

# Allerginen bronkopulmonaalinen aspergilloosi – muistetaanko sitä edes epäillä?

Suomessa arvioidaan olevan 2500–5000 bronkopulmonaalista aspergilloosia sairastavaa, mutta diagnosoituja potilaita on selvästi vähemmän. Geneettiset tekijät ja bronkusten epiteelisolut astmaa ja kystistä fibroosia sairastavilla voivat johtaa *Aspergillus*-sienelle altistuttaessa ilmäteiden tulehdukseen, joka voi vähitellen vaurioittaa keuhkokudosta. Taudin hoito perustuu ensisijaisesti tulehduksen rauhoittamiseen oralisella kortikosteroidilla ja nykyisin usein myös aspergilluksen eradikoimisyritykseen itrakonatsolilääkityksellä. Pitkäaikaisennuste on varsin hyvä, jos tauti todetaan ja hoidetaan varhaisessa vaiheessa.

**Ensimmäiset kuvaukset allergisesta bronkopulmonaalisesta aspergilloosista (ABPA)** julkaistiin Englannissa vuonna 1952 (Hinson ja Moon) ja Suomessa v. 1981 (Haahtela). *Aspergillus* on yleinen maaperässä esiintyvä sieni. Aspergilluslajeja on noin 200, mutta vain muutaman tiedetään olevan ihmiselle patogeenisiä. Tavallisin aspergilluksen aiheuttamissa sairauksissa tunnistettava laji on *Aspergillus fumigatus*, muita ovat mm. *A. flavus*, *niger*, *terreus* ja *nidulans*. Aspergilluksen aiheuttamat sairaudet johtuvat lähinnä invasiivisista tai allergisista ilmentymistä. Keuhkoihin kohdistuviin sairauksiin lasketaan kuuluviksi IgE-välitteinen astma, allerginen alveoliitti (ns. homepölykeuhko), bronkosentrinen granulomatoosi, lähinnä immuunipuutteilla esiintyvä (semi-) invasiivinen aspergilloosi, krooninen nekrotisoiva aspergilloosi, aspergillooma ja ABPA.

356

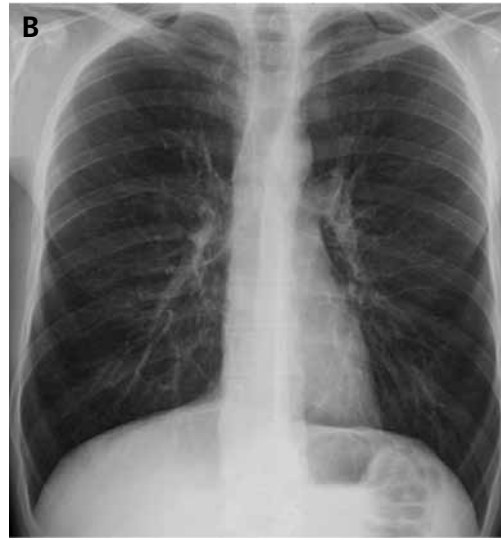
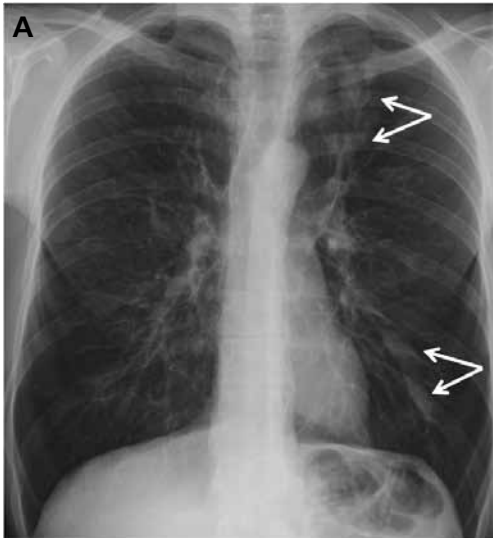
Aspergilluksella on merkitystä myös kosteusvauriotilanteissa, mutta sen vaikutusmekanismi tässä yhteydessä tunnetaan huonosti.

## Oma potilas

Potilas on v. 1982 syntynyt mies. Hän oli tupakoinut 15 askivuotta ja lopettanut kesällä 2008. Yksitoista-vuotiaana hänellä oli pitkittynyttä yskää ja hengitys vinkui, ja hänellä todettiin bronkiaalinen hyperreaktiivisuus. Sittemmin hän käytti astmaan inhalaatio-steroidia ja keuhkoputkia avaavaa lääkitystä epäsäännöllisesti. Jo vuosien ajan veressä oli ollut eosinofiliaa 11–14 %. Aikuisiällä hän oli sairastanut yhteensä seitsemän keuhkokuumeena pidettyä episodia ja ainakin kolme merkäistä sinuiittia. Toistuvien infektioiden vuoksi hänet ohjattiin keväällä 2008 yliopistosairaalan infektioklinikkaan mahdollisen immuunipuutoksen selvittämiseksi.

Tutkimuksissa todettiin ajoittainen pieni IgA-pitoisuus ja IgG4-vaje. Kystinen fibroosi suljettiin pois negatiivisella hikitestituloksella. Keuhkojen ohutleikketietokonetomografiassa todettiin molemmin puolin kärkeä painotteiset bronkiektasiat ja limatulppia. Ihopistotestissä reaktio *Aspergillus fumigatus* -kseen oli positiivinen. Kesällä 2008 spirometriassa FEV<sub>1</sub> oli 3,83 l / 79 %, FVC 5,6 l / 98 % eli todettiin obstruktion kuva. Merkittävää bronkodilaatiiovastetta ei todettu. Diffuusiokapasiteetti oli normaali.

Potilas ohjattiin elokuussa 2008 yliopistosairaalan keuhkosairauksien klinikkaan. Oireina hänellä olivat tässä vaiheessa päivittäinen limainen yskä ja heikentynyt suorituskyky rasituksessa. Tutkimuksissa seerumin *Aspergillus fumigatus* -IgE-pitoisuus oli 5,9 kU/l (viitealue alle 0,35 kU/l), IgE-pitoisuus 1 700 kU/l (alle 110 kU/l) ja veren eosinofiilimäärä oli 1,36 x 10<sup>9</sup> (0,03–0,44 x 10<sup>9</sup>). Bronkoskopialöydös oli makroskooppisesti normaali. Bronkoalveolaarisen huuhtelun solujakaumassa todettiin 23 % soluista eosinofiiliseksi (viitealue alle 5 %). Sienirihmoja tai itiöitä ei bronkoskopianäytteissä ollut, ei myöskään toistetusti



**KUVA. A)** Thoraxkuva osoittaa infiltraatit vasemmalla ylä- ja alalohkoissa (nuolet). **B)** Infiltraatit ovat korjaantuneet kolmen kuukauden kortikosteroidihoidon jälkeen.

otetuissa yskösnäytteissä. Thoraxkuvassa todettiin vasemmalla sekä ylä- että alalohkoissa tuoreet infiltraatit (KUVA A).

Potilaalle aloitettiin säännölliseksi astmalääkitykseen salmeterolin ja flutikasonin yhdistelmä (50/250 µg x 2) ja sen lisäksi aloitettiin prednisolonihoito 30 mg/vrk, 0,5 mg/kg/vrk. Prednisoloniannosta pienennettiin kahden viikon välein niin, että kolmen kuukauden kuluttua tehdyn seurantakäynnin aikaan annos oli 5 mg/vrk. Tuolloin potilas koki vointinsa hyväksi. Ajoittain esiintyi vielä limaista yskää, mutta suorituskyky oli parantunut. PEF-seurannassa ei esiintynyt merkitseviä vuorokausi- tai bronkodilaatiovaihteluita. Spirometrialöydös oli nyt normaali: FEV<sub>1</sub> 4,9 l / 103 % ja FVC 6,6 l / 117 %. Eosinofiilimäärä oli viitealueella, 0,08 kU/l. Infiltraatit olivat korjaantuneet thoraxkuvasta (KUVA B).

## Esiintyvyys

ABPA:n on katsottu liittyvän lähinnä astmaan ja kystiseen fibroosiin, harvemmin hyper-IgE-syndroomaan ja kroonisiin granulomatoottisiin sairauksiin. Astma on Suomessa yleinen tauti: sen esiintyvyydeksi on laskettu 5 %, eli Suomessa arvioidaan olevan noin 250 000 astmaatikkoa (Pallasaho ym. 1999).

Kystinen fibroosi on autosomissa periytyvä sairaus, jossa CFTR-proteiinia koodaavan geenin mutaatio muuttaa solukalvolla sijaitsevan kloridikanavan toimintaa. Tauti on maailmalla yleinen (Jonsdottir ym. 2008) mutta Suomessa varsin harvinainen; tätä nykyä potilaita

tiedetään olevan 71 (Merja Kajosaari, henkilökohtainen tiedonanto). Hyper-IgE-syndrooma on erittäin harvinainen. Kroonisia granulomatoottisia sairauksia toki tavataan, ja mm. sarkoidoosin esiintyvyydeksi Suomessa on laskettu 28/100 000 (Pietinalho ym. 1995). Yhdeksästä Euroopan maasta kerätyssä rekisterissä on tietoja 12 447:stä kystistä fibroosia sairastavasta. Näistä potilaista 7,8 %:lla on todettu olevan myös ABPA (Mastella ym. 2000). Irlannissa kerättiin aineisto, joka koostui 50 peräkkäisestä potilaasta, jotka olivat joutuneet kystisen fibroosin pahenemisvaiheen vuoksi sairaalaan. Heistä 12 %:lla diagnosoitiin ABPA (Chotirmall ym. 2008).

Vaikka kystistä fibroosia sairastavia henkilöitä ja tätä tautia aiheuttavia mutaatioita on Suomessa selvästi vähemmän kuin muissa maissa, ei suomalaisten tauti kuitenkaan ole erilainen kuin muualla. Näiden lukujen perusteella Suomessa voisi arvioida, että ABPA on 5–9:llä kystistä fibroosia potevalla. ABPA:n mahdollisuutta kannattaa arvioida ainakin potilaan vuosittaisen seurantakäynnin yhteydessä.

On arvioitu, että 1–2 %:lla kaikista astmatikoista on jossain taudin vaiheessa myös ABPA (Greenberger 2002). Intialaisessa sairaalassa todettiin ABPA 12 %:lla 500 peräkkäisestä astmaatikosta, jotka olivat tarvinneet steroideja pahenemisvaiheisiinsa (Kumar ja Gaur

2000). Suomen astmaatikkojen ABPA:sta ei ole tiedossa esiintyvyyksilukuja, mutta edellä mainittujen lukujen perusteella voisi arvioida, että 2 500–5 000 suomalaisella astmaatikolla on ABPA.

## Patogeneesi

Taudin perimmäistä patogeneesiä ei edelleenkään tunneta täysin. Miksi kaikki eivät sairastu ABPA:han aspergilluksen päätyessä limakalvoille? *Aspergillus fumigatus* itiöt ovat 2–5 µm:n kokoisia, ja niiden pinta on hydrofobinen, mikä edistää niiden pääsyä sisäänhengityksen mukana keuhkoihin. Itiöt jakautuvat ja kypsyvät ja pystyvät vapauttamaan allergeeneja ja välittäjäaineita, jotka aiheuttavat kudosaivautia (Greenberger 2002, Wark 2004). Useimmiten sisäänhengitetyt itiöt elävät jonkin aikaa saprofyotteina limakalvoilla ja puhdistuvat värekarvatoiminnan mukana pois. Elinkykyisten itiöiden pysyminen mahdollisimman pitkään ilmateissä on yksi oleellinen ABPA:n kehittymiseen vaikuttava tekijä.

*Aspergillus fumigatus* kasvaa bronkusten epiteelisolujen pinnalla ja väleissä. Sienen on todettu aktivoivan epiteelisoluja erittämään välittäjäaineita, mm. interleukiineja 6 ja 8, jotka irrottavat epiteelisoluja tyvikalvon pinnasta päästäten näin sienen etenemään alla olevaan matriksiin (Moss 2005). Infiltraation aiheuttama tulehdussolujen, neutrofiilien, eosinofiilien ja tulehdusvälikäiteaineiden paikallentulo sekä aspergilluksen erittämät proteolyytiset entsyymit tuhoavat hengitysteitä. Tämä johtaa vähitellen jopa bronkiektasioiden ja keuhkofibroosin kehittymiseen (Greenberger 2002, Wark 2004, Moss 2005).

Hengitysteiden epiteeliin aiheuttamansa suoran vaikutuksen lisäksi aspergilluksella on kyky aktivoita B- ja T- soluja ja erityisesti käynnistää voimakas Th2-tyypin immunologinen reaktio. CD4+Th2-lymfosyyttien erittämät interleukiinit stimuloivat IgE- ja IgG-synteesiä, eosinofiilien kasvua ja elossaoloa sekä syöttösolujen proliferaatiota (Moss 2005).

Koska suurella osalla potilaista tavataan kasvaneita IgE-pitoisuuksia (kokonais-IgE ja spesifinen IgE-tuotanto aspergillusantigeenia

vastaan) ja tautia esiintyy nimenomaan (allergista) astmaa sairastavilla, IgE-välitteinen allergia aspergillusta kohtaan on yksi taudin merkittävistä kehittymismekanismeista. Omalitsumabihoidon (anti-IgE) alustavasti hyvältä vaikuttava teho tukee IgE-välitteisen mekanismin tärkeyttä (Zirbes ja Milla 2008).

*Aspergillus fumigatus* suora kudoksia tuhoava vaikutus ja sen käynnistämä immunologinen reaktio johtavat ABPA:han, joka histologisissa näytteissä voi ilmetä eri muodoissa, lähinnä eosinofiilisenä keuhkokuumeena, bronkosentrisenä granulomatoosina, granulomatoottisena tai eksudatiivisena bronkioliittina ja sienirihmoina mikroabsesseissa (Bosken ym. 1988).

Toistaiseksi ei ole todettu, että ABPA:ssa tavattava aspergillus eroaisi allergeenisuudeltaan tai geeniperimältään mitenkään hengitysteissä muutoin esiintyvistä aspergilluksesta. Onko ABPA:han sairastuvilla jotenkin poikkeava bronkusten limakalvo, niin että sieni pääsee kasvamaan ja solut erittämään välittäjäaineita? Geneettiseen alttiuteen viittaisivat raportit perheittäin esiintyvistä ABPA:sta (Graves ym. 1979). ABPA-potilaiden CD4+Th2-lymfosyyttien on todettu ilmentävän lähinnä HLA-DR2- ja DR5- mutta myös DR4- ja DR7-alleleja, kun taas HLA-DQ2 näyttäisi suojaavan ABPA:han sairastumiselta (Tillie-Leblond ja Tonnel 2005). *CFTR*-geenin useankin mutaatioon on liitetty yhteys ABPA:n suurempaan esiintyvyyteen. Samoin surfaktantti-proteiini A2:n polymorfian on esitetty olevan yhteydessä alttiuteen sairastua ABPA:han ja taudin vaikeusasteeseen (Saxena ym. 2003).

## Kliininen kuva

Tyypillisimmin ABPA-potilaalla on ollut vaikeahoitoinen astma jo vuosia ja hänellä tiedetään olevan allergiataipumus anamneesin, ihopistokokeiden tai spesifisten IgE-määritysten perusteella. Potilaalla esiintyy toistuvia astman pahenemisvaiheita, joihin liittyy hengenahdistuksen lisääntyminen, limainen yskä ja varsin usein ysköksissä ruskeita limatulppia (mucous plugs) (Tukiainen 2005). Kystistä fibroosia sairastavan vointi huononee (yskä, vinkuna,

**TAULUKKO 1.** Allergisen bronkopulmonaalisen aspergilluksen vaiheet. Mukailtu Pattersonin ym. (1982) ja Tillie-Leblondin ja Tonnelin (2005) artikkeleista.

Vaihe	Kliiniset löydökset	Laboratoriolöydökset	Kuvantamislöydökset
I Akuutti	kuume, yskä, rintakipu, veriyskä, yskökset	Seerumin IgE +++, +/- verieosinofilia	keuhkoinfiltraatit
II Remissio	oireeton/stabiili astma	Seerumin IgE-pitoisuus normaali/suurentunut	ei keuhkoinfiltraatteja (ja kortikosteroidia ei käytössä yli 6 kuukauteen)
III Paheneminen	oireet kuten akuutissa vaiheessa tai oireeton	Seerumin IgE +++, +/- verieosinofilia	keuhkoinfiltraatit
IV Kortikosteroidista riippuvainen astma	pysyvä vaikea astma	Seerumin IgE-pitoisuus normaali/suurentunut	keuhkoinfiltraatit +/-
V Fibroosi	hengenahdistus	Seerumin IgE-pitoisuus normaali/suurentunut	kaviteetit, bronkiektasiat, fibroosi

limaisuus). PEF-mittauksin tai spirometriassa todetaan keuhkoputkien ahtautuminen. Keuhkokuvassa voidaan nähdä uusi keuhkoinfiltraatti. Mikäli tauti saa jatkua hoitamattomana, tai vaikeita pahenemisvaiheita esiintyy usein, tautiprosessi saattaa aiheuttaa vähitellen keuhkoputkien ja keuhkokuudoksen kudostuhoa. Tämä johtaa keuhkojen toiminnan pysyvään huononemiseen ja keuhkofibroosiin.

ABPA:n käyttäytyminen vaihtelee. Patterson ym. (1982) ovat jakaneet taudin viiteen eri vaiheeseen, ja tämä jako on edelleenkin käyttökelpoinen potilaiden hoidon suunnittelussa ja seurannassa. Nämä taudin vaiheet on esitetty **TAULUKOSSA 1**. Huomioitavaa on, että tauti ei säännönmukaisesti etene akuutista vaiheesta kohti loppuvaiheen keuhkofibroosia, vaan eri vaiheet vaihtelevat potilaskohtaisesti. Osa päättyy akuutista vaiheesta remissioon, eikä tauti siitä koskaan uusi. Remissiovaiheesakin potilaan seerumin IgE-pitoisuus saattaa jäädä viitearvoja suuremmaksi.

## Diagnoosi

Taudin diagnoosi rakentuu kliinisten, biologisten ja radiologisten löydöksiä yhdistelmästä. Brittiläisen koulukunnan mukaan ABPA:n kriteerit ovat astma, keuhkokuvassa (tai keuhkojen tietokonetomografiassa) todettavat infiltraatit, verieosinofilia ja välitön positiivinen reaktio aspergillukseen ihopistokokeessa (Tukiainen 2005). Diagnoosi vahvistuu edelleen, mikäli todetaan kokonais-IgE:n, *Aspergillus fumigatus* -IgE:n ja presipitoivien *A. fumigatus* -vasta-aineiden (IgG) lisääntyneen seerumisessa. Myös sentraalisesti sijaitsevat bronkiektasiat tukevat edelleen diagnoosia. Kystistä fibroosia potevan voidaan katsoa sairastavan myös ABPA:ta, jos todetaan potilaan voimien kliinisesti huononevan (yskä, vinkuna, limaisuus), seerumin kokonais-IgE:n tai *A. fumigatus*-IgE:n tai -IgG:n pitoisuus on suurentunut, ihopistokokeessa todetaan positiivinen reaktio *A. fumigatus* -IgE:een, ja keuhkokuvassa nähdään

**TAULUKKO 2.** Allergisen bronkopulmonaalisen aspergilloosin diagnoosi astmaa tai kystistä fibroosia potevilla perustuu yhdistelmään kliinisiä, biologisia ja radiologisia löydöksiä. Mukailtu Greenbergerin (2002) artikkelista.

Astma	Kystinen fibroosi
Uusi keuhkoinfiltraatti	Kliininen voimien huononeminen
Verieosinofilia	Muutos aikaisempaan keuhkokuvaan verrattuna
<i>A. fumigatus</i> -ihopistotesti + Seerumin IgE-pitoisuus yli 417 kU/l	<i>A. fumigatus</i> -ihopistotesti + Seerumin IgE-pitoisuus yli 417 kU/l
<i>A. fumigatus</i> -IgE tai -IgG lisääntynyt	<i>A. fumigatus</i> -IgE tai -IgG lisääntynyt
Sentraaliset bronkiektasiat	

## YDINASIAI

- ▶▶ ABPA:n mahdollisuus on muistettava, kun astmaatikolla esiintyy toistuvia pahenemisvaiheita tai astman hoitotasapainoon on vaikea päästä tai kystistä fibroosia sairastavan vointi huononee.
- ▶▶ Diagnostiikassa perusterveydenhuollossa auttavat thoraxkuvaus sekä veren eosinofiilien ja seerumin IgE:n määrytykset.
- ▶▶ Epäilyn olisi herättävä jo perusterveydenhuollossa. Yleensä potilas kannattaa ohjata erikoissairaanhoidon diagnoosin varmistamiseksi ja hoidon arvioimiseksi.
- ▶▶ Hoito perustuu astman mahdollisimman hyvään perushoittoon, liman tyhjennykseen, oraaliseen kortikosteroidiin ja joskus myös itrakonatsoliin.

uusi infiltraatti (TAULUKKO 2) (Greenberger 2002, Tillie-Leblond ja Tonnel 2005).

Usein ABPA-epäily herää vasta todettaessa astmaatikolla sentraalisia bronkiektasioita. Tuolloin on muistettava myös bronkiektasioiden muut aiheuttajat (Shoemark ym. 2007). Etenkin vasta-ainepuutokset, liikkumattomien värekarvojen oireyhtymä, atyyppiset mykobakterioosit ja aspergillusten aiheuttamat muut keuhkosairaudet tulisi pyrkiä sulkemaan pois ennen kortikosteroidihoidon aloittamista.

## Hoito

ABPA:n hoidossa pyritään ensisijaisesti vähentämään pahenemisvaiheita ja ylläpitämään keuhkojen toimintakykyä.

Ehdottoman tärkeää on astman hyvä perushoito. Astmaattinen tulehdus tulee hoitaa hengitettävillä kortikosteroideilla. Akuutissa vaiheessa potilaat hyötävät paitsi oireiden lievittämiseksi myös ysköstulppien pois yskimisen helpottamiseksi käytettävistä keuhkoputkia laajentavista inhaloitavista lääkkeistä. Fysiikaalista limantyhjennystä (mm. puhalluspullo, Flutter-laite) ja ajoittain myös fysioterapeuttin avustusta tarvitaan akuutin vaiheen hoidossa

ja pysyvänä hoitona etenkin niillä potilailla, joille on jo kehittynyt bronkiektasiat. Joskus limatulppia joudutaan poistamaan bronkoskopioteitse. Kaikki hengitysteiden tulehdusta pahentavat tai ylläpitävät prosessit kannattaa hoitaa mahdollisimman hyvin: refluksitauti, krooninen nuha ja ABPA:han monesti liittyvä allerginen rinosinuiitti.

Kystistä fibroosia potevien ABPA:n hoito ei poikkea oleellisesti astmaatikkojen hoidosta. Lääkehoidossa on kuitenkin huomioitava ensin mainitun potilasryhmän poikkeava lääkeainemetabolia ja muun lääkityksen aiheuttamat interaktiot.

ABPA:n ehkäisy perustuu keuhkofunktioiden mahdollisimman hyvään ylläpitoon (hengitettävät anti-inflammatoriset ja keuhkoputkia laajentavat lääkkeet, hyvä fysikaalinen limantyhjennys ja infektioiden aktiivinen hoito). Myös taudin muut elinmanifestaatiot tulisi pitää hyvässä hoitotasapainossa.

ABPA:n keskeinen hoito on oraalinen kortikosteroidilääkitys. Kortikosteroidit vaihentavat immunologista ja sekundaarista tulehdusreaktiota. Havainnot ABPA:n hoitoon käytetyistä kortikosteroideista ovat perustuneet pieniin potilasmääriin, ja tutkimukset eivät ole olleet kaksoissokkoutettuja eivätkä kontrolloituja (Patterson ym. 1987, Imbeault ja Cormier 1993). Kokemus tukee kuitenkin oraalisten kortikosteroidien hyödyllisyyttä akuutin ABPA:n hoidossa. Nämä lääkkeet laajentavat ahtautuneita bronkuksia, korjaavat keuhkoinfiltraatteja, pienentävät veren IgE-pitoisuutta ja vähentävät eosinofiliaa. Ne parantavat keuhkojen toimintaa ja potilaiden elämänlaatua ja vähentävät akuutteja pahenemisvaiheita. Akuutin vaiheen hoidoksi on esitetty yleensä predniso(lo)nia (0,5 mg/kg/vrk kahden viikon ajan; sitten annosta tulisi vähitellen pienentää ja lopettaa lääkitys vasteen mukaan). Tavallisimmin hoito kestää 2–3 kuukautta (Greenberger 2002, Tillie-Leblond ja Tonnel 2005). Joskus vaikeissa steroideista riippuvaisissa astmoissa joudutaan tyydyttävän astmatasapainon saavuttamiseksi käyttämään jatkuvaa ylläpitohoitoa.

Pitkäaikainen kortikosteroidihoito tuo mukanaan haittavaikutuksia, joita ovat immu-

nipuolustuksen heikkeneminen, diabetes, hyperlipidemia ja osteoporoosi. Kortikosteroidihoidon on kuitenkin vain erittäin harvoin todettu johtaneen ABPA:n etenemiseen invasiiviseksi aspergilloosiksi (Walsh ym. 2008).

Kortikosteroidilääkityksen haitat ovat myötävaikuttaneet vaihtoehtoisten hoitojen kehittämistä. Viime vuonna päivitettyyn Cochrane-katsaukseen oli löytynyt kolme tutkimusta atsoliryhmän lääkkeiden vaikutuksesta astmapotilaiden ABPA:han (Wark ym. 2009). Shalen (1987) tutkimuksessa kymmenelle potilaalle 12 kuukauden ajan annettu päivittäinen 400 mg ketokonatsoliannos vähensi merkittävästi aspergillukselle spesifistä IgG:tä ja IgE:tä sekä kokonais-IgEtä kuten myös oireita lumeryhmään verrattuna. Stevensin ym. (2000) monikeskustutkimuksessa oli mukana 55 ABPA-potilasta, jotka käyttivät vähintään 10 mg prednisolonia. Potilaat saivat 200 mg itrakonatsolia kaksi kertaa päivässä joko 16 tai 32 viikon ajan. Vaikka erot ryhmien välillä eivät olleet merkittäviä, pidemmän itrakonatsolihoitoon saaneet pärjäivät pienemmillä kortikosteroidiannoksilla, ja heidän kokonais-IgE:nsä väheni ja keuhkofunktiot paranivat enemmän. Warkin ym. (2003) tutkimuksessa jo 16 viikon itrakonatsolihoito (200 mg x 2) vähensi yskösten eosinofilimäärää ja eosinofilisen kationisen proteiinin (ECP) pitoisuutta, seerumin kokonais-IgE:tä ja aspergillukselle spesifistä IgG:tä lumeryhmään nähden. Hoitoryhmäläisillä esiintyi vähemmän oraalista kortikosteroidilääkitystä vaativia pahenemisvaiheita kuin vertailuryhmässä. Kummasakaan tutkimuksessa ei tullut esille merkittäviä itrakonatsolin haittavaikutuksia. Vaikka aiemmin on esitetty, että kystistä fibroosia ja ABPA:ta sairastavalla inhaloitava steroidi (budesonidi) yhdessä itrakonatsolin kanssa on johtanut lisämunuaiskuoren hormonituotannon lamaan (Skov ym. 2002), tässä tutkimuksessa viitteitä sellaisesta ei tullut esille.

Kystiseen fibroosiin liittyvässä ABPA:ssa ei ole tehty satunnaistettuja tutkimuksia atsolihoitosta, mutta julkaistujen tapauselostusten perusteella hoitotulokset ovat olleet samansuuntaisia kuin astmapotilailla (Skov ym. 2002, Walsh ym. 2008). Uudempien atso-

lien posakonatsolin ja vorikonatsolin käytöstä ABPA:n hoidossa ei ole vielä julkaistu tutkimuksia.

Itrakonatsolihoitoon teho perustuu paitsi aspergilluksen määrän vähentämiseen hengitysteistä myös anti-inflammatorisiin vaikutuksiin. Lääke vähentää taudin pahenemista ja kortikosteroidin tarvetta. Itrakonatsolihoitoon liittyy useita lääkeaineinteraktioita, se voi aiheuttaa mm. QT-ajan pitene- mistä ja vaikeita elektrolyyttihäiriöitä, ja sille on myös todettu kehittyvän resistenssiä (Snelders ym. 2008). Interaktioriskiä voidaan pienentää mm. puolittamalla steroidiannos. Resistenssin estämiseksi seerumin itrakonatsolipitoisuutta olisi hyvä seurata ja pitää se hoitotasolla. Näyttö itrakonatsolihoitoon tehosta on kuitenkin jo niin selvä, että viimeaikaiset suositukset kehottavat harkitsemaan itrakonatsolihoitoa silloin, kun tavanomaiseen kortikosteroidihoitoon ei ole saatu riittävä vastetta (Walsh ym. 2008, Wark ym. 2009).

IgE-vasta-aine omalitsumabista on jo kokemuksia IgE-välitteisen astman hoidossa. Siitä on julkaistu useampia tapauselostuksia (van der Ent ym. 2007, Zirbes ja Milla 2008), jotka koskevat astmaa tai kystistä fibroosia sairastavia ABPA-potilaita. Omalitsumabi kannattaa pitää mielessä tapauksissa, joissa potilas on hoitoresistentti tai on saanut steroidista hankalia haittavaikutuksia.

Suositukset ensimmäisen kerran todettavan ABPA:n hoidosta on esitetty TAULUKOSSA 3.

## Lopuksi

Mikäli ABPA diagnosoidaan ja hoidetaan varhaisessa vaiheessa, moni potilas saadaan remissioon ja taudin pitkäaikaisennuste on varsin hyvä. Osalla tauti päättyy vaiheeseen, jossa esiintyy toistuvia pahenemisia tai tarvitaan pysyvää oraalista kortikosteroidihoitoa. Ehdottoman tärkeää olisi osata edes epäillä ABPA:n mahdollisuutta. Potilaat, joille on

***ABPA:n hoidossa pyritään ensisijaisesti vähentämään pahenemisvaiheita ja ylläpitämään keuhkojen toimintakykyä***

**TAULUKKO 3.** Suositukset ABPA:n ensisijaisesta hoidosta ja seurannasta. Mukailtu Greenbergerin (2002) artikkelista.

Hoito
<p>Prednisonia 0,5 mg/kg/vrk 1–2 viikkoa, sitten annosta pienennetään 5–10 mg joka toinen viikko. Hoidon kokonaiskesto on yleensä 2–3 kuukautta. Jos potilas ei pysty pienentämään prednisoniannosta, lääkettä otetaan mieluummin joka toinen päivä. Itrakonatsolihoitoa tarvittaessa harkitaan.</p> <p>Muut sairaudet (astma, allerginen nuha, sinuiitit, refluksitauti) todetaan ja hoidetaan.</p> <p>Tarkistetaan mahdolliset ympäristöaltistukset (mm. homeinen kellari, vuotava katto) ja muistutetaan korjaustarpeesta.</p>
Seuranta
<p>Mitataan seerumin IgE 6–8 viikon kuluttua ja sitten kahden kuukauden välein vuoden ajan.</p> <p>Tehdään keuhkojen natiiviröntgenkuvaus tai tietokonetomografia 1–2 kuukauden kuluttua, jotta varmistetaan infiltraattien korjaantuminen.</p> <p>Seurataan keuhkojen toimintakokeiden tuloksia. Uusiutuvan ABPA:n merkkejä ovat mm.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>yskä, vinkuna, hengenhadistus, yskösten lisääntyminen</li> <li>muutoin selittämätön FEV<sub>1</sub>- tai PEF-arvon pieneneminen</li> <li>seerumin IgE:n huomattava (yli 100%:n) lisääntyminen</li> <li>uudet infiltraatit keuhkokuvassa.</li> </ul>

ULLA HODGSON, LT, erikoislääkäri  
HYKS:n keuhkosairauksien klinikka  
PL 340, 00029 HUS

kehittynyt loppuvaiheen fibroosi, ovat pääasiallisesti sellaisia, joiden tautia ei ole jostain syystä tunnistettu eikä hoidettu asianmukaisesti. Kystinen fibroosi on Suomessa suhteellisen harvinainen ja sen hoito on varsin hyvin järjestetty, joten näiden potilaiden ABPA tulee todennäköisemmin huomioiduksi. Arvioiden mukaan jopa 2 500–5 000 suomalaisella astmaatikolla voisi olla ABPA. Käytävissä olevan tiedon mukaan tauti on Suomessa selvästi alidiagnosoitu. Mikäli astmaatikko alkaa saada toistuvia pahenemisvaihteita tai pahenemisvaihe pitkittyy, kannattaa ainakin tehdä keuhkokuvaus ja määrittää verestä eosinofiilit ja IgE. ABPA:n varmistaminen ja hoidon arvio kuuluu erikoissairaanhoidon. Koska astma hoidetaan nykyisin valtakunnallisen ohjelman mukaisesti yleensä avoterveydenhuollossa, varsin suuri haaste on, että suurin osa uusista ABPA-tapauksista tunnistettaisiin jo perusterveydenhuollon piirissä. ■

\* \* \*

Kiitän lämpimästi professoreja Pentti Tukaista ja Tari Haahtelaa sekä LT, erikoislääkäri Mikko Seppästä avusta käsikirjoituksen muokkaamisessa.

## Summary

### Allergic bronchopulmonary aspergillosis

The number of patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis is estimated to be between 2500 and 5000 in Finland. Genetic factors and bronchial epithelial cells in those having asthma or cystic fibrosis may upon exposure to *Aspergillus* fungus lead to airway inflammation that can slowly damage the lung tissue. Treatment of the disease is primarily based on settling of the inflammation with an oral corticosteroid and currently often also with itraconazole medication directed to the inflammation and attempting to eradicate aspergillus. Long-term prognosis is quite good, provided that the disease is detected and treated at an early stage.

## KIRJALLISUUTTA

- Bosken CH, Myers JL, Greenberger PA, ym. Pathologic findings of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am J Pathol* 1988;12:216–22.
- Chotirmall SH, Branagan P, Gunaratnam C, McElvaney NG. Aspergillus/allergic bronchopulmonary aspergillosis in an Irish cystic fibrosis population: a diagnostically challenging entity. *Respir Care* 2008;53:1035–41.
- van der Ent CK, Hoekstra H, Rijkers GT. Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with recombinant anti-IgE antibody. *Thorax* 2007;62:276–7.
- Graves TS, Fink JN, Patterson R, Kurup VP, Scanlon GT. A familial occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 1979;159:4072–6.
- Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:685–92.
- Haahtela T. Allerginen bronkopulmonaalinen aspergilloosi. *Duodecim* 1981;97:1423–7.
- Hinson KFW, Moon AJ, Plummer NS. Allergic bronchopulmonary aspergillosis – a review and eight new cases. *Thorax* 1952;7:317–33.
- Imbeault B, Cormier Y. Usefulness of inhaled high-dose corticosteroids in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 1993;103:1614–7.
- Jonsdottir B, Bergsteinsson H, Baldurs-son O. Cystic fibrosis – review. *Laeknabla- did* 2008;94:831–7.
- Kumar R, Gaur SN. Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2000;18:181–5.
- Mastella G, Rainisio M, Harms HK, ym. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in

cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur Respir J* 2000;16:464–71.

- Moss RB. Pathophysiology and immunology of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Med Mycol* 2005;43 Suppl 1:5203–6.
- Pallasaho P, Lundbäck B, Läspä SL, ym. Increasing prevalence of asthma but not of chronic bronchitis in Finland? Report from the FinEsS-Helsinki Study. *Respir Med* 1999;93:798–809.
- Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. *Ann Intern Med* 1982;96:286–91.
- Patterson R, Greenberger PA, Lee TM, ym. Prolonged evaluation of patients with corticosteroid-dependent asthma stage of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:663–8.
- Pietinalho A, Hiraga Y, Hosoda Y, Löf-roos AB, Yamaguchi M, Selroos O. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study. *Sarcoidosis* 1995;12:61–7.
- Saxena S, Madan T, Shah A, Muralidhar K, Sarma P. Association of polymorphisms in the collagen region of 5P-A2 with increased levels of total IgE antibodies and eosinophilia in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1001–7.
- Shale DJ, Faux JA, Lane DJ. Trial of Ketoconazole in non-invasive pulmonary aspergillosis. *Thorax* 1987;42:26–31.
- Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2007;101:1163–70.
- Snelders E, van der Lee HA, Kuijpers J, ym. Emergence of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* and spread of a

single resistance mechanism. *PLoS Med* 2008;5:e219.

- Skov M, Main KM, Sillesen IB, Muller J, Koch C, Lanng S. Iatrogenic adrenal insufficiency as a side effect of combined treatment of itraconazole and budesonide. *Eur Respir J* 2002;20:127–33.
- Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, ym. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000;342:756–62.
- Tillie-Leblond I, Tonnel AB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2005;60:1004–13.
- Tukiainen P. Aspergilluksen aiheuttamat keuhkoilmentymät. Kirjassa: Kinnula V, Brander PE, Tukiainen P, toim. Keuhkosairaudet. Helsinki: Duodecim 2005.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, ym. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327–60.
- Wark PA, Hensley MJ, Saltos N, ym. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:952–7.
- Wark P. Pathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis and an evidence-based review of azoles in treatment. *Respir Med* 2004;98:915–23.
- Wark PA, Gibson PG, Wilson AJ. Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 3. Art. No.: CD001108. DOI: 10.1002/14651858.CD001108.pub2.
- Zirbes JM, Milla CE. Steroid-sparing effect of omalizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis and cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:607–10.

## SIDONNAISUODET

Osallistunut ulkomaisiin kongresseihin: Actelion, MSD, Pfizer, Swedish Orphan