

Cea mai frecventă formă clinică de aspergiloză invazivă cauzată de *A. fumigatus* este aspergiloza pulmonară, unde, în mediul cald și umed al alveolelor pulmonare favorabil acestei ciuperci termofile, conidiile inspirate trec în hife, fie extracelular, fie în endosomii pneumocitelor de tip II. Prin penetrarea ulterioară a mucoasei și a endoteliului vascular se activează cascada coagulării, care conduce la efecte tisulare locale de tromboză și infarctare (1,2).

Genul *Aspergillus*

Aspergiloza constituie o boală infecțioasă provocată de ciuperci cu răspândire ubicuitară din genul *Aspergillus*, clasa *Ascomycetes*, găsindu-se în atmosferă, sol, apă, praf de la demolări de construcții vechi, plante, alimente și materii organice vegetale sau animale în putrefacție. Pentru om sunt patogene cel mult 20 de specii dintre cele aproape 900 cunoscute.

Agentul patogen cel mai frecvent întâlnit la om în aspergiloza invazivă este specia *A. fumigatus* (80-90%), secundată de *A. flavus* (5-10%) și rareori de *A. niger* (1-5%), *A. terreus* (1%) sau *A. nidulans* (3,4). De subliniat de asemenea că *A. fumigatus* este de regulă vectorul aspergilozei la indivizii imunocompetenți (4).

Ciupercile din genul *Aspergillus* au o structură tubular-filamentoasă cu diametrul de 2-4 μm, hifele fiind separate. Celulele hife se pot diferenția în conidii, care asigură pătrunderea în organismul uman prin inhalare și sunt capabile de supraviețuire în medii ostile, iar uneori pot da naștere în micelii la structuri celulare similare blastosporilor și levurilor (1,3).

Fiind un microorganism saprofit aerob, implicat în reciclarea carbonului și azotului, dezvoltarea speciei *A. fumigatus* este în mod firesc favorizată de mediile bogate în oxigen și de substraturile nutritive bogate în hidrați de carbon din alimente uzuale, precum cartofii și pâinea.

Patogeneza

Infectarea are loc de regulă pe cale respiratorie, prin inhalarea sporilor acestei ciuperci larg răspândite în mediul înconjurător, practic câteva sute zilnic, dar nu afectează persoanele sănătoase, cu sistem imunitar eficient, și nici nu se poate transmite de la un individ la altul sau între om și animale. *A.*

fumigatus prezintă micelii ramificate și se transmite în aer prin conidiospori verzi-cenușii, cu dimensiunea de 2-3 μm, care supraviețuiesc mai multe luni deoarece rezistă la deshidratare, căldură sau tratamente chimice. Fiind un microorganism termofil, ciuperca poate crește la temperaturi până la 50°C, dar sporii rezistă chiar și la 70°C (2).

Creșterea ciupercii pe anumite materiale de construcție duce la elaborarea unor micotoxine, în special a gliotoxinei, care are efect citotoxic și genotoxic (5). Un alt efect patogen al gliotoxinei constă în perturbarea răspunsului inflamator grație supresiei factorului nuclear kB (6).

Mecanismul de acțiune imunosupresiv al gliotoxinei se bazează în primul rând pe inhibarea sintezei de superoxizi și a migrării polimorfonuclearelor neutrofile (7), dar simultan este indusă și apoptoza macrofagelor (8). Sinteza gliotoxinei este controlată de factorii de transcripție LaeA și GliZ. LaeA este, de asemenea, implicat în producerea de metaboliți secundari și reglarea altor toxine care împiedică virulența ciupercii *A. fumigatus* (9).

În formele profunde de aspergiloză, invazia tisulară a ciupercii este precedată de elaborarea masivă de elastaze (10), precum metaloproteazele (11), serin (12) și aspartic proteinaza (13). În multiplicarea ciupercii și exprimarea virulenței, un rol important pentru *A. fumigatus* îl are captarea fierului și azotului din mediul tisular (14).

Privarea metabolismului gazdei de fier, care joacă rolul de cofactor enzimatic, poate avea loc fie prin trecerea ionului feric în ion feros (15), fie prin siderofori, acest din urmă mecanism fiind necesar în expresia virulenței (16). *A. fumigatus* poate fi întâlnit pe diverse substraturi ce conțin azot, dar numai mediile bogate în acest element chimic contribuie la creșterea virulenței sale (17).

De reținut că *A. fumigatus* poate acționa și anti-mitotic prin elaborarea unei serii de alcaloizi indolici care stau la baza producerii unei medicații anticanceroase, precum spirotriptostatina B (18).

Posibila inducere a aspergilozei sinusurilor maxilare prin tratamente endodontice

În zona aparatului dento-maxilar, aspergiloza afectează de regulă cavitățile sinusale, unde sistemul imunitar acționează mai greu și ciuperca se multiplică mai ușor (19). De remarcat că, în cel puțin 10% dintre sinuzitele cronice, întâlnim o infecție cu

Aspergillus, de regulă sub forma aspergilomului (3). Ori de câte ori ne confruntăm cu o sinuzită maxilară refractară la tratament sau recidivantă, cu secreții purulente, este bine să ne gândim la o posibilă aspergiloză, examenul radiologic fiind de mare utilitate (4).

O altă cale de acces sinusal al ciupercii este oferită de manopere terapeutice incorect conduse care creează o cale de comunicare oro-antrală, cum ar fi extracția dentară, mai frevent, dar chiar și căile false radiculare din tratamentele de canal (lărgiri, dezobturări, lăcașuri pentru pivoți) când ajung să perforoze și mucoperiostul alveolar (4).

Aparent la indivizii sănătoși, principala cauză aspergilozei sinusurilor maxilare ar fi obturația de canal care penetrează prin materialele sale (ciment de sigilare, con de gutapercă sau argint) în cavitatea sinusală în urma depășirii apexului rădăcinii dintelui tratat endodontic (20,21). Amalgamul de argint este de asemenea incriminat (21,22).

Ciuperci filamentoase au fost izolate și în canalele radiculare infectate (18,23), fiind considerate, alături de alte microorganisme reziduale, drept responsabile de eșecul tratamentelor endodontice (23). Un studiu microbiologic a demonstrat prezența ciupercilor filamentoase la 28,3% dintre pacienții cu gangrenă pulpară. De remarcat că, în acest lot de studiu de 60 cazuri, genul *Aspergillus* (*A. ustus*, *A. granulosis*, *A. niger*, *A. sydowii*) a atins chiar 41% din numărul total de ciuperci filamentoase izolate (23).

Se pare că aspergiloza sinusurilor maxilare cauzată de obturațiile de canal cu depășire este favorizată de prezența zincului în cimenturile de sigilare, unul dintre metalele grele care constituie factori de creștere pentru ciupercile din genul *Aspergillus* (3,18,24-26). Mai rar în același context etiologic ar fi incriminați și sigilanții cu formaldehidă (20), deși este greu de delimitat rolul acesteia, întrucât în compoziția sigilanților respectivi de regulă intră și oxidul de zinc. Totuși, formaldehida poate acționa

și de sine stătător prin necroza indusă în țesuturile periapicale în caz de depășire (25).

Reacția inflamatorie de corp străin declanșată de pătrunderea materialelor de obturație de canal în sinusul maxilar poate crea un mediu favorizant colonizării ciupercilor, iar zincul, pe lângă intervenția în metabolismul acestora, facilitează depunerea fosfaților de calciu și crearea unui situs de depunere a sporilor de *Aspergillus* prin paralizia mucociliară și întreținerea hiperemiei mucoasei sinusale (21,27).

Totuși, alte studii au demonstrat proprietățile antifungice față de *Aspergillus* ale multor cimenturi de sigilare precum AH26, Sealapex, pasta Grossman, inclusiv a cimentului clasic oxid de zinc-eugenol. Pe de altă parte, trebuie reținut că efectul fungicid și fungistatic al eugenolului din diversele cimenturi de sigilare se reduce în timp o dată cu instalarea prizei sigilantului (3,15,22,28). În acest context, pare atractivă și ipoteza posibilității pătrunderii în cavitatea sinusală a unui ciment de sigilare cu oxid de zinc deja contaminat cu spori de *Aspergillus* din mediul înconjurător ca vector în declanșarea aspergilozei sinusurilor maxilare (3,22).

Dată fiind patologia sinusală care se poate declanșa de la dinții ai căror apexuri se află la foarte mică distanță în contact anatomic cu podeaua sinusului maxilar, fie prin evoluția parodontitelor apicale cronice, fie prin extruzia cimenturilor de sigilare pe bază de oxid de zinc în obturațiile de canal cu depășire, se recomandă îndepărtarea chirurgicală imediată a excesului de material endodontic extrudat în sinus pentru evitarea unei aspergiloze sinusale întreținute de zincul ce servește ca factor de creștere ciupercilor genului *Aspergillus*.

Mențiune

Toți autorii au contribuție egală în realizarea acestui articol.

Conflict of interest: none declared

Financial support: none declared

BIBLIOGRAFIE

1. Ben-Ami R., Lewis R.E., Kontoyiannis D.P. Enemy of the (immunosuppressed) state: an update on the pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* infection. *Br J Haematol* 2010; 150(4):406-417.
2. Mohindra S., Mehta R., Bal A. ABPA concomitantly occurring with invasive sinus aspergillosis: a short report on two

patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 66(Suppl 1):S329-S333.

3. Khongkhunthian P., Reichart P.A. Aspergillosis of the maxillary sinus as a complication of overfilling root canal material into the sinus: report of two cases. *J Endod* 2001; 27(7):476-478.

4. **Peral-Cagigal B., Redondo-Gonzalez L.M., Verrier-Hernandez A.** Invasive maxillary sinus aspergillosis: a case report successfully treated with voriconazole and surgical debridement. *J Clin Exp Dent* 2014; 6(4):e448-451.
5. **Nieminen S.M., Kärki R., Auriola S., Toivola M., Laatsch H., Laatikainen R., Hyvärinen A., Von Wright A.** Isolation and identification of *Aspergillus fumigatus* mycotoxins on growth medium and some building materials. *Appl Environmental Microbiol* 2002; 68(10):4871-4875.
6. **Gardiner D.M., Waring P., Howlett B.J.** The epipolythiodioxopiperazine (ETP) class of fungal toxins: distribution, mode of action, functions and biosynthesis. *Microbiology* 2005; 151(Pt4):1021-1032.
7. **Spikes S., Xu R., Nguyen C.K., Chamilos G., Kontoyiannis D.P., Jacobson R.H. et al.** Gliotoxin production in *Aspergillus fumigatus* contributes to host-specific differences in virulence. *J Infect Dis* 2008; 197(3):479-486.
8. **Kamei K., Watanabe A.** *Aspergillus* mycotoxins and their effect on the host. *Med Mycol* 2005; 43(Suppl 1):S95-99.
9. **Perrin R.M., Fedorova N.D., Bok J.W., Cramer R.A., Wortman J.R., Kim H.S. et al.** Transcriptional regulation of chemical diversity in *Aspergillus fumigatus* by LaeA. *PLoS Pathog* 2007; 3(4):e50.
10. **Kothary M.H., Chase T., Macmillan J.D.** Correlation of elastase production by some strains of *Aspergillus fumigatus* with ability to cause pulmonary invasive aspergillosis in mice. *Infect Immun* 1984;43 (1):320-325.
11. **Markaryan A., Morozova I., Yu H., Kolattukudy P.E.** Purification and characterization of an elastinolytic metalloprotease from *Aspergillus fumigatus* and immunoelectron microscopic evidence of secretion of this enzyme by the fungus invading the murine lung. *Infect Immun* 1994; 62(6):2149-2157.
12. **Reichard U., Büttner S., Eiffert H., Staib F., Rüchel R.** Purification and characterisation of an extracellular serine proteinase from *Aspergillus fumigatus* and its detection in tissue. *J Med Microbiol* 1990; 33(4):243-251.
13. **Lee J.D., Kolattukudy P.E.** Molecular cloning of the cDNA and gene for an elastinolytic aspartic proteinase from *Aspergillus fumigatus* and evidence of its secretion by the fungus during invasion of the host lung. *Infect Immun* 1995; 63(10):3796-3803.
14. **Dagenais T.R., Keller N.P.** Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in invasive aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22(3):447-465.
15. **Haas H.** Molecular genetics of fungal siderophore biosynthesis and uptake: the role of siderophores in iron uptake and storage. *Appl Microbiol Biotechnol* 2003; 62(4):316-330.
16. **Schrettl M., Bignell E., Kragl C., Joechl C., Rogers T., Arst H.N. et al.** Siderophore biosynthesis but not reductive iron assimilation is essential for *Aspergillus fumigatus* virulence. *J Exp Med* 2004; 200(9):1213-1219.
17. **Panepinto J.C., Oliver B.G., Amlung T.W., Askew D.S., Rhodes J.C.** Expression of the *Aspergillus fumigatus* rheb homologue, rhbA, is induced by nitrogen starvation. *Fungal Genet Biol* 2002; 36(3):207-214.
18. **Cui C.B.** Spirotryprostatin B, a novel mammalian cell cycle inhibitor produced by *Aspergillus fumigatus*. *J Antibiot* 1996; 49(8):832-835.
19. **Agarwal M.K., Shukla P.K.** Aspergillosis of the maxillary sinus. *IJO & HNS* 1998; 50(1):43-45.
20. **Giardino L., Pontieri F., Savoldi E., Tallarigo F.** *Aspergillus mycetoma* of the maxillary sinus secondary to overfilling of a root canal. *J Endod* 2006; 32(7):692-694.
21. **Urs A.B., Singh H., Nunia K., Mohanty S., Gupta S.** Post endodontic aspergillosis in an immunocompetent individual. *J Clin Exp Dent* 2015;784):e535-539.
22. **Machida M., Asai K., Sano M., Tanaka T., Kumagai T. et al.** Genome sequencing and analysis of *Aspergillus oryzae*. *Nature* 2005;438(7071):1157-1661.
23. **Gomes C., Fidel S., Fidel R., de Moura Sarquis M.I.** Isolation and taxonomy of filamentous fungi in endodontic infections. *J Endod* 2010;36(4):626-629.
24. **Abad A., Fernández-Molina J.V., Bikandi J., Ramírez A., Margareto J., Sendino J., Hernando F.L., Pontón J., Garaizar J., Rementeria A.** What makes *Aspergillus fumigatus* a successful pathogen? Genes and molecules involved in invasive aspergillosis. *Rev Iberoameric Micolog* 2010;27(4):155-182.
25. **Guivarc'h M., Ordioni U., Catherine J.H., Campana F., Camps J., Bukiet F.** Implications of endodontic-related sinus aspergillosis in a patient treated by infliximab: a case report. *J Endod* 2015; 41(1):125-129.
26. **Tanasiewicz M., Bubilek-Bogacz A., Twardawa H., Skucha-Nowak M., Szklarski T.** Foreign body of endodontic origin in the maxillary sinus. *J Dent Sci* 2017; 12:296-300.
27. **Nierman W.C., Pain A., Anderson M.J., Wortman J.R., Kim H.S. et al.** Genomic sequence of the pathogenic and allergenic filamentous fungus *Aspergillus fumigatus*. *Nature* 2006; 438(7071):1151-1156.
28. **Schrettl M., Bignell E., Kragl C., Sabiha Y., Loss O., Eisendle M. et al.** Distinct roles for intra- and extracellular siderophores during *Aspergillus fumigatus* infection. *PLoS Pathog* 2007; 3(9):1195-1207.