

Aspergillosi broncopolmonare allergica: non solo asma e fibrosi cistica

Allergic bronchopulmonary aspergillosis: not only asthma and cystic fibrosis

Mariacarola Pensabene^{*}, Marco Burgio¹, Adele Figuccia², Alessandra Boni³, Nicola Ullmann^{3&}

¹ UOC Pediatria a indirizzo Pneumologico e Allergologico, CRR Fibrosi Cistica Ospedale pediatrico G. Di Cristina, Palermo

² Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute Materno Infantile "G. D'Alessandro", Università degli studi di Palermo

³ UOC Pneumologia e Fibrosi cistica Ospedale pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

^{*}primo autore; [&]autore senior

Corrispondenza: Mariacarola Pensabene, Nicola Ullmann **e-mail:** mariacarola.pensabene@arnascivico.it; nicola.ullmann@opbg.net

Riassunto: L'aspergillosi broncopolmonare allergica è una malattia infiammatoria polmonare dovuta ad una reazione di ipersensibilità verso *Aspergillus fumigatus*. È descritta in fibrosi cistica (FC) e asma ma sono stati riportati casi anche in pazienti con discinesia ciliare primitiva, bronchiectasie non FC, disfunzioni immunitarie. L'alterata clearance mucociliare è un fattore predisponente. Riconoscere tempestivamente la malattia permette l'avvio del trattamento e la prevenzione del danno polmonare.

Parole chiave: aspergillosi allergica broncopolmonare, fibrosi cistica, discinesia ciliare primitiva.

Summary: *Allergic bronchopulmonary aspergillosis is an inflammatory lung disease caused by Aspergillus Fumigatus induced hypersensitivity. It is described in cystic fibrosis (CF) and asthma but also in primary ciliary dyskinesia, non-CF bronchiectasis, immune dysfunction. Impaired mucociliary clearance is a predisposing factor. Early recognition allows starting therapy and prevention of lung damage.*

Keywords: *Allergic bronchopulmonary aspergillosis, cystic fibrosis, asthma, primary ciliary dyskinesia.*

INTRODUZIONE

L'aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA) è una malattia polmonare causata da una reazione di ipersensibilità mediata dalle immunoglobuline E (IgE) verso *Aspergillus fumigatus* con infiammazione delle vie aeree, broncospasmo e bronchiectasie (1). È comunemente descritta in soggetti con asma e fibrosi cistica (FC), ma sono riportati casi in pazienti con discinesia ciliare primitiva (DCP), broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), trapianto polmonare e altre condizioni favorevoli (2-5). L'*Aspergillus fumigatus* è un fungo sporigeno ubiquitario. Sebbene l'inalazione di spore sia comune, tale micete è in grado di causare patologia in pazienti predisposti (6). La patogenesi rimane poco chiara. Due aspetti sono importanti nel suo sviluppo: la persistenza delle spore nelle vie aeree per l'alterata clearance mucociliare e la risposta immunologica T-helper 2 (Th2) con rilascio di interleuchine (IL-4, IL-5, IL-13, CCL17, IL-9) generanti un'intensa risposta infiammatoria IgE mediata, degranolazione mastocitaria, richiamo di neutrofilo ed eosinofili (7). Si presuppone vi sia una predisposizione genetica dovuta all'aplotipo HLA-DR2/DR5 (7). Le manifestazioni cliniche dipendono dall'ospite e sono spesso aspecifiche sovrapponendosi alla sintomatologia del quadro sottostante: tosse e wheezing, spossatezza, talvolta febbre, dolore toracico, emottisi, sudorazione notturna e calo ponderale (7). Tipico lo sviluppo di bronchiectasie prossimali, con conseguente ristagno di muco, tosse cronica, infezioni polmonari ricorrenti e occasionalmente, emottisi, più frequente nei pazienti con FC), quadro spesso complicato da pneumotorace e atelettasia (8). L'espettorazione di muco bruno è caratteristica (50% dei casi) e l'esame microbiologico è positivo in circa il 40-60% (9). Rara l'evoluzione verso una forma cronica (*Chronic Pulmonary Aspergillosis*, CPA) o invasiva (*Invasive pulmonary aspergillosis*, IPA) eccetto nei casi di immunodepressione severa (10).

DIAGNOSI

Attualmente non esistono criteri specifici per la diagnosi in età pediatrica che si basa su dati clinici, laboratoristici e radiologici. I criteri di Rosemberg Patterson sono stati il parametro di riferimento più utilizzato (11). Tuttavia il gruppo di lavoro *International Society for Human and Animal Mycology* (ISHAM-ABPA) ha proposto nuovi criteri pubblicati nel 2013, revisionati nel 2020 (12) (Tabella 1). Nei pazienti con FC ci si basa sui criteri proposti dalla *Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference* (13).

Tab. 1: Criteri diagnostici di ABPA.*Diagnostic criteria for ABPA.*

Criteri di Rosenberg-Patterson (1977)	Criteri di ISHAM (2013)	Criteri di ISHAM modificati (2020)
Diagnosi molto probabile se le prime 6 condizioni soddisfatte Diagnosi certa se presenti 7 condizioni	Diagnosi se presenti i seguenti criteri	Diagnosi se presenti i seguenti criteri
Criteri Primari	Criteri Primari	Criteri Primari
<ol style="list-style-type: none"> 1. Asma 2. Eosinofilia >1.0 x 10⁹/L 3. Cutipositività <i>Aspergillus</i> 4. IgE specifiche per <i>Aspergillus</i> 5. IgE totali >1000 ng/mL 6. Infiltrati transitori o permanenti all'RX torace 7. Bronchiectasie centrali 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Condizioni predisponenti: Asma, FC 2. Primo criterio obbligatorio: skin test positivo ad <i>Aspergillus</i> o elevati livelli di IgE 3. Secondo Criterio Obbligatorio: IgE >1000 IU/ml 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Asma 2. IgE per AF >0.35 KUA/L 3. IgE totali nel siero >500 IU/ml
Criteri secondari	Almeno 2 dei seguenti criteri	Almeno 2 dei seguenti criteri
<ol style="list-style-type: none"> 1. Presenza nell'espettorato (in coltura o microscopio) 2. Storia di "brown Plugs" nell'espettorato 3. Reazione cutanea ritardata all'antigene dell'<i>Aspergillus</i> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Immagini radiologiche tipiche di ABPA 2. IgG per AF nel siero 3. Aumento degli eosinofili (>500 μL) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. IgG nel siero per AF >27 mgA/L 2. Bronchiectasie (TC torace) 3. Aumento degli eosinofili (>500/μL) 4. Occlusioni da muco alla TC del torace

Il dosaggio delle IgE specifiche per *Aspergillus fumigatus* è diagnostico ma non utile nel monitoraggio della malattia a differenza del dosaggio delle IgE totali: una riduzione di queste ultime si associa a remissione, mentre un aumento, accompagnato da sintomi e segni radiologici, è indice di riacutizzazione (7). L'eosinofilia periferica (cut-off >500 cells/ul) è un importante criterio diagnostico. La valutazione delle IgE contro antigeni ricombinati (rAsp f1, f2, f3, f4 e f5) potrebbe permettere una migliore definizione diagnostica, mentre il test attivante i basofili (BAT) sembra avere un ruolo diagnostico nei pazienti con FC (7). La tomografia computerizzata del torace ad alta risoluzione (HRCT) è importante nella diagnosi, sebbene la sovrapposizione con le anomalie radiologiche della patologia sottostante sia comune. Le anomalie possono essere transitorie, come l'ispessimento delle pareti bronchiali e permanenti quali bronchiectasie prossimali, lesioni cavitarie, enfisema locale e fibrosi. Le lesioni, focali o bilaterali, tendono a manifestarsi più frequentemente nei lobi superiori (1). Altri reperti descritti sono noduli centrolobulari, opacità "ad albero", "ad anello" e "a filo di perle". Il reperto radiologico patognomonico è la "hight attenuation mucus" (HAM), condizione in cui la secrezione mucosa bronchiale appare più densa del muscolo scheletrico paraspinale, riscontrata anche attraverso immagini di risonanza magnetica (7,14). Le prove di funzionalità respiratoria sono fondamentali per valutare la gravità del quadro e la risposta terapeutica: solitamente si rileva una sindrome ostruttiva più o meno severa sensibile alla broncodilatazione nelle fasi iniziali di malattia. (7)

TERAPIA

Il trattamento dell'ABPA in età pediatrica attualmente non è standardizzato e si rifà alle indicazioni per i pazienti adulti (15). Gli obiettivi sono la riduzione dell'infiammazione, il controllo dell'asma, la prevenzione delle riacutizzazioni e dei danni strutturali broncopulmonari. Si avvale di due categorie di farmaci: steroidi e antifungini. I primi, usati per gli effetti antinfiammatori e immunosoppressivi, in quanto riducono l'espressione della fosfolipasi A₂, delle integrine e molecole di adesione, delle citochine pro-infiammatorie e di altri mediatori dell'infiammazione. I secondi, riducono la concentrazione del fungo nelle vie aeree. La prima linea di trattamento prevede la somministrazione di prednisolone per via orale. La terapia steroidea endovena in boli (metilprednisolone 15 mg/kg in 3 giorni consecutivi ogni 4 settimane) è stata usata in bambini come terapia di seconda linea (14). La terapia con azoli pre-

vede l'uso di itraconazolo o in alternativa voriconazolo. Altri farmaci utilizzati sono: l'amfotericina-B inalatoria come terapia di mantenimento, steroide inalatorio utile nel controllo dei sintomi (7) e omalizumab (anti-IgE), in caso di fallimento terapeutico. In pazienti adulti studi hanno dimostrato l'utilità del mepolizumab (anti-IL-5) e del benralizumab (anti-IL-5 R alfa) (7).

FC E ABPA

La prevalenza dell'ABPA nei pazienti con FC è di circa l'8,9% (16). A causa della disfunzione del gene *CFTR* vi è una clearance mucociliare anomala delle secrezioni che porta all'accumulo e alla persistenza di spore fungine all'interno delle vie aeree. La germinazione delle spore porta alla formazione di ife fungine e al rilascio di antigeni, proteasi, fosfolipasi e altri fattori di virulenza che danneggiano le cellule epiteliali delle vie aeree e consentono a fattori antigenici di accedere ai compartimenti interstiziali e vascolari. Le cellule presentanti l'antigene, che possiedono l'antigene leucocitario umano (HLA)-DR5 o HLA-DR2, elaborano questi antigeni e presentano peptidi in associazione con il complesso maggiore di istocompatibilità di classe II a cellule T CD4+ situate all'interno del tessuto linfoide broncoalveolare, con rilascio di citochine infiammatorie che favoriscono una risposta CD4+ Th2. Si ritiene che una risposta CD4+ Th2 predominante nei pazienti con ABPA sia correlata a fattori geneticamente determinati e spieghi perché non tutti i pazienti FC non sviluppino ABPA, nonostante la disfunzione del *CFTR*. Secondo la *CF Foundation Conference* i criteri diagnostici minimi per l'ABPA richiedono evidenza di deterioramento clinico acuto o subacuto non attribuibile ad altra eziologia, livello sierico totale di IgE >1200 ng/mL in assenza di terapia steroidea, immediata reattività cutanea agli antigeni di *Aspergillus fumigatus* o dimostrazione di anticorpi IgE specifici per *Aspergillus fumigatus* e uno dei seguenti: precipitine sieriche per *Aspergillus fumigatus*, dimostrazione di anticorpi IgG specifici *in vitro*, anomalie nuove o recenti all'imaging radiologico polmonare, non responsive alla terapia antibiotica (13). Nei pazienti con elevato sospetto di ABPA, ma nei quali il livello sierico totale di IgE è compreso tra 200 e 500 ng/mL, il livello sierico totale di IgE deve essere ripetuto dopo 1-3 mesi. La *CF Foundation Conference* raccomanda i corticosteroidi sistemici come terapia di prima linea (13). Il prednisolone alla dose di 0,5-2,0 mg/kg/die (o uno steroide equivalente) per circa 1-2 settimane seguito dalla somministrazione a giorni alterni e progressivo decalage in base alla risposta clinica del paziente. In generale, i corticosteroidi dovrebbero essere ridotti gradualmente in un periodo di 2-3 mesi. In caso di riacutizzazione è utile l'aggiunta di itraconazolo in associazione. In età pediatrica la dose raccomandata è 5 mg/kg/die (massimo 400 mg) per 3-6 mesi (13). L'anticorpo monoclonale anti-IgE omalizumab, rappresenta un'importante opzione terapeutica nella gestione dell'ABPA in FC. Diversi studi ne hanno riportato l'efficacia nel ridurre la necessità di steroidi e le riacutizzazioni, valutando la riduzione dei livelli sierici totali di IgE e miglioramento dei sintomi. Tuttavia, una recente Cochrane ha concluso che il suo utilizzo nei pazienti con CF con ABPA non può essere raccomandato in modo inequivocabile, data l'assenza di dati convalidati da studi randomizzati controllati (17).

ABPA ED ASMA

L'ABPA nei soggetti asmatici rimane attualmente poco riconosciuta e almeno il 30% dei casi è sottodiagnosticato con un ritardo diagnostico medio di 10 anni nei pazienti in età adulta. (14) (18). La sensibilizzazione verso *Aspergillus* (AS) viene definita dalla cutipositività o dall'aumento delle IgE specifiche per *Aspergillus fumigatus* (14). La prevalenza nella popolazione di AS e ABPA nei pazienti con asma è poco chiara. Secondo la *National Health and Nutrition Examination Survey*, la prevalenza di AS è del 6,4%, mentre per l'ABPA va da 1 a 3,5% con circa 4000000 di pazienti affetti in tutto il mondo (14). Anche se solo una piccola parte dei pazienti con AS sviluppa ABPA, l'AS è di solito considerata la fase iniziale della malattia: i pazienti asmatici con AS senza ABPA hanno comunque una funzionalità respiratoria ridotta rispetto ai pazienti non sensibilizzati (7). Sono stati identificati dei fattori genetici che predispongono i soggetti asmatici a sviluppare ABPA: difetti dell'immunità innata (polimorfismi del gene della proteina A del surfattante e del *Toll like receptors 9*), adattativa (polimorfismi del recettore dell'IL-4, dell'IL-14, IL-15, IL-10, TNF alfa e TGF beta) (14). I criteri diagnostici si rifanno all'ISHAM-ABPA: in un paziente asmatico con forte sospetto clinico si ricercano dapprima le IgE specifiche per *Aspergillus fumigatus*. Se il valore è >0,35 kUA/l, si misurano i livelli sierici di IgE totali: se superiori a 500 UI/ml, si valuta l'eosinofilia periferica, le IgG specifiche per *Aspergillus fumigatus* e si eseguono esami radiologici (7) (Figura 1). L'asma grave con sensibilizzazione fungina (*Severe Asthma with Fungal Sensitization*, SAFS) è un'entità caratterizzata da asma severo, evidenza di sensibilizzazio-

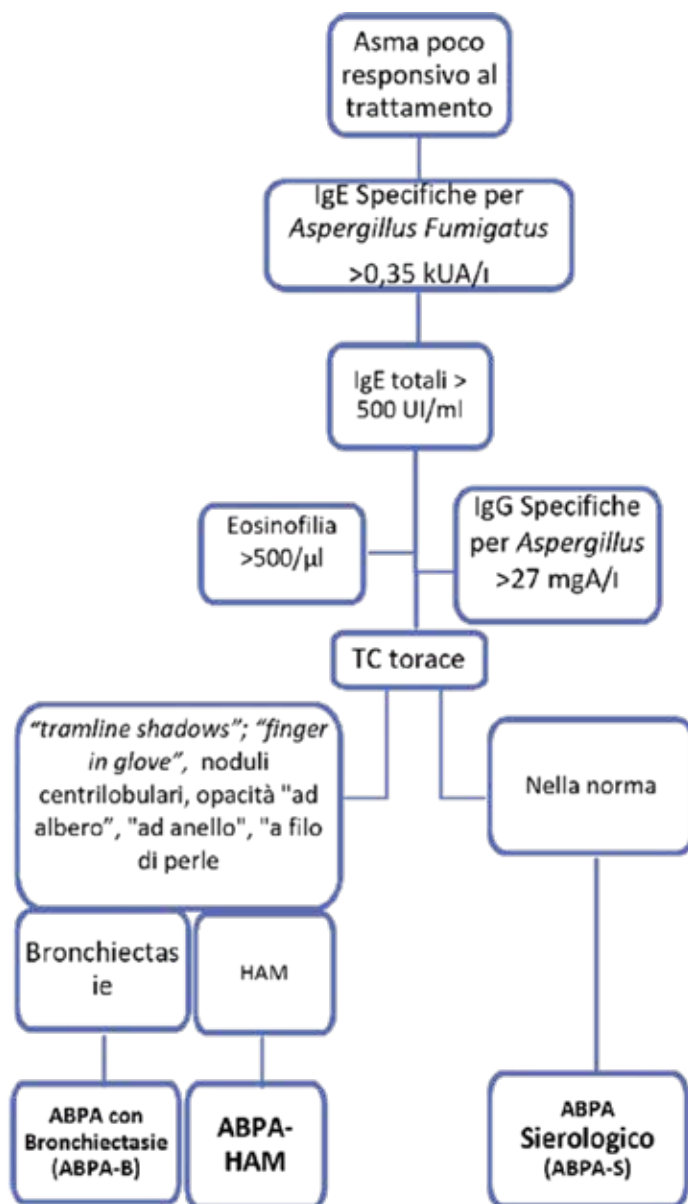


Fig. 1: Flow chart diagnostica per ABPA.
Diagnostic flow chart for ABPA.

gold standard, ma la diagnosi viene posta in seguito ad un forte sospetto clinico, dimostrazione del difetto ciliare con l'analisi della motilità ciliare e l'identificazione del difetto ultrastrutturale delle ciglia e indagini genetiche. Le linee guida europee suggeriscono test di screening per individuare questi pazienti: il PICADAR (*PrImary CiliARy Dyskinesia Rule*) score e la misurazione dell'ossido nitrico nasale (nNO) (19). L'alterazione della clearance mucociliare compromette il drenaggio delle secrezioni mucose delle vie aeree con infezioni ricorrenti e sviluppo di bronchiectasie. Il conseguente ristagno di muco può causare la persistenza delle spore di *Aspergillus fumigatus* nelle vie aeree e lo sviluppo di ABPA come descritto in FC. Inoltre, la progressione delle bronchiectasie preesistenti può essere aggravata dall'ABPA (5). È probabile che, a causa della rarità dell'ABPA e della mancanza di screening di quest'ultima nei pazienti con DCP, questa associazione sia ad oggi poco riconosciuta. Sebbene sia una condizione più frequente in età adulta, recentemente Allaer et al. hanno descritto due casi di pazienti in età pediatrica affetti da DCP e ABPA (2): entrambi i bambini presentavano una colonizzazione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*, fattore di rischio noto nei pazienti FC per lo sviluppo di ABPA (20). L'aspergillosi è stata riscontrata anche in pazienti con BPCO (3), bronchiectasie non-FC, sindrome da iper IgE, sindrome di Macleod e malattia granulomatosa cronica (15).

ne ad *Aspergillus fumigatus* o altri funghi in assenza di evidenza clinica e radiografica di ABPA con una concentrazione sierica totale di IgE <1.000 IU/ml (14). La prevalenza di SAFS correlata ad *Aspergillus fumigatus* non è nota. La terapia di prima linea è lo steroide ad un dosaggio di 0,5 mg/kg/ die per le prime 2 settimane seguite da un progressivo decalage per un totale di 12-16 settimane di terapia. In alternativa ci si rifà alle indicazioni usate nei pazienti FC.

DISCINESIA CILIARE PRIMITIVA ED ALTRE CONDIZIONI ASSOCIATE AD ABPA

La DCP rappresenta una patologia rara (incidenza 1/16.000), eterogenea, geneticamente determinata a prevalente trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata da un'anomalia strutturale e funzionale delle ciglia mobili degli epitelii ciliati. Ciò comporta un'alterazione del meccanismo di clearance muco ciliare con conseguenti frequenti infezioni delle basse e alte vie aeree fin dai primi mesi di vita. La Sindrome di Kartagener (SK) rappresenta una forma di DCP (50% casi) identificata dalla triade: sinusite, bronchiectasie e situs viscerum inversus. L'eterogeneità del quadro clinico riflette la numerosità dei geni coinvolti con molteplici mutazioni genetiche ad oggi non tutte note dal punto di vista patogenetico. Sia l'esistenza di diversi fenotipi che le indagini metodiche diagnostiche rendono ostico il riconoscimento e quindi la diagnosi, spesso tardiva, con conseguente compromissione precoce della funzionalità polmonare: in Europa l'età media di diagnosi è 5 anni, nei casi di SK circa 3 anni. Non esiste infatti un test

Caso clinico

Q.L. è un paziente affetto da DCP che ha ricevuto una diagnosi tardiva all'età di 27 anni presso il Centro di Pneumologia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Nato a termine, alla nascita ha presentato distress e cianosi con necessità di ossigenoterapia. In anamnesi infezioni respiratorie ricorrenti associate a broncospasmo e polipectomia nasale a 23 anni. Giunto alla nostra attenzione venivano eseguiti test del sudore e genetica di I livello per FC con esito negativo. Pertanto, si decideva di eseguire dosaggio nNO, risultato ridotto, e analisi genetica per DCP, con riscontro di mutazione del gene *CCDC40* in omozigosi. Posta diagnosi di DCP, si avviava follow-up presso il nostro centro. In considerazione di un episodio di emottisi veniva sottoposto a rivalutazione clinica e microbiologica con riscontro di *Pseudomonas aeruginosa* e *Aspergillus fumigatus* all'aspirato ipofaringeo. Si avviava terapia antibiotica endovenosa e successivamente terapia inalatoria con colimicina, decidendo di monitorare nel tempo la presenza del micete. Al controllo ambulatoriale successivo riscontro di II positività per *Aspergillus fumigatus*. Q.L. riferiva senso di costrizione toracica in presenza di esame obiettivo auscultatorio negativo: si eseguiva dosaggio IgE totali risultate elevate (296 kU/L, vn <100) e specifiche per *Aspergillus fumigatus* (2,82 kU/L) positive. Alla rivalutazione a 6 mesi riferiti episodi di broncoostruzione a riposo con riduzione del FEV₁ (40% vs 56%) e aumento delle IgE specifiche (4,62 kU/L); si decideva di eseguire TC torace con riscontro di diffuso interessamento delle piccole vie aeree con aspetto tipo *tree in bud* bilateralmente. In considerazione dei dati clinici, microbiologici, biochimici e strumentali si poneva diagnosi di ABPA e avviata terapia con corticosteroidi per 4 settimane e antimicotico orale per un totale di 6 mesi. Il paziente mostrava quindi un franco miglioramento clinico e di funzionalità respiratoria.

CONCLUSIONI

L'ABPA è ad oggi un'entità poco ricercata sebbene sia ormai noto in letteratura come si possa riscontrare in numerose patologie caratterizzate da un'alterata clearance mucociliare e da una disregolazione immunitaria, benché ad oggi sia prevalentemente associata alla FC ed asma. È bene quindi conoscerne l'associazione anche in patologie come la DCP, poiché il riconoscimento precoce e il trattamento tempestivo potrebbero essere utili nel prevenire la progressione del danno polmonare.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Agarwal R., *Allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Chest. 2009; 135: 805-826.
- (2) Allaer L., et al. *Primary ciliary dyskinesia and fungal infections: two cases of allergic bronchopulmonary aspergillosis in children*. Pediatr. Pulmonol. 2022; 57: 1809-1813.
- (3) Mir, E., et al. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a patient with chronic obstructive pulmonary disease*. Prim. Care Respir. J. 2012; 21: 111-4.
- (4) Cerceo, E., et al. *Central airways obstruction due to Aspergillus fumigatus after lung transplantation*. J. Heart Lung Transplant. 2009; 28: 515-9.
- (5) Sehgal I.S., et al. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis in an adult with Kartagener syndrome*. BMJ case reports vol. 2015 bcr2015211493.
- (6) Kousha, M., et al. *Pulmonary aspergillosis: a clinical review*. Eur. Respir. Rev. 2011; 20: 156-74.
- (7) Agarwal R., et al. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Indian J. Med. Res. 2020; 151: 529-549.
- (8) Latgé, J.P., et al. *Aspergillus fumigatus and Aspergillosis in 2019*. Clin. Microbiol. Rev. 2019; 33: e00140-18.
- (9) Tashiro T., et al. *Diagnostic significance of Aspergillus species isolated from respiratory samples in an adult pneumology ward*. Med. Mycol, 2011; 49: 581-7.
- (10) Darling B.A., et al. *Invasive Aspergillosis*. Pediatr. Rev. 2018; 39: 476-478.
- (11) Rosenberg M., et al. *Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Ann. Intern. Med. 1977; 86: 405-14.
- (12) Moss R.B., et al. *Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis: Return to lost horizons*. J. Allergy Clin. Immunol. 2021; 147: 1212-1214.
- (13) Stevens D.A., et al. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis – State of the art: Cystic fibrosis foundation consensus conference*. Clin. Infect. Dis. 2003; 37 Suppl 3: S22564.

- (14) Agarwal R., et al. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria.* Clin. Exp. Allergy. 2013; 43: 850-73.
- (15) Patterson T.F., et al. *Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis:2016 Up-date by the Infectious Diseases Society of America.* Clin. Infect. Dis. 2016; 63: e1-e60.
- (16) Jat K.R., et al. *Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fi-brosis.* Cochrane Database Syst Rev. 2021; 9: CD010288.
- (17) Schwerk N., et al. *Don't forget other causes of wheeze. ABPA in a boy with asthma. A case report and review of the literature.* Acta Paediatr. 2011; 100: 307-310.
- (18) Lucas J.S., et al. *European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia.* Eur. Respir. J. 2017; 49: 1601090.
- (19) Manti S., et al. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis in children.* Pediatr. Allergy Immunol; 2020; 31 Suppl 26: 20-22.