



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MAFALDA CECÍLIA FEITOR AMADO

***ABPA em doente com Doença Pulmonar Obstrutiva
Crónica: relato de caso***

CASO CLÍNICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DRA. CIDÁLIA MARIA REGINO RODRIGUES
PROFESSORA DRA. CLÁUDIA LOUREIRO

NOVEMBRO 2022

ABPA em doente com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica: relato de caso

Autores:

Mafalda Cecília Feitor Amado¹, Cidália Maria Regino Rodrigues^{1,2}, Cláudia Loureiro^{1,2}, Pedro Samuel Pereira²

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

A correspondência deverá ser endereçada a Mafalda Cecília Feitor Amado.

Morada institucional: Faculdade de Medicina-Universidade de Coimbra, Azinhaga de Santa Comba, Celas 3000-548 Coimbra, Portugal

Endereço eletrónico: uc2015235618@student.uc.pt

LISTA DE ABREVIATURAS

ABPA: aspergilose broncopulmonar alérgica

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crónica

Af: *Aspergillus fumigatus*

FQ: fibrose quística

Ig: imunoglobulina

UMA: unidades maço-ano

LABA: beta2-agonistas de longa duração de ação

LAMA: antagonista muscarínico de longa duração de ação

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

FEV1: volume expiratório forçado no 1º segundo

FVC: capacidade vital forçada

TAC: tomografia computadorizada

SAOS: síndrome da apneia obstrutiva do sono

HLA: antígenos leucocitários humanos

ÍNDICE

Resumo	5
Abstract	6
Introdução	7
Caso Clínico	9
Discussão	13
Conclusão	19
Referências Bibliográficas.....	20

RESUMO

Introdução: Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA) é uma doença respiratória alérgica que ocorre, maioritariamente, em pacientes asmáticos e com fibrose quística (FQ). A sua associação a outras condições respiratórias como a DPOC é rara e, quando surge, representa uma dificuldade acrescida ao seu diagnóstico, que, por ser feito tardiamente, leva à falha dos tratamentos existentes e, conseqüentemente, a pior prognóstico.

Caso clínico: Homem de 76 anos, ex-fumador de 48 UMA, diagnosticado com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), tratado com broncodilatadores inalados (LABA/LAMA) e inserido em programa de reabilitação respiratória. Depois de um período de exacerbações recorrentes, com aumento da sintomatologia respiratória e emagrecimento de 10 kg, sem causa aparente, decide iniciar-se estudo com exames complementares de diagnóstico para esclarecimento do quadro. A TAC revelou enfisema centrilobular difuso, espessamento generalizado das paredes brônquicas, preenchimento periférico dos brônquios e bronquiectasias de pequena extensão no lobo superior direito. O restante estudo revelou eosinofilia, IgE total e específica para *Af* aumentadas e teste cutâneo positivo apenas para *Af*. É nesta fase diagnosticado com ABPA e iniciada corticoterapia sistémica, com protocolo de baixa dose de prednisolona, durante 8 meses. Boa resposta clínica, analítica e imagiológica. Após 7 meses sem corticoterapia, agrava clinicamente com recidiva da ABPA. Neste 2º episódio, associa-se Itraconazol à corticoterapia sistémica.

Conclusão: Apesar de se apresentar como uma situação rara e atípica, tem afeta alto índice de morbidade e degradação do estado de saúde do paciente. Um diagnóstico inclusivo e tratamentos definidos são cruciais para reduzir os danos e complicações e, conseqüentemente, para melhorar o prognóstico. O presente trabalho procura ser um auxílio na orientação de possíveis casos futuros.

Palavras-chave: aspergilose broncopulmonar alérgica, doença pulmonar obstrutiva crónica, bronquiectasias centrais, corticoterapia

ABSTRACT

Introduction: Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA) is an allergic respiratory disease that occurs mainly in patients with asthma and cystic fibrosis (CF). Its association with other respiratory conditions such as COPD is rare and, when present, it represents an added difficulty in its diagnosis, which, due to the delay, leads to the failure of existing treatments and, consequently, to a worse prognosis.

Clinical case: 76-year-old man, former smoker for 48 packs, diagnosed with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), treated with inhaled bronchodilators (LABA/LAMA), and enrolled in a respiratory rehabilitation program. After a period of recurrent exacerbations, with an increase in respiratory symptoms and unexplained weight loss of 10 kg, it was decided to initiate further investigation using complementary diagnostic exams to clarify the situation. CT scan revealed diffuse centrilobular emphysema, generalized thickening of the bronchial walls, peripheral filling of the bronchi, and small-scale bronchiectasis in the right upper lobe. The remainder of the study revealed eosinophilia, increased in the IgE total and *Af*-specific, and positive skin test for *Af* only. At this stage, he is diagnosed with ABPA, and systemic corticosteroid therapy is implemented, using a low-dose prednisolone protocol, for 8 months. Good clinical, analytical, and imaging response. After 7 months without corticosteroid therapy, the condition worsens clinically with relapse of ABPA. In this 2nd episode, Itraconazole is combined with systemic corticosteroid therapy.

Conclusion: Despite presenting itself as a rare and atypical situation, it is associated with a high morbidity rate and leads to a degradation of the patient's health status. An inclusive diagnosis and defined treatments are crucial to reduce damage and complications and, consequently, to improve the prognosis. The present work seeks to be an aid in the orientation of possible future cases.

Keywords: allergic bronchopulmonary aspergillosis, chronic obstructive pulmonary disease, central bronchiectasis, corticosteroid therapy

INTRODUÇÃO

A Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA) é uma doença pulmonar provocada pelo fungo *Aspergillus*, mais comumente por *Aspergillus fumigatus*. Este fungo coloniza a via aérea de pacientes predispostos, os quais são, habitualmente, asmáticos mal controlados e pacientes com fibrose quística. Deste modo, estima-se que a ABPA esteja presente em cerca de 2,5% dos pacientes asmáticos e 8,9% dos pacientes com FQ¹, sendo que existem poucos relatos quando associada a outras doenças respiratórias, como a DPOC.

A DPOC trata-se de uma doença respiratória crónica, altamente prevalente, com uma carga global estimada de 212 milhões de doentes.⁴ Estes pacientes estão particularmente propensos à colonização por *Af* sendo que a maioria desenvolve aspergilose pulmonar crónica ou aspergilomas.⁵ ABPA não é comum em pacientes com DPOC e a sua incidência neste grupo ainda não é conhecida.³

ABPA é um tipo de aspergilose não invasiva na qual ocorrem reações de hipersensibilidade em resposta aos antígenos do fungo, havendo libertação de citocinas e de células de resposta inflamatória, com formação de anticorpos IgE e IgG. Toda a resposta do sistema imunitário do hospedeiro acaba por resultar na inflamação da via aérea e do tecido pulmonar envolvente.² Episódios repetidos de inflamação e impactação de muco com obstrução brônquica e broncospasmo, levam ao desenvolvimento de bronquiectasias, podendo mesmo vir a resultar numa situação em que existe compromisso respiratório irreversível, quando ocorre produção de fibrose pulmonar.³

A sintomatologia associada à ABPA é pouco específica e muitas vezes acaba por ser confundida com exacerbações das doenças crónicas de base ou até mesmo com pneumonias, com tuberculose e tumores do pulmão.² A suspeita diagnóstica é baseada na clínica, na falha de tratamentos que seriam à partida resolutivos, em exames de imagem, microbiologia e dados imunológicos.⁴

A relação da Asma e FQ com ABPA é tão evidente que estas doenças surgem como condição essencial na maioria dos critérios de diagnóstico de ABPA, levando assim a uma dificuldade acrescida na identificação da doença quando surge em pacientes com outras doenças respiratórias. Desta forma, esta limitação, muitas das vezes, leva a atrasos significativos no diagnóstico e no tratamento, resultando, conseqüentemente, num pior prognóstico.

O seguimento destes pacientes deverá ser feito de perto e deve basear-se no exame físico, sintomatologia, níveis séricos de IgE total e nos achados imagiológicos, tendo a TAC um papel fundamental.

Os glicocorticoides são a base do tratamento. A estes podem ser adicionados, complementarmente, antifúngicos e tratamento com nebulizantes salinos hipertônicos e, ainda, poderá ser sugerida a ingressão em programas de reabilitação pulmonar.⁶ Não existem, no momento presente, critérios definidos ou protocolos standard para tratar ABPA¹, sendo que novas opções de tratamento continuam a ser exploradas, nomeadamente, terapêuticas personalizadas com biológicos⁴, as quais visam diminuir as exacerbações e os efeitos adversos do uso dos corticoides como a corticodependência, muito evidentes nestes pacientes.¹

Em suma, existe, por um lado, a necessidade da definição de critérios de diagnóstico mais abrangentes, critérios estes que tenham em conta outras doenças crónicas de relevância. Por outro lado, surge a necessidade da definição e da criação de protocolos que permitam tratar de forma eficaz estes pacientes. No reconhecimento da importância de procurar resposta às questões levantadas pelo presente caso clínico, será feita a apresentação do mesmo e, em seguida, uma breve revisão do tema.

CASO CLÍNICO

Relata-se o caso de um paciente do sexo masculino, de 76 anos, ex-fumador de 48 UMA, acompanhado nas Consultas de Pneumologia desde 2016 por DPOC com obstrução grave (FEV1/FVC pós broncodilatação 41,9%; GOLD 3). Após o diagnóstico da DPOC iniciou tratamento broncodilatador com LABA/LAMA e foi incluído em programa de reabilitação respiratória, por dificuldade de controle da sintomatologia apesar da terapêutica instituída. Na TAC torácica apresentava enfisema centrilobular, sem evidência de bronquiectasias centrais. Alfa-1 antitripsina era normal (1,20 g/L) e níveis de eosinófilos de 350 células/ μ L.

Outros antecedentes patológicos: SAOS sob ventilação não invasiva noturna, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 não insulino tratada, polipose nasal, insuficiência venosa periférica e tromboembolia pulmonar há 20 anos, em contexto de período de imobilização prolongado.

Em 2018, após uma exacerbação aguda da DPOC, passa a fazer terapêutica tripla, com associação do corticoide inalado aos broncodilatadores. A partir de junho de 2020, segue-se um período de exacerbações recorrentes, tratadas com corticoterapia sistêmica, com agravamento da dispneia acompanhada de roncos e sibilos bilaterais de predomínio expiratório, diminuição global do murmúrio vesicular, história de perda ponderal de cerca de 10kg, sem anorexia, e ainda leucograma que revelou eosinofilia periférica.

Pelo agravamento clínico, com persistência do broncoespasmo e perda de peso, foi realizada investigação adicional:

- TAC tórax (04/2021): "áreas de micronodulação centrilobular em topografia subpleural. Pequena área de densificação subpleural no segmento posterior do lobo superior direito, provavelmente de etiologia atelectásica por preenchimento periférico de brônquios. Sinais de enfisema centrilobular difuso e presença de algumas bolhas subpleurais internamente no lobo inferior direito. Há espessamento generalizado de paredes brônquicas, assinalando-se pequenas bronquiectasias no lobo superior direito".

- Estudo microbiológico da expectoração - flora bacteriana múltipla, negativo para fungos filamentosos

- Eosinofilia periférica 870 células/ μ L (\uparrow)

- IgE total 2339 UI/mL (\uparrow)

- IgE específica para *Aspergillus fumigatus* 6,41 kU/L (\uparrow)

- Precipitinas para *Aspergillus fumigatus* (IgG) 12 mg/L (N)

- Testes epicutâneos positivo para *Aspergillus fumigatus*

Baseado nos dados clínicos, imunológicos e radiológicos, assume-se o diagnóstico de ABPA. O paciente cumpre critérios de diagnóstico, por apresentar uma condição clínica predisponente (DPOC), com presença de todos os critérios essenciais: IgE sérica elevada > 1000 UI/ml, IgE específica para *Aspergillus* detetável e teste cutâneo positivo. E ainda com 2 critérios adicionais presentes: eosinofilia periférica > 500 cel/ μ l e alterações imagiológicas consistentes.

Inicia protocolo de baixa dose de prednisolona (0.5 mg/kg/dia, toma única diária, 2 semanas; 0.5 mg/kg/dia, toma única em dias alternados, 2 semanas; 5 mg a cada 2 semanas, até completar 3-5 meses). A monitorização do tratamento baseia-se na resposta clínica, radiológica e doseamentos de IgE sérica total.

O paciente iniciou o tratamento em julho de 2021 (40 mg de prednisolona), e com melhoria clínica progressiva e redução concomitante dos níveis de IgE. Em desmame progressivo de corticoterapia, 3 meses após o início do tratamento, e sob 5 mg de prednisolona (outubro de 2021), verifica-se agravamento radiológico (figura 1) e um aumento do nível de IgE, apesar de se manter clinicamente estável. Opta-se por aumentar a dose de corticoide para 10mg, a qual manteve durante 2 meses. A reavaliação posterior por TAC (figura 2) evidência melhoria (dezembro de 2021), bem como redução dos níveis de IgE. Nesta fase, inicia-se novamente o desmame gradual da corticoterapia. Na consulta, 8 meses após o início de tratamento (fevereiro/22), já sem corticoterapia, apresenta-se clinicamente bem e com IgE de 477 UI/mL. No gráfico abaixo apresentado (gráfico 1), podem ser encontrados os valores da IgE sérica e dose de corticoide prescrita a cada momento, ao longo deste primeiro episódio.

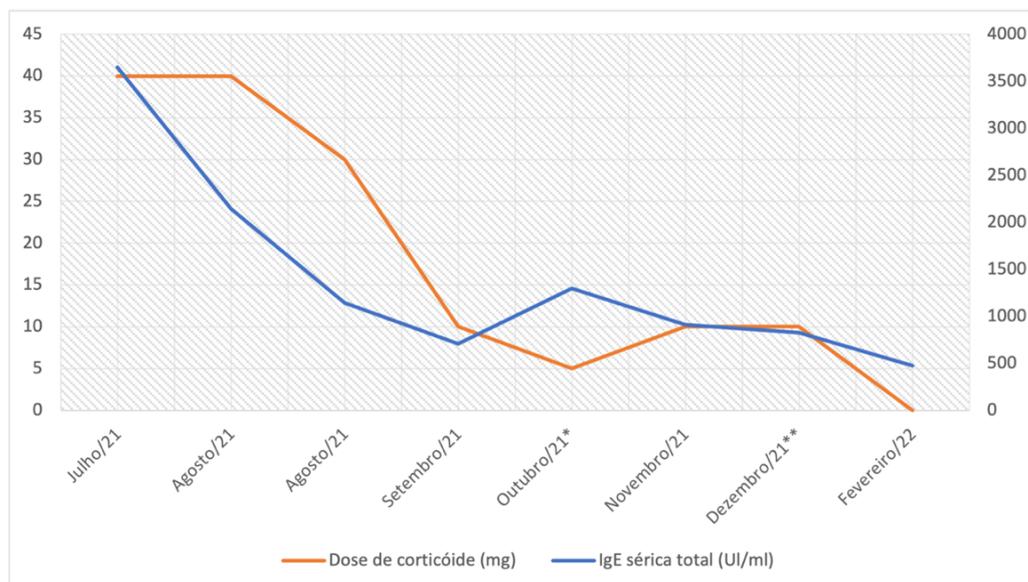


Gráfico 1 – Evolução cronológica dos doseamentos de IgE total e dose de corticoide (prednisolona) no respetivo momento.

Sem corticoterapia há 7 meses, agrava clinicamente (agosto de 2022) com aumento da dispneia e cansaço. Repetem-se novos exames analíticos, de onde resulta uma IgE de 2934 UI/ml, e TAC do tórax com alterações de novo (figura 3), achados que traduzem uma possível agudização/recidiva da ABPA. Reinicia 35mg de prednisolona em dias alternados, em associação ao Itraconazol 200mg 2id.

Clinicamente com evolução favorável, com redução progressiva dos níveis de IgE (2934 > 2393 > 967). Em janeiro de 2023, em desmame de corticoterapia, com 15 mg de prednisolona em dias alternados e Itraconazol 200mg 2id (previstas 16 semanas de tratamento), apresentando, no momento, valores de IgE de 563. Clínica e radiologicamente melhorado.

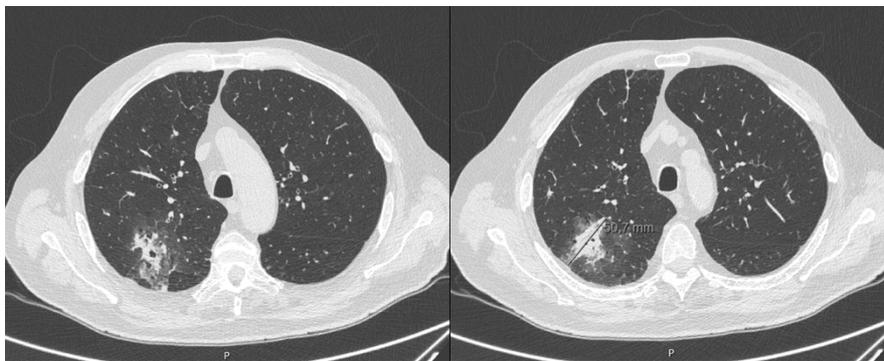


Figura 1. TAC Torácica outubro de 2021*: “observa-se de novo, no segmento posterior do lobo superior direito, área de consolidação parenquimatosa irregular que se estende por aproximadamente 51 mm de diâmetro transversal com opacidades em vidro despolido envolvente, mostrando broncograma aéreo e áreas de cavitação internas, compatível com a informação clínica de aspergilose broncopulmonar”.

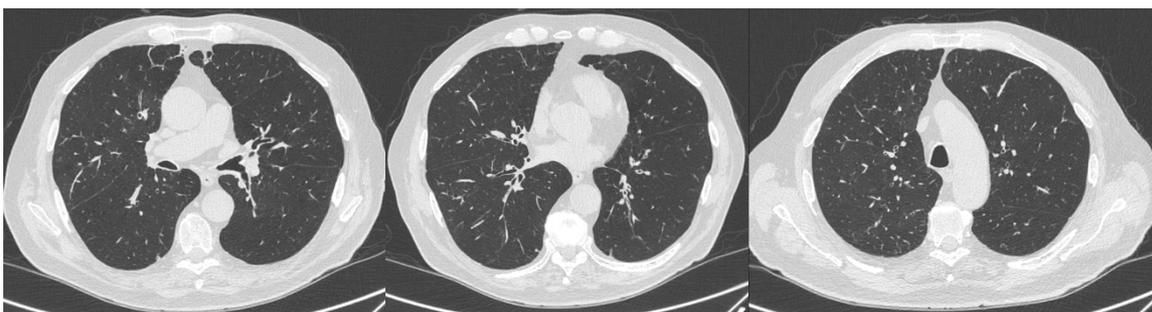


Figura 2. TAC Torácica dezembro de 2021:** “espessamento difuso das paredes brônquicas e algumas bronquiectasias à direita, no lobo superior e inferior, bem como no lobo superior esquerdo, onde é visível área de impactação mucoide. A área de consolidação pulmonar visível no último exame é agora praticamente inexistente, observando-se um aspeto em vidro despolido e micronodulação. Observam-se ainda formações nodulares dispersas, a maior no segmento posterior do lobo superior direito com 16 mm. Presença de enfisema centrilobular e parasseptal. Mediastino centrado com permeabilidade do eixo traqueobrônquico”.

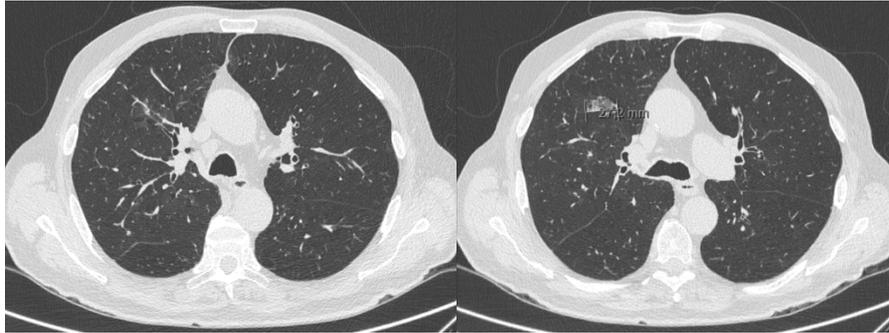


Figura 3. TAC torácica agosto de 2022: “mantem-se espessamento difuso das paredes brônquicas predominando nos lobos inferiores. Há discretas bronquiectasias no lobo médio e lobo inferior direito. Visualizam-se também algumas áreas de impactação mucóide endobrônquica. No lobo superior direito visualiza-se área de densificação em vidro despolido adjacente a área de enfisema centrilobular, com 27mm de extensão, não evidente no exame prévio”.

DISCUSSÃO

Estamos constantemente a inalar esporos de *Aspergillus*, mas, graças à integridade dos mecanismos imunológicos inatos e à clearance mucociliar, a grande maioria da população não desenvolve qualquer tipo de doença. É a ruptura nestes mecanismos de defesa, que ocorre em pacientes com doenças que afetam as vias aéreas, nomeadamente dilatações brônquicas, fibrose quística, asma, doenças pulmonares cavitárias (tais como sarcoidose e tuberculose) e estados de imunodeficiências, que predispõem estes pacientes à colonização pelo fungo.⁵ Não existindo distinção entre sexos, ABPA surge normalmente em indivíduos adultos e idosos, acreditando-se que pode existir uma suscetibilidade genética associada à reação², tendo sido identificados, recentemente, os genótipos HLA-DR2, HLA-DR4 e HLA-DR5 associados a maior risco e o HLA-DQ1 e HLA-DQ2 associados a proteção.^{7,8} Em adição à suscetibilidade individual, sabemos que a exposição ambiental é um fator importante na sensibilização ao fungo.⁷

O tipo de aspergilose que virá a desenvolver o hospedeiro dependerá da sua patologia respiratória de base. A ABPA, como doença alérgica que é, ocorre por reações de hipersensibilidade, nomeadamente hipersensibilidade do tipo 1 (IgE mediada), do tipo 3 (IgG mediada) e do tipo 4 (mediado por células) em resposta ao antígeno do fungo.⁸ Na realidade, esta resposta, pressupõe três etapas: sensibilização ao *Aspergillus*, asma severa com sensibilização ao fungo e ABPA.⁶

Desta forma, ao serem inalados esporos e ao atingirem as pequenas vias aéreas, estes contactam com as células do epitélio alveolar e são fagocitados por estas, bem como por macrófagos e células apresentadoras de antígenos.⁷ Após a fagocitose dos esporos, ocorre uma cascata inflamatória que provoca a ativação de linfócitos T com desgranulação de mastócitos, libertação de citocinas inflamatórias como IL4, IL5 e IL13 e com recrutamento de células de resposta inflamatória, tais como eosinófilos e neutrófilos.⁶ Também, pela estimulação dos linfócitos B e sua posterior diferenciação em plasmócitos, ocorre a secreção de anticorpos como IgE e IgG, não havendo, porém, evidência de inflamação ou dano tecidual.⁴ Nesta fase, estamos perante uma sensibilização ao *Aspergillus*, em que temos IgE específicas positivas e testes cutâneos positivos. Os anticorpos IgE e IgG ao atuarem nos macrófagos, mastócitos e eosinófilos, levam a uma inflamação da via aérea e do tecido pulmonar envolvente.⁹ Quando aumentam as respostas imunes, os pacientes desenvolvem ABPA com resposta inflamatória presente contra proteínas específicas do fungo.⁴

Todas estas reações provocam uma disrupção do epitélio brônquico que leva a má clearance ciliar, com consequente impactação de muco, que é mais espesso que o normal, e episódios de broncospasmo, resultando em bronquiolite obliterante e na formação de bronquiectasias, que podem mesmo culminar na formação de fibrose pulmonar com compromisso respiratório irreversível.^{3,10}

A ABPA apresenta-se, normalmente, como uma exacerbação da doença respiratória do paciente, podendo manifestar-se através de sintomas de sibilância, dispneia, tosse produtiva crónica, sensação de aperto, febres de baixo grau, perda de peso, suores noturnos, fadiga, mialgias e hemoptises.^{2,6} As bronquiectasias centrais, características desta patologia, estão frequentemente associadas a broncorreia e a tosse crónica com expectoração acastanhada.⁷ Desta forma, os sintomas enumerados anteriormente são pouco específicos, o que muitas vezes leva a que sejam confundidos com outras patologias, tais como micose broncopulmonar alérgica (causada por outro fungo que não *Af*), pneumoconioses, bronquiectasias, tuberculose, sarcoidose, abscessos pulmonares crónicos e, até mesmo, tumores do pulmão. Sendo estes diagnósticos diferenciais ao quadro de ABPA, acaba por se verificar um atraso na chegada ao verdadeiro diagnóstico.²

Esta doença foi descrita, pela primeira vez, em 1952 e Rosenberg criou os primeiros critérios de diagnóstico em 1997.¹¹ Desde esta altura que várias atualizações ao modelo têm sido propostas, maioritariamente centrados na asma e na fibrose quística. Os critérios mais utilizados atualmente são os propostos pela ISHAM (Sociedade Internacional para a Micologia Humana e Animal) de 2013, atualizados em 2021.⁹ Estes critérios podem ser consultados na imagem 4. Esta falta de consenso, bem como o facto da DPOC ser uma doença obstrutiva e não se conseguir perceber se as manifestações clínicas estão a ser causadas pelo distúrbio obstrutivo de base ou pela própria ABPA, contribuem para uma inércia na identificação da doença em pacientes com DPOC³, como no caso clínico apresentado, o que irá, inevitavelmente, resultar em patologia mais severa quando finalmente se chega ao diagnóstico.

Sendo a DPOC uma doença respiratória altamente prevalente a nível mundial e dado que estes pacientes são particularmente propensos a desenvolver aspergiloses⁴, a ABPA deve ser um diagnóstico em mente. Apesar de ser pouco comum neste grupo e da sua incidência permanecer pouco conhecida, sabemos que existem pacientes com DPOC que por si só já têm um fenótipo alérgico, o que pode ser traduzido num risco desproporcionalmente superior à sensibilização por *Af*, sendo que esta sensibilização se associa a exacerbações frequentes, a bronquiectasias e a baixa função pulmonar.⁴ Assim, poderia ser importante detetar os

pacientes nesta fase inicial, na tentativa de evitar que haja um aumento das respostas de hipersensibilidade e, conseqüentemente, da evolução a ABPA.

Surge, portanto, uma necessidade de realizar mais estudos de forma a melhorar o diagnóstico e caracterização da ABPA em pacientes com DPOC, visto que existem poucos dados e os que existem são muito direcionados à asma e fibrose quística.

Critérios de Rosenberg-Patterson ⁽²³⁾	Critérios de ISHAM ⁽²⁴⁾	Novos critérios para doentes sem fibrose cística ⁽²⁵⁾	Critérios utilizados na fibrose cística ⁽²⁶⁾
<p>Critérios major:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asma • Presença de <u>infiltrados pulmonares transitórios (fleeting shadows)</u> • Reatividade cutânea imediata para Af • Elevação da IgE total • Precipitinas positivas para Af • Eosinofilia periférica • Elevação da IgE e IgG específicas para Af <p>Critérios minor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Expetoração com rolhões de muco acastanhado • Cultura de expetoração positiva para <i>Aspergillus</i> • <u>Reatividade cutânea tardia para Af</u> <p>Necessário cumprir 5 critérios major e 3 minor para o diagnóstico.</p>	<p>Critérios essenciais (um tem de estar presente):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asma • Fibrose cística <p>Critérios obrigatórios (ambos têm de estar presentes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Níveis detetáveis de IgE específica para Af (> 0,35 kU/L) ou testes cutâneos de picada positivos para o fungo • Elevação da IgE total (tipicamente > 1000 IU/mL, mas se o doente cumprir todos os outros critérios, um valor < 1000 IU/mL pode ser aceitável, especialmente se os níveis de IgG específica forem > 27 mg/L) <p>Outros critérios (pelo menos dois têm de estar presentes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Precipitinas de Af ou elevação da IgG específica por imunoensaio (> 27 mg/L) • <u>Opacidades pulmonares radiológicas consistentes com ABPA</u> • Eosinofilia > 500 células/μL em doentes glucocorticoides-naïve (pode ser passada) 	<ul style="list-style-type: none"> • História atual ou prévia de asma ou sintomas asmáticos • Eosinofilia periférica ≥ 500 cells/mm^3 • IgE total sérica ≥ 417 IU/mL • Reatividade cutânea imediata ou IgE específica positiva para fungos <u>filamentosos*</u> • Precipitinas positivas ou IgG positiva para fungos <u>filamentosos*</u> • Crescimento de fungos <u>filamentosos*</u> em cultura de expetoração ou lavado broncoalveolar • Presença de hifas fúngicas no muco brônquico • <u>Bronquiectasias centrais na TAC torácica</u> • Impactação mucoide nos brônquios centrais observável na TAC/ /broncoscopia, ou história de expetoração com rolhões de muco • <u>Impactação mucoide de alta atenuação na TAC</u> <p>* Os fungos filamentosos nos critérios 4.º a 6.º devem ser idênticos. Os doentes que cumpram pelo menos 6 critérios são diagnosticados com ABPA ou micose fúngica.</p>	<p>Presentes dois dos seguintes três:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testes cutâneos positivos para Af • Precipitinas para Af • IgE total sérica > 1000 IU/mL <p>E pelo menos dois dos seguintes seis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Broncoconstrição</u> • Eosinofilia periférica > 1000/μL • História de infiltrados pulmonares • Elevação de IgE/IgG específica para Af • Crescimento de Af em cultura ou esfregaço de expetoração • <u>Resposta a corticoterapia</u>

A negrito encontram-se as condições necessárias para o diagnóstico e sublinhado as principais diferenças entre os diferentes sistemas de critérios de diagnóstico.

Figura 4. Critérios diagnósticos de ABPA.⁷

Em relação ao diagnóstico laboratorial, o melhor teste de screening para ABPA é o doseamento de IgE específica para Af⁶ no soro que, com recurso a imunoensaios, deteta certas proteínas específicas do Af¹. Estão ainda disponíveis, para diagnóstico da doença, os testes cutâneos com antígenos de Af (identifica a presença de IgE específica in vivo), a

contagem total periférica de eosinófilos e, em pacientes com tosse produtiva, a pesquisa de eosinófilos e a deteção de fungos filamentosos na expetoração.⁸ Também o score referente ao valor da IgE total no soro, as precipitinas (as quais são anticorpos contra *Af* no soro concentrado) e a IgG específica para *Af* por imunoensaio, podem auxiliar o diagnóstico desta doença. Os valores da IgE específica de *Af* e das precipitinas podem ser encontradas em concentrações elevadas noutras formas de aspergilose ou noutro tipo de micoses broncopulmonares alérgicas, podendo levar a falsos positivos. Em relação à presença de filamentos do fungo na expetoração ou no lavado broncoalveolar, esta pode ser positiva mesmo em pacientes sem doença ou com aspergilose invasiva, traduzindo apenas a existência de colonização pelo fungo⁷, deixando de ter interesse no diagnóstico diferencial de ABPA.

Relativamente aos exames de imagem, numa radiografia de um paciente com ABPA podem ser encontradas evidências transitórias, tais como opacidades parenquimatosas em linha de comboio e consolidações em forma de opacidades em dedo de luva (derivadas da impactação de muco, que acaba por criar uma imagem tubular ramificada, irradiando do hilo em direção à periferia).¹ Ainda, podemos observar evidências da sua natureza permanente como sombras em anel de sinete, bronquiectasias e fibrose pleuro-pulmonar.⁵

No diagnóstico de ABPA é critério fundamental, além da radiografia, a realização de uma TAC de tórax. No que toca aos achados imagiológicos em TAC, estes surgem como chave no diagnóstico por apresentarem características particulares como, por exemplo, a presença de bronquiectasias centrais com afunilamento periférico⁶, que predominam nos lobos superiores do pulmão⁵, imagens de nódulos centrolobulares, opacidades em árvore a brotar, imagens em anel de sinete e bronquiectasias em colar de pérola. Por último, há ainda uma característica, patognomónica de ABPA, que é a hiperatenuação por muco, em que o muco parece visualmente mais denso que o músculo esquelético paraespinal.^{6,8}

No que diz respeito aos testes de função pulmonar, estes não ajudam no diagnóstico de ABPA porque, em situações agudas ou de exacerbação, traduzem tanto obstrução como restrição, com redução da capacidade pulmonar total, da capacidade vital, do FEV1 e da difusão do monóxido de carbono (DLCO).

Por não existirem ainda critérios bem definidos ou protocolos standard para o tratamento da ABPA, continua-se sem resposta para qual será, no tratamento da doença, o melhor medicamento, a sua dose ótima ou duração ideal.¹ Neste momento, assenta em dois princípios: por um lado, na tentativa de diminuir a resposta imunológica e a consequente

inflamação, através de anti-inflamatórios e imunomoduladores, e por outro, na diminuição da carga de alérgenos presentes nas vias aéreas, através de antifúngicos.⁷

Os glicocorticoides são a base do tratamento da ABPA, sendo a medicação que até hoje demonstrou maior eficácia na supressão da resposta inflamatória causada pelo fungo.¹⁴ O protocolo mais aplicado para a fase aguda ou durante exacerbações, recomenda que sejam dados 0.5 mg/kg/dia como dose única durante 2 semanas e depois uma dose em dias alternados durante 6 a 8 semanas.⁸ Quando a IgE baixa pelo menos 35% e há resolução dos infiltrados em TAC, reduz-se 2.5 a 5 mg cada 2 semanas, até à suspensão. Depois de descontinuar, o paciente deve manter-se em vigilância a cada 6 a 8 semanas para garantir a remissão.⁸ Os pacientes já dependentes de corticosteroides devem tomar entre 10 e 40 mg em dias alternados durante anos, para controle dos sintomas e, nos casos em que já existe doença fibrótica, podem mesmo necessitar de corticoterapia diária.⁸

Quando os pacientes têm exacerbações frequentes ou são incapazes de diminuir a dose de glicocorticoide sem ter uma recaída, adicionam-se antifúngicos, sendo Itraconazol ou Voriconazol as duas opções mais utilizadas.⁶ Ao reduzirem a carga fúngica, estes agentes ajudam a controlar o estímulo antigénico, diminuindo assim a resposta inflamatória, associando-se a melhores resultados clínicos. A dose recomendada são 200mg 2id entre 4 e 6 meses e depois redução nos 4 a 6 meses seguintes.⁸

Ainda relativamente ao tratamento, podem usar-se os nebulizantes salinos hipertónicos ou recorrer a programas de reabilitação respiratória para melhoria da sintomatologia clínica do paciente e, na presença de atelectasias, podem fazer-se aspirações de muco.⁶ Mostrou-se também ser benéfica a vacinação antipneumocócica e contra *H. influenzae*⁶ e a utilização de broncodilatadores e corticoterapia inalada como tratamento adjuvante.⁷

Continuam a ser exploradas novas opções de tratamento da ABPA, como é o caso do tratamento com biológicos. Esta terapêutica em Portugal, neste momento, é apenas utilizada, em casos graves de asma, com muitas agudizações, ou quando existe resistência ou intolerância às opções de tratamento convencionais anteriormente referidas.^{1,4} Os agentes biológicos como o Omalizumab (anti-IgE) – o mais estudado – e outros como o mepolizumab (anti-IL5) ou os antieosinófilos e anti-IL4, usam anticorpos monoclonais, atuando nos mecanismos envolvidos nas reações de hipersensibilidade, permitindo uma terapêutica individual e personalizada.^{7,14} Estudos comprovam a eficácia destes na redução da dose de glicocorticoides, na redução das exacerbações e na preservação da função pulmonar em pacientes com ABPA e asma.⁴

Já existem ensaios no seguimento do uso desta terapia em doentes com DPOC, sem aprovação oficial da sua utilização. Será importante avançar nos estudos destas novas opções dado os elevados efeitos adversos do uso dos corticoides de forma prolongada, visto que estes pacientes, além da corticodependência, desenvolvem insulinoresistência com alterações nos valores das glicémias.

Assim sendo, além da necessidade de definição de critérios mais abrangentes e confiáveis para o diagnóstico de ABPA em pacientes com DPOC, existe a necessidade da definição de protocolos eficazes e da investigação de novas possibilidades de tratamento aplicáveis a estes pacientes.

CONCLUSÃO

A ABPA trata-se de uma situação de difícil diagnóstico quando associada a condições de base como DPOC. Apesar do aparecimento destas doenças em concomitância ser uma condição rara, mostra-se crucial a sua suspeita clínica, de forma a que seja realizado um diagnóstico o mais precoce e breve possível, tendo como objetivo a redução de danos e complicações o que, desta forma, levará a um melhor prognóstico e qualidade de vida do doente.

Ainda, atualmente, existem poucos estudos dirigidos ao tratamento da ABPA em contexto de DPOC, o que leva a uma dificuldade em formular recomendações com maior grau de evidência, o que seria altamente importante no contexto destes pacientes, dadas as resistências e outros efeitos adversos das terapêuticas utilizadas à luz dos conhecimentos tidos aos dias de hoje.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang S, Zhang J, Zhang C, Shao C. Clinical characteristics of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without bronchiectasis. *J Asthma*. 2022;59(6):1162-8.
2. Qian X, Rong H, Wei X, Rong G, Yao M. Value of CT Radiomics Combined with Clinical Features in the Diagnosis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:5317509.
3. Tetikkurt C, Kubat B, Tetikkurt S, Karakas G. An atypical acute exacerbation of COPD due to *Aspergillus fumigatus*. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020;90(1).
4. Muthu V, Prasad KT, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Agarwal R. Obstructive lung diseases and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2021;27(2):105-12.
5. Chabi ML, Goracci A, Roche N, Paugam A, Lupo A, Revel MP. Pulmonary aspergillosis. *Diagn Interv Imaging*. 2015;96(5):435-42.
6. El-Baba F, Gao Y, Soubani AO. Pulmonary Aspergillosis: What the Generalist Needs to Know. *Am J Med*. 2020;133(6):668-74.
7. Abreu D, Silva D, Plácido J. Aspergilose broncopulmonar alérgica. *Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica*. 2022;30(2):85-100.
8. Shah A, Panjabi C. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Perplexing Clinical Entity. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8(4):282-97.
9. Lukaszewicz R, Mahay G, Boyer O, Martinet J. Medical algorithm: *Aspergillus fumigatus* components in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy*. 2022;77(1):327-30.
10. Dhooria S, Sehgal IS, Muthu V, Agarwal R. Treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis: from evidence to practice. *Future Microbiol*. 2020;15:365-76.
11. Kaur P, Kumar P, Randev S, Guglani V. Allergic bronchopulmonary aspergillosis without asthma or cystic fibrosis. *Paediatr Int Child Health*. 2020;40(3):199-201.
12. Padilla-Galo A, Valencia Azcona B, Oliveira C. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Disease that Raises Many Questions. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56(7):424-5.
13. Chen H, Zhang X, Zhu L, An N, Jiang Q, Yang Y, et al. Clinical and immunological characteristics of *Aspergillus fumigatus*-sensitized asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Front Immunol*. 2022;13:939127.
14. Padilla-Galo A, Valencia Azcona B, Oliveira C. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Disease that Raises Many Questions. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56(7):424-5.