



Asma Brônquica

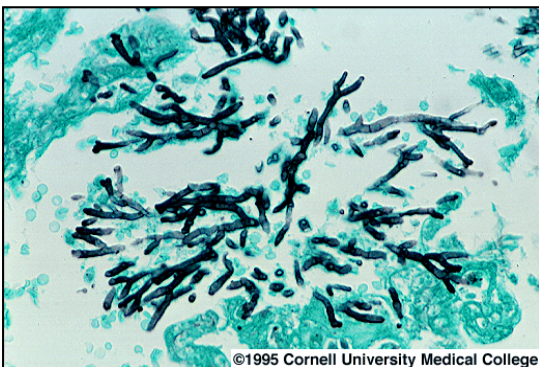
Aspergilose Broncopulmonar Alérgica

A aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) é um importante subtipo raro de asma pois, se não tratada, pode evoluir para bronquiectasias e fibrose.

A ABPA ocorre apenas em uma minoria de pacientes com asma atópica (< 1%) preexistente e em 10% dos pacientes com fibrose cística. Estes pacientes desenvolvem hipersensibilidade mediada pela IgE, reação do tipo I, contra os esporos do fungo *Aspergillus fumigatus*. A ABPA é uma patologia totalmente distinta da asma brônquica relacionada (sensível) ao *Aspergillus fumigatus*.

Em 1952, Hinson, Moon e Plummer (1) do *London Chest Hospital* descreveram oito casos de ABPA sob o título de "*Bronchopulmonary Aspergillosis*". Destes oito casos, cinco foram considerados como micetomas, contendo espécies *Aspergillus* e foram classificados como do tipo saprófita. Os outros três, duas mulheres com idades de 45 e 55 anos e um homem de 37 anos, apresentavam episódios febris recorrentes com tosse severa do tipo produtiva purulenta. O escarro continha eosinófilos, espirais de *Curschmann* e cristais de *Charcot-Leyden*. A asma era indiscutível em dois pacientes e sibilos eram descritos no terceiro. Todos apresentavam eosinofilia maior que 1.000 células/mm³. Dois apresentavam bronquiectasias saculares e o outro "rolhas" de muco visualizadas na broncoscopia. O paciente masculino evoluiu para óbito em decorrência de estado de mal asmático, e todos apresentavam história de exposição ao fungo, através de criação de galinhas, moagem de trigo e jardinagem com utilização de fertilizantes contaminados. Como todos os três apresentavam eosinofilia os autores propuseram etiologia alérgica para a doença.

Pepys *et al.* (2) foram os responsáveis pelo esclarecimento das bases alérgicas da doença, desenvolvendo extratos de *Aspergillus* com os quais demonstraram respostas *in vivo* e *in vitro*.



A aspergilose é uma infecção causada por qualquer uma das numerosas espécies do gênero *Aspergillus* que abriga mais de 300 espécies (3), sendo a maioria das infecções em humanos determinada pelo *Aspergillus fumigatus* (4) e ocasionalmente pelo *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus clavatus*, *Aspergillus nidulans* e *Aspergillus terreus*. Os fungos do gênero *Aspergillus* são ubíquos, sendo encontrados praticamente em qualquer ambiente: água, ar e solo. São saprófitos e existem em qualquer lugar onde exista matéria orgânica em decomposição, tolerando condições ambientais extremas. Qualquer pessoa está exposta diariamente aos esporos deste fungo, sendo impossível evitá-lo (5). A identificação em nível tecidual baseia-se principalmente em três achados: uniformidade no tamanho das hifas (2-4 µm de largura), septação freqüente e ramificações dicotômicas de aproximadamente 45° (**Figura 1**).

O quadro clínico típico da ABPA é o de um indivíduo com atopia, história de asma que se apresenta com exacerbações freqüentes, com tosse, com expectoração de aspecto compacto/sólido, como que um molde brônquico, de coloração acastanhada, determinando o que chamamos de impactação mucóide ou bronquite plástica (6,7). Estes moldes podem se

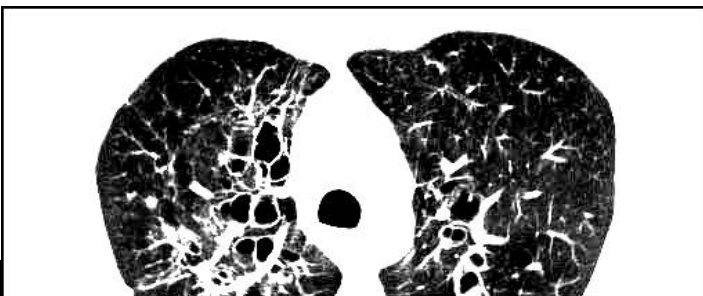
apresentar de forma larga e linear, ou com configuração de Y ou V, ou como um cacho de uvas, dependendo da extensão do brônquio comprometido e se a bifurcação é afetada. Os moldes são compostos por filamentos, ditos hifas, que constituem uma trama que representa o corpo vegetativo dos fungos, células inflamatórias e muco.

A patogênese da ABPA implica na exposição e inalação de esporos. Devido às características estruturais, eles se fixam em brônquios mais calibrosos, e por serem termofílicos, germinam produzindo alta concentração de antígenos que estimulam o sistema imune local e sistêmico, com formação de anticorpos específicos de todas as classes, principalmente E, G e A. O fungo não invade os tecidos, permanecendo como saprófita na luz das vias aéreas. Determinam uma resposta imunológica com altos níveis de IgE específica contra o *Aspergillus* (8,9), com elevação da IgE total (9,10), bem como eosinofilia (6). A via clássica do sistema do complemento é ativada pelos complexos imunes formados, pelas subclasses 1 e 3 da IgG com antígenos do *Aspergillus*. A via alternativa pode ser ativada tanto pela IgA 1 e 2 quanto pelas enzimas proteolíticas produzidas pelo fungo. Esta ativação gera produtos biologicamente ativos, que juntamente com as enzimas aumentam ainda mais a injúria tecidual, proporcionando maior adsorção de antígenos. Apesar da existência de complexos imunes, é importante salientar que eles atuam localmente, não sendo a ABPA uma doença de complexos imunes circulantes (9).

Não existe predominância de sexo. A maioria dos pacientes tem episódios de dispnéia devido à asma. A reação antígeno-IgE ocorrendo continuamente nas vias aéreas conduzirá a uma exacerbação clínica da asma, com episódios febris intermitentes (38-40°C), expectoração mucopurulenta, às vezes com agregados de eosinófilos, com "rolhas" de muco (2-3 mm) de coloração escura, que corados pela prata, permitem a identificação de hifas septadas de *Aspergillus*.

Os episódios recorrentes da aspergilose alérgica podem gradualmente destruir a mucosa brônquica causando bronquiectasias saculares proximais, assim como destruição parenquimatosa e fibrose intersticial. A causa das bronquiectasias em pacientes com ABPA decorre de uma reação imune ao *Aspergillus*, e as ações de mucotoxinas, elastase, IL-4 e IL-5, sendo que em estágios mais avançados da doença, por invasão direta da parede brônquica pelos fungos. Acometem principalmente os lobos superiores, sobretudo as vias respiratórias mais verticais, estando ausentes no estágio inicial da doença (9). Quando da instalação de bronquiectasias, o paciente passa a apresentar abundante expectoração do tipo purulento e infecções pulmonares recorrentes ou fibrose pulmonar, ou ambas com dispnéia progressiva (11,12). O prognóstico é variável. Alguns pacientes evoluem sem que haja perda funcional apesar de episódios recorrentes da doença. Outros, entretanto, evoluem para asma corticóide-dependente. O estágio final é o de fibrose com obstrução brônquica irreversível que evolui para insuficiência respiratória e morte.

Para fins práticos, Patterson *et al.* (13) identificaram cinco estágios da ABPA: I) aguda, II) remissão, III) exacerbação, IV) asma esteróide-resistente (AER) e V) ABPA fibrótica. O estágio agudo corresponde ao primeiro episódio da doença, com infiltrados pulmonares e bronquiectasias proximais, com eosinofilia associada, níveis elevados de IgE e precipitinas contra o *Aspergillus*. Após o tratamento com corticóides, o infiltrado desaparece e o paciente entra em remissão. Após a retirada do corticóide, todavia, o paciente pode experimentar exacerbações assintomáticas ou sintomáticas. As exacerbações assintomáticas são detectadas pela presença de infiltrados radiológicos ou pela elevação de IgE. Muitos pacientes com ABPA tornam-se esteróides-dependentes pois a redução da droga resulta em asma severa. Por último, alguns pacientes com ABPA desenvolvem severa fibrose pulmonar, apesar de toda a terapêutica. Alguns podem evoluir para a fase de fibrose, enquanto que outros permanecem longo tempo em remissão. Deve ser ressaltado que a ABPA é uma doença de curso prolongado, requerendo constante monitorização radiológica e avaliações seriadas da IgE.



As manifestações radiológicas da ABPA (14), tanto na radiografia simples de tórax como na tomografia computadorizada do tórax de alta resolução, são aquelas típicas das bronquiectasias com impactação mucóide. Evidenciam-se imagens homogêneas digitiformes, localizadas na árvore brônquica, principalmente nos lobos superiores e quase sempre em brônquios proximais (lobar, segmentar ou subsegmentar de



primeira ordem). Podem ocorrer eventualmente atelectasias lobares ou segmentares, coincidindo com a exacerbação da doença. Podem ocorrer eventualmente atelectasias lobares ou segmentares, coincidindo com a exacerbação da doença, bem como atelectasias que acometem brônquios mais distais. As

bronquiectasias são geralmente do tipo cilíndrico e saculares de localização central (**Figura 2**). A imagem pode ser transitória (11) ou pode permanecer imutável por semanas ou meses, como também pode aumentar. Após a expectoração da "rolha" de muco, persiste uma dilatação brônquica residual, podendo ou não conter imagem líquida. A impactação mucóide tende a reaparecer no mesmo local.

A sensibilidade da tomografia computadorizada (TC) para a presença de bronquiectasias é substancialmente maior do que aquela obtida pela radiografia de tórax. Lynch (15) comparando os dois métodos detectou bronquiectasias nas radiografias de tórax em cerca de 11 de 19 pacientes com ABPA, enquanto que a TC detectou a mesma anormalidade em 18 dos 19 pacientes. A TC é considerada o método principal para a detecção de bronquiectasias, principalmente após o advento da técnica de cortes finos de alta resolução.

Sob o aspecto de correlação entre achados radiológicos e histopatológicos, os infiltrados pulmonares da ABPA correspondem a áreas de infiltração eosinofílica alveolar. Estas opacificações podem ser lobares, segmentares ou subsegmentares, medindo entre 1 e 5 cm de diâmetro, sendo freqüentemente migratórias. Como estes infiltrados podem não estar associados às bronquiectasias, a dosagem das precipitinas séricas contra os *Aspergillus* torna-se a única forma de confirmação da ABPA nestes pacientes. O diagnóstico diferencial deve ser feito com pneumonias; bronquiolite obliterante com pneumonia organizada (BOOP); síndrome de Churg-Strauss (SCS), que podem também evoluir com eosinofilia.

O diagnóstico é confirmado pela dosagem de precipitinas (imunodifusão em ágar gel) quase que invariavelmente positivas na fase aguda, reduzindo-se nas remissões. A IgE total eleva-se, alcançando valores acima de 1.000 ng.l⁻¹ exceto nos estágios II e V (remissão e fibrose respectivamente). Ocorrem também aumentos da IgE específica anti-*Aspergillus* (RAST) e de anticorpos IgG anti-*Aspergillus* (ELISA) no soro. O índice IgE Af/IgG Af tem valor diagnóstico quando acima de 2, e é calculado de acordo com as dosagens de IgE e IgG específicas no soro do paciente estudado, permitindo o diagnóstico na fase inicial da doença quando ainda não existem bronquiectasias (9).

Os testes de hipersensibilidade cutânea imediata por puntura (extrato com diluição 1:50) são positivos para o *Aspergillus fumigatus* em cerca de 90% dos casos de doença aguda. Uma reação tardia pode ocorrer cerca de 4-6 h após (reação mediada por complexos imunes-hipersensibilidade tipo III). Se a reação tardia não ocorrer após o teste de puntura, um teste intradérmico com 0,1 ml de um extrato de *Aspergillus* com diluição 1:100 pode ser efetuado. O teste mais potente só é efetuado se a reação imediata do teste de puntura for < 10 mm de diâmetro. Deve ser salientado que a reação ao teste cutâneo e os achados serológicos dependem primordialmente da qualidade do extrato fúngico utilizado.

Hifas podem ser visualizadas por microscopia no exame do escarro. A cultura de escarro demonstra o *Aspergillus* de forma intermitente, pois o fungo pode crescer distalmente a obstrução brônquica pela "rolha" de muco, não sendo encontrado na expectoração. A colonização brônquica pelo fungo pode ser detectada pelo PCR do lavado broncoalveolar em 10 a 20% dos pacientes imunocompetentes e que têm achados clínicos e radiológicos de doença broncopulmonar associada ao *Aspergillus* (16).

A histopatologia evidencia brônquios irregulares com muco, células inflamatórias e hifas de *Aspergillus*; paredes brônquicas e parênquima peribrônquico infiltrados por mononucleares e eosinófilos. Um grande número de eosinófilos, células gigantes multinucleadas e formação de granuloma são encontrados no parênquima nas áreas de consolidação.

Recentes progressos na clonagem molecular de alérgenos do *Aspergillus fumigatus* possibilitou não só novas técnicas diagnósticas, como esclareceu as bases moleculares e natureza da ABPA (17-19), tornando possível a distinção serológica entre a ABPA e a asma alérgica relacionada ao *Aspergillus fumigatus*. Esta discriminação serológica é efetuada através da utilização de alérgenos recombinantes do *Aspergillus fumigatus* (r Asp f). Alérgenos Asp f 1 e Asp f 3 juntos, ligam-se a IgE sérica de todos os pacientes com *Aspergillus fumigatus* (ABPA com asma brônquica ou fibrose cística, assim como na asma alérgica sensível ao *A. fumigatus*), não discriminando-os. Por outro lado, alérgenos recombinantes Asp f 4 e Asp f 6 são detectados somente em pacientes com ABPA.

O diagnóstico da ABPA é estabelecido utilizando-se os critérios de Rosenberg (20) da **Tabela 1**.

Tabela 1 — Critérios diagnósticos para a Aspergilose Broncopulmonar Alérgica

O diagnóstico é certo quando existem sete critérios maiores ou seis maiores e um menor (20)	
Critérios Maiores	<p>Asma</p> <p>Bronquiectasias centrais</p> <p>Infiltrados pulmonares recorrentes no Raios X de tórax</p> <p>Eosinofilia no sangue e escarro (> 500 mm³ no sangue)</p> <p>IgE total aumentada (> 1.000 ng.l⁻¹)</p> <p>Hipersensibilidade cutânea imediata positiva para o <i>Aspergillus fumigatus</i>, precipitinas contra <i>Aspergillus fumigatus</i> no soro, aumento da IgE específica anti- <i>aspergillus</i> no soro</p>
Critérios Menores	<p>Presença de <i>Aspergillus fumigatus</i> na expectoração</p> <p>Expectoração de moldes brônquicos</p> <p>Hipersensibilidade cutânea tardia positiva para o <i>Aspergillus fumigatus</i></p>

»» Tratamento da Asma :: Situações Específicas - Aspergilose Broncopulmonar Alérgica

Informações Médicas
Home

[Anterior << Asma e Tabagismo](#)

[Próximo >> Tratamento da Asma](#)

Bibliografia:

- 01.Hinson KRW, Moon A, Plummer NS. Broncho-pulmonary aspergillosis: a review and a report of eight new cases. *Thorax* 1952; 7:317.
- 02.Pepys J, Riddell RW, Citron KM, Clayton YM, Short EI. Clinical and immunologic significance of *Aspergillus fumigatus* in the sputum. *Am Rev Respir Dis* 1959; 80: 167.
- 03.Bardana EJ Jr. The clinical spectrum of aspergillosis: Part I. Epidemiology, pathogenicity, infection in animals and immunology of *Aspergillus*. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1981; 13:21.
- 04.Young RC, Jennings A, Bennett J. Species identification of invasive aspergillosis in man. *Am J Clin Pathol* 1972; 58:554.
- 05.Davies SF. An Overview of pulmonary fungal infection. *Clin in Chest Medicine* 1987; 8:495.
- 06.Shaw RR. Mucoïd impaction of bronchi. *Thorac Surg* 1951; 22:149.

- 07.Johnson RS, Sita-Lumsden EG. Plastic bronchitis. *Thorax* 1960; 15:325.
- 08.Ricketti AJ, Greenberger PA, Mintzer RA et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 1984; 86:773.
- 09.França, AT. - *Aspergilose broncopulmonar alérgica*. 1ª edição. Rio de Janeiro:Studio Alfa Letra & Imagem; 1996.
- 10.Imbeau SA, Nichols D, Flaherty D et al. Relationships between prednisone therapy, disease activity, and total serum IgE in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 62:91.
- 11.Malo JL, Hawkins R, Pepys J. Studies in chronic allergic bronchopulmonary aspergillosis. 1: clinical and physiological findings. *Thorax* 1977; 32:254.
- 12.Malo JI, Papys J, Simon G. Studies in chronic allergic bronchopulmonary aspergillosis. 2: radiological findings. *Thorax* 1977; 32:262.
- 13.Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, Roberts M: Allergic bronchopulmonary aspergillosis: Staging as an aid to management. *Ann Intern Med* 1982; 96:286.
- 14.Mintzer RA, Rogers LF, Kruglik GD, et al. The spectrum of radiologic findings in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Radiology* 1978; 127:301.
- 15.Lynch DA. Imaging of asthma and allergic bronchopulmonary mycosis. *Radiologic Clinics of North America* 1998; 36(1):129.
- 16.Tang CM, Holden DW, Aufauvre-Brown A et al. The detection of *Aspergillus* spp. By polymerase chain reaction and its evaluation in bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1313.
- 17.Cramer R. Recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens:From the nucleotide sequences to clinical applications. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115:99.
- 18.Cramer R, Lidholm J, Grönlund H, Stüber D, Blaser K, Menz G. Automated specific IgE assay with recombinant allergens: evaluation of recombinant *Aspergillus fumigatus* allergen I in the Pharmacia CAP system. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:1411.
- 19.Hemmann S, Menz G, Ismail C, Blaser K, Cramer R. Skin test reactivity to 2 recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens in *Aspergillus fumigatus* -sensitized asthmatics subjects allows diagnostic separation of allergic bronchopulmonary aspergillosis from fungal sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:601.
- 20.Rosemberg M, Patterson R, Mintzer RA, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunological criteria for diagnosis of ABPA. *Am J Int Med* 1977; 86:405.

Informações Médicas
Home

Design by Walter
Serralheiro

[Anterior << Asma e Tabagismo](#)

[Próximo >> Tratamento da Asma](#)