

# Nowe kryteria rozpoznawania towarzyszącej astmie alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej (AAOP)

D I A G N O S T Y K A

Dr n.med.

**Aleksandra Kucharczyk**

Dr n.med.

Ewa Więsik-Szewczyk

Zakład Immunologii i Alergologii  
Klinicznej  
WIM MON

Kierownik zakładu:

Prof. dr hab. n. med. Karina  
Jahnz-Różyk

## New diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in asthmatics

S U M M A R Y

**Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is a complex hypersensitivity reaction which occurs in response to colonization of the respiratory tract with *Aspergillus fumigatus* that occurs almost exclusively in patients with asthma or cystic fibrosis. Characteristic clinical and radiological findings result from chronic inflammation caused by hyphae colonizing the bronchi. The problem, tough recognizing ABPA for over 60 years is under-diagnosing patients: often many years are needed since the first symptoms are present till the diagnosis. At this time about 1/3 of patients are treated for tuberculosis. Still there are insufficient data on the epidemiology, pathogenesis, classification, as well as the optimal treatment of the disease. Among others it results from previously used diagnostic criteria for ABPA (Patterson's and Rosenberg's). In 2013 the working group „ABPA in asthmatics” of International Society of Human and Animal Mycology (ISHAM) proposed new diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis and a new division of disease stages.**

**Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna (AAOP) to schorzenie będące wynikiem złożonej reakcji nadwrażliwości do której dochodzi w odpowiedzi na kolonizację dróg oddechowych przez pleśń *Aspergillus fumigatus*. Dotyczy prawie wyłącznie chorujących na astmę lub mukowiscydozę, a charakterystyczne objawy kliniczne i radiologiczne wynikają z przewlekłego toczącego się w drogach oddechowych zapalenia i obecności w oskrzelach strzępków grzybni. Problemem, mimo rozpoznawania AAOP od ponad 60 lat jest niedodiagnozowanie pacjentów: często mija wiele lat od pojawienia się pierwszych objawów do ustalenia rozpoznania, a blisko 1/3 chorych jest w tym czasie leczona na gruźlicę. W dalszym ciągu brakuje również dokładnych danych dotyczących epidemiologii, patogenezy, klasyfikacji, jak również optymalnego leczenia tej choroby. Wynika to m.in. z niedoskonałości stosowanych dotychczas kryteriów rozpoznawania AAOP (wg Pattersona i Rosenberga). W 2013 roku grupa robocza „AAOP u chorujących na astmę” ISHAM (International Society of Human and Animal Mycology) zaproponowała nowe kryteria diagnostyczne rozpoznawania alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej, a także nowy podział stadiów choroby (3).**

Kucharczyk A.: Nowe kryteria rozpoznawania towarzyszącej astmie alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej (AAOP).

Alergia, 2015, 4: 29-33

Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna (ABPA - allergic bronchopulmonary aspergillosis) to schorzenie będące wynikiem złożonej reakcji nadwrażliwości, do której dochodzi w odpowiedzi na kolonizację dróg oddechowych przez pleśń *Aspergillus fumigatus*(1). Dotyczy prawie wyłącznie chorujących na astmę lub mukowiscydozę, a objawy wynikają z toczącego się w drogach oddechowych zapalenia alergicznego i obecności w oskrzelach strzępków grzybni, co razem prowadzi do powstawania dużej ilości gęstej, trudnej do ewakuacji wydzieliny. Chorzy skarżą się na epizody nasilonego skurczu oskrzeli, duszności, kaszel z wykrztuszaniem dużej ilości gęstej, brązowawej plwociny, a ponieważ zalegające śluzowe czopy powodują z czasem powstawanie rozstrzeni oskrzeli, włóknienie płuc i uszkodzenie dróg oddechowych – również na dolegliwości z tym związane. Dodatkowo, w związku z częstym występowaniem istotnej klinicznie eozynofilii mogą pojawiać się objawy będące efektem uszkodzenia innych naciekanych narządów, na przykład zajęcie mięśnia serca może prowadzić do niewydolności krążenia, zaburzeń rytmu czy obecności płynu w osierdziu. Wczesne rozpoznanie jest ważne, ponieważ właściwe leczenie pozwala nie tylko na wycofywanie się

objawów, ale również na zapobieganie postępującemu uszkodzeniu tkanki płucnej. Ponieważ nie u wszystkich chorujących na astmę mimo podobnej ekspozycji środowiskowej na *Aspergillus* rozwija się alergiczna aspergiloza podejrzewa się, że istotną rolę w patogenezie choroby mają czynniki genetyczne. U osób wrażliwych zainhalowane zarodniki kiełkują i tworzą strzępki uwalniające antygeny aktywujące wrodzoną i nabytą odpowiedź immunologiczną w płucach (odpowiedź ze strony limfocytów Th2 CD4+). Uważa się, że to z powodu genetycznej wrażliwości nigdy nie dochodzi do całkowitego wyleczenia, chociaż często obserwuje się wieloletnie remisje.

## Obraz kliniczny

Obraz kliniczny alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej może być biegunowo różny. Do wcześniejszych obserwacji obejmujących pacjentów z ciężkimi postaciami rozpoznawanej bardzo późno, w okresie rozwiniętych powikłań choroby dołączyła bowiem grupa chorych bez żadnych dolegliwości, z dobrze kontrolowaną astmą, u których schorzenie to wykryte zostało przypadkowo, np. przy okazji wykonywania badań kontrolnych. I mimo że obie grupy pacjentów muszą spełniać kryteria rozpoznania, to tylko w zaawansowanych stadiach choroby widoczne są uznawane do niedawna za bardzo charakterystyczne takie objawy, jak źle kontrolowana astma z częstymi zaostrzeniami i opornością na leczenie glikokortykosteroidami, uciążliwy kaszel z ciągłym wykrztuszaniem gęstej, trudnej do odkrztuszenia wydzieliny z obecnością brązowych czopów, czy krwioplucie (2). W ciężkich przypadkach mogą pojawiać się również gorączka, dreszcze oraz utrzymujące się uczucie zmęczenia. Palce pałeczkowate pojawiają się dość często, zwłaszcza przy wieloletnim utrzymywaniu się objawów i obecności rozstrzeni oskrzeli. Rzadko, pomimo podobnej etiologii choroby dochodzi natomiast do jednoczesnego występowania alergicznej aspergilozy zatok. Wówczas do objawów ze strony dolnych dróg oddechowych dołączają objawy zatokowe, najczęściej o znacznie większym nasileniu i cięższym przebiegu niż w przypadku zapalenia o innej etiologii. Objawy gorzej reagują na leczenie, a ewakuacja wydzieliny z zatok jest często bardzo trudna nawet w trakcie zabiegów laryngologicznych.

Badanie przedmiotowe u chorych na ABPA może pozwolić na rozpoznanie lub podejrzenie ciężkich, późnych powikłań choroby, takich jak nadciśnienie płucne czy włóknienie płuc. W trakcie zaostrzeń nad płucami pojawić się mogą zmiany świadczące o obecności obszarów zagęszczeń mięszszowych lub niedodmy. Rzadko może również pojawić się płyn w jamie opłucnowej.

## Wyniki badań dodatkowych

### Badania laboratoryjne:

Obecność eozynofilii (>1000 komórek/dl) uznawana była do niedawna za jedno z głównych kryteriów rozpoznawania ABPA. Opublikowane w ostatnim czasie badania potwierdziły jednak, że do takiego wzrostu liczby eozynofili dochodzi u zaledwie 40% pacjentów, ponieważ nacieki eozynofilowe obejmujące tkankę płucną nie muszą korelować z liczbą eozynofili we krwi obwodowej (3). Z drugiej strony istotna eozynofilia obserwowana jest w przebiegu wielu innych schorzeń.

Badanie stężenia IgE całkowitego (tIgE) jest bardzo użyteczne zarówno przy rozpoznawaniu ABPA, jak i monitorowaniu reakcji na leczenie. Wyniki badań wskazują, że jeśli tylko chory nie otrzymywał wcześniej systemowych glikokortykosteroidów, to prawidłowy wynik tego badania wyklucza rozpoznanie alergicznej aspergilozy(4). Nie ustalono natomiast granicy odcięcia, która jednoznacznie pozwoliłaby na wykluczenie tego schorzenia.

U blisko 90% chorych w surowicy krwi udaje się potwierdzić obecność precypityn (IgG) przeciwko *A. fumigatus*, ale badanie to jest dodatnie również u 10% chorujących na astmę bez alergicznej aspergilozy niezależnie od tego, czy obecne było u nich uczulenie na antygeny *Aspergillus*. Dodatkowym badaniem, które służy potwierdzeniu rozpoznania jest dodatni odczyn precypitacyjny z aspergiliną (przeciw antygenom *Aspergillus fumigatus*), chociaż czasem dla uzyskania reakcji dodatniej konieczne jest 3-4 krotne zagęszczenie surowicy.

W wykrztuszanej płwocinie dość często można znaleźć czopy utworzone z eozynofili i kryształki Charcota-Leydena świadczące o zapaleniu eozynofilowym. Z kolei w hodowli wydzieliny można uzyskać obfity wzrost grzybni *Aspergillus*(5) Badanie to nie ma jednak istotnej wartości diagnostycznej, ponieważ również w innych chorobach płuc w materiale oskrzelowym obserwuje się wzrost pleśni, a czułość badania wynosi od 39 do 60% i zależy bezpośrednio od liczby badanych próbek. Ma ono jednak inne znaczenie: u niektórych chorych

obserwuje się oporność na przeciwgrzybicze leki azolowe, natomiast uzyskanie hodowli pleśni pozwala na przeprowadzenie testów wrażliwości lub testów molekularnych i przez to na lepszy dobór leku (6). U pacjenta wykrztuszającego brązowawe czopy warto również ocenić próbki płwociny w badaniu bezpośrednim, ponieważ wtedy często udaje się zobaczyć strzępki grzybni *Aspergillus fumigatus*. Podobnie jednak jak w przypadku hodowli do dodatniego wyniku badania należy podchodzić ostrożnie, a pacjenta oceniać w kontekście kliniki, innych badań laboratoryjnych i wyników badań radiologicznych.

## Badania czynnościowe płuc

U większości pacjentów stwierdza się zmiany o charakterze obturacji i pułapki powietrznej ze zredukowaną wartością natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) i wzrostem objętości zalegającej. U mniej niż połowy pacjentów obserwuje się odwracalną obturację. W przypadku rozstrzeni oskrzeli lub włóknienia płuc często obserwuje się zmiany mieszane (7).

## Testy skórne

Testy skórne wykonywane są z wyciągiem *Aspergillus fumigatus*. W razie dostępności wyciągu do wykonywania testów śródskórnych zawsze najpierw należy przeprowadzić testy punktowe i dopiero jeśli ich wynik jest ujemny wykonać testy śródskórne z wczesną i późną (po 48 godzinach) oceną odczynu (8,9). Czulość takich testów jest bardzo wysoka i sięga 90%. Niestety mogą one być również dodatnie u pacjentów bez ABPA uczulonych na *A. fumigatus*, co w sposób istotny obniża swoistość badania.

## Badania radiologiczne

Obraz alergicznej aspergilozy w badaniu radiologicznym może być bardzo charakterystyczny. Najczęściej spotykane zmiany to zwiewne zagęszczenia miąższowe wynikające z nacieków eozynofilowych. Poza tym, już bardziej historycznie, opisuje się zmiany typu „palców w rękawiczce”, „śladów pasty do zębów”, „pierścieni” i „szyn tramwajowych” (10,11).

Obecnie za badanie podstawowe w ocenie chorego z podejrzeniem AAOP uznaje się tomografię komputerową o wysokiej rozdzielczości (HRCT). Pozwala ona na znacznie dokładniejszą ocenę centralnych rozstrzeni oskrzeli (12), stwierdzenie obecności hipodensyjnych czopów śluzowych, ale również czopów złożonych z wydzieliny o zwiększonej gęstości, których obecność uważana jest za patognomoniczną dla AAOP - występują one u około 20% pacjentów z tym rozpoznaniem (HAM – high-attenuation mucus) (13,14). Inne opisywane zmiany, to obraz pączkującego drzewa, obszary niedodmy, konsolidacji na obwodzie lub mlecznej szyby. Czasem widoczna jest również mozaikowata perfuzja z obszarami pułapki powietrznej, a dość rzadko - pogrubienie opłucnej okolicy płatów górnych i tworzenie włóknistych jam, w których może dojść do pojawienia się grzybnia kropidlakowego. Czasem dochodzi również do zwłóknienia w obrębie płatów górnych i obkurczenia płatów.

## Bronchoskopia

Błona śluzowa oskrzeli często jest zmieniona zapalnie, a w świetle obecna jest duża ilość gęstej zalegającej wydzieliny lub śluzowe czopy czasem prowadzące do znacznego zwężenia lub nawet całkowitej niedrożności światła oskrzeli. W materiale badanym stwierdza się znacznie podwyższoną liczbę eozynofiliów. Inne zmiany są podobne jak u pozostałych chorych na astmę.

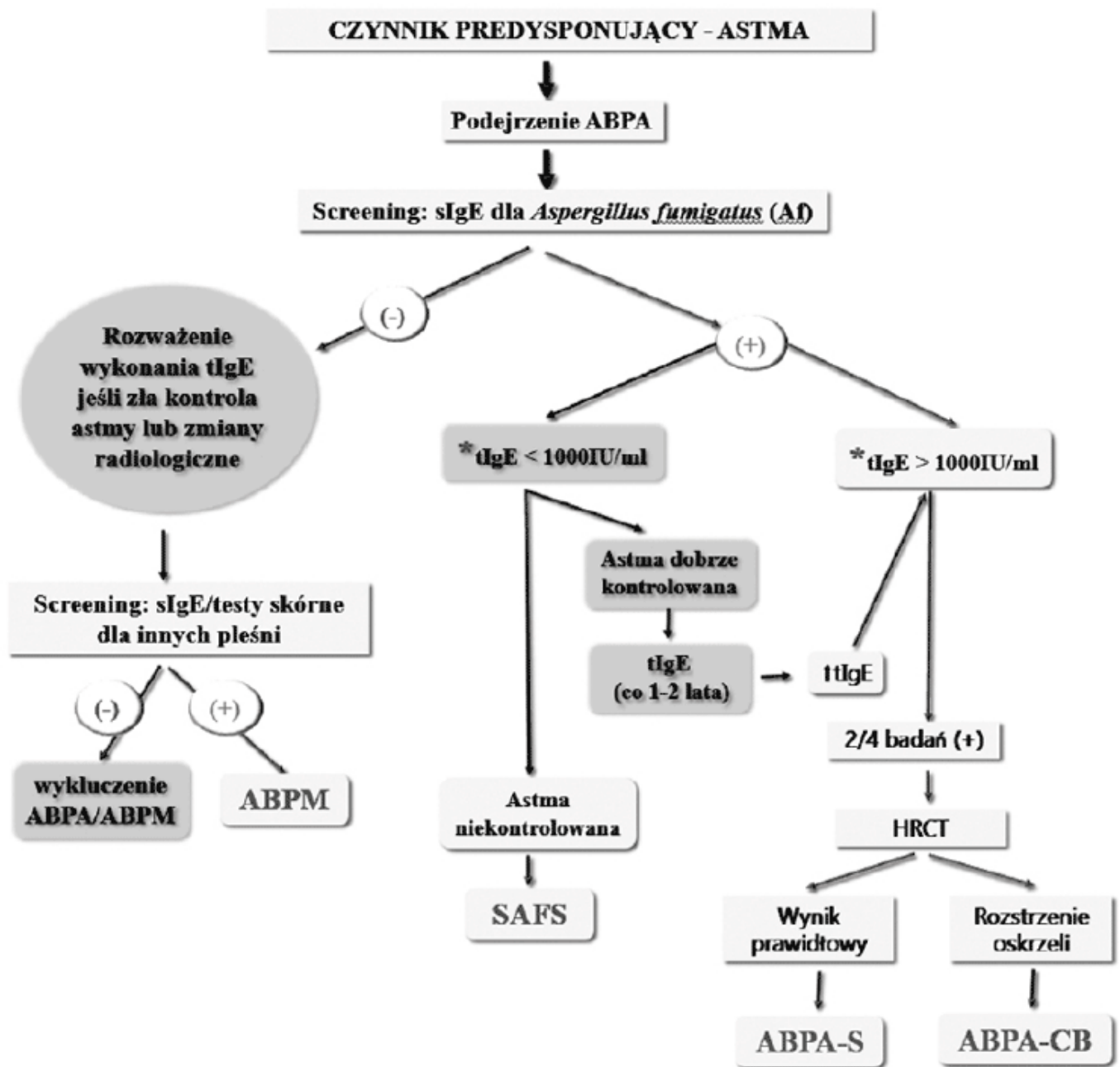
## Rozpoznanie

Przez wiele lat rozpoznanie alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej opierało się na objawach klinicznych, a także charakterystycznych zmianach radiologicznych i immunologicznych znanych jako kryteria Pattersona i Rosenberga (15,16). Spełnienie 6 dużych kryteriów pozwalało na potwierdzenie rozpoznania (tab.1).

Wieloletnie doświadczenia wskazują jednak na konieczność wprowadzenia do nich poprawek, dlatego że w kryteriach tych różne parametry traktowane były równorzędnie, podczas gdy niektóre czynniki są zdecydowanie ważniejsze od innych. Na przykład specyficzność swoistych dla *Aspergillus* przeciwciał IgG w AAOP w przeciwieństwie do innych form aspergilozy pozostaje nieznaną. Co więcej, nie ma uzgodnień co do liczby kryteriów mniejszych wymaganych dla ustalenia rozpoznania. Dotyczy to także optymalnej wartości punktu odcięcia dla stężenia tlgE i liczby eozynofiliów. Również z klinicznego punktu widzenia wprowadzenie kryteriów łatwiejszych do praktycznego zastosowania jest korzystne, ponieważ skraca postępowanie

diagnostyczne i przyczynia się do wczesnego włączenia skutecznego leczenia, co w efekcie ma wpływ na redukcję powikłań. Uproszczenie kryteriów rozpoznania jest istotne również dla prowadzenia badań klinicznych związanych z oceną etiologii schorzenia i nowych metod leczenia. Nowe kryteria rozpoznawania ABPA zaproponowane w 2013 roku przez grupę roboczą International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM) (17) upraszczają poprzednio stosowany schemat przez zaproponowanie algorytmu diagnostycznego. Zaleca się w nim, żeby u wszystkich pacjentów chorujących na astmę z częstymi zaostrzeniami brać pod uwagę możliwość rozpoznania ABPA. Również charakterystyczne, opisane powyżej zmiany radiologiczne, a także eozynofilia przekraczająca 500/ml czy stężenie tlgE przekraczające 417, powinny skłaniać do rozważenia obecności tego schorzenia. W takim przypadku pierwsze badania, które należy wykonać ukierunkowane są na potwierdzenie alergii na antygeny *Aspergillus*. Ujemne wyniki badań alergologicznych są podstawą do odstąpienia od wykonywania innych badań. Natomiast w przypadku, w którym są one dodatnie należy dokonać szerszej oceny pozwalającej na ustalenie lub odrzucenie rozpoznania alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej. Proponowany schemat diagnostyczny umieszczono na rycinie 1.

## Proponowany algorytm rozpoznawania alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej u chorujących na astmę (ISHAM)



Wszyscy pacjenci z astmą powinni być badani pod kątem AAOP (sIgE w kierunku *A. fumigatus* lub PTS). Kolejne badania wykonywane zgodnie z przedstawionym algorytmem. Na koniec na podstawie wyniku HRCT chorych z rozpoznaniem AAOP dzieli się na grupy (ABPA-S, ABPA-B, ABPA-HAM, ABPA-CSF). Jednocześnie określa się stadium choroby (np. ABPA-B, stadium Ib).

ABPM – allergic bronchopulmonary mycosis, SAFS – severe asthma with fungal sensitization; ABPA: CB – central bronchiectasis, HAM – high-attenuation mucus, S – serological ABPA, CPF – ABPA with chronic pleuropulmonary fibrosis.

\*w dalszym ciągu wartość odcięcia dla tIgE budzi kontrowersje również dlatego, że w grupie dzieci obserwuje się wyższe stężenie tIgE niż u dorosłych i np. u dzieci za punkt odcięcia proponuje się przyjąć wartość stężenia tIgE = 1200IU/ml. Na podstawie (17)

Grupa ekspertów zaproponowała również opisane w poniższej tabeli (tab.2) nowe kryteria rozpoznawania alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej.

**TABELA 1** Kryteria rozpoznawania AAOP wg Pattersona i Rosenberga

**KRYTERIA DUŻE**

- astma
- eozynofilia (>1000/mm<sup>3</sup>)
- dodatni wynik testu skórniego typu natychmiastowego z antygenami *Aspergillus fumigatus*
- dodatni odczyn precypitacyjny w surowicy przeciw antygenom *Aspergillus fumigatus*
- znaczny wzrost stężenia IgE w surowicy
- nacieki w płucach
- centralne rozstrzenie oskrzeli

### KRYTERIA MAŁE

- stwierdzenie *Aspergillus fumigatus* w płwocinie
- wykrztuszanie brązowych czopów
- dodatni wynik testu skórniego typu opóźnionego (typu Arthusa) z antygenami *Aspergillus fumigatus*
- wzrost w surowicy stężeń IgE i IgG skierowanych przeciw antygenom *Aspergillus fumigatus*

**TABELA 2** Kryteria rozpoznawania alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej wg grupy roboczej ISHAM „AAOP w astmie” (2013r.) (17)

### CZYNNIKI PREDYSPONUJĄCE (minimum jeden musi być obecny):

- Astma
- Mukowiscydoza

### KRYTERIA KONIECZNE (oba muszą być obecne):

- Dodatni wynik testów skórnych lub podwyższone stężenie przeciwciał IgE przeciwko *Aspergillus fumigatus*
- Podwyższone stężenie całkowitego IgE (typowo > 1000 IU/ml)

### INNE KRYTERIA (minimum dwa muszą być obecne):

- Obecność precypityn w kierunku *Aspergillus fumigatus* lub podwyższone stężenie w osoczu swoistych dla *Aspergillus fumigatus* przeciwciała klasy IgG
- Zmiany w obrazie radiologicznym charakterystyczne dla ABPA\*\*
- Eozynofilia > 500/ml u pacjentów nie przyjmujących glikokortykosteroidów (wynik badania może być historyczny)

\* jeśli chory spełnia wszystkie inne kryteria dopuszczalne jest stężenie IgE < 1000 IU/ml

\*\* zmiany radiologiczne charakterystyczne dla ABPA mogą być przejściowe (obszary konsolidacji, guzki, zmiany typu „linie tramwajowe”, „ślady pasty do zębów”, „palce w rękawiczce” lub przelotne zagęszczenia) albo utrwalone (na przykład cienie „linii równoległych” i „pierścieni”, rozstrzenie oskrzeli czy włóknienie płuc).

## Kolejne kroki diagnostyczne

**I. astma i podejrzenie AAOP: screening w kierunku obecności sIgE dla *Aspergillus fumigatus***

W zależności od dostępności można wykonać albo testy skórne, albo stężenie sIgE w surowicy. Jeśli wynik punktowych testów skórnych będzie ujemny, należy przeprowadzić testy śródskórne z wyciągiem *Aspergillus*. Ponieważ ujemny wynik tych badań u pacjentów chorujących na AAOP jest niezwykle rzadki (wysoka negatywna wartość predykcyjna badania) uważa się, że na jego podstawie można zdecydować o zakończeniu diagnostyki. W przypadku wyniku dodatniego konieczne jest różnicowanie między serododatnią alergiczną aspergilozą a uczuleniem na *Aspergillus fumigatus* u chorujących na astmę (astma z uczuleniem na pleśnie). Dlatego kolejnym zalecanym badaniem jest stężenie sIgE: powinno ono być dwukrotnie wyższe niż obserwowane w spulowanej surowicy chorujących na astmę uczulonych na *Aspergillus fumigatus*. Oczywiście w codziennej praktyce klinicznej przeprowadzenie takiego porównania byłoby bardzo trudne ze względu na brak materiału do porównania, dlatego proponuje się przyjęcie stężenia 0,35 kU/l jako wartości odcięcia.

**II. badanie tIgE**

Jak dotąd nie ustalono jednoznacznie wartości punktu odcięcia dla stężenia tIgE w surowicy. Różne źródła za wartość diagnostyczną dla AAOP przyjmują stężenie równe 417 IU/ml (=1000ng/ml) lub 1000 IU/ml. Grupa robocza ISHAM zaleca przyjęcie wartości 1000 IU/ml jako diagnostycznej dla alergicznej aspergilozy, niemniej niższe stężenie nie wyklucza rozpoznania, o ile spełnione są inne kryteria.

**Uwagi:**

- W ABPA obserwowano wartości tIgE sięgające 25 000 IU/ml, ale znacznie podwyższony poziom IgE wymaga różnicowania z innymi schorzeniami, w przebiegu których dochodzi do wzrostu tych przeciwciał.
- pod wpływem glikokortykosteroidów dochodzi do obniżenia stężenia tIgE, dlatego do wyniku w tej grupie pacjentów należy odchodzić ostrożnie. Należy natomiast pamiętać, że o ile glikokortykosteroidy obniżają stężenie tIgE, to praktycznie nigdy nie prowadzą do normalizacji wyniku tego badania.
- zalecenia grupy roboczej ISHAM nie obejmują dzieci, u których zaproponowano ostatnio przyjęcie wartości stężenia IgE =1200 jako punktu odcięcia.

**III. inne kryteria (eozynofilia, obecność precypityn, badania radiologiczne)**

Bardzo charakterystyczna w przebiegu AAOP jest eozynofilia. Ponieważ jednak często zdarzało się, że u chorych z potwierdzoną alergiczną aspergilożą liczba eozynofiliów nie przekraczała 1000/mm<sup>3</sup> (kryteria Pattersona) w zaleceniach grupy ISHAM zrezygnowano z tego kryterium jako obowiązkowego i eozynofilię >500/mm<sup>3</sup> umieszczono jako jedno z trzech kryteriów dodatkowych.

W dalszym ciągu w diagnostyce alergicznej aspergilozy wykonywane jest badanie na obecność precypityn w kierunku *Aspergillus*. Coraz częściej jednak ocenia się stężenie swoistych przeciwciał klasy IgG.

**Uwagi:**

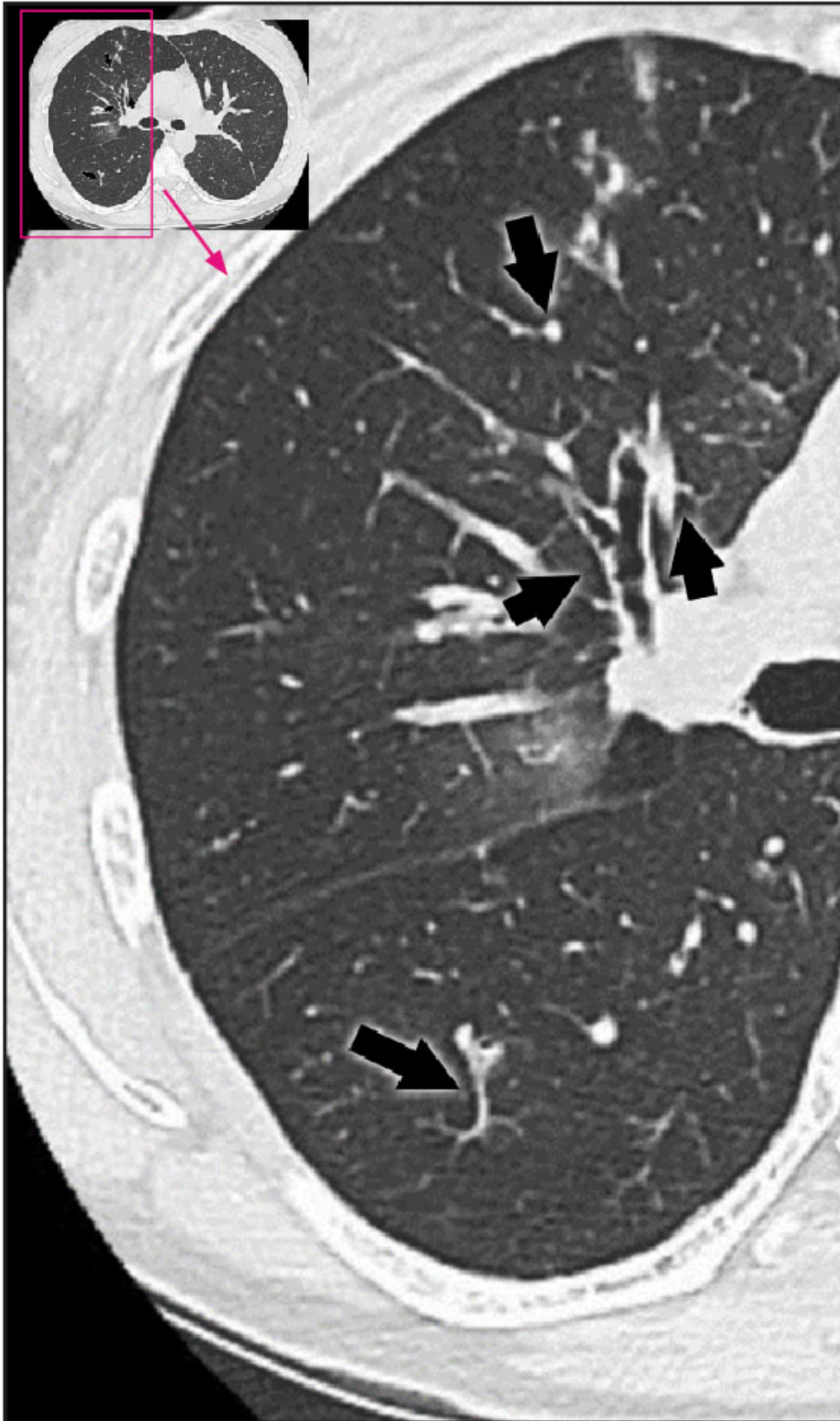
- ponieważ nie ustalono górnej granicy normy dla eozynofilii w przebiegu AAOP u każdego pacjenta wskazane jest przeprowadzenie diagnostyki różnicowej pozwalającej na wykluczenie innych przyczyn eozynofilii, w tym przede wszystkim ziarniniakowości eozynofilowej z zapaleniem naczyń i zespołów hipereozynofilowych, zwłaszcza jeśli liczba eozynofiliów przekracza 2000/mm<sup>3</sup>.
- podobnie jak w przypadku tIgE wpływ na wynik ma stosowanie glikokortykosteroidów i należy to uwzględnić w ocenie chorego. Dopuszczalne jest również korzystanie z wyniku „historycznego”, jeżeli np. dokonywano oceny eozynofilii przed włączeniem leczenia przeciwzapalnego.
- badanie na obecność precypityn wykonywane jest jeden raz. Nie ma konieczności jego powtarzania, ponieważ w przeciwieństwie do tIgE nie ma on już później znaczenia w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie.

**IV. znaczenie wykonywania badań przesiewowych w kierunku alergii na inne pleśnie**

Wprawdzie alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna najczęściej wynika z nadwrażliwości na *Aspergillus fumigatus*, niemniej podobne objawy mogą być wywoływane przez inne pleśnie, takie jak: różne gatunki *Aspergillus* (*A. Niger*, *A. oryzae*, *A. ochraceus*), ale także *Candida*, *Helminthosporium*, *Penicillium*, *Bipolaris*, *Scedosporium* i inne. U pacjentów występują objawy charakterystyczne dla AAOP, ale rozpoznania nie udaje się potwierdzić przy pomocy standardowych testów skórnych i badań serologicznych. Ustalenie rozpoznania możliwe jest w oparciu albo o wyniki hodowli próbek płwociny, albo o udowodnioną intensywną ekspozycję na te pleśnie. Pomocne może też być stwierdzenie obecności przeciwciał IgE i IgG specyficznych dla tych pleśni lub obecności precypityn.

Niezależnie od przyjętych kryteriów w praktyce w pewnej grupie pacjentów z alergiczną aspergilozą nie zostaną one spełnione. Żeby uniknąć niedodiagnozowania i wynikających z tego konsekwencji w kryteriach ISHAM proponuje się stworzenie „grupy ryzyka wystąpienia AAOP”. Pacjenci, którzy się w niej znaleźli powinni być ściśle monitorowani pod kątem pojawienia się nowych objawów lub odchyień w badaniach pozwalających na rozpoznanie alergicznej aspergilozy.



Obraz HRCT u pacjentki z ABPA-B,  
stadium Va (płaty górne)

Fotografia (materiał własny): poza widocznymi przywznowkowo czopami śluzowymi wypełniającymi oskrzela z pogrubieniem ich ścian i rozstrzeniami żyłakowatymi oskrzeli (zakończenia strzałek) widoczne liczne guzki centralnej części zrazika. W niektórych miejscach charakterystyczny obraz pączkującego drzewa (strzałki). Niewielkie ognisko zagęszczeń mięszkowych w prawym płucu

## Stadia kliniczne AAOP

Do niedawna AAOP klasyfikowane było do 5 stadiów klinicznych. Wyróżniano: stadium I – postać ostrą, stadium II – remisję, stadium III – zaostrzenie, stadium IV – astmę steroidozależną i stadium V – włóknienie płuc. Problem polega na braku specyficznych definicji opisujących poszczególne fazy choroby. Poza tym, chociaż wykazano możliwość przechodzenia AAOP przez wszystkie stadia, to często choroba pod wpływem leczenia podlega modyfikacjom i bardzo często obserwuje się długą, czasem wieloletnią remisję, a do progresji dochodzi powoli. Z tego powodu grupa robocza ISHAM zaproponowała nową klasyfikację alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej. Jedną z istotniejszych poprawek jest wprowadzenie stadium 0. AAOP, w którym mają znaleźć się pacjenci, u których nie doszło jeszcze do powstania rozstrzeni oskrzeli.

Żeby móc rozpoznać alergiczną aspergilozę na tym etapie grupa robocza proponuje przeprowadzanie diagnostyki w kierunku alergicznej aspergilozy u wszystkich, również bezobjawowych chorych na astmę (17).

Do stadium 1. zalicza się pacjentów z objawami ostrymi i podostrymi. W stadiach 0. i 1. włączenie leczenia powinno w ciągu 8 tygodni prowadzić do ustąpienia objawów, wycofania się nacieków zapalnych i przynajmniej 25%-ego spadku tlgE. Tacy pacjenci przechodzą do stadium 2.(odpowiedzi), przy czym ocena pacjenta na tym etapie opiera się na ocenie klinicznej i radiologicznej – oczekuje się redukcji objawów klinicznych i nacieków w płucach o nie mniej niż 25-50%. Odpowiedź taka nie jest trwała i do zaostrzenia dolegliwości dochodzi zazwyczaj u 25-50% chorych w ciągu 1-2 lat (stadium 3. AAOP – zaostrzenie). Zaostrzenie definiuje się jako wzrost tlgE o minimum 50% w stosunku do wartości wyjściowej z towarzyszącym pogorszeniem klinicznym lub radiologicznym. Kolejne stadium (4.) to remisja. Nazywa się tak fazę, w której doszło do poprawy klinicznej i radiologicznej z wartością tlgE utrzymującą się na poziomie wyjściowym (czasem niższym) w okresie dłuższym niż 6 miesięcy u pacjentów leczonych lub nie preparatami innymi niż systemowe glikokortykosteroidy. Remisja może trwać różnie długo, ale nigdy nie uznaje się jej za trwałą, ponieważ nawroty choroby obserwowano nawet po kilkunastu latach jej trwania. Do stadium 5. włączani są chorzy z astmą ciężką i trudną, ale grupę tę dzieli się na dwie podgrupy: pierwsza obejmuje pacjentów, u których uzyskanie kontroli AAOP wymaga powtarzania terapii systemowymi glikokortykosteroidami lub azolami (astma zależna od terapii). Druga grupa to chorzy wymagający przyjmowania systemowych GKS dla kontroli astmy (astma steroidozależna). Stadium 6. to etap zmian zejściowych, kiedy u chorych stwierdza się rozległe rozstrzenie oskrzeli lub włóknienie z niewydolnością oddechową typu II i sercem płucnym. Niezależnie od stadium AAOP choroba może być aktywna immunologicznie i wymagać leczenia.

**Tabela 3** Proponowane kliniczne stadia AAOP w astmie (17)

Stadium	Definicja	Charakterystyka
0	Bezobjawowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Astma kontrolowana (zgodnie z definicją GINA)</li> <li>• Spełnienie kryteriów AAOP</li> <li>• Brak wcześniejszego rozpoznania AAOP</li> </ul>
1	Ostre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Astma częściowo kontrolowana lub brak kontroli/stałe objawy</li> <li>• Spełnienie kryteriów AAOP</li> <li>• Brak wcześniejszego rozpoznania AAOP</li> </ul>
1a	Z obecnością czopów śluzowych	Spełnione wszystkie kryteria i udokumentowana obecność czopów śluzowych w Rtg klatki piersiowej, w CT klatki piersiowej lub w badaniu bronchoskopowym
1b	Bez czopów śluzowych	Spełnione wszystkie kryteria, a w CT klatki piersiowej i w badaniu bronchoskopowym nie udokumentowano obecności czopów śluzowych
2	Odpowiedź	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poprawa kliniczna</li> <li>• Poprawa radiologiczna</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spadek tlgE o <math>\geq 25\%</math> w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu 8 tygodni</li> </ul>
<b>3</b>	<b>Zaostrzenie</b>	Pogorszenie kliniczne lub radiologiczne związane ze wzrostem tlgE o $\geq 50\%$
<b>4</b>	<b>Remisja</b>	Utrzymująca się poprawa kliniczna i radiologiczna z wartością tlgE utrzymującą się na poziomie wyjściowym (czasem niższym) przez dłużej niż 6 miesięcy u pacjentów leczonych lub nie preparatami innymi niż systemowe glikokortykosteroidy
<b>5a</b>	<b>AAOP zależna od leczenia</b>	Nawrót dwa lub więcej razy w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia albo pogorszenie parametrów klinicznych, radiologicznych lub immunologicznych w trakcie redukcji doustnych preparatów steroidowych lub leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli
<b>5b</b>	<b>Astma steroido-zależna</b>	Konieczne jest stosowanie systemowych GKS dla uzyskania kontroli astmy, podczas gdy uzyskano kontrolę AAOP ocenianą na podstawie stężenia tlgE i badania radiologicznego klatki piersiowej
<b>6</b>	<b>Zaawansowana AAOP</b>	Cechy niewydolności oddechowej II typu lub serce płucne z radiologicznymi cechami zmian włóknistych związanych z AAOP w obrazie HRCT klatki piersiowej po wykluczeniu odwracalnych przyczyn ostrej niewydolności oddechowej

## Klasyfikacja radiologiczna alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej

Greenbeg i wsp. (18) zaproponowali klasyfikację radiologiczną alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej w zależności od obecności lub braku centralnych rozstrzeni oskrzeli i wprowadzili podział na ABPA-CB (allergic broncho-pulmonary aspergillosis with central bronchiectasis), w której obserwuje się rozstrzenie oraz ABPA-S (serological ABPA), gdzie rozpoznanie ustala się głównie na podstawie badań laboratoryjnych, natomiast nie stwierdza się rozstrzeni. ABPA-S traktowana jest jak najwcześniejsze stadium AAOP, w którym nie obserwuje się tak nasilonych zmian jak w ABPA-CB. Obie te grupy są natomiast podobne pod względem stężenia sIgE. Następnie dodano jeszcze grupę ABPA-CB-HAM (19), czyli pacjentów z rozpoznaniem alergicznej aspergilozy, ze stwierdzonymi rozstrzeniami oskrzeli, u których dodatkowo w badaniu CT stwierdzono obecność śluzu o wysokiej gęstości (High attenuation mucus).

Ostatecznie grupa ekspertów zaproponowała nowy podział radiologiczny na 4 główne kategorie: serologiczna AAOP (ABPA-S), AAOP z rozstrzeniami oskrzeli (ABPA-B), AAOP z obecnością śluzu o wysokiej gęstości (ABPA-HAM) oraz AAOP z przewlekłym włóknieniem płuc i opłucnej (ABPA-CPF) (tab.4)

**TABELA 4** Proponowana radiologiczna klasyfikacja AAOP (17)

Klasyfikacja		Kryteria radiologiczne
ABPA-S	S- Serologiczna	Wszystkie kryteria diagnostyczne AAOP, ale bez zmian w HRCT związanych z alergiczną aspergilozą
ABPA-B	B- z	Wszystkie kryteria diagnostyczne AAOP włącznie z rozstrzeniami oskrzeli w HRCT

B	rozstrzeniami	klatki piersiowej
ABPA-HAM	HAM – ze śluzem o wysokiej gęstości	Wszystkie kryteria diagnostyczne AAOP włącznie z obecnością śluzu o wysokiej gęstości w HRCT
ABPA-CPF	CPF – z przewlekłym włóknieniem płuc i opłucnej	AAOP z przynajmniej dwoma – trzema z następujących kryteriów radiologicznych: włóknienie płuc, bliznowacenie tkanki mięszkowej, ogniska włóknisto-jamiste, aspergilloma i pogrubienie opłucnej bez czopów śluzowych i śluzu o wysokiej gęstości

## Podsumowanie:

Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna to złożona reakcja nadwrażliwości pojawiająca się w drogach oddechowych chorujących na astmę lub mukowiscydozę w związku z ich kolonizacją przez *Aspergillus fumigatus*. W związku z utrzymującym się procesem zapalnym obserwować można groźne, odległe, nieodwracalne powikłania, takie jak rozstrzenie oskrzeli i włóknienie płuc, dlatego tak istotne jest wczesne rozpoznanie i właściwe leczenie chorych. Dotychczasowe kryteria na to nie pozwalają i stosowanie się do nich może powodować opóźnienie ustalenia prawidłowego rozpoznania.

Na podstawie opublikowanych badań dotyczących przebiegu klinicznego oraz obrazu immunologicznego i radiologicznego alergicznej aspergilozy grupa ekspertów ISHAM zaproponowała nowe kryteria diagnostyczne, ale również nowy podział zmian radiologicznych i faz choroby. Bardzo istotne wydają się zalecenia, żeby u wszystkich chorych na astmę rozważać możliwość rozpoznania AAOP i prowadzić obserwację w tym kierunku, a także uwzględnienie zerowego stadium choroby, kiedy nie obserwuje się jeszcze nieodwracalnych powikłań narządowych. Ze względu na brak jednoznacznych kryteriów pozwalających na rozpoznanie równie istotna jest propozycja stworzenia tzw. „grupy ryzyka” wystąpienia AAOP obejmującej pacjentów, u których wprawdzie nie udało się potwierdzić alergicznej aspergilozy, ale którzy powinni być systematycznie kontrolowani i monitorowani pod kątem pojawienia się nowych objawów lub odchyłeń w badaniach.

Pracę nadesłano 2015.12.08  
Zaakceptowano do druku 2015.12.09

Wkład pracy: według kolejności autorów.  
Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)