

Sucesso no manejo da aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) com o uso de mepolizumabe: relato de caso

Successful management of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA) with Mepolizumab: a case report

Maria Eduarda Trocoli Zanetti¹ , Gabriel Veloso Araujo-Neto¹, Renata Gomes Oliveira¹, Natalia Dias Melo¹, Nathália Ventura Stefli¹, Ana Claudia Rossini Clementina¹, Laura Cardoso Brentini¹, Lais Fukuda Cuoghi¹, Anne Marielle Camargo¹, Letícia Wellington Santos Costa¹, José Eduardo Lemos¹, Mariana Paes Leme Ferriani¹, Luísa Karla Arruda¹

RESUMO

A Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA) representa um desafio terapêutico devido à refratariedade frequente e à dependência de corticosteroides sistêmicos. A inflamação Tipo 2, mediada por eosinófilos e IgE, é central na patogênese da doença. Terapias biológicas anti-IL-5 surgem como alternativas promissoras para casos complexos. Este relato descreve o manejo bem-sucedido de ABPA refratária com mepolizumabe. Paciente masculino, 57 anos, com asma grave e ABPA diagnosticada com base em critérios clínicos, laboratoriais e radiológicos. Apesar do tratamento otimizado com itraconazol e corticosteroides sistêmicos, o paciente evoluiu com exacerbações recorrentes e declínio da função pulmonar. Diante da falha terapêutica convencional, iniciou-se mepolizumabe, 100 mg, por via subcutânea. A resposta clínica e laboratorial foi rápida e sustentada. Observou-se redução drástica dos eosinófilos séricos e queda dos níveis de IgE total. Ao longo de 12 meses de seguimento, houve cessação completa das exacerbações e controle dos sintomas respiratórios. A intervenção permitiu o desmame gradual do corticosteroide por via oral. Exames de imagem demonstraram resolução significativa das impações mucoides em relação aos exames basais. Não foram registrados eventos adversos. O mepolizumabe demonstrou eficácia robusta no controle da ABPA refratária em paciente com fenótipo eosinofílico grave. O tratamento promoveu a estabilização clínica, a melhora radiológica e viabilizou a redução da carga de corticosteroides sistêmicos. Estes dados reforçam o potencial dos antagonistas de IL-5 como estratégia terapêutica modificadora da doença na ABPA.

Palavras-chave: Aspergilose Broncopulmonar Alérgica; Asma; *Aspergillus fumigatus*; imunobiológicos; mepolizumabe.

ABSTRACT

Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) poses a therapeutic challenge due to its frequent refractoriness and dependence on systemic corticosteroids. Type 2 inflammation, mediated by eosinophils and IgE, is central to the pathogenesis of the disease. Anti-IL-5 biologic therapies are emerging as promising alternatives for complex cases. This report describes the successful management of refractory APBA with mepolizumab. A 57-year-old male patient with severe asthma and APBA was diagnosed based on clinical, laboratory, and radiological criteria. Despite optimized treatment with itraconazole and systemic corticosteroids, the patient experienced recurrent exacerbations and declining lung function. Given the failure of conventional therapy, subcutaneous mepolizumab 100 mg was initiated. The clinical and laboratory response was rapid and sustained. A dramatic reduction in serum eosinophils and a decrease in total IgE levels were observed. Over 12 months of follow-up, there was a complete cessation of exacerbations and control of respiratory symptoms. The intervention allowed for the gradual tapering of oral corticosteroids. Imaging studies demonstrated significant resolution of mucoid impaction compared to baseline findings. No adverse events were reported. Mepolizumab demonstrated robust efficacy in controlling refractory ABPA in a patient with a severe eosinophilic phenotype. The treatment promoted clinical stabilization and radiological improvement and enabled a reduction in the systemic corticosteroid load. These data reinforce the potential of IL-5 antagonists as a disease-modifying therapeutic strategy in ABPA.

Keywords: Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis; Asthma; *Aspergillus fumigatus*; biologics; mepolizumabe.

¹ Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Alergia e Imunologia, Hospital das Clínicas - Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Introdução

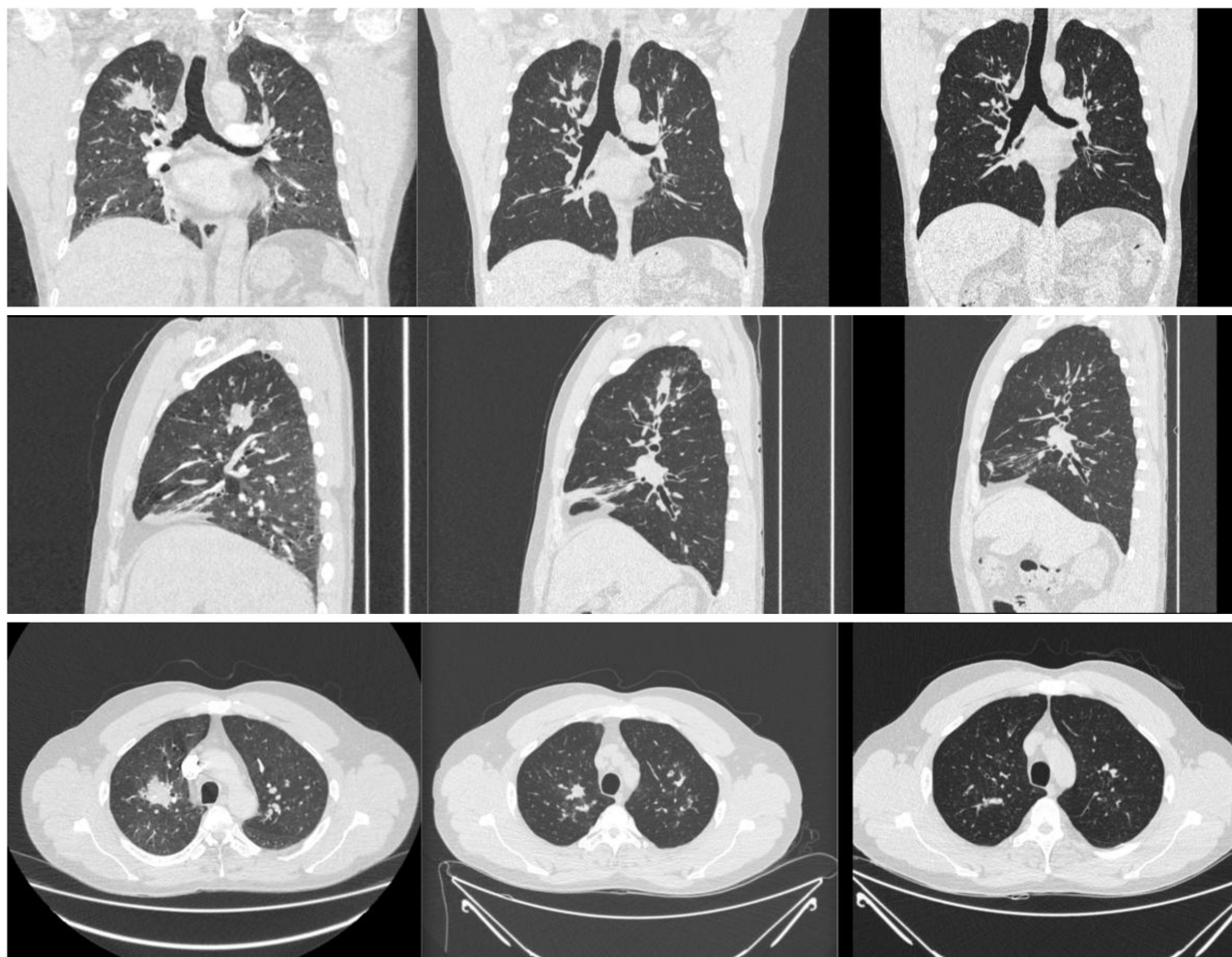
Aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) é uma doença pulmonar resultante de reação de hipersensibilidade ao fungo *Aspergillus*, particularmente *Aspergillus fumigatus*, decorrente da colonização dos brônquios por esse fungo em pacientes com asma e fibrose cística¹. Pacientes com ABPA apresentam sintomas respiratórios de difícil controle, caracterizados por tosse, chiado no peito, sensação de aperto torácico e produção abundante de secreção, podendo formar tampões mucosos. A evolução clínica costuma ser marcada por exacerbações, manifestadas por piora da dispneia, intensificação do chiado, aumento da expectoração e declínio progressivo da função pulmonar. Em alguns casos, podem ocorrer sintomas sistêmicos². O diagnóstico é estabelecido com base em um conjunto de critérios clínicos, laboratoriais e radiológicos. Em 2024, a *International Society for Human and Animal Mycology* (ISHAM) atualizou os critérios diagnósticos, que incluem dois critérios obrigatórios: presença de IgE específica para *Aspergillus* e níveis elevados de IgE total, além de pelo menos dois de três critérios secundários: níveis aumentados de IgG específica para *Aspergillus*, eosinofilia periférica e achados radiológicos compatíveis com ABPA³. Pacientes com ABPA em geral apresentam boa resposta a corticosteroides sistêmicos, agentes antifúngicos ou a combinação de ambos. No entanto, a manutenção do controle clínico a longo prazo permanece um desafio. Estudos indicam que entre 20% e 50% dos pacientes apresentam recidivas entre um e dois anos após o início do tratamento, e uma parcela significativa torna-se corticoide-dependente^{1,4,5}. O uso prolongado de corticosteroides sistêmicos está associado a efeitos adversos como ganho ponderal, osteoporose e hiperglicemia, que podem limitar a adesão e a continuidade do tratamento. De forma semelhante, a tolerabilidade ao uso crônico de antifúngicos azólicos costuma ser insatisfatória, sendo a hepatotoxicidade e a fotossensibilidade os efeitos adversos mais frequentemente observados, o que pode levar à necessidade de suspensão do tratamento^{2,5}. Terapia com anticorpos monoclonais, como o mepolizumabe, um anticorpo contra a interleucina-5, parece ser promissora para pacientes com ABPA.

Relato de caso

Paciente masculino, 57 anos, com diagnóstico de asma de difícil controle aos 30 anos de idade. Desde o início do quadro, apresentava controle insuficiente da doença, com média de 3 exacerbações por ano, mesmo sob tratamento otimizado com corticosteroide

inalatório e broncodilatador de longa duração. Aos 47 anos, já em seguimento com equipe especializada, foi levantada a hipótese de ABPA. Apresentava 2.300 eosinófilos/ μ L em sangue periférico, IgE total de 866 kU/L, *prick test* positivo para *Aspergillus fumigatus* e tomografia de tórax com bronquiectasias (Figura 1). A espirometria demonstrava distúrbio obstrutivo moderado, com volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) de 72% do predito; porém, não preenchia os critérios para ABPA devido aos valores de IgE total. Em 2020, passou a apresentar piora progressiva dos sintomas respiratórios, caracterizada por episódios recorrentes de tosse produtiva, dispneia aos mínimos esforços e sensação de aperto torácico. Espirometria apresentou redução do VEF1 para 62% do predito e teste de controle da asma, *Asthma Control Test* (ACT) de 14, indicando asma não controlada. Os exames laboratoriais no momento revelaram eosinofilia periférica de 2.800 células/ μ L, IgE total de 1.066 kU/L e anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) não reagente. Outros diagnósticos, como trombose pulmonar, foram descartados. A tomografia computadorizada de tórax evidenciou bronquiectasias com impactação mucoide (ABPA) (Figura 1).

Os testes cutâneos intradérmicos para *Aspergillus fumigatus* e para a mistura de *Aspergillus* apresentaram resultados positivos. Não foi possível realizar a dosagem de IgG para *Aspergillus fumigatus*. Diante do quadro clínico, laboratorial e radiológico, estabeleceu-se tratar-se de exacerbação da ABPA. Iniciou-se tratamento com itraconazol (600 mg/dia) e prednisona (0,5 mg/kg/dia), com melhora parcial dos sintomas. Entretanto, nos meses seguintes, o paciente manteve a necessidade recorrente de corticosteroide sistêmico para controle das exacerbações, com impacto significativo na qualidade de vida. Diante da refratariedade ao tratamento convencional da ABPA, e da presença de inflamação eosinofílica persistente, foi iniciado mepolizumabe na dose de 100 mg por via subcutânea a cada quatro semanas. Após duas aplicações, observou-se redução dos eosinófilos sanguíneos para 100 células/ μ L (Figura 2) e da IgE total para 778 kU/L [1] (Figura 3). Clinicamente, houve controle das exacerbações, melhora da dispneia e redução gradual do corticosteroide oral, mantendo-se o uso de corticosteroide inalatório na dose de 1600 mcg de budesonida ao dia. Durante o seguimento de 12 meses, o paciente permaneceu sem novas exacerbações e com controle satisfatório dos sintomas respiratórios (Figura 4), sem eventos adversos relacionados ao uso do mepolizumabe. Número do comitê de ética: 93828225.4.0000.5440.



Figuras 1

Cortes tomográficos nas sequências axial, sagital e coronal evidenciando a evolução tomográfica de um paciente do sexo masculino com ABPA entre os anos de 2015 e 2025, demonstrando bronquiectasias centrais e impatcação mucoide de alta atenuação, mais exuberantes em 2020, com redução significativa no estudo de 2025, permanecendo bronquiectasias residuais

Eosinófilo ao longo dos anos



Figura 2

Redução dos marcadores de inflamação T2, eosinófilos, após o tratamento com mepolizumabe em relação aos valores pré-tratamento

IgE total ao longo dos anos

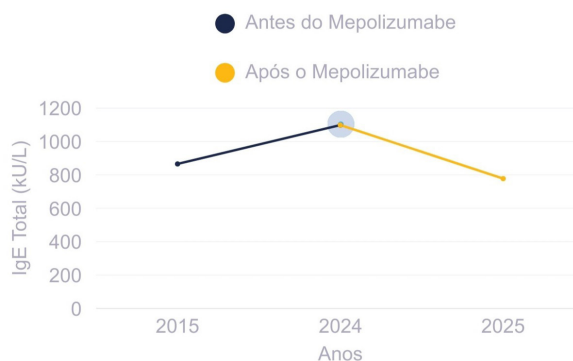
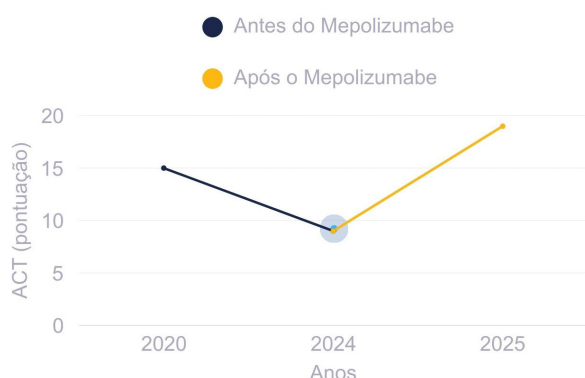


Figura 3

Redução dos marcadores de inflamação T2, IgE, após o tratamento com mepolizumabe em relação aos valores pré-tratamento

Asthma Control Test (ACT) ao longo dos anos

**Figura 4**

Valores do *Asthma Control Test* antes e após tratamento com mepolizumabe

Discussão

O relato do caso demonstra a utilização de um imunobiológico como opção terapêutica para pacientes com ABPA refratária ao tratamento convencional, pouco descrita na literatura nacional até o momento. Nosso paciente teve diagnóstico de ABPA em 2015, quando os critérios diagnósticos utilizados eram do ISMHA de 2013 que incluíam: 1) condições predisponentes: asma ou fibrose cística; 2) critérios obrigatórios: IgE sérica basal >1000 UI/mL, teste de hipersensibilidade imediata positivo ou IgE específica para *Aspergillus fumigatus*; 3) outros critérios: eosinofilia >500 células/uL, anticorpos ou IgG sérico para *Aspergillus fumigatus* e opacidades radiológicas compatíveis com ABPA⁶.

A patogênese da ABPA é decorrente de fatores genéticos e resposta imune do hospedeiro.⁷ Em pacientes suscetíveis ao desenvolvimento de ABPA, como asmáticos, os antígenos do *Aspergillus fumigatus* ligam-se na superfície de mastócito ou basófilo e provocam a liberação de mediadores capazes de causar broncoconstrição, aumento da permeabilidade vascular e produção de muco⁷, caracterizando a hipersensibilidade do tipo I. Concomitante, ocorre deposição de complexos imunes no tecido pulmonar causando dano e inflamação eosinofílica, caracterizando resposta de hipersensibilidade do tipo III⁷. Toda a resposta imune do tipo 2, destaca-se pela ativação de eosinófilos mediada pela interleucina-5 (IL-5) e elevados níveis de IgE específica para *Aspergillus fumigatus*. Por esse motivo, anticorpos monoclonais que bloqueiam essas vias inflamatórias têm sido considerados alternativas terapêuticas em casos refratários ao tratamento convencional⁸.

Os ensaios clínicos randomizados de biológicos na asma grave excluem pacientes com ABPA, o que limita a evidência de alto nível para essa população⁹. Nas últimas publicações, entretanto, vêm surgindo séries de casos e relatos de experiência que sugerem não apenas melhora nos sintomas e na função pulmonar, mas também efeito poupador de corticosteroides, o que é especialmente relevante dada a morbimortalidade e os efeitos adversos associados ao uso prolongado de corticosteroides sistêmicos¹⁰.

No cenário atual, diferentes terapias biológicas têm sido descritas para o manejo da ABPA, cada uma com mecanismos de ação distintos e potenciais implicações clínicas¹¹. O omalizumabe (anti-IgE) foi o primeiro biológico amplamente utilizado nessa indicação, com evidências de redução de exacerbações e queda dos níveis de IgE em séries de casos; entretanto, sua aplicabilidade é limitada pelo teto de dosagem dependente do peso e dos níveis de IgE total, frequentemente muito elevados nesses pacientes¹¹. O dupilumabe (anti-IL-4R α , que bloqueia IL-4 e IL-13) possui relatos de casos na literatura com resolução sintomática completa e desmame de corticosteroides, mesmo em pacientes refratários ao omalizumabe¹¹; vale ressaltar, contudo, que o dupilumabe pode ocasionar elevação transitória dos eosinófilos periféricos em cerca de 50% dos usuários. Os agentes anti-IL-5/IL-5R, mepolizumabe e benralizumabe, atuam diretamente sobre a via eosinofílica central na patogênese da ABPA e em uma meta-análise recente demonstrou que o mepolizumabe reduziu significativamente taxas de exacerbação, uso de corticosteroides orais e níveis de IgE total, enquanto o benralizumabe apresentou tendência semelhante sem atingir significância estatística¹¹.

A maior série de casos publicada até o momento sobre o uso de mepolizumabe na ABPA provém do Registro Belga de Asma Grave¹². Schleich et al.¹², reportaram 20 pacientes com ABPA tratados com mepolizumabe 100 mg a cada quatro semanas, com seguimento de seis meses. Os resultados demonstraram redução significativa na dose de corticosteroide oral, diminuição das taxas de exacerbação e melhora no controle da asma e na qualidade de vida. Esses dados são consistentes com os achados do presente relato, reforçando a reprodutibilidade do benefício clínico do mepolizumabe na ABPA em diferentes contextos assistenciais. Adicionalmente, a revisão sistemática e meta-análise de Chen et al. analisou estudos envolvendo omalizumabe, dupilumabe, mepolizumabe, benralizumabe e tezepelumabe, concluindo que os dados observacionais disponíveis sustentam o benefício

clínico dos biológicos na ABPA, ainda que a ausência de ensaios clínicos randomizados represente uma importante limitação metodológica¹¹.

Diante do conjunto de evidências disponíveis, o uso de terapias biológicas na ABPA deve ser considerado em cenários clínicos específicos. Pacientes com ABPA que necessitam de corticosteroides sistêmicos de forma contínua ou recorrente para manter a remissão, representam a indicação mais consolidada, dado o elevado risco de efeitos adversos do uso prolongado. Da mesma forma, pacientes com ABPA refratária ao tratamento convencional (corticosteroide + itraconazol), com exacerbações frequentes, eosinofilia persistente e piora funcional ou radiológica, são candidatos potenciais. A escolha do biológico pode ser orientada pelo fenótipo predominante: pacientes com eosinofilia e fenótipo Th2 clássico são candidatos preferenciais ao anti-IL-5 (mepolizumabe) ou ao anti-IL-4Rα (dupilumabe); naqueles com IgE dentro dos limites de dosagem, o omalizumabe pode ser considerado.

Em nosso relato de caso, após a introdução de mepolizumabe houve redução acentuada dos eosinófilos, estabilização clínica sem novas exacerbações, e redução da necessidade de corticosteróides orais.

Em conclusão, o presente relato contribui para a crescente evidência de que a terapia com mepolizumabe pode representar uma opção promissora no manejo de ABPA, com potencial benefício em termos de controle clínico. Entretanto, são necessários estudos prospectivos controlados para confirmar esses achados, definir critérios de seleção de pacientes e estabelecer protocolos de uso.

Referências

1. Tanaka J, Oguma T, Ishiguro T, Taniguchi H, Nishiuma T, Tateno H et al. Clinical characteristics of difficult-to-treat allergic bronchopulmonary aspergillosis and its prediction score. *Allergy*. 2025;80(9):2531-40. <https://doi.org/10.1111/all.16559>. PMID:40317973.
2. Carter C, Torre IB, Blackburn S, Nwankwo L, Semple T, Rawal B et al. Real-world effectiveness of biologic therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025;13(5):1094-1102.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2025.03.006>. PMID:40088970.
3. Agarwal R, Sehgal IS, Muthu V, Denning DW, Chakrabarti A, Soundappan K et al. Revised ISHAM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating

allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses. *Eur Respir J*. 2024;63(4):2400061. <https://doi.org/10.1183/13993003.00061-2024>. PMID:38423624.

4. Agarwal R, Aggarwal AN, Dhooria S, Sehgal IS, Garg M, Saikia B et al. A randomised trial of glucocorticoids in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Eur Respir J*. 2016;47(2):490-8. <https://doi.org/10.1183/13993003.01475-2015>. PMID:26585431.
5. Agarwal R, Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, Prasad KT, Garg M et al. A randomised trial of prednisolone versus prednisolone and itraconazole in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Eur Respir J*. 2022;59(4):2101787. <https://doi.org/10.1183/13993003.01787-2021>. PMID:34503983.
6. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(8):850-73. <https://doi.org/10.1111/cea.12141>. PMID:23889240.
7. Serpa FS, Wandalsen GF, Valle SOR, Machado AS, França AT, Cruz AA et al. Aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA): guia da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para o diagnóstico e manejo. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2024;8(3):189-212. <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20240033-en>.
8. Terashima T, Shinozaki T, Iwami E, Nakajima T, Matsuzaki T. A case of allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with mepolizumab. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):53. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0617-5>. PMID:29587693.
9. Katran ZY, Bulut I. Allergic bronchopulmonary aspergillosis treated with mepolizumab and omalizumab: switching biological agents. *AstiM Allerji Immunol*. 2023;21:113-9. <https://doi.org/10.21911/aai.203>.
10. Huang IH, Dang KN, Kashyap S, Clair NS, Sweidan AJ. Duo biologic therapy using mepolizumab and omalizumab in refractory ABPA: two cases. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2025;21(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13223-025-00985-0>. PMID:40898293.
11. Chen X, Zhi H, Wang X, Zhou Z, Luo H, Li J et al. Efficacy of biologics in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis: a systematic review and meta-analysis. *Lung*. 2024;202(4):367-83. <https://doi.org/10.1007/s00408-024-00717-y>. PMID:38898129.
12. Schleich F, Vaia ES, Pilette C, Vandenplas O, Halloy JL, Michils A et al. Mepolizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis: report of 20 cases from the Belgian Severe Asthma Registry and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(7):2412-3.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.023>. PMID:32268213.

Suporte financeiro: Não.

Conflito de interesse: Não.

Submetido em: 26/01/2026. **Aceito em:** 25/03/2026.

Editor-chefe: Ekaterini Goudouris.

Correspondência:

Maria Eduarda Trocoli Zanetti

E-mail: dudazanetti91@gmail.com