

АЛЕРГИЈСКА БРОНХОПУЛМОНАЛНА АСПЕРГИЛОЗА

Гордана ИВКОВИЋ-КРСТИЋ¹, Јасмина ЉАЉЕВИЋ²,

1. Интернистичко одељење Дома здравља „Стари град”, Београд; 2. Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Алергијска бронхопулмонална аспергилоза је алергијска болест плућа коју одликују имунске реакције на гљивицу *Aspergillus fumigatus* која се налази у дисајном стаблу и доводи до појаве инфилтрата у плућима уз припадајућу централну бронхиектазију. Учесталост алергијске бронхопулмоналне аспергилозе код болесника с хроничном бронхијалном астмом јесте од 1 до 2 посто [1, 2]. Описују се пет стадијума алергијске бронхопулмоналне аспергилозе: акутни, ремисија, егзацербација, зависан од кортикостероидних лекова и фиброзни стадијум. Мерила за дијагностику алергијске бронхопулмоналне аспергилозе деле се на главна мерила и на споредне особености. Главна дијагностичка мерила алергијске бронхопулмоналне аспергилозе су: бронхијална астма, инфилтрати у плућима, периферна еозинофилија (више од 1000 у милиметру кубном), позитиван резултат раног кожног теста с гљивицом *Aspergillus fumigatus*, преципитини на *Aspergillus fumigatus*, повишени ниво имуноглобулина Е (IgE) у серуму и централна бронхиектазија. У споредне дијагностичке особености за алергијску бронхопулмоналну аспергилозу спадају: подаци о браонкастим чепама у испљувку, позитивни резултат културе гљивице *Aspergillus fumigatus* из испљувка и повишене концентрације IgE (и IgG) специфичних антитела на *Aspergillus fumigatus*. Бронхопровокациони тест с алергеном аспергилуса не користи се из више разлога: могућа акутна опструкција дисајних путева, продужена бронхијална хиперреактивност и спорна осетљивост и специфичност теста. Лечење алергијске бронхопулмоналне аспергилозе зависи од изражености и стадијума болести. Пронизон (преднисон) је и надаље главно фармакотерапијско средство за алергијску бронхопулмоналну аспергилозу у акутним епизодама и поновљеним егзацербацијама. Антифунгусни лекови, као кетоконазол (флуконазол), ублажују симптоме астме и смањују дозу кортикостероидних лекова. Не препоручује се примена аспергилуса у имунотерапији алергијске бронхопулмоналне аспергилозе, јер може да изазове васкулитис на бази имунских комплекса који се формирају из антитела антиген-IgG и комплемента.

Кључне речи: алергијска болест плућа, бронхијална астма, фиброза. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Алергијска бронхопулмонална аспергилоза је алергијска болест плућа, а настаје због сензибилизације на гљивицу аспергилус фумигатус, ређе на аспергилус теренс, аспергилус флаvus, аспергилус нидуланс, аспергилус нигер, аспергилус оризеа и аспергилус охрацеус. Ова болест се најчешће јавља у комбинацији с алергијском бронхијалном астмом код око 1–2 посто тих болесника, код 10 посто болесника с цистичном фиброзом плућа, а може да се испољи и као самостално обољење. Учесталост алергијске бронхопулмоналне аспергилозе у односу на општу популацију није позната [1, 2].

Гљивице аспергилуси су термотолерантне на температури од 15 до 53°C. У природи су у облику спора које се налазе у влажном земљишту, саксијама цвећа, трави, шуми, трулом поврћу, измету птица, трулом сену и уопште у спољном ваздуху. Из таквих средина споре инхалацијом доспевају у дисајне путеве, где се нормално не настанују, а ако се ту задрже могу да изазову неку од болести наведених у табели 1.

Као што се види, аспергилуси доводе до болести у од раније постојећим условима, где изазивају сензибилизацију, а код болесника с општом имунолошком дефицијенцијом (сида и малигне болести у завршној фази) испољавају и инвазивна својства.

Епидемиологија алергијске бронхопулмоналне аспергилозе

У нормалним условима, када је реч о здравим особама, споре аспергилуса се после удисања не задржава-

ју у дисајним путевима, већ се одмах елиминишу. То се остварује захваљујући урођеном (неспецифичном) имунитету. При томе се уклањање спора аспергилуса остварује у пет нивоа. Први ниво чине ћелије епитела дисајних путева које представљају физичку баријеру и спречавају продирање већих честица (спора) у дисајне путеве. У оквиру другог нивоа, мукусни покривач обавија споре аспергилуса, па се оне кинетичком дисајних путева и кашљем избацују из плућа. Ако се споре аспергилуса не избаце првим и другим механизмом, ступа у дејство трећи у склопу кога на појаву спора реагују ћелије епитела и луче протеине који поседују директну антимицропску активност. Ту спадају: лизозоми, антилеукопротеаза, бета-детензин-један и лактоферин. На овај начин „умртвљеним” спорама опсонизацију врше сурфактант-А, сурфактант-Д, манозом-везани протеин/лектин, комплемент и секретони имуноглобулин А. У петом нивоу одбране опсонизоване споре фагоцитишу алвеолне макрофагне ћелије, моноците и неутрофилне леукоците. Од брзине овог процеса, тј. убијања спора аспергилуса, зависи да ли ће

ТАБЕЛА 1. Болести респираторног система изазване аспергилусом (Varkez 1998 [2]).

Сапрофит – интракавитарна колонизација аспергилусом, аспергилома.
Сензибилишући агенс – хиперсензитивна пнеумонија, алергијски ринитис, алергијски синуситис.
Алергијска бронхијална астма.
Алергијска бронхопулмонална аспергилоза.
Инвазивни агенс – трахеобронхитис, хронично некротизирајућа аспергилоза, инвазивна плућна аспергилоза, аспергилусни емфизем плућа, аспергилоза орбите.

и код здравих особа настати оштећења епителних ћелија и секундарно ожиљавање (могућа, али ређа појава) на месту деловања токсина (протеаза) и излучених цитокина макрофагних ћелија (интерлеукин-један-бета и алфа-фактор некрозе тумора).

Као што се из изложеног види, и код здравих особа неспецифична одбрана против спора аспергилуса није увек и најцелисходнија. Најбоље је ако се она оствари у оквиру мукусно-транспортног система и деловања антифунгусних протеина, а непотпуна је ако у њој учествују фагоцити (алвеолне макрофагне ћелије, моноцити и неутрофилни леукоцити). Болесници с алергијском бронхопулмоналном аспергилозом у највећем броју су атопичари, а код њих је, *a priori*, смањена неспецифична одбрамбена способност (урођени имунитет). То се односи на све нивое неспецифичне одбране: смањену физичку баријеру ћелија епитела, смањену способност мукусно-транспортног система, мању вредност антифунгусних протеина, слабију опсонизацију и успорену и непотпуну фагоцитозу у склопу које се не убијају све споре аспергилуса. Код ових особа постоји много већа могућност да се при првом и поновљеним контактима не убију све споре аспергилуса и да оне, путем својих егзотоксина, доведу до сензибилизације особе, а касније и до клиничких појава болести алергијске бронхопулмоналне аспергилозе. Ово је први уочио Куруп (1984) који је негирао да је алергијска бронхопулмонална аспергилоза болест средњег животног доба, од 20 до 50 година старости, и изнео доказе да се први симптоми те болести најчешће откривају код деце до 10 година живота, а да је клиничко испољавање алергијске бронхопулмоналне аспергилозе код одраслих особа рецидив те болести [3–5].

За сензибилизацију и касније испољавање клиничких испитивања симптома алергијске бронхопулмоналне аспергилозе одговорни су солубилни и партикулни егзотоксини аспергилуса фумигатуса или неког другог из те врсте гљивица. Солубилни егзоантигени у малим количинама у облику алергена пролазе кроз све слојеве зида дисајних путева и долазе у контакт с макрофагним ћелијама. Ове ћелије у функцији антиген-презентујуће ћелије преносе информације помажућем лимфоциту T нулте класе (Th_0), који врши поларизацију у правцу лимфоцита Th_2 . Ови се затим умножавају и лучењем интерлеукина-четири ($IL-4$), путем лимфоцита B , доводе до образовања специфичних антитела IgE и $IgG4$. То је класичан, први тип анафилактичке преосетљивости с реакцијом и клиничким испољавањем синдрома астме.

Истовремено, лимфоцити Th_2 , путем $IL-5$ актившу и умножавају еозинофилне леукоците који учествују у реакцијама анафилактике.

У процесу сензибилизације особа оболелих од алергијске бронхопулмоналне аспергилозе, осим солубилних антигена учествују и партикулни антигени. То су моћни антигени који у облику протеаза делују у много већим количинама него солубилни антигени. Партикулни антигени протеазе пробијају зид дисајних путева на местима ранијих ожиљака, а затим, као и солубилни алергени, контактирају с антиген-пре-

зентујућим ћелијама. Ове ћелије, као и у ранијем случају, преносе информацију ћелијама Th_0 , које на ову партикулну врсту антигена реагују тако што истовремено актившу лимфоците и Th_1 и Th_2 . Из овог двоструког активисања ојачава се реакција анафилактике и повећава еозинофилија, али се истовремено формира и позни тип преосетљивости, поред имунокомплексног, услед стварања антитела $IgG1/3$ и IgA . Специфична антитела IgG за аспергилус налазе се у ткивима и у крви, док се специфична антитела IgA за аспергилус највећим делом налазе и у ткивима, где се и стварају. Из наведеног тока сензибилизације јасно се види да код болесника с алергијском бронхопулмоналном аспергилозом, осим анафилактичког и имунокомплексног типа преосетљивости, учествује и четврти, позни тип преосетљивости, који је одговоран за појаву гранулома и деструктивно-фиброзне промене паренхиме плућа. У оваквом тумачењу механизма сензибилизације код особе с алергијском бронхопулмоналном аспергилозом јасно је што услед двоструког деловања, солубилног и партикулног антигена аспергилуса на лимфоците Th_2 , поред велике заступљености антитела IgE на аспергилус, постоји и локална еозинофилија и велики број еозинофилних леукоцита у крви. У сензибилизационој средини, као и у свим алергијским реакцијама, поновни контакт с алергенима аспергилуса испољава се клиничким симптомима болести [6, 7].

Клиничка слика болесника с алергијском бронхопулмоналном аспергилозом

Клиничка слика болесника с алергијском бронхопулмоналном аспергилозом може се испољити на више начина. Најбоље је да се већ при првом испољавању болест препозна, адекватно дијагностикује и лечи, уз елиминацију узрочника, што би довело до трајне ремисије болести. Много се чешће дешава да болест после првог испољавања улази у привремену ремисију, после које наступају рецидиви, из којих болесник ретко излази. Најчешће се на основу рецидива, који

ТАБЕЛА 2. Најзначајнији параметри за потврду алергијске бронхопулмоналне аспергилозе према стадијумима [2].

Стадијуми	Први, акутни	Други, ремисија	Трећи, рецидив	Четврти, зависан од кортикостероидних лекова	Пети, фиброза
Клинички знаци	Као астма	0	Као астма	Варира	Фиброза
Инфилтрати	+	0	+	+	+ или ±
Бронхиектазије	+	+	+	+	+
Фиброза	0	0	0	±	+
FEV ₁	Смањен	Нормалан	Смањен	Мали	Веома мали
VC	±	Нормалан	Смањен	Мали	Веома мали
TLC	Нормалан	Нормалан	Смањен	Мали	Веома мали
IgE	+++	+	+++	++	+
IgE-ab	+	±	+	±	±
IgG-ab	+	±	+	±	±
Преципитини	+	±	+	±	±
Еозинофилни леукоцити	+++	+	+++	±	±

се понављају на 2 до 5 година, понекад и 11 година, од овог стадијума развија тзв. кортикостероид-зависни облик болести, који после више година прелази у фиброзни стадијум болести. Због велике учесталости оваквог тока болести Патерсон (*Patterson*) и сарадници су још 1982. године болеснике с алергијском бронхопулмоналном аспергилозом сврстали у пет клиничких стадијума. То су: акутни стадијум, ремисија болести, рецидив болести, стадијум зависности од кортикостероидних лекова и фиброзни стадијум. У акутној фази и у рецидивима болест се испољава повишеном температуром тела, општом слабошћу, презнојавањем, уз кашаљ с искашљавањем браонкастог испљувка у коме се могу наћи хифе, споре аспергилуса, а често и сукрвица. На плућима се код тих болесника, осим визинга и високотонских звиждука, често аускултује ослабљено дисање и шушњеви. На радиографији плућа се виде инфилтрати који захватају алвеоле и интерстицијум плућа, а испољавају се у облику нејасних сенки, које у фазама егзацербације болести добијају изглед гранулома [1, 2, 8].

Код болесника који су постали резистентни на кортикостероидне лекове увелико постоји фиброза плућа, која подсећа на есенцијалну фиброзу плућа типа синдрома Хаман-Рич. У свим стадијумима болести постоји централна бронхиектазија у којој се развија лоптаста творевина аспергилуса настала од мицелија, испреплетаних с отпацама фибрина, слузи и ћелија, чврсто спојена са зидом дисајног пута, што се рендгенолошки одликује полумесечастим слојем ваздуха који аспергилон одваја од шупљине. Нажалост, она се недовољно истражује и често превиди. За постављање дијагнозе алергијске бронхопулмоналне аспергилосе, осим клиничке слике, неопходно је вишестрано снимање плућа, испитивање тестова функције плућа (*FEV₁*, *VC*, *TLC*) [1, 2, 5, 7].

Од лабораторијских анализа обично се на 6 недеља, касније на 6 месеци, мере нивои имуноглобулина *E*, специфичних антитела класе *IgE* и *IgG* на аспергилус, преципитина и број еозинофилних леукоцита у крви.

Од резултата лабораторијских анализа најиспољенији су еозинофилија, која може да буде већа од 1000 *mm³* и имуноглобулин *E*, који код неких болесника досеже преко 1500 *ng/mL* (нормално, до 100 *ng/mL*) [8].

У постављању дијагнозе алергијске бронхопулмоналне аспергилосе често се праве грешке, па су Патерсон и Гринбергер (*Greenberger*) [1], 1995. године, ревидирали дијагностичка мерила за ову болест (Табела 3).

Неопходно је да се од ових осам услова код болесника потврде најмање четири, од којих су најважни-

ји: позитиван резултат кожног теста с аспергилусом, уз клинички синдром астме, повишени нивои имуноглобулина *E* и налаз антитела *IgE* и *IgG* на аспергилус. Централна бронхиектазија увек постоји, али се тешко дијагностикује, па ако се не уочи не сме се искључити дијагноза ове болести.

Лечење болесника с алергијском бронхопулмоналном аспергилозом

Лечење болесника с алергијском бронхопулмоналном аспергилозом сложено је и усклађено са стадијумом болести. Последњих година се, ради одређивања терапије, користе поред других дијагностичких помагала резултати који се добијају анализом бронхоалвеоларног испирка. Код ових болесника, у активној фази болести, у дисајним путевима налазе се споре аспергилуса и повишени нивои *IL-4*, *IL-5*, *TNF- α* , *IL-1* и *IL-8*. У бронхоалвеоларном испирку су нешто мање заступљени цитокини позне преосетљивости (*Th₁*) *IL-2*, интерферон-гама, *IFN*-гама, а уопште се не констатују *IL-6* и *GM-CSE* (*granulocyte-monocyte colony-stimulating factor*).

У активној фази болести примењује се пронизон у дози од 0,5 *mg/kg* дневно, у току 2 недеље, па се та доза постепено смањује на 10 *mg/II* дана, у току 3 месеца. Уколико се не постигне ремисија болести доза пронизона се повећава на 60 *mg* дневно у току 2 недеље, а у терапију се уводи флуконазол, у дози 200-400 *mg* дневно и на 200 *mg* дневно остаје до годину дана, а пронизон се од 60 *mg* смањује постепено и као доза одржавања оставља на 10 *mg/II* дана 3 месеца. Последњих година се размишља да се у овој фази, поред описаних лекова, уведу и цитокини, и то *IL-10*, за који се зна да делује инхибиционо и на *Th₁* и на *Th₂* и анти *IL-4*, а да се болесницима код којих се не добија задовољавајуће смањење имуноглобулина *E* дода још и *IL-12*, као превенција позног типа преосетљивости. Нажалост, примена цитокина још увек није могућа, јер они имају кратак полуживот, али се новом технологијом њихова примена у будућности не искључује. Кортикостероидни лекови се на исти начин примењују и у рецидиву болести, а код болесника у кортикостероид-зависном стадијуму, осим пронизона од 10 и 15 *mg* наизменично, често се примењују и антибиотски лекови. Код болесника с фиброзом нема изгледа за побољшање; они се лече симптомски, а с развојем инсуфицијенције срца због плућне хипертензије морају се применити диуретска и кардиотонична средства [7, 9, 10]. Кортикостероидни лекови су главно терапијско средство у лечењу ових болесника, јер поред општег антиинфламационог деловања, у дозама од 30 до 60 *mg* дневно, делују на спој хифа аспергилуса са зидом дисајне цеви у бронхиектазијама, што доприноси њиховом избацивању путем кашља. Кортикостероидни лекови су моћни лекови с испољеним инхибиционим деловањем на локалне еозинофилне леукоците, као и на еозинофилне леукоците у периферној крви. То деловање се базира на доказаним чињеницама да гликокортикоидни лекови делују инхибиционо на срж кости у смислу мањег стварања еозинофилних леукоцита, да

ТАБЕЛА 3. Коригована мерила за дијагностику алергијске бронхопулмоналне аспергилосе (*Patterson, Greenberger* 1995 [1]).

1. Астма
2. Садашњи или ранији инфилтрати на плућима
3. Позитиван резултат прик-теста с алергеном аспергилуса
4. Повишени нивои укупних <i>IgE</i> у серуму (>1000 <i>ng/mL</i>)
5. Еозинофилни леукоцити у крви (>1000 <i>mm³</i>)
6. Преципитини у серуму на аспергилус
7. Централна бронхиектазија
8. <i>IgE-ab</i> и <i>IgG-ab</i> на аспергилус фумигатус

убрзавају њихову апоптозу, смањују њихову адхезивност, дијапедезу у плућима и дегранулацију, уз мање ослобађање главног базичног протеина, еозинофилног катјонског протеина и еозинофилног неуротоксина [11, 12]. Годину дана после успеле ерадикације спора и завршене терапије флуконазолом препоручује се радикална хируршка интервенција с оперативним елиминисањем централне бронхијектазије.

Диференцијална дијагноза алергијске бронхопулмоналне аспергилозе зависи од стадијума у коме је постављена дијагноза ове болести. Уколико је то урађено у мирној фази болести, када постоји углавном еозинофилија, онда треба искључити друге болести с еозинофилијом: Лефлеров синдром, тропску плућну еозинофилију, лековима изазвану еозинофилију, инфестацију паразитима и хипереозинофилни синдром. Иначе, у активној фази болести треба искључити бронхијалну астму друге генезе.

Прогноза болесника с алергијском бронхопулмоналном аспергилозом зависи од времена када је постављена дијагноза. Ако се болест рано препозна и комплетно излечи, уз примену антифунгистичних лекова, пронозона и хируршке интервенције, прогноза је добра. Прогноза је најгора ако се болест препозна у IV и V стадијуму болести, када је преживљавање кратко, највише до 2 године [1, 2, 5, 7, 10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Patterson R, Greenberger PA. Bronchopulmonary Aspergillosis. Oceanside Pubb, Providence 1995.
2. Patterson R, Grammer ZC, Greenberger PA. Allergic Diseases Diagnosis and Management. 5th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997.
3. Varkey B. Allergic bronchopulmonary aspergillosis clinical perspective. Immunol Allergy Clinics 1998;3:479-501.
4. Bush RK. Molecular biology of allergens. Immunol Allergy Clinics 1998;535-63.
5. Kauffman HK, Tomee JFC. Inflammatory cells and airway defense against Aspergillus Fumigatus. Immunol Allergy Clinics 1998;18(3):619-64.
6. Kurup VP, Apter AY. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Immunol Allergy Clinics 1998;18(3):471-694.
7. Knutsen AP, Chanhan V, Slavin RG. Cell-mediated immunity in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Immunol Allergy Clinics 1998;18(3):575-99.
8. Usha-Sarma P, Banerjee B, Bir N, Kurup VP. Immunodiagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Immunol Allergy Clinics 1998;18(3):525-47.
9. Fink JN. Therapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Immunol Allergy Clinics 1998;18(3):655-60.
10. Roberts AM, Walker MR. Allergic Mechanisms and Immunotherapeutic Strategies. John-Wiley, New York 1997.
11. Szefer SJ, Lennig Dym. Corticosteroids in respiratory allergy. Immunol Allergy Clinics 1999;19(4):653-836.
12. Simon H-U. Eosinophil apoptosis: pathophysiologic and therapeutic implications. Allergy 2000;55(10):910-5.

GORDANA IVKOVIĆ-KRSTIĆ
11 000 Beograd, Nebojšina 2
Tel.: 011-444-3370