

Ann. Mus. civ. Rovereto	Sez.: Arch., St., Sc. nat.	Suppl. vol. 4 (1988)	53-64	1989
-------------------------	----------------------------	----------------------	-------	------

A. MAZZONI

## ASPERGILLOSI BRONCOPOLMONARE ALLERGICA E MICOTOSSICOSI DELL'UOMO

**Riassunto** - A. MAZZONI - Aspergillosi broncopolmonare allergica e micotossicosi dell'uomo.

Possono trovare collocazione in questa sede in quanto causate non dalla virulenza dei funghi (micosi vere), ma da molecole da essi provenienti ed agenti a distanza. L'ABPA presenta sintomatologia asmatica e patogenesi complessa. Fondamentale l'interazione di antigeni fungini (da commensalismo bronchiale) ed anticorpi precipitanti nel tessuto polmonare.

Le micotossicosi, ad espressione clinica diversa, sono provocate dalla ingestione (o inalazione) di tossine (aflatossine ed altre) accumulanti in substrati, soprattutto alimentari, parassitati da alcune specie di muffe produttrici. Anche un'azione cancerogena deve essere considerata.

L'inserimento delle micotossicosi nel programma di questo Convegno, dedicato agli avvelenamenti da funghi, non crea problemi. Trattasi infatti di veri e propri avvelenamenti, acuti o cronici, provocati non già dall'ingestione di funghi velenosi, bensì da tossine che numerose specie di muffe sono in grado di produrre e di accumulare, sino a concentrazioni patogene, in substrati, che esse possono parassitare: derrate alimentari, cibi, mangimi ed altri.

Dal punto di vista chimico queste tossine (*micotossine*) appartengono a gruppi diversi. Il più importante è quello delle *aflatossine*, prodotte da alcune specie di *Aspergillus*. In particolare *A. flavus*, dal quale le aflatossine derivano il nome, ma anche *A. parasiticus* e, meno di frequente, altri (*A. fumigatus*, *versicolor*, *sido-wii*, *terreus*).

Segue il gruppo delle *ocratossine*, prodotte soprattutto da muffe dei generi

*Aspergillus* e *Penicillium*, in particolare *P. viridicatum*. Tuttavia la tossina fu ottenuta la prima volta da *A. ochraceum*, da cui il nome.

Altro gruppo importante è quello dei *tricoteceni*, al quale appartengono la tossina T2, la satratossina ed altre. I tricoteceni sono prodotti soprattutto da specie di *Fusarium* e *Stachybotrys*. Particolare importanza hanno *F. sporotrichioides* e *S. atra* (atratossina). Prendono il nome dal genere *Trichothecium*, alcune specie del quale ne sono pure produttrici.

Anche le formule di struttura della rubratossina B di *Penicillium rubrum* e di altri Penicilli e quella del penitrem C, micotossina tremorgenica di *Penicillium crostosum* sono note.

La stessa micotossina può essere prodotta da specie fungine diverse, come ad esempio la patulina da specie diverse di *Penicillium*, *Aspergillus* e *Paecilomyces*, così come un'unica specie può produrre più di una micotossina. *Penicillium roquefortii* ad esempio è in grado di sintetizzare la tossina PR, la roquefortina e l'isofumigaclavina (1, 2).

Nell'ambito dello stesso genere e, talora, di una singola specie possono coesistere, rispettivamente, specie e stipiti produttori e non produttori di micotossine. Così, ad esempio, fra gli *Aspergilli*, *A. oryzae* non produce mai tossine, per cui può essere usato senza pericolo nella preparazione di starters fermentativi (*koyi*) utilizzati per la produzione di salsa di soia e saké.

Le micotossine sono composti generalmente liposolubili e di basso peso molecolare. È interessante notare che sono privi di potere antigene. Le micotossine sono tutte *metaboliti secondari*. Appartengono cioè a quella categoria di composti che numerose specie di microrganismi, miceti in particolare, producono soltanto in una peculiare fase del loro sviluppo (*fase stazionaria* o *idiofase*) in cui le sostanze nutritive, invece che in metaboliti essenziali per il trofismo (*fase trofica*), sono convertite in prodotti, ben diversi da specie a specie, il cui significato biologico è ancora in gran parte sconosciuto. Vi rientrano comunque gli antibiotici ed altre sostanze utilizzate a scopi tassonomici.

Di solito la fase stazionaria è caratterizzata da un arresto dell'aumento di biomassa. Nel micelio di alcune muffe ben sviluppate, soprattutto se cresciute su terreno solido, possono coesistere tuttavia, secondo alcuni, parti in fase stazionaria ed altre in fase trofica, ciò che potrebbe accadere anche in natura (*fase saprofitica*). Si spiegherebbe così perché la produzione di micotossine inizi di solito soltanto dopo un evidente «ammuffimento» dei substrati, con possibilità di fase stazionaria «parziale».

È importante tenere presente che alcuni fungicidi (acido propionico, acido formico) o conservanti (acido sorbico), utilizzati per evitare o almeno controllare la crescita delle muffe sui substrati naturali e nei cibi, possono viceversa stimolare, se usati a concentrazioni non appropriate, la produzione di micotossine da parte dei ceppi solo parzialmente inibiti (2).

In genere lo sviluppo delle muffe e la produzione di tossina sono favorite dai climi caldo-umidi. Alcune specie tossigeniche, come *Fusarium* spp. e *Stachybotrys* spp. ad es., possono tuttavia pienamente svilupparsi anche in clima freddi.

Per quanto possano anche avere bersagli multipli, è caratteristico delle micotossine un rapporto preferenziale o fisso con un determinato organo bersaglio: il fegato per le aflatossine, il rene per le ocratossine e così via. Le ragioni di questo tropismo non sono state ancora completamente chiarite. Per quanto riguarda l'accumulo di tossine nel fegato può essere chiamata in causa la sua nota funzione disintossicante, che spiega il perché della fisiologica concentrazione in questo organo di molte sostanze estranee.

Accanto a quella tossica molte micotossine possiedono un'azione mutagena (cancerogena, teratogena), che è stata sperimentalmente documentata.

L'aflatossina B1, nella sua forma attiva (aflatossina 2-3 epossido) è considerata una delle più attive sostanze cancerogene conosciute.

Il meccanismo di azione delle micotossine è solo parzialmente noto. Si sa che l'azione tossica è legata per alcune alla molecola immodificata, per altre alla molecola modificata ed «attivata». Per molte l'azione tossica è la risultante di un equilibrio che si instaura fra due processi contrapposti, di disintossicazione e di attivazione. Il meccanismo di inattivazione meglio conosciuto è quello della aflatossina B1 per coniugazione con il glutatione.

Nelle aflatossine l'attività tossica sarebbe legata al doppio anello furanico periferico ed in particolare al doppio legame esterno di esso, che consentirebbe di legare un radicale epossidico intensamente reattivo (molecola attivata). Per mezzo del radicale epossidico le aflatossine sarebbero in grado di formare legami covalenti con radicali aminici del DNA e delle proteine nascenti. Ne deriverebbero gravi alterazioni della sintesi delle proteine con degranulazione del reticolo granulare endoplasmico e turbe irreversibili della replicazione del DNA e della sua trascrizione.

Una interazione chimica sistematica starebbe alla base dell'effetto tossico; legami meno diffusi, compatibili con la persistenza almeno parziale della replicazione cellulare, consentirebbero l'azione mutagena e cancerogena.

Il gruppo epossidico è presente anche nella molecola dei tricoteceni.

A differenza delle aflatossine che, per esprimere l'azione tossica, debbono essere attivate in sede epatica, i tricoteceni possiedono il gruppo attivo epossidico già nella molecola «naturale», per cui possono esplicare direttamente la loro azione, al di fuori del fegato, sugli organi bersaglio: il tubo gastro-enterico ed il midollo osseo (3).

Per il preciso dosaggio delle micotossine nei materiali sono in genere usati metodi cromatografici. Per la loro semplice dimostrazione, nei substrati e nei terreni di coltura delle muffe produttrici, possono essere utilizzati metodi più semplici, come quelli ad es. che sfruttano la fluorescenza all'ultravioletto di

alcune aflatossine. Dal colore di essa, anzi, le aflatossine B e G derivano il nome (B = bleu; G = green).

Dal punto di vista epidemiologico alcuni punti sono accertati.

1) Almeno 150 specie di muffe, ma verosimilmente molte altre ancora, possono essere produttrici di micotossine.

2) Queste specie possono parassitare substrati organici di vario tipo, molti dei quali in rapporto diretto o indiretto con l'alimentazione umana. Anche le carni di animali alimentati con mangimi contaminati (intossicazione cronica) possono contenere micotossine.

Particolare importanza per l'epidemiologia umana avrebbero i derivati delle arachidi (farina, olio) ed i cereali (frumento, segale, orzo, riso).

3) Nei substrati parassitati possono essere raggiunte concentrazioni patogeniche di micotossine.

4) Concentrazioni efficaci di tossine o di spore tossiche possono essere presenti anche nella polvere proveniente da alcuni di questi substrati. Di conseguenza anche l'intossicazione aerogena sarebbe possibile, con conseguenti implicazioni anche di ordine professionale (malattie del lavoro).

Le certezze si ridimensionano quando si passi a considerare il possibile nesso fra micotossine e patologia umana.

In base ai dati noti circa l'azione tossica e l'esistenza delle condizioni epidemiologiche indispensabili, ai quali si è fatto riferimento, all'evidenza di una patologia animale e alla conoscenza, possiamo dire millenaria, dell'ergotismo, oltre che a numerosi dati, clinici ed epidemiologici, di patologia umana, che risultano molto suggestivi per ammettere l'esistenza di molte altre e diverse micotossicosi umane, si è cercato da più parti di definire un quadro nosografico complessivo delle micotossicosi accertate o possibili.

Una classificazione particolarmente ampia ed articolata è stata proposta da AUSTWICK (4). Essa fa riferimento esclusivamente alle micotossicosi che si esprimono con meccanismo istolesivo, con esclusione quindi degli aspetti cancerogeni. In base ad essa le micotossicosi sono distinte in neurotossicosi, tossicosi del fegato, gastrointestinali e del midollo osseo, del polmone, degli organi genitali interni, delle ossa, nefrotossicosi.

#### NEUROTOSSICOSI

In questo gruppo rientra, innanzi tutto, l'ergotismo. Attualmente questa intossicazione digestiva, conseguente all'ingestione di cibo confezionato con farina di segale contaminata da sclerozi di *Claviceps purpurea* (segale cornuta), si manifesta prevalentemente con la sindrome gangrenosa da vasocostrizione arteriosa

periferica. In passato (XVII-XIII secolo) ha prevalso la forma classica convulsiva con atassia, tremori, convulsioni, stimolazione uterina ed aborto.

Anche la cosiddetta malattia di Reye, rara encefalopatia acuta con degenerazione grassa del fegato e turbe gastrointestinali, tipica della gioventù e già considerata di eziologia virale (inizia spesso con sintomatologia respiratoria similinfluenzale) è oggi considerata da molti come una tipica forma di micotossicosi digestiva. In realtà, in tutti i casi opportunamente studiati è stato possibile documentare la presenza di aflatossine nel fegato (5).

Fra queste micotossicosi andrebbero comprese anche la malattia «tremorigena» che, dalla regione nigeriana in cui è endemica fra i bambini, è detta «malattia di Ilesha», ed alcune forme di beri-beri cardiaco, con tachicardia, aritmia ed insufficienza cardiaca finale, che sarebbero correlate con alcune specie di *Penicillium*.

#### EPATOTOSSICOSI

Sono in genere provocate da aflatossine che vengono attivate nel fegato. Le forme acute sono rare. Epidemie di epatite acuta sono state tuttavia osservate in paesi sottosviluppati (India, Uganda etc) in seguito ad ingestione di cibi preparati con graminacee ammuffite. Casi sporadici, anche mortali, sono stati descritti anche in Cecoslovacchia, in bambini, con reperto di aflatossine nel fegato e nei residui di cibo non consumato (6).

Fra le micotossicosi croniche andrebbe classificato il kwashiorkor, grave sindrome distrofica che, nei paesi tropicali, può colpire i bambini di età compresa fra 1 e 1/2 e 3 anni di vita, al momento dello svezzamento che, in quei paesi, avviene abitualmente fra i 18 e i 24 mesi, con brusco passaggio dalla dieta latte alla comune alimentazione dell'adulto, costituita quasi esclusivamente da farina di cereali diversi e da olio di arachidi. In questa affezione il fegato, assieme al pancreas, risultano gli organi più gravemente compromessi (degenerazione grassa). La malattia è stata a lungo messa in rapporto con carenze alimentari, in particolare di proteine e vitamine (vitamina A e vitamine del complesso B). Tuttavia il riscontro di significative concentrazioni di aflatossine nei liquidi organici e nel fegato di bambini ammalati valorizza l'ipotesi di un importante ruolo eziologico di queste tossine (7, 8).

#### MICOTOSSICOSI GASTRO-INTESTINALI E DEL TESSUTO EMOPOIETICO

Per quanto l'avvelenamento avvenga di solito per via digestiva, il coinvolgimento del tratto gastro-enterico nelle micotossicosi è sorprendentemente abba-

stanza raro. Fa in qualche modo eccezione proprio questo gruppo di micotossicosi in cui lesioni ulcerative acute delle mucose digestive sono possibili e, soprattutto, sono frequenti le emorragie digestive, come conseguenza dell'alterazione metabolica provocata dalle tossine a livello del midollo osseo.

Le muffe coinvolte appartengono ai generi *Fusarium* e *Stachybotrys*, il più delle volte alle specie *F. sporotrichioides*, *F. poe* e *S. atra*.

Queste muffe sono in grado di produrre micotossine anche a basse temperature (sino a -7°C), per cui esiste la possibilità delle micotossicosi correlate anche in regioni a clima freddo.

Una sindrome a carattere epidemico, caratterizzata da agranulocitosi acuta mortale con turbe gastro-enteriche ed emorragie, attribuita a ingestione di satratossina (stachibotriotossicosi), è stata descritta in Ucraina negli anni 1943-1947. In quel tragico periodo la popolazione era stata costretta a cibarsi di grano che, non essendo stato mietuto, aveva trascorso tutto l'inverno sotto la neve nei campi ed era stato riposto nei silos solo nella primavera seguente.

Recentemente casi di aleuchia (agranulocitosi) tossica alimentare sono stati descritti anche in Tunisia (9).

Emorragie digestive caratterizzano anche la onyalai, malattia endemica in varie regioni africane. Sarebbe provocata da ingestione di acido tenuazonico, una micotossina prodotta da *Phoma sorghina*, una muffa contaminante del miglio.

#### MICOTOSSICOSI POLMONARI

Nonostante non vi sia ancora una convincente dimostrazione istologica dell'azione lesiva di micotossine sul parenchima polmonare, esistono segnalazioni suggestive per ammettere una possibile associazione fra micotossine e pneumopatie. In questi casi l'intossicazione avverrebbe per via inalatoria.

Sintomi respiratori sono stati osservati di frequente durante la sopra ricordata epidemia di stachibotriotossicosi. Ad inalazione di aflatossina B1 sono state attribuite forme di fibrosi interstiziale polmonare. Erano coinvolti due agricoltori ed un operaio tessile. In tutti tre i casi la presenza di aflatossina B1 è stata dimostrata nel tessuto polmonare mediante saggio radioimmunologico (10).

#### MICOTOSSICOSI GENITALE

Un intenso effetto estrogenico dello zearalenone è stato osservato nel maiale. È discussa la possibilità di effetti analoghi nella specie umana. Ginecomastie in adolescenti maschi e precocità sessuale femminile sono state ascritte ad intos-

sicazione cronica di zearalenone (11, 12). L'intossicazione cronica potrebbe essere anche causa di sterilità nel maschio.

#### MICOTOSSICOSI DELLE OSSA

Ad intossicazione cronica per ingestione di micotossine, prodotte da muffe del genere *Fusarium*, è stata attribuita la malattia osteoporotica, detta malattia di Kashin-Beck, osservata in Unione Sovietica (13).

L'ipotesi tuttavia non ha trovato conferma sperimentale.

#### NEFROTOSSICOSI

Tipicamente lesive del parenchima renale sono le ocratossine, metaboliti secondari di varie specie di *Penicillium* ed *Aspergillus*. Particolarmente attiva è la ocratossina A.

Per l'esistenza di strette analogie cliniche ed istopatologiche con la nefropatia osservata in Danimarca nei maiali ed attribuita alla contaminazione dell'orzo alimentare da parte di *Penicillium viridicatum*, ben noto produttore di ocratossina A, alla stessa tossina è stata attribuita la cosiddetta nefropatia dei Balkani. Si tratta di una nefropatia umana, presente in aree circoscritte soprattutto in Bulgaria, Jugoslavia e Romania, caratterizzata da fibrosi cronica atrofica dei reni e decorso fatalmente progressivo (14).

I riferimenti della letteratura dei quali sinora si è fatto cenno riguardano preferibilmente forme acute. Secondo alcuni tuttavia questa prevalenza sarebbe soltanto apparente. In realtà sarebbero le forme di intossicazione cronica quelle di gran lunga più frequenti. Il loro carattere clinicamente più sfumato ne renderebbe peraltro meno facile l'attribuzione eziologica, per cui la fascia di patologia sommersa, per quanto riguarda le micotossicosi croniche, risulterebbe particolarmente ampia.

Nell'ambito delle intossicazioni croniche trovano spazio anche gli effetti cancerogeni.

#### Micotossine ed azione mutagena

Indagini epidemiologiche hanno dimostrato l'esistenza di rapporti statisticamente significativi fra livelli di ingestione di aflatossine e cancro primitivo del fegato in paesi sottosviluppati (15).

L'esistenza di un'associazione patogenetica importante fra kwashiorkor,

aflatossine e cancro del fegato in queste regioni è stata prospettata da ENWONWU (16). Già in età infantile vi sarebbe concentrazione epatica di aflatossine, causata dall'alimentazione pesantemente contaminata e favorita dalla riduzione dell'attività ossidasica microsomiale, che è caratteristica della malnutrizione proteica. Ritorni temporanei ad una alimentazione proteica meno carente costituirebbero uno stimolo sufficiente per ravvivare la sintesi del DNA e favorire la rigenerazione delle cellule epatiche, anche per il ripristino del sistema ossidasico microsomiale. In questa situazione di intensa stimolazione replicativa delle cellule, la presenza in molte di esse di aflatossina, legata con legame covalente alla doppia catena dell'acido desossiribonucleico (DNA), ne provocherebbe la trasformazione maligna.

Il ripetuto ripristino di diete accettabili dopo periodi di severa carenza proteica costituirebbe infine il fattore scatenante della replicazione sistemica delle cellule trasformate.

Anche la possibilità di un rapporto fra aflatossine e cancro del polmone, mediato per via respiratoria, è stata presa in considerazione e suffragata, ad esempio, dal reperto di tossina nel tessuto polmonare in due casi cecoslovacchi (6). In precedenza nello stesso Paese era stata riferita ad inalazione di spore tossiche di muffe contaminanti l'ambiente l'alta incidenza di carcinomi polmonari osservata fra i minatori di una miniera di uranio (17). Abbastanza convincente anche la segnalazione di una piccola «epidemia» di adenomatosi polmonare, affezione neoplastica piuttosto rara, osservata in alcuni colleghi di lavoro che in un ristretto periodo di tempo avevano manipolato farina di arachidi contaminata da *Aspergillus flavus*. Nell'ultimo di questi venuto a morte fu possibile documentare la presenza di aflatossina nel polmone (18).

È stata suggerita infine la possibilità di associazione fra aflatossine e adenocarcinoma del retto, con specifico riferimento al caso di due ricercatori in cui la malattia ha avuto inizio dopo che avevano a lungo lavorato assieme alla purificazione di aflatossine ottenute da ceppi di *Aspergillus*. Quale via di intossicazione è stata sospettata quella inalatoria (19).

Nel complesso, quindi, molte sono le ipotesi e le osservazioni suggestive, poche le certezze. Due considerazioni in qualche modo contrastanti mi sembra emergano dallo stato attuale delle conoscenze. Da una parte suscita qualche perplessità il fatto che, ad ormai quasi trentanni dalla ripresa di interesse per le micotossicosi umane, i risultati della ricerca mirata risultino ancora, nel loro insieme, piuttosto deludenti. Dall'altra si deve però riconoscere che le indicazioni probative, di ordine sia clinico sia epidemiologico, si fanno sempre più numerose ed importanti.

Anche se gran parte delle conclusioni rimangono tuttora ampiamente congetturali, l'esistenza di questa patologia sembra indiscutibile. Perciò vanno lodati gli sforzi che vengono attualmente compiuti per farle superare la fase, ormai

troppo prolungata, di «patologia emergente». D'altra parte deve essere evitato qualsiasi allarmismo che, allo stato attuale, appare del tutto ingiustificato.

Meno scontato appare l'inserimento nel programma dell'altra affezione da funghi che ho avuto incarico di trattare: l'aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA). Questa malattia è abitualmente compresa fra le «micosi» (malattie da infezione fungina) e trova spazio nei testi di micologia medica. In realtà le sue caratteristiche patogenetiche molto peculiari la isolano come un *unicum* di problematica collocazione tassonomica. L'opportunità di parlarne in questa sede è certamente opinabile. Personalmente ritengo che l'inserimento possa essere giustificato per il fatto che, in questa malattia, le lesioni del polmone, che la individuano dal punto di vista anatomo-clinico, sono provocate non già, come nelle micosi vere, dalla *virulenza* dei funghi, cioè da una loro intrinseca capacità di sopravvivere e di moltiplicarsi all'interno dei tessuti, bensì da *sostanze diffusibili* da essi prodotte. Tali sostanze, provviste di potere antigene, esplicano a distanza sul tessuto polmonare, sia pure con meccanismo *immunitario*, un'azione lesiva che, con accettabile approssimazione, potremmo definire «tossica» in senso lato.

Come nell'asma allergica estrinseca in cui, come è noto, spore fungine possono fungere, allo stesso modo di tante altre sostanze, da fattori di sensibilizzazione allergica e, successivamente, da fattori scatenanti l'accesso asmatico, così anche nella ABPA la sintomatologia appare dominata dalle crisi di asma acuta. Tuttavia la sua patogenesi risulta assai più complessa rispetto ad un «semplice» meccanismo allergico, per un prevalente coinvolgimento, accanto ad anticorpi della classe IgE (reagine), di anticorpi della classe IgG (immunoprecipitine).

Il fine meccanismo patogenetico della sindrome non è ancora completamente chiarito. Considerazioni relative ai principali aspetti clinici, evolutivi e terapeutici di essa hanno portato ad ipotizzare una particolare sequenza patogenetica, che in realtà non trova riscontro in alcun'altra affezione. La sequenza si articolerebbe nei seguenti tempi:

- 1) Commensalismo bronchiale (bronchioli terminali e respiratori) da parte dei miceti responsabili (*Aspergillus fumigatus*).
- 2) Diffusione di sostanze antigeni solubili, derivanti dai talli fungini, nel parenchima polmonare circostante.
- 3) Risposta immunitaria dell'organismo con produzione di anticorpi specifici (precipitine).
- 4) Interazione fra antigeni ed anticorpi a livello del tessuto polmonare con conseguente formazione di precipitati locali (immunocomplessi).  
Tale interazione sarebbe episodica e ripetuta nel tempo.
- 5) Reazione infiammatoria acuta del tessuto attorno ai precipitati. Tale infiammazione costituirebbe la base patologica dei cosiddetti «infiltrati polmonari

fugaci», di osservazione radiologica, che rappresentano uno dei caratteri distintivi della sindrome.

6) Comparsa più tardiva di alterazioni bronchiali persistenti e caratteristiche («bronchiectasie prossimali») come conseguenza dell'evoluzione fibrosclerotica delle lesioni infiammatorie del tessuto polmonare, della tosse e del coinvolgimento infiammatorio delle stesse pareti bronchiali.

7) Contemporaneo coinvolgimento delle immunoglobuline E (IgE) o reagini, considerate responsabili principali degli episodi asmatici acuti.

Come logico corollario di questa complessa impostazione patogenetica sono stati individuati da ROSENBERG ed altri (20) i criteri diagnostici fondamentali ai quali fare riferimento. Essi sono riassunti nella tabella seguente.

#### CRITERI PER LA DIAGNOSI DI ABPA

##### PRIMARI

Broncospasmo episodico/Asma  
Eosinofilia ematica periferica  
Cutireattività immediata agli antigeni aspergillari (*A. fumigatus*)  
Anticorpi sierici precipitanti gli antigeni aspergillari  
IgE sieriche elevate  
Storia di infiltrati radiologici polmonari («infiltrati fugaci»)  
Bronchiectasie prossimali

##### SECONDARI

Presenza di *A. fumigatus* nell'escreato  
Tappi di muco bruno nello stesso  
Cutireattività ritardata agli antigeni aspergillari

N.B. La presenza di *tutti i sette caratteri principali* è indispensabile per formulare la diagnosi.

Le caratteristiche patogenetiche della sindrome giustificano il ricorso ai cortisonici come terapia di elezione. Alla loro azione deprimente sulle difese immunitarie può essere tuttavia attribuita la non eccezionale comparsa di complicanze aspergillosiche (micosi «vera»), di tipo invasivo e seminvasivo, per virulenza degli aspergilli commensali, che, solo a causa di quell'azione deprimente, acquisiscono la capacità di infiltrare il tessuto polmonare viciniore (aspergillosi opportunistica). Ciò può accadere soprattutto dopo trattamenti cortisonici prolungati e ad alte dosi. In questi casi sembra prudente un trattamento profilattico con antibiotici antifungini somministrati per via generale.

#### BIBLIOGRAFIA

1. HEATHCOTE J.G., Introduction and review of the development of research activity into mycotoxins. Chem. Industr. N° 15: 530-532, 1984.
2. MOSS M.O., Conditions and factors influencing mycotoxin formation in the field and during the storage of food. Chem. Industr. N° 15: 533-536, 1984.
3. NEAL G.E., Involvement of mycotoxins in acute and chronic animal disease. Metabolic aspects. Chem. Industr. N° 15: 542-546, 1984.
4. AUSTWICK P.K.C., Human mycotoxicosis. Past, present and future. Chem. Industr. N° 15: 547-551, 1984.
5. STORA C., DVORACKOVA I., AYRAND N., Aflatoxin and Reye's syndrome. J. Med. 14: 47-54, 1983.
6. JESENSKA Z., Problems of aflatoxins, aflatoxicoses and aflatoxin-producing strains in the conditions of central Europe. Atti Conv. Naz. S.I.M. sul genere «Aspergillus», Bologna 12-13 Marzo 1982, Rotula Publishing House Ed., Brescia, pp. 25-37.
7. COULTER J.B.S., HENDRICKSE R.G., LAMPLUGH S.M., MACFARLANE S.B.J., MOODY J.B., OMER M.I.A., SULIMAN G.J., WILLIAMS T.E., Aflatoxins and kwashiorkor: clinical studies in Sudanese children. Trans. Royal Soc. trop. Med. Hyg. 80: 945-951, 1986.
8. APEAGYEI F., LAMPLUGH S.M., HENDRICKSE R.G., AFFRAM K., LUKAS S., Aflatoxins in the livers of children with kwashiorkor in Ghana. Trop. geograph. Med. 38: 273-276, 1986.
9. HADIDANE R., ROGER-REGNAULT C., BOUATTOR H., ELLOUZE F., BACHA H., CREPPY E.E., DIRHEIMER G., «Correlation between alimentary mycotoxin contamination and specific diseases. Hum. Toxicol. 4: 491-501, 1985.
10. DVORACKOVA I., PICOVA V. Pulmonary interstitial fibrosis with evidence of aflatoxin B1 in lung tissue. J. Toxicol. Environ. Health 18: 153-157, 1986.
11. SCAGLIONI S., DI PIETRO C., BIGATELLO A., CHIUMELLO G. Lancet i: 551-552, 1978. Cit. da AUSTWICK (4).
12. SCHOENTAL R. Lancet i: 537, 1983. Cit. da AUSTWICK (4)
13. NESTEROV A.I. Arthr. Rheumat. 7: 29-40, 1964. Cit. da AUSTWICK (4).
14. AUSTWICK P.K.C., Balkan nephropathy. Practitioner 225: 1031-1038, 1981.
15. HSIEH D.P.H., The role of aflatoxin in human cancer. A collection of invited papers, Sixth Intern. IUPAC Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins, Pretoria, Republic of South Africa, July 1985. Steyn P.S. & Vieggar R. Ed.
16. ENWONWU C.O., The role of dietary aflatoxin in the genesis of hepatocellular cancer in developing countries. Lancet ii: 956-958, 1984.

17. KUSAK V., JELINEK S., SULA J., Possible role of *Aspergillus flavus* in the pathogenesis of Scheeberg and Jackymov disease. *Neoplasma* 17: 441-449, 1970.
18. DVORACKOVA I., Aflatoxin inhalation and alveolar cell carcinoma. *B. med. J. I.* 691, 1976.
19. EMANUEL D.A., WENZEL F.J., LAWTON B.R., Pulmonary mycotoxicosis. *Chest* 67: 293-297, 1975.
20. ROSEMBERG M., PATTERSON R., MINTZER R., COOPER B.J., ROBERTS M., HARRIS K.E., Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann. int. Med.* 86: 405-414, 1977.

---

Indirizzo dell'autore:

A. Mazzoni: Cattedra di Microbiologia e Igiene,  
Istituto di Microbiologia, Policlinico S. Orsola, Università di Bologna - Bologna