

ASPERGILLOSIS, ALLERGIC BRONCHOPULMONARY

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

KKU  
KIC  
616.202 015  
W12  
a

ALLERGIC BRONCHOPULMONARY ASPERGILLOSIS  
(ABPA)

023811994 3111

OLEH :

Dra. Nurul Wiqoyah



FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

73



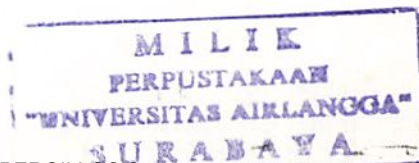
## ALLERGIC BRONCHOPULMONARY ASPERGILLOSIS (ABPA)

### PENDAHULUAN

Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) adalah penyakit yang disebabkan oleh jamur *Aspergillus* terutama *Aspergillus fumigatus*. Mula-mula penyakit a aspergillosis yang diperkirakan ABPA dan dicirikan dengan bronchitis berat disertai dengan gejala asma dilaporkan oleh Popoff pada tahun 1887 dan Hamman pada tahun 1927.(10).

ABPA dicirikan oleh spektrum reaksi imunologi terhadap antigen *Aspergillus* yang ada dalam batang bronchial (4,6).

ABPA adalah penyakit paru-paru yang menyebabkan kronis. Penyakit ini menyebabkan lesi-lesi pada paru-paru, dapat terjadi pada penderita cystic fibrosis (9,11,13) yang diperkirakan antara 0,6-10 % (13), sementara Nelsen memperlihatkan bahwa 11 % penderita cystic fibrosis terkena ABPA. Sedangkan pada penderita asma atopik, jumlahnya semakin meningkat(9,14). ABPA terjadi pada lebih dari 20 % penderita asma di Inggris (2). Juga telah dilaporkan kasus cardiomyopathy yang dikaitkan dengan ABPA di Jepang (12). Pada tahun 1952 Hinson dkk melaporkan kasus ABPA pertama kali di Inggris dengan ciri-ciri infiltrat ronsenographic berulang, eosinofil darah tepi, "wheezing", demam dan sputum yang mengandung *Aspergillus fumigatus* (2,10,16,17). Sejak itu beberapa ratus kasus telah diketahui di Inggris (8). Syndrome ini jarang sekali terjadi di Amerika Serikat tetapi  $\pm$  100 kasus telah dilaporkan di literatur-literatur Amerika Serikat (2,8,17). Kemudian pada tahun 1968



ABPA ditemukan pertama kali pada orang dewasa di Amerika Serikat dan pada anak berumur 9 tahun dilaporkan pada tahun 1970 kemudian pada anak-anak kurang dari 2 tahun dengan ciri-ciri "wheezing", eosinofil darah tepi dan sputum yang mengandung *Aspergillus fumigatus* (6). Bukti-bukti sekarang menunjukkan bahwa penyakit ini jumlahnya lebih banyak dan meningkat dari perkiraan sebelumnya (2,9).

Pada pembicaraan selanjutnya akan diuraikan mengenai kriteria diagnosis, patogenesis, gambaran klinis, imunologi, immunodiagnosis dan pengobatan penyakit ini.

#### KRITERIA DIAGNOSIS

ABPA telah dikenal sebagai penyakit immunologis mulai dari asma sampai penyakit paru dengan kerusakan-kerusakan yang mematikan. Diagnosis ABPA tergantung pada bronchiectasis sentral dan ada atau tidak adanya infiltrat ronsenographi pada dada. Gambaran dianosis ABPA dalah adanya asma, eosinofil darah tepi, reaktifitas kutan tipe segera terhadap *Aspergillus fumigatus*, presipitin serum terhadap *Aspergillus fumigatus*, meningkatnya IgE total serum, bronchiectasis proksimal, meningkatnya IgE dan IgG spesifik terhadap *Aspergillus fumigatus* (2,3,5,6,7,10,11,15,16). Penderita dengan bronchiectasis proksimal yang tidak terdeteksi secara radiologi disebut ABPA-S dan penderita dengan bronchiectasis sentral disebut ABPA-CB (10). Penggunaan tomograpi linier dapat menguatkan adanya bronchiectasis proksimal bila tidak ada bayangan cincin/petunjuk lain pada ronsenogram dada. Penderita yang mempunyai 7 gambaran diagnosis ABPA dan tomograpi hilar normal dievaluasi bertu-

rut-turut. Meningkatnya IgE total serum dengan infiltrasi ronsenografi typical dan eosinofil darah tepi dapat menguatkan diagnosa ABPA. Penderita yang dicurigai tetapi pada bronchogram dan tomogram tidak menunjukkan adanya bronchiectasis proksimal, membutuhkan evaluasi lebih dari 5 tahun hingga terjadi infiltrasi ronsenografi, meningkatnya IgE total serum, dan eosinofil darah tepi (6). Adanya IgE terhadap *Aspergillus fumigatus* (IgE-Af) dan IgG terhadap *Aspergillus fumigatus* (IgG-Af) yang meningkat sangat membantu diagnosis ABPA dari penderita asma yang mempunyai uji kulit terhadap "*Aspergillus fumigatus* positif tanpa adanya tanda-tanda lain ABPA. Sesudah diuji dengan ekstraksi *Aspergillus fumigatus*, pasien biasanya menunjukkan reaksi kutan ganda, yang terdiri dari reaksi erythema dan lemah selama 10-20 menit, dan reaksi erythema dan indurasi (tidak lemah) selama 4-8 jam. Respon ganda diikuti provokasi bronchial-Af dan adanya plug sputum yang mengandung hypha adalah gambaran khas klasik ABPA (10). Di antara kriteria tersebut, yang mempunyai spesifisitas tinggi adalah meningkatnya IgE-Af, IgG-Af dan adanya bronchiectasis sentral (5). Pada kasus awal ABPA kemungkinan tidak ditemukan bronchiectasis sentral (15). ABPA dicurigai pada penderita asma yang memperlihatkan reaksi kutan cepat terhadap *Aspergillus fumigatus* dan kemudian dilakukan uji lebih lanjut untuk memperkuat adanya ABPA (10).

## PATOGENESIS

Patogenesis ABPA tetap tidak jelas. Terdapat bukti-bukti bahwa respon imun humoral dan respon imun seluler berperan-

an terhadap patogenesis penyakit ABPA (3). Spora *Aspergillus* yang terhirup tumbuh pada mucus tenaceous pada pasien yang peka asma. Kemudian mengeluarkan antigen yang berinteraksi dengan antibodi dan sel-sel dalam bronchi. Luka-luka yang terjadi secara imunologis dikaitkan dengan IgE, IgA, IgG dan limfosit tersensitifasi.. Limfosit darah tepi penderita ABPA tidak membentuk IgE berlebihan secara in Vitro, tetapi selama fase akut pembentukan IgE meningkat. Aktivasi sel mast dengan interaksi IgE dan *Aspergillus fumigatus* menghasilkan pelepasan mediator dan menghasilkan sitokin yang memperbesar kerusakan paru-paru. Aktivasi limfosit dan eosinofil mungkin berperan dalam proses imunologi. Enzim proteolitik yang dihasilkan *Aspergillus fumigatus* menyebabkan respon imunologic. Respon tubuh yang berlebihan seperti pelepasan sitokin, limfosit tersensitifasi dan aktivasi komplemen menyebabkan kerusakan bronchus dan fibrosis distal (5,6).Berbagai-gambaran lesi tetap tidak dapat dijelaskan.

#### GAMBARAN KLINIS

Penyakit ini cenderung menyerang orang yang lebih muda dan kasus paling banyak terjadi sebelum umur 40 tahun. Gejala klinis tingkat akut ABPA adalah adanya asma berat, "wheezing"; demam, malaise, berat badan turun, sakit dada dan batuk dengan sputum berdarah (6,7,10,16,17). Kemudian berkembang ke bronchiectasis dengan sputum purulen yang sangat banyak, batuk dengan plug mukosa berdarah yang mengandung eosinofil, jamur (10). ABPA yang berulang menyebabkan edema pada dinding bronchial, menyebar dan kemudian menyebabkan kerusakan. Secara ra-



diologi, perubahan ini terlihat dengan menebalnya dinding bronchial dan melebarnya sacculer.

## IMUNOLOGI

### Respon imun humoral

Sera penderita ABPA menunjukkan tingkat IgE-Af, IgG-Af tinggi. Kurup dkk menunjukkan bahwa subklas IgG terutama IgG<sub>1</sub> dan IgG<sub>2</sub> juga meningkat. Respon imun humoral spesifik berbeda pada penderita yang mempunyai gambaran klinis berbeda, karena antigen *Aspergillus fumigatus* yang ikut berperan bermacam-macam. Antibodi serum penderita ABPA banyak bereaksi dengan antigen protein *Aspergillus fumigatus*(10).

### Respon imun seluler

Infiltrasi limposit dan pembentukan granuloma di hati menunjukkan adanya respon imun seluler pada penderita ABPA. Beberapa laporan menunjukkan bahwa proliferasi limposit yang terinduksi antigen *Aspergillus fumigatus* tidak berkaitan dengan aktifitas penyakit. Sedangkan laporan lain menunjukkan bahwa transformasi limposit yang terinduksi antigen terdapat pada ABPA. Selama tingkat eksaserbasi, respon proliferasi limposit darah tepi tidak terdeteksi.(10).

## IMUNODIAGNOSIS

### Persiapan antigen

Diagnosa ABPA tergantung pada penemuan imunologis dan klinis. Ekstrak mycelium/ hasil metabolit yang dikeluarkan ke dalam medium berguna untuk mendeteksi antibodi sera penderita. Strain *Aspergillus fumigatus* mempunyai bermacam-macam antigenic. Kurup dkk memperlihatkan variabilitas antibodi spesifik

penderita ABPA antara 40 - 70 %. Antigen yang baik untuk Immunoassay diperoleh setelah 4 hari pertumbuhannya dalam kultur aerob dan masa inkubasi 2 - 4 minggu. Pada kultur stationer jumlah komponen antigenic lebih tinggi selama 4 hari pertama dan menurun setelah 2 - 4 minggu (10).

#### Fraksionasi dan pemurnian

Filtrat kultur dan ekstrak mycelium mengandung sejumlah komponen antigenic yang dapat bereaksi dengan sera penderita. Immunoblot dari elektroforesis 1 dan 2 dimensi menunjukkan bahwa komponen ini bereaksi dengan sera penderita. Cross Immunoelektroforesis antigen filtrat kultur *Aspergillus fumigatus* terhadap sera penderita menunjukkan 35 garis presipitin, 8-10 menunjukkan reaktifitas spesifik dengan antibodi IgE.

Antigen *Aspergillus* mempunyai bermacam-macam aktifitas enzim. Tran Van Ky dkk mendeteksi 18 komponen aktif enzim dengan metode pewarnaan enzim. Schonheyder dan Anderson mengisolasi 2 asam protease dari membran *Aspergillus fumigatus*. Komponen ini menunjukkan reaktifitas dengan sera penderita ABPA. Penggunaan antibodi monoklonal terhadap *Aspergillus* sp dapat untuk memurnikan antigen *Aspergillus fumigatus*(10).

#### UJI ELISA DAN BALISA

ELISA mempunyai sensitifitas tinggi, serbaguna dan dapat diandalkan. Antigen filtrat kultur dan mycelium *Aspergillus fumigatus* digunakan dalam ELISA. Sensitifitas ELISA tergantung beberapa faktor, tetapi yang paling penting adalah tipe antigen yang digunakan dan kemampuannya untuk berikatan dengan permukaan padat. Wilson dan Hearn menunjukkan bahwa fraksi ekstrak mycelium lebih sensitif untuk mendeteksi antibodi spesi -

fik sera penderita daripada filtrat kultur. Kurup dkk menggunakan fraksi filtrat kultur untuk mendeteksi IgG spesifik penderita ABPA. Brummund dkk mengembangkan teknik BALISA. Teknik ini menggunakan ikatan berafinitas tinggi antara biotin dan avidin yang dapat berikatan secara kovalen dengan molekul lain seperti protein dan polisakarida. Dengan teknik ini dapat mendeteksi antibodi spesifik terhadap *Aspergillus fumigatus*. (Ab-Af).

#### IMMUNOGOLD ASSAY

Teknik ini digunakan untuk mendeteksi IgE-Af dan IgG-Af. Metode ini serupa dengan Indirect Immunofluorescence (IIF) tetapi lebih sensitif dan tidak membutuhkan peralatan khusus. Kultur slide *Aspergillus fumigatus* difiksasi dengan metanol, diperlakukan dengan sera penderita yang berbeda-beda pengencerannya. Kemudian dengan IgG atau IgE manusia anti kambing dan terakhir dengan IgG kelinci anti kambing yang dikonjugasi dengan emas koloidal. Sesudah didehidrasi dengan alkohol dan xylol, slide dibasahi dan dilihat dengan mikroskop fase kontras. Reaksi positif ditunjukkan dengan warna kecoklatan pada permukaan hypha karena berikatan dengan partikel emas. Sarang ini menggunakan mikroskop elektron Immunogold dengan hypha tipis dan konidia yang menunjukkan bahwa spora dan hypha bereaksi dengan IgG dan IgE serum penderita (10).

#### RIA

Bardana dkk menggunakan metode ini untuk mengukur antibodi *Aspergillus*. Antigen dibuat dari mycelia *Aspergillus fumi-*



gatus secara ultrasonik diikuti dengan presipitasi Amonium sulfat. Fraksi antigen larut asam yang dilabel dengan tri - chlor asetat radioaktif digunakan untuk deteksi antibodi-Af.

Radio Allergosorbent Test dikembangkan oleh Arbesman dkk yang menggunakan antigen filtrat kultur berikatan dengan disk selulose secara kovalen untuk mendeteksi antibodi IgE-Af. RIA mempunyai beberapa kerugian termasuk berkurangnya kekuatan radioisotop, lamanya waktu yang dibutuhkan, membutuhkan de - tektor radioaktifitas yang mahal dan adanya sampah radioaktif.

#### IMMUNOBLOTTING

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa antigen glikoprotein merupakan bagian terbesar dari filtrat kultur dan mycelium *Aspergillus fumigatus* yang mempunyai reaktifitas imunologi tinggi. Metode ini meliputi pembuatan antigen terdenaturasi dalam polyacrilamide gel. Kemudian dipindahkan ke membran nitroselulose. Reaksi antigen dan antibodi sera sera penderita dapat terlihat dengan reaksi warna. Immunoblotting telah digunakan untuk mendeteksi antibodi spesifik-Af dengan sukses.

#### UJI KULIT

Uji kulit terhadap ekstrak antigen *Aspergillus* digunakan untuk "screening" penderita yang diduga ABPA.

#### PENGOBATAN

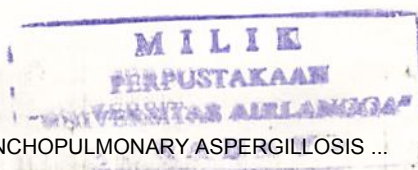
Penderita ABPA diberi prednisone dengan dosis tunggal setiap pagi sebesar  $\pm 0,5$  mg/ kg selama 2 minggu. IgE total se-

rum diuji tiap bulan selama tahun pertama. Tanda-tanda berkurangnya IgE total serum terjadi dalam waktu 4-8 minggu sesudah awal pengobatan prednisone. Prednisone mengurangi gejala klinis, sputum, lesi-lesi ronsenographi. IgE total serum menurun sebesar 35 %. Taty E dkk mengemukakan bahwa kortikosteroid oral adalah satu-satunya obat yang dapat mencegah perkembangan bronchiectasis dan fibrosis paru (7,13).

## KEPUSTAKAAN

1. Arruda L.K., T.A.E. Plats-Mills, J.L. Longbottom, Jane M. El-Dahr, M.D. Chapman. *Aspergillus fumigatus*: identification of 16, 18, and 45 kd antigens recognized by human IgG and IgE antibodies and murine monoklonal antibodies. *J.Allergy Clin.Immunol.*1992;89:1166-1175
2. Basich.J.E., T.S. Graves, M.Nasir Baz, G. Scanlon, R.G. Hoffman, R. Patterson, J.N.Fink. Allergic brochopulmonary aspergillosis in corticosteroid-dependent asthmatics. *J.Allergy Clin. Immunol.*1981;68:98
3. Forman.S.R., J.N. Fink, V.L. Moore, J. Wang, R. Patterson. Humoral and Celluler immune responses in *Aspergillus fumi-gatus* pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1981 ; 62:131-136.
4. Geha,R.S. Circulating immune complexes and activation of the complement sequence in acute allergic bronchopulmonary aspergillosis.*J. Allergic Clin. Immunol.*1977;60: 357 - 359.
5. Greenberger, P.A., T.P. Miller, M. Roberts, L.L. Smith. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis. *Annals of Allergy.* 1993;70:333-337.
6. Greenberger, P.A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J. Allergy Clin. Immunol.*1984;74:645-653.
7. Halwig, J.M., P.A. Greenberger, M. Levine, R. Patterson. Recurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis after seven years of remission. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1984;74:738-740.
8. Imbeau, S.A., D.N. Chols, D. Flaherty, E. Valdivia, Mary E. Peters, H. Dickie, C.E. Reed. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J. Allergy Clin. Immunol.*1978;62: 243 - 255.
9. Kurup, V.P., A. Resnick, G.H. Scribner, M. Gunasekaran, J.N. Fink. Enzyme profile and immunochemical characterization of *Aspergillus fumigatus* antigens.*J. Allergy Clin. Immunol.*1986;78:1166-1173.
10. Kurup, V.P., A. Kumar. Immunodiagnosis of Aspergillosis. *Cin. Microbiol. Rev.*1991;4:439-456.
11. Laufer, P., J.N. Fink, W.T. Bruns, G.F. Unger, J.H. Kalb-

- fleisch, P.A. Greenberger, R. Patterson. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. J. Allergy Clin. Immunol. 1984;73:44-47.
12. Matsuda-S. et al. A case of cardiomyopathy due to allergic bronchopulmonary aspergillosis. Kokyu-To-Junkan. 1991; 39:703-707.
  13. Pat-E et al. Mucoviscidosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis. Arch-Fr-Pediatr. 1991;48:681-684.
  14. Pinson-P, Van-der-Straeten-M. Fibrotic stage of allergic bronchopulmonary candidiasis. Chest. 1991;100:565-567.
  15. Richetti, A.J., P.A. Greenberger, R. Patterson. Serum IgE as an important aid in management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. J. Allergy Clin. Immunol. 1984;74:68-71.
  16. Slavin, R.G., D.J. Stanczyk, A.J. Lonigro, G.O. Brown. Allergic bronchopulmonary aspergillosis- a North American Rarity. Clinical and Immunologic characteristics. Am. J. Med. 1969;47:306-312.
  17. Slavin, R.G., T.S. Laird, J.D. Cherry. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a child. J. Pediatr. 1970; 416-421.



PAMERAN  
01 NOV 1994

U  
M  
A

U  
M  
A

U  
M  
A

U  
M  
A