

Esperienza di tre casi di ABPA trattati con biologici

Noemi Grassi

Asma, ipereosinofilia periferica, IgE totali e specifiche per *Aspergillo*, bronchiectasie sono tra i criteri raccomandati per formulare una diagnosi di aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA).

Nonostante i criteri siano noti e stabiliti con certezza, l'ABPA rimane spesso sotto-diagnosticata e in un largo numero di casi anche fuorviante, portando a ritardi diagnostici anche di diversi anni dalla comparsa dei primi sintomi.

I dati di prevalenza suggeriscono una percentuale del 2,5%, numero non trascurabile se si pensa che la popolazione asmatica si aggira intorno ai 193 milioni di persone nel mondo.

La patogenesi della malattia presenta ancora lati non chiariti; è certo che l'*Aspergillo* è un fungo ubiquitario con conidi di dimensioni tali (2-3,5 μ) da poter facilmente penetrare nelle vie respiratorie.

Dato che non tutti i pazienti asmatici, esposti alle stesse condizioni ambientali,

sviluppano ABPA, si ritengono fondamentali due aspetti nell'innescare la malattia: la persistenza dei miceti nelle vie aeree per difetto dei meccanismi di difesa mucociliare e un'alterata risposta per un deficit della risposta immunitaria locale.

Gli *Aspergilli* hanno dei meccanismi di fuga che rendono più difficile la risposta immune, come la proteina idrofoba Rod A che riveste i conidi di *Aspergillus fumigatus*; inoltre, nei soggetti asmatici suscettibili è presente un deficit della risposta immune locale sia di quella innata (linfociti NK, macrofagi e neutrofilo) sia di quella acquisita (Th1), in parte geneticamente determinata, che consente la replicazione locale delle ife e lo sviluppo di una risposta immunitaria inefficace al fine dell'eliminazione dei miceti.

Infatti, la normale risposta di un ospite all'*Aspergillo* è di tipo Th1 CD4+, cui si associa la fagocitosi mediata da macrofagi e neutrofilo, mentre nel soggetto asmatico prevale una risposta Th2 CD4+ con rilascio di IL-4, IL-5, IL-13, CCD17, IL-9 e altre.

La risposta Th2 non consente un'eradicatione del fungo, ma promuove una re-

azione infiammatoria intensa caratterizzata da degranolazione mastocitaria, incrementata produzione di immunoglobuline E totali e specifiche e di IgG e un alto richiamo di eosinofili che, nel tentativo di arginare le ife, perpetuano una reazione infiammatoria fino a creare un danno d'organo e le manifestazioni cliniche della malattia.

Se non trattata, l'infiammazione persistente porta alla genesi di bronchiectasie ripiene di *plug*, alla possibile evoluzione fibrotica e all'insufficienza respiratoria negli stadi più avanzati.

Il trattamento dell'ABPA ha come scopo la riduzione dell'infiammazione, il controllo dell'asma, il controllo dei sintomi acuti legati all'infezione fungina, la prevenzione delle esacerbazioni dell'ABPA e il ritardo nella progressione delle bronchiectasie.

I corticosteroidi orali restano la terapia cardine nel trattamento dell'ABPA; meno certe le dosi e la durata del trattamento, anche in considerazione dei possibili gravi effetti collaterali.

I corticosteroidi inalatori sono associati a una riduzione dei sintomi asmatici, ma, in associazione ai LABA, non consentono anche un totale controllo dell'asma nella ABPA.

Gli agenti antifungini agiscono riducendo il carico fungino e limitandone l'attività infiammatoria; numerosi sono i *trial* clinici relativi ai più recenti farmaci azolici che comportano però costi più alti, rispetto al sempre efficace itraconazolo.

Sempre più dati sono presenti in letteratura sull'uso di farmaci biologici come omalizumab, il cui utilizzo è spesso limitato dai livelli troppo elevati di IgE, ma anche di farmaci anti-IL-5, anti-IL-4 IL-13 al fine di contrastare l'intensa infiammazione Th2.

Sulla base delle recenti conoscenze, abbiamo diversi casi di ABPA tra cui alcuni trattati con biologici.

Primo caso

Riguarda una donna di 56 anni, non fumatrice, con diagnosi di asma bronchiale in giovane età a carattere ingravescente, atopica verso graminacee/muffe/gatto, poliposi nasale sottoposta a due interventi nel 2004 e nel 2014, dubbia intolleranza all'acido acetilsalicilico, portatrice di una mutazione eterozigote R75Q, con esclusione di fibrosi cistica.

Dal 2005 la paziente è andata incontro a episodi di polmoniti ricorrenti al lobo inferiore sinistro e almeno tre a carico del lobo medio.

Giunge alla nostra osservazione nell'ottobre del 2018 con una sintomatologia asmatica persistente in terapia con LABA/ICS a medio dosaggio, un ACT 12/25, un quadro funzionale di ostruzione bronchiale severa, reversibile (FEV₁ 1.200 ml pari la 49% del VT, +13% dopo β_2 -agonista), una conta eosinofila di 10% (1,06 mmc), un valore di FeNO pari a 60ppb.

Vengono richieste indagini di *imaging* con i seguenti risultati: TC del torace (Figura 1) con evidenza di bronchiectasie varicose e sacciformi e un addensamento con materiale denso (*mucoïd impaction*); una PET descrive un modesto accumulo LSSIN, la FBS mostra secrezioni dense e un bronco sovranumerario a sinistra. In Tabella 1 sono riassunti i più salienti dati di laboratorio.

Viene massimizzata la terapia inalatoria e aggiunto un antileucotrienoico, impostata terapia steroidea sistemica e con azolici mantenuta per sei mesi; i tentativi di riduzione dello steroide hanno portato a riacutizzazioni asmatiche.

In considerazione dell'alta percentuale di recidiva dell'ABPA, alla riduzione della terapia e al ruolo che esercitano le interleuchine IL-4, IL-5 e IL-13, la paziente è stata

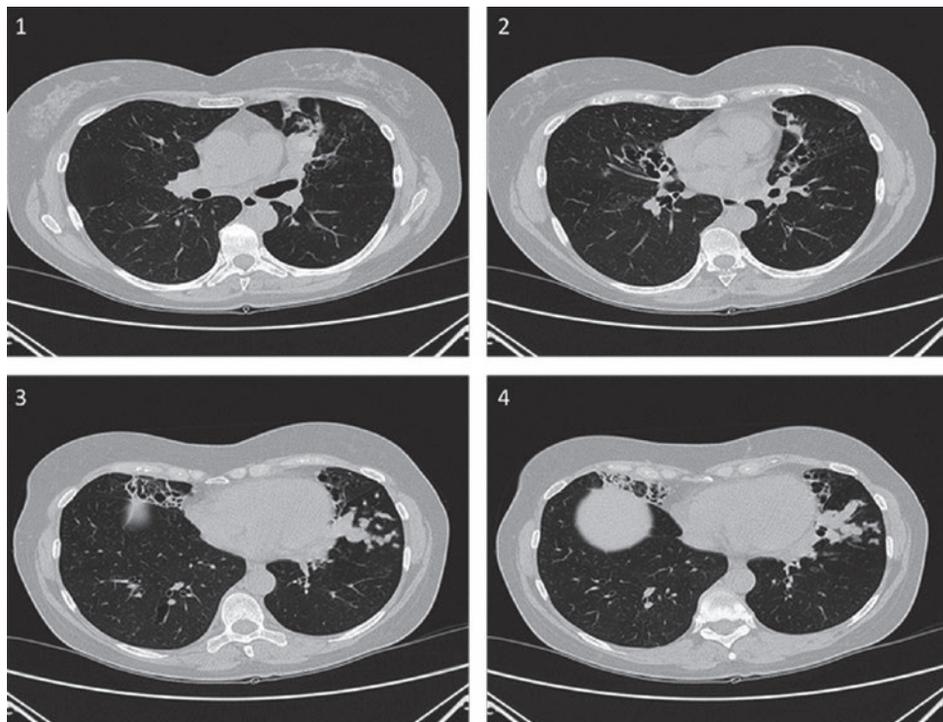


Figura 1. ETC del torace della paziente 1; tra segmento anteriore LSS e lingula si riconoscono bronchiectasie sacciformi e varicose con addensamento nel cui contesto si riconosce immagine iperdensa (*mucoid impaction*), bronchiectasie sacciformi e varicose lobo medio LIS, area vetro smeriglio segmento postero basale LIS e segmento latero-basale LID.

posta in trattamento biologico con dupilumab, intrapreso due mesi fa.

Allo stato attuale, presenta un buon controllo della sintomatologia asmatica, un ACT di 23/25 confermato da un netto

miglioramento funzionale (FEV_1 1.560 ml pari al 62% con reversibilità del 14%), una TC migliorata, un valore di FeNO ridotto a 21 ppb, una conta di eosinofili pari al 2% e valori di IgE totali dimezzati.

ESAME	ESITO
IgE totali	2.688
IgE specifiche per Aspergillo	23,9
IgG per Aspergillo	positivo
Ag aspergillare su BAL	negativo
Autoimmunità ANA	positivo [1:320]
cANCA	negativo
pANCA	negativo
Colturale su BAL	Moraxella
Sottopopolazioni linfocitarie	nella norma

Tabella 1. Esami ed esiti di laboratorio della paziente 1.

Secondo caso

Riguarda una donna di 42 anni, con tutti i criteri rispondenti a diagnosi di ABPA, secondo criteri ISHAM; alla sospensione del trattamento con voriconazolo e steroide sistemico si è assistito per due volte a ripresa di sintomatologia asmatica con innalzamento di FeNO da 17 in fase di remissione a 85 ppb in fase di riesacerbazione, valori di IgE fino a 4.000, bronchiectasie ripiene di muco denso soprattutto a carico del lobo medio, ostruzione bronchiale severa (FEV₁ 1.340 ml pari al 46% del VT con ottima reversibilità, +30% dopo β_2) e valori di eosinofili fino a 18%.

La paziente è stata posta in trattamento con benralizumab da un anno e a oggi non si sono registrate nuove riacutizzazioni.

Terzo caso

Riguarda un uomo di 54 anni con diagnosi di ABPA dal 2008, recidivata nel 2013 e nel 2014, trattato per lungo tempo con itraconazolo, poi voriconazolo alla prima recidiva, mantenuto per circa un anno e sospeso nell'aprile 2019, oltre a LABA/ICS e LAMA per controllo dell'asma.

Sempre presenti secrezioni dense nasali e bronchiali, è stata introdotta anche azitromicina per 3 volte a settimana.

I valori di IgE totali sono sempre stati così elevati da non consentire una terapia con anti-IgE; una rivalutazione globale, in coincidenza con ultima severa riacutizzazione, un quadro radiologico di bronchiectasie ripiene, IgE 4.500, FeNO 64 ppb, ostruzione bronchiale moderata (FEV₁ 2.230 con reversibilità ai limiti inferiori della significatività (+11%) e un iniziale screezio epatico hanno indotto a intraprendere terapia con mepolizumab associato a medie dosi di steroide sistemico, oltre a terapia di associazione LABA/ICS.

Attualmente il paziente è in remissione con buona qualità di vita e controllo della sintomatologia asmatica.

Bibliografia di riferimento

- AGARWAL R, CHAKRABARTI A, SHAH A, ET AL; ABPA complicating asthma ISHAM working group. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria*. Clin Exp Allergy 2013;43:850-73.
- AGARWAL R, SEHGAL IS, DHOORIA S, ET AL. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Indian J Med Res 2020; 151:529-49.
- HIROTA S, KOBAYASHI Y, ISHIGURO T, ET AL. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with mepolizumab: case report and review of the literature*. Respir Med Case Rep 2019;26:59-62.
- MOSS RB. *Treatment options in severe, fungal asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Eur Respir J 2014;43:1487-500.
- RAMONELL RP, LEE FE, SWENSON C, KURUVILLA M. *Dupilumab treatment for ABPA: a case series*. J Allergy Clin Immunol Pract 2020;8:742-3.
- SOEDA S, KONO Y, TSUZUKI R, ET AL. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with benralizumab*. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:1633-5.