

An Overview of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis; Diagnostic and Therapeutic Aspects

Mohammad Hosein Afsarian¹,
 Fatemeh Moradi²,
 Seyed Amin Kouhpayeh³,
 Mohammad Reza Ataollahi¹,
 Angella Farzanehpour⁴,
 Hamed Fakhim⁵,
 Sadegh Khodavaissy⁶,
 Hamid Badali⁷

¹ Assistant Professor, Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran

² BSc Student in Laboratory Sciences, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran

³ Assistant Professor, Department of Pharmacology, School of Medicine, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran

⁴ General Practitioner, Enghelab Health Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

⁵ PhD Student in Medical Mycology, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁶ PhD in Medical Mycology, Faculty of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁷ Associate Professor, Antimicrobial Resistance Research Center, Department of Medical Mycology and Parasitology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received December 30, 2015 ; Accepted June 5, 2016)

Abstract

Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA) is a hypersensitivity response to *Aspergillus* antigens in patients with asthma or cystic fibrosis (CF). The inhalation of spores from the environment is followed by growth of hyphae in the mucus of the bronchial tree and stimulates an immune response involving Th2 CD4+ T cells and IgE and IgG antibodies. Although diagnostic procedure for ABPA is a big challenge, serological marker (measurement of IgE antibody) for the diagnosis of ABPA is chosen in clinical. However, cross-reactivity may also occur between crude fungal extracts. Therefore, combination of clinical, biological and radiological criteria with molecular-based allergy can solve this problem. Although, the mainstay of treatment for ABPA is corticosteroids followed by antifungal regimes, but treatment is dependent on the ABPA stage with asthma control, prevention and treatment of acute disease, and preventing the progression of bronchiectasis. The current review paper presents a comprehensive overview of the allergic bronchopulmonary aspergillosis based on diagnostic and therapeutic aspects.

Keywords: ABPA, Asthma, *Aspergillus* species, IgE

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(138): 232-248 (Persian).

مروری بر بیماری آلرژیک برونکوپولمونری آسپرژیلوزیس با تاکید بر جنبه های تشخیصی و درمانی

سید محمد حسین افسریان^۱

فاطمه مرادی^۲

سید امین کوهپایه^۳

محمد رضا عطاءالهی^۱

آنژلا فرزانه پور^۴

حامد فخیم^۵

صادق خداویسی^۶

حمید بدلی^۷

چکیده

آلرژیک برونکوپولمونری آسپرژیلوزیس (ABPA)، واکنش های آلرژیک التهابی نسبت به کلونیزاسیون گونه های آسپرژیلوس است که معمولاً در افراد مبتلا به آسم یا سیستمیک فیبروزیس ایجاد می شود. به دنبال استنشاق اسپورها از محیط، هایفی قارچ در موکوس برونش رشد می کند و باعث تحریک پاسخ ایمنی شامل سلول های لنفوسیت یاریگر ۲ و ایمونوگلوبین های E و G می شود. اگرچه تشخیص ABPA دشوار است و به موقع انجام نمی شود، ولی به کارگیری روش های سرولوژی (اندازه گیری آنتی بادی IgE) برای تشخیص ABPA در فرایند تشخیص بیماری کمک کننده است. هرچند که واکنش های متقاطع نیز در این روش ها رخ می دهد. در کل تشخیص بیماری با در نظر گرفتن ترکیبی از معیارهای بالینی، بیولوژیکی و رادیولوژیکی صورت می گیرد. درمان اصلی ABPA شامل استفاده از کورتیکواستروئیدها و داروهای ضد قارچی است، اما در کل درمان ABPA وابسته به کنترل بیماری زمینه ای آسم، درمان بیماری حاد و توقف پیشرفت برونشکتازی می باشد. در مقاله حاضر مروری بر بیماری آلرژیک برونکوپولمونری آسپرژیلوزیس با تاکید بر جنبه های تشخیصی و درمانی مورد بررسی قرار می گیرد.

واژه های کلیدی: آلرژیک برونکوپولمونری آسپرژیلوزیس، آسم، گونه های آسپرژیلوس، آنتی بادی

مقدمه

گونه های مختلف آسپرژیلوس به طور وسیعی در محیط پراکنده هستند. مطالعات نشان داده است که آسپرژیلوس از جمله شایع ترین قارچ های موجود در هوای داخل بیمارستان ها و منازل می باشد (۱-۳). گونه های

آسپرژیلوس طیفی وسیعی از تظاهرات بالینی بیماری های تهاجمی یا بیماری های آلرژیک از جمله حساسیت شدید بافت ریوی، آسم مرتبط با آسپرژیلوس و آلرژیک برونکوپولمونری آسپرژیلوزیس (ABPA) را در انسان

E-mail: Badalii@yahoo.com

مؤلف مسئول: حمید بدلی - ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده علوم پزشکی

۱. استادیار، گروه میکروب شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران

۲. دانشجوی کارشناسی علوم آزمایشگاهی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران

۳. استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران

۴. پزشک عمومی، مرکز بهداشت شهدای انقلاب، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۵. دانشجوی دکتری تخصصی قارچ شناسی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، مازندران، ساری، ایران

۶. دانشجوی دکتری تخصصی قارچ شناسی پزشکی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۷. دانشیار، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۰/۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۴/۱۰/۱۵ تاریخ تصویب: ۱۳۹۵/۳/۱۶

ایجاد می کنند (۴). هر چند که پاتوفیزیولوژی تظاهرات مختلف ریوی مربوط به عفونت های ناشی از آسپرژیلوس پیچیده می باشد، و شدت این عفونت ها عمدتاً به دوز و ویرولانسی اسپور آسپرژیلوس استنشاق شده و وضعیت دفاعی میزبان بستگی دارد (۵-۷). خصوصیات بالینی، زیستی، آسیب شناسی و رادیولوژیکی بسته به نوع بیماری متفاوت است (۸-۱۰). ABPA اغلب در بیماران مبتلا به آسم یا سیستمیک فیبروزیس و به عنوان یک اختلال ازدیاد حساسیت ایجاد شده توسط گونه های آسپرژیلوس تعریف می شود. پس از استنشاق اسپورها از محیط، هایف قارچ در موکوس برونش ها رشد می کند و باعث تحریک پاسخ ایمنی شامل سلول های لنفوسیت یاریگر^۱ و ایمونوگلوبین های G و E می شود. هر چند که در این بیماری فعالیت لکوسیت های چندهسته ای و ماکروفاژهای آلئوتولی و سلول های دفاعی میزبان علیه آسپرژیلوس در بیماران ABPA دچار اختلال نمی شوند (۸). این بیماری برای اولین بار در سال ۱۸۹۰ گزارش شد، سپس در سال ۱۹۵۲ توسط Hinson و همکاران در ۱۲ بیمار مبتلا به آسم با ویژگی های انفیلتراسیون ریوی عود کننده، انوزینوفیلی در خون و خلط و هایفی آسپرژیلوس در خلط، توصیف شد (۱۱). در طی دو دهه گذشته، یک افزایش در تعداد موارد ABPA به دلیل افزایش آگاهی پزشکان و دسترسی گسترده سنجش های سرولوژی وجود داشته است (۱۶-۱۲). بر اساس دومین تحقیق کوهورت در آفریقای جنوبی، ایرلند، عربستان سعودی، نیوزلند و چین شیوع ABPA در بیماران آسمی ۳/۵-۱ درصد تعیین شده است (۱۳، ۲۱-۱۷). هر چند که شیوع ABPA احتمالاً در شرایط خاص نسبت به شرایط معمول بیش تر است و ممکن است بسته به نژاد و ریسک برخورد متغیر باشد، در کل محدوده شیوع ABPA بین ۵/۲ و ۳/۲۲ درصد می باشد (۲۲). اخیراً در یک مطالعه مروری شیوع بالایی (۹/۱۲ درصد) از ABPA در کلینیک های ریه یا آسم نشان داده شده است (۲۳). علاوه بر این در مطالعه

مروری Denning و همکاران، جمعیت جهانی بیماران ABPA، ۴/۸ میلیون نفر (محدوده ۶/۸-۱/۴ میلیون) در جمعیت جهانی ۱۹۳ میلیونی بیماران آسمی تخمین زده شده است (۲۴). در بیماران سیستمیک فیبروزیس، ABPA یک عارضه شایع است و تقریباً در ۱۰ درصد موارد اتفاق می افتد. طبق ثبت آمارهای اپیدمیولوژیکی، شیوع ABPA در بیماران مبتلا به سیستمیک فیبروزیس در سال ۲۰۰۰، ۷/۸ درصد با دامنه ۲/۱ درصد در سوئد تا ۱۳/۶ درصد در بلژیک بوده است (۲۵). هم چنین ورشوکار و همکاران در سال ۲۰۰۰ با بررسی ۱۴۷ بیمار مبتلا به آسم عود کننده، با سنجش میزان Ige توتال و آنتی بادی رسوبی به روش کانترایمنوالکتروفورز و تست جلدی، تشخیص ABPA در مورد ۶ (۴ درصد) بیمار به صورت قطعی و ۳ بیمار دیگر نیز به عنوان آسم ناشی از آسپرژیلوس شناسایی گردید (۲۶). بنابراین شناخت پاتوفیزیولوژی و تظاهرات کلینیکی بیماری ABPA و هم چنین جدیدترین پروتکل ها و روش های تشخیصی و درمانی این بیماری بسیار ضروری است.

مواد و روش ها

در مطالعه مروری حاضر با استفاده از بانک های اطلاعاتی خارج کشور نظیر Medline، ISI Web of science، Google scholar، Scopus، Ebsco، Science Direct و بانک های اطلاعاتی داخل کشور مثل Magiran، SID، Irandoc، Iranmedex و MEDLIB با واژه های کلیدی Asthma، Allergic bronchopulmonary aspergillosis و Cystic fibrosis مقالات مرتبط منتشر شده طی سال های ۱۹۷۰-۲۰۱۵ میلادی استخراج و مطالعه مروری بر آن انجام گرفت.

پاتوفیزیولوژی و تظاهرات کلینیکی ABPA

تقریباً ۲۵۰ گونه از قارچ آسپرژیلوس شناسایی شده

است، اما فقط تعداد کمی از آن‌ها بیماری‌زای انسانی هستند و در اکثر مطالعات آسپرژیلوس فومیگاتوس به عنوان عامل اصلی موارد ABPA گزارش شده است (۲۷). رابطه بین سطح تماس و برخورد با آسپرژیلوس و رخداد ABPA به طور واضح شناسایی نشده است، هرچند Radin و همکاران اشاره کرده‌اند که تماس زیاد با آسپرژیلوس با شدت یافتن ABPA همراه است (۲۸). به دنبال استنشاق کونیدی، تکثیر قارچ در لومن مجاری هوایی باعث التهاب مزمن برونشial و پاسخ ازدیاد حساسیت مرتبط با ایمونوگلوبولین E و ائوزینوفیلی در خون و تولید آنتی‌بادی‌های رسوبی موضعی و خونی می‌شود (۲۹-۳۲). در افرادی که به آسم یا سیستیک فیبروز مبتلا هستند، فعال شدن اپیتلیوم اتفاق می‌افتد که این ممکن است باعث تسهیل نفوذ آسپرژیلوس به موکوس برونشial شود. در بیماران مبتلا به سیستیک فیبروز، یک همبستگی و ارتباط مثبت بین عملکرد ریوی معیوب و حضور آنتی‌بادی‌های سرمی علیه آسپرژیلوس فومیگاتوس شناسایی شده است (۳۳). طبق مطالعات ژنتیکی صورت گرفته، HLA-DR (DR2، DR5، احتمالاً DR4 یا DR7) در ارتباط با حساسیت به ABPA و HLA-DQ2 با مقاومت به ABPA در ارتباط هستند. بنابراین، ممکن است ترکیبی از این عوامل ژنتیکی، پی‌آمد ABPA در بیماران سیستیک فیبروز و آسم را تعیین کند (۳۴، ۳۵). Marchand و همکاران پی بردند که فراوانی جهش‌های ژن تنظیم‌کننده تراغشائی سیستیک فیبروز^۱ (CFTR) در بیماران ABPA در مقایسه با مبتلایان به آسم بالا می‌باشد و این نشان می‌دهد که جهش ژن CFTR در توسعه ABPA نقش دارد (۳۶). به علاوه Saxena و همکاران رابطه‌ای بین پلی‌مورفیسم در ناحیه کلاژن از پروتئین A2 سورفاکتانت ریوی و استعداد ابتلا به ABPA و شدت بیماری شناسایی کرده‌اند (۳۷). فاکتور دیگری که در پاتوفیزیولوژی این بیماری نقش دارد،

شرایطی است که در آن قارچ آسپرژیلوس در مجرای تنفسی بیماران مستعد ساکن و در لایه مخاطی نفوذ می‌کند. در کل ترکیبی از فاکتورهای مربوط به میزبان و قارچ که ممکن است به چسبندگی بیش‌تر آسپرژیلوس به نایژه و جذب بالاتر آنتی ژن آسپرژیلوس در بیماران ABPA منجر شود شامل: آنزیم‌های پروتئولیتیک ترشح شده از آسپرژیلوس (۳۸)، فعال شدن سلول‌های اپی‌تلیال در افراد مبتلا به آسم یا سیستیک فیبروز و زوددگی مخاط آسیب دیده در موارد سیستیک فیبروز می‌باشند (۳۹). در واقع آسپرژیلوس فومیگاتوس، سلول‌های اپی‌تلیال را فعال می‌کند و باعث ترشح مقادیر زیاد اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۸ و افزایش پاسخ سلول‌های اپی‌تلیال می‌شود (۴۰). این روند فعال شدن تا حدی به گیرنده ۲ فعال شده پروتئاز^۲ (PAR2) بستگی دارد (۴۱). آنتی‌ژن‌های آسپرژیلوس شدیداً هر دو سلول B و T را تحریک می‌کنند که فعال شدن لنفوسیت در انسان و مدل‌های حیوانی نشان داده شده است (۴۲-۴۶). به نظر می‌رسد که لنفوسیت یاریگر ۲ نقش مهمی در ABPA دارد. اینترلوکین ۴، ۵ و GM-CSF در مدل‌های موشی ABPA نسبت به نمونه‌های کنترل بالاتر است و به نظر می‌رسد که اینترلوکین ۱۰ یک سرکوب‌گر طبیعی برای تولید سیتوکاین پیش‌التهابی باشد (۴۷). در مطالعه Schuyler نشان داده شد که اینترلوکین‌ها، سنتز ایمونوگلوبولین E و ایمونوگلوبولین G، منجر به تکثیر ماست سل‌ها و فعال شدن و بقای ائوزینوفیل‌ها می‌شوند (۴۸). اینترلوکین ۴ در تولید ایمونوگلوبولین E و فعال شدن ائوزینوفیل از طریق افزایش پاسخ آنتی‌ژن^۳ VLA-4 و بیان پروتئین^۴ CCR-3 نقش دارد (۴۹، ۵۰). غلظت گیرنده اینترلوکین ۲ در خون و هم‌چنین بیان CD23 در لنفوسیت‌های B بیماران ABPA نسبت به بیماران مبتلا به آسم که ABPA ندارند، بیش‌تر است (۵۱). اینترلوکین ۴ تا حدودی در افزایش بیان CD-23 نقش

2. Protease Activated Receptor 2

3. Very Late Antigen-4

4. C-C chemokine receptor type 3

1. Cystic fibrosis transmembrane conductor regulator

دارد (۴۹). پاسخ لنفوسیت T در بیماران ABPA با فعال شدن لنفوسیت B و حضور ایمونوگلوبولین A، E و G در خون و سلول های نایژه همراه است.

جدول شماره ۱: تظاهرات کلینیکی ABPA در بیماران مبتلا به آسم (۵۴)

مرحله	تعریف	خصوصیات
۰	بدون علامت	تعریف آسم کنترل شده طبق GINA* تحقیق برای پرآورد کردن معیارهای تشخیصی ABPA عدم تشخیص قلی ABPA
۱	حاد	بیمار علامت آسم کنترل نشده داشته باشد. بررسی کردن معیارهای تشخیصی ABPA عدم تشخیص قلی ABPA
۱-الف	همراه با بهم فشردگی مخاطی	مشاهده همه معیارها و وجود بهم فشردگی مخاطی ثبت شده در رادیوگرافی قفسه سینه، سی تی اسکن قفسه سینه یا برونکوسکوپی
۱-ب	بدون بهم فشردگی مخاطی	مشاهده همه معیارها و عدم وجود بهم فشردگی مخاطی ثبت شده در رادیوگرافی قفسه سینه، سی تی اسکن قفسه سینه یا برونکوسکوپی
۲	پاسخ	بهبود علامت بالینی بهبودی قابل توجه رادیولوژیکی کاهش ایمونوگلوبولین E تا ۲۵٪ درصد نسبت به خط مبنا در ۸ هفته
۳	تشدید بیماری	بدتر شدن وضعیت بالینی و رادیولوژیکی بیمار همراه با افزایش در ایمونوگلوبولین E تا ۵۰٪ درصد
۴	بهبودی	پیشرفت بالینی-رادیولوژیکی حفظ شده به همراه باقی ماندن سطوح ایمونوگلوبولین E در حد پایه یا پایین تر از آن با افزایش آن تا کم تر از ۵۰٪ درصد به مدت بیش از ۶ ماه یا بدون معالجه یا گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک
۵-الف	ABPA وابسته به درمان	اگر بیمار در مدت زمان ۶ ماه توقف درمان، دو بار یا بیش تر عود بیماری داشته باشد یا در زمان کم کردن استروئیدها یا آزول های خوراکی تزلزل علامت بالینی، رادیولوژیکی یا ایمونولوژیکی داشته باشد.
۵-ب	آسم وابسته به گلوکوکورتیکوئید	اگر بیمار به گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی یا تزریقی برای کنترل آسم نیاز داشته باشد در حالی که روند ABPA از طریق سطوح ایمونوگلوبولین E و رادیوگرافی قفسه سینه کنترل شود.
۶	ABPA پیشرفته	وجود اختلال تنفسی تب ۲ و یا نارسایی قلبی ریوی همراه با یافته های فیروئیک رادیولوژیکی ساژگار با ABPA در HRCT قفسه سینه بعد از محدود کردن عوامل برگشت پذیر اختلال تنفسی حاد

* GINA, Global Initiative for Asthma.

تظاهرات کلینیکی ABPA می تواند از دوران کودکی شروع شود، اما در افراد بالغ شایع تر است (۵۲). در اغلب بیماران کونژکتیویت، رینیت، درماتیت آتوپیک و حساسیت به آلرژن های رایج غذایی و تنفسی به صورت زمینه ای وجود دارد. ABPA در بیماران مبتلا به آسم، معمولاً با تبدیل فرم ملایم آسم به آسم وابسته به کورتیکواستروئید، با علائم غیرعادی مانند بی قراری، تب (۳۸/۵ درجه سانتی گراد)، خلط چرکی، سرفه یا افزایش سرفه، درد قفسه سینه و خلط خونی اتفاق می افتد. هم چنین در بیماران سیستمیک فیبروزیس، تشدید بیماری ممکن است با کاهش وزن و افزایش مشخص سرفه همراه شود (۱۶). در جدول شماره ۱ تظاهرات مهم

کلینیکی ABPA در بیماران مبتلا به آسم نشان داده شده است. به دلیل پیچیدگی مکانیسم های درگیر در توسعه ABPA، هنوز به طور دقیق مشخص نیست که چه فاکتورهای زمینه ای در توسعه ABPA نقش دارند. نقش فاکتورهای ژنتیکی، کیفیت مخاط و چگونگی فعالیت سلول های اپی تلیال و این که تا چه حد این فعالیت تبدیل اسپورهای آسپرژیلوس به هایفی را تسهیل می کند، نفوذ نایژه ای آسپرژیلوس، پاسخ ایمنی و التهاب و تخریب نایژه ای/ نایژکی هنوز به درستی مشخص نشده است. Pepsy اظهار کرد که ABPA نتیجه پاسخ های مربوط به سیستم ایمنی نوع یک و سه رده بندی شده مطابق Gell و Coombs است (۵۳). هرچند که این رده بندی یک نمای محدود از بیماری زایی ABPA را نشان می دهد.

در مطالعه Kumar و همکاران بر روی ۱۸ بیمار، بیماران مبتلا به ABPA را به سه دسته: ABPA با تست سرولوژی مثبت^۱، ABPA با برونشکتازی مرکزی^۲ و ABPA با برونشکتازی مرکزی و دیگر خصوصیات رادیولوژیکی^۳ تقسیم کردند (۵۵). براین اساس ناهنجاری های عملکردی ریه در گروه اول ملایم، در گروه دوم متوسط و در گروه سوم شدید بود، که شمارش مطلق ائوزینوفیل در همه گروه ها افزایش داشت اما در گروه سوم بیشترین بود (۱/۲۳۳ در هر میلی لیتر). سطح ایمونوگلوبولین E اختصاصی آسپرژیلوس فومیگاتوس در هر سه گروه الگوی یکسانی با بالاترین مقدار در گروه سوم (۴۷/۹۱ U/ml) داشت (۵۵). هم چنین Agarwal و همکاران با مطالعه بر روی ۲۳۴ بیمار ABPA، بیماران را به سه دسته: ABPA سرولوژیکی، ABPA با برونشکتازی و ABPA با تضعیف شدید مخاط تقسیم نمودند (۵۶). هم چنین Agarwal و همکاران طبقه بندی رادیولوژیکی جدید ABPA بر پایه یافته های حاصل از سی تی اسکن قفسه سینه را پیشنهاد کردند که در جدول شماره ۲ نشان داده شده است (۵۴).

1. ABPA with positive serology (ABPA-S)
2. ABPA with central bronchiectasis (ABPA-CB)
3. ABPA with central bronchiectasis and other radiologic features (ABPA-CB-ORF)

جدول شماره ۲: جدیدترین طبقه بندی رادیولوژیکی پیشنهادی ABPA بر پایه یافته های حاصل از CT (۵۴)

طبقه بندی	خصوصیات
ABPA سرولوژیکی ^۱	تمام خصوصیات تشخیصی ABPA، اما بدون اختلال ناشی از ABPA در HRCT قفسه سینه
ABPA همراه با برونشکنازی ^۲	تمام خصوصیات تشخیصی ABPA شامل برونشکنازی در HRCT قفسه سینه
ABPA همراه با تضعیف شدید مخاط ^۳	تمام خصوصیات تشخیصی ABPA شامل تضعیف شدید مخاط
ABPA همراه با فیروز مزمن پلوری-ریوی ^۴	ABPA همراه با حداقل دو تا سه خصوصیات رادیولوژیکی دیگر مانند: فیروز ریوی، زخم پارانشیال، ضایعات حفره ای فیروزی، آسپرژیلوما و ضخیم شدن پلور بدون بهم فرزدگی مخاطی یا تضعیف شدید مخاط

۱. Serological ABPA (ABPA-S)

2. ABPA with bronchiectasis (ABPA-B)

3. ABPA with high-attenuation mucus (ABPA-HAM)

4. ABPA with chronic pleuropulmonary fibrosis (ABPA-CPF)

تشخیص بیماری ABPA

همان طور که اشاره شد، ABPA عمدتاً در بیماران آسمی و سیستمیک فیبروزیس اتفاق می افتد. در این بیماران، اساس تشخیص همراه بودن معیارهای بالینی، زیستی و رادیولوژیکی است. در کل ۸ معیار برای تشخیص ABPA تعیین شده است، اما فقط برخی از آنها ضروری هستند. معیارهایی چون انفیلتراسیون ریوی یا انوزینوفیلی در خون احتمالاً فقط در زمان تشدید بیماری یا فاز حاد بیماری دیده می شوند. معیارهای مهم در بیماران آسمی در جدول شماره ۳ ذکر شده است.

جدول شماره ۳: معیارهای تشخیص ABPA در بیماران با آسم (۵۴، ۷)

واکنش سریع پوستی به آسپرژیلوس فومیگاتوس
غلظت ایمونوگلوبولین E توتال در سرم $>1000 \text{ ng/ml}$
افزایش سطح ایمونوگلوبولین E اختصاصی آسپرژیلوس فومیگاتوس در سرم
آنتی بادی های رسوبی علیه آسپرژیلوس فومیگاتوس در سرم
انوزینوفیلی خون محیطی (برای تشخیص ضروری نیست)
تراوش ها در رادیوگرافی سینه (برای تشخیص ضروری نیست)
برونشکنازی مرکزی

برونشکنازی که بیش تر نایژه های مرکزی را درگیر می کند، یک معیار قوی برای تشخیص بیماری است، اما در زمان تشخیص یا پی گیری بیماری همیشه حضور ندارد. Greenberger و همکاران دو معیار برای افتراق بیماران ABPA با و بدون برونشکنازی تعیین کردند: ABPA با برونشکنازی مرکزی و ABPA با تست

سرولوژی مثبت بدون برونشکنازی (۵۷). هر چند که برای یک بیمار مبتلا به آسم که برونشکنازی ندارد، معیارهای سطح زیاد ایمونوگلوبولین E توتال سرمی همراه با واکنش جلدی سریع به آسپرژیلوس، بالا رفتن سطح ایمونوگلوبولین E (یا ایمونوگلوبولین G) اختصاصی آسپرژیلوس، و حضور آنتی بادی های رسوبی آسپرژیلوس در سرم برای تشخیص ABPA کافی است. در موارد دیگر، مخصوصاً در غیاب کورتیکواستروئیدهای سیستمیک، افزایش انوزینوفیل های خون، افزایش مشخص در آنتی بادی های رسوبی آسپرژیلوس یا انفیلتراسیون ریوی تشخیص را ممکن می سازند (۵۸).

تشخیص ABPA در بیماران سیستمیک فیبروزیس به چند دلیل مشکل است: تعدادی از معیارهایی که برای تشخیص ABPA به کار می روند، جزء تظاهرات معمول بیماری سیستمیک فیبروزیس هستند. بیماران سیستمیک فیبروزیس اغلب با تشدید انسداد نایژه ای، نفوذ ریوی و برونشکنازی همراه می باشند (۵۹، ۶۰). به علاوه بیماران سیستمیک فیبروزیس فاقد ABPA ممکن است به آسپرژیلوس پاسخ ایمنی نشان دهند (تولید آنتی بادی از نوع ایمونوگلوبولین های E، A، G، و افزایش سطح ایمونوگلوبولین E توتال سرم). افتراق این پاسخ های ایمنی با پاسخ های ایمنی در افرادی که درگیر ABPA هستند، مشکل است (۶۳-۶۱). اخیراً بنیاد مربوط به بیماری سیستمیک فیبروزیس، معیارهایی برای تشخیص ABPA در این بیماران پیشنهاد کرده است. این معیارها مخصوصاً برای تشخیص در مواردی که شرایط بیمار کمی بهبود یافته یا کاملاً بهبودی حاصل نشده، بعد از درمان عفونت باکتریایی نایژه، ارزشمند هستند. این معیارها در جدول شماره ۴

جدول شماره ۴: معیارهای تشخیص ABPA در بیماران با سیستمیک

فیبروزیس (۵۴، ۷)

علائم بالینی (سرفه، تنفس با خس خس، افزایش تولید خلط، ناتوانی در ورزش و تمرین و کاهش عملکرد ریه)
افزایش حساسیت فوری به آسپرژیلوس فومیگاتوس (تست پوستی مثبت یا پاسخ IgE)
غلظت ایمونوگلوبولین E توتال سرم بیش تر از 1000 kU/L
آنتی بادی های رسوبی علیه آسپرژیلوس فومیگاتوس
تصویر رادیوگرافی رونگن غیرطبیعی قفسه سینه (انفیلتراسیون، پلاگ های مخاطی یا تغییرات نامعلوم در مقایسه با عکسبرداری پیشین قفسه سینه با اشعه X)

ذکر شده است. تست بررسی ABPA در بیماران سیستمیک فیبروزیس از ۶ سالگی، یک بار در سال یا در زمان پاسخ به علائم بالینی ABPA توصیه می شود.

همچنین ABPA در دیگر بیماری های مزمن انسدادی ریه و همراه با سینوزیت های آلرژیک قارچی، برونکوستریک گرانولوماتوزیس، سندرم افزایش ایمونوگلوبولین E و بیماری های گرانولوماتوز مزمن شرح داده شده است. در موارد ناهنجاری های نوتروفیلی، افتراق بین ABPA و بیماری مهاجم مرتبط با آسپرژیلوس بعضی مواقع مشکل است. در بیماران با سندرم افزایش ایمونوگلوبولین E یا بیماری های گرانولوماتوز مزمن، تشخیص اشتباه آسپرژیلوزیس مهاجم با ABPA می تواند کشنده باشد؛ به دلیل این که کورتیکواستروئیدهای سیستمیک ممکن است آسیب بافتی و عفونت های قارچی مهاجم را تسریع کنند (۷). نمونه های پاتولوژی برای تشخیص ABPA ضروری نیستند. در نمونه برداری از نایژه ها، درخت نایژه ای متسع و انباشته از پلاگ های مخاطی حاوی ماکروفاژها، ائوزینوفیل ها و کریستال های شارکوت لیدن و در بعضی مواقع قطعات هایف بوده است (۶۵،۶۴). انفیلتراسیون سلول های التهابی (ائوزینوفیل، لنفوسیت و پلازما سل) در دیواره نایژه و ضخیم شدن غشاء پایه و خراش و آسیب اپی تلیال دیده شده است (۶۶). انفیلتراسیون سلول های تک هسته ای، ائوزینوفیل و لنفوسیت ها در پارانشیم به التهاب منجر می شود. این التهاب ممکن است وضعیت مشابه با افراد مبتلا به بیماری های بینایی ریه مانند برونشولیت گرانولوماتوز^۱، برونشولیت ترشچی^۲ یا برونشولیت انسدادی^۳ داشته باشد یا با این بیماری ها همراه باشد. آبه های کوچک همراه با هایفی آسپرژیلوس و گرانولوسیت ها در پارانشیم توصیف شده اند، اما مرز بین بیماری های مهاجم و آلرژیک بعضی مواقع کاملاً تعیین نشده است.

تقریباً همه بیماران ABPA به خراش پوستی با

ترکیب آسپرژیلوس واکنش سریع جلدی نشان می دهند. واکنش دوگانه نادر و در حدود ۳۳-۱۶ درصد بیماران است (۶۸،۶۷). هم چنین بیماران ممکن است ائوزینوفیلی در خلط و یا خون داشته باشند، این حالت مخصوصاً هنگام تشخیص و یا زمان تشدید بیماری هنگامی که داروهای کورتیکواستروئیدی استفاده نمی شوند، اتفاق می افتد. در این مواقع تعداد ائوزینوفیل های خون ممکن است به طور غیر معمول بالا باشد. آسپرژیلوس در خلط ۵۰ درصد از بیماران می تواند یافت شود. بعضی از آنتی ژن های آسپرژیلوس (کاتالاز، تریپسین و کیموتریپسین) برای این واکنش ها ضروری هستند (۶۹). تفاوت در سطح آنتی بادی های اختصاصی تابع درمان، سن و مرحله ABPA است (۷۰-۷۲). سطح ایمونوگلوبولین E توتال سرمی در بیماران ABPA بالا است و هنگام بهبود بیماری در نتیجه درمان با کورتیکواستروئیدها کاهش می یابد. این کاهش معمولاً در طول دو ماه پس از شروع درمان با کورتیکواستروئیدها حاصل می شود. گاهی اوقات سطح ایمونوگلوبولین E توتال سرمی در مرحله آخر بیماری به محدوده نرمال باز می گردد (۷۰). در کنار بیش از ۲۰ آلرژن نو ترکیب (نام گذاری شده از Asp f1 تا Asp f22)، تقریباً ۴۰ اپی توپ^۴ از آسپرژیلوس فومیگاتوس که قادر به اتصال به مولکول ایمونوگلوبولین E هستند، شناخته شده است (۷۳). طبق مطالعات، بعضی از این آلرژن های نو ترکیب ممکن است برای تمایز افرادی که ABPA دارند، از آن هایی که آسم حساس به آسپرژیلوس فومیگاتوس دارند، کمک کننده باشد (۷۴).

در مطالعه Kurup و همکاران، توانایی آلرژن های نو ترکیب آسپرژیلوس (Asp f1, f2, f3, f4 and f6) سرم بیماران ABPA و بیماران آسمی حساس به آسپرژیلوس فومیگاتوس را برای اتصال به ایمونوگلوبولین E ارزیابی کرده اند (۷۴). تعداد آلرژن های نو ترکیبی که قادرند به آنتی بادی ایمونوگلوبولین E متصل شوند، در سرم بیماران ABPA نسبت به سرم بیماران آسمی بیش تر بود.

1. Granulomatous bronchiolitis
2. Exudative bronchiolitis
3. Obliterans bronchiolitis

4. Epitopes

Hemmann و همکاران نشان دادند که تست خراش پوستی با آلرژن های نو ترکیب rAsp f4 و rAsp f6 واکنش سریع پوستی را فقط در بیماران ABPA و نه در نمونه های کنترل تحریک می کند و بنابراین افتراق بین بیماران ABPA و افراد حساس به آسپرژیلوس فومیگاتوس را ممکن می سازد (۷۵). Banerjee و همکاران نشان دادند که ۷۰ درصد از بیماران ABPA، سطح بالای از آنتی بادی ایمونوگلوبولین E علیه Asp f16 (یک پروتئین ۴۳ کیلو دالتونی) سرمی دارند، در حالی که در بیماران با تست پوستی آسپرژیلوس فومیگاتوس مثبت این افزایش دیده نمی شود (۷۶).

بررسی های رادیوگرافی از قفسه سینه و سی تی اسکن های با رزولوشن بالا نشان دهنده برخی از اختلالات خاص مانند انفیلتراسیون ریوی، وجود مایع در نایژه، کلاپس یک لوب یا قطعه ای مرتبط با پلاگ های مخاطی، ناپایدار و گذرا در این بیماران است (۷۷). حالت های پایدار شامل برونشکتازی است که بیش تر در لوب های بالایی سگمنتال و ساب سگمنتال^۱ و حفره ها دیده می شود. برونشکتازی مرکزی در بیماران ABPA نسبت به مبتلایان به دیگر ناهنجاری های نایژه ای بیش تر است. هر چند که برونشکتازی مرکزی دلالت بر ABPA دارد، اما برونشکتازی در بعضی موارد در اطراف مجاری هوایی هم گزارش شده است (۷۸). در ۹۵ درصد بیماران (۱۹/۲۰) لوب بالایی مشکل دارد، در حالی که ۴۵ درصد بیماران (۹/۲۰)، هر دو لوب بالایی و پایینی درگیر هستند (۷۹). کلاپس در قسمتی از یک لوب یا تمام لوب دیده شده است و اغلب با تشدید علائم بالینی همراه بوده است. فیروز ریوی، پنوموتوراکس در حفره ها در مرحله آخر ABPA اتفاق می افتند (۸۰-۷۸). سی تی اسکن با رزولوشن بالا از قفسه سینه برای کشف انفیلتراسیون ریوی پایدار یا برونشکتازی از پرتونگاری با اشعه X حساس تر است. الگوهای برونشکتازی در بیش تر موارد استوانه ای توصیف شده اند، اما مواردی به صورت

کیستی یا واریسی هم ذکر شده است (۸۰). اندازه و حدود برونشکتازی معمولاً شناسایی می شود. طی چندین مطالعه، ناهنجاری های بیماران ABPA با آن هایی که آسم حساس به آسپرژیلوس دارند، مقایسه شده است (۸۰-۸۲، ۲۰). یکی از این مطالعات نشان داد که سی تی اسکن با رزولوشن بالا برای تشخیص برونشکتازی از رادیوگرافی حساس تر است (۸۱). در این مطالعه برونشکتازی در ۱۴/۱۷ بیماران ABPA (۸۲ درصد)، ضخامت پلور در ۱۴/۱۷ (۸۲ درصد) و آتلکتازی (کلاپس ریه ها) در ۹/۱۷ (۶۴ درصد) شناسایی شده است (۸۱). اگر چه بیماران با برونشکتازی و آسم، الزاماً ABPA ندارند، اما هر دو حالت در بیماران ABPA وجود دارد (۸۰). تست های عملکرد ریوی (میزان جریان بازدمی، حجم ریه و ظرفیت انتشار) برای تشخیص و پی گیری مفید هستند، اما به تنهایی برای کنترل درمان کافی نیستند (۸۳). کاهش در حجم ریه و ظرفیت انتشار ریه در زمان تشدید بیماری و در مرحله انتهایی در بیماران ABPA مشاهده شده است (۸۶-۸۴). ضعیف شدن عملکرد ریه بین بیماران ABPA متفاوت است: در بعضی افراد عملکرد ریه پایدار باقی می ماند، در حالی که دیگر پارامترهای تابع به طور پیش رونده ای ضعیف می شوند، به طریقی که با انسداد و محدودیت همراه است (۸۷).

درمان ABPA

معمولاً پیش آگهی طولانی مدت بیماری ABPA خوب است. با این حال، بیماران با آسم مقاوم یا تخریب لوله های نایژه ای ممکن است انسداد جریان هوای پایدار و یا محدودیت های شدید داشته باشند. برای محدود کردن تخریب مجاری هوایی شناسایی و تشخیص پیشرفت و شدت بیماری ضروری است، اما استفاده طولانی مدت از کورتیکواستروئیدهای سیستمیک توصیه نمی شود. اهداف درمان شامل مواردی از جمله محدود کردن تشدید بیماری، از بین بردن کلونیزاسیون و یا

1. Segmental and subsegmental

تکثیر آسپرژیلوس فومیگاتوس در لومن های همراه با برونشکتازی و پلاگ های مخاط، کنترل و مدیریت کردن آسم وابسته به کورتیکواستروئید و فیروز است. بنابراین مدیریت این بیماری نیاز به درمان ترکیبی کورتیکواستروئیدها برای درمان پاسخ های التهابی و عوامل ضد قارچی برای سرکوب یا محدود کردن تکثیر آسپرژیلوس فومیگاتوس و محدود کردن التهاب نایژه ها دارد (۸۸).

در حال حاضر، کورتیکواستروئیدهای خوراکی مؤثرترین درمان برای فاز حاد ABPA هستند. دوز توصیه شده ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم در روز، برای دو هفته اول است، در ۶ تا ۸ هفته بعدی دوز دریافتی به طور پیشرونده کاهش پیدا می کند. درمان از طریق بررسی علائم کنترل می شود (تب، درد قفسه سینه، تنگی نفس شدید، تولید خلط و خلط خونی)، اما درمان باید با عکسبرداری با اشعه X یا اسکن با رزولوشن بالا (HRCT) کنترل شود، چون انفیلتراسیون در یک سوم موارد به تظاهرات بالینی منجر نمی شود (۸۹). سطوح ایمونوگلوبولین E توتال سرم هر ۸-۶ هفته در طول سال اول پس از تشخیص، برای تعیین میزان اولیه برای هر بیمار توصیه شده است. افزایش ایمونوگلوبولین E توتال سرم در بیش از ۱۰۰ درصد موارد بالای میزان اولیه نشان می دهد که خطر تشدید بیماری وجود دارد. درمان طولانی مدت با کورتیکواستروئیدهای سیستمیک توصیه نمی شود و بنابراین بررسی این پارامترها برای کنترل درمان ضروری است. اگر بیمار در طول ۶ ماه، افزایش شدت بیماری نداشته باشد، در حال بهبودی است.

Lee و همکاران با ارزیابی ۱۷ بیمار در مرحله فیبروتیک، برای یک دوره متوسط ۵ ساله نشان دادند که انفیلتراسیون های عود کننده فقط در یک بیمار پس از تشخیص ابتدائی اتفاق افتاده و همه بیماران به درمان طولانی مدت پردنیزون برای کنترل آسم نیاز دارند (۸۷). کورتیکواستروئیدهای استنشاقی با غلظت های بالا در درخت نای - نایژه ای با کم ترین اثرات جانبی سیستمیک

همراه است. مطالعات موردی اندکی در استفاده از کورتیکواستروئیدهای استنشاقی در ABPA گزارش شده است (۹۶-۹۰).

چندین داروی ضد قارچی از جمله آمفوتریسین B، کتوکنازول، کلوتریمازول، نیستاتین و ناتامیسین برای درمان ABPA پیشنهاد شده است. هرچند هنگام استفاده از این داروها، نتایج سودمند قابل توجهی مشاهده نمی شود و در چندین مورد، این داروها اثرات ناسازگار شدیدی ایجاد می کنند (۹۷، ۹۸)، اما داروی خوراکی ضد قارچی ایتراکونازول، به نظر می رسد که یک درمان الحاقی مفید برای ABPA باشد. در یک مطالعه بالینی گذشته نگر، نتیجه یک معالجه یک ساله با ایتراکونازول با یک معالجه ۲ ساله تنها با کورتیکواستروئیدها مقایسه شد. ۱۴ بیمار در این مطالعه بررسی و به مدت ۳ سال دائماً پی گیری شدند. مشخصات زیر مقایسه شد: علائم بیماری، دفعات تشدید بیماری، تست های عملکردی ریه، سطوح ایمونوگلوبولین E توتال و اختصاصی سرم علیه آسپرژیلوس فومیگاتوس، میزان کورتیکواستروئید در طول دو سال اول برای بیمارانی که تنها این دارو را دریافت کردند و مقدار ایتراکونازول و کورتیکواستروئید در طول دوره ۱ ساله ی مطالعه، برای بیمارانی که هر دو دارو را دریافت کردند. دفعات تشدید بیماری در بیمارانی که ایتراکونازول دریافت کرده بودند، نسبت به آن هایی که تنها کورتیکواستروئید دریافت کرده بودند، پایین تر بود. نیاز روزانه کورتیکواستروئید از ۲۲ به ۶/۵ میلی گرم در روز کاهش پیدا کرد، هرچند دوز لازم اساساً در بیماران مختلف متفاوت بود (۹۹). به علاوه نتایج یک آزمایش ۱۶ هفته ای به صورت معالجه روزی دو بار با ۲۰۰ میلی گرم ایتراکونازول و یا دارونما نشان داده که ایتراکونازول از پیشرفت بیماری در بیماران ABPA وابسته به کورتیکواستروئید، بدون هیچ اثر سمی جلوگیری می کند (۱۰۰). معمولاً یک پاسخ مثبت به درمان بایستی با کاهش حداقل ۵۰ درصد در دوز کورتیکواستروئید، ۲۵ درصد در غلظت IgE سرم و یکی از موارد زیر: بهبود

حداقل ۲۵ درصد در تست‌های عملکرد ریوی و یا کاهش و از بین رفتن انفیلتراسیون ریوی همراه باشد. نتایج آزمایشات مختلف نشان داده است که درمان با ایتراکونازول، التهاب ائوزینوفیلیک مجاری هوایی، فعالیت سیستم ایمنی و دفعات تشدید بیماری را کاهش می‌دهد و ایتراکونازول می‌تواند به عنوان یک درمان الحاقی برای معالجه ABPA باشد (۱۰۰،۸۸). از یک سو، درمان با عوامل ضد قارچی التهاب نایژه‌ای را کاهش می‌دهد و احتمالاً از تخریب لوله‌های نایژه‌ای و تشدید بیماری جلوگیری می‌کند و هم‌چنین شرایط بالینی بیماران ABPA وابسته به کورتیکواستروئید را بهبود می‌بخشد. استفاده از ایتراکونازول با دوز ۲۰۰ میلی گرم در روز به مدت ۱۶ هفته در بیماران ABPA نشان داد که تجویز طولانی مدت یک داروی ضد قارچی ممکن است منجر به مقاومت شود (۱۰۰). آزول‌ها در جلوگیری از تشدید ABPA موثر هستند، اما در مورد نقش آزول‌ها در مدیریت تشدید حاد بیماری ABPA، آزمایش‌های بیش‌تری نیاز است. دو روش درمان آزولی برای بیماران مبتلا به ABPA وجود دارد: دفعات مکرر ولی کوتاه مدت (۴-۶ ماه) یا مداوای طولانی مدت. یک محدودیت عمده درمان طولانی مدت با آزول‌ها، گسترش مقاومت به آسپرژیلوس فومیگاتوس می‌باشد (۱۰۱، ۱۰۲، ۱۰۳).

بحث

آلرژیک برونکوپولمونری آسپرژیلوزیس یک بیماری نادر است که در اثر واکنش‌های آلرژیک التهابی نسبت به کلونیزاسیون آسپرژیلوس ایجاد می‌شود. آسپرژیلوس فومیگاتوس در عمده موارد عامل اصلی ABPA است. اغلب بیماران ABPA مبتلا به آسم یا سیستمیک فیبروزیس هستند. مراحل بالینی ABPA از مرحله بدون علامت، حاد و بهبودی تا مرحله تشدید، آسم وابسته به کورتیکواستروئید و فیبروزیس متفاوت است. بیماران ABPA معمولاً به سه دسته ABPA سرولوژیکی، ABPA با برونشکتازی و ABPA با

تضعیف شدید مخاط تقسیم می‌شوند، که ناهنجاری‌های عملکردی ریه در گروه اول ملایم، در گروه دوم متوسط و در گروه سوم شدید است. به‌طور دقیق مشخص نیست که چه فاکتورهای زمینه‌ای در توسعه ABPA نقش دارند و در حقیقت، مکانیسم‌های درگیر در توسعه ABPA پیچیده هستند. آنتی‌ژن‌های آسپرژیلوس شدیداً هر دو سلول B و T را تحریک می‌کنند و به نظر می‌رسد که لنفوسیت یاریگر ۲ در ABPA نقش عمده‌ای دارد و هم‌چنین آسیب بافتی در بیماران ABPA در نتیجه هجوم موضعی نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها اتفاق می‌افتد. در بیماران آسمی، اساس تشخیص همراه بودن معیارهای بالینی، زیستی و رادیولوژیکی است. در بیماران سیستمیک فیبروزیس، ABPA یک عارضه شایع است و معمولاً تشخیص در این بیماران مشکل است، اما قابل اعتمادترین تست‌های تشخیصی، اندازه‌گیری سطوح ایمونوگلوبولین E توتال سرم و ایمونوگلوبولین‌های E و G اختصاصی علیه آسپرژیلوس فومیگاتوس و بررسی وجود آنتی‌بادی رسوب‌دهنده علیه آسپرژیلوس فومیگاتوس هستند. هم‌چنین آنالیزهای رادیوگرافی به خصوص سی‌تی‌اسکن با رزولوشن بالا از قفسه‌سینه برای کشف انفیلتراسیون ریوی پایدار یا برونشکتازی و تست‌های عملکرد ریوی از جمله میزان جریان بازدمی، حجم ریه و ظرفیت انتشار برای تشخیص و پی‌گیری مفید هستند. مدیریت ABPA شامل درمان ضدالتهابی شامل گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک به منظور سرکوب سیستم ایمنی و استفاده از داروهای ضد قارچی به منظور تقلیل عوامل قارچی در مجاری هوایی است و اهداف درمان شامل کنترل آسم، پیشگیری و درمان تشدید حاد بیماری و وقف پیشرفت برونشکتازی می‌باشد. درمان بسته به مراحل ABPA متفاوت است. در حال حاضر کورتیکواستروئیدهای خوراکی درمان انتخابی برای ABPA هستند، هرچند مطالعه طراحی شده مطلوبی در مورد استروئیدها در ABPA در دسترس نیست. بسیاری از بیماران درگیر اثرات جانبی مرتبط با مداوای مزمن با استروئید هستند. استفاده

سیستیک فیروز و عدم تشخیص به موقع، تشخیص عموماً مدت زیادی پس از شروع بیماری صورت می گیرد. برای یک درمان موثر مصرف کورتیکواستروئید و عامل ضد قارچی ایتراکونازول ضروری به نظر می رسد.

از عوامل ضدقارچی اختصاصی در ABPA می تواند پاسخ ایمنی را از طریق کاهش عوامل قارچی و در نتیجه کاهش تحریک آنتی ژنیک کم کند، بنابراین می تواند نیاز به گلوکوکورتیکوئیدها را اندک یا مرتفع سازد. با توجه به فراوانی ABPA در بیماران مبتلا به آسم مزمن و

References

1. Perdelli F, Cristina M, Sartini M, Spagnolo A, Dallera M, Ottria G, et al. Fungal contamination in hospital environments. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27(1): 44-47.
2. Sautour M, Sixt N, Dalle F, L'Ollivier C, Calinon C, Fourquenot V, et al. Prospective survey of indoor fungal contamination in hospital during a period of building construction. *J Hosp Infect* 2007; 67(4): 367-373.
3. Gao P, Korley F, Martin J, Chen BT. Determination of unique microbial volatile organic compounds produced by five *Aspergillus* species commonly found in problem buildings. *AIHA Journal* 2002; 63(2): 135-140.
4. Khodavaisy S, Badali H, Hashemi S, Aala F, Nazeri M, Nouripour-Sisakht S, et al. In vitro activities of five antifungal agents against 199 clinical and environmental isolates of *Aspergillus flavus*, an opportunistic fungal pathogen. *J Mycol Med* 2016; 26(2): 116-121.
5. Hedayati MT, Khodavaisy S, Alialy M, Omran SM, Habibi MR. Invasive aspergillosis in intensive care unit patients in Iran. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2013; 56(2): 52-56.
6. Aliyali M, Hedayati M, Habibi M, Khodavaisy S. Clinical risk factors and bronchoscopic features of invasive aspergillosis in Intensive Care Unit patients. *J Prev Med Hyg* 2013; 54(2): 80-82.
7. Schwartz S, Thiel E. Clinical presentation of invasive aspergillosis. *Mycoses* 1997; 40(2): 21-24.
8. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977; 86(4): 405-414.
9. Kousha M, Tadi R, Soubani A. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev* 2011; 20(121): 156-174.
10. Skov M, Poulsen LK, Koch C. Increased antigen-specific Th-2 response in allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27(2): 74-79.
11. Hinson K, Moon A, Plummer N. Bronchopulmonary Aspergillosis: A Review and a Report of Eight New Cases. *Thorax* 1952; 7(4): 317-333.
12. Behera D, Guleria R, Jindal S, Chakrabarti A, Panigrahi D. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a retrospective study of 35 cases. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1993; 36(4): 173-179.
13. Al-Mobeireek A, EL-Rab MOGAD, Al-Hedaithy S, Alasali K, Al-Majed S, Joharjy I. Allergic bronchopulmonary mycosis in patients with asthma: period prevalence at a university hospital in Saudi Arabia. *Respir Med* 2001; 95(5): 341-347.

14. Chakrabarti A, Sethi S, Raman D, Behera D. Eightyear study of allergic bronchopulmonary aspergillosis in an Indian teaching hospital. *Mycoses* 2002; 45(8): 295-299.
15. Garwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Behera D, Jindal SK. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: lessons from 126 patients attending a chest clinic in north India. *Chest* 2006; 130(2): 442-448.
16. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Saxena AK, Chakrabarti A, Jindal SK. Clinical significance of hyperattenuating mucoid impaction in allergic bronchopulmonary aspergillosis: an analysis of 155 patients. *Chest* 2007; 132(4): 1183-1190.
17. Benatar S, Keen G, Du Toit Naude W. *Aspergillus* hypersensitivity in asthmatics in Cape Town. *Clin Allergy* 1980; 10(3): 285-291.
18. McLaughlin H, Donnelly S, Bredin C. Period prevalence of allergic bronchopulmonary mycosis in a regional hospital outpatient population in Ireland 1985-88. *Ir J Med Sci* 1991; 160(9): 288-290.
19. Novey HS. Epidemiology of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998; 18(3): 641-653.
20. Eaton T, Garrett J, Milne D, Frankel A, Wells AU. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in the asthma clinic: a prospective evaluation of CT in the diagnostic algorithm. *Chest* 2000; 118(1): 66-72.
21. Ma Y, Zhang W, Yu B, Chen Y, Mu S, Cui Y. Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in Chinese patients with bronchial asthma. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2011; 34(12): 909-913.
22. Aliyali M, Badali H, Shokohi T, Moazeni M, Nosrati A, Godazandeh G, et al. Coinfection of Pulmonary Hydatid Cyst and Aspergilloma: Case Report and Systematic Review. *Mycopathologia* 2016; 181(3-4): 255-265.
23. Agarwal R, Aggarwal A, Gupta D, Jindal S. *Aspergillus* hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(8): 936-944.
24. Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults. *Med Mycol* 2013; 51(4): 361-370.
25. Coltey B, Pin I, Ferretti G, Bonadona A, Pison C, Brambilla C. Aspergillose bronchopulmonaire allergique révélatrice d'une mucoviscidose. *Rev Mal Respir* 2001; 18(5): 549-551.
26. Varshokar K. Diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthmatic patients. *Koomesh* 2002; 3(1-2): 39-44.
27. Mousavi B, Hedayati MT, TeimooriToolabi L, Guillot J, Alizadeh A, Badali H. cyp51A gene silencing using RNA interference in azoleresistant *Aspergillus fumigatus*. *Mycoses* 2015; 58(12): 699-706.
28. Radin R, Greenberger P, Patterson R, Ghory A. Mould counts and exacerbations of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Allergy* 1983; 13(3): 271-275.
29. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and fungoses. *Clin Chest Med* 1988; 9(4): 599-608.
30. Patterson R, Rosenberg M, Roberts M. Evidence that *Aspergillus fumigatus* growing in the airway of man can be a potent stimulus of specific and nonspecific IgE formation. *Am J Med* 1977; 63(2): 257-262.
31. Patterson R, Roberts M. IgE and IgG antibodies against *Aspergillus fumigatus* in sera of patients with bronchopulmonary allergic

- aspergillosis. Int Arch Allergy Immunol 1974; 46(1): 150-160.
32. Leser C, Kauffman HF, Virchow Sr C, Menz G. Specific serum immunopatterns in clinical phases of allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 1992; 90(4): 589-599.
33. Laal Kargar M, Fooladi-Rad S, Mohammad Davoudi M, Khalilzadeh S, Hassanzad M, Mayahi S, et al. Fungal Colonization in Patients with Cystic Fibrosis. J Mazandaran Univ Med Sci 2013; 22(2): 204-218.
34. Chauhan B, Santiago L, Kirschmann DA, Hauptfeld V, Knutsen AP, Hutcheson PS, et al. The association of HLA-DR alleles and T cell activation with allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Immunol 1997; 159(8): 4072-4076.
35. Chauhan B, Santiago L, Hutcheson PS, Schwartz HJ, Spitznagel E, Castro M, et al. Evidence for the involvement of two different MHC class II regions in susceptibility or protection in allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 2000; 106(4): 723-729.
36. Marchand E, Verellen-Dumoulin C, Mairesse M, Delaunois L, Brancalone P, Rahier J-F, et al. Frequency of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene Mutations and 5T Allele in Patients With Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. Chest 2001; 119(3): 762-767.
37. Saxena S, Madan T, Shah A, Muralidhar K, Sarma PU. Association of polymorphisms in the collagen region of SP-A2 with increased levels of total IgE antibodies and eosinophilia in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 2003; 111(5): 1001-1007.
38. Fraser RS. Pulmonary aspergillosis: pathologic and pathogenetic features. Pathol Annu 1992; 28: 231-277.
39. Knutsen AP, Bellone C, Kauffman H. Immunopathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2002; 1(2): 76-89.
40. Tomee JC, Wierenga AT, Hiemstra PS, Kauffman HF. Proteases from *Aspergillus fumigatus* induce release of proinflammatory cytokines and cell detachment in airway epithelial cell lines. J Infect Dis 1997; 176(1): 300-303.
41. Kauffman HF, Tomee JC, van de Riet MA, Timmerman AJ, Borger P. Protease-dependent activation of epithelial cells by fungal allergens leads to morphologic changes and cytokine production. J Allergy Clin Immunol 2000; 105(6): 1185-1193.
42. Walker C, Fitzharris P, Longbottom J, Taylor A. Lymphocyte sensitization to *Aspergillus fumigatus* in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Clin Exp Immunol 1989; 76(1): 34-40.
43. Knutsen A, Slavin R. In vitro T cell responses in patients with cystic fibrosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Lab Clin Med 1989; 113(4): 428-435.
44. Kauffman H, Koeter G, Van der Heide S, de Monchy J, Klopogge E, De Vries K. Cellular and humoral observations in a patient with allergic bronchopulmonary aspergillosis during a nonasthmatic exacerbation. J Allergy Clin Immunol 1989; 83(4): 829-838.
45. Knutsen AP, Mueller KR, Levine AD, Chouhan B, Hutcheson PS, Slavin RG. Asp f I CD4+ TH2-like T-cell lines in allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 1994; 94(2): 215-221.

46. Slavin R, Fischer V, Levine E, Tsai C, Winzenburger P. A primate model of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1978; 56(4): 325-333.
47. Chu H, Wang J, Boutet M, Boulet L, Laviolette M. Immunohistochemical detection of GM-CSF, IL-4 and IL-5 in a murine model of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Exp Allergy* 1996; 26(4): 461-468.
48. Schuyler M. The Th1/Th2 paradigm in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Lab Clin Med* 1998; 131(3): 194-196.
49. Khan S, McClellan JS, Knutsen AP. Increased sensitivity to IL-4 in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123(4): 319-326.
50. Kurup VP, Guo J, Murali PS, Choi H, Fink JN. Immunopathologic responses to *Aspergillus* antigen in interleukin-4 knockout mice. *J Lab Clin Med* 1997; 130(6): 567-575.
51. Brown JE, Greenberger PA, Yarnold PR. Soluble serum interleukin 2 receptors in patients with asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74(6): 484-488.
52. Slavin RG, Laird TS, Cherry JD. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a child. *J Pediatr* 1970; 76(3): 416-421.
53. Pepys J. Hypersensitivity diseases of the lungs due to fungi and organic dusts. Hypersensitivity diseases of the lungs due to fungi and organic dusts. *Monogr Allergy* 1969; 4: 1-147.
54. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis J, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013; 43(8): 850-873.
55. Kumar R. Mild, moderate, and severe forms of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a clinical and serologic evaluation. *Chest* 2003; 124(3): 890-892.
56. Agarwal R, Khan A, Gupta D, Aggarwal AN, Saxena AK, Chakrabarti A. An alternate method of classifying allergic bronchopulmonary aspergillosis based on high-attenuation mucus. *PloS One* 2010; 5(12): e15346.
57. Greenberger P, Miller T, Roberts M, Smith L. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis. *Ann Allergy* 1993; 70(4): 333-338.
58. Backman KS, Zull D, Patterson R. Diagnostic complexity in a patient with asthma, pulmonary infiltrates and eosinophilia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75(5): 391-400.
59. Knutsen A, Slavin R. Allergic bronchopulmonary mycosis complicating cystic fibrosis. *Semin Respir Infect* 1992; 7(3): 179-192.
60. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 2003; 37(Suppl 3): S225-S264.
61. Zeaske R, Bruns WT, Fink JN, Greenberger PA, Colby H, Liotta JL, et al. Immune responses to *Aspergillus* in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82(1): 73-77.
62. Silverman M, Hobbs F, Gordon I, Carswell F. Cystic fibrosis, atopy, and airways lability. *Arch Dis Child* 1978; 53(11): 873-877.
63. Nikolaizik WH, Moser M, Crameri R, Little S, Warner JO, Blaser K, et al. Identification of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis patients by recombinant *Aspergillus fumigatus* I/a-specific serology.

- Am J Respir Crit Care Med 1995; 152(2): 634-639.
64. Slavin R, Bedrossian C, Hutcheson P, Pittman S, Salinas-Madriral L, Tsai C, et al. A pathologic study of allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 1988; 81(4): 718-725.
 65. Jelihovsky T. The structure of bronchial plugs in mucoid impaction, bronchocentric granulomatosis and asthma. Histopathology 1983;7(2): 153-167.
 66. Fraser R, Colman N, Muller N, Paré P. Fungi and actinomyces. Fraser RS, Muller NL, Colman N, Paré PD Fraser and Parés diagnosis of disease of the chest. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1999.
 67. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Ann Intern Med 1977; 86(4): 405-414.
 68. Mc Carthy D, Pepys J. Allergic bronchopulmonary aspergillosis Clinical immunology:(2) Skin, nasal and bronchial tests. Clin Exp Allergy 1971; 1(4): 415-432.
 69. Dessaint JP, Bout D, Fruit J, Capron A. Serum concentration of specific IgE antibody against *Aspergillus fumigatus* and identification of the fungal allergen. Clin Immunol Immunopathol 1976; 5(3): 314-319.
 70. Ricketti AJ, Greenberger PA, Patterson R. Serum IgE as an important aid in management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 1984; 74(1): 68-71.
 71. Greenberger P, Liotta J, Roberts M. The effects of age on isotypic antibody responses to *Aspergillus fumigatus*: implications regarding in vitro measurements. J Lab Clin Med 1989; 114(3): 278-284.
 72. Apter AJ, Greenberger PA, Liotta JL, Roberts M. Fluctuations of serum IgA and its subclasses in allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 1989; 84(3): 367-372.
 73. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 2002; 110(5): 685-692.
 74. Kurup V, Banerjee B, Hemmann S, Greenberger P, Blaser K, Crameri R. Selected recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens bind specifically to IgE in ABPA. Clin Exp Allergy 2000; 30(7): 988-993.
 75. Hemmann S, Menz G, Ismail C, Blaser K, Crameri R. Skin test reactivity to 2 recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens in A fumigatus-sensitized asthmatic subjects allows diagnostic separation of allergic bronchopulmonary aspergillosis from fungal sensitization. J Allergy Clin Immunol 1999; 104(3): 601-607.
 76. Banerjee B, Kurup V, Greenberger P, Johnson B, Fink J. Cloning and expression of *Aspergillus fumigatus* allergen Asp f 16 mediating both humoral and cell-mediated immunity in allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). Clin Exp Allergy 2001; 31(5): 761-770.
 77. Tillie-Leblond I, Scherpereel A, Iliescu C. L'aspergillose bronchopulmonaire allergique. Rev Fr Allergol 2002; 42(3): 231-240.
 78. Reiff DB, Wells AU, Carr DH, Cole P, Hansell D. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. AJR Am J Roentgenol 1995; 165(2): 261-267.
 79. Mintzer RA, Rogers LF, Kruglik GD, Rosenberg M, Neiman HL, Patterson R. The Spectrum of Radiologic Findings in Allergic

- Bronchopulmonary Aspergillosis 1. Radiology 1978; 127(2): 301-307.
80. Neeld DA, Goodman LR, Gurney J, Greenberger PA, Fink JN. Computerized Tomography in the Evaluation of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis 1-3. Am Rev Respir Dis 1990; 142(5): 1200-1205.
 81. Angus R, Davies ML, Cowan MD, McSharry C, Thomson NC. Computed tomographic scanning of the lung in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis and in asthmatic patients with a positive skin test to *Aspergillus fumigatus*. Thorax 1994; 49(6): 586-589.
 82. Ward S, Heyneman L, Lee M, Leung A, Hansell D, Müller N. Accuracy of CT in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthmatic patients. AJR Am J Roentgenol 1999; 173(4): 937-942.
 83. Nichols D, Dopico GA, Braun S, Imbeau S, Peters ME, Rankin J. Acute and chronic pulmonary function changes in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Am J Med 1979; 67(4): 631-637.
 84. Greenberger PA, Patterson R, Ghory A, Arkins JA, Walsh T, Graves T, et al. Late sequelae of allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 1980; 66(4): 327-335.
 85. Patterson R, Greenberger PA, Lee TM, Liotta JL, O'Neill EA, Roberts M, et al. Prolonged evaluation of patients with corticosteroid-dependent asthma stage of allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 1987; 80(5): 663-668.
 86. Basich JE, Graves TS, Baz MN, Scanlon G, Hoffmann RG, Patterson R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in corticosteroid-dependent asthmatics. J Allergy Clin Immunol 1981; 68(2): 98-102.
 87. Lee TM, Greenberger PA, Patterson R, Roberts M, Liotta JL. Stage V (fibrotic) allergic bronchopulmonary aspergillosis: a review of 17 cases followed from diagnosis. Arch Intern Med 1987; 147(2): 319-323.
 88. Wark PAB, Hensley MJ, Saltos N, Boyle MJ, Toneguzzi RC, Epid GDC, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2003; 111(5): 952-957.
 89. Safirstein BH, D'souza M, Simon G, Tai E, Pepys J. Five-year follow-up of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Am Rev Respir Dis 1973; 108(3): 450-459.
 90. Hilton AM, Chatterjee SS. Bronchopulmonary aspergillosis--treatment with beclomethasone dipropionate. Postgrad Med J 1975; 51: 98-103.
 91. Association BT. Inhaled beclomethasone dipropionate in allergic bronchopulmonary aspergillosis: report to the Research Committee of the British Thoracic Association. Br J Dis Chest 1979; 73(4): 349-356.
 92. Heinig J, Weeke E, Groth S, Schwartz B. Highdose local steroid treatment in bronchopulmonary aspergillosis. A pilot study. Allergy 1988; 43(1): 24-31.
 93. Balter M, Rebuck A. Treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with inhaled corticosteroids. Respiratory Medicine 1992; 86(5): 441-442.
 94. Imbeault B, Cormier Y. Usefulness of inhaled high-dose corticosteroids in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Chest 1993; 103(5): 1614-1617.
 95. Seaton A, Seaton RA, Wightman A. Management of allergic bronchopulmonary aspergillosis without maintenance oral

- corticosteroids: a fifteen-year follow-up. QJM 1994; 87(9): 529-537.
96. Agarwal R, Khan A, N Aggarwal A, Saikia B, Gupta D, Chakrabarti A. Role of inhaled corticosteroids in the management of serological allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). Intern Med 2011; 50(8): 855-860.
 97. Badali H, Vaezi A, Haghani I, Yazdanparast SA, Hedayati MT, Mousavi B, et al. Environmental study of azoleresistant *Aspergillus fumigatus* with TR34/L98H mutations in the *cyp51A* gene in Iran. Mycoses 2013; 56(6): 659-663.
 98. Badali H, Khodavaisy S, Davoudi MM, Biranvand E, Mardani M. Antifungal Therapy for Invasive Fungal Infections. J Mazandaran Univ Med Sci 2014; 24(114): 186-206 (Persian).
 99. Salez F, Bricet A, Desurmont S, Grosbois J-M, Wallaert B, Tonnel A-B. Effects of itraconazole therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Chest 1999; 116(6): 1665-1668.
 100. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. N Engl J Med 2000; 342(11): 756-762.
 101. Vaezi A, Haghani I, Mohammad Davoudi M, Mousavi B, Ansari S, Noshak MA, et al. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus* isolates. J Mazandaran Univ Med Sci 2013; 23(103): 121-137.
 102. Burgel PR, Baixench MT, Amsellem M, Audureau E, Chapron J, Kanaan R, et al. High prevalence of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in adults with cystic fibrosis exposed to itraconazole. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56(2): 869-874.
 103. Nabili M, Shokohi T, Moazeni M, Khodavaisy S, Aliyali M, Badiie P, Zarrinfar H, Hagen F, Badali H. High prevalence of clinical and environmental triazole-resistant *Aspergillus fumigatus* in Iran: is it a challenging issue? J Med Microbiol 2016; 65(6): 468-475.