A tüdő gombás betegségei

Jaggi TK, Agarwal R, Tiew PY et al. Fungal lung disease – State of the Art
Eur Respir J 2024; 64: 2400803

A tüdő gombabetegségei az elmúlt évtizedekben megszaporodtak és egyre nagyobb kihívást jelentenek a klinikusoknak. A megjelenési formáik változatosak, a hiperszenzitivitástól a kolonizáción át a súlyos, invazív, némely esetben magas mortalitással járó kórformáig terjedően. Gyakoribb előfordulásuk a növekvő életkorral, a klímaváltozással, a potenciális gomba patogének folyamatosan bővülő sorával, a társult rezisztenciákkal, valamint a megnövekedett kockázattal járó, emelkedő számú immunszuppresszív és immunmodulátor kezelésekkel függ össze.

A gazdaszervezet immunstátusza meghatározza az adott kórforma kialakulását, amit számos krónikus respiratórikus betegségben (CRD: chronic respiratory disease) jól demonstrálnak az *Aspergillus*hoz társuló kórállapotok, a kolonizációtól az allergián át az infekcióig terjedően. Még az enyhe immun alterációk is hajlamosíthatnak gombabetegségre. Az *Aspergillus* fajok mellett egyéb gombafeleségek (*Candida, Cryptococcus, Pneumocystis*) és az endémiás gombafertőzések (*Histoplasmosis, Blastomycosis, Coccidioides*) is okozhatnak tüdőmegbetegedést, de az utóbbiakkal hazai körülmények között nem kell számolnunk.

GOMBABETEGSÉGEK ÉS AZ IMMUNKOMPETENCIA

A CRD-k hajlamosítanak gombakolonizációra. Az *Aspergillus* és a *Candida* fajok kolonizációja a leggyakoribb, melyek inhalációs kortikoszteroid (ICS) és antibiotikum kezeléshez, illetve *Pseudomonas* infekcióhoz társulhatnak. A légutak *Aspergillus* kolonizációja ártalmas jelenség, bár bizonytalan, hogy a kolonizáció önmagában fokozná az alapbetegség progresszióját vagy jelezné a betegség súlyosságát. Ugyanakkor egyre több evidencia szól amellett, hogy az *Aspergillus* kolonizáció allergiás bronchopulmonális mycosisba (ABPM) vagy allergiás bronchopulmonális aspergillosisba (ABPA) progrediálhat, ami tovább rontja a beteg légzési teljesítményét, asztmában és COPD-ben pedig exacerbációt és a beteg halálát okozhatja.

Az *Aspergillus* bronchitis a trachea és/vagy a bronchiális ágak felszínes infekciója. Diagnosztikus kritériuma a krónikus légúti panaszok mellett a hörgőváladékból az *Aspergillus* kitenyésztése vagy PCR pozitivitása, továbbá a szérumban az *Aspergillus* elleni IgG szint emelkedése. Bronchoszkópia során jellemző a mucoid impaktáció és az *Aspergillus* hyphák lokális inváziója, ami leggyakrabban bronchiectasiában és COPD-ben figyelhető meg. Cystás fibrosisban az esetek 9%-ában fordul elő.

GOMBABETEGSÉG ÉS TÚLZOTT IMMUNMŰKÖDÉS

Akkor beszélünk erről, ha a gomba (*Aspergillus*) specifikus IgE titer emelkedett (≥ 0,35 kUA/L, azaz kilo egység/liter) és kimutatható a gombára specifikus azonnali bőr hiperszenzitivitás. Asztmában az *Aspergillus* szenzitivitás (AS) előfordulása közlések szerint 5,4 és 16,9% közötti. Súlyos asztmában az AS fennállása a súlyos asztma egyik fenotípusa. Újabb adatok szerint az AS és az ABPA előfordulása COPD-ben 9,5%. Bár megfigyelések vannak arra, hogy az AS előfordulása COPD-ben gyakoribb exacerbációval jár, az antifungális kezelés előnye nem bizonyított. Asztmában az AS-ból az ABPA-ba való átmenet és a következményesen kialakuló bronchiectasia megelőzése érdekében, az AS és az ABPA minél korábbi felismerése javasolt.

ALLERGIÁS BRONCHOPULMONÁLIS MYCOSIS (ABPM) ÉS ALLERGIÁS BRONCHOPULMONÁLIS ASPERGILLOSIS (ABPA)

Az ABPM többféle CRD-ben (legtöbbször asztmában és cystás fibrosisban) előforduló, gombakolonizációra kialakuló túlzott immunreakció. Az ABPA csak az *Asper-*

*gillus*ra vonatkozó terminus technicus. Nagyon ritkán COPD-ben és bronchiectasiában is kialakulhat, különösen akkor, ha a két betegség együtt van jelen. Asztmában az ABPA megjelenése genetikai háttérhez kötött, hiszen sok asztmás beteg környezetében előfordul az *Aspergillus,* de csak néhány esetben alakul ki ABPA. Az ABPA előfordulása asztmában – a tercier (legmagasabb szintű) egészségügyi ellátó rendszerekben – a felmérések szerint 11% körüli. ABPA-ban a gyulladás legfontosabb primer mediátorai az eosinophil sejtek. Az eosinophil sejtek és az *A. fumigatus* kölcsönhatása következtében galectin-10 szabadul fel és Charcot-Leyden kristályok képződnek.

A következményesen elpusztuló eosinophilekből hisztonban gazdag extracelluláris kusza anyag képződik, ami növeli a nyákdugók viszkozitását, ezzel gátolja az *A. fumigatus* eliminációját és így hozzájárul az ABPA patogeneziséhez. A betegség további tünetei lehetnek a vérköpés, a röntgenfelvételen látható homályok és a nyákdugó expektoráció.

Diagnosztikájában fontos az *Aspergillus* szenzitizáció kimutatása: a specifikus IgE ≥ 0,35 kUA/L és az össz IgE ≥ 500 IU/ml. A gomba specifikus IgG, a vér eosinophilia és a jellegzetes röntgenkép alátámasztja a diagnózist. Amennyiben bronchiectasia is jelen van, akkor a megjelölés ABPA-B, ha kimutatható a nyákdugók jelenléte, akkor ABPA-MP. Az ABPA konszenzusos diagnosztikus kritériumait részletesen a cikk 1. táblázata mutatja be.

A kezelés során a gyulladás csökkentésére szisztémás és inhalációs kortikoszteroidok, valamint a 2-es típusú immunreakcióra ható biológiai terápiák; a kolonizáció csökkentésére gombaellenes (orális és porlasztóban adott) szerek jönnek szóba. A tünetmentes betegség rutinszerű kezelése nem indokolt. Szisztémás antifungális kezelés csak rosszul kontrollált asztmában vagy visszatérő akut exacerbációk esetén jön szóba. Akut esetben 4 hónapos kortikoszteroid vagy itraconazol kezelés javasolt. A két szer kombinációban történő adása első vonalban csak rekurráló esetekben indokolt. Akut esetben primer kezelésre nem javasolt voriconazol, posaconazol, isavuconazol, nagy dózisú ICS és biológiai terápia sem. Kortikoszteroid szünet után 3 hónapon belül a tünetek visszatérése, vagy a betegség terápia melletti rosszabbodása (kortikoszteroid dózis csökkentése során 4 héten belül két külön alkalommal új röntgenárnyékok megjelenése, ≥ 50%-kal emelkedő össz IgE) esetén itraconazol, porlasztott amphotericin B és 2-es típusú immunreakció elleni biológia terápia adása szükséges. Fontos, hogy a betegeket a kezelés megkezdését követő 8-12. héten ellenőrizzük. Mind a tünetek, mind a képi elváltozások ≥ 50%-os és az össz IgE ≥ 20%-os csökkenése szignifikáns javulást jelent. A terápia leállása után a betegek több mint felénél a betegség exacerbációja várható. A beteg állapotában rosszabbodást okozhat az asztma, a COPD vagy a bronchiectasia fellobbanása, melyeket fontos kizárni az ABPA ellenes intervenció indikálása előtt.

1. táblázat: Az International Society for Human and Animal Mycology ABPA munkacsoportjának konszenzusos diagnosztikus kritériumai

Hajlamosító állapotok	Asthma bronchiale, cystás fibrosis, COPD és bronchiectasia
VAGY	
Kompatibilis klinikai-radiológiai megjelenés	Nyákdugók kiköhögése, „ujj a kesztyűben" jellegű és átmeneti opacitások a mellkasi röntgenfelvételen, tüdőkollapszus
Lényeges összetevők	• *Aspergillus fumigatus* specifikus IgE ≥ 0,35 kUA/L[a] • Szérum össz-IgE ≥ 500 IU/mL[b]
Egyéb összetevők (bármelyik kettő)	• *Aspergillus fumigatus* specifikus IgG kimutatása[c] • Perifériás vér eozinofil szám ≥500 sejt/µL (korábbi anamnesztikus adat is lehet) • A mellkasi CT vékony rétegű metszeti képein ABPA-ra jellemző elváltozások (bronchiectasia, nyákdugók, magas denzitású nyák[d]) vagy mellkasi röntgenfelvételen átmeneti opacitások láthatók
Fontos megfontolások	[a]: az 1-es típusú reakciót adó pozitív bőrteszt elfogadható, ha az *Aspergillus* IgE nem áll rendelkezésre [b]: a szérum össz-IgE < 500 IU/mL elfogadható lehet, ha minden egyéb kritérium teljesül [c]: az *Aspergillus fumigatus* IgG laterális áramlási tesztekkel vagy enzim-immunoassay-kkel kimutatható; az *Aspergillus fumigatus* határértékeit az egyes földrajzi régiók számára ki kell dolgozni; populáció-specifikus határértékek hiányában a gyártó ajánlásait javasoljuk [d]: a magas denzitású nyák patognomonikus az ABPA-ra és megerősíti az ABPA diagnózisát még akkor is, ha az egyéb kritériumok nem teljesülnek Az rAsp f1, f2 és f4 ellen termelődött IgE emelkedett szintje is kórjelző lehet.

GOMBABETEGSÉG ÉS ENYHE IMMUNHIÁNYOS ÁLLAPOT

A krónikus pulmonális aspergillosis (CPA) egy indolens, progresszív, a beteget gyengítő betegség, ami olyan meglévő strukturális tüdőkárosodáshoz társul, melyet enyhe vagy súlyos, a gomba eliminációját csökkentő immungyengeség kísér. A CPA-hoz társuló leggyakoribb tüdőbetegségek a tuberkulózis, a nem tuberkulotikus mycobacteriosis (NTM), az ABPA, az előrehaladott COPD, a sarcoidosis, a tüdőrák és a korábbi tüdőműtét. Gyakorisága becslés alapján 22/100 000 lakos (magasabb a szám ott, ahol gyakoribb a tuberkulózis). Lappangva halad előre, az alapbetegség rosszabbodását imitálva gyakran okoz diagnosztikus nehézséget. Radiológiai megjelenése változatos, a szokványos aspergillomától a progrediáló fibro-cavernáig terjed. Az aspergilloma preformált üregben alakul ki tuberkulózis, bronchiectasia vagy sarcoidosis talaján.

A CPA diagnózisa gyakran a megfelelő klinikai tüneteken és a radiológiái eltéréseken, valamint a pozitív kvantitatív Aspergillus IgG vagy precipitin teszten alapul. Hisztológiai megerősítésre ritkán kerül sor. Az IgG vizsgálat nem segít, ha nem *Aspergillus fumigatus* az infekció, vagy ha súlyos immunhiányos állapot áll fenn. Az alsó légutakból vett bronchoszkópos minta tenyésztése legtöbbször csekély eredménnyel jár, a galactomannan és a PCR vizsgálat érzékenysége alacsony. Fontos a mikrobiológiai vizsgálat a kórokozó identifikálása, a gyógyszer-rezisztencia meghatározása, valamint egyéb patogén ko-infekciójának kizárása céljából.

ANTIFUNGÁLIS TERÁPIA

Az egyszerű aspergilloma kivételével, minden esetben vérszint méréssel kontrollált elsővonalbeli azolok (itraconazol vagy voriconazol) adása javasolt. A relapszus elkerülése érdekében minimum 12 hónapos kezelés szükséges. Gyakori a gyógyszerek nem kívánatos mellékhatása, ami dóziscsökkentést, gyógyszerváltást vagy az esetek 30%-ában a terápia felfüggesztését teszi szükségessé. A hosszas kezelés során gyakran alakul ki azol-rezisztencia. Ebben az esetben szóba jöhetnek az újabb azol-származékok (posaconazol, isavuconazol), emellett lehet adni i.v. liposzomális amphotericin B-t vagy echinocandidokat, kiegészítő kezelésként pedig interferon gammát. Gyógyszerrefrakter vagy lokalizált kórformákban eredményes lehet az elváltozás műtéti eltávolítása is. Ha operáció nem jön szóba, akkor lokalizált esetben antifungális gyógyszer adható percután vagy bronchoszkópon keresztül, aminek szövődményeként pneumothorax, illetve bronchopleurális fisztula alakulhat ki. CPA-ban gyakori az életveszélyes vérköpés, ami miatt embolizációra vagy akut műtéti beavatkozásra kerülhet sor. Minden terápiás törekvés mellett a mortalitás magas, az 5 éves túlélés 50% körüli. A halálozásra fokozottan hajlamosító komorbiditás a tuberkulózis, az NTM, az alacsony testtömeg, a gyógyszerrezisztencia és a betegség kétoldali manifesztációja.

INVAZÍV GOMBA INFEKCIÓ ÉS SÚLYOS IMMUNSZUPPRESSZIÓ

Legtöbbször súlyos immundefektusban, különösen elhúzódó neutropéniában és lymphopéniában fordul elő. Egyre több adat szól amellett, hogy enyhébb immunkárosodásban is felléphet invazív gombás pneumónia, ami késlelteti a felismerését és a kezelését. Kritikus állapotú betegekben előforduló gombák a *Pneumocystis jiroveci,* a *Candida spp.*, ezek mellett figyelmet igényel az invazív pulmonális aspergillosis (IPA), ami különösen magas mortalitással jár súlyos immunhiányos állapotban. A Mucoraliák, a *Scedosporium* és a *Fusarium* okozta betegség ritkább, de hasonlóan súlyos állapot. Az invazív gombabetegségek leggyakrabban lázzal, a röntgenfelvételen konszolidációval, nodulusokkal vagy masszív beszűrődéssel járnak.

Jelentkezhetnek tracheobronchitisként, különösen tüdőtranszplantált esetekben. Lokális agresszivitásuk dacára extrapulmonális érintettség csak ritkán, extrém immunhiányos angio-invazív betegségben fordul elő. Kivétel a *Fusarium* okozta tüdőbetegség, melyben gyakori a disszeminációi, 70%-ban fordul elő pozitív hemokultúra. A disszeminációi következtében fellépő agy, szem, máj és bőr manifesztációk igen rossz prognózisúak.

A klasszikus súlyos immunszuppresszív állapotok, mint a neutropénia, a hematológiai kórképek, az elhúzódó szteroid kezelés mellett az intenzív osztályokon (ICU: intensive care unit) egyre gyakrabban észlelik az IPA-t. **Az ICU-n azonban gyakori a kolonizáció is, ami zavarhatja a valós incidencia megítélését.** A gomba biomarkerek érzékenysége és specificitása alacsony, különösen a nem neutropéniás esetekben. A

szepszis a késői fázisában károsítja a neutrophil funkciót; **a szteroid adása**, még rövidebb időszak alatt is **fokozza a gombák elszaporodását és gátolja a természetes immunitást.** A COPD és a májcirrhosis közepes mértékű IPA kockázattal jár.

A kritikusan súlyos influenza esetek 19,2%-ában mutattak ki IPA-t (I-APA: influenza asszociált IPA), de közlésektől függően súlyos COVID-19 infekciókban is 4–35%-ban fordult elő (CAPA: covid asszociált pulmonális aspergillosis).

A *Pneumocystis jiroveci* szinte kizárólag immunhiányos állapotokban fordul elő, legtöbbször HIV-ben, valamint elhúzódó, nagy dózisú szteroid kezelés mellett, továbbá a B- és T-sejtes immunitás súlyos károsodása esetén. Radiológiailag a tüdőkben kétoldali diffúz homályok láthatók, csak ritkán manifesztálódik noduláris vagy cavitáló képpel. Figyelmet igényel immunellenőrző-pont gátlók, tirozin-kináz gátlók, CD20 gátló és az újabb bispecifikus antitest készítmények adása esetén is. A hagyományos *Pneumocystis* diagnosztika – beleértve a mikroszkópos vizsgálatot ezüstfestéses eljárással és a β-D-glucant – a nem HIV esetekben kevésbé érzékeny, mivel ilyenkor alacsonyabb a kórokozó mennyisége. A megbetegedés kezelése jó eredménnyel kecsegtethet, ezért fontos az éberség a jelzett kórállapotokban.

A kritikus állapotú betegek esetében a *Candida spp.* a leggyakrabban kimutatott gombaféleség. Legtöbbször kolonizációról van szó és nem valódi betegségről, így gombaellenes kezelést nem igényel. Kommenzális flóraként jelen lehet a szájüregben, a légutakban, és a gasztrointesztinális traktus felső részén. ICU-kon a gyakori széles spektrumú antibiotikumok adása növeli a megjelenésüket. Egy vizsgálat szerint 135 ICU-ban a tüdőgyulladásban elhalálozott esetek felében a légutakból kitenyészthető volt a *Candida spp.*, de egyik eset sem felelt meg definitív pulmonális candidiasisnak. Egy másik közlemény szerint a pneumóniában elhalálozott immunkárosodott onkológiai betegek 14%-ában mutattak ki pulmonális candidiasist. **Mindenesetre a respiratórikus traktusból kitenyészett *Candida spp.*** önmagában **nem igényel reflexszerűen antifungális kezelést.**

Az endémiás mycosis fejezet ezeknek a gombáknak a földrajzilag meghatározott előfordulása miatt nem kerül ismertetésre, bár elsősorban a klímaváltozás miatt a későbbiekben ezekre is gondolni kell.

A PULMONÁLIS MYCOBIOM KRÓNIKUS RESPIRATÓRIKUS BETEGSÉGEKBEN (CRD)

Ahogy a bacteriom, úgy egészséges tüdőkben a mycobiom is az oropharyngeális és a felső respiratórikus traktusból származik, döntően mikroaspirációk következtében. Összetétele változékony, az egészséges állapot (eubiosis) mycobiomja eltér a betegségekétől (dysbiosis). Egészséges tüdőben döntően egy összetett Ascomycotából áll, mely *Candida, Sacharomyces* és *Clodosporium spp*-ből tevődik össze. A tüdő megbetegedése esetén a mycobiom modulálja a gazdaszervezet immun-inflammatorikus válaszát. Az ezzel kapcsolatos praktikus ismeretek egyelőre hiányosak. CRD-ben a mycobiomot a *Candida* és az *Aspergillus* genusok határozzák meg. **A gombák szerepe COPD-ben is egyre jobban előtérbe kerül**, jelenleg a gyakoribb tünetek, illetve a gyakori exacerbációk és a megnövekedett mortalitás mögött két mycobioma mintázat ismeretes. HIV pozitív COPD esetekben jelentős a *Pneumocystis jiroveci* jelenléte, cystás fibrosisban a *Candida* jelenléte összefügg a romló légzésfunkcióval és a betegség progressziójával.

GOMBÁK, MINT A KEZELÉS CÉLPONTJAI CRD-BEN

A gombák kolonizációjával kapcsolatban sok a bizonytalanság, de egyre több evidencia szól amellett, hogy az *Aspergillus* kolonizáció és az aspergillosis klinikai spektruma között összefüggés van. Arra hajlamos egyénekben a kolonizáció prekurzora a szenzitizációnak és az invazív megbetegedésnek. Egyelőre azonban kérdéses, hogy a kolonizáció önmagában terápiás célpontot jelent-e. A cikk 2. táblázata bemutatja a gombakolonizáció, a szenzitizáció és az ABPA hatásait a légzésfunkcióra, az exacerbációkra, valamint a betegség súlyosságára asztmában, COPD-ben és bronchiectasiában. Míg **asztmában a gombaszenzitizáció és az ABPA egyértelműen terápiás célpont**, addig COPD-ben és bronchiectasiában egyelőre nincs hasonló szintű evidencia.

A TÜDŐ GOMBÁS BETEGSÉGEINEK MOLEKULÁRIS DIAGNOSZTIKÁJA

A galactomannan szérumban és BAL-ban történő kimutatása értékes módszer az invazív aspergillosis korai kimutatására, különösen immunkompetens egyénekben, azonban a módszer szenzitivitása alacsony. A di-

gitális PCR és az mNGS (metagenomic next generation sequencing) direkt vizsgálata köpet, BALF- (bronchoalveoláris lavage folyadék) és szérummintákon érzékeny és megbízható módszer számos gombafaj esetében. Ezek a módszerek a gyógyszer-rezisztencia vizsgálatára is alkalmasak: az azol- vagy echinocandin-rezisztencia korai kimutatása segít a hatékony antifungális kezelés megválasztásában. A molekuláris diagnosztikus tesztek gyors eredményhez vezetnek, számos gombaféleséget identifikálnak. Különösen jók aspergillosisban BALF- vagy vér-, candidiasisban vér-, *Pneumocystis* pneumóniában BALF-minták vizsgálatára. A PCR alkalmas lehet néhány *Morales* és *Cryptococcus neoformans azonosítására*. Ezek a módszerek nagyon hasznosak súlyos immunkomprimált betegeknél invazív gombabetegség gyanúja esetén, egészséges immunitású CRD-ben azonban nem szólnak egyértelműen infekció mellett. A teszt specificitását szignifikánsan növeli *Pneumocystis* esetében, ha β-D-glucan teszt is történik, *Aspergillus* esetében pedig, ha a PCR tesztet galactomannan vizsgálat egészíti ki.

AZ ANTIFUNGÁLIS GYÓGYSZEREK FEJLESZTÉSE

Az egyre gyakoribb gombaellenes rezisztencia miatt újabb gyógyszerek kifejlesztésére van szükség. Lehetséges megoldás az inhalatív adagolás, amikor a gyógyszerből nagyobb dózis juttatható be a tüdőbe, egyúttal csökkenthetők a nem kívánatos mellékhatások. Amphotericin B mellett többek között voriconazol is adható inhalatív úton. Az antifungin gyógyszerek kombinálása további lehetőség. Egy klinikai vizsgálatban voriconazol anidulafunginnal adva növelte a túlélést, de csak az esetek egy részében volt eredményes. A rezafungin egy echinocandin, ami a β1,3-D-glucan-t célozza meg. Az ibrexafungerpnek, az enfumafungin új szintetikus derivátjának – melynek a célpontja a β1,3-D-glucan synthase – az orális biohasznosulása jobb az echinocandinokénál. Az ibrexafungerpnek az azolokkal és az amphotericin B-vel az *Aspergillus spp.*-kel szemben szinergista fungosztatikus hatása van.

A továbbiakban a cikk tárgyalja az újabb gyógyszerek, többségében II. fázisú klinikai vizsgálatok eredményeit. Több III. fázisú klinikai vizsgálat is folyamatban van. Invazív gombabetegségekben a gyógyszeres kezelés eredménytelensége esetén válogatott esetekben műtét is szóba jöhet.

KONKLÚZIÓ

A gombabetegségek növekvő globális egészségügyi aggodalmat jelentenek. A diagnózisuk nehéz, a kezelésük az eltérő klinikai megjelenésük, a gombaféleségek széles spektruma és a növekvő gyógyszeres rezisztencia miatt kihívást jelent. Mindamellett egyre jobban megismerjük a betegségek patofiziológiáját, valamint azt, hogy a gazdaszervezet immunrendszere és a mycobiom közötti kölcsönhatás hogyan befolyásolja a betegségek megjelenését. Újabb módszerek segítenek a betegségek felismerésében, az új gyógyszerek fejlesztése pedig növeli a terápiás lehetőségeket. A betegségek megismerésére, diagnosztizálására és kezelésére standardizált és rendszeresen megújított guideline-okra van szükség ahhoz, hogy a betegeket maximális hatékonysággal kezelni lehessen. ■

Referálta:
Dr. med. habil. Balikó Zoltán PhD
PTE KK. I. sz. Belgyógyászati Klinika
Pulmonológiai tanszék
Pécs