg, P., et al., *HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers.* Lancet, 2001. **358**(9294): p. 1687-93.
- Hamilton, C.D., et al., *The value of end-of-treatment chest radiograph in predicting pulmonary tuberculosis relapse.* Int J Tuberc Lung Dis, 2008. **12**(9): p. 1059-64.
- listed], N.a., *Aspergilloma and residual tuberculous cavities-the results of a resurvey.* Tubercle, 1970. **51**: p. 227-245.
- listed], N.a., *Aspergillus in persistent lung cavities after tuberculosis. A report from the Research Committee of the British Tuberculosis Association.* Tubercle, 1968. **49**: p. 1-11.
- Page ID, O.J., Onyachi N, et al., *Chronic Pulmonary Aspergillosis complicating treated pulmonary tuberculosis in Gulu, Uganda.* British Society for Medical Mycology 50th Annual Meeting. Manchester, April 27-29, 2014.
- de Valliere S., B.R., *Residual lung damage after completion of treatment for multidrug-resistant tuberculosis.* Int J Tuberc Lung Dis, 2004. **8**: p. 767-771.
- Diel, R., et al., *Costs of tuberculosis disease in the European Union: a systematic analysis and cost calculation.* Eur Respir J, 2014. **43**(2): p. 554-65.
- Diel, R., et al., *Tuberculosis: cost of illness in Germany.* Eur Respir J, 2012. **40**(1): p. 143-51.
- Nienhaus, A., et al., *Systematic review of cost and cost-effectiveness of different TB-screening strategies.* BMC Health Serv Res, 2011. **11**: p. 247.
- Diel, R., *The cost of tuberculosis sequelae.* Eur Respir J, 2014. **44**(3): p. 824-5.