

Aspergilose broncopulmonar alérgica

Allergic bronchopulmonary aspergillosis

Data de receção / Received in: 17/2/2021

Data de aceitação / Accepted for publication in: 3/9/2021

Rev Port Imunoalergologia 2022; 30 (2): 85-100

Daniela B. Abreu¹ , Diana Silva^{1,2} , José L. Plácido¹ 

¹ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

² Imunologia Básica e Clínica, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

RESUMO

A aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) caracteriza-se por uma reação de hipersensibilidade complexa em resposta à colonização das vias aéreas pelo fungo *Aspergillus fumigatus* (Af). Após a inalação dos esporos de Af, a resposta imunológica pode variar de acordo com o doente, predominando mecanismos IgE-mediados. Esta doença é habitualmente diagnosticada em asmáticos com exacerbações frequentes ou em doentes com fibrose cística que apresentam deterioração clínica apesar da otimização terapêutica. Os critérios diagnósticos de ABPA atualmente utilizados datam de 2013. Contudo, esta doença implica uma abordagem diferencial diagnóstica complexa, sendo frequentemente subdiagnosticada. O tratamento da ABPA centra-se na utilização de corticoterapia e antifúngicos, sendo que os novos agentes biológicos, com eficácia terapêutica na asma grave, têm demonstrado ser promissores com bons resultados clínicos e analíticos. O objetivo desta revisão é apresentar os principais mecanismos fisiopatológicos, focando-se na abordagem clínica, diagnóstica e diferencial diagnóstica, bem como a abordagem terapêutica da ABPA.

Palavras-chave: Aspergilose broncopulmonar alérgica, asma, classificação, diagnóstico, etiologia, fibrose cística, fisiologia, tratamento.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

ABSTRACT

*Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is characterized by a complex hypersensitivity reaction in response to airway colonization by the fungus *Aspergillus fumigatus* (Af). After inhaling Af spores, the immune response will differ according to the patient, with IgE-mediated mechanisms predominating. This disease is commonly diagnosed in patients with asthma and frequent exacerbations or patients with cystic fibrosis who present clinical deterioration despite therapeutic optimization. The*

<http://doi.org/10.32932/rpia.2022.06.080>

diagnostic criteria for ABPA currently used date back to 2013. However, this disease implies a complex differential diagnostic approach, and is often underdiagnosed. Nowadays, ABPA treatment consists of corticosteroids and antifungal agents, but new biological agents used in severe asthma seem a promising approach, with good clinical results. The aim of this review is to present the main pathophysiological mechanisms, focusing on the clinical, diagnostic, and differential diagnostic approach, as well as the therapeutic management of ABPA.

Keywords: Allergic bronchopulmonary aspergillosis, asthma, classification, cystic fibrosis, diagnosis, etiology, physiology, treatment.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

Os *Aspergillus* são um género de fungos saprófitos que engloba cerca de 200 espécies diferentes, podendo ser encontrados na água e no solo, em decomposição orgânica e em ambientes internos. A espécie mais frequentemente associada a doenças respiratórias em humanos é o *Aspergillus fumigatus* (Af)⁽¹⁾. Na maioria dos indivíduos, a inalação diária de esporos de Af não tem consequências clínicas; porém, em pessoas suscetíveis, particularmente com doença pulmonar de base, esta inalação pode desencadear uma resposta inflamatória do tipo 2 levando ao aparecimento de aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA).

Na evolução de sensibilização a Af para ABPA interatuam uma multiplicidade de fatores genéticos demonstrando uma suscetibilidade individual, mas também fatores ambientais⁽²⁾. O desenvolvimento desta doença depende de um mecanismo de hipersensibilidade complexa, predominantemente IgE-mediada. Importa salientar que a ABPA pode ser causada, em menor escala, por outras espécies de *Aspergillus*, como *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* e *Aspergillus oryzae*.

A ABPA tem uma prevalência estimada de 1-13% em asmáticos, com o seu diagnóstico em adultos entre a 3.ª e a 5.ª décadas de vida, ao passo que a doença é diagnos-

ticada em idades mais precoces em cerca de 2-9% dos doentes com fibrose cística⁽³⁾. Em Portugal, foi estimada uma incidência de 119/100 000 pessoas por ano, contudo denota-se um subdiagnóstico português relativamente à sensibilização a fungos, o que pode comprometer a abordagem e prognóstico destes doentes. O diagnóstico precoce e o tratamento dirigido permitem atrasar o declínio da função pulmonar⁽²⁾.

O objetivo desta revisão é apresentar a mais recente evidência sobre a fisiopatologia, critérios de diagnóstico e novas abordagens terapêuticas para a ABPA.

PATOFISIOLOGIA

Embora a patofisiologia da doença ainda não esteja completamente esclarecida, acredita-se que a resposta sistémica após a inalação de esporos de Af possa ser diferente de acordo com cada indivíduo e competência da sua resposta imunológica⁽²⁾:

- Indivíduos imunocompetentes conseguem eliminar facilmente o fungo através da resposta imune inata das vias aéreas, não ocorrendo manifestações de infecção fúngica; o isolamento do fungo em secreções brônquicas ou lavado broncoalveolar traduz um processo de colonização.

- Indivíduos imunodeprimidos não eliminam eficazmente os esporos devido à deficiente resposta imunológica; nestes casos, ocorre colonização e germinação nas vias aéreas, com formação de hifas septadas que desencadeiam uma resposta inflamatória crónica do tipo aspergilose invasiva.
- Indivíduos atópicos (nomeadamente asmáticos), doentes com fibrose cística ou doenças pulmonares cavitárias (por exemplo, pós-tuberculose): a inalação dos esporos desencadeia um mecanismo de hipersensibilidade complexa, maioritariamente IgE-mediada.

Em todos os casos, a lesão celular resulta da combinação da resposta imunológica ao fungo com a colonização das vias aéreas pelo mesmo (associada a libertação de micotoxinas e enzimas proteolíticas). Contudo, os mecanismos imunológicos de destruição pulmonar na ABPA não estão totalmente esclarecidos, envolvendo uma resposta imune inata e mediada por células⁽⁴⁾. Por outro lado, para além da resposta imunológica, há outros fatores igualmente importantes na patofisiologia da doença, nomeadamente alterações estruturais, o aumento da viscosidade do muco e a diminuição da *clearance* fúngica.

Os conídios (esporos responsáveis pela reprodução) de *Af*, pelas suas pequenas dimensões e hidrofobicidade, são facilmente inalados, atingindo as pequenas vias aéreas. Ao contactarem com as células do epitélio alveolar são fagocitados por estas, bem como por células apresentadoras de antígenos e por macrófagos alveolares. De facto, estes últimos são o principal tipo celular envolvido na resposta imune inata contra o *Af*.

Após a fagocitose dos esporos, os macrófagos alveolares libertam diferentes citocinas e quimiocinas, incluindo fator de necrose tumoral (TNF- α , do *tumor necrosis factor* α), proteína inflamatória dos macrófagos (MIP-1 α , do inglês *macrophage inflammatory protein 1 α*), interleucina-1 β (IL-1 β), IL-1 α , IL-6, fator de estimulação granulocítica (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) e fator de estimulação macrófago-granulocítica (GM-CSF,

granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), permitindo o subsequente recrutamento de outras células do sistema imune inato, incluindo neutrófilos granulócitos, macrófagos circulantes e células dendríticas⁽⁵⁾. Estas últimas são a principal interface entre a resposta imune inata e adaptativa contra o *Af*, uma vez que processam o antígeno e o apresentam com o complexo *major* de histocompatibilidade (MHC, *major histocompatibility complex*) a células T CD4+ *naïve* presentes no tecido linfóide broncoalveolar, desencadeando a sua diferenciação em linhagens efectoras, com predomínio de linfócitos T *helper* do tipo 2 (Th2) nos doentes com ABPA⁽⁶⁾.

O reconhecimento imunológico dos conídios de *Af* ocorre através de uma variedade de recetores de reconhecimento de padrões (PRR, *pattern recognition receptors*) presentes em células do sistema imune inato e capazes de reconhecer padrões moleculares associados a patógenos (PAMP, *pathogen-associated molecular patterns*) que estão presentes na parede celular dos conídios após a sua germinação⁽⁷⁾. Um estudo elaborado por Becker K. *et al.* demonstrou que o reconhecimento do β -glucano (um componente da parede celular fúngica de *Af*) pelo recetor CR3 (do inglês *complement receptor 3*) expresso em neutrófilos e monócitos, levou à produção de IL-5 e IL-13, citocinas associadas a uma resposta imune adaptativa do tipo 2⁽⁸⁾. Outros PRR, nomeadamente a *dectina-1* e os recetores *toll-like* (TLR, *toll-like receptors*) do tipo 2 e do tipo 4 estão também envolvidos no reconhecimento de componentes da parede do *Af* e na resposta antifúngica, embora o seu papel na patofisiologia da ABPA ainda não esteja completamente esclarecido.

Após ativação, os linfócitos Th2 promovem a libertação de IL-4, IL-5 e IL-13, com estimulação de linfócitos B que se diferenciam em plasmócitos e produzem anticorpos de várias classes, com predomínio de IgE e IgG. Um estudo realizado por Knutsen AP *et al.* evidenciou que os linfócitos B de doentes com ABPA apresentam maior sensibilidade para a IL-4, produzindo maiores quantidades de IgG, IgE e IgA contra antígenos de *Af* após estimulação⁽⁹⁾. De facto, polimorfismos da subunidade α

do recetor da IL-4 (IL-4R α) poderão ser responsáveis por este efeito através de ganho de função do recetor, resultando na produção aumentada de IgE⁽¹⁰⁾. Embora em menor escala, ocorre também uma inflamação Th1 mediada, com a formação de anticorpos IgG específicos para *Af*. Nalguns doentes, poderá ocorrer ainda uma resposta imunológica mediada por células Th17, sendo nestes casos ativada por reatividade cruzada com antígenos de *Candida albicans*⁽¹¹⁾.

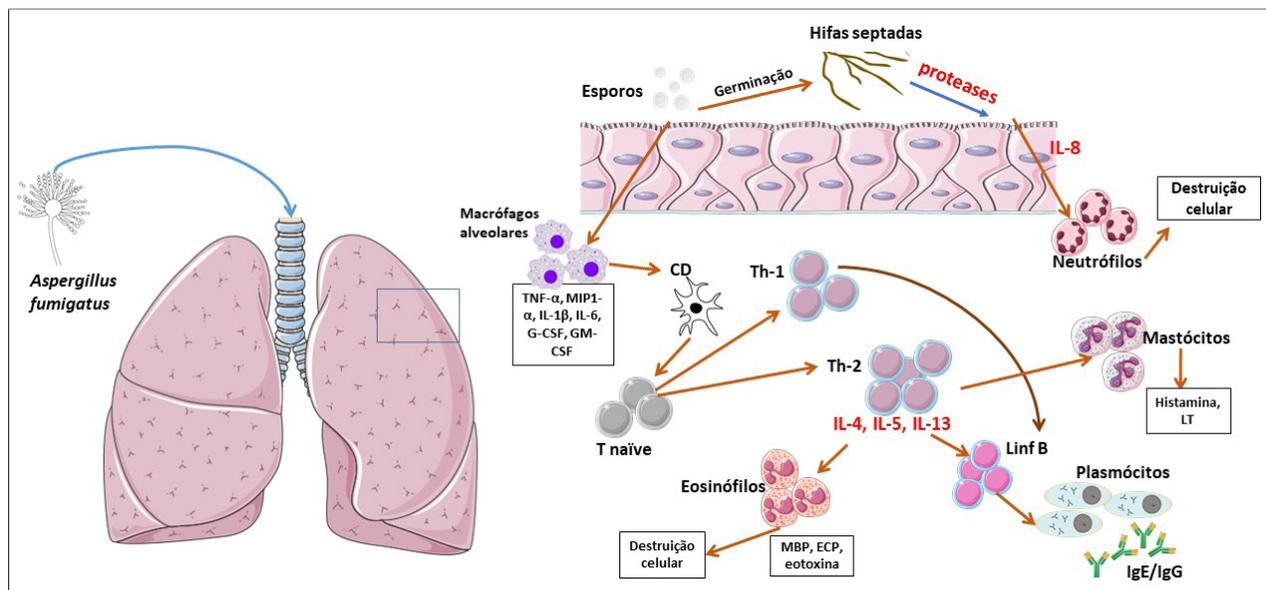
Os monócitos também contribuem significativamente para a indução de respostas T-helper durante a infeção por *Aspergillus*, que se pensa ser mediada pela sua diferenciação em células dendríticas com expressão de CD11b na superfície celular⁽⁶⁾. Ocorre ainda recrutamento e ativação de mastócitos e eosinófilos, e a ligação da IgE específica a mastócitos alveolares com a consequente ativação pelo antígeno resulta na desgranulação mastocitária e libertação de histamina, leucotrienos e outros mediadores, desencadeando broncospasmo e hipersecreção de muco⁽¹²⁾. Adicionalmente, a desgranulação eosinofílica permite a libertação de mediadores como a proteína básica major (MBP, *major basic protein*), proteína catiónica eosinofílica (ECP, *eosinophil cationic protein*) e eotaxina, resultando na destruição epitelial⁽¹⁰⁾. Os eosinófilos são ainda capazes de produzir armadilhas extracelulares (conhecidas por *eosinophil extracellular traps*) com o objetivo de fagocitar os conídios de *Af*, o que não se revela, contudo, eficaz no controlo do crescimento fúngico, contribuindo por outro lado para o aumento da viscosidade do muco⁽¹³⁾.

Por último, a germinação dos esporos fúngicos e a consequente formação de hifas septadas contribui não só para o aumento da viscosidade do muco, como para a resposta inflamatória crónica. A libertação de proteases pelas hifas septadas estimula as células epiteliais a produzir e libertar IL-8, o que contribui para a destruição epitelial por destacamento celular e promove o recrutamento de neutrófilos⁽¹⁴⁾. Além disso, algumas toxinas fúngicas inibem o batimento ciliar, ao passo que as proteases são responsáveis pela diminuição da ativi-

dade fagocítica das células do sistema imune, o que impede a *clearance* fúngica e perpetua o processo inflamatório, contribuindo para o desenvolvimento de *remodeling* e o aparecimento de bronquiectasias⁽¹⁵⁾. Vários fatores genéticos e de suscetibilidade do hospedeiro desempenham um papel importante na determinação de quais doentes sensibilizados a *Af* evoluem para ABPA. Doentes indianos com ABPA apresentaram anticorpos IgG específicos para um antígeno de ribonuclease citotóxica (18 kDa) e um antígeno de protease elastinolítica (45 kDa) presentes no *Af*⁽¹⁶⁾. Por outro lado, estudos prévios já tinham encontrado uma associação entre os genótipos do antígeno leucocitário humano (HLA, *human leukocyte antigen*)-DR2/DR5 e o desenvolvimento de ABPA, comparativamente a asmáticos sem a doença⁽¹⁷⁾. Em contraste, o genótipo HLA-DQ2 parece ter um papel protetor⁽¹⁸⁾. Adicionalmente, foram encontradas muitas associações entre polimorfismos da IL-10, recetores da IL-13 e do TLR-3 e o desenvolvimento de ABPA^(18,19).

Nos doentes com fibrose cística e ABPA, as mutações do gene que codifica o regulador da condutância transmembranar da fibrose cística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) também se relacionam com maior suscetibilidade de desenvolver a doença. Doentes com mutações do CFTR apresentam um muco alveolar mais espesso, o que permite maior acumulação de esporos, com a subsequente formação de hifas fúngicas após a sua germinação^(15,18). A Figura 1 permite sumarizar os principais aspetos da patofisiologia da ABPA.

Atendendo aos mecanismos fisiopatológicos descritos, depreende-se que a biópsia do parênquima pulmonar afetado destes doentes evidencia frequentemente infiltrado inflamatório pluricelular com predomínio eosinofílico, cristais de Charcot-Leyden (constituídos por material eosinofílico resultante de destruição celular), espirais de Curschmann (fibrilas de muco), fibrose parenquimatosa, bronquiectasias, impactação mucoide intrabronquica e micélio (agregados de hifas septadas de *Af*)⁽²⁰⁾.



MBP – *Major basic protein*; ECP – *Eosinophil cationic protein*; Th2 – Linfócitos T helper do tipo 2; Th1 – Linfócitos T helper do tipo 1; TNF- α – *Tumor necrosis factor*; CD – Célula dendrítica; MHC – *Major histocompatibility complex*; LT – Leucotrienos; G-CSF – *Granulocyte colony-stimulating factor*; GM-CSF – *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*; MIP-1 – *Macrophage inflammatory protein*.

Figura 1. Patofisiologia da aspergilose broncopulmonar alérgica. Os conídios (esporos responsáveis pela reprodução) de *Af*, pelas suas pequenas dimensões e hidrofobicidade são facilmente inalados, atingindo as pequenas vias aéreas. Os macrófagos alveolares fagocitam os esporos e libertam TNF- α , MIP1- α , IL-1 β , IL-6, G-CSF e GM-CSF, permitindo o recrutamento de células dendríticas. Estas processam o antígeno e apresentam-no com o complexo *major* de histocompatibilidade a células T CD4+ *naive* do tecido linfóide broncoalveolar, com subsequente diferenciação em linfócitos Th2 e Th1 (em menor escala). Através da libertação de IL-4, IL-5 e IL-13, há estimulação de eosinófilos e linfócitos B que se diferenciam em plasmócitos e produzem anticorpos essencialmente do subtipo IgE, mas também do tipo IgG. A desgranulação eosinofílica provoca libertação de MBP, ECP e Eotaxina, resultando em lesão do epitélio respiratório. Por fim, a libertação de proteases fúngicas das hifas septadas estimula as células epiteliais a produzir e libertar IL-8, que contribui para a destruição de epitélio por destacamento celular, e promove ainda o recrutamento de neutrófilos. Há descrição de ativação mastocitária direta pelo fungo, através de um mecanismo IgE-independente.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA E ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Clinicamente, a ABPA manifesta-se por sintomas de sibilância, hiperreatividade brônquica, infiltrados pulmonares e bronquiectasias centrais que podem evoluir para fibrose. As bronquiectasias estão frequentemente associadas a broncorreia crónica e tosse produtiva que pode incluir rolhões de expetoração acastanhada contendo hifas. Podem surgir ainda sintomas constitucionais inespecíficos, como perda de peso, astenia, anorexia, febre e mialgias e, por vezes, hemoptises⁽²⁾.

Do ponto de vista imagiológico, estes doentes apresentam opacidades pulmonares com impactação mucoide e bronquiectasias centrais mais frequentes nos lobos superiores⁽²¹⁾. A pneumonia eosinofílica é um achado frequente, embora não seja uma característica *major* da doença, devendo ser confirmada por lavado broncoalveolar. Alguns doentes apresentam-se com consolidação pulmonar assintomática⁽¹⁾.

Raramente, os doentes com ABPA têm concomitantemente rinosinusite alérgica por *Aspergillus*, que se caracteriza pela presença de muco constituído por hifas fúngicas e infiltrado eosinofílico nos seios perinasais⁽²²⁾.

A ABPA raramente é identificada na ausência de asma ou fibrose cística, sendo a DPOC e a doença fibrocavitária pós-tuberculosa condições predisponentes⁽²⁾.

Critérios de diagnóstico

A primeira classificação diagnóstica de ABPA foi criada por Rosenberg-Patterson em 1977⁽²³⁾. Desde então, foram propostos novos critérios diagnósticos, sendo atualmente utilizados os critérios do grupo de interesse da Sociedade Internacional de Micologia Humana e Animal (ISHAM) de 2013⁽²⁴⁾. Atualmente, estão em desenvolvimento novos critérios diagnósticos para a doença, com sensibilidade superior a 90%⁽²⁵⁾. A Tabela I resume os vários critérios diagnósticos de ABPA existentes até ao momento. Os critérios específicos para doentes com fibrose cística foram elaborados com base no estudo epidemiológico de fibrose cística⁽²⁶⁾.

De acordo com Greenberger *et al.*, o diagnóstico de ABPA em asmáticos requer pelo menos cinco dos seguintes critérios: asma subjacente, bronquiectasias centrais, teste cutâneo positivo para *Af*, elevação da IgE específica para *Af* (> 0,35 kU/L), elevação da IgE total (> 417 UI/mL ou 1000 ng/mL), aumento da IgG específica para *Af* (> 27 mg/L), precipitinas positivas de *Af*; e infiltrados pulmonares na imagiologia torácica⁽²⁰⁾. Nestes doentes, podem ocorrer exacerbações frequentes e/ou agravamento da asma previamente controlada. Por outro lado, num doente com asma mal controlada, eosinofilia periférica e expectoração acastanhada, deve ser pesquisada a presença de ABPA concomitante⁽²⁾. Tal como será abordado mais em detalhe nos diagnósticos diferenciais, é fundamental a distinção entre ABPA e a asma com sensibilização a *Af*, sendo que nesta última os doentes apresentam testes cutâneos por picada positivos para *Af* e valores de IgE específica aumentados, mas sem doseamento de IgG para o fungo nem as alterações imagiológicas típicas, como é o caso das bronquiectasias centrais e a impactação mucoide⁽²⁾.

Em doentes com fibrose cística, o diagnóstico de ABPA geralmente é realizado em idade pediátrica e a doença deverá ser ativamente pesquisada nos doentes que apre-

sentem deterioração clínica apesar do tratamento otimizado para a doença. Está aconselhada a monitorização anual da IgE total: se a concentração for > 500 IU/mL, complementar o estudo com pesquisa de IgE específica para *Af* ou teste cutâneo por picada. Por outro lado, se o valor de IgE total for 200-500 IU/mL, dever-se-á repetir se houver elevada suspeição clínica e pedir outros meios complementares, nomeadamente tomografia axial computadorizada (TAC) torácica de alta resolução⁽²⁶⁾. Estes doentes têm, frequentemente, infiltrados pulmonares e bronquiectasias pela própria fibrose cística, pelo que é necessário correlacionar as alterações radiológicas com os resultados analíticos. É igualmente importante distinguir ABPA de infeção por *Af*, que poderá estar presente nestes doentes. O processo infeccioso por *Af* associa-se à presença de elevada carga fúngica e sintomas de tosse produtiva e dispneia, mas sem manifestações de hipersensibilidade, nomeadamente ausência de IgE específica para *Af*⁽²⁷⁾.

Relativamente aos meios complementares de diagnóstico necessários para verificar o cumprimento dos critérios existentes até ao momento, convém salientar que o valor de eosinofilia periférica é frequentemente superior a 1000 células/ μ L e, quando superior a 2000 células/ μ L, deverão ser pesquisadas outras causas de hipereosinofilia. Além disso, o doseamento dos precipitados de anticorpos anti-*Aspergillus* (precipitinas) é um teste qualitativo que apresenta menor sensibilidade diagnóstica quando comparado com as serologias específicas (IgG e IgE).

Nos últimos anos, o isolamento de antígenos de *Af* através de técnicas de biologia molecular permitiu melhorar o diagnóstico serológico de ABPA, pela possibilidade de quantificar a IgG e a IgE específicas para os diferentes componentes moleculares, dos quais se destacam: Asp f 1 (alergénio *major* e específico do *Af*, excretado após a germinação e formação de hifas), Asp f 2 (alergénio intracelular), Asp f 3 (proteína peroxissomal excretada), Asp f 4 e Asp f 6 (alergénios intracelulares)⁽²⁸⁾. De facto, o diagnóstico de ABPA com base nos critérios ISHAM pode apresentar falsos positivos, em virtude da inclusão de micoses broncopulmonares alérgicas causadas por

Tabela 1. Critérios diagnósticos de ABPA.

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</u> (<i>fleeting shadows</i>) • Reatividade cutânea imediata para <i>Af</i> • Elevação da IgE total • Precipitinas positivas para <i>Af</i> • Eosinofilia periférica • Elevação da IgE e IgG específicas para <i>Af</i> <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 <i>Af</i></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 <i>Af</i> (> 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 <i>Af</i> 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/mm³ • IgE total sérica ≥ 417 IU/mL • Reatividade cutânea imediata ou IgE específica positiva para <u>fungos filamentosos*</u> • Precipitinas positivas ou IgG positiva para <u>fungos filamentosos*</u> • Crescimento de <u>fungos 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 <i>Af</i> • Precipitinas para <i>Af</i> • 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 <i>Af</i> • Crescimento de <i>Af</i> 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.

outros fungos. A deteção de IgE e IgG específicas para componentes moleculares específicos do fungo, como é o caso do Asp f I, poderia obviar a este problema⁽²⁹⁾. Por outro lado, a avaliação dos componentes moleculares poderá permitir distinguir ABPA de sensibilização a *Af*.

Diferentes estudos demonstraram que a presença de IgE específica para o alergénio recombinante Asp f I (rAsp f I) e rAsp f 3 permitiram caracterizar um perfil serológico de indivíduos sensibilizados a *Af* com 100% de especificidade e 88% de sensibilidade, ao passo que a presença

de IgE específica para rAsp f 2, rAsp f 4 e rAsp f 6 foi detetada exclusivamente no soro de indivíduos com ABPA^(28,30,31). Não obstante, Hemmann *et al.* demonstrou que os valores séricos de IgE, IgG, IgG1 e IgG4 específicas para rAsp f 3 foram significativamente mais elevados em doentes com ABPA comparativamente aos asmáticos sensibilizados ao Af e aos controlos saudáveis⁽³²⁾.

Apesar de não ser realizado por rotina, o teste de ativação de basófilos (TAB) utilizando extratos comerciais de Af (Allergopharma, Alemanha) e por quantificação dos níveis dos marcadores de superfície CD203c e CD63 demonstrou ser útil no diagnóstico de ABPA em doentes com fibrose cística⁽³³⁾. O mesmo, contudo, não se mostrou útil como meio complementar de diagnóstico de ABPA em asmáticos, com sensibilidade diagnóstica inferior a 50%⁽³⁴⁾.

No que concerne à imagiologia, a radiografia torácica apresenta uma sensibilidade diagnóstica de apenas 50%, pelo que na maioria dos casos há necessidade de realizar TAC torácica de alta resolução, que revela maior sensibilidade para a visualização de bronquiectasias e apresenta imagens típicas em dedo de luva (por impactação mucoide) e um aspeto de *tree-in-bud* pela presença de bronquiectasias centrais⁽³⁵⁾.

CLASSIFICAÇÃO

A ABPA pode ser classificada de várias formas, como evidenciado na Tabela 2. A classificação convencional, amplamente utilizada, divide-a em cinco estádios, de acor-

Tabela 2. Classificação da ABPA em estádios.

Classificação convencional
<ul style="list-style-type: none"> • Estádio I ou ABPA aguda: presença de critérios clínicos que permitem o diagnóstico, nomeadamente elevação de IgE total e específica para Af, alterações radiológicas, eosinofilia periférica e presença de precipitinas para <i>Aspergillus</i>. • Estádio II ou remissão: doente assintomático e doença controlada. Não deverão existir novas lesões radiológicas nem aumento da IgE total por pelo menos 6 meses. • Estádio III ou exacerbação: aparecimento de novos infiltrados pulmonares frequentemente associados a duplicação dos valores de IgE total e eosinofilia periférica comparativamente aos valores em remissão. • Estádio IV ou ABPA corticóide dependente: doente dependente de corticoterapia oral diária. • Estádio V ou doença pulmonar fibrótica: aparecimento de fibrose pulmonar e cavitações crónicas, com parâmetros serológicos geralmente negativos.
Classificação proposta pelo ISHAM
<ul style="list-style-type: none"> • Estádio 0: doentes asmáticos clinicamente estáveis e bem controlados; não apresentam nenhum sinal ou sintoma sugestivo de ABPA, mas são diagnosticados quando são investigados segundo os critérios diagnósticos. • Estádio 1 ou ABPA aguda: baseado nos achados da TAC torácica e/ou broncoscopia <ul style="list-style-type: none"> – Ia: com impactação mucoide – Ib: sem impactação mucoide • Estádio 2 ou ABPA em resposta: melhoria clínica e radiológica associadas, com declínio de pelo menos 25% no valor de IgE após 8 semanas de terapêutica. • Estádio 3 ou exacerbação: agravamento clínico e/ou radiológico, bem como aumento do valor de IgE > 50% do basal. • Estádio 4 ou remissão: melhoria clínica e radiológica sustentada com valores de IgE basais (ou aumentos inferiores a 50%) por pelo menos 6 meses sem corticoterapia. • Estádio 5 <ul style="list-style-type: none"> – 5a ou ABPA dependente de tratamento: duas ou mais recidivas consecutivas em 6 meses sem tratamento ou agravamento clínico, radiológico ou serológico ao reduzir a corticoterapia ou na suspensão do tratamento com azoles. – 5b ou asma dependente de corticóides: necessidade de corticóides sistémicos para tratamento da asma, enquanto a ABPA se encontra controlada. • Estádio 6 ou ABPA avançada: sinais clínicos de <i>cor pulmonale</i> e insuficiência respiratória de tipo 2, além de sinais radiológicos de fibrose.

do com a sua evolução clínica e analítica⁽³⁵⁾. Por outro lado, o ISHAM propôs novos critérios clínicos de classificação, incluindo um estágio 0, em que a doença é diagnosticada por investigação dos critérios diagnósticos, embora não esteja presente nenhum sinal ou sintoma sugestivo de ABPA⁽²⁴⁾. Os critérios propostos pelo ISHAM dividem ainda o estágio 1 com base nos achados da TAC torácica e da broncoscopia e criam um estágio 2, denominado ABPA em resposta, em que ocorre uma melhoria clínica, analítica e imagiológica, mesmo não estando presentes todos os critérios de doença em remissão.

Com base nos achados da TAC torácica de alta resolução também é possível classificar a ABPA em vários subgrupos⁽³⁶⁾:

- ABPA-S (ABPA serológica): apresenta critérios diagnósticos de ABPA na ausência de qualquer achado radiológico de ABPA na TAC torácica.
- ABPA-B (ABPA com bronquiectasias): apresenta critérios diagnósticos de ABPA e bronquiectasias.
- ABPA-HAM (ABPA-*High attenuation mucus*): ABPA na presença de impactação mucoide de alta atenuação na TAC, característica da doença com especificidade próxima dos 100%.
- ABPA-CPF (ABPA-*Chronic pleuropulmonary fibrosis*): Cumpre os critérios diagnósticos de ABPA com pelo menos duas características radiológicas sugestivas de fibrose (incluindo lesões fibrocavitárias, fibrose pulmonar, espessamento pleural) sem a presença de impactação mucoide ou muco de alta atenuação.

Importa salientar que a evolução da ABPA para os diferentes estádios não ocorre obrigatoriamente de forma sequencial.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial incide em distinguir ABPA de infeção fúngica, sendo que alguns destes diagnósticos

podem coexistir como complicações da própria ABPA. Embora a ABPA seja mais prevalente em doentes com asma ou fibrose cística, há outras doenças consideradas fator de risco para o desenvolvimento de doença pulmonar induzida por *Aspergillus*, a destacar tuberculose pulmonar, bronquiectasias, pneumoconioses, cavidades pulmonares pós-enfarte ou pós-radioterapia, sarcoidose, abscessos pulmonares crónicos, neoplasias pulmonares e imunossupressão primária ou secundária⁽³⁷⁾. As doenças respiratórias do trato respiratório inferior associadas a *Aspergillus* encontram-se resumidas na Figura 2 (Adaptado de⁽³⁸⁾ e ⁽²⁾).

A *micose broncopulmonar alérgica* diz respeito a uma entidade muito semelhante à ABPA, contudo causada por outro fungo que não o *Af*. De entre os possíveis agentes, destacam-se outras espécies de *Aspergillus* (*A. flavus*, *A. niger*, *A. oryzae*, *A. ochraceus*), *Candida*, *Helminthosporium*, *Penicillium*, *Bipolaris*, *Scedosporium*⁽³⁹⁾. Os doentes apresentam características clínicas de ABPA (como impactação mucoide, eosinofilia, elevação da IgE total), mas apresentam testes cutâneos e serologias negativos para *Aspergillus fumigatus*. O diagnóstico é efetuado após isolamento em cultura de expectoração de um destes agentes, ou nalguns casos na presença de uma exposição suspeita (como é o caso da exposição a *A. oryzae* em fábricas de produção de molho de soja). Também pode ser complementado com a deteção de precipitinas e/ou IgE ou IgG específicas para o fungo em questão⁽²⁾.

O *aspergiloma* diz respeito a uma massa constituída por muco, células inflamatórias e hifas septadas do género *Aspergillus* (frequentemente *Af*). Ocorre mais frequentemente em doentes com doença pulmonar preexistente, nomeadamente com lesões cavitárias de tuberculose resolvidas⁽²⁾. Distingue-se da ABPA pelo facto de ser uma lesão localizada, não se encontra associada a bronquiectasias nem presença de hipersensibilidade (nomeadamente, sem testes cutâneos por picada nem IgE específica positivos).

A *aspergilose pulmonar crónica* ocorre tipicamente em doentes com alterações pulmonares estruturais prévias,

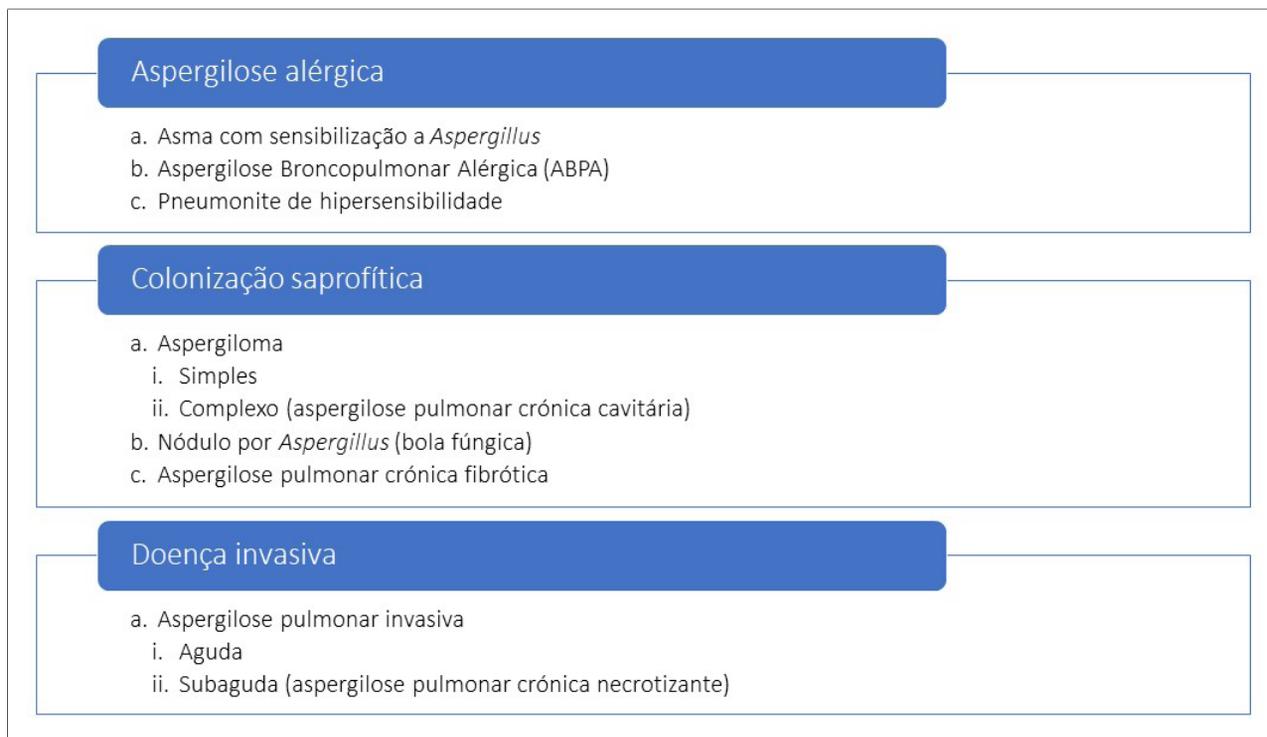


Figura 2. Doenças do trato respiratório inferior associadas a *Aspergillus*.

nomeadamente pós-infecções por micobactérias⁽³⁸⁾. Contudo, também pode ocorrer em doentes com ABPA, DPOC, após transplante pulmonar, infeções respiratórias inferiores recorrentes e sarcoidose⁽²⁾. A doença caracteriza-se pela presença de tosse, perda de peso e hemoptises com pelo menos 3 meses de evolução. Imagiologicamente, são visíveis nódulos/cavidades pulmonares e a cultura da expetoração evidencia crescimento de *Aspergillus*⁽³⁸⁾.

A forma mais comum da doença é a *aspergilose pulmonar crónica cavitária*, também conhecida como *aspergiloma complexo*. Outras formas menos frequentes são o *aspergiloma simples* e o *nódulo de Aspergillus*, mais conhecido por bola fúngica⁽³⁸⁾. Em doentes imunodeprimidos, a aspergilose pulmonar crónica pode evoluir para uma forma invasiva designada *aspergilose pulmonar crónica necrotizante*⁽³⁾. Estes subtipos não se encontram associados a mecanismos de hipersensibilidade IgE-mediada, pelo que os testes cutâneos por picada e as IgE específicas são negativas.

A *aspergilose pulmonar invasiva* é uma infeção aguda/subaguda grave mais prevalente em doentes com imunossupressão, nomeadamente com neutropenia, neoplasias hematológicas, submetidos a transplante de células hematopoiéticas ou órgão sólido, neoplasias, HIV, necessidade de altas doses de corticoterapia e/ou sob terapêutica imunossupressora e estadias prolongadas em unidades de cuidados intensivos⁽²⁾. O diagnóstico deve ser ponderado em doentes com fatores de risco relevantes para aspergilose pulmonar invasiva e/ou existência de uma infeção pulmonar persistente apesar do tratamento com antibioterapia de largo espetro⁽¹⁾.

Além da presença na radiografia e TAC torácico de múltiplas áreas de consolidação, bem como lesões nodulares de tamanho variável, o crescimento do fungo em cultura da expetoração é fundamental para o diagnóstico. Contudo, poderá ser difícil em alguns doentes distinguir infeção de simples colonização, pelo que é fundamental

correlacionar as características clínicas com os achados. Blot *et al.* propuseram um algoritmo diagnóstico que permite distinguir colonização de aspergilose pulmonar invasiva em doentes admitidos em unidades de cuidados intensivos e que apresentam culturas de expetoração com crescimento de *Aspergillus*⁽⁴⁰⁾. Distingue-se da ABPA pelo facto de ter uma evolução mais abrupta e de não se associar a um mecanismo IgE-mediado, pelo que, mais uma vez, os testes cutâneos por picada e as serologias IgE específicas para *Af* são negativas.

A asma com sensibilização a *Aspergillus* diz respeito à presença de asma e de reação de hipersensibilidade IgE-mediada a antígenos de *Aspergillus* (frequentemente *Af*)⁽⁴¹⁾. Nestes casos, os doentes apresentam testes cutâneos por picada e/ou IgE específica positiva para *Af*, mas sem outras manifestações, nomeadamente ausência de bronquiectasias, impactação mucoide e ausência de IgG específica para o fungo. Na verdade, a sensibilização a *Aspergillus* em asmáticos – demonstrada através de testes cutâneos por picada ou IgE específica para *Af* – é variável entre 16-38% dependendo da região geográfica⁽⁴²⁾. Um estudo realizado por Maurya *et al.* demonstrou que 28,5% dos doentes asmáticos avaliados tinham testes cutâneos positivos para antígenos de *Aspergillus*. Estes doentes apresentavam doença mais grave, com valores significativamente mais elevados de duração média da doença ($p < 0,001$), eosinofilia periférica ($p < 0,0001$), IgE total média ($p < 0,05$) e maior utilização anual de corticoterapia ($p < 0,004$)⁽⁴³⁾.

Os doentes que apresentam asma grave com sensibilização a fungos, são um subgrupo de asmáticos com sensibilização a antígenos fúngicos, não necessariamente espécies de *Aspergillus*, que apresentam exacerbações frequentes com necessidade de hospitalização⁽²⁾. Os critérios de diagnóstico da doença incluem⁽⁴⁴⁾:

1. Asma grave (mal controlada);
2. Testes cutâneos positivos para fungos ou elevação de IgE específica $\geq 0,4$ kU/L;
3. IgE total < 1000 kU/L.

Os doentes com asma fúngica, ao contrário da ABPA, não apresentam impactação mucoide ou bronquiectasias e os agentes etiológicos podem ser outros que não o *Aspergillus*⁽²¹⁾. Como referido nesta revisão, é fundamental distinguir ABPA de asma com sensibilização a *Af*, uma vez que os doentes asmáticos sensibilizados ao *Af* podem apresentar elevação de IgE total e IgE específica. Tanimoto *et al.* demonstraram que o diagnóstico molecular poderá auxiliar na distinção das duas entidades, visto que doentes com ABPA apresentaram níveis de IgE específica para Asp f 1 e Asp f 2 significativamente superiores a asmáticos sensibilizados ao *Af*⁽⁴⁵⁾. Contudo, outros estudos já demonstraram que a presença de IgE específica para os alérgenos rAsp f 1 e rAsp f 3 permitiram caracterizar um perfil serológico de indivíduos sensibilizados a *Af* com 100% de especificidade e 88% de sensibilidade, ao passo que a presença de IgE específica para rAsp f 2, rAsp f 4 e rAsp f 6 foi detetada exclusivamente no soro de indivíduos com ABPA^(28,30,31).

A *pneumonia de hipersensibilidade*, também designada *alveolite alérgica extrínseca*, é uma doença pulmonar intersticial que surge após exposição repetida de indivíduos suscetíveis a diferentes antígenos⁽⁴⁶⁾. A forma mais conhecida é o pulmão do fazendeiro, que ocorre em trabalhadores agrícolas por inalação de feno, palha ou cereais contaminados com esporos de *Aspergillus*. Relativamente ao diagnóstico, os critérios são distintos da ABPA e imagiologicamente a TAC torácica de alta resolução apresenta o sinal de cabeça de queijo (*headcheese sign*), patognomónico da doença e resultante da existência de opacidades em vidro despolido, padrão de mosaico e parênquima normal justapostos⁽⁴⁷⁾.

TRATAMENTO

Na ausência de tratamento, a ABPA evolui para um processo de fibrose pulmonar que mimetiza sequelas fibróticas pós-tuberculosas⁽²⁾. O tratamento tem como objetivo controlar sintomas, prevenir exacerbações e

preservar a função pulmonar, através da abordagem de dois aspetos diferentes da doença: 1) atenuação da resposta imunológica e inflamação subjacente; e 2) reduzir a carga de alérgenos de *Af* presentes nas vias aéreas. O primeiro pode ser atingido através da utilização de anti-inflamatórios e imunomoduladores, ao passo que o último é conseguido através da utilização de antifúngicos⁽³⁾.

Os corticoides sistémicos e o itraconazol são, até ao momento, a terapêutica mais utilizada na ABPA. Terapêuticas adjuvantes, como é o caso da corticoterapia inalada e dos broncodilatadores, são simultaneamente utilizadas. Embora a utilização de corticoides inalados seja fundamental para atingir o controlo da asma subjacente, a mesma não previne exacerbações da ABPA nem atrasa a progressão da lesão pulmonar⁽⁴⁸⁾. Por outro lado, medidas como a evicção alérgica são difíceis de implementar, visto o *Af* ser um alérgeno ubiqüitário, e a imunoterapia específica com alérgenos fúngicos recombinantes também nunca foi descrita⁽⁴⁹⁾.

Atualmente, a corticoterapia oral é o *gold standard* do tratamento da ABPA. Na ABPA aguda e nas exacerbações, o doente deverá ser medicado com prednisolona 0,5 mg-2 mg/kg/dia durante duas semanas, posteriormente 0,5 mg-2 mg/kg em dias alternados durante 6-8 semanas⁽⁵⁰⁾. Quando ocorre uma descida da IgE total superior ou igual a 35% e é visível a resolução dos infiltrados radiológicos, o doente deverá iniciar redução progressiva da corticoterapia 2,5-5 mg a cada duas semanas, até suspensão.

Após este tratamento, os valores de IgE total deverão ser monitorizados a cada 6-8 semanas para avaliar se o doente mantém critérios de remissão⁽²⁾. Se houver critérios a favor de recidiva, deverá ser retomada a corticoterapia. É igualmente importante monitorizar os efeitos adversos da corticoterapia sistémica, nomeadamente osteoporose, insulinoresistência, aumento ponderal, epigastralgia, entre outros.

Os doentes com ABPA em estágio IV, de acordo com a classificação convencional, frequentemente necessitam de manter corticoterapia por longos períodos para atingir o controlo e raramente conseguem suspender o tra-

tamento. No estágio V, dada a presença de doença pulmonar fibrótica, é necessário associar outras terapêuticas para o tratamento de *cor pulmonale* e da hipoxemia concomitantes.

A terapêutica antifúngica é utilizada na doença refratária à corticoterapia, na recidiva com a redução da corticoterapia, em doentes corticodependentes ou que apresentam complicações inerentes à corticoterapia crónica⁽⁵¹⁾. O seu efeito terapêutico ainda se encontra em investigação, contudo sabe-se que, ao reduzirem a carga fúngica, reduzem também o estímulo antigénico, permitindo diminuir dessa forma a resposta inflamatória.

Ao contrário das moléculas mais antigas (anfotericina B, miconazol e cetoconazol), a terapêutica com itraconazol evidenciou melhoria clínica, permitindo utilizar doses mais baixas de corticoterapia sem agravamento da ABPA⁽⁵²⁾. Assim, nas exacerbações de ABPA e nos casos corticodependentes, poderá utilizar-se itraconazol 200 mg duas vezes por dia, durante 4 a 6 meses, com redução progressiva em 4 a 6 meses. Nalguns casos de doença aguda também se associa o itraconazol durante 4 meses, observando-se, porém, frequentemente recidiva ao suspender o fármaco⁽²⁾.

A terapêutica com itraconazol não é isenta de riscos, pelo que devem ser monitorizados os níveis plasmáticos do fármaco para avaliar a biodisponibilidade, bem como sinais de hepatotoxicidade⁽⁵³⁾. Além disso, o itraconazol inibe o citocromo P450, aumentando as concentrações plasmáticas dos corticoides, o que, por um lado, pode justificar a melhoria clínica sob doses mais baixas de corticoterapia, contudo colocando o doente em maior risco de efeitos adversos, nomeadamente pela supressão da glândula suprarrenal. A inibição do citocromo P450 pode contribuir para a existência de efeitos adversos sistémicos mesmo com a corticoterapia inalada. A evidência clínica demonstra que o metabolismo da beclometasona se encontra menos afetado, comparativamente ao da budesonida e da fluticasona⁽⁵⁴⁾.

Os novos azoles, voriconazol e posaconazol, têm demonstrado eficácia terapêutica na ABPA⁽⁵⁵⁾. O vori-

conazol apresenta melhor biodisponibilidade oral e é mais bem tolerado (menos efeitos adversos gastrointestinais), todavia a fototoxicidade é mais frequente e está descrita uma associação com o aparecimento de cancro cutâneo na terapêutica a longo prazo⁽⁵⁶⁾. Por outro lado, o posaconazol apresenta um perfil de resistência semelhante ao itraconazol, porém com maior absorção e melhor tolerância. Um estudo retrospectivo em 32 doentes com fibrose cística e ABPA demonstrou que o posaconazol é mais eficaz do que o itraconazol e o voriconazol na redução da IgE específica para *Af*⁽⁵⁷⁾. A anfotericina B nebulizada, utilizada no tratamento da aspergilose invasiva, foi proposta como opção terapêutica na ABPA. Contudo, o agravamento do broncoespasmo e da tosse são efeitos adversos frequentes e que tornam o fármaco mal tolerado⁽⁵⁸⁾.

É importante referir que há registo de estirpes de *Af* resistentes aos antifúngicos descritos. Atualmente, a utilização de antifúngicos é ainda cautelosa e deve ser ponderado o risco-benefício antes de a iniciar. O ensaio clínico MIPA avaliou a eficácia do itraconazol em monoterapia *versus* prednisolona e revelou que a prednisolona foi mais eficaz na indução de resposta do que o itraconazol na fase aguda de ABPA, embora tenha apresentado mais efeitos adversos⁽⁵⁹⁾.

Os *agentes biológicos*, com demonstrada eficácia terapêutica na asma grave, têm sido utilizados em doentes asmáticos com ABPA, com resultados promissores. A maioria da evidência descrita é relativa a séries de casos.

O omalizumab, um anticorpo monoclonal anti-IgE, apresentou resultados favoráveis em doentes asmáticos com ABPA, com redução das exacerbações, da necessidade de hospitalizações e da dose diária de corticoide. Estes resultados foram semelhantes em doentes com fibrose cística⁽⁶⁰⁾. Por outro lado, Tolebeyan A. *et al.* reviram oito casos clínicos sem melhoria com a utilização de omalizumab e nos quais foi utilizado mepolizumab, um anticorpo monoclonal anti IL-5, com boa resposta clínica, analítica e imagiológica⁽⁶¹⁾. De salientar que quatro destes doentes eram corticodependentes e um deles apresen-

tava necessidade de oxigenoterapia de longa duração.

Por outro lado, Bernal-Rubio L. *et al.* também descrevem um caso clínico de um doente com ABPA sem resposta terapêutica ao omalizumab e que apresentou melhoria após tratamento com benralizumab, um anticorpo monoclonal antirreceptor da IL-5⁽⁶²⁾. Adicionalmente, este fármaco também evidenciou eficácia no tratamento da impactação mucoide em dois doentes medicados inicialmente com mepolizumab que apresentaram inicialmente melhoria clínica e analítica, mas não imagiológica⁽⁶³⁾.

Por fim, o agente biológico mais recentemente aprovado para o tratamento da asma grave e da dermatite atópica, através do bloqueio do IL-4R α , o dupilumab, também apresentou resultados positivos no tratamento de doentes asmáticos com ABPA. Uma doente com 47 anos, com diagnóstico de asma grave há 20 anos e ABPA há 3 anos, foi medicada com benralizumab durante 3 meses sem melhoria clínica, tendo sido substituído por omalizumab, também sem melhoria após 5 meses de terapêutica; foi introduzido dupilumab com evidência de resolução dos sintomas, descontinuação de corticoide oral e normalização da função pulmonar⁽⁶⁴⁾.

É importante referir que os doentes descritos apresentavam na sua maioria asma grave. Atualmente, em Portugal, estes agentes biológicos encontram-se aprovados para o tratamento da asma grave de tipo 2. A realização de ensaios clínicos utilizando estes fármacos no tratamento da ABPA *versus* a terapêutica *gold standard* atualmente disponível poderá permitir expandir o arsenal terapêutico da ABPA.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID

Daniela Brandão Abreu  0000-0001-7369-3723

Diana Silva  0000-0002-0656-7206

José Plácido  0000-0001-8218-6280

Autores correspondentes:

Daniela Brandão Abreu
Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar
Universitário São João
Alameda Prof Hernâni Monteiro
4200-319 Porto
E-mail: danielabrandaobreu@gmail.com

Diana Silva
E-mail: disolha@gmail.com

José Plácido
E-mail: jose.placido@chsj.min-saude.pt

REFERÊNCIAS

1. Shah A, Panjabi C. Allergic aspergillosis of the respiratory tract. *European Respiratory Review* 2014;23(131):8-29. DOI: 10.1183/09059180.00007413.
2. Shah A, Panjabi C. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A perplexing clinical entity. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8(4):282-97. doi: 10.4168/aaair.2016.8.4.282.
3. Russo A, Tiseo G, Falcone M, Menichetti F. Pulmonary Aspergillosis: An Evolving Challenge for Diagnosis and Treatment. *Infectious Diseases and Therapy*. 2020;9(3):511-24. DOI: 10.1007/s40121-020-00315-4.
4. Gago S, Denning DW, Bowyer P. Pathophysiological aspects of *Aspergillus* colonization in disease. *Med Mycol* 2019;57(Suppl 2):S219-s27. DOI: 10.1093/mmy/myy076.
5. Heinekamp T, Schmidt H, Lapp K, Pähz V, Shopova I, Köster-Eiserfunke N, et al. Interference of *Aspergillus fumigatus* with the immune response. *Semin Immunopathol* 2015;37(2):141-52. DOI: 10.1007/s00281-014-0465-1.
6. Dewi IMW, van de Veerdonk FL, Gresnigt MS. The multifaceted role of T-helper responses in host defense against *aspergillus fumigatus*. *J Fungi (Basileia)*, 2017;3(4):55. DOI: 10.3390/jof3040055
7. van de Veerdonk FL, Gresnigt MS, Romani L, Netea MG, Latgé JP. *Aspergillus fumigatus* morphology and dynamic host interactions. *Nat Rev Microbiol* 2017;15(11):661-74. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.90.
8. Becker KL, Gresnigt MS, Smeekens SP, Jacobs CW, Magis-Escurra C, Jaeger M, et al. Pattern recognition pathways leading to a Th2 cytokine bias in allergic bronchopulmonary aspergillosis patients. *Clin Exp Allergy* 2015;45(2):423-37. DOI: 10.1111/cea.12354.
9. Knutsen AP, Mueller KR, Hutcheson PS, Slavin RG. T- and B-cell dysregulation of IgE synthesis in cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;55(1):129-38. DOI: 10.1016/0090-1229(90)90074-z.
10. Hershey GK, Friedrich MF, Esswein LA, Thomas ML, Chatila TA. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor. *N Engl J Med* 1997;337(24):1720-5. DOI: 10.1056/nejm199712113372403.
11. Bacher P, Hohnstein T, Beerbaum E, Röcker M, Blango MG, Kaufmann S, et al. Human anti-fungal Th17 immunity and pathology rely on cross-reactivity against *candida albicans*. *Cell* 2019;176(6):1340-55.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.041.
12. Gilfillan AM, Tkaczyk C. Integrated signalling pathways for mast-cell activation. *Nat Rev Immunol* 2006;6(3):218-30. doi: 10.1038/nri1782.
13. Ueki S, Hebisawa A, Kitani M, Asano K, Neves JS. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis-A luminal hypereosinophilic disease with extracellular trap cell death. *Front Immunol* 2018;9:2346. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02346.
14. Borger P, Koëter GH, Timmerman JA, Vellenga E, Tomee JF, Kauffman HF. Proteases from *Aspergillus fumigatus* induce interleukin (IL)-6 and IL-8 production in airway epithelial cell lines by transcriptional mechanisms. *J Infect Dis* 1999;180(4):1267-74. DOI: 10.1086/315027.
15. de Almeida MB, Bussamra MH, Rodrigues JC. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in paediatric cystic fibrosis patients. *Paediatr Respir Rev* 2006;7(1):67-72. DOI: 10.1016/j.prrv.2005.09.003.
16. Madan T, Banerjee B, Bhatnagar PK, Shah A, Sarma PU. Identification of 45 kD antigen in immune complexes of patients of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mol Cel Biochem* 1997;166(1):111-6. DOI: 10.1023/A:1006827126958.
17. 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):4072-6.
18. Knutsen AP, Kariuki B, Santiago LA, Slavin RG, Wofford JD, Bellone C, et al. HLA-DR, IL-4RA, and IL-10: Genetic risk factors in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ped Asthma Allergy Immunol* 2008;21(4):185-90. DOI: 10.1089/pai.2008.0505.
19. Overton NLD, Denning DW, Bowyer P, Simpson A. Genetic susceptibility to allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma: a genetic association study. *Allergy, Asthma Clin Immunol* 2016;12(1):47. DOI: 10.1186/s13223-016-0152-y.
20. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(5):685-92. doi: 10.1067/mai.2002.130179.
21. Greenberger PA. When to suspect and work up allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111(1):1-4. DOI: 10.1016/j.ana.2013.04.014.
22. Katzenstein AL, Sale SR, Greenberger PA. Allergic *Aspergillus* sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72(1):89-93. DOI: 10.1016/0091-6749(83)90057-x.
23. 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):405-14. DOI: 10.7326/0003-4819-86-4-405.

24. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013;43(8):850-73. DOI: 10.1111/cea.12141.
25. Asano K, Hebisawa A, Ishiguro T, Takayanagi N, Nakamura Y, Suzuki J, et al. New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. *J Allergy Clin Immunol* 2020. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.08.029.
26. Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, Colin AA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. Scientific Advisory Group, Investigators, and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. *Chest* 1999;116(3):639-46. DOI: 10.1378/chest.116.3.639.
27. Baxter CG, Dunn G, Jones AM, Webb K, Gore R, Richardson MD, et al. Novel immunologic classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(3):560-6.e10. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.04.007.
28. Cramer R. Recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens: from the nucleotide sequences to clinical applications. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;115(2):99-114. DOI: 10.1159/000023889.
29. Hamada Y, Fukutomi Y, Nakatani E, Saito A, Watai K, Kamide Y, et al. Optimal *Aspergillus fumigatus* and Asp f I serum IgG cut-offs for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergol Int* 2020. DOI: 10.1016/j.alit.2020.07.006.
30. Kurup VP, Banerjee B, Hemmann S, Greenberger PA, Blaser K, Cramer R. Selected recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens bind specifically to IgE in ABPA. *Clin Exp Allergy* 2000;30(7):988-93. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00837.x.
31. Cramer R, Hemmann S, Ismail C, Menz G, Blaser K. Disease-specific recombinant allergens for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Int Immunol* 1998;10(8):1211-6. DOI: 10.1093/intimm/10.8.1211.
32. Hemmann S, Ismail C, Blaser K, Menz G, Cramer R. Skin-test reactivity and isotype-specific immune responses to recombinant Asp f 3, a major allergen of *Aspergillus fumigatus*. *Clin Exp Allergy* 1998;28(7):860-7. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1998.00329.x.
33. Katelari A, Tzanoudaki M, Noni M, Kanariou M, Theodoridou M, Kanavakis E, et al. The role of basophil activation test in allergic bronchopulmonary aspergillosis and *Aspergillus fumigatus* sensitization in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2016;15(5):587-96. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.02.004.
34. Prasad KT, Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, Singh P, Sachdeva MUS, et al. The utility of the basophil activation test in differentiating asthmatic subjects with and without allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2020;63(6):588-95. DOI: 10.1111/myc.13081.
35. Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. *Ann Intern Med* 1982;96(3):286-91. DOI: 10.7326/0003-4819-96-3-286.
36. 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0015346.
37. Shah A, Maurya V, Panjabi C, Khanna P. Allergic bronchopulmonary aspergillosis without clinical asthma caused by *Aspergillus niger*. *Allergy* 2004;59(2):236-7. DOI: 10.1046/j.1398-9995.2003.00372.x.
38. Denning DW, Cadranell J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016;47(1):45. DOI: 10.1183/13993003.00583-2015.
39. Chowdhary A, Agarwal K, Kathuria S, Gaur SN, Randhawa HS, Meis JF. Allergic bronchopulmonary mycosis due to fungi other than *Aspergillus*: a global overview. *Crit Rev Microbiol* 2014;40(1):30-48. DOI: 10.3109/1040841x.2012.754401.
40. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, Meersseman W, Brusselsaers N, et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(1):56-64. DOI: 10.1164/rccm.201111-1978OC.
41. Ghosh S, Hoselton SA, Schuh JM. Allergic inflammation in aspergillus fumigatus-induced fungal asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15(10):59. DOI: 10.1007/s11882-015-0561-x.
42. Luo W, Hu H, Wu Z, Wei N, Huang H, Zheng P, et al. Molecular allergen sensitization of *Aspergillus fumigatus* between allergic bronchopulmonary aspergillosis and *A. fumigatus*-sensitized asthma in Guangzhou, Southern China. *J Clin Lab Anal* 2020;34(10):e23448. DOI: 10.1002/jcla.23448.
43. Maurya V, Gugnani HC, Sarma PU, Madan T, Shah A. Sensitization to *Aspergillus* antigens and occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma. *Chest* 2005;127(4):1252-9. DOI: 10.1378/chest.127.4.1252.
44. Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J* 2006;27(3):615-26. DOI: 10.1183/09031936.06.00074705.
45. Tanimoto H, Fukutomi Y, Yasueda H, Takeuchi Y, Saito A, Watai K, et al. Molecular-based allergy diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in *Aspergillus fumigatus*-sensitized Japanese patients. *Clin Exp Allergy* 2015;45(12):1790-800. DOI: 10.1111/cea.12590.
46. Sano H. Hypersensitivity pneumonitis. *Arerugi* 2020;69(5):304-9. DOI: 10.15036/arerugi.69.304.
47. Sennekamp J, Müller-Wening D, Amthor M, Baur X, Bergmann KC, Costabel U, et al. Guidelines for diagnosing extrinsic allergic alveolitis (hypersensitivity pneumonitis) (German Extrinsic Allergic Alveolitis Study Group). *Pneumologie* 2007;61(1):52-6. DOI: 10.1055/s-2006-944326.
48. Agarwal R, Khan A, Aggarwal AN, Saikia B, Gupta D, Chakrabarti A. Role of inhaled corticosteroids in the management of serological allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). *Intern Med* 2011;50(8):855-60. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4665.

49. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27 Suppl 23:1-250. DOI: 10.1111/pai.12563.
50. Lattanzi C, Messina G, Fainardi V, Tripodi MC, Pisi G, Esposito S. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis: An update on the newest diagnostic tools and therapeutic approaches. *Pathogens* 2020;9(9). DOI: 10.3390/pathogens9090716.
51. Moss RB. Treatment options in severe fungal asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur Respir J* 2014;43(5):1487-500. DOI: 10.1183/09031936.00139513.
52. Moreira AS, Silva D, Ferreira AR, Delgado L. Antifungal treatment in allergic bronchopulmonary aspergillosis with and without cystic fibrosis: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2014;44(10):1210-27. DOI: 10.1111/cea.12333.
53. Pasqualotto AC, Powell G, Niven R, Denning DW. The effects of antifungal therapy on severe asthma with fungal sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Respirology* 2009;14(8):1121-7. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2009.01640.x.
54. Bolland MJ, Bagg W, Thomas MG, Lucas JA, Ticehurst R, Black PN. Cushing's syndrome due to interaction between inhaled corticosteroids and itraconazole. *Ann Pharmacother* 2004;38(1):46-9. DOI: 10.1345/aph.1D222.
55. Katsube O, Kono Y, Tsuzuki R, Yamawaki S, Soeda S, To M, et al. An exacerbation of severe asthma with fungal sensitization successfully treated with voriconazole via a reduction of the fungal burden. *Allergol Int* 2019;68(4):549-51. DOI: 10.1016/j.alit.2019.05.007.
56. Clancy CJ, Nguyen MH. Long-term voriconazole and skin cancer: Is there cause for concern? *Curr Infect Dis Rep* 2011;13(6):536. DOI: 10.1007/s11908-011-0220-x.
57. Periselneris J, Nwankwo L, Schelenz S, Shah A, Armstrong-James D. Posaconazole for the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2019;74(6):1701-3. DOI: 10.1093/jac/dkz075.
58. Otu AA, Langridge P, Denning DW. An evaluation of nebulised amphotericin B deoxycholate (Fungizone®) for treatment of pulmonary aspergillosis in the UK National Aspergillosis Centre. *Mycoses* 2019;62(11):1049-55. DOI: 10.1111/myc.12996.
59. Agarwal R, Dhooria S, Singh Sehgal I, Aggarwal AN, Garg M, Saikia B, et al. A randomized trial of itraconazole vs prednisolone in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Chest* 2018;153(3):656-64. DOI: 10.1016/j.chest.2018.01.005.
60. Olivieri B, Tinazzi E, Caminati M, Lunardi C. Biologics for the treatment of allergic conditions: Eosinophil disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2020;40(4):649-65. DOI: 10.1016/j.iac.2020.07.001.
61. Tolebeyan A, Mohammadi O, Vaezi Z, Amini A. Mepolizumab as possible treatment for allergic bronchopulmonary aspergillosis: A review of eight cases. *Cureus* 2020;12(8):e9684. DOI: 10.7759/cureus.9684.
62. Bernal-Rubio L, de-la-Hoz Caballer B, Almonacid-Sánchez C, González-de-Olano D. Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with benralizumab in a patient who did not respond to omalizumab. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2020;30(5):378-9. DOI: 10.18176/jiaci.0564.
63. Tomomatsu K, Sugino Y, Okada N, Tanaka J, Oguma T, Asano K. Rapid clearance of mepolizumab-resistant bronchial mucus plugs in allergic bronchopulmonary aspergillosis with benralizumab treatment. *Allergol Int* 2020;69(4):636-8. DOI: 10.1016/j.alit.2020.03.003.
64. Mümmler C, Kemmerich B, Behr J, Kneidinger N, Milger K. Differential response to biologics in a patient with severe asthma and ABPA: a role for dupilumab? *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020;16(1):55. DOI: 10.1186/s13223-020-00454-w.