



### Una donna di 56 anni con BPCO e noduli polmonari multipli\*

*Ammar Sakkour, MD; Tisha Wang, MD; Donald Tashkin, MD*

*(CHEST Edizione Italiana 2008; 1:64-67)*

Una donna di 56 anni con BPCO è stata inviata presso il reparto di malattie respiratorie per la valutazione di noduli polmonari multipli. Un mese prima una radiografia toracica di routine aveva rivelato un nodulo nel lobo sinistro superiore (Figura 1). Al ricovero, la donna nega tosse, febbre, dispnea, dimagrimento, sudore notturno o algie toraciche. Rive-la invece una lunga storia di dispnea da sforzo, rima-sta immodificata negli ultimi tempi. Tre anni prima era stata posta diagnosi di BPCO basandosi sui test di funzionalità polmonare e su una TC polmonare che mostrava enfisema di grado moderato-severo. In quella occasione non venivano evidenziati noduli pol-monari. La donna non riferisce altra patologia degna di nota e riferisce trattamento con fluticasone, bude-sonide nasale (Rhinocort; AstraZeneca; Wilmington, DE) e terapia sostitutiva ormonale. La paziente era stata fumatrice abituale (30 pacchetti/anno) ed aveva smesso 8 anni prima. Riportava inoltre fumo abituale di marijuana da 10 anni che continuava fino al mo-mento del ricovero. Recentemente si era sottoposta ad un Pap-test e ad una mammografia, risultate ne-gative. Negava infine esposizione professionale, viag-gi recenti o fattori rischio per HIV. L'anamnesi sem-brava anche negativa per eventuali sintomi di colla-genopatie.

In seguito ai risultati della radiografia del torace, è stata effettuata una ulteriore TC del polmone (Figu-  
ra 2). La paziente è poi stata sottoposta a biopsia TC-



FIGURA 1. La radiografia mostra il nodulo nel lobo superiore.

guidata del nodulo nel lobo superiore sinistro. Tale biopsia evidenziava la presenza di tessuto necrotico senza segni di neoplasia o infezione. La biopsia TC-guidata ripetuta dopo una settimana non risultava

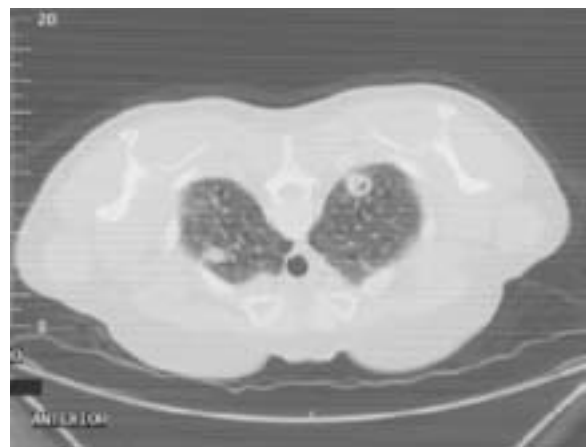


FIGURA 2. La TC mostra i noduli bilaterali nel lobo superiore, con il più grande di 1,8 cm nel segmento apicale posteriore del lobo superiore sinistro con cavitazione.

\*Dalla Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA.

Gli autori hanno riportato all'ACCP l'assenza di conflitto di interesse con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi sono discussi in questo articolo.

Manoscritto ricevuto il 27 giugno 2007; revisione accettata il 16 luglio 2007.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians ([www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml](http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml)).

Corrispondenza: Tisha Wang MD, UCLA Pulmonary and Critical Care, Box 951690, 37-131 CHS, Los Angeles, CA 90095-1690; e-mail: [tiwang@mednet.ucla.edu](mailto:tiwang@mednet.ucla.edu)

*(CHEST 2008; 133:566-569)*

ancora una volta diagnostica e rivelava ancora una volta tessuto fibrotico. Successivamente, la paziente è stata seguita presso il reparto di malattie respiratorie ed è stata effettuata una broncocopia con BAL.

#### *Dati di laboratorio*

Gli esami ematochimici erano nella norma ed i globuli bianchi erano  $7,1 \times 10^3 / \mu\text{L}$ . La sierologia per coccidiomicosi e criptococco, così come gli antigeni urinari per istoplasma, sono risultati negativi. Anche il test per l'HIV era negativo. I risultati del BAL erano negativi per una potenziale eziologia infettiva, con il solo riscontro di *Candida albicans* che comunque non era clinicamente rilevante.

#### *Andamento clinico*

Poiché i risultati dei vari test non sono stati diagnostici, la paziente è stata ricoverata in ospedale per essere sottoposta a biopsia dei noduli durante toracoscopia video-assistita. Il nodulo nel lobo superiore di destra era grossolanamente cavitario ed è stata effettuata una resezione toracoscopica sub-segmentale del segmento apicale superiore.

#### *Qual è la diagnosi?*

*Che cosa ha predisposto la paziente a questa condizione?*

*Diagnosi: Aspergilloso polmonare invasiva*

*Risposta: il fumo continuo di marijuana*

#### DISCUSSIONE

La marijuana rappresenta la droga più comunemente usata negli Stati Uniti. Quasi il 45% degli adolescenti la prova prima di completare le scuole superiori. È stato dimostrato che la marijuana può favorire l'insorgenza di diversi sintomi respiratori quali tosse cronica, produzione di sputo, broncospasmo e bronchiti ricorrenti. Questi sintomi implicano un maggior consumo di risorse sanitarie tra i fumatori abituali, che, rispetto ai non fumatori, necessitano più visite per disturbi respiratori e non. Il fumo di marijuana è stato associato a casi di pneumotorace, pneumomediastino e bolle nelle regioni apicali oltre che allo sviluppo di infezioni opportunistiche nei pazienti con HIV ed in altri stati di immunodepressione. Il meccanismo attraverso il quale la marijuana predispone a infezioni polmonari non è stato del tutto chiarito ma si pensa che sia correlato all'azione sulla clearance muco-ciliare e sulla funzione dei macrofagi alveolari. L'aumento del rischio di infezioni polmonari potrebbe essere legato anche all'inibizione della funzione dei linfociti T-helper e della loro differenziazione in T-helper di tipo 1, che sono importanti per l'immunità cellulare ad opera del  $\Delta^9$ -tetraidrocannabinolo, il principale principio attivo della marijuana.

Un altro motivo per cui il fumo di marijuana può rappresentare un rischio per l'aspergilloso polmonare invasiva in particolare è che, come è stato visto, questi microrganismi possono proliferare nei campioni di marijuana. In uno studio Olandese, Verweij e coll. hanno riportato la contaminazione con muffe di 7 su 7 campioni di marijuana. Tre dei sette campioni erano contaminati con aspergillo. Chusid e coll. hanno dimostrato che su 10 campioni di marijuana confiscati dal "Drug Enforcement Agency of the Department of Justice in Washington DC" due erano contaminati con *Aspergillus fumigatus* mentre in tutti si osservava la crescita di funghi saprofitici. Kagen e coll. sono stati in grado di dimostrare precipitine sieriche ad almeno un antigene di aspergillo in 13 su 23 fumatori di marijuana, rispetto a 1 su 10 non fumatori. Studi sull'inalazione di funghi in questi fumatori di marijuana hanno dimostrato il passaggio di *A. fumigatus* dalle sigarette di marijuana, che siano accese o meno, alle vie aeree.

Diversi case report hanno documentato l'associazione tra aspergilloso invasiva e fumo di marijuana nell'ambito di patologie quali malattie granulomatose croniche, leucemia acuta, trapianto di midollo, trapianto renale, chemioterapia per microcitoma e in pazienti con deficit dell'enzima ossidasi dei polimor-

fonucleati. È stato riportato anche un caso di aspergilloso broncopolmonare allergica in seguito al fumo di marijuana contaminata da muffa. Nella maggior parte dei casi, il fungo identificato nel paziente era lo stesso di quello identificato nella marijuana.

Nell'ambito delle infezioni da HIV, l'uso di marijuana è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di infezioni opportunistiche. L'aspergilloso polmonare è una complicanza tardiva dell'AIDS. In una serie di 13 pazienti con HIV ed aspergilloso, 4 su 6 pazienti fumavano marijuana regolarmente, mentre non erano disponibili dati per i rimanenti 7 pazienti.

Da quello che sappiamo, questo è il primo caso documentato di aspergilloso polmonare associata all'uso di marijuana in paziente senza deficit immunitario. È stato riportato il caso di un fumatore di marijuana e tabacco di 23 anni che presentava granuloma necrotizzante con evidenza della presenza di specie fungine, ma non è stato identificato un fungo preciso. Nel nostro caso, l'aspergilloso polmonare invasiva è stata diagnosticata basandoci sui risultati della biopsia effettuata con toracosopia video-assistita che mostrava granulomi caseosi e granulomatosi pleurica, con l'evidenza di specie di Aspergillo e vasi trombizzati al centro dei noduli.

Nella nostra epoca, in cui si fa un uso massivo di farmaci immunosoppressori ed una terapia per il cancro sempre più aggressiva, l'aspergilloso polmonare continuerà a rappresentare un problema significativo. L'associazione di marijuana e di aspergilloso polmonare invasiva è importante, considerando l'ampio uso che si fa di marijuana. Inoltre, i pazienti che più comunemente fumano marijuana sono quelli che potenzialmente sono più suscettibili a infezioni fungine fatali. Sembra inoltre che la marijuana di per sé possa inibire i meccanismi di difesa polmonari in modo da determinare un'infezione seria da parte di un microorganismo che può essere inalato attraverso il fumo, come evidenziato da questo caso di aspergilloso polmonare in una paziente senza evidenza clinica di deficit immunitario. È possibile che l'Aspergillo potesse derivare dalla marijuana che la paziente fumava; tuttavia, non abbiamo saggiato un campione di quella marijuana per identificare il fungo.

La nostra paziente è stata inizialmente trattata con amfotericina B in ospedale, ma il trattamento è stato poco tollerato per la comparsa di nausea e insufficienza renale. Poiché all'epoca il voriconazolo non era disponibile, la paziente è stata trattata per tre mesi con itraconazolo. Una radiografia di controllo eseguita dopo tre mesi evidenziava la riduzione delle opacità nodulari. La paziente si è ripresa senza conseguenze e senza sintomi respiratori residui. Sfortunatamente continua a fumare marijuana.

#### PERLE CLINICHE

1. *Il fumo regolare di marijuana può favorire l'insorgenza di tosse cronica, produzione di sputo, broncospasmo e bronchiti ricorrenti e aumentare la necessità di ricorrere a visite mediche per cause polmonari e non.*

2. *La marijuana è spesso contaminata con Aspergillo o altre muffe.*

3. *L'aspergillosi polmonare invasiva è stata associata al fumo di marijuana in diversi stati di deficit immunitario.*

4. *Durante l'anamnesi è importante documentare l'uso di marijuana sia nei pazienti immunocompromessi che presentano infezioni polmonari severe sia nei rari casi di pazienti con aspergillosi polmonare invasiva che non sono immunocompromessi.*

#### LETTURE SUGGERITE

Chusid MJ, Gelford JA, Nutter C, et al. Letter: pulmonary aspergillosis, inhalation of contaminated marijuana smoke, chronic granulomatous disease. *Ann Intern Med* 1975; 82: 682-683

Cunnington D, Teichtahl H, Hunt JM, et al. Necrotizing pulmonary granulomata in a marijuana smoker. *Chest* 2000; 117: 1511-1515

Denning DW, Follansbee SE, Scolaro M, et al. Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324:654-662

Kagen SL, Kurup VP, Sohnle PG, et al. Marijuana smoking and fungal sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71:389-393

Llamas R, Hart DR, Schneider NS. Allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with smoking moldy marijuana. *Chest* 1978; 73:871-872

Roth MD, Baldwin GC, Tashkin DP. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on human immune function and host defense. *Chem Phys Lipids* 2002; 121:229-239

Szyper-Kravitz M, Lang R, Manor Y, et al. Early invasive pulmonary aspergillosis in a leukemia patient linked to aspergillus contaminated marijuana smoking. *Leuk Lymphoma* 2001; 42:1433-1437

Tashkin DP. Airway effects of marijuana, cocaine, and other inhaled illicit agents. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7:43-61

Verweij PE, Kerremans JJ, Voss A, et al. Fungal contamination of tobacco and marijuana. *JAMA* 2000; 284:2875

Wolff AJ, O'Donnell AE. Pulmonary effects of illicit drug use. *Clin Chest Med* 2004; 25:203-216