

AVANCES EN ASMA BRONQUIAL

## *Aspergilosis broncopulmonar alérgica. Complicaciones poco usuales de la afección*

EDGARDO CARRASCO C.\*

### ALLERGIC BRONCHOPULMONARY ASPERGILLOSIS. UNUSUAL COMPLICATIONS

*Definition, etiology, clinical stages, treatment and complications of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA) are reviewed. Thirty five cases of ABPA have been followed during an average of 15 years at Instituto Nacional del Tórax-Chile. From this series two female patients, corresponding to ABPA complicated by *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) infection are presented. The patients that were 71 and 72 years old respectively, presented a MAI pulmonary infection 3 and ten years after being diagnosed them ABPA. Their clinical and radiological characteristics, as well as their immunological tests (skin test, Elisa IgG + for *A. fumigatus*) gave ground for ABPA diagnosis. In both cases MAI pulmonary infection -confirmed by two positive cultures of MAI- was associated to clinical and radiological worsening. Patients were succesfully treated with claritromycin and ethambutol during 12 months; this treatment was associated to streptomycin and minocycline for the first two months. MAI infection is a rare ABPA's complication. This association should be suspected if a high resolution CT scan shows nodules associated to diffuse bronchiectasis located beyond the central bronchiectasis (typical lesion in non-complicated ABPA). MAI pulmonary infection should be confirmed by MAI cultures in sputum or in bronchoalveolar lavage fluid.*

**Key words:** Allergic bronchopulmonary aspergillosis; *Mycobacterium avium-intracellulare*; pulmonary infection.

### RESUMEN

*Se revisa definición, etiología, etapas clínicas, tratamiento y complicaciones de la Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA). En el Instituto Nacional del Tórax se han seguido 35 casos de ABPA durante un promedio de 15 años. De esta serie se presentan dos pacientes de sexo femenino que corresponden a ABPA complicada por infección por *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI). Las pacientes que tenían 71 y 72 años de edad respectivamente, presentaron una infección pulmonar por MAI, 3 y diez años después de haberseles diagnosticado ABPA. El diagnóstico de ABPA se basó en sus características clínicas, radiológicas y en sus pruebas inmunológicas (prueba cutánea y Elisa IgG + para *A. fumigatus*). En ambos casos la infección pulmonar por MAI -confirmada por dos cultivos positivos- estuvo asociada a agravación clínica y radiológica. Las pacientes fueron tratadas exitosamente con claritromicina y etambutol durante 12 meses; este tratamiento estuvo asociado a estreptomicina y minociclina durante los primeros dos meses. La infección por MAI es una complicación poco frecuente de la ABPA. Esta asociación se debe sospechar si una TAC de alta resolución muestra nódulos asociados a bronquiectasias difusas ubicadas más allá de las bronquiectasias centrales (lesiones típicas de la ABPA no complicada). La infección pulmonar por MAI debe ser confirmada a través de cultivos de MAI en expectoración o en el líquido de lavado broncoalveolar.*

\* Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile e Instituto Nacional del Tórax. Conferencia pronunciada en el Curso Internacional de Asma Bronquial, Instituto Nacional del Tórax. Santiago, julio 2003.

La Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA) es una afección infrecuente, que debe sospecharse ante la presencia de infiltrados pulmonares con eosinofilia en los lóbulos superiores y medio del pulmón, en un paciente portador de asma crónico o fibrosis quística. Este criterio amplio, difundido por Mc Carthy y Pepys<sup>1</sup>, debe confirmarse de acuerdo con lo postulado por Rosemberg<sup>2</sup> y Greenberger<sup>3</sup>, si se cumplen los 8 criterios postulados por estos autores: 1) presencia de asma; 2) infiltrados pulmonares; 3) reacciones cutáneas inmediatas positivas para el *Aspergillus fumigatus* u otras especies de este hongo (*flavus*, *niger*, *terreus*, *nidulans*, etc); 4) IgE total elevada en el suero; 5) detección de anticuerpos séricos precipitantes; 6) eosinofilia sanguínea periférica; 7) niveles elevados de anticuerpos IgE e IgG para *Aspergillus fumigatus* y 8) bronquiectasias proximales. Últimamente se ha excluido la confirmación de bronquiectasias, dado el carácter evolutivo ominoso de su presencia, planteándose como suficiente al diagnóstico de ABPA sero-positiva<sup>3</sup>.

La patogenia inmunológica de la ABPA no está aún del todo aclarada, pero las investigaciones disponibles<sup>4-7</sup>, sugieren la participación de una hipersensibilidad de tipo I (mediada por la IgE) con sus fases inmediata y tardía, una hipersensibilidad de tipo III, responsable de los anticuerpos precipitantes frente a *A. fumigatus*, y una hipersensibilidad celular o de tipo IV, responsable de las lesiones granulomatosas y la infiltración linfocítica detectadas en el pulmón de estos pacientes.

La hipersensibilidad de tipo I se relaciona con una IgE total e IgE específicas elevadas en el suero, y los tests cutáneos inmediatos positivos presentes en el 100% de los pacientes. La hipersensibilidad de tipo III se manifiesta por la detección de IgG antiaspergilar en las reacciones de doble difusión en agar (DDA) (65% de positividad), y sobre todo en el test de ELISA (95% de positividad). La hipersensibilidad retardada o celular se detecta por la transformación blástica y proliferación de linfocitos al exponerlos al antígeno aspergilar.

## ETIOLOGÍA

El agente causal principal de ABPA es el *Aspergillus fumigatus* (AF). Otras especies de *Aspergillus*, como el *niger*, *terreus*, *flavus*, *nidulans*, *orizae* y *ochraceus* pueden también producir la enfermedad.

La forma de reproducción del *Aspergillus* son

sus esporas, que con un tamaño de 2 a 3,5  $\mu\text{m}$  entran fácilmente a las vías aéreas. Al germinar estas esporas, e introducidas en un individuo susceptible (asma atópico, fibrosis quística) forma hifas que colonizan los bronquios. Las hifas tienen 3 a 7  $\mu\text{m}$  de diámetro, y se caracterizan por sus ramificaciones en ángulo de 45°.

Las especies de *Aspergillus* son termoestables, y son capaces de crecer a temperatura entre 15 y 53° C. Las esporas de AF están presentes todo el año, pero predominan en otoño e invierno, recuperándose de las más variadas fuentes, como greda, paja, estiércol, chips de madera, vegetales en descomposición, abono de tierra, alcantarillas, deposiciones de aves, heno enmohecido y aire atmosférico.

No hay acuerdo entre los expertos si el tamaño del inóculo, es decir, el número de esporas inhaladas, es un factor importante en la producción de ABPA. El asma (atopia) y la fibrosis quística predisponen a la ABPA, y así ésta ocurre en el 2-3% de los asmáticos y en el 7-10% de los pacientes con fibrosis quística.

En una publicación reciente, Slavin y colaboradores<sup>8</sup> demuestran que hay características del huésped que predisponen al desarrollo de la ABPA. Estas consistirían en el predominio de un antígeno HLA - de tipo DR2, con una predominancia de los alelos 1501 y 1503 en el estudio genético, en los pacientes con ABPA. Por otro lado, la presencia de un alelo HLA-DQ2 conferiría protección contra la aparición de ABPA, y sería la característica de individuos normales (sin ABPA).

## ETAPAS CLÍNICAS DE LA ABPA Y SU TRATAMIENTO

Se han definido 5 etapas o formas clínicas de la enfermedad: I) Aguda; II) Remisión; III) Exacerbación o recurrencia; IV) Asma corticoide-dependiente y V) Fibrosis pulmonar terminal<sup>9</sup>. La forma aguda se caracteriza por tener todos los criterios clásicos presentes, con un infiltrado pulmonar consolidante secundario a la presencia de tapones de secreción espesa, que ocluyen numerosos bronquios, pudiendo llegar a producir atelectasias lobares, y a veces de todo un pulmón. La etapa III corresponde a una recurrencia de la enfermedad, después que ésta estaba controlada, y por constituir una agudización de la afección, tiene el mismo tratamiento y medidas de control que la etapa I o aguda. El tratamiento de las etapas I y III se hace con prednisona oral, pues esta terapéutica controlará

el proceso inmunológico desencadenado en el pulmón por el *Aspergillus fumigatus*, mejorará la función respiratoria, y reducirá los infiltrados pulmonares y la producción excesiva de expectoración. Inicialmente se usa 0,5 mg por kg de prednisona, administrada en una sola dosis matinal por 2 semanas, al cabo de las cuales, si los infiltrados radiológicos han desaparecido o meramente apreciablemente, y la tos, expectoración y disnea se han reducido, se indica la misma dosis de prednisona cada 48 horas y por el término de 2 ½ meses. Para monitorizar la efectividad del tratamiento, se mide la concentración sérica de IgE total al inicio de la terapia, y cada 4 semanas por los tres meses iniciales, y luego cada 8 semanas por los 6 meses siguientes. El propósito de este registro es producir primero una declinación progresiva de la IgE total, y establecer luego un rango de línea base, de modo de tener un marcador que permita detectar ulteriores exacerbaciones.

Además del corticoide oral, se puede seguir usando  $\beta_2$  agonistas adrenérgicos en aerosol y corticoides inhalados (nasal para rinitis y/o sinusitis aspergilar) y bronquial para la ABPA, teniendo en cuenta que el uso aislado de este último es ineficaz para tratar los infiltrados pulmonares. La etapa II o de remisión se caracteriza por el no empleo de prednisona oral, después de un tratamiento exitoso por tres meses en las etapas I y III. Además no deben haber infiltrados pulmonares por 6 meses, e incluso este período sin complicación pulmonar puede ser permanente. Requiere el uso de  $\beta_2$  agonistas adrenérgicos y corticoesteroides inhalatorios para tratar el asma adyacente. Debe monitorizarse la IgE total cada 3 meses, pues un aumento de un 100% sobre la línea base es indicativo de una recurrencia aguda, y requerirá de una radiografía de tórax, que de precisar infiltrados pulmonares moverá al paciente a la etapa III con su correspondiente tratamiento. La etapa IV o de Asma corticoide-dependiente se caracteriza por el hecho que el paciente debe recibir permanentemente corticoesteroides orales para mantenerse bajo control. Se diagnostica por la gravedad de la obstrucción de las vías aéreas, el antecedente anterior o presente de infiltrados pulmonares y eosinofilia sanguínea alta, en un paciente con tests cutáneos (+) para *A. Fumigatus*, IgE total elevada y test de ELISA (+) para anticuerpos IgE e IgG contra el *A. Fumigatus*. De estos elementos diagnósticos en nuestra experiencia<sup>10</sup>, el más útil (95% de positividad) es la determinación de Elisa IgG, IgE para *A. Fumigatus* (+ sobre 0,250 Unidades de absorbancia),

ya que su cuantía no se ve influenciada por el empleo permanente de los corticoides orales, los que sí influyen la IgE total y la cantidad de eosinófilos en la sangre. El tratamiento se basará en altas dosis de esteroides inhalados y  $\beta_2$  agonistas adrenérgicos, asociados a prednisona, generalmente en días alternos, y a dosis más altas: 20 a 40 mg.

En casos dudosos porque la serología en sangre periférica es inconclusiva, puede requerirse la medición de la IgE, IgG e IgA contra el *A. Fumigatus* a nivel local alveolar, mediante lavado broncoalveolar (LBA) por broncofibroscopía. Usando este método hemos observado una proporción más elevada de IgE y sobre todo de IgA- anti *A. fumigatus* en el LBA que en el nivel de sangre periférica<sup>11</sup>.

Como la prednisona no es fungicida, se ha recomendado el empleo de Itraconazol<sup>12</sup> por vía oral, y a pesar que hay poca experiencia publicada, que apoye su uso rutinario para controlar la enfermedad, se ha visto que reduce la cantidad de corticoide oral. Se usan 200 mg cada 12 horas x 16 semanas y 200 mg cada 24 h por otras 16 semanas, aquilatando su efecto sobre la obstrucción respiratoria y reducción de corticoides.

La etapa V, caracterizada por cambios fibróticos irreversibles, debería evitarse mediante el diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad. Son pacientes con bronquiectasias severas, dedos hipocráticos e hipoxemia arterial, que requerirán de tratamiento suplementario con oxígeno, y considerar un trasplante pulmonar. La presencia de infiltrados pulmonares se atribuye a infección bacteriana de las bronquiectasias más que a una exacerbación micótica de la enfermedad, como ha sido señalado por Lee y cols<sup>13</sup> en el seguimiento de 17 pacientes en esta etapa de la enfermedad. Un factor pronóstico oneroso es la constatación de un VEF<sub>1</sub> menor de 0,8 litros después de una terapia intensiva de 6 meses, pues en estos caso es más frecuente una falla respiratoria y muerte.

#### COMPLICACIONES DE LA ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

El *Aspergillus* puede generar otros cuadros mórbidos ya sea individualmente o en combinación con la ABPA, como ha sido detectado en estudios histopatológicos por Bosken y colaboradores<sup>14</sup>.

En una reciente revisión Greemberger<sup>15</sup>, menciona los siguientes cuadros que deben tenerse en consideración:

1. Neumonía necrotizante crónica, un cuadro de lesiones fibróticas cavitarias de los lóbulos superiores del pulmón.
2. Neumonitis por hipersensibilidad o alveolitis alérgica extrínseca.
3. Neumonía eosinofílica con alveolitis, granulomas y bronquiolitis broncocéntrica.
4. Neumonitis intersticial linfocítica o desca-mativa.
5. Bronquiolitis obliterante.
6. Infiltrados pulmonares neumónicos en la Etapa V o fibrocavitaria de la ABPA, producidos por la infección con pseudomona aeruginosa o estafilococo aureus.
7. Complicación infiltrativa y cavitaria por infección con micobacteria no tuberculosa en la forma fibrótica o V de la afección.

Revisando la literatura, hemos encontrado que el micobacterio avium intracelular (MAI) ha sido descrito como complicación de cuadros producidos por el *Aspergillus fumigatus*. Hafez y cols<sup>16</sup> han descrito la asociación del *Aspergillus* a procesos producidos por micobacterias atípicas; y posteriormente Greenberg<sup>17</sup> ha señalado que las micobacterias no TBC pueden ser la causa de nuevos infiltrados pulmonares en la forma fibrótica o V de la ABPA.

La micobacteriosis por el MAI se encuentra con relativa frecuencia en los pacientes inmunocomprometidos, especialmente aquellos con SIDA, pero es menos frecuente en los enfermos que no adolecen de un compromiso inmunitario. En enfermos con inmunidad normal, se ha observado compromiso pulmonar por MAI en pacientes con enfermedades pulmonares preexistentes, especialmente bronquiectasias de distinta etiología, como TBC inactiva y fibrosis quística.

El MAI puede incluso comprometer las vías aéreas de personas que no tienen enfermedades pulmonares preexistentes ni inmunosupresión, como es el caso de mujeres caucásicas, de más de 65 años de edad, que representarían a lo menos el 25% de todos los casos de MAI (Huan y cols<sup>18</sup>).

Las lesiones pulmonares del MAI pueden adoptar 3 formas: 1) un proceso pulmonar excavado de los lóbulos superiores y segmentos apicales de los lóbulos inferiores; 2) un compromiso infiltrativo del lóbulo medio y/o la llingula ("síndrome de Lady Windermere") y 3) una forma no clásica, pero cada vez más frecuente, de compromiso nódulo-bronquiectásico de ambos pulmones, que les da un aspecto fibro-nodular diseminado<sup>19</sup>, que es la forma predominante del MAI, que compromete a mujeres de edad avanzada sin compromiso pulmonar previo.

## EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DEL TÓRAX EN LA ASOCIACIÓN DE MAI A ABPA

En nuestra experiencia con 35 casos de ABPA seguidos por un promedio de 15 años, hemos detectado 2 casos correspondientes a la etapa V o fibrótica, que en su evolución hicieron un compromiso con MAI. Se trató de 2 pacientes caucásicas, de sexo femenino, mayores de 70 años de edad, que presentaron una infección pulmonar por MAI, después de 3 y 10 años de haberseles diagnosticado una ABPA, tanto por sus características clínicas (EBO, neumonitis a repetición, bronquiectasias, eosinofilia sanguínea), como por los hallazgos inmunológicos (tests cutáneos (+) para *Aspergillus fumigatus*, Elisa IgG (+) para *Aspergillus fumigatus* y ascenso de la IgE total en las reactivaciones pulmonares). En ambos casos el MAI se asoció a un agravamiento de su radiología torácica y cuadro clínico pulmonar, compromiso del estado general, fiebre y hemoptisis. El diagnóstico de la complicación pulmonar por MAI se confirmó con 2 cultivos (+) para MAI, que se repitieron al menos en dos ocasiones, concordando con los criterios diagnósticos de la American Thoracic Society (ATS) para micobacteriosis por bacilos no TBC<sup>20</sup>.

En las Tablas 1, 2 y 3 se presentan las características clínicas, inmunológicas y bacteriológicas de dos pacientes portadores de ABPA complicada con una infección pulmonar por MAI.

Los dos casos mostraron en la TAC de tórax un compromiso nódulo-bronquiectásico del pulmón, sobre impuesto a las bronquiectasias centrales típicas de la ABPA, agravando dramáticamente el cuadro clínico de la afección que estaba en etapa fibrótica (Figuras 1, 2, 3 y 4 de los dos casos clínicos).

Ambas pacientes fueron tratadas exitosamente con Claritromicina (500 mg cada 12 horas) y Etambutol (20 mg/kg de peso) por 12 meses, con un agregado inicial de 2 meses con Estreptomicina y Minociclina (200 mg/día).

## CONCLUSIONES

La infección por MAI de la ABPA es una complicación poco frecuente de esta última. La asociación debe sospecharse cuando en la TAC de tórax de alta resolución, se comprueban lesiones nodulares asociadas a bronquiectasias difusas, que van más allá de las bronquiectasias centrales típicas de la ABPA no complicada. El

**Tabla 1. CSV, mujer, 71 años: Características clínicas y de laboratorio**

1986	1990	1997
Neumonitis agudas	Idem	Idem
Limitación ventilatoria obstructiva moderada	Más acentuada	Severa VEF <sub>1</sub> 0,96L, CVF 1,66L
Radiografía Tórax: Normal	Nódulos y bronquiectasias	Idem
TAC de tórax: No efectuada	Bronquiectasias de lóbulos inferiores	Nódulos múltiples y bronquiectasias
Elisa IgG <i>A. Fumigatus</i>	(+)	(+)
Tests cutáneos	(+)	No efectuado

**Tabla 2. CSV, mujer, 71 años: Resultados bacteriológicos y del tratamiento**

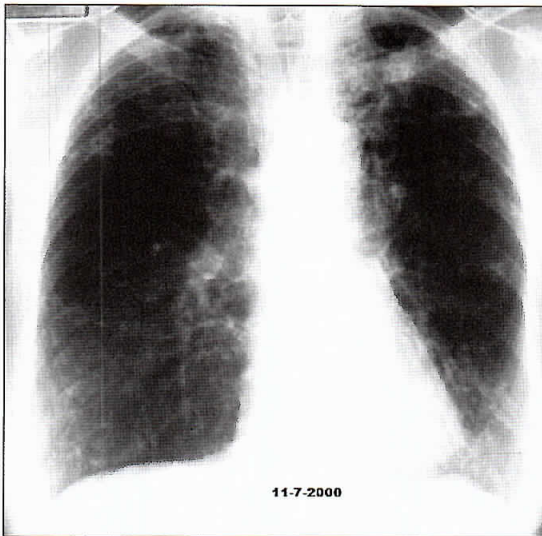
Julio 2000	Diciembre 2000	Mayo 2002
2 Koch D y C (+) Cultivo	3 D y C (+) <i>M. Fortuitum</i>	D y C ++ MAI
ETB, PZA, RPM, INH	Amikacina (1 mes) Ciprofloxacino + Doxiciclina 12 meses	SM, Minociclina 2 meses ETB + Claritromicina 12 meses (6/2003)
Evolución B. Koch D y C (+) 5 meses	D y C (+) 3 meses D y C (+) 9 meses	D y C (-) 3 meses D y C (-) 5 meses D y C (-) 12 meses

D: directo; C: cultivo de Koch; ETB: etambutol; PZA: pirazinamida; RPM: rifampicina; INH: isoniazida; SM: estreptomina; MAI: *Micobacterio avium* intracelular.

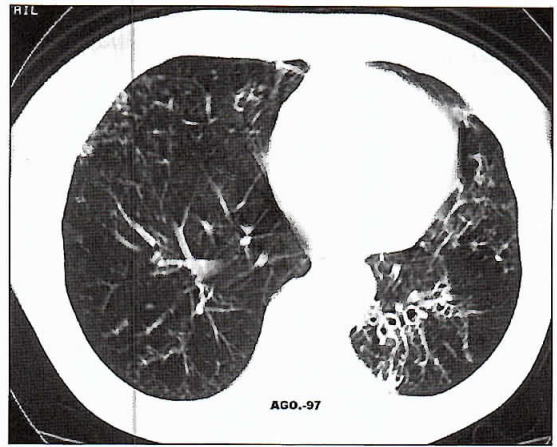
**Tabla 3. EAM, mujer, 72 años: Características clínicas radiológicas, bacteriológicas e inmunológicas. Evolución de la bacteriología (Koch D y C) con el tratamiento**

1989, 90, 91	1996	1999	2000
Neumonitis llingula y L. basales	Neumonitis	Lesiones nodulares	Lesiones nodulares
TAC de tórax	Bronquiectasias de LSD, LM y llingula	n/h	Bronquiectasias y nódulos múltiples
Koch D y C (-)	D y C (-)	D y C ++	D y C + MAI
Elisa IgG <i>A. Fumigatus</i> (-) Test cutáneos (-)	n/h n/h	(+) (+)	(+) (+)
Terapia anti-TBC (-)	(-)	ETB, HIN, PZ – RPM	SM, Minociclina ETB, Claritromicina
Evolución B. Koch	(-)	2 meses D (-) 5 meses D y C (+)	2, 6, 12 y 26 meses D y C (-)
Cultivo micobacterias	n/h	MAI (+)	MAI (-)

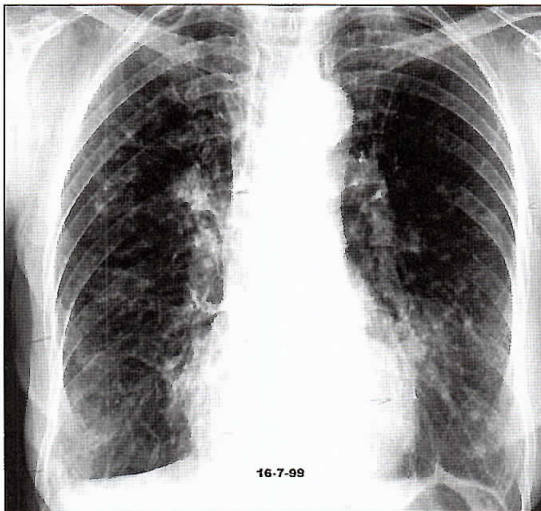
n/h: No hecho. LSD: lóbulo superior derecho; M: medio; resto de abreviaturas como en Tabla 2.



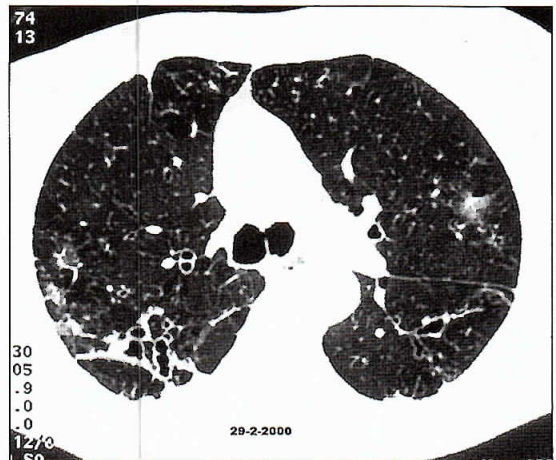
**Figura 1.** Radiografía de tórax P. anterior de la paciente CSV. Nótese la presencia de extenso compromiso nodular en ambos hemitórax, y lesiones areolares en ambos lóbulos superiores.



**Figura 2.** Tomografía axial computada de la paciente CSV. Se observa lesiones nodulares en ambos hemitórax a nivel periférico, y dilataciones bronquiales en lóbulo inferior izquierdo.



**Figura 3.** Radiografía de tórax P. anterior de la paciente EAM. Se observa nódulos y dilataciones bronquiales en niveles periféricos pulmonares.



**Figura 4.** Tomografía axial computada pulmonar de la paciente EAM. Obsérvense dilataciones bronquiales en ambos hemitórax y nódulos pulmonares dispersos.

diagnóstico se confirma al comprobar la presencia de MAI en el cultivo de expectoración y lavado broncoalveolar como lo han demostrado Tanaka y colaboradores<sup>21</sup>.

La evolución de nuestros pacientes es concordante con la hipótesis que el compromiso granulomatoso del MAI puede dar origen a bronquiectasias periféricas, y no ser una mera colonización de cavidades preexistentes, como lo han sugerido Griffith y Mc Kinnees<sup>22</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- MC CARTHY D S, PEPYS J. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clinical Immunology: Clinical features.* *Clin Allergy* 1971; 1: 261-86.
- 2.- ROSEMBERG M, PATTERSON R, MINTZER R et al. Clinical and immunological criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Int Med* 1977; 86: 405.
- 3.- GREENBERGER P A, MILLER T T, ROBERTS M, SMITH U. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in

- patients with and without evidence of bronchiectasis. *Ann Allergy* 1993; 70: 333-8.
- 4.- MURALI P S, KURUP V P, GREENBERGER P A, FINK J N. Concavalin-A nonbinding *Aspergillus fumigatus* antigen: A major immunogen in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Lab Clin Med* 1992; 119: 377-84.
  - 5.- KNUSTEN A P, CHAUHAN B, SLAVIN R S. Cell mediated immunology in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Immunology and Allergy Clinics N. America* 1998; 18: 575-600.
  - 6.- KURUP V P, FINK J N. *Fungal Allergy En: Murphy JW et al eds. Fungal infections and Immune responses. Plenum Press New York 1993; 393-404.*
  - 7.- MURALI P S, GREENBERGER P A, KURUP V P. Cytokines in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Immunology and Allergy Clinics N. America* 1998; 18: 681-94.
  - 8.- SLAVIN R, HUTCHESON P, CHAUHAN B, KNUTS A P et al. New insights into the pathogenesis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Allergy and Clinical Immunology International* 2003; 15: 79-81.
  - 9.- GREENBERGER P A. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. En: *Current therapy in Allergy, Immunology, and Rheumatology. Ed. Lichtenstein and Fauci Copyright 1996 Mosby-Year book Inc.*
  - 10.- CARRASCO E, SEPÚLVEDA R, ROJAS L et al. Perfil clínico-inmunológico de la Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). *Enferm Respir Cir Torác* 1988; 4: 76-83.
  - 11.- CARRASCO E, SEPÚLVEDA R, UNDURRAGA A, ARREDONDO S et al. Bronchoalveolar lavage (BAL) in inactive ABPA. Cellular and specific antibodies pattern. *Am Rev Respir dis* 1990; 141: A876.
  - 12.- DENNING D W, VAN WYE J E, LEWISTON N T, STEVENS D A. Adjunctive therapy of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis with Itraconazole. *Chest* 1991; 10: 813-9.
  - 13.- LEE T M, GREENBERGER P A, PATTERSON R et al. Stage V (Fibrotic) allergic bronchopulmonary aspergillosis: A review of 17 cases followed from diagnosis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 319-23.
  - 14.- BOSKEN C H, MYERS J L, GREENBERGER P A et al. Pathological findings of Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 216-22.
  - 15.- GREENBERGER P A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 685-91.
  - 16.- HAFEZ M, MURS SA, MURPHY E et al. Non tuberculous mycobacterial lung infection complicated by chronic necrotising pulmonary aspergillosis. *Thorax* 2000; 55: 713-9.
  - 17.- PATTERSON R, GREENBERG P A, HARRIS K E. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Chest* 2000; 118: 7-8.
  - 18.- HUAN J H, KAO P N, ADI VAND RUASS J S. *Mycobacterium avium-intracellulare. Pulmonary infection in HIV-negative patients without preexisting lung disease.*
  - 19.- MACKINNESS G, NAIZLICH D. CT of airways disease and Bronchiectasis. *Radiol Clin N America* 2002; 40: 1-19.
  - 20.- ATS Statement. Diagnosis and treatment of diseases caused by nontuberculous mycobacteriosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: S1-25.
  - 21.- TANAKA E, AMITAIN R, NUMI A et al. Yield of computed tomography and bronchoscopy in the diagnosis of mycobacterium avium complex pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 2041-6.
  - 22.- GRIFFITH D E, MC KINNESS G. Update: Management of nontuberculous mycobacterial disease. *Clin Pulmonary Med* 2000; 7: 239-44.