

ALERJİK BRONKOPULMONER ASPERGİLLOZİS

ÖNEMLİ NOKTALAR

- Düzelmeyen solunum şikayetleri olan ve solunum fonksiyon testlerinde açıklanamayan düşme saptanan tüm KF hastalarında ABPA tanısı düşünülmelidir.
- Tanı klasik veya minimum tanısal kriterler ile konulmalıdır.
- Semptomu olmayan hastalarda ise tarama amaçlı yıllık IgE düzeyi bakılması önerilir.
- ABPA tedavisi sistemik steroid tedavisi ile yapılır. Tedavi en az 3 ay olmalıdır.
- Tedaviye itrakonazol eklenmesi steroid kullanım ihtiyacını ve süresini azaltmaktadır.
- Semptomlarda ve solunum fonksiyon testlerinde düzelme, radyolojik iyileşme ve serum IgE düzeyinde en az %30 oranında azalma tedaviye yanıtın göstergesidir.
- İnhal steroid ve antifungal tedavilerin ABPA tedavisinde iyileştirici etkisi saptanmamıştır, rutinde kullanılması önerilmez.

Alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA), astım ve kistik fibrozis (KF) hastalarında görülen, *Aspergillus fumigatus* antijenlerine karşı yoğun alerjik yanıt ile karakterize olan ve akciğer parankimine fungal invazyonun olmadığı bir durumdur [1]. Hastalığın prevalansı %2-8 arasındadır [2]. *S. aureus* ve *P.aeruginosa*'nın erken eradikasyonu, *S. maltophilia* kolonizasyon varlığı ve ileri yaş ABPA gelişim riskini arttıran faktörlerdir [2,3].

Tanı

ABD KF Vakfı tarafından 2001 yılında oluşturulmuş tanı kriterlerinde "klasik vaka" tanımı aşağıda belirtilmiştir [1,3,5]:

- Başka bir nedenle açıklanamayan akut veya subakut klinik kötüleşme (öksürük, vizing, egzersiz intoleransı, egzersizle indüklenen astım, solunum fonksiyon testlerinde bozulma, balgam miktarında artış),
- Sistemik steroid almayan bir hastada serum total IgE düzeyinin >1000 IU/mL (2400 ng/mL),
- Sistemik antihistaminik tedavi almayan hastada Aspergillus cilt prik testi pozitifliği veya serumda *A. fumigatus*'a spesifik IgE antikor varlığı,

- Serumda *A. fumigatus* presipitan antikor veya *A. fumigatus* spesifik IgG antikor varlığı,
 - Standart fizyoterapi yada antibiyotik tedavileriyle düzelmeyen akciğer grafi ya da tomografisinde yeni saptanan infiltrasyon, mukus plakları ya da bronşektaziler.
- "Minimum tanısal kriterler" ise ayrıca aşağıdaki gibi tanımlanmıştır [3-5];
- Başka bir nedenle açıklanamayan akut veya subakut klinik kötüleşme (öksürük, vizing, egzersiz intoleransı, egzersizle indüklenen astım, solunum fonksiyon testlerinde bozulma, balgam miktarında artış),
 - Total serum IgE düzeyinin >500 IU/mL (1200 ng/mL) olması ya da bazal değere göre 4 kattan fazla artış göstermesi. Hasta sistemik steroid tedavisi alıyorsa tedavi kesildikten sonra IgE düzeyi tekrarlanmalıdır,
 - Sistemik antihistaminik tedavi almayan hastada Aspergillus cilt prik testi pozitifliği veya serumda *A. fumigatus*'a spesifik IgE antikor varlığı,
 - Aşağıdakilerden birinin varlığı:
 - a) Serumda *A.fumigatus* presipitan antikor veya *A.fumigatus* spesifik IgG antikor varlığı ya da,
 - b) Standart fizyoterapi ya da antibiyotik tedavileriyle düzelmeyen akciğer grafi ya da tomografisinde yeni saptanan infiltrasyon, mukus plakları ya da bronşektaziler.

Tedavi

- ABPA tedavisinin, akciğer dokusuna hasar veren inflamasyonun sistemik kortikosteroid tedavisi ile söndürülmesi ve antifungal tedavi ile fungal antijen yükünün azaltılmasından oluşan iki bileşeni vardır [3].
- ABPA tanı anında ve alevlenmesinde sistemik kortikosteroid tedavisi kullanılmalıdır. Oral prednizolon tedavisi 0.5-2 mg/kg/gün (maksimum günlük doz 60 mg) başlanır, 1-2 hafta sonra semptomların durumu, spirometri değerleri, radyografi ve serum IgE düzeylerine bakılarak doz azaltılır. IgE düzeyinde %30-50 oranında azalma anlamlıdır. IgE'nin tedavi boyunca izlenmesi gerekir. Üçüncü ayın sonunda tedavi kesilebilir. Yan etkiler açısından hasta dikkatli izlenmelidir [3,7].
- Yukarıda tarif edilen oral prednizolon tedavi şemasına yanıt alınamazsa:
 - Diğer tanıların araştırılması (bakteriyel ve viral akut alevlenmeler, astım ile birlikte KF, gastroözofageal reflü, vb)

- Kortikosteroid dozunun artırılması
- Enterik-kaplı prednizolon kullanılması
- Antifungal tedavi eklenmesi düşünülmelidir [3,5,6].
- Kortikosteroid tedavisine cevap zayıfsa, relaps olduysa ya da yan etkiler geliştirse antifungal ilaçlardan itrakonazol tedaviye eklenmelidir. Itrakonazol kullanılması steroid kullanım ihtiyacını ve süresini azaltmaktadır [3,7].
- Itrakonazol 5 mg/kg/gün tek dozda kullanılır, 200 mg/gün'ün üzerindeki dozlarda günde 2 kere kullanılmalıdır. Maksimum dozu 400 mg/gündür, tedavi süresi 3-6 ay olmalıdır [3].
- Itrakonazol tedavi başlangıcından 1 ay sonra karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalı ve değerler her 3-6 ayda bir izlenmelidir. Hastanın şikayeti olursa daha erken bakılabilir [3].
- Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda yapılabilirse itrakonazol kan düzeyinin ölçülmesi gerekir, çünkü KF'li hastalarda ilacın absorpsiyonunda problem olabilir, bu durumda oral vorikonazol tedavisine geçilebilir [3]. Itrakonazol dozu:
 - 12 yaşından küçük çocuklarda 2x200 mg/gün
 - 12 yaş ve daha büyük, 40 kg'dan az çocuklarda ilk gün 2x200 mg/gün, daha sonra 2x100 mg/gün
 - 12 yaş ve daha büyük, 40 kg'dan ağır çocuklarda ilk gün 2x400 mg/gün, daha sonra 2x200 mg/gün olmalıdır.
- İn hale steroid tedavisinin ABPA tedavisinde iyileştirici etkisi saptanmamıştır, kullanılması önerilmez [3,7].
- Son yıllarda günlük prednizolon tedavisine alternatif olarak aylık yüksek doz pulse intravenöz (İV) metilprednizolon tedavisi gündeme gelmiştir, bu nedenle, ağır steroid bağımlı ABPA'lı hastalarda ayda bir defa, 3 gün boyunca 10-20 mg/kg/gün İV metil prednizolon verilmesi önerilebilir; 4 yıla kadar bu şekilde tedavi verilen vakalar vardır. Bu tedavi şekliyle ABPA kontrolünün

daha iyi sağlandığı ve steroid toksisitesinin daha az olduğu bildirilmektedir [6].

- Nebülize Amfoterisin B'nin ABPA tedavisinde rutin kullanımını destekleyen yeterli veri yoktur ancak konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen durumlarda denenebilir [3,6].
- Hastanın yaşadığı ortamın mantar sporlarından temizlenmesi için gerekli önerilerin de aileye verilmesi gereklidir [3-7].
- ABPA düşündürülen bulguları olmayan KF'li hastaların yıllık serum IgE düzeylerine bakılarak taranmaları gereklidir. IgE >500 IU/ml, minimal kriterleri karşılaması açısından diğer parametrelere bakılması, IgE 200-500 IU/ml ise tekrar edilmesi ve hastanın ABPA açısından takip edilmesi önerilir [5,7].

KAYNAKLAR

1. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: state of art: Cystic fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin Infect Dis 2003; 37: S225-64.
2. RitzN, Amman RA, Casaulta Aebischer C, et al. Risk factors for allergic bronchopulmonary aspergillosis and sensitisation to Aspergillus fumigatus in patients with cystic fibrosis. Eur J Pediatr 2005; 164: 577-82.
3. Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group, 2009.
4. Almeida M, Bussamra M, Rodrigues J. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in paediatric cystic fibrosis patients. Paed Respir Rev 2006; 7: 67-72.
5. Lena P. Thia, Ian M. Balfour Lynn. Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. Paed Respir Rev 2009; 10: 37-42.
6. Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and Aspergillus infection in cystic fibrosis. Curr Opin in Pulmonary Medicine 2010; 16: 598-603.
7. Hatziagorou E, Walsh TJ, Tsanakas JN, Roilides E. Aspergillus and the paediatric lung. Paed Respir Rev 2009; 10: 178-85.