ORGAANISTEN PÖLYJEN AIHEUTTAMAT ALVEOLIEN REAKTIOT

Erkki O. Terho

Homepölykeuhkon immunologisten mekanismien selvittelyn yhteydessä keksittiin kokonaan uusi tautiryhmä: allergiset alveoliitit. Taudin syntymekanismia ei vielä ole kyetty tyhjentävästi selvittämään, mutta taudin kulku tunnetaan kuitenkin melko hyvin. Kyseessä on sairaus, joka aiheuttaa keuhkoihin pysyviä vaurioita. Sairastunut voi taudin akuutista vaiheesta toivuttuaan yleensä tehdä entistä työtään, jos käytetään asianmukaisia suojavälineitä ja työoloja parannetaan. »Organic dust toxic» -oireyhtymä on suhteellisen uusi käsite, jolla tarkoitetaan äkilliseen voimakkaaseen orgaaniseen pölyaltistukseen liittyvää kuumeilua ja hengityselinoireita. Kyseessä on ilmeisesti ei-allerginen alveoliitti. Tämän oireyhtymän ennustetta ja hoidon tarvetta ei vielä tunneta.

Lääketieteessä otettiin käyttöön 1960-luvun alussa allergisten alveoliittien (extrinsic allergic alveolitis) käsite, kun kyettiin osoittamaan, että viljelijöiden homepölykeuhko on keuhkojen alveolien allerginen sairaus. Homepölykeuhko oli tunnettu jo 1930-luvulta lähtien, mutta sitä pidettiin homeiden aiheuttamana keuhkoinfektiona. Pepysin työryhmä selvitti homepölykeuhkon syntymekanismia, etiologiaa ja sairastuvuuteen vaikuttavia tekijöitä niin ansiokkaasti, että silloin esitetyt tutkimustulokset ovat olleet oppikirjatietoutta näihin päiviin saakka (Pepys 1969). Innokkaan alun jälkeen alveoliittitutkimus oli suhteellisen vähäistä lähes kymmenen vuoden ajan, kunnes 1970-luvun lopulta lähtien on orgaanisten pölyjen aiheuttamiin alveolien reaktioihin alettu jälleen kiinnittää enemmän huomiota, ennen kaikkea bronkoalveolaarisen huuhtelun yleistyttyä.

SAIRASTUVUUTEEN VAIKUTTAVAT TEKIJÄT

Altistumisen luonne ja allergeenien ominaisuudet. Jo alveoliittitutkimusten alkuvaiheessa havaittiin, että allergiseen alveoliittiin sairastumista edelsi tavallisesti voimakas ja usein toistuva altistuminen orgaanisille pölyille. On esitetty, että tällainen altistuminen johtaa akuutteina kohtauksina esiintyvään tautimuotoon, kun taas jat-

kuva altistuminen vähäisemmille allergeenimäärille johtaisi hitaasti, ilman äkillisiä kohtauksia alkavaan tautimuotoon (Pepys 1969). Kontrolloiduin tutkimuksin ei väittämän todenperäisyyttä ole selvitetty. Brittiläisen tutkimuksen mukaan viljelijöiden homepölykeuhkotapauksissa todettiin akuutteja kohtauksia noin puolella potilaista (Pepys ja Jenkins 1965), kun taas kotimaisessa tutkimuksessa hitaasti alkava tautimuoto todettiin selvästi yleisemmäksi (noin 70 % tapauksista) (Terho 1978).

Alveoliittien aiheuttajina ovat erilaiset orgaaniset pölyt, ennen kaikkea homeet ja homeita muistuttavat bakteerit (aikaisemmin »sädesienet»), sekä elimistölle vieraat proteiinit, kuten lintujen seerumin ja ulosteiden proteiinit. Edellytyksenä allergisoitumiselle on näyttänyt olevan, että pölyhiukkasten aerodynaaminen halkaisija on ollut alle 5 µm, optimaalisesti 1—2 tai alle 0.2 µm, toisin sanoen niin pieni, että hiukkaset pääsevät alveoleihin saakka. Allergisia alveoliitteja on nimetty altisteen ja altistavan tapahtuman mukaan. Niistä on esitetty aiemmin katsauksia toisaalla (Terho 1981, Levy ja Fink 1985). Myös eräät kemialliset aerosolit, esimerkiksi isosyanaatit ovat aiheuttaneet allergista alveoliittia. Uusia aiheuttajia löydetään lähes vuosittain.

Sairastuneiden ominaisuudet. Klassisessa monografiassaan Pepys (1969) esitti, että ilmeisesti lähes jokainen, joka riittävän voimakkaasti ja usein altistuu alveoliittia aiheuttaville allergeeneille, voi sairastua alveoliittiin, eikä erityistä rakenteellista taipumusta tarvita. Uudemman tutkimuksen valossa tämä väittämä ei näytä pitävän paikkaansa. 1970-luvulla raportoitiin muutamia tapauksia, joissa tietyt HLA-tyypit näyttivät liittyvän allergiseen alveoliittiin, mutta myöhemmät laajemmat analyysit ovat osoittaneet, ettei sairastuvuus alveoliittiin ole yhteydessä tavallisiin HLA-tyyppeihin (Terho ym. 1982). Sen sijaan homepölykeuhkoon sairastuneiden B-lymfosyyteistä on löydetty tiettyjä pinta-antigeeneja merkitsevästi useammin kuin verrokeilta (Koskimies ym. 1982). Nämä pinta-antigeenit kaipaavat tarkempaa luonnehdintaa.

Kuopiolainen tutkimusryhmä on osoittanut, että kliinisesti varmistettuun homepölykeuhkoon sairastuneiden ensimmäisen asteen sukulaisilla esiintyy merkitsevästi useammin homepölykeuhkoon viittaavia oireita ja että näiden seerumissa esiintyy merkitsevästi suurempia homepölyvasta-ainepitoisuuksia kuin henkilöillä, jotka eivät ole sukua homepölykeuhkoon sairastuneille (Terho ym. 1984, 1985). Löydökset olivat riippumattomia siitä, asuivatko tai työskentelivätkö sukulaiset samalla vai eri tilalla tai erilaisessa ympäristössä kuin heidän sairastuneet sukulaisensa. Tutkimustulos viittaa siihen, että allergiseen alveoliittiin altistava tekijä on kyky muodostaa tavallista herkemmin IgG-luokkaan kuuluvia vasta-aineita. Kun tällainen henkilö altistuu suotuisissa oloissa alveoliittia aiheuttaville allergeeneille, kehittyy oireita aiheuttava sairaus. Toistaiseksi ei ole tarkemmin paikallistettu sairastuvuutta säätelevää geneettistä tekijää.

Terveyskäyttäytyminen. Sekä allerginen alveoliitti että allergeeneille altistumista osoittavat vasta-aineet ovat yleisempiä tupakoimattomilla. Taudin osalta havainto tehtiin ensin suhteellisen pienestä sairaala-aineistosta (Warren 1977), mutta löydös on sittemmin varmistettu laajassa väestötutkimuksessa (Terho ym. 1987a). Vasta-aineiden osalta löydös havaittiin jo 1970-luvun alkupuolella (Morgan ym. 1973) ja on varmistettu myöhemmin (Terho ym. 1987b). Tupakointia ei tietenkään suositella allergisen alveoliitin ehkäisyyn, sillä tupakointi johtaa tunnetusti kardiovaskulaaristen ongelmien lisäksi krooniseen bronkiittiin ja saattaa edistää myös työperäisen astman kehittymistä. Lisäksi olemme hiljattain todenneet, että ainakin maatalousympäristössä atopialla ja tupakoinnilla on yhteisvaikutus kroonisen bronkiitin kehittymiseen (Terho ym. 1987c).

PATOGENEESI

Oireiden ajoittuminen alveoliitissa (4—8 tuntia viimeisen altistuman jälkeen), yleisoireiden (kuume ja lihaskivut) esiintyminen ja antigeenispesifisten IgG-luokan vasta-aineiden löytyminen

sairastuneiden verestä ja keuhkokudoksesta (yhdessä komplementin kanssa) sopivat immunokompleksivälitteiseen immuunireaktioon. Allergista alveoliittia on pidetty oppikirjoissa tyyppiesimerkkinä keuhkojen immunokompleksireaktioista. Sittemmin immunokompleksiteoria on herättänyt runsaasti kritiikkiä, ennen kaikkea Yhdysvalloissa (Richerson 1983).

Koe-eläinmalleissa tauti on kyetty siirtämään eläimestä toiseen lymfoideilla soluilla (Schuyler ym. 1987). Bronkoalveolaariset huuhtelututkimukset (ks. Tukiainen ja Taskinen, tässä numerossa) ovat osoittaneet, että alveoliittiin sairastuneiden huuhtelunesteessä esiintyy sekä absoluuttinen että suhteellinen lymfosytoosi, mikä myös viittaa soluvälitteiseen immuunireaktioon. Tosin aivan akuutissa vaiheessa otetuissa huuhtelunäytteissä on havaittu granulosytoosiakin (Fournier ym. 1985), mikä puolestaan viittaa immunokompleksivälitteiseen reaktioon. Puhtaasti immuunireaktioiden lisäksi taudin patogeneesiin saattaa liittyä komplementin aktivoituminen vaihtoehtoista tietä ilman antigeenispesifisten vasta-aineiden läsnäoloa (Edwards ym. 1974).

Neljännesvuosisadan jatkuneista tutkimuksista huolimatta ei allergisen alveoliitin patogeneesia ole täysin selvitetty. Tutkimuksia on vaikeuttanut toisaalta se, ettei ihmisille voida tässä taudissa tehdä toistuvia altistuskokeita, ja toisaalta ei ole kyetty kehittämään täysin tyydyttävää koeeläinmallia. Taudin patogeneesiin liittyy ilmeisesti useita osittain samanaikaisesti ja osittain peräkkäin toimivia sekä immunologisia että ei-immunologisia mekanismeja. Keskeisiä tutkimuskohteita tällä alueella ovat lähitulevaisuudessa alveoliittipotilaiden estäjä-T-lymfosyyttien ja alveolaaristen makrofagien toiminta.

MUUT ALVEOLIITIT

Äkilliseen voimakkaaseen orgaaniseen pölyaltistukseen — viljelijöillä esimerkiksi rehusiilon aukaisuun — liittyy ns. »organic dust toxic syndrome» (doPico 1986). Samaa oireyhtymää kuvaavat kirjallisuudessa käytetyt nimitykset »pulmonary mycotoxicosis» ja »grain fever». Oireena ovat kuiva yskä, kuume vilunväreineen, hengenahdistus, lihaskivut ja huonovointisuus. Keuhkoista kuullaan pienirakkulaisia rahinoita ja veressä todetaan leukosytoosia mutta ei yleensä mikrobispesifisiä IgG-vasta-aineita. Keuhkojen diffuusiokapasiteetti voi olla pienentynyt. Bronkoalveolaarisessa huuhtelunesteessä on todettu granulosytoosia (Emanuel ym. 1986). Oireiltaan ja löydöksiltään oireyhtymä muistuttaa siten allergista alveoliittia, mutta sairastuneen keuhkoissa ei yleensä esiinny röntgenmuutoksia. Oireyhtymä tuntuu olevan suhteellisen yleinen, ja sitä potee 30—40 % altistuneista (doPico 1986), mutta se ei näytä jättävän pysyviä keuhkovaurioita. »Organic dust toxic» -syndrooman etiologia ja mekanismi on avoin, mutta on esitetty, että se aiheutuisi joko myko- tai endotoksiineista (ks. Nordman ym., tässä numerossa). Mekanismina voi olla tulehduksen kehittyminen komplementin vaihtoehtoisen aktivoitumistien kautta. Kyseessä olisi siten alveoliitti, joka ei ole luonteeltaan allerginen.

ENNUSTE JA EHKÄISY

Allergisen alveoliitin hoidossa on uuden allergeenialtistuksen välttäminen ensiarvoisen tärkeää. Näyttää kuitenkin siltä, että vaikka uutta allergeenialtistusta vältettäisiinkin, keuhkojen toiminta ei kaikilla palaudu normaalitasolle (Braun ym. 1979, Mönkäre ja Haahtela 1987). Kliinisten tutkimusten perusteella kortikosteroidihoidolla ei näyttäisi olevan vaikutusta ennusteeseen (Mönkäre ja Haahtela 1987). Eräässä tuoreessa tutkimuksessa havaittiin kuitenkin kortikosteroidin vaikuttavan suotuisasti homepölykeuhkopotilaiden kollageenimetaboliaan ja sitä kautta myös ennusteeseen (Anttinen ym. 1986), joten tuntuu perustellulta hoitaa alveoliittipotilaita akuutissa vaiheessa kortikosteroidilla. »Organic dust toxic» -syndrooman hoidon tarpeesta ei ole riittäviä kokemuksia.

Mikäli allerginen alveoliitti on saatu diagnosoiduksi ajoissa, sairastunut voi akuutista vai-

heesta selviydyttyään useimmiten palata entiseen työhönsä, kunhan työolosuhteita on muutettu siten, ettei uutta allergeenialtistusta tapahdu. Viljelijöillä uusi allergeenialtistus on useimmissa tapauksissa pystytty estämään tehokkaasti henkilökohtaisella hengityksensuojaimella (Nuutinen ym. 1987). Toistaiseksi ei tiedetä, onko »organic dust toxic» -oireyhtymä vaaraton kuten näyttää, vai johtaako se allergisen alveoliitin kehittymiseen tai mahdollisesti krooniseen bronkiittiin. Olisi ehkä syytä pyrkiä välttämään tätäkin oireyhtymää käyttämällä hengityksensuojainta.

KIRJALLISUUTTA

Anttinen H, Terho E O, Myllylä R, Savolainen E-R: Two serum markers of collagen biosynthesis as possible indicators of irreversible pulmonary impairment in farmer's lung. Am Rev Respir Dis 133: 88—93, 1986

Braun S R, doPico G A, Tsiatis A, ym.: Farmer's lung disease: long-term clinical and physiologic outcome. Am Rev Respir Dis 119: 185—191, 1979

doPico G A: Report on diseases. Health effects of organic dusts in the farm environment. Proceedings of an International Workshop held in Skokloster, Sweden, April 23—25, 1985. Am J Ind Med 10: 261—265, 1986

Edwards J H, Baker J T, Davies B H: Precipitin test negative farmer's lung — activation of the alternative pathway of complement by mouldy hay dust. Clin Allergy 4: 379—388, 1974

Emanuel D A, Marx J Jr, Ault A, ym.: Pulmonary mycotoxicosis revisited. Am J Ind Med 10: 305—306, 1986

Fournier E, Tonnel A B, Gosset P, ym.: Early neutrophil alveolitis after antigen inhalation in hypersensitivity pneumonitis. Chest 88: 563—566, 1985

Koskimies S, Terho E O, Heinonen O P, Mäntyjärvi R: Antigenic determinants on B cells of farmer's lung patients. Eur J Respir Dis 63: 363—366, 1982

Levy M B, Fink J N: Hypersensitivity pneumonitis. Ann Allergy 54: 167—171, 1985

Morgan D C, Smyth J T, Lister R W, Pethybridge R J: Chest symptoms and farmer's lung: a community survey. Br J Ind Med 30: 259—265, 1973

Mönkäre S, Haahtela T: Farmer's lung — a 5-year follow-up of eighty-six patients. Clin Allergy 17: 143—151, 1987

Nuutinen J, Terho E O, Husman K, ym.: Protective value of powered dust respirator helmet for farmers with farmer's lung. Eur J Respir Dis 71 [Suppl 152]: 212—220, 1987

Pepys J: Hypersensitivity diseases of t he lungs due to fungi and organic dusts. Monographs in Allergy, Vol. 4. S. Karger, Basel 1969

Pepys J, Jenkins P A: Precipitin (F.L.H.) test in farmer's lung. Thorax 20: 21—35, 1965

Richerson H B: Hypersensitivity pneumonitis — pathology and pathogenesis. Clin Rev Allergy 1: 469—486, 1983

Schuyler M, Subramanyan S, Hassan M O: Experimental hypersensitivity pneumonitis: Transfer with cultured cells. J Lab Clin Med 109: 619—620, 1987

Terho E O: Homepölykeuhko Suomessa. I. Kliininen kuva. Allergiatutkimussäätiön vuosikirja 1978, s. 13—18, Helsinki 1978

Terho E O: Allergiset alveoliitit. Duodecim 97: 623—628, 1981

Terho E O, Heinonen O P, Mäntyjärvi R A, Vohlonen I: Familial aggregation of symptoms of farmer's lung. Scand J Work Environ Health 10: 57—58, 1984

Terho E O, Husman K, Vohlonen I: Prevalence and incidence of chronic bronchitis and farmer's lung with respect to age, sex, atopy, and smoking. Eur J Respir Dis 71 [Suppl 152]: 19—28, 1987 (a)

Terho E O, Husman K, Vohlonen I, Mäntyjärvi R A: Serum precipitins against microbes in mouldy hay with respect to age, sex, atopy, and smoking of farmers. Eur J Respir Dis 71: [Suppl 152]: 115—121, 1987 (b)

Terho E O, Husman K, Vohlonen I, Heinonen O P: Atopy, smoking, and chronic bronchitis. J Epidemiol Community Health 41: 300—305, 1987 (c)

Terho E O, Koskimies S, Heinonen O P, Mäntyjärvi R: HLA and farmer's lung. Eur J Respir Dis 63: 361—362, 1982

Terho E O, Mäntyjärvi R A, Heinonen O P, ym.: Familial aggregation of IgG antibody response to antigens associated with farmer's lung. Int J Epidemiol 14: 589—593, 1985

Warren C P W: Extrinsic alveolitis: a disease commoner in non-smokers. Thorax 32: 567—569, 1977

Erkki O. Terho, professori
Turun yliopisto, kliinisen allergologian yksikkö, Hämeenkatu 4, 20500 Turku