

# Tosse cronica e casts bronchiali: cosa si cela dietro?

*Chronic cough and bronchial casts: what's behind it?*

Federica Porcaro\*, Nicola Ullmann\*, Claudio Cherchi, Annalisa Allegorico, Renato Cutrera&

UOC di Broncopneumologia, Area Semiintensiva Pediatrica Respiratoria, UOS Medicina del Sonno e Ventilazione a Lungo Termine, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

\* primo autore

& autore senior

**Corrispondenza:** Federica Porcaro **e-mail:** federica.porcaro@opbg.net

**Riassunto:** Riportiamo il caso di un ragazzo con storia di tosse cronica esordita negli ultimi anni, associata ad espettorazione di casts bronchiali e quadro tomografico di bronchiectasie. Gli esami ematici mostravano una significativa eosinofilia ed un aumento delle IgE totali. La broncoscopia rilevava la presenza di casts bronchiali con ife di Aspergillo al lavaggio broncoalveolare. In ragione della storia clinica e della lunga durata dei sintomi, si avviava terapia steroidea e voriconazolo sistemici.

**Parole chiave:** tosse cronica, casts bronchiali, asma, aspergillosi broncopulmonare allergica.

**Summary:** We report the case of male patient with two years lasting history of wet cough leading to continuative expectoration of bronchial casts and bronchiectasis at the chest CT scan. Blood tests showed significant eosinophilia and elevation of IgE, whereas bronchoscopy identified several bronchial casts with Aspergillus-hyphae at bronchoalveolar lavage. We started prednisone plus voriconazole due to the severe clinical picture and long-lasting disease.

**Keywords:** chronic cough, bronchial casts, asthma, allergic bronchopulmonary aspergillosis.

## IL CASO CLINICO

Un ragazzo di 14 anni giungeva in Italia dall'Albania per tosse persistente ed emissione di casts bronchiali. In anamnesi emergeva una storia di bronchite asmatica ricorrente in età pre-scolare. Gli accessi di tosse esordivano nei due anni antecedenti la nostra valutazione pneumologica e in tre occasioni veniva rilevato un quadro radiologico di broncopulmonite bilaterale. La TC torace eseguita lontano dagli episodi acuti mostrava la presenza di bronchiectasie bilaterali peri-ilari. La coltura dell'espettorato risultava positiva per *Pseudomonas A.*, motivo per il



**Fig. 1:** Cast bronchiale prelevato in corrispondenza del bronco inferiore sinistro.

*Bronchial cast detected in the lower left lobe by airway endoscopy.*

quale, sulla base dell'antibiogramma, veniva avviata terapia con ciprofloxacina con transitorio beneficio sui sintomi. All'esame obiettivo si rilevava la presenza di rantoli crepitanti diffusi in assenza di ippocratismo digitale e livelli di SaO<sub>2</sub> in aria ambiente nella norma. Alla luce della storia clinica si avanzavano le seguenti ipotesi diagnostiche: 1) infezione tubercolare (MBT); 2) fibrosi cistica (FC); 3) discinesia ciliare primaria (DCP); 4) disordini del sistema linfatico; 5) disordini del sistema immunitario. La ricerca del MBT su tre campioni di aspirato gastrico, l'intradermoreazione Mantoux, il Quantiferon TB gold, lo studio dell'assetto immunitario, il test del sudore, la misurazione di ossido nitrico (NO) nasale, lo studio di microscopia ottica ed elettronica su prelievo di brushing nasale, il test genetico per FC e DCP, la valutazione car-

diologica e la RMN toracica permettevano di escludere le ipotesi diagnostiche avanzate. L'incremento della conta degli eosinofili periferici (1980/mm<sup>3</sup>), i valori elevati delle IgE totali (1489 kU/L) e delle IgEs per acari della polvera domestica suggerivano la presenza di uno stato atopico sottostante. La spirometria mostrava un pattern ventilatorio ostruttivo (FVC 65%, 2.60 L/s; FEV<sub>1</sub> 49%, 1.68 L/s; FEV<sub>1</sub>/FVC 75%) in presenza di broncoreversibilità (+13%). La misurazione del NO bronchiale risultava suggestiva di infiammazione bronchiale (46 ppb). In ragione dell'espettorazione di casts bronchiali, si eseguiva endoscopia delle vie aeree diagnostica e terapeutica: nel corso dell'esame si rimuovevano i casts bronchiali (Figura 1) la cui analisi elettroforetica (assenza di lipoproteine, normale rapporto trigliceridi/colesterolo) ed istologica (presenza di infiltrato neutrofilico, eosinofilo, spirali di Curschmann e cristalli di Charcot-Leyden) escludevano definitivamente l'origine linfatica del quadro clinico e denotavano un quadro infiammatorio. In ragione della presenza di ife di *Aspergillo fumigatus* su BAL, si effettuava dosaggio delle IgG (15.2 mgA/l), delle IgE (0.79 mgA/l) e delle precipitine classe IgG (negative) dirette contro il micete.

## DISCUSSIONE

In accordo ai criteri di ISHAM (1) si poneva diagnosi di Aspergillosi Broncopolmonare Allergica (ABPA) in paziente con asma allergico misconosciuto. Si avviava duplice terapia con prednisone (0.5 mg/kg/die, con decalage in 16 settimane) e voriconazolo (200 mg/2 volte die per 16 settimane) con progressiva risoluzione della sintomatologia.

L'ABPA è la micosi broncopolmonare allergica più frequentemente descritta ed è determinata dall'*Aspergillo fumigatus*. Essa è maggiormente descritta nei pazienti affetti da patologie bronchiali croniche (asma, fibrosi cistica) nelle quali la compromissione della clearance muco-ciliare permette la colonizzazione e la successiva sporulazione fungina (2,3). Le reazioni immuno-mediate sottostanti il processo infettivo includono le reazioni di ipersensibilità di tipo I (immediate ed IgE-mediate) e di tipo III (secondarie alla formazione di immunocomplessi con anticorpi di classe IgG e IgA, alla quale seguono l'attivazione del sistema del complemento e l'avvio di una risposta infiammatoria tardiva) (1).

I sintomi si caratterizzano per dispnea, febbricola, e tosse cronica con espettorazione di secrezioni respiratorie dense e di colorito brunastro, il cui esame microscopico rivela la presenza di ife fungine ed eosinofili.

Il reperto tomografico toracico risulta variabile e si caratterizza per la presenza di bronchiectasie cilindriche centrali, ispessimento parietale bronchiale, segni di impatto mucoide, addensamenti periferici solidi o subsolidi, atelettasie, noduli centrolobulari, alterazioni "ad albero in fiore", perfusione a mosaico ed air trapping (4).

**Tab. 1:** Criteri di ISHAM per la diagnosi di ABPA (1).

*ISHAM criteria for the diagnosis of Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA).*

<b>Condizioni predisponenti (1 deve essere presente)*</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asma</li> <li>- Fibrosi cistica</li> </ul>
<b>Criteri obbligatori (entrambi devono essere presenti)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Livelli di IgE contro <i>A. fumigatus</i> (&gt;0.35 kU/L) o positività delle prove allergometriche cutanee per <i>A. fumigatus</i></li> <li>- Livelli di IgE totali aumentati (&gt;1.000 IU/mL), ma valori inferiori sono accettabili ai fini diagnostici in pazienti che presentano tutti gli altri criteri, specie se presenti livelli di IgG contro <i>A. fumigatus</i> &gt;27 mg/L</li> </ul>
<b>Altri criteri (almeno 2 devono essere presenti)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Precipitine sieriche dirette contro <i>A. fumigatus</i> o livelli elevati di IgG contro <i>A. fumigatus</i> (&gt;27 mg/L)</li> <li>- Opacità polmonari compatibili con ABPA</li> <li>- Conta eosinofila &gt;500 cellule/microL in pazienti non sottoposti a terapia steroidea</li> </ul>

\*raramente l'ABPA è stata rilevata in assenza di patologie respiratorie croniche sottostanti.

La presenza combinata di segni clinici, radiologici e laboratoristici permette la formulazione della diagnosi di ABPA (Tabella 1) (1).

La gestione terapeutica è finalizzata al controllo delle riacutizzazioni respiratorie e alla prevenzione della progressione delle bronchiectasie nonché del danno parenchimale polmonare. I corticosteroidi sistemici (prednisone orale al dosaggio di 0,5 mg/kg/die per 1-2 settimane, a seguire somministrazione del medesimo dosaggio a giorni alterni per 8 settimane, dunque lenta riduzione della posologia di 5-10 mg ogni due settimane sino alla completa sospensione) rappresentano il cardine terapeutico poiché in grado di migliorare la sintomatologia, ridurre le riacutizzazioni respiratorie e migliorare la funzionalità respiratoria (1). La contestuale somministrazione di itraconazolo/voriconazolo per 4-6 mesi contribuisce alla diminuzione della carica fungina, oltre che alla riduzione della durata della terapia steroidea. Infine, l'utilizzo dell'omalizumab (anticorpo monoclonale ricombinante anti IgE) è di recente risultato efficace nelle forme di asma difficile da trattare, associate ad ABPA e caratterizzate da steroide-dipendenza (5).

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Agarwal R., et al. *Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Expert Rev Respir Med. 2016; 10(12):1317-1334.
- (2) Stevens DA., 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.
- (3) Agarwal R., *Allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Chest 2009; 135:805.
- (4) Buckingham SJ., et al. *Aspergillus in the lung: diverse and coincident forms*. Eur Radiol. 2003; 13:1786-800.
- (5) Wark P., et al. *Omalizumab Is an Effective Intervention in Severe Asthma with Fungal Sensitization*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020; 8(10):3428-3433.e1.