

# BRONȘIECTAZIILE PUNCT DE PLECARE ÎN DIAGNOSTICUL ASPERGILOZEI BRONHOPULMONARE ALERGICE

Oxana MUNTEANU, conferențiar universitar

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

[oxana.munteanu@usmf.md](mailto:oxana.munteanu@usmf.md).

## Rezumat

Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) este caracterizată de o reacție de hipersensibilitate la speciile din genul *Aspergillus*, manifestată prin astm bronșic necontrolat, infiltrate pulmonare recurente și bronșiectazii. Vigilența în recunoașterea simptomelor și utilizarea testelor diagnostice necesare vor asigura diagnosticarea precoce și un răspuns terapeutic mai bun. În grupurile de pacienți cu risc sporit se vor evalua titrul de IgE totale, titrul IgE anti *Aspergillus*, titrul IgG anti *Aspergillus* și leziunile imagistice descrise ca și caracteristice pentru pacienții cu ABPA (bronșiectazii centrale, infiltrate pulmonare recurente, atenuarea mozaică, impactarea mucoidă și fibroză pleuropulmonară). Steroizii orali sunt utilizați inițial în tratamentul ABPA. Medicamentele antifungice sunt indicate ca și terapie adjuvantă la pacienții dependenți de steroizi sau în scopul reducerii încărcăturii fungice.

**Cuvinte-cheie:** bronșiectazii, aspergiloza bronhopulmonară alergică

## Резюме. Бронхоэктазы отправная точка в диагностике аллергического бронхолегочного аспергиллеза

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) - аллергическая реакция в ответ на колонизацию дыхательных путей плесневыми грибами *Aspergillus spp.*, проявляющееся плохо контролируемой астмой, рецидивирующими легочными инфильтратами и бронхоэктазами. Бдительность в распознавании симптомов и соответствующих диагностических мер может привести к успешным результатам в лечении пациента. Высокий уровень общего IgE, наличие специфических IgE к *A. fumigatus*, наличие специфических IgG к *A. fumigatus* и наличие специфических рентгенологических признаков (бронхоэктазы, «летучие инфильтраты», слизистые пробки, мозаичные изменения рисунка и плеврорегочный фиброз) являются важным диагностическим критерием АБЛА и должны рассматриваться в уязвимых группах пациентов. Начальное лечение ABPA - пероральные стероиды. Противогрибковые препараты используются в качестве дополнительной терапии у стероидзависимых пациентов или у пациентов с высокой степенью грибковой колонизации.

**Ключевые слова:** бронхоэктазы, аллергический бронхолегочный аспергиллез

**Summary. Bronchiectasis a starting point in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis**

Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is an immunological pulmonary disorder caused by hypersensitivity to *Aspergillus spp.*, manifesting with poorly controlled asthma, recurrent pulmonary infiltrates and bronchiectasis. Vigilance in recognizing symptoms and appropriate diagnostic measures can lead to successful patient outcomes. Elevated IgE, increased IgE *Aspergillus* antibodies, increased IgG *Aspergillus* antibodies and radiological abnormalities (central bronchiectasis, recurrent pulmonary infiltrates, mucus impaction, mosaic attenuation and pleuropulmonary fibrosis) should be considered in vulnerable patient populations. The initial treatment of ABPA is oral steroids. Antifungals are used as adjunctive therapy in steroid dependent patients or in those with high degrees of fungal colonization.

**Key words:** bronchiectasis, allergic bronchopulmonary aspergillosis

Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) este printre cauzele rare de bronșiectazii non-fibroză chistică (NFC), cea mai comună prezentare clinică fiind un pacient cu astm atopic, în a patra decadă a vieții, cu exacerbări frecvente cu tuse și expectorație intermitentă, în pofida terapiei administrate. Atât ghidul nou al Societății Europene de Respiriologie (ERS) pentru managementul pacienților adulți cu bronșiectazii [1], cât și cel anterior al Societății Toracice Britanice (BTS) [2] recomandă efectuarea obligatorie a testelor de *screening* pentru ABPA (Ig E totale, Ig G anti *Aspergillus fumigatus* și IgE anti *Aspergillus fumigatus*) la toți pacienții cu bronșiectazii primar depistați. Dar adeseori, în practică, după cum au demonstrat-o și unele evaluări de implementare a recomandărilor din ghiduri în Marea Britanie [3], aceste recomandări sunt ignorate. În lipsa unor elemente patognomonice de diagnostic ABPA riscă să fie sub- sau supra-diagnosticată, multe cazuri de ABPA pot fi omise, fiind catalogate ca și “astm bronșic necontrolat” sau “parțial controlat”. Un astm nedagnosticat (sub masca unui pacient cu bronșită cronică sau bronhopneumopatie cronică obstructivă), atunci când se vor determina bronșiectaziile la examenul imagistic, la fel ar fi o cauză de dificultăți de diagnostic pentru pacienții cu ABPA (în special în țările cu acces limitat la testele diagnostice de identificare a sensibilizării la *Aspergillus*).

Căile aeriene ale omului sunt expuse constant la diverse specii de *Aspergillus*, cu inhalarea zilnică a sute de spori. Aceștia sunt inofensivi, de regulă, pentru o gazdă imunocompetentă [4]. Spectrul de afecțiuni cauzate de *Aspergillus spp.* sunt numite aspergiloze [5, 6]. Din cele aproximativ 250 de specii de *Aspergillus*, 34 au fost asociate cu patologii umane [6, 7]. *A. fumigatus* este cea mai frecventă specie ce cauzează boli pulmonare [5]. Aspergiloza bronho-pulmonară este cauzată de inhalarea sporilor de *Aspergillus spp.*, mai frecvent fiind *Aspergillus fumigatus*, deși manifestări clinice și radiologice similare au fost descrise și pentru alți fungi [8]. Prezența defectelor anatomice sau imunologice, cum ar fi cele din bronșiectazii, va determina o serie de patologii asociate fungilor, de la colonizare asimptomatică a căilor respiratorii la

sensibilizare fungică, ABPA, aspergiloză pulmonară cronică sau aspergiloză pulmonară invazivă (*figura 1*). Manifestările clinice sunt în mare măsură determinate de integritatea țesutului pulmonar [5], cât și de răspunsul imun înăscut și dobândit al individului ce inhalează sporii [8, 9], care poate fi de tip alergic, local sau invaziv (până la diseminare sistemică) [5].

Diagnosticarea unui număr tot mai mare de cazuri cu aspergiloză a sistemului respirator se datorează atât perfecționării metodelor de diagnostic, cât și creșterii prevalenței bolilor pulmonare cronice și a tratamentelor sistemice cu citostatice, glucocorticoizi, a terapiilor biologice cu agenți moleculari țintiți. ABPA în majoritatea cazurilor e diagnosticată la pacienții cu astm bronșic sau cu fibroză chistică, colonizarea cu *A. fumigatus* asigurând o sursă constantă de antigen [10].

Prevalența ABPA printre pacienții cu astm bronșic este estimată a fi de 1-2 % (deși sunt studii care relatează până la 28%) și 7%-14% printre pacienții cu astm corticodependent. Deși poate apărea oricând în evoluție, pacienții au, în medie, un istoric de 5-10 ani de boală [7]. Printre pacienții cu fibroză chistică (FC) prevalența ABPA variază de la 2% la 15%, fiind mai mare la cei cu atopii [10-13].

ABPA potențează deteriorarea funcției pulmonare și crește numărul de exacerbări atât la pacienții cu FC, cât și la cei cu bronșiectazii [14, 15], însă mai urmează de stabilit dacă prezența *A. fumigatus* și dezvoltarea ABPA sunt o cauză sau o consecință a deteriorării funcției pulmonare.

Patogenia ABPA este insuficient elucidată. Sunt generate mai multe tipuri de răspunsuri imune, atât de tip imediat (mediate IgE), cât și reacții întârziate tip III (Arthus), prin complexe imune cu activarea căii alternative a complementului și uneori reacții de tip IV (fiind rare sunt considerate necaracteristice) cu apariția secundară de granuloame [10, 16, 17]. Sporii de *Aspergillus*, înglobați în sputa vâscoasă, colonizează căile respiratorii ale pacienților susceptibili cu astm bronșic. După colonizare, conidiile acestor specii termotolerante, pot germina în interiorul căilor respiratorii și forma hife ce determină secreția enzimelor proteolitice care mediază eliberarea de citokine

proinflamatorii [16]. Ca răspuns are loc producerea de anticorpi policlonali, manifestată prin creșterea titrului IgE totale și a anticorpilor *Aspergillus* - specifici tip IgE, IgG și IgA. La pacienții cu ABPA, spre deosebire de pacienții cu aspergiloză invazivă, a fost documentată *in vitro* creșterea sintezei IgE de către limfocitele B. Răspunsul imun este mediat celular de celule T helper (Th2), fapt evidențiat prin creșterea interleukinelor IL-4, IL-5, IL-10, IL-13. Un astfel de răspuns umoral și celular puternic, demonstrează că pacientul este imunocompetent și dispune de un sistem de apărare activ împotriva fungilor invazivi [10, 16].

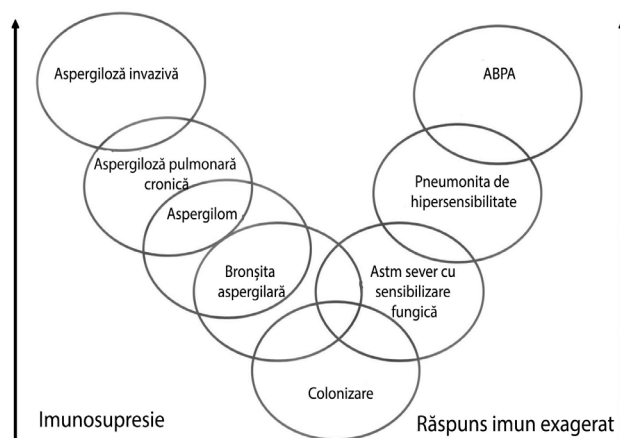


Figura 1. Potențialul patogenetic al speciilor de *Aspergillus* [18]

Mecanismele prin care sensibilizarea la *A. fumigatus* condiționează dezvoltarea ABPA și prin care ABPA la rândul său condiționează dezvoltarea bronșiectaziilor nu sunt definitiv elucidate, dar se presupune ipoteza că acestea sunt rezultatul remodelării căilor respiratorii ca urmare a unui proces inflamator de lungă durată susținut de expunerea continuă la *A. fumigatus* [19]. Inflamația cronică determină hipersecreție de mucus, leziuni ale peretelui bronșic, alterarea clearance-ului ciliar, ce condiționează formarea dopurilor de mucus și dezvoltarea bronșiectaziilor [10, 16, 18, 19].

Morfologic bronșiile apar dilatate la nivel segmentar și subsegmentar, elementele cheie fiind impactarea bronșiilor cu dopurilor de mucus, care conțin hife ale speciilor de *Aspergillus* și eozinofile.

ABPA apare mai frecvent la adultul tânăr (20-40 ani), clinic fiind semnalată de exacerbări frecvente, agravarea simptomelor și necesitatea corticosteroizilor sistemici pentru controlul bolii. Simptomele includ tuse și dispnee, expectorație de spută purulentă și/sau dopuri de mucus maronii, wheezing, hemoptizie (40%), fatigabilitate, febră (până la 38,5° C – 80%).

Necesitatea unor criterii bine definite pentru dia-

gnosticarea ABPA a fost subiectul mai multor publicații pe parcursul ultimelor decenii [20]. ABPA a fost descrisă pentru prima dată de Hinson în 1952 [21], ulterior Pepys și col. au adus contribuții importante la definirea acestei afecțiuni, cunoscută și ca boala Hinson-Pepys [22]. În 1977 Rosenberg și col. au propus criteriile de diagnostic, clasificate în majore și minore, iar diagnosticul de ABPA fiind catalogat ca „cert” sau „probabil” [23], iar în 1982 Patterson și col. propun stadializarea ABPA [24].

Imagistica ocupă un loc important în diagnosticul patologiilor pulmonare acute și cronice, iar ABPA nu este o excepție. Radiografia toracică poate oferi informații utile prin posibilitatea vizualizării consolidărilor pulmonare și a semnelor suspecte de bronșiectazii (figura 2 B) și monitorizarea în timp a leziunilor pulmonare tranzitorii.

Computer tomografia în cupe fine (HRCT) permite vizualizarea mai precisă a leziunilor ireversibile (bronșiectazii, fibroză) cu evidențierea tipului și extinderii acestora (figura 2). Ca și leziuni tranzitorii sunt considerate: infiltratele parahilare, opacități alveolare masive în câmpurile pulmonare superioare și medii, bronhii dilatate cu pereți edemațiați (semnul „șinelor de tramvai”), bronhii impactate cu secreții dense (semnul „degetelor de mână”), atelectaziile segmentare sau lobare. Leziunile ireversibile includ semnele imagistice ale bronșiectaziilor centrale (figura 2) cu structura normală a bronhiilor periferice (opacități liniare paralele ce reprezintă bronșii cu lumen dilatat; opacități inelare - bronșiile dilatate în proiecție transversală), iar în cazurile cu modificări avansate se pot observa cavitația, emfizemul localizat, fibroza pleuropulmonară (mai des cu localizare în câmpurile pulmonare superioare).

Nu există un singur test care ar permite confirmarea diagnosticului. Bronșiectaziile centrale descrise inițial de Scadding [25] și considerate ca și patognomonice pentru ABPA, reprezintă un criteriu important, dar nu sunt întotdeauna prezente la momentul stabilirii diagnosticului. În cazul pacienților astmatici, diagnosticul ABPA are la bază criterii clinice, biologice și imagistice. Greenberger a propus divizarea pacienților în 2 tipuri [15]:

1. **ABPA-S** - pacienții întrunesc criteriile clinice, paraclinice și serologice dar nu au bronșiectazii centrale (**S** - *serological*),
2. **ABPA-CB** - pacienții au criterii diagnostice prezente și bronșiectazii centrale (**CB** - *central bronchiectasis*).

Kumar a propus o a *treia categorie* de pacienți **ABPA-CB-ORF** - în care pacienții întrunesc toate criteriile diagnostice, dar pe lângă bronșiectazii centrale au și alte modificări radiologice: fibroză pulmonară,

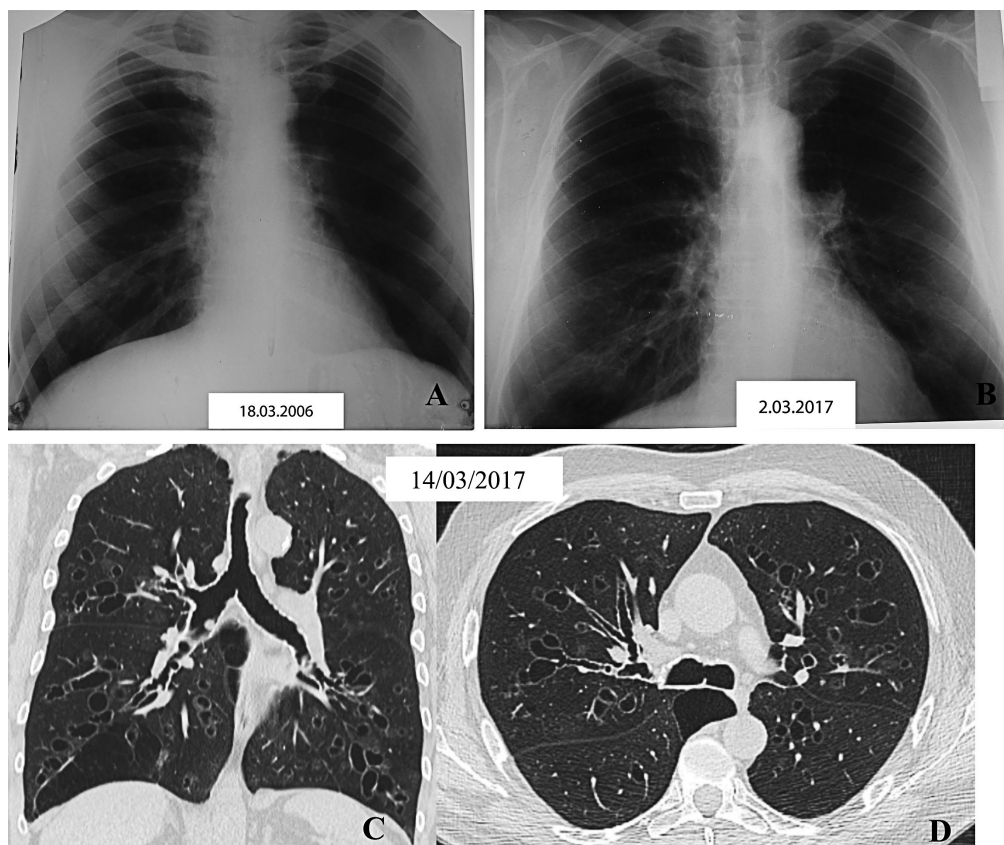


Figura 2. Examenul imagistic al unui pacient de 58 ani, diagnosticat cu ABPA (2017) peste 11 ani de la debutul manifestărilor de astm bronșic (2006), IgE totale – 910 UI/ml, IgE anti *Aspergillus* – 0,62 (N - 0,034). Radiografia în incidență posteroanterioară efectuată în 2017 (B) pune în evidență semnul „șinelor de tramvai”, opacități inelare în cămurile pulmonare medii și inferioare bilateral, precum și semne ale sindromului de hiperinflație pulmonară, care nu erau pe radiografia din anul 2006 (A). Examenul imagistic prin HRCT toracică (C, D) confirmă prezența bronșiectaziilor centrale cu diferit aspect morfologic (tubulare, varicoase, chistice) și a semnelor de emfizem pulmonar.

emfizem, modificări fibrocavitare și modificări pleurale (**ORF** – *other radiological findings*) [26].

Prezența unor neconcluzente în criteriile Patterson majore și minore (*tabelul 1*) bazate pe manifestări clinice, radiologice și imunologice de diagnostic ale ABPA (indicarea precisă a numărului de criterii majore și minore necesare pentru stabilirea diagnosticului, valoarea *cut-off* pentru IgE totală și pentru eozinofilia sanguină) a mobilizat eforturile experților pentru reevaluarea acestor criterii și în anul 2013 grupul de lucru al Societății Internaționale de Micologie Umană și Animală (*International Society for Human and Animal Mycology - ISHAM*) publică noile criterii de diagnostic al ABPA (*tabelul 2*) [20].

În baza manifestărilor radiologice grupul de lucru al Societății Internaționale de Micologie Umană și Animală (ISHAM) a propus și o nouă clasificare radiologică pentru ABPA:

1) ABPA serologică; 2) ABPA cu bronșiectazii; 3) ABPA cu impactare mucoasă a bronșiilor și 4) ABPA cu fibroză pleuropulmonară cronică.

Dacă în trecut prezența bronșiectaziilor la peri-

feria ariilor pulmonare era considerată ca și criteriu de excludere a ABPA, ulterior studiile au demonstrat că în 33-43% cazuri bronșiectaziile se extind și la periferie [27]. Astfel, experții consideră că bronșiectaziile centrale nu ar trebui considerate ca și criteriu diagnostic, dar ca și o complicație a ABPA [20].

Forma de ABPA fără bronșiectazii, fiind un stadiu mai precoce sau o formă mai discretă de boală, poate deruta clinicianul și amâna stabilirea diagnosticului până la momentul prezenței tuturor criteriilor de diagnostic, iar infiltratele pulmonare tranzitorii pot trece neobservate sau pot fi interpretate ca pneumonii „atipice”.

Testul cutanat la *Aspergillus* este un criteriu diagnostic distinct, poate fi efectuat prin înțepare sau intradermic. Sensibilitatea testului pentru ABPA este de 90%, dar are o specificitate joasă, fiind pozitiv la ¼ dintre pacienții cu astm bronșic și la ¼ dintre cei cu fibroză chistică fără ABPA. Analiza microscopică a sputei poate identifica prezența eozinofilelor și a elementelor fungice (prezența hifelor).

Titrul IgE serice totale va fi crescut semnificativ

**Criterii Rosenberg-Patterson pentru diagnosticul ABPA (1977) [23]**

**Criterii majore**

1. Accese de obstrucții bronșice (astm)
2. Eozinofilie periferică
3. Teste cutanate pozitive (prick test) la *A. fumigatus*
4. IgE totale în titru crescut
5. Precipitine serice anti *A. fumigatus*
6. Istoric de infiltrate pulmonare (migratorii sau persistente)
7. IgE și/sau IgG specifice *A. fumigatus* în titru crescut în ser
8. Bronșiectazii centrale

**Criterii minore**

1. *Aspergillus fumigatus* identificat în spută (culturi repetate sau microscopie)
2. Istoric de eliminare a “dopurilor” de mucus culoare brună, negricioasă
3. Hiperreactivitate cutanată tardivă (tip Arthus) la *Aspergillus*

la pacienții cu ABPA față de pacienții cu astm bronșic sau cu astm bronșic sever și sensibilizare fungică. Este un test util atât pentru diagnostic, cât și pentru monitorizarea bolii. Așa cum în criteriile Patterson nu a fost inclus un *cut-off* al IgE totale pentru un diagnostic cert, valoarea acestora a fost un subiect speculativ pe parcursul mai multor ani. Valoarea IgE era raportată în diferite unități de măsură, fapt ce la fel a condiționat interpretări eronate (1UI/ml=2,4 ng/ml; 1000 ng/ml=417 UI/ml). Patterson în studiile sale a sugerat un *cut-off* >2500 ng/ml (>1042UI/ml) și a

propus ca și criteriile IgE <1000 ng/ml – ABPA probabil exclus, iar IgE >2500 ng/ml (833UI/ml) - ABPA confirmat. Cu toate acestea ulterior a fost citat ca și *cut-off* IgE >1000 ng/ml. Astfel că unii cercetători au utilizat *cut-off* IgE 417 IU/ml, iar alții de 1000 UI/ml. Experții grupului de lucru [20] sugerează introducerea în noul ghid a unui *cut-off* de 1000 UI/ml, considerând că un *cut-off* sub 500 UI/ml va condiționa supradiagnosticarea ABPA, deoarece așa titru al Ig E este caracteristic și pentru astmul sever și pentru astmul cu sensibilizare la fungi (SAFS).

Tabelul 2

**Criteriile noi de diagnostic al ABPA propuse și publicate de grupul de lucru al Societății Internaționale de Micrologie Umană și Animală (ISHAM) 2013[20]**

**Condiții predispozante**

- Astm bronșic
- Fibroză chistică

**Criterii obligatorii (ambele obligator prezente)**

- Teste cutanate pozitive la *A. fumigatus* sau nivel crescut de IgE anti *A. fumigatus*
- IgE totale majorate (> 1000 UI/ml)\*

**Alte criterii (cel puțin două din trei)**

- IgG anti *A. fumigatus* în titru crescut în ser
- Imagistic prezența opacităților pulmonare caracteristice pentru ABPA\*\*
- Eozinofilie periferică >500/microL la pacienții fără tratament steroidian (poate fi în anamneză)

**NB:**

\*Dacă pacientul întrunește toate criteriile un titru de IgE totale sub 1000 UI/ml poate fi acceptat.

\*\*Leziunile imagistice caracteristice pentru ABPA pot fi tranzitorii (consolidări, noduli, șine de tramvai, semnul degetelor de mână, opacități migratorii) sau permanente (opacități liniare paralele, opacități inelare, bronșiectazii, fibroză pleuropulmonară)

Diagnosticul de ABPA necesită și prezența unui titru sporit al IgG și/sau IgE anti *Aspergillus* (Tabelul 2), fiind sugerat un *cut-off* IgE anti *Aspergillus* peste 0,35 kUA/L[20].

Tratamentul ABPA include evitarea, pe cât posibil, a contactului cu sporii, re-evaluarea tratamentului fibrozei chistice sau a astmului bronșic, utilizarea terapiei antiinflamatorii (corticosteroizi sistemici – mai multe scheme de dozare fiind sugerate) pentru suprimarea activității imune, și a medicamentelor antifungice în scopul reducerii încărcăturii fungice în căile aeriene.

Scopul tratamentului este obținerea controlului astmului, prevenirea și tratamentul exacerbărilor, stoparea progresării bronșiectaziilor și prevenția aspergilozei pulmonare cronice [20].

### Bibliografie

- POLVERINO E., GOEMINNE PC., MCDONNELL MJ., et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. In: *Eur Respir J*, 2017; 50(3).
- PASTEUR MC., BILTON D., AND HILL AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. In: *Thorax*, 2010; 65 Suppl 1: p. i1-58.
- HILL AT., ROUTH C., AND WELHAM S. National BTS bronchiectasis audit 2012: is the quality standard being adhered to in adult secondary care? In: *Thorax*, 2014; 69(3): p. 292-4.
- CHOTIRMALL SH., AL-ALAWI M., MIRKOVIC B., et al. Aspergillus-associated airway disease, inflammation, and the innate immune response. In: *Biomed Res Int*, 2013; p. 723129.
- KOUSHA M., TADI R., AND SOUBANI AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. In: *Eur Respir Rev*, 2011; 20(121): p. 156-74.
- Barnes P. MK. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. In: *Infect Dis Clin North Am.*, 2006; 20(3): p. 545-61
- THOMPSON GR., PATTERSON TF. Pulmonary Aspergillosis. In: *Semin Respir Crit Care Med*, 2008; 29(02): p. 103-110.
- GODET C., PHILIPPE B., LAURENT F., et al. Chronic pulmonary aspergillosis: an update on diagnosis and treatment. In: *Respiration*, 2014; 88(2): p. 162-74.
- DENNING DW., RINIOTIS K., DOBRASHIAN R., et al. Chronic cavitory and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. In: *Clin Infect Dis*, 2003; 37 Suppl 3: p. S265-80.
- SHAH A., PANJABI C. Allergic aspergillosis of the respiratory tract. In: *Eur Respir Rev*, 2014; 23(131): p. 8-29.
- PATTERSON K., STREK ME. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: *Proc Am Thorac Soc*, 2010; 7(3): p. 237-44.
- AGARWAL R., CHAKRABARTI A., SHAH A., et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. In: *Clin Exp Allergy*, 2013; 43(8): p. 850-73.
- STEVENS DA., MOSS RB., KURUP VP., et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. In: *Clin Infect Dis*, 2003; 37 Suppl 3: p. S225-64.
- KRAEMER R., DELOSEA N., BALLINARI P., et al. Effect of allergic bronchopulmonary aspergillosis on lung function in children with cystic fibrosis. In: *Am J Respir Crit Care Med*, 2006; 174(11): p. 1211-20.
- GREENBERGER PA., MILLER TP., ROBERTS M., et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis. In: *Ann Allergy*, 1993; 70(4): p. 333-8.
- WARK P. Pathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis and an evidence-based review of azoles in treatment. In: *Respir Med*, 2004; 98(10): p. 915-23.
- Kurup VP. Immunology of allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 2000; 42(4): p. 225-37.
- MAIZ L., NIETO R., CANTON R., et al. Fungi in Bronchiectasis: A Concise Review. In: *Int J Mol Sci*, 2018; 19(1).
- CHOTIRMALL SH., MARTIN-GOMEZ MT. Aspergillus Species in Bronchiectasis: Challenges in the Cystic Fibrosis and Non-cystic Fibrosis Airways. In: *Mycopathologia*, 2018; 183(1): p. 45-59.
- AGARWAL R., CHAKRABARTI A., SHAH A., et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. In: *Clin Exp Allergy*, 2013; 43(8): p. 850-73.
- HINSON KF., MOON AJ., AND PLUMMER NS. Broncho-pulmonary aspergillosis; a review and a report of eight new cases. In: *Thorax*, 1952; 7(4): p. 317-33.
- MCCARTHY DS., PEPYS J. Allergic broncho-pulmonary aspergillosis. Clinical immunology. 2. Skin, nasal and bronchial tests. In: *Clin Allergy*, 1971; 1(4): p. 415-32.
- ROSENBERG M., PATTERSON R., MINTZER R., et al. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: *Ann Intern Med*, 1977; 86(4): p. 405-14.
- PATTERSON R., GREENBERGER PA., RADIN RC., et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. In: *Ann Intern Med*, 1982; 96(3): p. 286-91.
- SCADDING J. The bronchi in allergic aspergillosis. In: *Scand J Respir Dis*, 1967; 48: p. 372-377.
- KUMAR R. Mild, moderate, and severe forms of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a clinical and serologic evaluation. In: *Chest*, 2003; 124(3): p. 890-2.
- AGARWAL R., KHAN A., GARG M., et al. Chest radiographic and computed tomographic manifestations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: *World J Radiol*, 2012; 4(4): p. 141-50.