

Invazívna aspergilóza u pacientov s pokročilou cirhózou pečene

MUDr. Kristína Giertlová¹, MUDr. Hedviga Mrázová¹, MUDr. Daša Mesárošová, PhD.²,
MUDr. Štefan Laššán, PhD.³, MUDr. Marta Hájková, CSc., MPH³, MUDr. Pavol Janega, PhD.¹

¹Ústav patologickej anatómie LF UK a UNB, Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou, Bratislava

²II. interná klinika LF UK a UNB, Bratislava

³Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky SZU a UNB, Bratislava

Úvod: Invazívna aspergilóza (IA) patrí medzi najčastejšie invazívne mykotické infekcie a predstavuje vážny problém v skupine imunokompromitovaných pacientov. V posledných rokoch sa však zvyšuje počet hlásení infekcií aj u neneutropenických pacientov, a to hlavne v súvislosti s pľúcny alebo pečennými ochoreniami.

Metodika: Demonštrujeme dva prípady pacientov s cirhózou pečene v štádiu Child-Pough C, ktorí počas hospitalizácie vykazovali zvyšujúce sa zápalové parametre s neutrofilou. Zobrazovacie techniky odhalili v oblasti pľúc zápalové infiltráty s dutinovými léziami. Napriek širokospektrálnej antibiotickej terapii došlo u oboch pacientov k postupujúcej kvantitatívnej poruche vedomia a následnému exitu. Vykonaná pitva pri oboch prípadoch odhalila abscedujúcu bronchopneumóniu s disemináciou do centrálnej nervovej sústavy a v jednom prípade rozsiahlu disemináciu aj do iných orgánov. Vzorky z patologicky zmenených tkanív boli vyšetrené mikroskopicky základným histologickým farbením hematoxylín-eozínom, špeciálnym farbením PAS (periodic-acid-Shiff) a impregnačnou striebriacou metodikou (metenamínovým striebrom). **Výsledok:** V histologickom obraze vyšetovaných vzoriek sa v cievcach a okolitom tkanive zobrazili vláknité septované štruktúry s vetvením pod ostrým uhlom. Dané štruktúry vykazovali PAS pozitivitu, farbili sa striebriacimi technikami a pri farbení hematoxylín-eozínom vykazovali výraznú bazofiliu, čím korelovali s morfológiou aspergilózy.

Záver: IA býva u pacientov s chorobami pečene často poddiagnostikovaná s vysokou následnou mortalitou, keďže nejde o typickú rizikovú skupinu pacientov pre toto ochorenie. Postihnutí sú hlavne pacienti v pokročilom štádiu cirhózy alebo s akútnym pečenným zlyhaním. Klinické príznaky sú často nevýrazné a nešpecifické, kultivačné vyšetrenia poskytnú len limitované informácie. Zaradenie IA do diferenciálnej diagnostiky komplikácií pacientov s chronickými chorobami pečene môže dopomôcť k jej včasnejšej diagnóze a adekvátnej liečbe.

Kľúčové slová: invazívna aspergilóza, diseminovaná aspergilóza, oportúnna infekcia, aspergilóza centrálneho nervového systému, cirhóza pečene

Invasive aspergillosis in patients with advanced cirrhosis of the liver

Introduction: As the most common invasive mycotic infection, invasive aspergillosis (IA) represents a serious problem for immunocompromised patients. However, recently, there has been an increase in number of registered infections also in non-neutropenic patients. Within this group mainly the ones with pulmonary or liver disease are affected.

Methods: We illustrate two cases of patients with liver cirrhosis Child-Pough class C, who showed increase in inflammatory markers and neutrophilia. Imaging examination of lungs displayed inflammatory infiltrates with cavitations. Despite of broad-spectrum antibiotic therapy both patients showed progressing quantitative loss of consciousness resulting in exitus. Autopsy examination uncovered in both cases absceding bronchopneumonia with dissemination to central nervous system and in one case extensive dissemination also to other organs. Tissue samples from dissected organs were examined histologically using principal stain Hematoxylin and Eosin (H&E), special stain Periodic acid-Shiff (PAS) and silver impregnation staining techniques using methenamin silver.

Results: Histologic examination uncovered regularly septate tubular structures with dichotomous branching at acute levels. These structures showed PAS positivity, were visualized by silver impregnation techniques and in H&E staining showed marked basophily, which correlated with the diagnosis of aspergillosis.

Conclusion: Invasive aspergillosis is often underdiagnosed with high consequent mortality in patients with liver diseases, since they do not belong in the typical risk group of this infection. Within this group it mainly affects patients with advanced liver cirrhosis or acute liver failure. Clinical symptoms are often obscure and non-specific and microbial culture provides only limited information. We suggest that invasive aspergillosis should be considered in differential diagnosis of complications in patients with chronic liver diseases.

Key words: invasive aspergillosis, disseminated aspergillosis, opportunistic infection, aspergillosis of central nervous system, cirrhosis of the liver

Úvod

Aspergilóza je jedna z najčastejších invazívnych mykotických infekcií u pacientov a vykazuje celkovo stúpajúcu incidenciu (1, 2). Rizikovou skupinu tvoria hlavne imunokompromitovaní pacienti. Tí predstavujú vzhľadom na vzrastajúci počet transplantácií kostnej drene a iných orgánov, zavádzanie intenzifikovaných chemoterapeutických a imunosupresívnych režimov a HIV pandémie stále významnejšiu skupinu v populácii (3, 4). Invazívna aspergilóza sa vyskytuje hlavne u neutropenických pacientov, zvyšuje sa však aj počet hlásení u neneutropenických pacientov. Patria sem hlavne pacienti s pľúcnyimi chorobami, ale aj pacienti s chorobami pečene (3, 5, 6). Úmrtnosť na invazívnu aspergilózu dosahuje v priemere 46 – 63 % a je najvyššia u pacientov po transplantácii kostnej drene a u HIV pozitívnych pacientov (1, 3, 5).

Aspergilové konídie sa vzhľadom na ich častú prítomnosť v ovzduší dostávajú do tela predovšetkým inhaláciou. Následne dochádza u imunokompromitovaných pacientov pre oslabenú obrannú funkciu ich slizníc ku kolonizácii pľúc a rastu hýf. Rastúce hýfy, ktoré uniknú obranným mechanizmom hostiteľa, dokážu penetrovať cez endotelálnu výstelku do cievného riečiska, odkiaľ sa ich fragmenty krvnou cestou dostávajú do vzdialených orgánov. Angioinvázia vedie k trombotizácii a ischemizácii postihnutých orgánov, pričom rozpadajúce sa nekrotické tkanivo je vhodným prostredím na mykotický rast (7, 8).

Diseminovaná aspergilóza vrátane aspergilózy centrálnej nervovej sústavy (CNS) sa vyvinie u menej ako 10 % postihnutých pacientov. Úmrtnosť v tejto skupine je však veľmi vysoká a v prípade postihnutia CNS sa blíži k 100 %. Cerebrálna aspergilóza najčastejšie postihuje frontálny lalok a cerebelopontínny uhol a iba zriedka je jedinou lokalizáciou diseminácie (1, 3, 9, 10).

V tomto článku prezentujeme prípady dvoch pacientov s cirhózou pečene, u ktorých bola pitvou dokázaná invazívna aspergilóza s infiltráciou CNS.

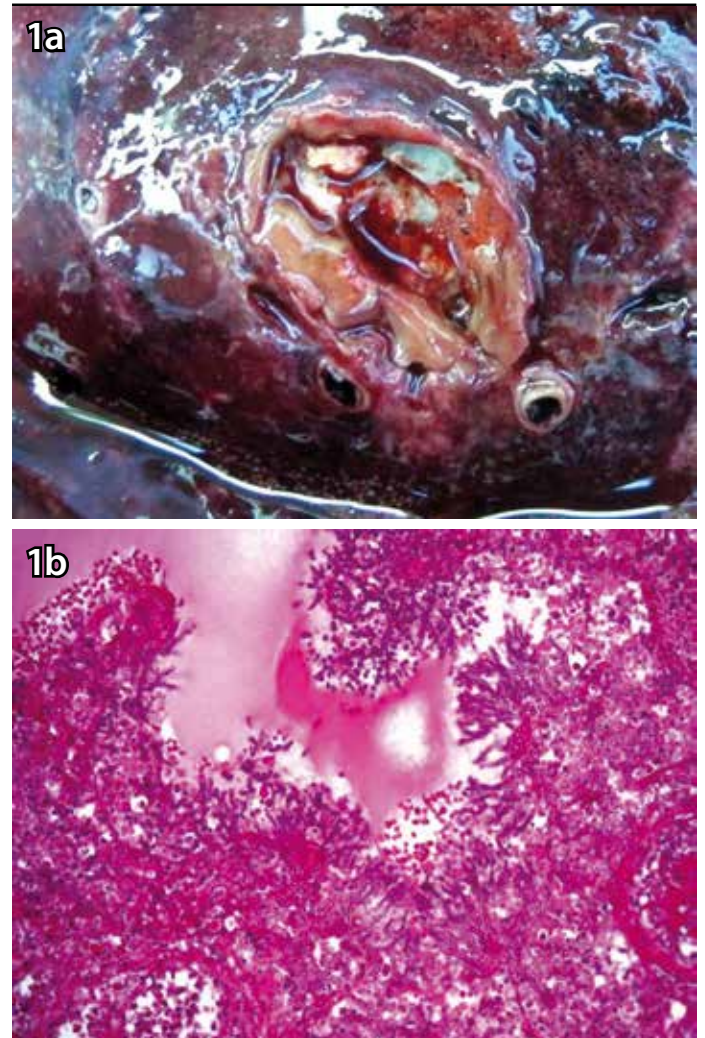
Opis prípadu

Prípad 1

58-ročný pacient s anamnézou cirhózy pečene etyltoxickej genézy Child-Pough C, s ezofageálnymi varixmi, chronickou pankreatitídou a diabetom druhého typu bol prijatý na internú kliniku pre niekoľko dní trvajúce celkové zhoršenie stavu, suchý kašeľ, apatiu, spavosť, dezorientáciu, zmätenosť a odmietanie perorálneho príjmu. Tri týždne pred aktuálnou hospitalizáciou bol prepustený z interného oddelenia inej kliniky, na ktorú bol prijatý pre dekompenzovanú cirhózu pečene s iktrom a na ktorej mu bola pred prepustením začatá perorálna kortikoterapia.

Pri vyšetrení bol pacient ikterický, mal mierne zvýšenú teplotu (37,7 °C), vykazoval spomalené psychomotorické tempo, bol somnolentný, pri postoji a chôdzi boli prítomné titubácie. Fyzikálne vyšetrenie pľúc odhalilo obojstranne inspiračné chrôpky. Akcia srdca bola pravidelná, na EKG bola prítomná ascendentná depresia ST segmentu vo zvodoch V4 – V6 a negatívna vlna T vo zvodoch III, V1 a V3. V laboratórnom obraze dominovali elevované hepatálne ukazovatele s hyperbilirubinémiou a zvýšenou hodnotou amoniaku na 83 μmol/l, bol prítomný hypokoagulačný stav,

Obrázok 1. Aspergilóza pľúc tvoriaca makroskopicky dutiny obsahujúce malé množstvo žltosivého materiálu (a), s charakteristickým mikroskopickým obrazom septovaných vláknitých štruktúr, infiltrujúcich tkanivo pľúc, HE, 200-krát (b)



trombocytopenia ťažkého stupňa a známky dehydratácie. Taktiež boli elevované zápalové parametre s hodnotou CRP 62 mg/l a neutrofiliiou.

Röntgenologické vyšetrenie pľúc odhalilo obojstranné nehomogénne zatienenie v dolnom pľúcnom poli, na ľavej strane s dutinovou léziou veľkosti 25 x 20 mm. Tento nález bol klinicky uzavretý ako suspektná zápalová infiltrácia. Pacientovi bola podávaná kombinovaná parenterálna antibiotická terapia a komplexná liečba vaskulárnej a metabolickej dekompenzácie cirhózy pečene. Počas hospitalizácie dochádzalo k postupnej progresii poruchy vedomia, ktorá bola vzhľadom na základné ochorenie pripisovaná hepatálnej encefalopatii, po trojdňovej hospitalizácii pacient exitoval.

Pri pitve boli prítomné viaceré nálezy zhodné s klinickými diagnózami. Makroskopické a histologické vyšetrenie odhalilo aktívnu mikronodulárnu cirhózu pečene s ascitom v objeme 500 ml, ezofageálnymi varixmi a chronickou fibrotizujúcou pankreatitídou a hypertenznú chorobu s hypertenzným srdcom a arteriolosklerotickou nefrosklerózou.

Najvýraznejší nález bol pozorovaný na hrudnom komplexe. Pľúca boli obojstranne výrazne zväčšené, vľavo dosahovali hmotnosť 750 g a vpravo 950 g. Na pleure sa nachádzali tmavočervené petechie. Vo

všetkých lalokoch pľúc boli prítomné splývajúce ložiská konsolidácie sivoružovej farby, ktorých rezná plocha bola suchá a zrnitá. V oblastiach patologicky zmeneného tkaniva sa nachádzali viaceré cystické dutiny priemeru 4 mm – 2 cm, ohraničené bledohnedou membránou hrúbky 1 – 2 mm. Tieto dutiny boli opticky prázdne, prípadne obsahovali malé množstvo žltosivého materiálu. (obrázok 1a). Mikroskopické vyšetrenie patologicky zmenených ložísk odhalilo abscedujúcu bronchopneumóniu s prítomnými početnými vláknitými štruktúrami, ktoré vyplňali alveoly a tapetovali steny makroskopicky prítomných cystických útvarov. Vlákňité štruktúry boli septované a vetvili sa pod ostrým uhlom, vykazovali PAS pozitivitu, farbili sa striebriacimi technikami a pri farbení hematoxylínom a eozínom vykazovali výraznú bazofíliu, čím korelovali s morfológiou aspergilózy (obrázok 1b).

Pri disekcii ostatných vnútorných orgánov sme pozorovali viaceré podobné guľovité, pomerne ostro ohraničené ložiská ružovočervenej farby v štítnej žľaze, v kôre obličiek obojstranne a v tele žalúdka s exulceráciou sliznice. Početné ložiská boli prítomné aj v myokarde ľavej komory srdca. Histologicky boli všetky ložiská tvorené nekroticky zmeneným tkanivom prestúpeným leukocytovým infiltrátom s prítomnými vláknitými vetviacimi sa štruktúrami vo vnútri ciev s ich masívnym prestupom do nekrotického tkaniva. Najdôležitejší nález bol prítomný na reze mozgu. Početné, neoostro ohraničené guľovité ložiská ružovočervenej farby priemeru 5 mm – 1,5 cm sa nachádzali v bielej hmote frontálneho, parietálneho a okcipitálneho laloka a v oblasti ponsu. Ložiská priemeru 2 cm sa nachádzali v okolí zadného rohu bočnej komory, v prednej časti corpus callosum a v ľavej hemisfére mozočka, zasahujúc do vermis cerebelli. Histologicky bolo tkanivo mozgu v oblasti ložísk edematózne, prestúpené erytrocytmi a granulocytmi a pri farbení striebriacimi technikami sa aj v týchto ložiskách vizualizovali vláknité vetviace sa huby.

Nálezy zistené pri pitve odhalili diseminovanú invazívnu aspergilózu s masívnym postihnutím centrálného nervového systému.

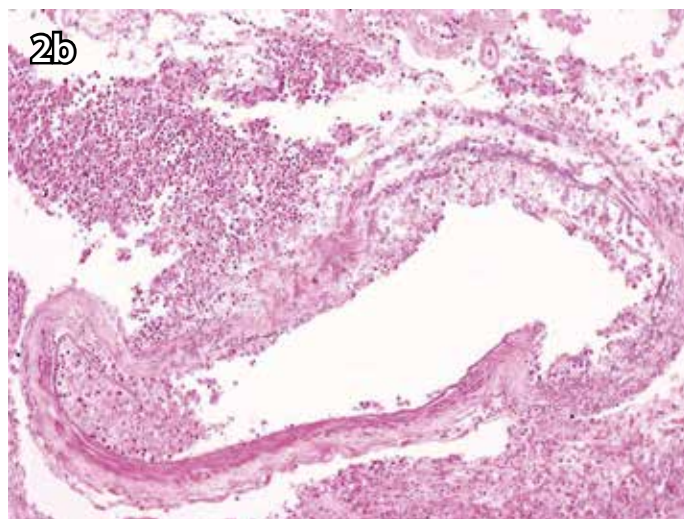
Prípad 2

49-ročná pacientka bola prijatá na špecializované hepatologické pracovisko internej kliniky pre akútnu alkoholovú hepatitídu v teréne cirhózy pečene Child-Pough C. Počas hospitalizácie jej bola nasadená parenterálna kortikoterapia v trvaní troch týždňov.

Pri vyšetrení bola pacientka pri vedomí, ikterická, s prítomným „flapping“ tremorom a ascitom. Dýchanie bolo obojstranne čisté, bazálne oslabené. Pri biochemickom vyšetrení séra dominovali zvýšené hepatálne parametre s hyperbilirubinémiou a hodnotou amoniaku 33,3 $\mu\text{mol/l}$, ktorý počas hospitalizácie stúpol na 80 $\mu\text{mol/l}$. Bol prítomný hypokoagulačný stav, mierna trombocytopenia a stredne ťažká anémia. Počas hospitalizácie sa postupne zvyšovali zápalové markery s hodnotou CRP do 39,34 mg/l a s neutrofiliiou.

Na röntgene pľúc sa zobrazilo splývavé zatienie v ľavom strednom až dolnom pľúcnom poli. Na CT hrudníka bol opísaný bilaterálny fluidotorax s dystelektázami a nepravidelné mapovité alveolovo-intersticiálne zóny vľavo veľkosti do 35 mm a vpravo do 13 mm. V ľavom hornom pľúcnom poli v teréne dystelektatického parenchýmu v kombinácii so zápalovými zmenami bolo prítomné drobné ložisko plynu. Pri bronchoskopii bol

Obrázok 2. Invazívna aspergilóza s postihnutím mozgu, s ostro ohraničeným prekrvácанým ložiskom kašovitej konzistencie (a), zápalový infiltrát prestupujúci tkanivo mozgu, v cievach sa zobrazujú vláknité vetviace sa huby, prestupujúce cez stenu ciev do okolitého tkaniva, HE, 200-krát (b)



v hlavných bronchoch pozorovaný žltý hnis. Pacientke bola vysadená kortikoterapia a začatá intenzívna oxygenoterapia, dychová rehabilitácia a kombinovaná antibiotická terapia.

Pre progresiu pľúcneho nálezu bola pacientka po mesačnej hospitalizácii preložená na jednotku intenzívnej starostlivosti kliniky pneumológie a ftizeológie. Pri prijíme bola pacientka objektívne afebrilná, tachypnoická, somnolentná, spavá, odpovedala adekvátne, avšak nie zrozumiteľne. Dýchanie bolo vľavo v celom rozsahu oslabené až vymiznuté, vpravo boli bazálne početné jemné vrzoty. Hospitalizácia pacientky sa komplikovala vznikom ľavostranného tenzného pneumotoraxu, ktorý bol následne drénovaný aj s 1 500 ml sérosangvinolentného výpotku. Napriek komplexnej liečbe sa stav pacientky zhoršoval, prehlbovala sa kvantitatívna porucha vedomia a po troch dňoch hospitalizácie zomrela.

Pitva odhalila aktívnu mikronodulárnu steatocirhózu pečene a ascites v objeme 1 500 ml. V pleurálnej dutine sa obojstranne nachádzalo 500 ml sangvinolentnej tekutiny. Pľúca boli tuhšej konzistencie so zvýšenou hmotnosťou, ktorá vľavo dosahovala 630 gramov a vpravo až 790 gramov.

V hrote ľavého horného laloka pľúc bolo prítomné neoostro ohraničené sivožlté tuhšie ložisko priemeru 8 cm, ktoré bolo na reze čiastočne skolikované a vyplnené hustou sivožltou tekutinou. Na reze pravého dolného laloka pľúc, siahajúc až po pleuru sa nachádzalo konsolidované ružovosivé ložisko priemeru 6 cm, miestami sa kašovito rozpadávajúce.

Histologicky boli ložiská tvorené nahromadenými polymorfonukleárnymi granulocytmi s rozpadom alveolárnych sept, lemované granulačným tkanivom. Pleura v okolí ložísk vykazovala známky fibrinózne-hnisavej pleuritídy. V ložiskách sa taktiež nachádzali početné PAS pozitívne septované vetviace sa hýfy, ktoré sa farbili striebriacimi technikami a ich obraz súhlasil s morfológiou aspergilózy.

Nečakaný nález odhalila pitva mozgu, kde sa vo frontálnom laloku pravej hemisféry parasagitálne nachádzalo pomerne ostro ohraničené ložisko priemeru 5 cm, na reze žltosivej farby, kašovitej konzistencie (obrázok 2a). Mäkké pleny nad ložiskom boli zhrubnuté a zakalené. Identické ložisko menších rozmerov sa nachádzalo zrkadlovo parasagitálne na ľavej strane. Bočné komory boli po narezaní vyplnené mierne zakaleným mozgovomiechovým mokom. Mikroskopicky boli ložiská tvorené nekrotickým detritom a výrazne prestúpené polymorfonukleárnymi granulocytmi, na periférii bol zvýraznený edém a malé množstvo zrníčkových buniek. Zápalový infiltrát prestupoval aj do mäkkých plien, ktoré boli väzivo zhrubnuté. Impregnáciou striebrom a farbením PAS sa v cievach zobrazili vláknité vetviace sa huby, ktoré prestupovali do okolitého parenchýmu (obrázok 2b).

Tento nález poukázal na invazívnu aspergilózu s disemináciou do centrálného nervového systému v podobe abscesov a ložiskovej meningitídy.

Diskusia

Invazívna aspergilóza sa zaraďuje medzi oportúnne infekcie, ktoré postihujú predovšetkým neutropenických pacientov. Do skupiny nekonvenčných pacientov, ktorí môžu byť postihnutí generalizovanou infekciou, sa zaraďujú aj pacienti s ochoreniami pečene, a to hlavne pacienti s cirhózou pečene v štádiu Child-Pough C a pacienti s akútnym zlyhaním pečene. Keďže nejde o klasickú rizikovú skupinu, typickú pre danú chorobu, je aspergilóza u týchto pacientov často diagnostikovaná až v pokročilých štádiách, keď už terapia nemá takú úspešnosť (6).

U zdravých jedincov sú konídie, ktoré sa dostanú do dýchacích ciest, odstraňované fagocytárnou činnosťou alveolárnych makrofágov. Makrofágy iniciujú zápalovú odpoveď sprostredkovanú neutrofilnými polymorfonukleárnymi granulocytmi. Konídie, ktoré uniknú makrofágom, sa premenia na hýfy a tie sú primárne odstraňované neutrofilmi (7).

Pacienti s cirhózou pečene vykazujú dysfunkciu retikuloendotelialného systému, zníženú mobilizáciu neutrofilov a ich zníženú fagocytárnu funkciu (11). Taktiež sa predpokladá, že hyperamonémia a hyponatriémia, ktoré sú u cirhotických pacientov pomerne časté, znižujú fagocytárnu schopnosť neutrofilov a zvyšujú ich spontánny rozpad (12). Imunodeficienciu cirhotických pacientov ovplyvňujú aj pridružené faktory, ako je malnutícia, súčasné požívanie alkoholu, častejšie podstupovanie invazívnych procedúr a indikácia kortikosteroidovej terapie.

Pacienti s cirhózou vykazujú všeobecne väčšie riziko bežných, ako aj oportúnnych infekcií. Toto riziko sa ešte zvyšuje u hospitalizovaných pacientov, u ktorých môže dosahovať až 34 % oproti 7 % v bežnej po-

pulácii hospitalizovaných pacientov. Infekcie u cirhotických pacientov zodpovedajú za približne 30 % úmrtí v ich skupine (11).

Príznaky invazívnej aspergilózy sú všeobecne nešpecifické, tak isto ako aj biochemické markery zápalu, ako C-reaktívny proteín a prokalcitonín. Na možnosť tejto infekcie upozorní zväčša až negatívna odpoveď na antibiomatickú terapiu (13). Medzi základné metódy, ktoré sa uplatňujú v diagnostike invazívnej aspergilózy na základe revidovaných odporúčaní IDSA (Infectious Diseases Society of America) z roku 2016, patrí simultánne histopatologické a kultivačné vyšetrenie vhodných vzoriek, ktoré je v určitých prípadoch doplnené molekulárnymi vyšetrovacími metódami. Rutinne sa využíva detekcia dvoch mykotických biomarkerov, a to detekcia antigénu galaktomananu zo séra alebo bronchoalveolárnej laváže, prípadne detekcia antigénu (1-3)-beta-D-glukánu. Monitorovanie sérových hodnôt antigénu galaktomananu sa môže tiež využiť na sledovanie pacientovej odpovede na terapiu (13, 14, 15). Dôležitú skupinu v rámci skorej diagnostiky predstavujú zobrazovacie techniky. Odporúča sa CT vyšetrenie pľúc, vždy keď je prítomné klinické podozrenie na invazívnu aspergilózu, bez ohľadu na výsledky röntgenologického vyšetrenia. Použitie kontrastu v rámci CT sa odporúča, len ak sa podozrivé ložiská nachádzajú v blízkosti väčšej cievy. Invazívna aspergilóza sa v pľúcach najčastejšie prezentuje prítomnosťou viacpočetných makronodulov (zatienevia, ktorých priemer je viac ako 1 cm), častá je tiež prítomnosť tzv. „halo“ znaku, keď sa okolo makronodulu zobrazuje kruhové hmlisté zatienevia. Okrem toho môžu byť prítomné mnohé ďalšie nešpecifické zmeny, ako napríklad lézie charakteru infarktu, kavitárne lézie, tzv. „air-crescent“ znak (prítomnosť vzduchu tvaru polmesiacca vo vnútri nodulu), pleurálny výpotok alebo zhuk malých nodulov (14, 16).

Čo sa týka aspergilózy centrálnej nervovej sústavy, môže sa prezentovať akútnym nástupom ložiskového neurologického deficitu, vznikajúceho v dôsledku cievnej alebo rozvíjajúcej sa lézie. Medzi ďalšie časté symptómy patrí zmena vedomia, bolesť hlavy, vracanie, hemiparéza, dysartria, letargia a záchvatové stavy. Na jej diagnostiku sa odporúča MRI vyšetrenie, pri ktorom sa väčšinou aspergilové abscesy javia ako hypointenzné ložiská pri T1 váženom obraze s neprítomným alebo minimálnym zvýraznením postkontrastne, ktoré sa dáva do súvisu s rozsahom okolitého zápalu. Pri T2 váženom obraze sú lézie väčšinou olemované prstencom nízkej intenzity spôsobeným sčasti krvácaním, sčasti prítomnosťou železa, magnézia a mangánu v mykotických ložiskách a hustým usporiadaním hýf na periférii ložísk. Krvácanie sa v ložiskách zobrazuje v asi 25 % prípadov (17, 18).

Záver

Invazívna aspergilóza býva vzhľadom na skutočnosť, že cirhóza nepatrí medzi klasické rizikové faktory jej vzniku, často poddiagnostikovaná. Najčastejšie bývajú postihnutí pacienti v pokročilom štádiu cirhózy pečene alebo pacienti s akútnym pečenečným zlyhaním. Klinické príznaky sú často nevýrazné, kultivačné vyšetrenia poskytnú len limitované informácie a zobrazovacie diagnostické metodiky sú zväčša nešpecifické. Mortalita neliečených pacientov s invazívnou aspergilózou je vysoká. Príčinou smrti býva najčastejšie generalizovaná aspergilóza a postihnutie CNS. Zaradenie cirhotických pacientov medzi rizikové skupiny tejto infekcie môže dopomôcť k jej včasnejšej diagnóze a adekvátnej liečbe, čo môže viesť k zníženiu mortality v dôsledku aspergilových infekcií u týchto pacientov (19, 20).

Literatúra

1. Graf K, Khani S, Ott E, et al. Five-years surveillance of invasive aspergillosis in a university hospital. *BMC Infect Dis.* 2011;11(1).
2. Groll A, Shah P, Mentzel C, et al. Trends in the post mortem epidemiology of invasive fungal infections at a University Hospital. *Journal of Infection.* 1996;33(1):23–32.
3. Lin S, Schranz J, Teutsch S. Aspergillosis Case-Fatality Rate: Systematic Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases.* 2001;32(3):358–366.
4. Maschmeyer G, Haas A, Cornely O. Invasive Aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management of immunocompromised patient. *Drugs.* 2007;67(11):1567–1601.
5. Cornet M, Fleury L, Maslo C, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in France: a six-year multicentric survey in the Greater Paris area. *Journal of Hospital Infection.* 2002;51(4):288–296.
6. 7. Cornillet A, Camus C, Nimubona S, et al. Comparison of Epidemiological, Clinical, and Biological Features of Invasive Aspergillosis in Neutropenic and Nonneutropenic Patients: A 6 Year Survey. *Clinical Infectious Diseases.* 2006;43(5):577–584.
7. Dagenais T, Keller N. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis. *Clinical Microbiology Reviews.* 2009;22(3):447–465.
8. Kamai Y, Lossinsky A, Liu H, et al. Polarized response of endothelial cells to invasion by *Aspergillus fumigatus*. *Cellular Microbiology.* 2009;11(1):170–182.
9. Denning D. Invasive Aspergillosis. *Clinical Infectious Diseases.* 1998;26(4):781–803.
10. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood.* 2005;106(8):2641–2645.
11. Bonnel A, Bunchorntavakul C, Reddy K. Immune Dysfunction and Infections in Patients with Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2011;9(9):727–738.
12. Shawcross D, Wright G, Stadlbauer V, et al. Ammonia impairs neutrophil phagocytic function in liver disease. *Hepatology.* 2008;48(4):1202–1212.
13. Barton R. Laboratory Diagnosis of Invasive Aspergillosis: From Diagnosis to Prediction of Outcome. *Scientifica.* 2013;2013:1–29.

14. Patterson T, Thompson G, Denning D, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):e1–e60.
15. Ambasta A, Carson J, Church D. The use of biomarkers and molecular methods for the earlier diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Med Myco.* 2015;53(6):531–557.
16. Greene R, Schlam H, Oestmann J, et al. Imaging Findings in Acute Invasive Pulmonary Aspergillosis: Clinical Significance of the Halo Sign. *Clinical Infectious Diseases.* 2007;44(3):373–379.
17. Almutairi B, Nguyen T, Jansen G, et al. Invasive Aspergillosis of the Brain: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics.* 2009;29(2):375–379.
18. Marzolf G, Sabou M, Lannes B, et al. Magnetic Resonance Imaging of Cerebral Aspergillosis: Imaging and Pathological Correlations. *PLOS ONE.* 2016;11(4):e0152475.
19. Jeurissen S, Vogelaers D, Sermijn E, et al. Invasive Aspergillosis in Patients with Cirrhosis, a Case Report and Review of the Last 10 Years. *Acta Clinica Belgica.* 2013;68(5):368–375.
20. Falcone M, Masetti A, Russo A, et al. Invasive aspergillosis in patients with liver disease. *Med Mycol.* 2011;49(4):406–413.



MUDr. Kristína Giertlová
Ústav patologickej anatómie LF UK a UNB
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava
k_giertlova@yahoo.com

SIEMENS

Jedno riešenie – viac možností

VERSANT® kPCR systém pre molekulárnu diagnostiku poskytuje väčšiu flexibilitu, zvyšuje výkon a umožňuje konsolidáciu vášho PCR laboratória.

- Systém VERSANT® kPCR poskytuje vášmu laboratóriu možnosť automatizovanej extrakcie nukleových kyselín z rozličných typov biologických materiálov a vďaka širokému portfóliu testov detekciu pôvodcov rôznych infekčných ochorení.
- Okrem HBV DNA, HCV RNA, HIV RNA, CT/GC, CMV DNA, EBV DNA, VZV DNA, HSV ½ DNA, BKV DNA, JCV DNA, adenovírusu DNA, parvovírusu B19 DNA a HHV-6 DNA možno aplikovať na systém súpravy iných výrobcov alebo in-house metódy.
- Pre viac informácií kontaktujte: jana.stefanovicova@siemens.com, Tel.: +421 2 5968 2521
Adresa: Siemens Healthcare s.r.o., Lamačská cesta 3/A, 841 04 Bratislava.