



Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu



Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta "Dr Vukan Čupić"
Beograd



Plućna aspergiloza kod dece

Predrag Minić

Simpozijum o gljivičnim oboljenjima, februar 2012. god.

A microscopic image showing numerous mold spores. The spores are primarily yellowish-orange and have a fuzzy, spherical appearance. They are connected by thin, greenish, thread-like hyphae. The background is dark, making the spores stand out.

Ljudi neprekidno udišu spore gljiva

Samo neke gljive izazivaju invazivne,
toksične ili alergijske bolesti

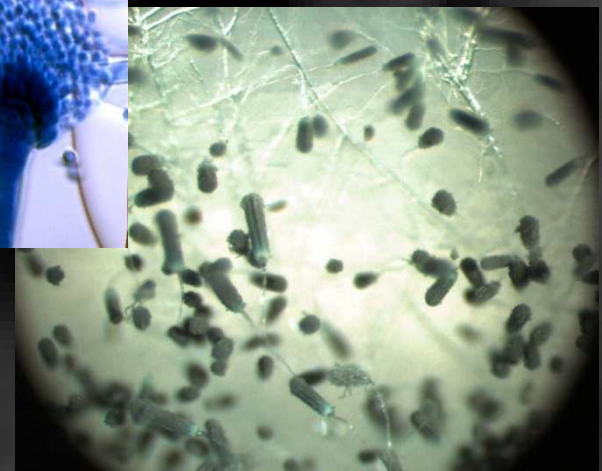
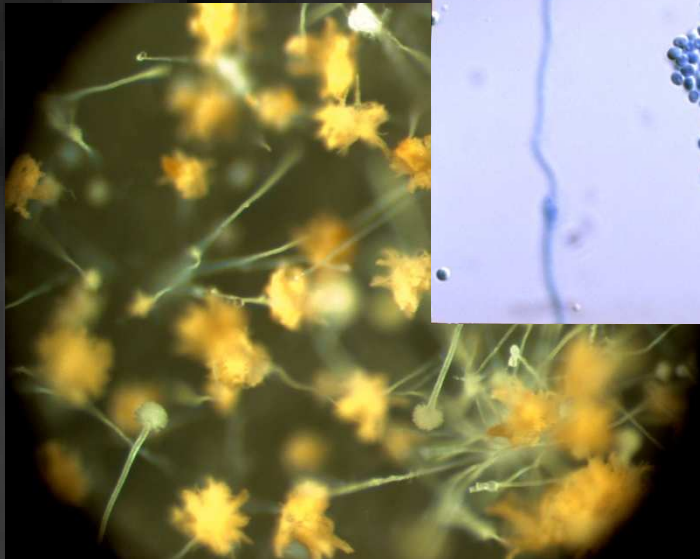
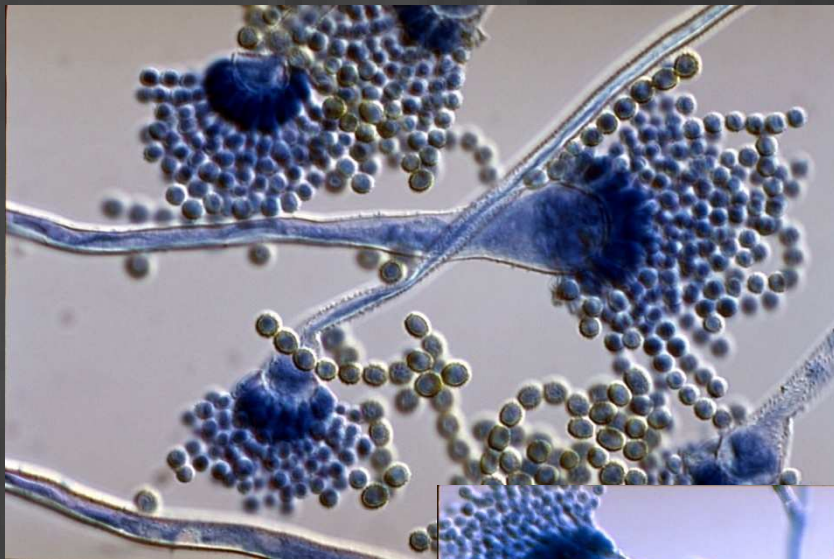
Gljivične infekcije pluća

Endemske mikoze

Kod imunokompetentnih, koji žive u određenim područjima
kokcidiomikoza, histoplazmoza, blastomikoza i parakokcidiomikoza

Oportunističke mikoze

Kod imunonekompetentnih
(sa imunosupresijom ili poremećajem fagocitoze ili funkcije T-ćelija)
aspergiloza i kriptokokoza.



Gljivice iz roda *Aspergillus*

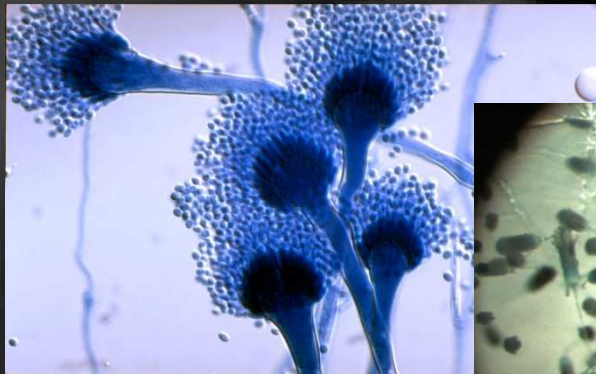
- Tipični oportunisti
- >80% kliničkih značajnih infekcija izaziva *Aspergillus fumigatus*
- *A. flavus*, *A. niger* i *A. terreus* su retki u okruženju i retko izazivaju infekcije



Aspergillum



Aspergillus fumigatus

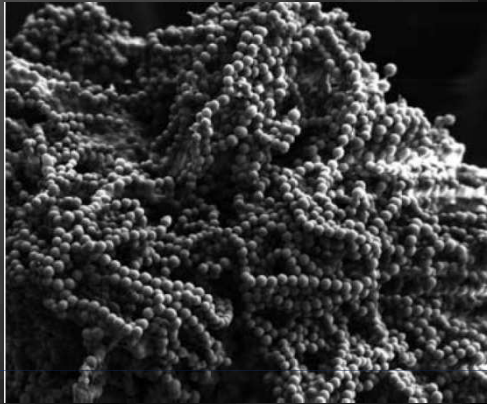


Najčešće konidije gljive
patogene za čoveka -
 $100/\text{m}^3$ vazduha.

Veličina konidije $1\text{-}3\mu\text{m}$
("respirabilna") – stižu
do alveolusa.

Većina podtipova
jednako patogeni.

Aspergillus fumigatus



Raste u formi velikih mreža hifa – **micelijuma** i formira ekstracelularne matrikse – **biofilm**.



Germinacija konidija *A. fum.* je znatno veća nego *A. fla.* i *A. nig.* na 37°C ali ne i na 20°C. Zbog toga je *A. fumigatus* prevalentan u gljivičnim bolestima pluća.

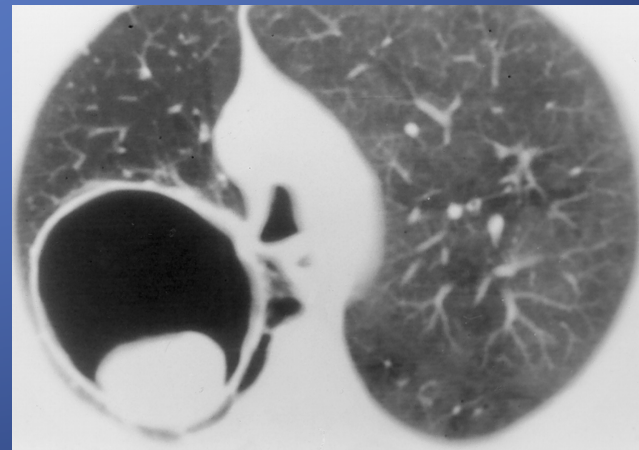
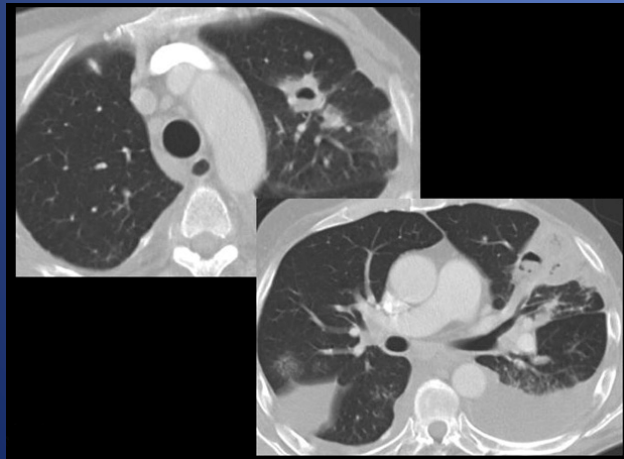
Aspergiloza pluća

- Invazivna
- Aspergilom
- Udružena sa hipersenzitivnošću
 - astma
 - hipersenzitivni pneumonitis
 - alergijska bronhopulmonalna (ABPA)
/jači alergijski i inflamacioni odgovor/

Aspergiloza pluća

invazivna, aspergilom

- Pneumonija izazvana aspergilusom i sistemska aspergiloza
- Imunosupresija, poremećaj funkcije T-ćelija ili fagocita
- Immunodeficijencija (urođena, stečena ili jatrogeno izazvana)
 - hronična granulomatозна bolest, neutropenija, disfunkcija neutrofila, teške imunodeficijencije
- CD4+ Th1 citokinski profil važan u imunskom odgovoru



Aspergiloza pluća

udružena sa hipersenzitivnošću

- Astma

- IgE posredovana alergijska inflamacija
- recidivna bronhopstrukcija, BHR
- Th2 odgovor

- Hipersenzitivni pneumonitis

- dispneja zbog restrikcije pluća
- “gripozno” stanje (febrilnost, malaksalost)
- IgE nizak, eozinofilija beznačajna
- Th1 odgovor

Alergijska bronhopulmonalna aspergiloza

Teška komplikacija astme i CF kod dece, adolescenata i odraslih

1. Kolonizacija respiratornih puteva *A. fumigatus*
2. Senzibilizacija na antigene Af
3. Th2 CD4 posredovano stvaranje specifičnog IgE
4. Inflamacija, bronhoopstrukcija, bronhiektazije, fibroza
5. Oštećenje funkcije pluća

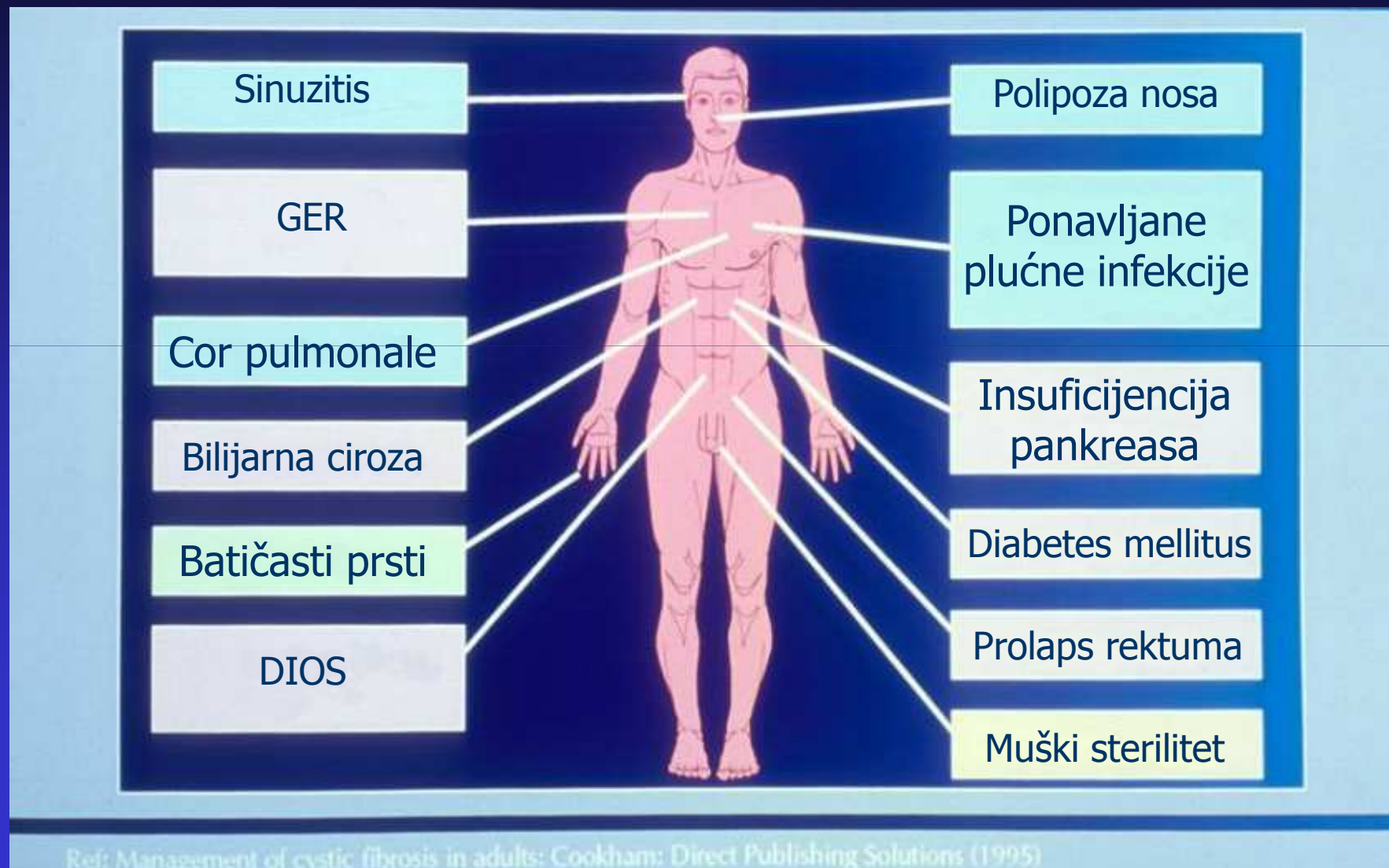
ABPA - prevalencija u CF

- 2-13% (najčešće 2-7%)
- Prevalencija veća kod starijih
- Kolonizacija srazmerna stepenu izloženosti
- Sama izloženost gljivici ne mora da bude udružena sa pogoršanjem funkcije pluća
- Faktori udruženi sa većom prevalencijom:
uzrast (adolescenti), atopija, težina plućne bolesti, kolonizacija *P. aeruginosa*

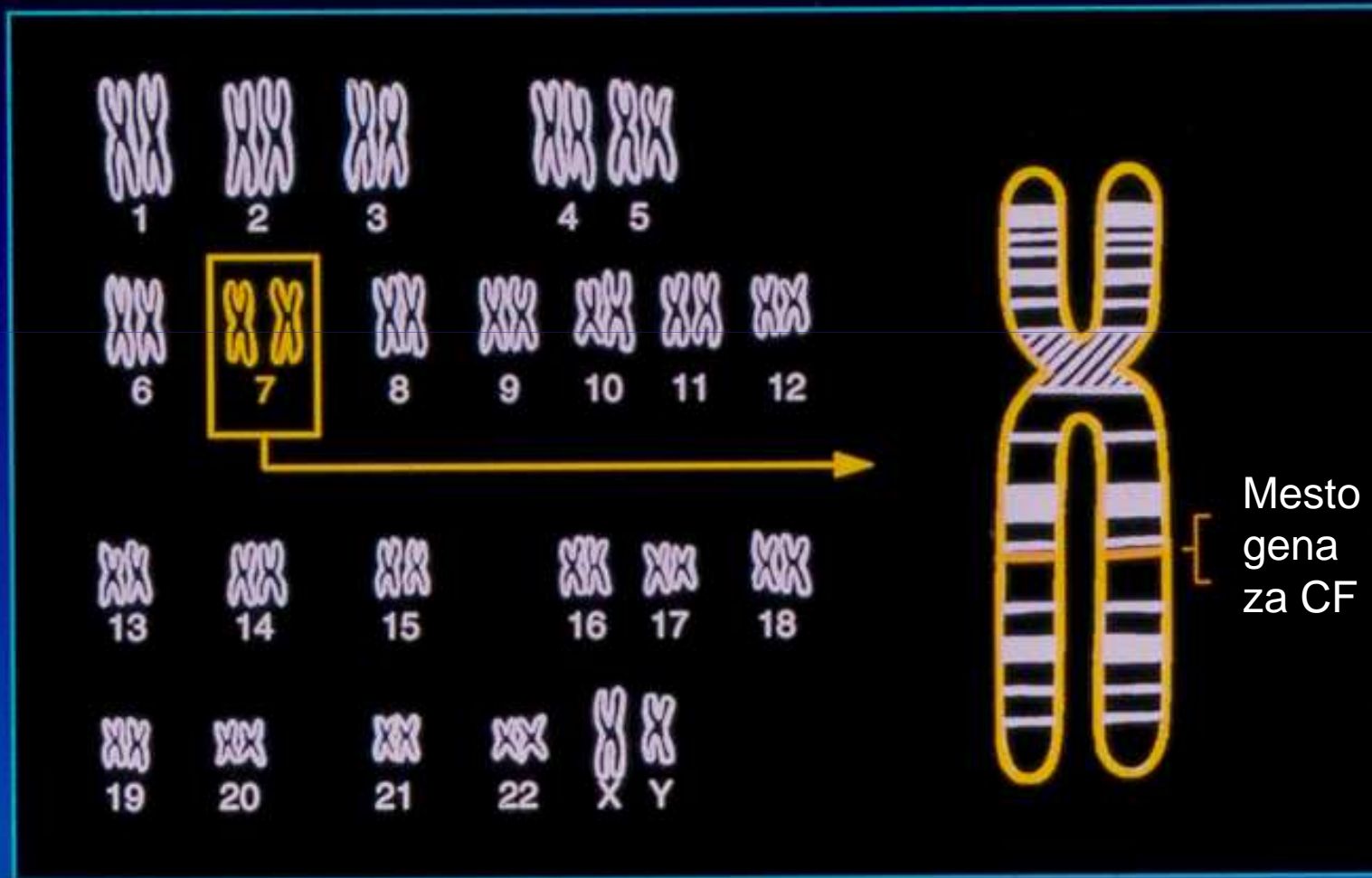
Cistična fibroza

- Jedna od najčešćih naslednih bolesti ljudi bele rase koja skraćuje život i remeti njegov kvalitet
- Nasleđuje se se vezano za jedan gen, autosomno recesivno
- Oboljeva 1 od 2500 živorođene dece
- 4-5% populacije heterozigotni nosioci gena

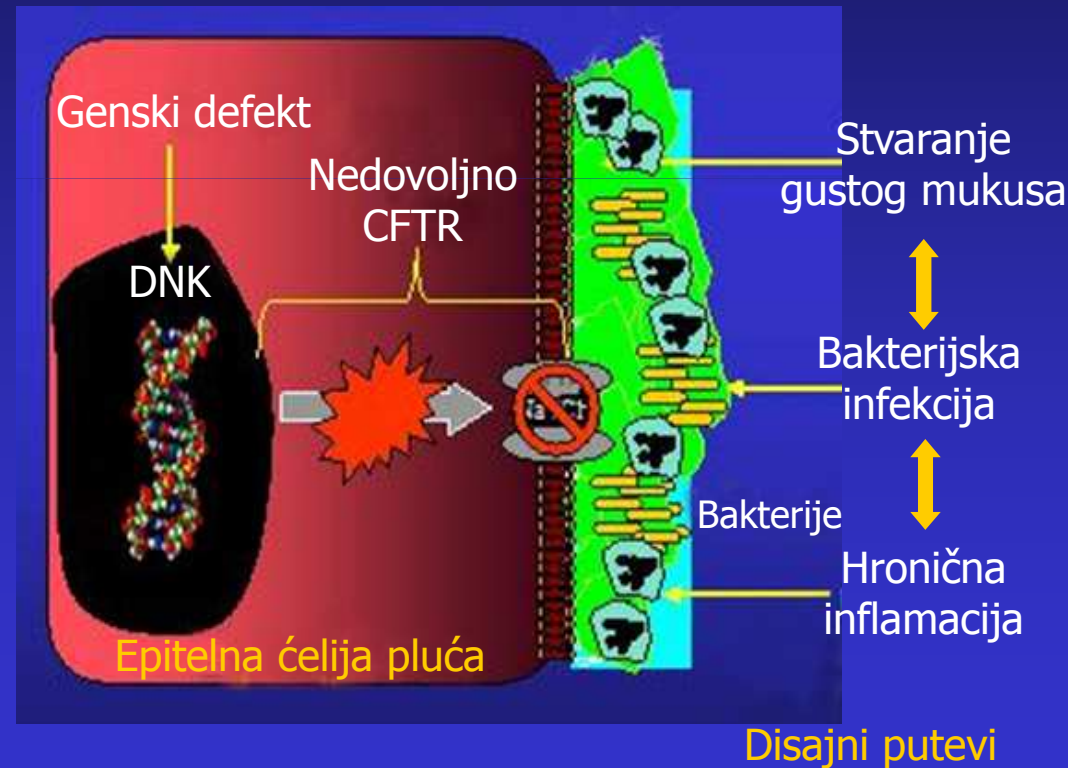
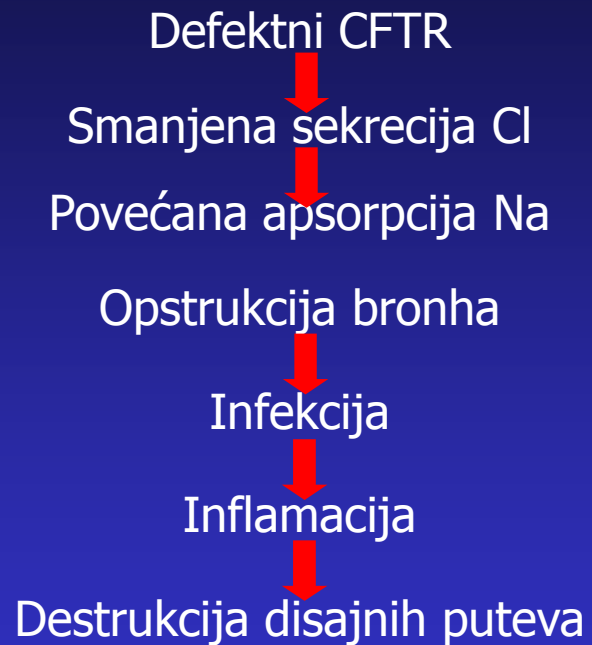
Cistična fibroza je multisistemska bolest



Hromozom 7



Patogeneza cistične fibroze



Patogeneza plućne aspergiloze

- Spore 3-5 μm – prodor duboko u pluća
- Prva linija odbrane makrofagi
 - rezidentni (alveolni) i oni nastali iz monocita
- Surfaktant olakšava fagocitozu konidija
- Konidije vezuju proteine surfaktanta (SpA i SpD)
- Druga linija odbrane (posle germinacije konidija)
 - neutrofili i monociti koji ubijaju hife
- Aspergillus proizvodi veći broj SOD i bar dve katalaze – odbrana od slobodnih kiseoničkih vrsta
 - Jedna od SOD (Asp f6) i katalaza B su imunogene

Mehanizmi umanjenja odbrambenih mehanizama domaćina

Vezivanje konidija za proteine ekstracelularnog matriksa onemogućava efikasan mukocilijarni klirens.

Oksidativni mehanizmi fagocita onesposobljeni delovanjem SOD, manitola i tri tipa katalaza iz *A. fumigatusa*.

Toksini i proteaze *A. fumigatusa* dalje inhibiraju imunski odgovor i olakšavaju prodor u ćelije domaćina (ribotoksin, fosfolipaze, metaloproteinaze, elastaze).

Urođeni mehanizmi odbrane

Normalno većina udahnutih konidija bude uklonjena mukocilijarnim klirensom koji oštećen u cističnoj fibrozi i astmi.

Alveolarni makrofagi i pneumociti tipa II fagocituju konidije i proizvode ROS.

ABPA se ne javlja u sindromu primarne cilijarne diskinezije.

Prema tome, drugi mehanizmi doprinose nastanku ABPA:

- polimorfizmi u genima koji kontrolišu urođeni i adaptivni imunitet
- mutacije u genu za CFTR

Urođeni mehanizmi odbrane

“Pattern recognition” receptori (“Toll-like” i lektini tipa C) na alveolnim makrofagima i dendritičnim ćelijama prepoznaju polisaharide gljiva, beta-glukane, hitin i galaktoman.

Polimorfizmi u TLR2, TLR4 i TLR9 vezani za nastanak ABPA.

Aktivacija TLR2 i inhibicija TLR4 promovišu razvoj TH2 odgovora.

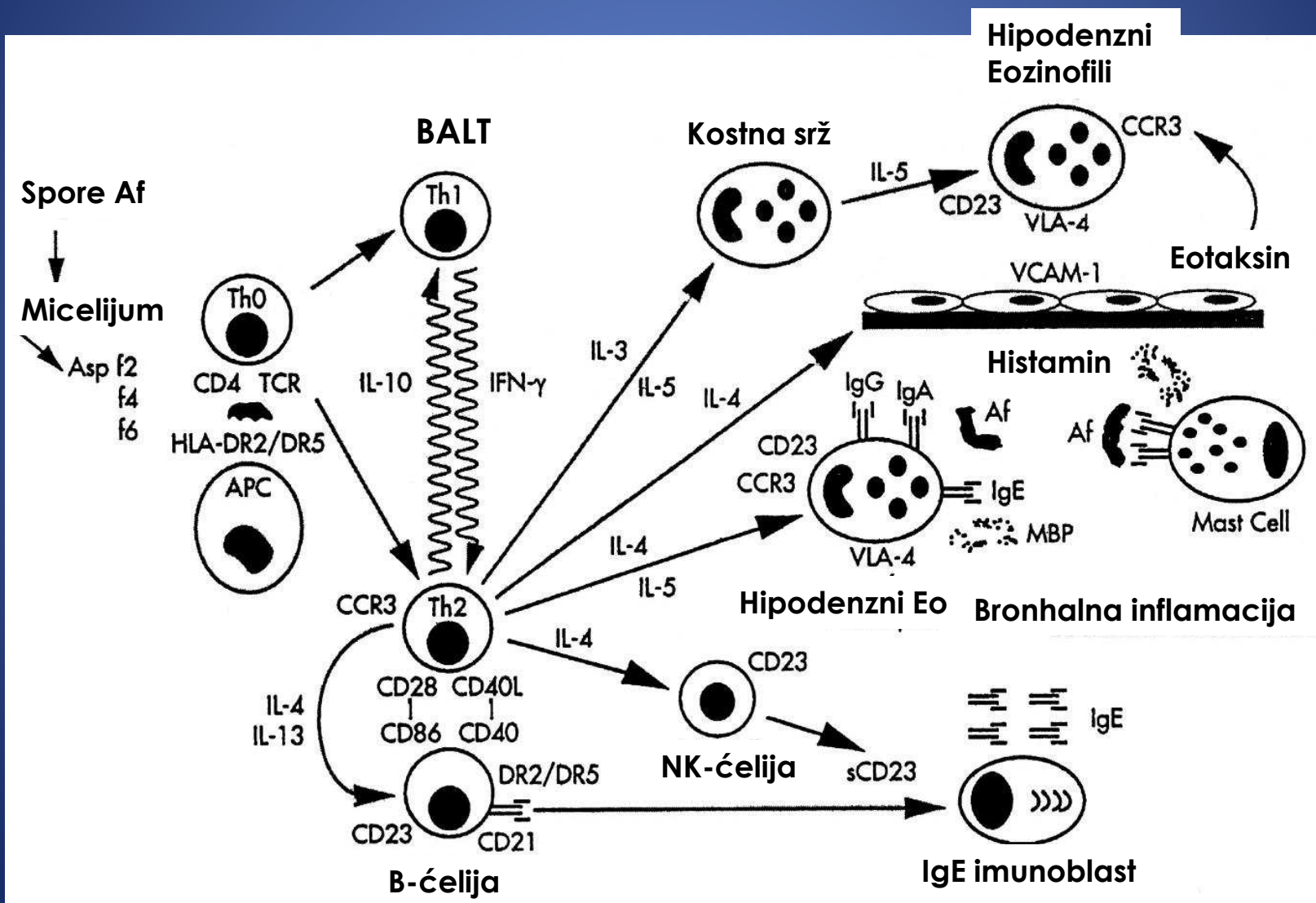
C-lektini (naročito Dektin-1) ima važnu ulogu u prepoznavanju, ubijanju gljiva i inflamacijskom signaliziranju.

Odsustvo dektina-1 izrazito povećava sklonost ka infekciji Af.

Adaptivni mehanizmi odbrane

Kod obolelih od ABPA postoji snažan alergijski odgovor na antigene *A. fumigatus* sa dominacijom Th2 odgovora, visokim brojem eozinofila i visokim nivoom ukupnog IgE.

Imunopatogeneza ABPA



Imunski odgovor kod CF

Uglavnom, normalan.

Disfunkcija CFTR dovodi do poremećaja funkcije imunskih ćelija.

“Hiperinflamatorni” status kod bolesnika sa CF, pre infekcije.

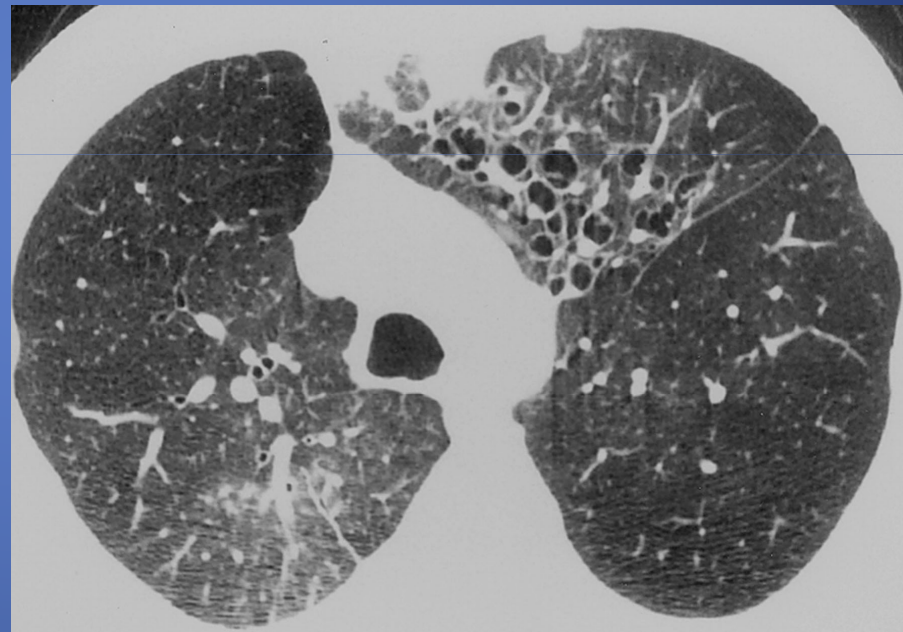
“Knock-out” miševi bez CFTR imaju više nivoe IgE na *A. fumigatus* od kontrola.

ABPA u CF - manifestacije

- epizode vizinga
- novi, prolazni plućni infiltrati
- rana kožna reakcija na *A. fumigatus*
- povišen nivo ukupnog IgE
- povišenje specifičnog IgE i IgG na *A. fumigatus*
- eozinofilija (krv i BAL)
- pozitivna precipitinska antitela
- centralne bronhiektazije

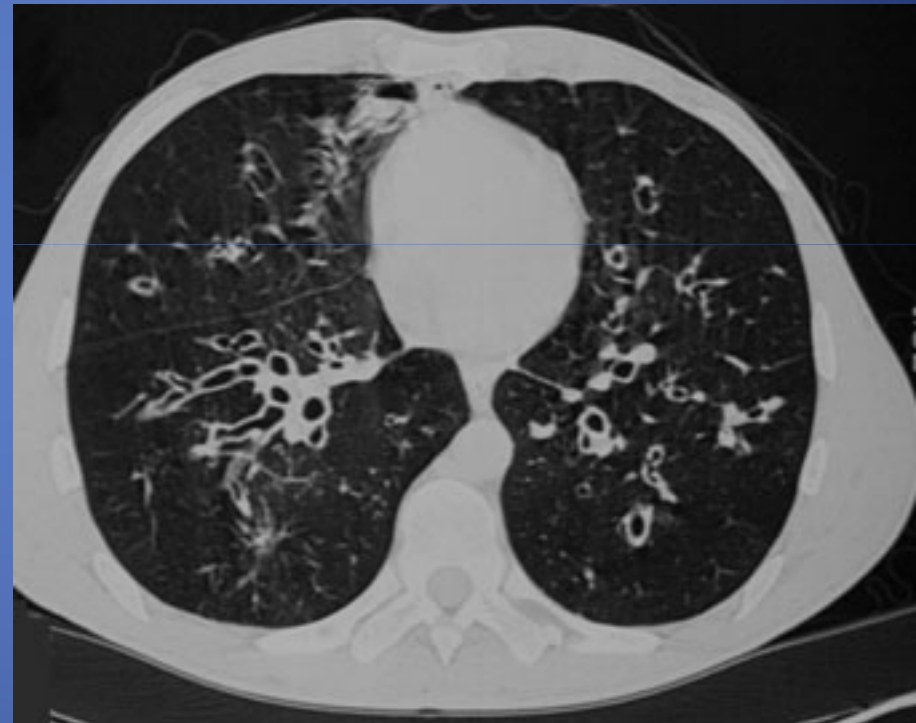
ABPA – manifestacije

plućni infiltrat, centralne broniektazije



CF bez ABPA– radiološke manifestacije

plućni infiltrati, broniektazije



Klinički stadijumi ABPA

Stadijum	Kliničko ispoljavanje	Laboratorija	Radiološki nalaz
I Akutni	Febrilnost, kašalj, bol u grudnom košu, hemoptizije, iskašljavanje	Povišen ukupni IgE u serumu (± eozinofilija u krvi)	Plućni infiltrati (gornji i srednji režnjevi)
II Remisija	Asimptomski/stabilna astma	Normalni ili povišen nivo ukupnog IgE u serumu	Bez infiltrata (posle 6 meseci prekida terapije KS)
III Egzacerbacija	Simptomi slični kao u akutnom stadijumu	Povišen ukupni IgE u serumu (± eozinofilija u krvi)	Plućni infiltrati (gornji i srednji režnjevi)
IV Kortiko-zavisna astma	Perzistentna teška astma	Normalni ili povišen nivo ukupnog IgE u serumu	Sa ili bez plućnih infiltrata
V Fibroza	Cijanoza, dispneja	Normalni ili povišen nivo ukupnog IgE u serumu	Kavitarne lezije, bronhiektazije, fibroza

ABPA u CF - dijagnoza

- Dva od sledećih kriterijuma
 - pozitivna kožna proba na *Aspergillus* ($\varnothing > 3$ mm)
 - pozitivni precipitini protiv *A. fumigatus*
 - serumski IgE > 1000 IU/ml
- Najmanje dva od sledećih kriterijuma
 - bronhokonstrikcija
 - eozinofilija veća od $1000/\text{mm}^3$
 - plućni infiltrati
 - izolacija *A. fumigatus* u kulturi sputuma
 - braonkasti ispljuvak
 - dobar odgovor na terapiju kortikosteroidima

Konsenzus CFF za dijagnozu ABPA

- Klasični kriterijumi

- kliničko pogoršanje (ne reaguje na antibiotike)
- pozitivna rana kožna reakcija ili pozitivan RAST
- ukupni serumski IgE > 1000 IU/ml
- *A. fumigatus* - pozitivni precipitini ili postojanje anti - Af IgG
- novi infiltrati na rendgenskom snimku pluća

- Godišnji skrining

Ako postoji sumnja

- serumski IgE > 500 kU/l, RAST ili kožne probe
- serumski IgE < 500 kU/l, ponoviti ako se na osnovu kliničkih znakova sumnja na ABPA

Dokazivanje antigena *A. fumigatus*

Izolacija antigena poboljšala je serološku dijagnozu ABPA

Dokazivanje antitela na rekombinantne antigene:

Asp f1, Asp f2, Asp f3, Asp f4 i Asp f6

Specifična IgE antitela protiv rAsp f1 i f3 kod alergijske senzibilizacije – astme (spec. 100%, senz. 88%)

Specifična antitela protiv rAsp f2, f4 i f6 u serumu bolesnika sa ABPA (100% senzitivnost i specifičnost)

TARC (Thymus and Activation Regulated Chemokine)

ABPA - Lečenje

- **Sistemiški kortikosteroidi** (smanjenje inflamacionog odgovora)

- inicijalno prednizon 1-2 mg/kgTM, postepeno smanjenje doze (prema simptomima i plućnim infiltratima).

- Minimalno tri meseca

- Praćenje ukupnog IgE u serumu, koristan parametar kontrole

- Neželjena dejstva u CF (osteopenija, dijabetes, smanjenje rasta)

- **Itrakonazol** (antimikotik za oralnu primenu)

- 200 do 400 mg na dan, više meseci

- Smanjenje broja egzacerbacija i potrebe za kortikosteroidima.

- (dokazi za to su trećeg nivoa)

Zaključak

- ABPA je bolest sa varijabilnom prevalencijom, delom zbog nedostatka dobrih standarda za dijagnozu.
- Dijagnozu ABPA u CF nije lako postaviti zbog nekih zajedničkih odlika (npr. bronhiektazije).
- Detekcija specifičnog imunskog odgovora na rekombinantne antigene aspergilusa vrlo korisna.
- U centrima za CF neophodna redovna provera na ABPA zbog njenog uticaja na pogoršanje funkcije pluća.