



CASO CLÍNICO

Avances en el tratamiento de la aspergilosis broncopulmonar alérgica Advances in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis

Autores: Peña Durán A

Servicio de Alergología. Hospital Nuestra Señora del Perpetuo Socorro. Albacete.

Resumen:

Los objetivos del tratamiento de la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) son la reducción de la inflamación pulmonar, el control del asma, el tratamiento del estadio agudo de ABPA, prevenir las exacerbaciones, evitar la aparición o progresión a la bronquiectasia y la aspergilosis pulmonar crónica. El tratamiento utilizado hasta la actualidad han sido corticoides a largo plazo, azoles y LABA/CI. En pacientes graves sin respuesta al tratamiento con corticoides orales y antifúngico recientemente se han utilizado otros tratamientos como omalizumab y antiIL5 (mepolizumab).

Palabras clave: Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA); Corticoides; Itraconazol; Omalizumab; Mepolizumab.

Resume:

The objectives of the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) are to reduce pulmonary inflammation, control asthma, treat acute ABPA stage, prevent exacerbations, prevent the onset or progression to bronchiectasis and chronic pulmonary aspergillosis. The treatment used to date has been long-term corticosteroids, azoles and LABA / CI. In severe patients unresponsive to treatment with oral and antifungal corticosteroids, other treatments such as Omalizumab and antiIL5 (mepolizumab) have recently been used.

Keywords: Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA); Corticoids; Itraconazole; Omalizumab; Mepolizumab.

Introducción:

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una reacción de hipersensibilidad a *Aspergillus fumigatus*. Su fisiopatología consta de una respuesta inmune innata y adaptativa mediada por TH2 en huéspedes susceptibles que producen IL-4 e IL-5, las cuales conducen a la diferenciación de los plasmocitos secretores de IgE que atraen y activan los eosinófilos.

Los objetivos del tratamiento son la reducción de la inflamación pulmonar, el control del asma, el tratamiento del estadio agudo de ABPA, prevenir las exacerbaciones, evitar la aparición o progresión a la bronquiectasia y la aspergilosis pulmonar crónica².

El tratamiento primario consta de corticoides orales de forma prolongada. La terapia anti-IgE como la terapia anti-IL-5 pueden ser beneficiosas. El omalizumab tiene efectos ahorradores de corticoides y disminuye las exacerbaciones¹ y está restringido a los casos graves sin respuesta al tratamiento con prednisona más antifúngico (itraconazol, voriconazol o isavuconazol).

Observación clínica:

Paciente mujer de 61 años con antecedentes de rinoconjuntivitis alérgica de carácter perenne y asma bronquial por sensibilización a *Aspergillus*, diagnosticada de ABPA serológica en el año 1994, con revisiones posteriores por Neumología con buen control de los síntomas. Acudió a revisión de Alergología en 2013 porque presentaba a diario tos irritativa, opresión torácica y disnea

en reposo con sibilancias audibles, sin despertares nocturnos, clínica que se exacerbaba tras realizar esfuerzo físico y con infecciones respiratorias. Realizó tratamiento con asociación de beta 2 agonistas de larga duración con corticoide inhalado (LABA/CI) y beta 2 agonista de corta duración (SABA) de rescate, presentando mejoría de la sintomatología.

Se realizaron pruebas cutáneas en *prick* con batería de neuroalérgenos habituales (pólenes, ácaros del polvo, derivados de animales y hongos) con resultado positivo para hongos (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Alternaria*), gato, perro, débil para mezcla de gramíneas, olea, plátano, ciprés, artemisa, amaranto, *Chenopodium*, *salsola*, *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*.

Presentó una espirometría basal con estos valores FVC 3020 (113%), FEV₁ 2100 (93%), FEV₁/FVC 69%, con leve obstrucción de la vía aérea periférica.

Se solicitó analítica en la que destaca 520 eosinófilos/mm³ y precipitinas frente a *Aspergillus* negativas.

En cuanto a la determinación de IgE específica frente a neuroalérgenos su resultado fue de 4,96 kU/l asp f 2, 5,48 kU/l asp f 6, con resultado negativo frente a epitelio de gato y pólenes de olivo, *salsola*, gramíneas y ácaros del polvo.

En una revisión posterior en 2013 en el servicio de Alergología, presentó una crisis de broncoespasmo por exposición a irritantes (pinturas en su domicilio), que precisó corticoides orales durante una semana y aumento

de LABA/CI, posteriormente bien controlado.

Acudió a revisión de Neumología en 2014 con clínica de tos, disnea y sibilancias y expectoración mucopurulenta, por lo que inició azitromicina (AZT) y aumentó dosis de broncodilatadores sin presentar mejoría clínica. Presentaba disminución de murmullo vesicular generalizado a la auscultación. Se realizaron pruebas complementarias, entre ellas una analítica con los parámetros bioquímicos y de coagulación dentro de la normalidad, en la que destacó una intensa eosinofilia (1530 eosinófilos, 12.1%) y una IgE total de 761.



Figura 1. Radiografía de tórax: pérdida de volumen en lóbulo inferior derecho con desplazamiento traqueal ipsilateral sugierente de atelectasia

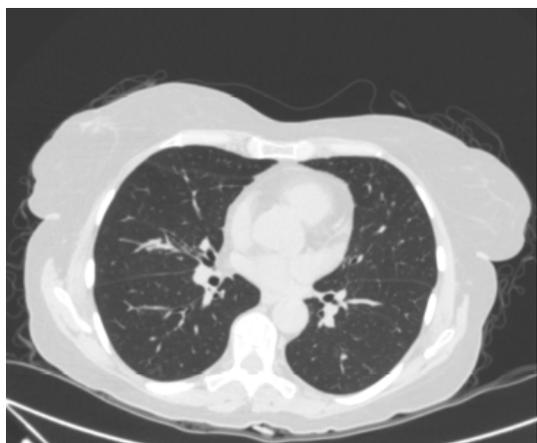


Figura 2. TAC: Tractos fibrocitríales apicales bilaterales, ocupación del bronquio segmentario del lóbulo medio (LM) por tapón mucoso con dilataciones bronquiales secundarias y atelectasia lobar en LM, que están en el contexto de una aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Patrón de nódulos en árbol en brote

Se decidió ingresar a la paciente y se realizó una fibrobroncoscopia en la que se observó una estenosis de tronco bronquial intermediario por molde mucoso purulento. En la microbiología del broncoaspirado se realizó cultivo de hongos donde se aisló *Aspergillus sp.* La muestra de anatomía patológica fue negativa para células tumorales malignas con signos de inflamación aguda.

Durante el ingreso se instauró tratamiento corticoide a altas dosis y se inició fisioterapia respiratoria.

La paciente cumple criterios de ABPA (asma bronquial, tapones-moldes mucosos, TAC con bronquiectasias,

IgE específica frente a *Aspergillus*, aislamiento de *Aspergillus*), por lo que se inició tratamiento corticoideo con prednisona 30 mg en pauta descendente e itraconazol durante 5 meses, siendo retirado ante mejoría clínica y radiológica. No se consideró, dado el buen estado y la ausencia de expectoración, la realización de fibrobroncoscopia para confirmación microbiológica. Durante este período ha presentado diversos episodios de agudización asmática que han requerido aumento de las dosis de los broncodilatadores y, en ocasiones, corticoides vía oral, y se han podido controlar de forma ambulatoria.

Discusión:

El diagnóstico clínico de ABPA consta de episodios recurrentes de sibilancias, opacidades pulmonares transitorias y bronquiectasias. Los pacientes también pueden manifestar fiebre, malestar, fatiga, pérdida de peso, hemoptisis, expectoración de tapones de moco pardusco, aunque este último síntoma sólo se observa en el 31-69% de los pacientes. Los pacientes pueden permanecer asintomáticos, cuando se desarrolla sobre asma bronquial. El desarrollo de ABPA se asocia con deterioro de la función pulmonar, mayores tasas de colonización microbiana, neumotórax, hemoptisis y mal estado nutricional².

Nuestro caso trata de una paciente diagnosticada de ABPA serológica que fue tratada con corticoides en pauta descendente e itraconazol con mejoría clínica y radiológica tras tratamiento, con buena evolución posterior. No ha presentado de nuevo exacerbaciones.

En caso de que los pacientes no mejoren con este tratamiento también se puede proponer tratamiento con omalizumab e, incluso, con mepolizumab y otros antifúngicos que se pueden utilizar son otros azoles como el isovuconazol.

Se ha encontrado en la literatura un caso de una paciente de 58 años con tratamiento para ABPA refractario severo tratado con éxito con tratamiento combinado de omalizumab (un anticuerpo monoclonal anti-IgE) y mepolizumab (un anticuerpo monoclonal anti-IL-5). Los síntomas comenzaron con congestión nasal intermitente, persistente, tos, sibilancias y disnea con esfuerzo. Fue tratada empíricamente con tuberculostáticos sin mejoría y recibió inhaladores y corticosteroides sistémicos (SCS) con mejora. En 2004 se diagnosticó asma y comenzó con corticosteroides inhalados (SCI) y albuterol con beneficio sintomático. En 2013, tuvo un deterioro clínico significativo y fue hospitalizada por insuficiencia respiratoria hipoxémica. En el TAC presentó bronquiectasias, fibrosis del lóbulo superior, nódulos dispersos y obstrucción. Fue tratada con antibióticos intravenosos y 2 mg/kg de prednisona diaria, dosis moderada de corticoides inhalados, un agonista β_2 de acción prolongada y albuterol.

Durante el año siguiente mantuvo 1 mg/kg de prednisona y persistió clínica de disnea severa, sibilancias y tos. La espirometría mostró una enfermedad pulmonar obstructiva severa. Su nivel de IgE en suero fue de 1730 UI/mL, el recuento absoluto de eosinófilos fue de 1100 células/ μ L y *Aspergillus fumigatus* IgE fue de 13,0 kIU/L.

Se diagnosticó de ABPA por presentar antecedentes de asma con exacerbaciones recurrentes, evidencia radiográfica de bronquiectasias centrales, concentración de IgE superior a 417 UI/ml e IgE frente a *Aspergillus fumigatus* elevada y recuento total de eosinófilos de más de 500 células/ μ l. Se continuó con 1 mg/kg de prednisona al día, agonista β_2 de acción prolongada y su ICS se incrementó hasta duplicar la dosis máxima convencional.

Varios intentos de disminuir la prednisona condujeron a la exacerbación de los síntomas. En 2015 comenzó el tratamiento con omalizumab 300 mg cada 2 semanas. En su tercera inyección presentó disnea e hipoxemia en reposo con una saturación de oxígeno del 82%. Fue hospitalizada, comenzó con oxigenoterapia y rehabilitación física y pulmonar. Se aumentó a 375 mg de omalizumab cada 2 semanas y el voriconazol se interrumpió porque no presentó mejoría. Después de 5 meses de dosis máxima de omalizumab, redujo la prednisona a 20 mg diarios. No tenía sibilancias y el uso de albuterol había disminuido notablemente. Los intentos de disminuir la prednisona por debajo de 20 mg diarios provocaron recurrencia de sibilancias y disnea.

En 2016, se añadió al tratamiento mepolizumab 100 mg cada 4 semanas manteniendo omalizumab. Tres meses después disminuyó con éxito el uso de SCS. Disminuyó progresivamente la disnea e interrumpió la oxigenoterapia. El recuento de eosinófilos se volvió indetectable y la IgE sérica total disminuyó a 298 UI/ml. Su espirometría presentaba los mismos valores.

La terapia con dosis máximas de omalizumab estabilizó su declinación clínica, pero no pudo controlar completamente sus síntomas ni permitir una disminución completa de los corticoides. La adición de mepolizumab a omalizumab a altas dosis condujo a una mejora clínica¹. La mejoría del paciente ante la combinación de omalizumab y mepolizumab puede ser por efecto sinérgico o aditivo.

En otros estudios, otros pacientes han recibido tratamiento con omalizumab y presentaron mejoría del FeNO, de la clínica y reducción de la tasa de exacerbación, del uso de corticoides y de la IgE sérica, mientras que la función pulmonar no mejoró significativamente después del tratamiento. Omalizumab puede ser una terapia alternativa para pacientes con ABPA. Sin embargo, ensayos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo son necesarios para establecer la eficacia y seguridad de esta

nueva intervención terapéutica para ABPA³.

También se han realizado estudios en pacientes con fibrosis quística (FQ) y aspergilosis broncopulmonar alérgica, donde omalizumab puede ser una terapia alternativa en pacientes que no responden a los corticoides sistémicos o que tienen efectos adversos graves⁴.

Se ha encontrado el primer caso en la literatura de un paciente con aspergilosis broncopulmonar alérgica que se ha tratado con isavuconazol, con mejoría clínica y del cociente FEV₁/CVF normalizado por primera vez 7 años después de su diagnóstico. Este caso sugiere que isavuconazol es más eficaz que el voriconazol. Además, isavuconazol tiene un efecto ahorrador de corticoesteroides para el paciente, reduciendo así el riesgo de efectos adversos a corto y largo plazo⁵.

Bibliografía:

1. Altman MC, Lenington J, Bronson S, Ayars AG. J Allergy Clin Immunol Pract. Combination omalizumab and mepolizumab therapy for refractory allergic bronchopulmonary aspergillosis. 2017 Mar 6. pii: S2213-2198(17)30022-3. doi: 10.1016/j.jaip.2017.01.013.
2. Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN. Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Expert Rev Respir Med. 2016 Dec;10(12):1317-1334. Epub 2016 Nov 7.
3. Li JX, Fan LC, Li MH, Cao WJ, Xu JF. Beneficial effects of Omalizumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: A synthesis review of published literature. Respir Med. 2017 Jan;122:33-42. doi: 10.1016/j.rmed.2016.11.019. Epub 2016 Nov 26. Review.
4. Emiralioglu N, Dogru D, Tugcu GD, Yalcin E, Kiper N, Ozcelik U. Omalizumab Treatment for Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis. Ann Pharmacother. 2016 Mar;50(3):188-93. doi: 10.1177/1060028015624204. Epub 2015 Dec 23.
5. Jacobs SE, Saez-Lacy D, Wynkoop W, Walsh TJ. Open Forum Infect Dis. Successful Treatment of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis with Isavuconazol: Case Report and Review of the Literature. 2017 May 5;4(2):ofx040. doi: 10.1093/ofid/ofx040.