

## ABPA diagnosis in cystic fibrosis patients: the clinical utility of IgE specific to recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens

Diagnóstico de ABPA em pacientes portadores de fibrose cística: utilidade clínica da pesquisa de IgE específica contra alérgenos recombinantes do *Aspergillus fumigatus*

Marina B. Almeida<sup>1</sup>, Maria Helena C. F. Bussamra<sup>2</sup>, Joaquim C. Rodrigues<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** A aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) é um fator complicador da fibrose cística que pode determinar uma combinação devastadora na evolução da doença pulmonar. A sobreposição de sinais e sintomas das duas enfermidades dificulta o diagnóstico, mesmo aplicando critérios padronizados. O objetivo deste trabalho foi identificar, em grupo de portadores de fibrose cística, os casos de ABPA através da detecção de IgE específica contra os alérgenos recombinantes do *Aspergillus fumigatus* e confrontar esse método com os critérios preconizados pela Cystic Fibrosis Foundation.

**Métodos:** Cinquenta e quatro pacientes de 2 a 20 anos, com características que poderiam estar isoladamente presentes na ABPA, foram avaliados sistematicamente, incluindo: dados clínicos, tomografia computadorizada de tórax, teste cutâneo de hipersensibilidade imediata para *A. fumigatus*, dosagem de IgE sérica total, RAST para *A. fumigatus* e IgE sérica específica para alérgenos recombinantes r Asp f1, f2, f3, f4 e f6.

**Resultados:** Foram elegíveis para o estudo 39 pacientes. Destes, 32 foram investigados. Houve sensibilização ao *A. fumigatus* em 34%. Ambos os métodos, o critério da Cystic Fibrosis Foundation e a pesquisa de IgE específica contra antígenos recombinantes, determinaram três casos de ABPA; entretanto, o diagnóstico foi concordante em apenas dois pacientes.

**Conclusão:** A detecção de IgE específica contra antígenos recombinantes do *A. fumigatus* foi ferramenta útil para detecção precoce da sensibilização e diagnóstico de ABPA. No entanto, a confirmação diagnóstica não pôde ser desvinculada da condição clínica, e sua utilização para diagnóstico, detecção de recidivas e critério de cura ainda requer estudos longitudinais, envolvendo maior número de pacientes.

*J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3):215-20: Aspergilose broncopulmonar alérgica, *Aspergillus fumigatus*, fibrose cística, antígenos.

### Abstract

**Objective:** Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is a complicating factor of cystic fibrosis which can result in a devastating combination as lung disease progresses. The overlap between the signs and symptoms of the two conditions makes diagnosis problematic, even if standardized criteria are used. The objective of this study was to identify, in a group of cystic fibrosis patients, cases of ABPA by assaying IgE specific to recombinant *Aspergillus fumigatus* antigens and to compare the method with the Cystic Fibrosis Foundation diagnostic criteria.

**Methods:** Fifty-four patients, aged 2 to 20 years, presenting characteristics that could occur with ABPA in isolation, were systematically assessed based on the following: clinical data, a chest CT scan, immediate hypersensitivity skin test for *A. fumigatus*, total serum IgE assay, RAST for *A. fumigatus* and serum IgE specific for the recombinant allergens Asp f1, f2, f3, f4 and f6.

**Results:** Thirty-nine patients were eligible for the study. Thirty-two of these were investigated. Sensitization to *A. fumigatus* was observed in 34%. Both the Cystic Fibrosis Foundation criteria and the recombinant antigen specific IgE assay defined three patients as suffering from ABPA; however, only two of these patients were diagnosed by both methods.

**Conclusions:** The detection of *A. fumigatus* recombinant antigen specific IgE was a useful tool for the early detection of sensitization and diagnosis of ABPA. Nevertheless, diagnostic confirmation cannot be divorced from clinical findings, and before this method can be used for ABPA diagnosis, for detecting relapses and for defining cure criteria, longitudinal studies with larger numbers of patients are required.

*J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3):215-20: Allergic bronchopulmonary aspergillosis, *Aspergillus fumigatus*, cystic fibrosis, antigens.

1. Mestre, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP.

2. Doutor(a), FMUSP, São Paulo, SP.

Artigo submetido em 18.08.05, aceito em 18.01.06.

**Como citar este artigo:** Almeida MB, Bussamra MH, Rodrigues JC. ABPA diagnosis in cystic fibrosis patients: the clinical utility of IgE specific to recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:215-20.

### Introdução

A aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) é uma doença pulmonar de hipersensibilidade mediada por uma resposta inflamatória alérgica de fase tardia a certos antígenos do *Aspergillus fumigatus*<sup>1</sup>. A presença de atopia, hipersecreção brônquica e certa dificuldade em remover microorganismos da árvore respiratória podem ser aponta-

das como fatores facilitadores da colonização e eventual sensibilização ao *A. fumigatus* em pacientes com fibrose cística (FC)<sup>2</sup>.

Em portadores de FC, há colonização brônquica pelo *A. fumigatus* em 12 a 57% dos pacientes<sup>3</sup>, e a sensibilização ao fungo pode estar presente em 30 a 51% dos casos<sup>4</sup>. A prevalência de ABPA é muito variável, de 1 a 15%<sup>5,6</sup>, e aumenta com o decorrer da idade do paciente<sup>7</sup>. A duração da colonização endobrônquica por *Pseudomonas aeruginosa* e a colonização por *Stenotrophomonas maltophilia* representam fatores de risco para sensibilização ao *Aspergillus* e ABPA, respectivamente<sup>8</sup>. A ABPA é um fator complicador da FC que pode determinar uma combinação devastadora na evolução da doença pulmonar<sup>9,10</sup>, e o diagnóstico precoce torna-se fundamental para prevenção do agravo pulmonar e da deterioração funcional<sup>11</sup>.

Apesar dos recentes avanços na compreensão da imunopatologia da ABPA, o seu diagnóstico em pacientes com FC ainda é pouco preciso<sup>12</sup>. Mesmo com a adaptação dos critérios clássicos para diagnóstico da ABPA<sup>13</sup> para pacientes com FC<sup>4,14</sup>, muitas vezes ainda persiste a dúvida na discriminação de pacientes com ABPA daqueles apenas sensibilizados ao fungo.

O desenvolvimento de componentes antigênicos recombinantes do *A. fumigatus* permitiu a identificação de IgE específica contra alguns desses alérgenos. Dentro desse painel de reação aos alérgenos, os pacientes com ABPA mostraram-se reativos a um maior número de recombinantes, e alguns – r Asp f2, f4 e f6 – foram considerados específicos dos pacientes com ABPA<sup>15-18</sup>. Essa técnica pareceu então muito promissora como método para diagnóstico de ABPA.

Este estudo foi realizado com o objetivo de avaliar uma amostra de pacientes com FC para identificar os casos de ABPA empregando a técnica da detecção de IgE específica contra os alérgenos recombinantes r Asp f2, f4 e f6 do *A. fumigatus*, além de confrontar os resultados desse método diagnóstico com o diagnóstico baseado nos critérios preconizados pela Cystic Fibrosis Foundation (CFF)<sup>14</sup>.

## Métodos

Trata-se de um estudo transversal por ocasião da avaliação clínica de rotina dos pacientes com diagnóstico de FC confirmado pelo consenso da CFF<sup>19</sup>, em acompanhamento na Unidade de Pneumologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), entre 26 de junho e 10 de outubro de 2001.

## Crítérios de inclusão

Foram recrutados pacientes com qualquer característica que isoladamente poderia estar presente na ABPA. Dessa forma, foram incluídos crianças e adolescentes na faixa etária de 2 a 20 anos, com presença de qualquer uma das características abaixo:

- História pessoal de atopia com manifestação típica de pelo menos uma das seguintes doenças: rinite, conjuntivite, dermatite, angioedema, estrófulo, urticária, alergia alimentar e asma;
- História de sibilância, mesmo na ausência de asma;
- Presença de uma ou mais culturas de escarro e/ou orofaringe positivas para *Aspergillus* nos últimos 2 anos antes da admissão no protocolo de estudo;
- Dosagem de IgE sérica maior que 500 UI/ml;
- Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata positivo para *A. fumigatus*;
- Deterioração clínica e funcional nos últimos 6 meses sem resposta ao tratamento com antimicrobianos.

A avaliação clínica e laboratorial constou de: caracterização do tipo colonização endobrônquica baseada nos resultados de culturas prévias, escore de Shwachman<sup>20</sup> e espirometria, realizada apenas em maiores de 6 anos, segundo as normas preconizadas pela American Thoracic Society (ATS)<sup>21</sup>, em espirômetro de campânula Warren Collins® ou espirômetro portátil Multispiro®. O escore de Shwachman é um método objetivo para avaliação da gravidade clínica de pacientes com FC e inclui dados de limitação física, alterações do exame físico, estado nutricional e extensão das alterações radiológicas. Em nosso ambulatório, a pontuação é feita anualmente em todos os pacientes. Os exames do protocolo de pesquisa fizeram parte da avaliação laboratorial anual desses pacientes. A radiografia anual de tórax foi substituída pela tomografia com protocolo volumétrico de 10 mm de espessura por 10 mm de incremento, que resultou em uma dose efetiva de radiação muito mais baixa que o exame convencional. Os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata foram realizados segundo técnica de punção, previamente descrita, com extrato padronizado (International Pharmaceutical Immunology S.A. – IPI, Espanha®), controle positivo de histamina 10 mg/ml e controle negativo de solução fenolada a 0,5% e solução glicerina<sup>22</sup>. Foi considerado positivo o teste que apresentou pápula maior ou igual a 3 mm, na presença de controle negativo igual a 0 e controle positivo maior ou igual a 3 mm.

As dosagens de IgE sérica específica (RAST) para *A. fumigatus* e da IgE sérica específica para alérgenos recombinantes do *A. fumigatus* (ImmunoCAPs) – r Asp f1 (IgERm218), f2 (IgERm219), f3 (IgERm220), f4 (IgERm221) e f6 (IgERm222) – foram realizadas no Laboratório Fleury de São Paulo através do método imunofluoroenzimático UniCAP® automatizado no aparelho UniCAP 100 (Pharmacia-Diagnostics). Os ImmunoCAP foram produzidos e usados para a titulação sérica dos IgE alérgeno-específicos de acordo com as especificações definidas por Cramer et al.<sup>23</sup>. Os resultados foram convertidos em classes de 0 a 4 padronizadas para o RAST, conforme orientações do fabricante (Tabela 1). Para análise dos dados, o diagnóstico clínico de ABPA foi realizado segundo os critérios mínimos da CFF<sup>14</sup>: deterioração clínica aguda ou subaguda não atribuída a outra etiologia; IgE sérica maior que 500 UI/ml; teste cutâneo de hipersensibilidade imediata maior que 3 mm para A.

*fumigatus* ou demonstração de IgE específico contra *A. fumigatus* e pelo menos um dos seguintes: precipitinas ou demonstração de anticorpos IgG contra *A. fumigatus* ou anormalidades recentes na radiografia de tórax ou tomografia de tórax com bronquiectasias que não clarearam com antibióticos e fisioterapia. Em nosso centro, não existe disponível a técnica para dosagem de precipitinas; por esse motivo, essa avaliação não foi realizada.

**Tabela 1** - Classificação dos resultados da dosagem de IgE alérgeno-específica

Classe IgE específica	kU <sub>A</sub> /l	Nível IgE específica
0	Inferior a 0,35	Ausente ou indetectável
1	0,35-0,69	Baixo
2	0,7-3,49	Moderado
3	3,5-17,49	Elevado
4	17,5-49	Muito elevado
5	50-99	Muito elevado
6	100 ou superior	Muito elevado

O diagnóstico de ABPA através da IgE específica contra antígenos recombinantes foi feito pela dosagem de anticorpos IgE contra antígenos f2, f4 e f6 do *A. fumigatus* com valores maiores ou iguais aos de classe 3<sup>24</sup>. A sensibilização ao *A. fumigatus* foi definida como presença de teste cutâneo de hipersensibilidade imediata positivo e/ou RAST para *A. fumigatus* e/ou IgE sérica específica para r Asp f1 maior que 0,35 kU<sub>A</sub>/l.

Para análise estatística, a comparação entre grupos foi realizada através dos testes exato de Fisher, qui-quadrado ou Mann-Whitney. Para cálculos de sensibilidade e especificidade, foram feitas tabelas de contingência 2 x 2.

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética médica em pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os pacientes e seus responsáveis foram informados e consentiram em participar do estudo.

## Resultados

No período de estudo, 54 pacientes com FC foram avaliados, e 39 pacientes foram considerados elegíveis, porém apenas 32 concordaram em participar e comparecer para a coleta e realização dos exames do protocolo. A idade média do grupo estudado foi 9,8 (±3,8) e do escore de Shwachman, 65 (±15) (Tabela 2). Foram identificados 11 pacientes sensibilizados ao *A. fumigatus* (34%). Destes, apenas três apresentaram perfil de IgE específica contra antígenos recombinantes compatível com ABPA. Os dados laboratoriais dos pacientes com IgE específica detectável contra qualquer um dos antígenos recombinantes ou, ainda, diagnóstico de ABPA pelo consenso da CFF estão especificados na Tabela 3.

Não houve relação entre a gravidade da doença de base calculada pelo escore de Shwachman, grau de obstrução brônquica e colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa* com o diagnóstico de ABPA através da IgE específica contra antígenos recombinantes. Analisando-se a associação de diversos critérios laboratoriais para diagnóstico de ABPA, observou-se que a presença concomitante de IgE > 500 UI/ml e RAST e teste cutâneo positivos para *A. fumigatus* apresentava sensibilidade de 75%, especificidade de 94%, valor preditivo positivo de 50% e valor preditivo negativo de 94% na identificação dos casos de ABPA diagnosticados pela IgE específica contra antígenos recombinantes.

**Tabela 2** - Dados clínico-laboratoriais do grupo estudado

Parâmetro	Média ± DP	IC95%	Mediana
Idade	9,8±3,8	8,4-11,2	10,1
Escore	65±15	59,6-70,4	65
Número absoluto eosinófilos	307±250	215-398	240
IgE sérica	510±908	151-869	154

DP = desvio padrão; IC95% = intervalo de confiança de 95% para a média.

Foram identificados três pacientes com ABPA pelos critérios da CFF<sup>14</sup>. Destes, dois apresentavam IgE específica contra as frações f2 e f4, portanto compatível com ABPA. O outro paciente apresentava apenas sensibilização com IgE específica contra a fração f1 (Tabela 3).

Todos os pacientes apresentaram alterações tomográficas sugestivas de bronquiectasias; portanto, esse exame não discriminou os pacientes quanto à presença de ABPA.

## Discussão

Nesta população de 32 crianças e adolescentes com FC, foram identificados dois pacientes com ABPA e 11 indivíduos sensibilizados ao fungo, através de testes cutâneos imediatos, da detecção de IgE específica para *A. fumigatus* (RAST) e de IgE específica contra os alérgenos recombinantes Asp f1, f2, f3, f4 e f6.

A dificuldade do diagnóstico da ABPA em pacientes com FC motivou a realização deste estudo, sendo que esta foi a primeira oportunidade em nosso meio de pesquisar IgE específica contra antígenos recombinantes do *A. fumigatus*. A frequência de indivíduos sensibilizados foi de 34%. A confrontação dos resultados da IgE específica contra antígenos recombinantes com os critérios diagnósticos do consenso da CFF, conhecendo-se a evolução clínica individualizada dos pacientes, possibilitou identificar dois pacientes com diagnóstico de certeza de ABPA. Houve, então, uma proporção de 6,4% de pacientes com diagnóstico de ABPA entre os indivíduos investigados.

**Tabela 3** - Dados laboratoriais obtidos para os pacientes com IgE específica contra antígenos recombinantes detectável e/ou diagnóstico de ABPA pelos critérios da CFF

Paciente	CFF *	RAST <i>Aspergillus fumigatus</i>	IgE r Asp f1	IgE r Asp f2	IgE r Asp f3	IgE r Asp f4	IgE r Asp f6
1	não	12 (3)	1,1 (2)	<b>3,5 (3)</b>	< 0,35 (0)	2,4 (2)	0,6 (1)
2	ABPA	29 (4)	1,8 (2)	<b>14,4 (3)</b>	26,4 (4)	1,4 (2)	< 0,35 (0)
3	ABPA	39,1 (4)	6,8 (3)	<b>41,2 (4)</b>	3,3 (2)	<b>5 (3)</b>	< 0,35 (0)
4	ABPA	72,6 (5)	0,5 (1)	< 0,35 (0)	< 0,35 (0)	< 0,35 (0)	< 0,35 (0)
5	não	7,6 (3)	3,6 (3)	2,9 (2)	< 0,35 (0)	< 0,35 (0)	0,4 (1)
6	não	< 0,35 (0)	6,2 (3)	< 0,35 (0)	< 0,35 (0)	0,9 (1)	< 0,35 (0)

ABPA = aspergilose broncopulmonar alérgica; CFF = Cystic Fibrosis Foundation; RAST = IgE específica para *A. fumigatus*.

\* Diagnóstico de ABPA pelos critérios CFF<sup>14</sup>. Não foi realizada dosagem de precipitina contra *A. fumigatus*.

Dosagem de IgE expressa em kU<sub>A</sub>/l (classe). Em **negrito**, resultados laboratoriais compatíveis com ABPA.

Os pacientes 2 e 3 foram considerados portadores de ABPA e tratados. O paciente 1 foi considerado portador de ABPA prévia ("cicatriz sorológica").

A prevalência de sensibilização ao fungo e de ABPA varia entre os diversos centros de tratamento de FC<sup>4,5</sup>, e não há dados nacionais sobre essas prevalências. As estimativas e descrições de prevalência da ABPA e sensibilização ao *A. fumigatus* baseadas somente em critérios clássicos, mesmo nos países desenvolvidos, podem estar subestimadas, pois a dificuldade diagnóstica da ABPA na FC é universal<sup>10</sup>. Cunningham et al.<sup>12</sup> avaliaram a vigilância quanto ao diagnóstico de ABPA em clínicas especializadas no Reino Unido. Exames como as precipitinas, IgE específica e teste cutâneo para *A. fumigatus*, contagem de eosinófilos no sangue periférico, IgE total e radiografias de tórax eram realizados com frequência e, em média, os centros realizavam quatro dos seis testes anualmente. No entanto, houve uma grande variação frente ao dado valorizado para confirmar diagnóstico e iniciar tratamento nas diversas clínicas.

Os dados de prevalência dependem, portanto, de quais critérios e exames laboratoriais são considerados para definir sensibilização e ABPA<sup>14</sup>. Sabe-se ainda que os testes imunológicos podem variar no decorrer do tempo, havendo oscilações intra-individuais desses resultados<sup>25</sup>. Em adição, existem descrições de pacientes previamente sensibilizados que, no acompanhamento, deixaram de apresentar resultados compatíveis com a sensibilização<sup>26</sup>.

Nesta casuística, a associação dos parâmetros teste cutâneo imediato positivo para *A. fumigatus*, número absoluto de eosinófilos em sangue periférico superior a 500/mm<sup>3</sup>, dosagem de IgE sérica maior que 500 UI/ml e RAST para *A. fumigatus* positivo demonstram boa especificidade para o diagnóstico de ABPA. Além da importância que esses exames têm no *screening* periódico de pacientes de risco para a ABPA, a sua associação, mais simples e frequentemente disponível, é útil para diagnóstico quando não é possível a

pesquisa IgE contra antígenos recombinantes do *A. fumigatus*.

A relação entre IgE sérica elevada em pacientes com FC e ABPA já foi reportada por vários autores, e esse dado laboratorial faz parte dos critérios clássicos de diagnóstico<sup>5,27</sup>. A peculiaridade em pacientes com FC é o fato de que os níveis de IgE não são obrigatoriamente extremamente elevados<sup>28,29</sup>, conforme enfatiza o consenso da CFF ao sugerir que seja feita triagem anual para diagnóstico de ABPA se houver forte suspeita clínica, mesmo quando IgE < 500 UI/ml<sup>14</sup>. O nível de IgE sérica varia conforme as fases de atividade da doença<sup>1</sup>, e a sua queda após tratamento com corticosteróides é outro dado a ser considerado no momento do diagnóstico da ABPA<sup>4,5</sup>.

Banerjee et al.<sup>17</sup> demonstraram que pacientes portadores de FC com ABPA apresentam níveis significativamente elevados de IgE específica contra o antígeno Asp f2 em comparação aos controles, com 100% de especificidade. Esse antígeno parece estar envolvido na aderência do fungo à matriz extracelular. As formas nativa e recombinante desse antígeno foram avaliadas e consideradas imunologicamente comparáveis e úteis para diagnóstico específico de ABPA. Na ABPA, há crescimento do fungo nas vias aéreas, e a reação de imune que se instala resulta em destruição desses microorganismos, com exposição de antígenos intracelulares. Acredita-se que a detecção de IgE específica contra esses determinados antígenos intracelulares do *Aspergillus* é indicativa da doença. Por outro lado, a resposta imune contra proteínas que são secretadas após a germinação dos esporos, como o r Asp f1 e o r Asp f3, está presente tanto nos indivíduos com ABPA quanto nos sensibilizados. Estudos preliminares sobre a distribuição celular do antígeno r Asp f4 indicam que ele não é uma proteína

secretada<sup>30</sup>. O antígeno r Asp f6 foi identificado como uma proteína específica da hifa do *Aspergillus*, sendo que as hifas estão presentes apenas na ABPA<sup>31</sup>. Portanto, a identificação de IgE contra os antígenos r Asp f4 e r Asp f6 também pode ser usada como marcador específico de ABPA<sup>30</sup>. Em nosso grupo, a dosagem de IgE específica contra r Asp f6 foi categorizada como classe I em ambos os casos identificados, assim como observado em outros estudos, nos quais a pesquisa de IgE anti r Asp f6 apresentou os menores valores quando comparada aos outros antígenos<sup>15,30,32</sup>.

Ao comparar o diagnóstico de ABPA pela pesquisa IgE contra antígenos recombinantes com o diagnóstico pelos critérios da CFF, houve concordância em apenas dois pacientes, nos quais optou-se pela intervenção terapêutica. Para pacientes nos quais houve discordância, ao analisarmos a evolução clínica antes e após essa investigação sistemática, foram encontradas as seguintes justificativas:

- O paciente 1, com perfil IgE contra antígenos recombinantes sugestivo ABPA e história prévia de ABPA tratada, foi considerado como provável cicatriz sorológica, situação também descrita no estudo epidemiológico de Geller<sup>4</sup>. Quando o perfil de IgE contra antígenos recombinantes é avaliado individualmente em momentos diferentes da evolução da doença, a IgE específica para r Asp f3 parece manter-se elevada no período de remissão<sup>24,33</sup>; entretanto, esse comportamento não foi observado em nosso paciente.
- O paciente 4 preencheu os critérios do consenso da CFF para diagnóstico de ABPA, mas não teve perfil de IgE contra antígenos recombinantes compatível com a doença. Os dados laboratoriais sugerem apenas sensibilização ao fungo. Essa é uma situação compreensível, em função da sobreposição de sinais clínicos das duas enfermidades em um caso grave de FC, com doença pulmonar avançada e IgE sérica total = 4.353 UI/ml.

Ainda não estão definidos os valores de *cut off* para interpretação dessas dosagens de IgE contra antígenos recombinantes, porém os estudos publicados adotaram sempre valores compatíveis com, no mínimo, classe III (superiores a 3,5 kU<sub>A</sub>/l)<sup>24</sup>. Knutsen et al.<sup>33</sup>, ao estudarem 15 pacientes com ABPA – 23 sensibilizados e 19 controles portadores de FC – demonstraram que a IgE específica contra a fração f4 tem maior sensibilidade e especificidade na detecção de ABPA. O paciente 6 apresentou IgE detectável contra r Asp f4, porém em nível baixo (classe 1), e o paciente 5 apresentou IgE específica classes I e II para r Asp f6 e f2, respectivamente, ambos sem quadro clínico de ABPA. Esses pacientes podem representar um quadro inicial de ABPA, com mínimas alterações exclusivamente nos exames laboratoriais. Devido à possibilidade de ABPA futura, estão sob vigilância clínica e *screening* laboratorial anual.

Casaulta et al.<sup>24</sup> analisaram longitudinalmente, durante aproximadamente 3 anos, os dados clínicos e laboratoriais de 23 pacientes com ABPA, comparando-os com controles sensibilizados e não sensibilizados ao *Aspergillus*. Esses pacientes apresentavam níveis elevados de IgE específica contra r Asp f4 e r Asp f6, e a associação com IgE sérica total

acima de 1.000 UI/ml permitiu a confirmação de ABPA com alta especificidade (100%) e sensibilidade (64%). Com o tratamento, os níveis de IgE específica e total reduziram, mas não normalizaram, e a função pulmonar permaneceu estável, apesar do tratamento. A pesquisa de IgE contra antígenos recombinantes do *A. fumigatus* foi considerada útil para identificação de pacientes com maior risco para ABPA, porém os dados laboratoriais tiveram valor limitado na monitorização da terapêutica.

A ABPA é uma complicação felizmente pouco freqüente em FC, e sua confirmação diagnóstica nesse grupo de pacientes permanece um desafio. Apesar dos esforços para estabelecer critérios adaptados a esse grupo de pacientes, ainda existem falhas diagnósticas. Realizamos uma investigação sistemática confrontando duas estratégias distintas, o critério da CFF e a detecção de IgE específica contra antígenos recombinantes, e verificamos que as conclusões diagnósticas podem ser discordantes. A pesquisa de IgE contra antígenos recombinantes do *A. fumigatus* pareceu-nos uma técnica promissora para detecção precoce de sensibilização ao fungo e ABPA, talvez em uma fase com pouca sintomatologia clínica e dano pulmonar. Mas ainda não está definida a real utilidade desse método laboratorial na prática clínica, tampouco o melhor momento e periodicidade de sua aplicação. Apesar da alta especificidade previamente descrita para esse método laboratorial, a confirmação diagnóstica e tomada de decisão terapêutica neste estudo não pôde ser desvinculada da condição clínica dos pacientes. Para diagnóstico nas diversas etapas da doença e para detecção de recidivas e critério de cura após intervenção terapêutica, ainda são necessários estudos longitudinais, envolvendo maior número de pacientes.

## Agradecimentos

Os autores agradecem a colaboração do Dr. Mario Camargo, pesquisador do Laboratório Fleury, pela realização dos testes diagnósticos e o auxílio da Dra. Sônia Regina Testa da Silva Ramos na interpretação da análise estatística.

## Referências

1. Skov M, Poulsen LK, Koch C. Increased antigen-specific Th-2 response in allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1999;27:74-9.
2. Zeaske R, Bruns WT, Fink JN, Greenberger PA, Colby H, Liotta JL, et al. Immune responses to *Aspergillus* in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82:73-7.
3. Milla CE, Wielinski CL, Regelman WE. Clinical significance of the recovery of *Aspergillus* species from the respiratory secretions of cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol.* 1996;21:6-10.
4. 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;116:639-46.
5. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur Respir J.* 2000;16:464-71.
6. Zander DS. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: an overview. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129:924-8.

7. Nelson LA, Callera ML, Schwartz RH. Aspergillosis and atopy in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis.* 1979;120:863-73.
8. Ritz N, Ammann RA, Casaulta Aebischer C, Schoeni-Affolter F, Schoeni MH. Risk factors for allergic bronchopulmonary aspergillosis and sensitisation to *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr.* 2005;164:577-82. Epub 2005 May 31.
9. Milla CE. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1999;27:71-3.
10. Slavin RG. ABPA in CF: a devastating combination. *Pediatr Pulmonol.* 1996;21:1-2.
11. Kumar R. Mild, moderate, and severe forms of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a clinical and serologic evaluation. *Chest.* 2003;124:890-2.
12. Cunningham S, Madge SL, Dinwiddie R. Survey of criteria used to diagnose allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2001;84:89.
13. 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;86:405-14.
14. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson M, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis - state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis.* 2003;37 Suppl 3:S225-64.
15. 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;30:988-93.
16. Cramer R, Hemmann S, Ismail C, Menz G, Blaser K. Disease-specific recombinant allergens for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Int Immunol.* 1998;10:1211-6.
17. Banerjee B, Greenberger PA, Fink JN, Kurup VP. Immunological characterization of Asp f 2, a major allergen from *Aspergillus fumigatus* associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Infect Immun.* 1998;66:5175-82.
18. Nikolaizik WH, Moser M, Cramer R, Little S, Warner JO, Blaser K, et al. Identification of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis patients by recombinant *Aspergillus fumigatus* I/a-specific serology. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:634-9.
19. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr.* 1998;132:589-95.
20. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *Am J Dis Child.* 1958;96:6-15.
21. Standardization of spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1107-36.
22. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:S147-334.
23. Cramer R, Lidholm J, Gronlund H, Stuber D, Blaser K, Menz G. Automated specific IgE assay with recombinant allergens: evaluation of the recombinant *Aspergillus fumigatus* allergen I in the Pharmacia Cap System. *Clin Exp Allergy.* 1996;26:1411-9.
24. Casaulta C, Fluckiger S, Cramer R, Blaser K, Schoeni MH. Time course of antibody response to recombinant *Aspergillus fumigatus* antigens in cystic fibrosis with and without ABPA. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16:217-25.
25. Hutcheson PS, Rejent AJ, Slavin RG. Variability in parameters of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;88:390-4.
26. Hutcheson PS, Knutsen AP, Rejent AJ, Slavin RG. A 12-year longitudinal study of *Aspergillus* sensitivity in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 1996;110:363-6.
27. Laufer P, Fink JN, Bruns WT, Unger GF, Kalbfleisch JH, Greenberger PA, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1984;73:44-8.
28. Zeaske R, Bruns WT, Fink JN, Greenberger PA, Colby H, Liotta JL, et al. Immune responses to *Aspergillus* in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82:73-7.
29. Maiz L, Cuevas M, Quirce S, Pacheco A, Escobar H. Allergic bronchopulmonary aspergillosis with low serum IgE levels in a child with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100:431-2.
30. Cramer R, Hemmann S, Ismail C, Menz G, Blaser K. Disease-specific recombinant allergens for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Int Immunol.* 1998;10:1211-6.
31. Schwienbacher M, Israel L, Heesemann J, Ebel F. Asp f6, an *Aspergillus* allergen specifically recognized by IgE from patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis, is differentially expressed during germination. *Allergy.* 2005;60:1430-5.
32. Hemmann S, Nikolaizik WH, Schoni MH, Blaser K, Cramer R. Differential IgE recognition of recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens by cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis or *Aspergillus* allergy. *Eur J Immunol.* 1998;28:1155-60.
33. Knutsen AP, Hutcheson PS, Slavin RG, Kurup VP. IgE antibody to *Aspergillus fumigatus* recombinant allergens in cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy.* 2004;59:198-203.

## Correspondência:

Marina Buarque de Almeida  
 Rua Martim Francisco, 748 casa 2  
 CEP 01226-000 - São Paulo, SP  
 Tel.: (11) 3666.4678  
 Fax: (11) 3032.5226  
 E-mail: m.buarque@terra.com.br