REVIEW ARTICLE

An Overview of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis; Diagnostic and Therapeutic Aspects

Mohammad Hosein Afsarian[1],
Fatemeh Moradi[2],
Seyed Amin Kouhpayeh[3],
Mohammad Reza Ataollahi[1],
Angella Farzanehpoor[4],
Hamed Fakhim[5],
Sadegh Khodavaisy[6],
Hamid Badali[7]

[1] Assistant Professor, Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran
[2] BSc Student in Laboratory Sciences, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Pharmacology, School of Medicine, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran
[4] General Practitioner, Enghelab Health Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
[5] PhD Student in Medical Mycology, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[6] PhD in Medical Mycology, Faculty of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[7] Associate Professor, Antimicrobial Resistance Research Center, Department of Medical Mycology and Parasitology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received December 30, 2015 ; Accepted June 5, 2016)

Abstract

Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA) is a hypersensitivity response to *Aspergillus* antigens in patients with asthma or cystic fibrosis (CF). The inhalation of spores from the environment is followed by growth of hyphae in the mucus of the bronchial tree and stimulates an immune response involving Th2 CD4+ T cells and IgE and IgG antibodies. Although diagnostic procedure for ABPA is a big challenge, serological marker (measurement of IgE antibody) for the diagnosis of ABPA is chosen in clinical. However, cross-reactivity may also occur between crude fungal extracts. Therefore, combination of clinical, biological and radiological criteria with molecular-based allergy can solve this problem. Although, the mainstay of treatment for ABPA is corticosteroids followed by antifungal regimes, but treatment is dependent on the ABPA stage with asthma control, prevention and treatment of acute disease, and preventing the progression of bronchiectasis. The current review paper presents a comprehensive overview of the allergic bronchopulmonary aspergillosis based on diagnostic and therapeutic aspects.

Keywords: ABPA, Asthma, *Aspergillus* species, IgE

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(138): 232-248 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و ششم شماره ۱۳۸ تیر سال ۱۳۹۵ (۲۴۸-۲۳۲)

مروری بر بیماری آلرژیک برونکوپولمونری آسپرژیلوزیس با تاکید بر جنبه های تشخیصی و درمانی

سید محمد حسین افسریان[۱]
فاطمه مرادی[۲]
سید امین کوهپایه[۳]
محمد رضا عطاءالهی[۱]
آنژلا فرزانه پور[۴]
حامد فخیم[۵]
صادق خداویسی[۶]
حمید بدلی[۷]

چکیده

آلرژیک برونکوپولمونری آسپرژیلوزیس (ABPA)، واکنش‌های آلرژیک التهابی نسبت به کلونیزاسیون گونه‌های آسپرژیلوس است که معمولاً در افراد مبتلا به آسم یا سیستیک فیبروزیس ایجاد می‌شود. به دنبال استنشاق اسپورها از محیط، هایفی قارچ در موکوس برونش رشد می‌کند و باعث تحریک پاسخ ایمنی شامل سلول‌های لنفوسیت یاریگر ۲ و ایمونوگلوبین‌های E و G می‌شود. اگرچه تشخیص ABPA دشوار است و به موقع انجام نمی‌شود، ولی به کارگیری روش‌های سرولوژی (اندازه‌گیری آنتی‌بادی IgE) برای تشخیص ABPA در فرایند تشخیص بیماری کمک‌کننده است. هرچند که واکنش‌های متقاطع نیز در این روش‌ها رخ می‌دهد. در کل تشخیص بیماری با در نظر گرفتن ترکیبی از معیارهای بالینی، بیولوژیکی و رادیولوژیکی صورت می‌گیرد. درمان اصلی ABPA شامل استفاده از کورتیکواستروئیدها و داروهای ضد قارچی است، اما در کل درمان ABPA وابسته به کنترل بیماری زمینه‌ای آسم، درمان بیماری حاد و توقف پیشرفت برونشکتازی می باشد. در مقاله حاضر مروری بر بیماری آلرژیک برونکوپولمونری آسپرژیلوزیس با تاکید بر جنبه های تشخیصی و درمانی مورد بررسی قرار می‌گیرد.

واژه های کلیدی: آلرژیک برونکو پولمونری آسپرژیلوزیس، آسم، گونه‌های آسپرژیلوس، آنتی بادی

مقدمه

گونه‌های مختلف آسپرژیلوس به‌طور وسیعی در محیط پراکنده هستند. مطالعات نشان داده است که آسپرژیلوس از جمله شایع‌ترین قارچ‌های موجود در هوای داخل بیمارستان‌ها و منازل می‌باشد(۳-۱). گونه‌های آسپرژیلوس طیفی وسیعی از تظاهرات بالینی بیماری‌های تهاجمی یا بیماری‌های آلرژیک از جمله حساسیت شدید بافت ریوی، آسم مرتبط با آسپرژیلوس و آلرژیک برونکوپلمونری آسپرژیلوزیس (ABPA) را در انسان

مولف مسئول: حمید بدلی- ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده علوم پزشکی E-mail: Badalii@yahoo.com
۱. استادیار، گروه میکروب شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران
۲. دانشجوی کارشناسی علوم آزمایشگاهی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران
۳. استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران
۴. پزشک عمومی، مرکز بهداشت شهدای انقلاب، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۵. دانشجوی دکتری تخصصی قارچ شناسی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، مازندران، ساری، ایران
۶. دانشجوی دکتری تخصصی قارچ شناسی پزشکی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۷. دانشیار، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۴/۱۰/۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۴/۱۰/۱۵ تاریخ تصویب : ۱۳۹۵/۳/۱۶

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

ایجاد می‌کنند(۴). هر چند که پاتوفیزیولوژی تظاهرات مختلف ریوی مربوط به عفونت‌های ناشی از آسپرژیلوس پیچیده می‌باشد، و شدت این عفونت‌ها عمدتاً به دوز و ویرولانس اسپور آسپرژیلوس استنشاق شده و وضعیت دفاعی میزبان بستگی دارد (۷-۵). خصوصیات بالینی، زیستی، آسیب‌شناسی و رادیولوژیکی بسته به نوع بیماری متفاوت است (۱۰-۸). ABPA اغلب در بیماران مبتلا به آسم یا سیستیک فیبروزیس و به عنوان یک اختلال ازدیاد حساسیت ایجاد شده توسط گونه‌های آسپرژیلوس تعریف می‌شود. پس از استنشاق اسپورها از محیط، هایف قارچ در موکوس برونش‌ها رشد می‌کند و باعث تحریک پاسخ ایمنی شامل سلول‌های لنفوسیت یاریگر۲ [1] و ایمونوگلوبین‌های E و G می شود. هرچند که در این بیماری فعالیت لکوسیت‌های چندهسته‌ای و ماکروفاژهای آلوئولی و سلول‌های دفاعی میزبان علیه آسپرژیلوس در بیماران ABPA دچار اختلال نمی‌شوند(۸). این بیماری برای اولین بار در سال ۱۸۹۰ گزارش شد، سپس درسال ۱۹۵۲ توسط Hinson و همکاران در۱۲ بیمار مبتلا به آسم با ویژگی‌های انفیلتراسیون ریوی عودکننده، ائوزینوفیلی در خون و خلط و هایفی آسپرژیلوس در خلط، توصیف شد(۱۱). در طی دو دهه گذشته، یک افزایش در تعداد موارد ABPA به دلیل افزایش آگاهی پزشکان و دسترسی گسترده سنجش‌های سرولوژی وجود داشته است(۱۶-۱۲). بر اساس دومین تحقیق کوهورت در آفریقای جنوبی، ایرلند، عربستان سعودی، نیوزلند و چین شیوع ABPA در بیماران آسمی ۳/۵-۱ درصد تعیین شده است(۱۳،۲۱-۱۷). هرچند که شیوع ABPA احتمالاً در شرایط خاص نسبت به شرایط معمول بیش تر است و ممکن است بسته به نژاد و ریسک برخورد متغیر باشد، در کل محدوده شیوع ABPA بین ۲/۵ و ۲۲/۳ درصد می‌باشد(۲۲). اخیراً در یک مطالعه مروری شیوع بالایی (۱۲/۹ درصد) از ABPA در کلینیک های ریه یا آسم نشان داده شده است(۲۳). علاوه بر این در مطالعه مروری Denning و همکاران، جمعیت جهانی بیماران ABPA، ۴/۸ میلیون نفر (محدوده ۶/۸-۱/۴ میلیون) در جمعیت جهانی ۱۹۳ میلیونی بیماران آسمی تخمین زده شده است(۲۴). در بیماران سیستیک فیبروزیس، ABPA یک عارضه شایع است و تقریباً در ۱۰ درصد موارد اتفاق می افتد. طبق ثبت آمارهای اپیدمیولوژیکی، شیوع ABPA در بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس در سال ۲۰۰۰، ۷/۸ درصد با دامنه ۲/۱ درصد در سوئد تا ۱۳/۶ درصد در بلژیک بوده است(۲۵). هم‌چنین ورشوکار و همکاران در سال ۲۰۰۰ با بررسی ۱۴۷ بیمار مبتلا به آسم عودکننده، با سنجش میزان IgE توتال و آنتی‌بادی رسوبی به روش کانترایمنوالکتروفورز و تست جلدی، تشخیص ABPA در مورد ۶ (۴ درصد) بیمار به صورت قطعی و ۳ بیمار دیگر نیز به عنوان آسم ناشی از آسپرژیلوس شناسایی گردید(۲۶). بنابراین شناخت پاتوفیزیولوژی و تظاهرات کلینیکی بیماری ABPA و هم‌چنین جدیدترین پروتکل‌ها و روش‌های تشخیصی و درمانی این بیماری بسیار ضروری است.

مواد و روش ها

در مطالعه مروری حاضر با استفاده از بانک‌های اطلاعاتی خارج کشور نظیر Medline، ISI Web of science، Google scholar، Scopus، Science Direct، Ebsco و بانک‌های اطلاعاتی داخل کشور مثل Irandoc، SID، Magiran، Iranmedex و MEDLIB با واژه‌های کلیدی Asthma، Allergic bronchopulmonary aspergillosis و Cystic fibrosis مقالات مرتبط منتشر شده طی سال‌های ۱۹۷۰-۲۰۱۵ میلادی استخراج و مطالعه مروری بر آن انجام گرفت.

پاتوفیزیولوژی و تظاهرات کلینیکی ABPA

تقریباً ۲۵۰ گونه از قارچ آسپرژیلوس شناسایی شده

2. Th2 CD4+

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

است، اما فقط تعداد کمی از آن‌ها بیماری‌زای انسانی هستند و در اکثر مطالعات *آسپرژیلوس فومیگاتوس* به عنوان عامل اصلی موارد ABPA گزارش شده است(۲۷). رابطه بین سطح تماس و برخورد با آسپرژیلوس و رخداد ABPA به طور واضح شناسایی نشده است، هرچند Radin و همکاران اشاره کرده اند که تماس زیاد با آسپرژیلوس با شدت یافتن ABPA همراه است(۲۸). به دنبال استنشاق کونیدی، تکثیر قارچ در لومن مجاری هوایی باعث التهاب مزمن برونشیال و پاسخ ازدیاد حساسیت مرتبط با ایمونوگلوبولین E و ائوزینوفیلی در خون و تولید آنتی‌بادی‌های رسوبی موضعی و خونی می‌شود(۳۲-۲۹). در افرادی که به آسم یا سیستیک فیبروزیس مبتلا هستند، فعال شدن اپیتلیوم اتفاق می‌افتد که این ممکن است باعث تسهیل نفوذ آسپرژیلوس به موکوس برونشیال شود. در بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس، یک همبستگی و ارتباط مثبت بین عملکرد ریوی معیوب و حضور آنتی‌بادی‌های سرمی علیه *آسپرژیلوس فومیگاتوس* شناسایی شده است(۳۳). طبق مطالعات ژنتیکی صورت گرفته، HLA-DR (DR2، DR5 و احتمالاً DR4 یا DR7) در ارتباط با حساسیت به ABPA و HLA-DQ2 با مقاومت به ABPA در ارتباط هستند. بنابراین، ممکن است ترکیبی از این عوامل ژنتیکی، پی آمد ABPA در بیماران سیستیک فیبروزیس و آسم را تعیین کند(۳۵،۳۴). Marchand و همکاران پی بردند که فراوانی جهش‌های ژن تنظیم کننده تراغشائی سیستیک فیبروز[1] (CFTR) در بیماران ABPA در مقایسه با مبتلایان به آسم بالا می‌باشد و این نشان می‌دهد که جهش ژن CFTR در توسعه ABPA نقش دارد(۳۶). به علاوه Saxena و همکاران رابطه‌ای بین پلی‌مورفیسم در ناحیه کلاژن از پروتئین A2 سورفاکتانت ریوی و استعداد ابتلا به ABPA و شدت بیماری شناسایی کرده‌اند(۳۷). فاکتور دیگری که در پاتوفیزیولوژی این بیماری نقش دارد، شرایطی است که در آن قارچ آسپرژیلوس در مجرای تنفسی بیماران مستعد ساکن و در لایه مخاطی نفوذ می‌کنند. در کل ترکیبی از فاکتورهای مربوط به میزبان و قارچ که ممکن است به چسبندگی بیش‌تر آسپرژیلوس به نایژه و جذب بالاتر آنتی ژن آسپرژیلوس در بیماران ABPA منجر شود شامل: آنزیم‌های پروتئولیتیک ترشح شده از آسپرژیلوس(۳۸)، فعال شدن سلول‌های اپی تلیال در افراد مبتلا به آسم یا سیستیک فیبروزیس و زدودگی مخاط آسیب دیده در موارد سیستیک فیبروزیس می‌باشند(۳۹). در واقع *آسپرژیلوس فومیگاتوس*، سلول‌های اپی‌تلیال را فعال می‌کند و باعث ترشح مقادیر زیاد اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۸ و افزایش پاسخ سلول‌های اپی‌تلیال می‌شود(۴۰). این روند فعال شدن تا حدی به گیرنده ۲ فعال شده پروتئاز[2] (PAR2) بستگی دارد(۴۱). آنتی‌ژن‌های آسپرژیلوس شدیداً هر دو سلول B و T را تحریک می‌کنند که فعال شدن لنفوسیت در انسان و مدل‌های حیوانی نشان داده شده است(۴۶،۳۴-۴۲). به نظر می‌رسد که لنفوسیت یاریگر ۲ نقش مهمی در ABPA دارد. اینترلوکین ۴، ۵ و GM-CSF در مدل‌های موشی ABPA نسبت به نمونه‌های کنترل بالاتر است و به نظر می‌رسد که اینترلوکین ۱۰ یک سرکوب‌گر طبیعی برای تولید سیتوکاین پیش التهابی باشد(۴۷). در مطالعه Schuyler نشان داده شد که اینترلوکین‌ها، سنتز ایمونوگلوبولین E و ایمونوگلوبولین G، منجر به تکثیر ماست سل‌ها و فعال شدن و بقای ائوزینوفیل‌ها می‌شوند(۴۸). اینترلوکین ۴ در تولید ایمونوگلوبولین E و فعال شدن ائوزینوفیل از طریق افزایش پاسخ آنتی‌ژن[3] VLA-4 و بیان پروتئین[4] CCR-3 نقش دارد(۵۰،۴۹). غلظت گیرنده اینترلوکین ۲ درخون و هم‌چنین بیان CD23 در لنفوسیت‌های B بیماران ABPA نسبت به بیماران مبتلا به آسم که ABPA ندارند، بیش‌تر است(۵۱). اینترلوکین ۴ تا حدودی در افزایش بیان CD-23 نقش

1. Cystic fibrosis transmembrane conductor regulator

2. Protease Activated Receptor 2
3. Very Late Antigen-4
4. C-C chemokine receptor type 3

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

دارد(۴۹). پاسخ لنفوسیت T در بیماران ABPA با فعال شدن لنفوسیت B و حضور ایمونوگلوبولین A، E و G در خون و سلول‌های نایژه همراه است.

جدول شماره ۱: تظاهرات کلینیکی ABPA در بیماران مبتلا به آسم (۵۴)

مرحله	تعریف	خصوصیات
۰	بدون علامت	تعریف آسم کنترل شده طبق *GINA تحقیق برای برآورد کردن معیارهای تشخیصی ABPA عدم تشخیص قبلی ABPA
۱	حاد	بیمار علائم آسم کنترل نشده داشته باشد. بررسی کردن معیارهای تشخیصی ABPA عدم تشخیص قبلی ABPA
۱-الف	همراه با بهم فشردگی مخاطی	مشاهده همه معیارها و وجود بهم فشردگی مخاطی ثبت شده در رادیوگرافی قفسه سینه، سی تی اسکن قفسه سینه یا برونکوسکوپی
۱-ب	بدون بهم فشردگی مخاطی	مشاهده همه معیارها و عدم وجود بهم فشردگی مخاطی ثبت شده در رادیوگرافی قفسه سینه، سی تی اسکن قفسه سینه یا برونکوسکوپی
۲	پاسخ	بهبود علائم بالینی بهبودی قابل توجه رادیولوژیکی کاهش ایمونوگلوبولین E تا ۲۵≥ درصد نسبت به خط مبنا در ۸ هفته
۳	تشدید بیماری	بدتر شدن وضعیت بالینی و رادیولوژیکی بیمار همراه با افزایش در ایمونوگلوبولین E تا ۵۰≥ درصد
۴	بهبودی	پیشرفت بالینی- رادیولوژیکی حفظ شده به همراه باقی ماندن سطوح ایمونوگلوبولین E در حد پایه یا پایین تر از آن یا افزایش آن تا کم تر از ۵۰ درصد به مدت بیش از ۶ ماه با یا بدون معالجه با گلوکوکورتیکوئید های سیستمیک
۵-الف	ABPA وابسته به درمان	اگر بیمار درمدت زمان ۶ ماه توقف درمان، دو بار یا بیش تر عود بیماری داشته باشد یا در زمان کم کردن استروئید ها یا آزول های خوراکی تنزل علائم بالینی، رادیولوژیکی یا ایمونولوژیکی داشته باشد.
۵-ب	آسم وابسته به گلوکوکورتیکوئید	اگر بیمار به گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی یا تزریقی برای کنترل آسم نیاز داشته باشد در حالی که روند ABPA از طریق سطوح ایمونوگلوبولین E و رادیوگرافی قفسه سینه کنترل شود.
۶	ABPA پیشرفته	وجود اختلال تنفسی تیپ۲ و یا نارسائی قلبی ریوی همراه با یافته‌های فیزیولوژیک رادیولوژیکی سازگار با ABPA در HRCT قفسه سینه بعد از محدود کردن عوامل برگشت پذیر اختلال تنفسی حاد

* GINA, Global Initiative for Asthma.

تظاهرات کلینیکی ABPA می‌تواند از دوران کودکی شروع شود، اما در افراد بالغ شایع‌تر است(۵۲). در اغلب بیماران کونژکتیویت، رینیت، درماتیت آتوپیک و حساسیت به آلرژن‌های رایج غذایی و تنفسی به صورت زمینه‌ای وجود دارد. ABPA در بیماران مبتلا به آسم، معمولاً با تبدیل فرم ملایم آسم به آسم وابسته به کورتیکواستروئید، با علائم غیرعادی مانند بی‌قراری، تب (۳۸/۵ درجه سانتی‌گراد)، خلط چرکی، سرفه یا افزایش سرفه، درد قفسه سینه و خلط خونی اتفاق می‌افتد. هم‌چنین در بیماران سیستیک فیبروزیس، تشدید بیماری ممکن است با کاهش وزن و افزایش مشخص سرفه همراه شود(۱۶). در جدول شماره ۱ تظاهرات مهم کلینیکی ABPA در بیماران مبتلا به آسم نشان داده شده است. به دلیل پیچیدگی مکانیسم‌های درگیر در توسعه ABPA، هنوز به‌طور دقیق مشخص نیست که چه فاکتورهای زمینه‌ای در توسعه ABPA نقش دارند. نقش فاکتورهای ژنتیکی، کیفیت مخاط و چگونگی فعالیت سلول‌های اپی‌تلیال و این‌که تا چه حد این فعالیت تبدیل اسپورهای آسپرژیلوس به هایفی را تسهیل می‌کند، نفوذ نایژه‌ای آسپرژیلوس، پاسخ ایمنی و التهاب و تخریب نایژه‌ای/ نایژکی هنوز به درستی مشخص نشده است. Pepys اظهار کرد که ABPA نتیجه پاسخ‌های مربوط به سیستم ایمنی نوع یک و سه رده‌بندی شده مطابق Gell و Coombs است(۵۳). هرچند که این رده‌بندی یک نمای محدود از بیماری‌زایی ABPA را نشان می‌دهد.

در مطالعه Kumar و همکاران بر روی ۱۸ بیمار، بیماران مبتلا به ABPA را به سه دسته: ABPA با تست سرولوژی مثبت[1]، ABPA با برونشکتازی مرکزی[2] و ABPA با برونشکتازی مرکزی و دیگر خصوصیات رادیولوژیکی[3] تقسیم کردند(۵۵). براین اساس ناهنجاری‌های عملکردی ریه در گروه اول ملایم، در گروه دوم متوسط و در گروه سوم شدید بود، که شمارش مطلق ائوزینوفیل در همه گروه ها افزایش داشت اما در گروه سوم بیش‌ترین بود (۱/۲۳۳ در هر میلی‌لیتر). سطح ایمونوگلوبولین E اختصاصی *آسپرژیلوس فومیگاتوس* در هر سه گروه الگوی یکسانی با بالاترین مقدار در گروه سوم (۴۷/۹۱Ul/ml) داشت(۵۵). هم‌چنین Agarwal و همکاران با مطالعه بر روی ۲۳۴ بیمار ABPA، بیماران را به سه دسته: ABPA سرولوژیکی، ABPA با برونشکتازی و ABPA با تضعیف شدید مخاط تقسیم نمودند(۵۶). هم‌چنین Agarwal و همکاران طبقه‌بندی رادیولوژیکی جدید ABPA بر پایه یافته‌های حاصل از سی‌تی‌اسکن قفسه سینه را پیشنهاد کردند که در جدول شماره ۲ نشان داده شده است(۵۴).

1. ABPA with positive serology (ABPA-S)
2. ABPA with central bronchiectasis (ABPA-CB)
3. ABPA with central bronchiectasis and other radiologic features (ABPA-CB-ORF)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

جدول شماره ۲: جدیدترین طبقه بندی رادیولوژیکی پیشنهادی ABPA بر پایه یافته های حاصل از CT (۵۴)

طبقه بندی	خصوصیات
ABPA سرولوژیکی[1]	تمام خصوصیات تشخیصی ABPA, اما بدون اختلال ناشی از ABPA در HRCT قفسه سینه
ABPA همراه با برونشکتازی[2]	تمام خصوصیات تشخیصی ABPA شامل برونشکتازی در HRCT قفسه سینه
ABPA همراه با تضعیف شدید مخاط[3]	تمام خصوصیات تشخیصی ABPA شامل تضعیف شدید مخاط
ABPA همراه با فیبروز مزمن پلوری-ریوی[4]	ABPA همراه با حداقل دو تا سه خصوصیات رادیولوژیکی دیگر مانند: فیبروز ریوی، زخم پارانشیمال، ضایعات حفره ای فیبروزی، آسپرژیلوما و ضخیم شدن پلور بدون بهم فشردگی مخاطی یا تضعیف شدید مخاط

۱. Serological ABPA (ABPA-S)
2. ABPA with bronchiectasis (ABPA-B)
3. ABPA with high-attenuation mucus (ABPA-HAM)
4. ABPA with chronic pleuropulmonary fibrosis (ABPA-CPF)

تشخیص بیماری ABPA

همان‌طور که اشاره شد، ABPA عمدتاً در بیماران آسمی و سیستیک فیبروزیس اتفاق می‌افتد. در این بیماران، اساس تشخیص همراه بودن معیارهای بالینی، زیستی و رادیولوژیکی است. در کل ۸ معیار برای تشخیص ABPA تعیین شده است، اما فقط برخی از آن‌ها ضروری هستند. معیارهایی چون انفیلتراسیون ریوی یا ائوزینوفیلی در خون احتمالاً فقط در زمان تشدید بیماری یا فاز حاد بیماری دیده می‌شوند. معیارهای مهم در بیماران آسمی در جدول شماره ۳ ذکر شده است.

جدول شماره ۳: معیارهای تشخیص ABPA در بیماران با آسم (۷، ۵۴)

واکنش سریع پوستی به *آسپرژیلوس فومیگاتوس*
غلظت ایمونوگلوبولین E توتال در سرم ng/ml ۱۰۰۰<
افزایش سطح ایمونوگلوبولین E اختصاصی *آسپرژیلوس فومیگاتوس* در سرم
آنتی بادی های رسوبی علیه *آسپرژیلوس فومیگاتوس* در سرم
ائوزینوفیلی خون محیطی (برای تشخیص ضروری نیست)
تراوش ها در رادیوگرافی سینه (برای تشخیص ضروری نیست)
برونشکتازی مرکزی

برونشکتازی که بیش‌تر نایژه‌های مرکزی را درگیر می‌کند، یک معیار قوی برای تشخیص بیماری است، اما در زمان تشخیص یا پی‌گیری بیماری همیشه حضور ندارد. Greenberger و همکاران دو معیار برای افتراق بیماران ABPA با و بدون برونشکتازی تعیین کردند: ABPA با برونشکتازی مرکزی و ABPA با تست سرولوژی مثبت بدون برونشکتازی(۵۷). هرچند که برای یک بیمار مبتلا به آسم که برونشکتازی ندارد، معیارهای سطح زیاد ایمونوگلوبولین E توتال سرمی همراه با واکنش جلدی سریع به آسپرژیلوس، بالا رفتن سطح ایمونوگلوبولین E (یا ایمونوگلوبولین G) اختصاصی آسپرژیلوس، و حضور آنتی‌بادی‌های رسوبی آسپرژیلوس در سرم برای تشخیص ABPA کافی است. در موارد دیگر، مخصوصاً در غیاب کورتیکوستروئیدهای سیستمیک، افزایش ائوزینوفیل‌های خون، افزایش مشخص در آنتی‌بادی‌های رسوبی آسپرژیلوس یا انفیلتراسیون ریوی تشخیص را ممکن می‌سازند(۵۸).

تشخیص ABPA در بیماران سیستیک فیبروزیس به چند دلیل مشکل است: تعدادی از معیارهایی که برای تشخیص ABPA به کار می روند، جزء تظاهرات معمول بیماری سیستیک فیبروزیس هستند. بیماران سیستیک فیبروزیس اغلب با تشدید انسداد نایژه ای، نفوذ ریوی و برونشکتازی همراه می‌باشند(۵۹،۶۰). به علاوه بیماران سیستیک فیبروزیس فاقد ABPA ممکن است به آسپرژیلوس پاسخ ایمنی نشان دهند (تولید آنتی‌بادی از نوع ایمونوگلوبولین‌های E, A, G و افزایش سطح ایمونوگلوبولین E توتال سرم). افتراق این پاسخ‌های ایمنی با پاسخ‌های ایمنی در افرادی که درگیر ABPA هستند، مشکل است(۶۳-۶۱). اخیراً بنیاد مربوط به بیماری سیستیک فیبروزیس، معیارهایی برای تشخیص ABPA در این بیماران پیشنهاد کرده است. این معیارها مخصوصاً برای تشخیص در مواردی که شرایط بیمار کمی بهبود یافته یا کاملاً بهبودی حاصل نشده، بعد از درمان عفونت باکتریایی نایژه، ارزشمند هستند. این معیارها در جدول شماره ۴

جدول شماره ۴. معیارهای تشخیص ABPA در بیماران با سیستیک فیبروزیس (۵۴ ,۷)

علائم بالینی (سرفه،تنفس با خس خس، افزایش تولید خلط، ناتوانی در ورزش و تمرین و کاهش عملکرد ریه)
افزایش حساسیت فوری به *آسپرژیلوس فومیگاتوس* (تست پوستی مثبت یا پاسخ IgE)
غلظت ایمونوگلوبولین E توتال سرم بیش تر از kUI/L ۱۰۰۰
آنتی بادی های رسوبی علیه *آسپرژیلوس فومیگاتوس*
تصویر رادیوگرافی رونتگن غیرطبیعی قفسه سینه (انفیلتراسیون، پلاگ های مخاطی یا تغیرات نامعلوم در مقایسه با عکسبرداری پیشین قفسه سینه با اشعه X)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

ذکر شده است. تست بررسی ABPA در بیماران سیستیک فیبروزیس از ۶ سالگی، یک بار در سال یا در زمان پاسخ به علائم بالینی ABPA توصیه می‌شود.

هم‌چنین ABPA در دیگر بیماری‌های مزمن انسدادی ریه و همراه با سینوزیت‌های آلرژیک قارچی، برونکوسنتریک گرانولوماتوزیس، سندرم افزایش ایمونوگلوبولین E و بیماری‌های گرانولوماتوز مزمن شرح داده شده است. در موارد ناهنجاری‌های نوتروفیلی، افتراق بین ABPA و بیماری مهاجم مرتبط با آسپرژیلوس بعضی مواقع مشکل است. در بیماران با سندرم افزایش ایمونوگلوبولین E یا بیماری‌های گرانولوماتوز مزمن، تشخیص اشتباه آسپرژیلوزیس مهاجم با ABPA می‌تواند کشنده باشد؛ به دلیل این که کورتیکوستروئیدهای سیستمیک ممکن است آسیب بافتی و عفونت‌های قارچی مهاجم را تسریع کنند(۷). نمونه‌های پاتولوژی برای تشخیص ABPA ضروری نیستند. در نمونه برداری از نایژه‌ها، درخت نایژه‌ای متسع و انباشته از پلاگ‌های مخاطی حاوی ماکروفاژها، ائوزینوفیل‌ها و کریستال‌های شارکوت لیدن و در بعضی مواقع قطعات هایف بوده است(۶۵،۶۴). انفیلتراسیون سلول‌های التهابی (ائوزینوفیل، لنفوسیت و پلاسما سل) در دیواره نایژه و ضخیم شدن غشاء پایه و خراش و آسیب اپی‌تلیال دیده شده است(۶۶). انفیلتراسیون سلول‌های تک هسته‌ای، ائوزینوفیل و لنفوسیت‌ها در پارانشیم به التهاب منجر می‌شود. این التهاب ممکن است وضعیت مشابه با افراد مبتلا به بیماری‌های بینابینی ریه مانند برونشیولیت گرانولوماتوز[1]، برونشیولیت ترشحی[2] یا برونشیولیت انسدادی[3] داشته باشد یا با این بیماری‌ها همراه باشد. آبسه‌های کوچک همراه با هایفی آسپرژیلوس و گرانولوسیت‌ها در پارانشیم توصیف شده‌اند، اما مرز بین بیماری‌های مهاجم و آلرژیک بعضی مواقع کاملاً تعیین نشده است.

تقریباً همه بیماران ABPA به خراش پوستی با ترکیب آسپرژیلوس واکنش سریع جلدی نشان می‌دهند. واکنش دوگانه نادر و در حدود ۳۳-۱۶ درصد بیماران است(۶۸،۶۷). هم‌چنین بیماران ممکن است ائوزینوفیلی در خلط و یا خون داشته باشند، این حالت مخصوصاً هنگام تشخیص و یا زمان تشدید بیماری هنگامی که داروهای کورتیکواستروئیدی استفاده نمی‌شوند، اتفاق می‌افتد. در این مواقع تعداد ائوزینوفیل‌های خون ممکن است به‌طور غیر معمول بالا باشد. آسپرژیلوس در خلط ۵۰ درصد از بیماران می‌تواند یافت شود. بعضی از آنتی‌ژن‌های آسپرژیلوس (کاتالاز، تریپسین و کیموتریپسین) برای این واکنش‌ها ضروری هستند(۶۹). تفاوت در سطح آنتی‌بادی‌های اختصاصی تابع درمان، سن و مرحله ABPA است(۷۲-۷۰). سطح ایمونوگلوبولین E توتال سرمی در بیماران ABPA بالا است و هنگام بهبود بیماری در نتیجه درمان با کورتیکواستروئیدها کاهش می‌یابد. این کاهش معمولاً در طول دو ماه پس از شروع درمان با کورتیکواستروئیدها حاصل می‌شود. گاهی اوقات سطح ایمونوگلوبولین E توتال سرمی در مرحله آخر بیماری به محدوده نرمال باز می‌گردد(۷۰). در کنار بیش از ۲۰ آلرژن نوترکیب (نام گذاری شده از Asp f1 تا Asp f22)، تقریباً ۴۰ اپی‌توپ[4] از *آسپرژیلوس فومیگاتوس* که قادر به اتصال به مولکول ایمونوگلوبولین E هستند، شناخته شده است(۷۳). طبق مطالعات، بعضی از این آلرژن‌های نوترکیب ممکن است برای تمایز افرادی که ABPA دارند، از آن‌هایی که آسم حساس به *آسپرژیلوس فومیگاتوس* دارند، کمک‌کننده باشد(۷۴).

در مطالعه Kurup و همکاران، توانایی آلرژن‌های نوترکیب آسپرژیلوس (Aspf1, f2, f3, f4 and f6) سرم بیماران ABPA و بیماران آسمی حساس به *آسپرژیلوس فومیگاتوس* را برای اتصال به ایمونوگلوبولین E ارزیابی کرده‌اند(۷۴). تعداد آلرژن‌های نوترکیبی که قادرند به آنتی‌بادی ایمونوگلوبولین E متصل شوند، در سرم بیماران ABPA نسبت به سرم بیماران آسمی بیش‌تر بود.

1. Granulomatous bronchiolitis
2. Exudative bronchiolitis
3. Obliterans bronchiolitis

4. Epitopes

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

Hemmann و همکاران نشان دادند که تست خراش پوستی با آلرژن های نوترکیب rAsp f4 و rAsp f6 واکنش سریع پوستی را فقط در بیماران ABPA و نه در نمونه‌های کنترل تحریک می کند و بنابراین افتراق بین بیماران ABPA و افراد حساس به *آسپرژیلوس فومیگاتوس* را ممکن می‌سازد(۷۵). Banerjee و همکاران نشان دادند که ۷۰ درصد از بیماران ABPA، سطح بالایی از آنتی‌بادی ایمونوگلوبولین E علیه Asp f16 (یک پروتئین ۴۳ کیلو دالتونی) سرمی دارند، در حالی که در بیماران با تست پوستی *آسپرژیلوس فومیگاتوس* مثبت این افزایش دیده نمی‌شود(۷۶).

بررسی‌های رادیوگرافی از قفسه سینه و سی‌تی‌اسکن‌های با رزولوشن بالا نشان‌دهنده برخی از اختلالات خاص مانند انفیلتراسیون ریوی، وجود مایع در نایژه، کلاپس یک لوب یا قطعه‌ای مرتبط با پلاگ‌های مخاطی، ناپایدار و گذرا در این بیماران است(۷۷). حالت‌های پایدار شامل برونشکتازی است که بیش‌تر در لوب‌های بالایی سگمنتال و ساب سگمنتال[1] و حفره‌ها دیده می‌شود. برونشکتازی مرکزی در بیماران ABPA نسبت به مبتلایان به دیگر ناهنجاری‌های نایژه‌ای بیش‌تر است. هر چند که برونشکتازی مرکزی دلالت بر ABPA دارد، اما برونشکتازی در بعضی موارد در اطراف مجاری هوایی هم گزارش شده است(۷۸). در ۹۵ درصد بیماران (۱۹/۲۰) لوب بالایی مشکل دارد، در حالی که ۴۵ درصد بیماران (۹/۲۰)، هر دو لوب بالایی و پایینی درگیر هستند(۷۹). کلاپس در قسمتی از یک لوب یا تمام لوب دیده شده است و اغلب با تشدید علائم بالینی همراه بوده است. فیبروز ریوی، پنوموتوراکس در حفره‌ها در مرحله آخر ABPA اتفاق می‌افتند(۸۰-۷۸). سی‌تی‌اسکن با رزولوشن بالا از قفسه‌سینه برای کشف انفیلتراسیون ریوی پایدار یا برونشکتازی از پرتونگاری با اشعه X حساس‌تر است. الگوهای برونشکتازی در بیش‌تر موارد استوانه‌ای توصیف شده‌اند، اما مواردی به صورت کیستی یا واریسی هم ذکر شده است(۸۰). اندازه و حدود برونشکتازی معمولاً شناسایی می‌شود. طی چندین مطالعه، ناهنجاری‌های بیماران ABPA با آن‌هایی که آسم حساس به آسپرژیلوس دارند، مقایسه شده است(۸۲،۲۰-۸۰). یکی از این مطالعات نشان داد که سی‌تی‌اسکن با رزولوشن بالا برای تشخیص برونشکتازی از رادیوگرافی حساس‌تر است(۸۱). در این مطالعه برونشکتازی در ۱۴/۱۷ بیماران ABPA (۸۲ درصد)، ضخامت پلور در ۱۴/۱۷ (۸۲ درصد) و آتلکتازی (کلاپس ریه‌ها) در ۹/۱۷ (۶۴ درصد) شناسایی شده است(۸۱). اگر چه بیماران با برونشکتازی و آسم، الزاماً ABPA ندارند، اما هر دو حالت در بیماران ABPA وجود دارد(۸۰). تست‌های عملکرد ریوی (میزان جریان بازدمی، حجم ریه و ظرفیت انتشار) برای تشخیص و پی‌گیری مفید هستند، اما به تنهایی برای کنترل درمان کافی نیستند(۸۳). کاهش در حجم ریه و ظرفیت انتشار ریه در زمان تشدید بیماری و در مرحله انتهایی در بیماران ABPA مشاهده شده است(۸۶-۸۴). ضعیف شدن عملکرد ریه بین بیماران ABPA متفاوت است: در بعضی افراد عملکرد ریه پایدار باقی می‌ماند، درحالی‌که دیگر پارامترهای تابع به طور پیشرونده ای ضعیف می‌شوند، به طریقی که با انسداد و محدودیت همراه است(۸۷).

درمان ABPA

معمولاً پیش‌آگهی طولانی مدت بیماری ABPA خوب است. با این حال، بیماران با آسم مقاوم یا تخریب لوله‌های نایژه‌ای ممکن است انسداد جریان هوای پایدار و یا محدودیت‌های شدید داشته باشند. برای محدود کردن تخریب مجاری هوایی شناسایی و تشخیص پیشرفت و شدت بیماری ضروری است، اما استفاده طولانی مدت از کورتیکواستروئیدهای سیستمیک توصیه نمی شود.

اهداف درمان شامل مواردی از جمله محدود کردن تشدید بیماری، از بین بردن کلونیزاسیون و یا

1. Segmental and subsegmental

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

تکثیر *آسپرژیلوس فومیگاتوس* در لومن‌هایی همراه با برونشکتازی و پلاگ‌های مخاط، کنترل و مدیریت کردن آسم وابسته به کورتیکواستروئید و فیبروز است. بنابراین مدیریت این بیماری نیاز به درمان ترکیبی کورتیکواستروئیدها برای درمان پاسخ‌های التهابی و عوامل ضد قارچی برای سرکوب یا محدود کردن تکثیر *آسپرژیلوس فومیگاتوس* و محدود کردن التهاب نایژه‌ها دارد(۸۸).

در حال حاضر، کورتیکواستروئیدهای خوراکی مؤثرترین درمان برای فاز حاد ABPA هستند. دوز توصیه شده ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز، برای دو هفته اول است، در ۶ تا ۸ هفته بعدی دوز دریافتی به طور پیشرونده کاهش پیدا می‌کند. درمان از طریق بررسی علائم کنترل می‌شود (تب، درد قفسه سینه، تنگی نفس شدید، تولید خلط و خلط خونی)، اما درمان باید با عکسبرداری با اشعه X یا اسکن با رزولوشن بالا (HRCT) کنترل شود، چون انفیلتراسیون در یک سوم موارد به تظاهرات بالینی منجر نمی‌شود(۸۹). سطوح ایمونوگلوبولین E توتال سرم هر ۸-۶ هفته در طول سال اول پس از تشخیص، برای تعیین میزان اولیه برای هر بیمار توصیه شده است. افزایش ایمونوگلوبولین E توتال سرم در بیش از ۱۰۰ درصد موارد بالای میزان اولیه نشان می‌دهد که خطر تشدید بیماری وجود دارد. درمان طولانی مدت با کورتیکواستروئیدهای سیستمیک توصیه نمی‌شود و بنابراین بررسی این پارامترها برای کنترل درمان ضروری است. اگر بیمار در طول ۶ ماه، افزایش شدت بیماری نداشته باشد، در حال بهبودی است.

Lee و همکاران با ارزیابی ۱۷ بیمار در مرحله فیبروتیک، برای یک دوره متوسط ۵ ساله نشان دادند که انفیلتراسیون‌های عود کننده فقط در یک بیمار پس از تشخیص ابتدائی اتفاق افتاده و همه بیماران به درمان طولانی مدت پردنیزون برای کنترل آسم نیاز دارند(۸۷). کورتیکواستروئیدهای استنشاقی با غلظت‌های بالا در درخت نای- نایژه‌ای با کم‌ترین اثرات جانبی سیستمیک همراه است. مطالعات موردی اندکی در استفاده از کورتیکواستروئیدهای استنشاقی در ABPA گزارش شده است(۹۶-۹۰).

چندین داروی ضد قارچی از جمله آمفوتریسین B، کتوکونازول، کلوتریمازول، نیستاتین و ناتامایسین برای درمان ABPA پیشنهاد شده است. هرچند هنگام استفاده از این داروها، نتایج سودمند قابل توجهی مشاهده نمی‌شود و در چندین مورد، این داروها اثرات ناسازگار شدیدی ایجاد می‌کنند(۹۸،۹۷)، اما داروی خوراکی ضد قارچی ایتراکونازول، به نظر می‌رسد که یک درمان الحاقی مفید برای ABPA باشد. در یک مطالعه بالینی گذشته نگر، نتیجه یک معالجه یک ساله با ایتراکونازول با یک معالجه ۲ ساله تنها با کورتیکواستروئیدها مقایسه شد. ۱۴ بیمار در این مطالعه بررسی و به مدت ۳ سال دائماً پی‌گیری شدند. مشخصات زیر مقایسه شد: علائم بیماری، دفعات تشدید بیماری، تست‌های عملکردی ریه، سطوح ایمونوگلوبولین E توتال و اختصاصی سرم علیه *آسپرژیلوس فومیگاتوس*، میزان کورتیکواستروئید در طول دو سال اول برای بیمارانی که تنها این دارو را دریافت کردند و مقدار ایتراکونازول و کورتیکواستروئید در طول دوره ۱ ساله ی مطالعه، برای بیمارانی که هر دو دارو را دریافت کردند. دفعات تشدید بیماری در بیمارانی که ایتراکونازول دریافت کرده بودند، نسبت به آن‌هایی که تنها کورتیکواستروئید دریافت کرده بودند، پایین تر بود. نیاز روزانه کورتیکواستروئید از ۲۲ به ۶/۵ میلی گرم در روز کاهش پیدا کرد، هرچند دوز لازم اساساً در بیماران مختلف متفاوت بود(۹۹). به علاوه نتایج یک آزمایش ۱۶ هفته‌ای به صورت معالجه روزی دو بار با ۲۰۰ میلی‌گرم ایتراکونازول و یا دارونما نشان داده که ایتراکونازول از پیشرفت بیماری در بیماران ABPA وابسته به کورتیکواستروئید، بدون هیچ اثر سمی جلوگیری می‌کند(۱۰۰). معمولاً یک پاسخ مثبت به درمان بایستی با کاهش حداقل ۵۰ درصد در دوز کورتیکواستروئید، ۲۵ درصد در غلظت IgE سرم و یکی از موارد زیر: بهبود

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

حداقل ۲۵ درصد در تست‌های عملکرد ریوی و یا کاهش و از بین رفتن انفیلتراسیون ریوی همراه باشد.

نتایج آزمایشات مختلف نشان داده است که درمان با ایتراکونازول، التهاب ائوزینوفیلیک مجاری هوایی، فعالیت سیستم ایمنی و دفعات تشدید بیماری را کاهش می‌دهد و ایتراکونازول می‌تواند به عنوان یک درمان الحاقی برای معالجه ABPA باشد(۸۸،۱۰۰). از یک سو، درمان با عوامل ضد قارچی التهاب نایژه‌ای را کاهش می‌دهد و احتمالاً از تخریب لوله‌های نایژه‌ای و تشدید بیماری جلوگیری می‌کند و هم‌چنین شرایط بالینی بیماران ABPA وابسته به کورتیکواستروئید را بهبود می‌بخشد. استفاده از ایتراکونازول با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۱۶ هفته در بیماران ABPA نشان داد که تجویز طولانی مدت یک داروی ضد قارچی ممکن است منجر به مقاومت شود(۱۰۰). آزول‌ها در جلوگیری از تشدید ABPA موثر هستند، اما در مورد نقش آزول‌ها در مدیریت تشدید حاد بیماری ABPA، آزمایش های بیش‌تری نیاز است. دو روش درمان آزولی برای بیماران مبتلا به ABPA وجود دارد: دفعات مکرر ولی کوتاه مدت (۶-۴ ماه) یا مداوای طولانی مدت. یک محدودیت عمده درمان طولانی مدت با آزول‌ها، گسترش مقاومت به *آسپرژیلوس فومیگاتوس* می‌باشد(۱۰۳،۱۰۲،۱۰۱).

بحث

آلرژیک برونکوپولمونری آسپرژیلوزیس یک بیماری نادر است که در اثر واکنش‌های آلرژیک التهابی نسبت به کلونیزاسیون آسپرژیلوس ایجاد می‌شود. *آسپرژیلوس فومیگاتوس* در عمده موارد عامل اصلی ABPA است. اغلب بیماران ABPA مبتلا به آسم یا سیستیک فیبروزیس هستند. مراحل بالینی ABPA از مرحله بدون علامت، حاد و بهبودی تا مرحله تشدید، آسم وابسته به کورتیکواستروئید و فیبروزیس متفاوت است. بیماران ABPA معمولاً به سه دسته ABPA سرولوژیکی، ABPA با برونشکتازی و ABPA با تضعیف شدید مخاط تقسیم می‌شوند، که ناهنجاری‌های عملکردی ریه در گروه اول ملایم، در گروه دوم متوسط و در گروه سوم شدید است. به‌طور دقیق مشخص نیست که چه فاکتورهای زمینه‌ای در توسعه ABPA نقش دارند و در حقیقت، مکانیسم‌های درگیر در توسعه ABPA پیچیده هستند. آنتی‌ژن‌های آسپرژیلوس شدیداً هر دو سلول B و T را تحریک می‌کنند و به نظر می‌رسد که لنفوسیت یاریگر ۲ در ABPA نقش عمده‌ای دارد و هم‌چنین آسیب بافتی در بیماران ABPA در نتیجه هجوم موضعی نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها اتفاق می‌افتد. در بیماران آسمی، اساس تشخیص همراه بودن معیارهای بالینی، زیستی و رادیولوژیکی است. در بیماران سیستیک فیبروزیس، ABPA یک عارضه شایع است و معمولاً تشخیص در این بیماران مشکل است، اما قابل اعتمادترین تست‌های تشخیصی، اندازه‌گیری سطوح ایمونوگلوبولین E توتال سرم و ایمونوگلوبولین‌های E و G اختصاصی علیه *آسپرژیلوس فومیگاتوس* و بررسی وجود آنتی‌بادی رسوب‌دهنده علیه *آسپرژیلوس فومیگاتوس* هستند. هم‌چنین آنالیزهای رادیوگرافی به خصوص سی‌تی‌اسکن با رزولوشن بالا از قفسه‌سینه برای کشف انفیلتراسیون ریوی پایدار یا برونشکتازی و تست‌های عملکرد ریوی از جمله میزان جریان بازدمی، حجم ریه و ظرفیت انتشار برای تشخیص و پی‌گیری مفید هستند. مدیریت ABPA شامل درمان ضدالتهابی شامل گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک به منظور سرکوب سیستم ایمنی و استفاده از داروهای ضد قارچی به منظور تقلیل عوامل قارچی در مجاری هوایی است و اهداف درمان شامل کنترل آسم، پیشگیری و درمان تشدید حاد بیماری و وقف پیشرفت برونشکتازی می‌باشد. درمان بسته به مراحل ABPA متفاوت است. در حال حاضر کورتیکواستروئیدهای خوراکی درمان انتخابی برای ABPA هستند، هرچند مطالعه طراحی شده مطلوبی در مورد استروئیدها در ABPA در دسترس نیست. بسیاری از بیماران درگیر اثرات جانبی مرتبط با مداوای مزمن با استروئید هستند. استفاده

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

از عوامل ضدقارچی اختصاصی در ABPA می‌تواند پاسخ ایمنی را از طریق کاهش عوامل قارچی و در نتیجه کاهش تحریک آنتی‌ژنیک کم کند، بنابراین می‌تواند نیاز به گلوکوکورتیکوئیدها را اندک یا مرتفع سازد. با توجه به فراوانی ABPA در بیماران مبتلا به آسم مزمن و سیستیک فیبروز و عدم تشخیص به موقع، تشخیص عموماً مدت زیادی پس از شروع بیماری صورت می‌گیرد. برای یک درمان موثر مصرف کورتیکواستروئید و عامل ضد قارچی ایتراکونازول ضروری به نظر می‌رسد.

References

1. Perdelli F, Cristina M, Sartini M, Spagnolo A, Dallera M, Ottria G, et al. Fungal contamination in hospital environments. Infect Control Hosp Epidemiol 2006; 27(1): 44-47.
2. Sautour M, Sixt N, Dalle F, L'Ollivier C, Calinon C, Fourquenet V, et al. Prospective survey of indoor fungal contamination in hospital during a period of building construction. J Hosp Infect 2007; 67(4): 367-373.
3. Gao P, Korley F, Martin J, Chen BT. Determination of unique microbial volatile organic compounds produced by five Aspergillus species commonly found in problem buildings. AIHA Journal 2002; 63(2): 135-140.
4. Khodavaisy S, Badali H, Hashemi S, Aala F, Nazeri M, Nouripour-Sisakht S, et al. In vitro activities of five antifungal agents against 199 clinical and environmental isolates of *Aspergillus flavus*, an opportunistic fungal pathogen. J Mycol Med 2016; 26(2): 116-121.
5. Hedayati MT, Khodavaisy S, Alialy M, Omran SM, Habibi MR. Invasive aspergillosis in intensive care unit patients in Iran. Acta Medica (Hradec Kralove) 2013; 56(2): 52-56.
6. Aliyali M, Hedayati M, Habibi M, Khodavaisy S. Clinical risk factors and bronchoscopic features of invasive aspergillosis in Intensive Care Unit patients. J Prev Med Hyg 2013; 54(2): 80-82.
7. Schwartz S, Thiel E. Clinical presentation of invasive aspergillosis. Mycoses 1997; 40(2): 21-24.
8. 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(4): 405-414.
9. Kousha M, Tadi R, Soubani A. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. Eur Respir Rev 2011; 20(121): 156-174.
10. 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(2): 74-79.
11. Hinson K, Moon A, Plummer N. Bronchopulmonary Aspergillosis: A Review and a Report of Eight New Cases. Thorax 1952; 7(4): 317-333.
12. Behera D, Guleria R, Jindal S, Chakrabarti A, Panigrahi D. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a retrospective study of 35 cases. Indian J Chest Dis Allied Sci 1993; 36(4): 173-179.
13. Al-Mobeireek A, EL-Rab MOGAD, Al-Hedaithy S, Alasali K, Al-Majed S, Joharjy I. Allergic bronchopulmonary mycosis in patients with asthma: period prevalence at a university hospital in Saudi Arabia. Respir Med 2001; 95(5): 341-347.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

14. Chakrabarti A, Sethi S, Raman D, Behera D. Eightyear study of allergic bronchopulmonary aspergillosis in an Indian teaching hospital. Mycoses 2002; 45(8): 295-299.
15. Garwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Behera D, Jindal SK. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: lessons from 126 patients attending a chest clinic in north India. Chest 2006; 130(2): 442-448.
16. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Saxena AK, Chakrabarti A, Jindal SK. Clinical significance of hyperattenuating mucoid impaction in allergic bronchopulmonary aspergillosis: an analysis of 155 patients. Chest 2007; 132(4): 1183-1190.
17. Benatar S, Keen G, Du Toit Naude W. *Aspergillus* hypersensitivity in asthmatics in Cape Town. Clin Allergy 1980; 10(3): 285-291.
18. McLaughlin H, Donnelly S, Bredin C. Period prevalence of allergic bronchopulmonary mycosis in a regional hospital outpatient population in Ireland 1985–88. Ir J Med Sci 1991; 160(9): 288-290.
19. Novey HS. Epidemiology of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Immunol Allergy Clin North Am 1998; 18(3): 641-653.
20. Eaton T, Garrett J, Milne D, Frankel A, Wells AU. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in the asthma clinic: a prospective evaluation of CT in the diagnostic algorithm. Chest 2000; 118(1): 66-72.
21. Ma Y, Zhang W, Yu B, Chen Y, Mu S, Cui Y. Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in Chinese patients with bronchial asthma. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2011; 34(12): 909-913.
22. Aliyali M, Badali H, Shokohi T, Moazeni M, Nosrati A, Godazandeh G, et al. Coinfection of Pulmonary Hydatid Cyst and Aspergilloma: Case Report and Systematic Review. Mycopathologia 2016; 181(3-4): 255-265.
23. Agarwal R, Aggarwal A, Gupta D, Jindal S. Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis 2009; 13(8): 936-944.
24. Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults. Med Mycol 2013; 51(4): 361-370.
25. Coltey B, Pin I, Ferretti G, Bonadona A, Pison C, Brambilla C. Aspergillose bronchopulmonaire allergique révélatrice d'une mucoviscidose. Rev Mal Respir 2001; 18(5): 549-551.
26. Varshokar K. Diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthmatic patients. Koomesh 2002; 3(1-2): 39-44.
27. Mousavi B, Hedayati MT, TeimooriToolabi L, Guillot J, Alizadeh A, Badali H. cyp51A gene silencing using RNA interference in azoleresistant *Aspergillus fumigatus*. Mycoses 2015; 58(12): 699-706.
28. Radin R, Greenberger P, Patterson R, Ghory A. Mould counts and exacerbations of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Clin Allergy 1983; 13(3): 271-275.
29. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and fungoses. Clin Chest Med 1988; 9(4): 599-608.
30. Patterson R, Rosenberg M, Roberts M. Evidence that *Aspergillus fumigatus* growing in the airway of man can be a potent stimulus of specific and nonspecific IgE formation. Am J Med 1977; 63(2): 257-262.
31. Patterson R, Roberts M. IgE and IgG antibodies against *Aspergillus fumigatus* in sera of patients with bronchopulmonary allergic

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

aspergillosis. Int Arch Allergy Immunol 1974; 46(1): 150-160.

32. Leser C, Kauffman HF, Virchow Sr C, Menz G. Specific serum immunopatterns in clinical phases of allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 1992; 90(4): 589-599.
33. Laal Kargar M, Fooladi-Rad S, Mohammad Davoudi M, Khalilzadeh S, Hassanzad M, Mayahi S, et al. Fungal Colonization in Patients with Cystic Fibrosis. J Mazandaran Univ Med Sci 2013; 22(2): 204-218.
34. Chauhan B, Santiago L, Kirschmann DA, Hauptfeld V, Knutsen AP, Hutcheson PS, et al. The association of HLA-DR alleles and T cell activation with allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Immunol 1997; 159(8): 4072-4076.
35. Chauhan B, Santiago L, Hutcheson PS, Schwartz HJ, Spitznagel E, Castro M, et al. Evidence for the involvement of two different MHC class II regions in susceptibility or protection in allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 2000; 106(4): 723-729.
36. Marchand E, Verellen-Dumoulin C, Mairesse M, Delaunois L, Brancaleone P, Rahier J-F, et al. Frequency of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene Mutations and 5T Allele in Patients With Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. Chest 2001; 119(3): 762-767.
37. Saxena S, Madan T, Shah A, Muralidhar K, Sarma PU. Association of polymorphisms in the collagen region of SP-A2 with increased levels of total IgE antibodies and eosinophilia in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 2003; 111(5): 1001-1007.
38. Fraser RS. Pulmonary aspergillosis: pathologic and pathogenetic features. Pathol Annu 1992; 28: 231-277.
39. Knutsen AP, Bellone C, Kauffman H. Immunopathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2002; 1(2): 76-89.
40. Tomee JC, Wierenga AT, Hiemstra PS, Kauffman HF. Proteases from *Aspergillus fumigatus* induce release of proinflammatory cytokines and cell detachment in airway epithelial cell lines. J Infect Dis 1997; 176(1): 300-303.
41. Kauffman HF, Tomee JC, van de Riet MA, Timmerman AJ, Borger P. Protease-dependent activation of epithelial cells by fungal allergens leads to morphologic changes and cytokine production. J Allergy Clin Immunol 2000; 105(6): 1185-1193.
42. Walker C, Fitzharris P, Longbottom J, Taylor A. Lymphocyte sensitization to *Aspergillus fumigatus* in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Clin Exp Immunol 1989; 76(1): 34-40.
43. Knutsen A, Slavin R. In vitro T cell responses in patients with cystic fibrosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Lab Clin Med 1989; 113(4): 428-435.
44. Kauffman H, Koeter G, Van der Heide S, de Monchy J, Kloprogge E, De Vries K. Cellular and humoral observations in a patient with allergic bronchopulmonary aspergillosis during a nonasthmatic exacerbation. J Allergy Clin Immunol 1989; 83(4): 829-838.
45. Knutsen AP, Mueller KR, Levine AD, Chouhan B, Hutcheson PS, Slavin RG. Asp f I CD4+ TH2-like T-cell lines in allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 1994; 94(2): 215-221.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

46. Slavin R, Fischer V, Levine E, Tsai C, Winzenburger P. A primate model of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Int Arch Allergy Appl Immunol 1978; 56(4): 325-333.
47. Chu H, Wang J, Boutet M, Boulet L, Laviolette M. Immunohistochemical detection of GMCSF, IL-4 and IL-5 in a murine model of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Clin Exp Allergy 1996; 26(4): 461-468.
48. Schuyler M. The Th1/Th2 paradigm in allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Lab Clin Med 1998; 131(3): 194-196.
49. Khan S, McClellan JS, Knutsen AP. Increased sensitivity to IL-4 in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. Int Arch Allergy Immunol 2000; 123(4): 319-326.
50. Kurup VP, Guo J, Murali PS, Choi H, Fink JN. Immunopathologic responses to Aspergillus antigen in interleukin-4 knockout mice. J Lab Clin Med 1997; 130(6): 567-575.
51. Brown JE, Greenberger PA, Yarnold PR. Soluble serum interleukin 2 receptors in patients with asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis. Ann Allergy Asthma Immunol 1995; 74(6): 484-488.
52. Slavin RG, Laird TS, Cherry JD. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a child. J Pediatr 1970; 76(3): 416-421.
53. Pepys J. Hypersensitivity diseases of the lungs due to fungi and organic dusts. Hypersensitivity diseases of the lungs due to fungi and organic dusts. Monogr Allergy 1969; 4: 1-147.
54. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis J, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. Clin Exp Allergy 2013; 43(8): 850-873.
55. Kumar R. Mild, moderate, and severe forms of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a clinical and serologic evaluation. Chest 2003; 124(3): 890-892.
56. Agarwal R, Khan A, Gupta D, Aggarwal AN, Saxena AK, Chakrabarti A. An alternate method of classifying allergic bronchopulmonary aspergillosis based on high-attenuation mucus. PloS One 2010; 5(12): e15346.
57. Greenberger P, Miller T, Roberts M, Smith L. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis. Ann Allergy 1993; 70(4): 333-338.
58. Backman KS, Zull D, Patterson R. Diagnostic complexity in a patient with asthma, pulmonary infiltrates and eosinophilia. Ann Allergy Asthma Immunol 1995; 75(5): 391-400.
59. Knutsen A, Slavin R. Allergic bronchopulmonary mycosis complicating cystic fibrosis. Semin Respir Infect 1992; 7(3): 179-192.
60. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, 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-S264.
61. 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(1): 73-77.
62. Silverman M, Hobbs F, Gordon I, Carswell F. Cystic fibrosis, atopy, and airways lability. Arch Dis Child 1978; 53(11): 873-877.
63. Nikolaizik WH, Moser M, Crameri 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

Am J Respir Crit Care Med 1995; 152(2): 634-639.

64. Slavin R, Bedrossian C, Hutcheson P, Pittman S, Salinas-Madrigal L, Tsai C, et al. A pathologic study of allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 1988; 81(4): 718-725.
65. Jelihovsky T. The structure of bronchial plugs in mucoid impaction, bronchocentric granulomatosis and asthma. Histopathology 1983;7(2): 153-167.
66. Fraser R, Colman N, Muller N, Paré P. Fungi and actinomyces. Fraser RS, Muller NL, Colman N, Paré PD Fraser and Parés diagnosis of disease of the chest. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1999.
67. 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(4): 405-414.
68. Mc Carthy D, Pepys J. Allergic bronchopulmonary aspergillosis Clinical immunology:(2) Skin, nasal and bronchial tests. Clin Exp Allergy 1971; 1(4): 415-432.
69. Dessaint JP, Bout D, Fruit J, Capron A. Serum concentration of specific IgE antibody against Aspergillus fumigatus and identification of the fungal allergen. Clin Immunol Immunopathol 1976; 5(3): 314-319.
70. Ricketti AJ, Greenberger PA, Patterson R. Serum IgE as an important aid in management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 1984; 74(1): 68-71.
71. Greenberger P, Liotta J, Roberts M. The effects of age on isotypic antibody responses to *Aspergillus fumigatus*: implications regarding in vitro measurements. J Lab Clin Med 1989; 114(3): 278-284.
72. Apter AJ, Greenberger PA, Liotta JL, Roberts M. Fluctuations of serum IgA and its subclasses in allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 1989; 84(3): 367-372.
73. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 2002; 110(5): 685-692.
74. Kurup V, Banerjee B, Hemmann S, Greenberger P, Blaser K, Crameri R. Selected recombinant Aspergillus fumigatus allergens bind specifically to IgE in ABPA. Clin Exp Allergy 2000; 30(7): 988-993.
75. Hemmann S, Menz G, Ismail C, Blaser K, Crameri R. Skin test reactivity to 2 recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens in A fumigatus–sensitized asthmatic subjects allows diagnostic separation of allergic bronchopulmonary aspergillosis from fungal sensitization. J Allergy Clin Immunol 1999; 104(3): 601-607.
76. Banerjee B, Kurup V, Greenberger P, Johnson B, Fink J. Cloning and expression of *Aspergillus fumigatus* allergen Asp f 16 mediating both humoral and cell-mediated immunity in allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). Clin Exp Allergy 2001; 31(5): 761-770.
77. Tillie-Leblond I, Scherpereel A, Iliescu C. L'aspergillose bronchopulmonaire allergique. Rev Fr Allergol 2002; 42(3): 231-240.
78. Reiff DB, Wells AU, Carr DH, Cole P, Hansell D. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. AJR Am J Roentgenol 1995; 165(2): 261-267.
79. Mintzer RA, Rogers LF, Kruglik GD, Rosenberg M, Neiman HL, Patterson R. The Spectrum of Radiologic Findings in Allergic

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

Bronchopulmonary Aspergillosis 1. Radiology 1978; 127(2): 301-307.

80. Neeld DA, Goodman LR, Gurney J, Greenberger PA, Fink JN. Computerized Tomography in the Evaluation of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis1-3. Am Rev Respir Dis 1990; 142(5): 1200-1205.
81. Angus R, Davies Ml, Cowan MD, McSharry C, Thomson NC. Computed tomographic scanning of the lung in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis and in asthmatic patients with a positive skin test to Aspergillus fumigatus. Thorax 1994; 49(6): 586-589.
82. Ward S, Heyneman L, Lee M, Leung A, Hansell D, Müller N. Accuracy of CT in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthmatic patients. AJR Am J Roentgenol 1999; 173(4): 937-942.
83. Nichols D, Dopico GA, Braun S, Imbeau S, Peters ME, Rankin J. Acute and chronic pulmonary function changes in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Am J Med 1979; 67(4): 631-637.
84. Greenberger PA, Patterson R, Ghory A, Arkins JA, Walsh T, Graves T, et al. Late sequelae of allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 1980; 66(4): 327-335.
85. Patterson R, Greenberger PA, Lee TM, Liotta JL, O'Neill EA, Roberts M, et al. Prolonged evaluation of patients with corticosteroid-dependent asthma stage of allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 1987; 80(5): 663-668.
86. Basich JE, Graves TS, Baz MN, Scanlon G, Hoffmann RG, Patterson R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in corticosteroid-dependent asthmatics. J Allergy Clin Immunol 1981; 68(2): 98-102.
87. Lee TM, Greenberger PA, Patterson R, Roberts M, Liotta JL. Stage V (fibrotic) allergic bronchopulmonary aspergillosis: a review of 17 cases followed from diagnosis. Arch Intern Med 1987; 147(2): 319-323.
88. Wark PAB, Hensley MJ, Saltos N, Boyle MJ, Toneguzzi RC, Epid GDC, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2003;111(5): 952-957.
89. Safirstein BH, D'souza M, Simon G, Tai E, Pepys J. Five-year follow-up of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Am Rev Respir Dis 1973; 108(3): 450-459
90. Hilton AM, Chatterjee SS. Bronchopulmonary aspergillosis--treatment with beclomethasone dipropionate. Postgrad Med J 1975; 51: 98-103.
91. Association BT. Inhaled beclomethasone dipropionate in allergic bronchopulmonary aspergillosis: report to the Research Committee of the British Thoracic Association. Br J Dis Chest 1979; 73(4): 349-356.
92. Heinig J, Weeke E, Groth S, Schwartz B. Highdose local steroid treatment in bronchopulmonary aspergillosis. A pilot study. Allergy 1988; 43(1): 24-31.
93. Balter M, Rebuck A. Treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with inhaled corticosteroids. Respiratory Medicine 1992; 86(5): 441-442.
94. Imbeault B, Cormier Y. Usefulness of inhaled high-dose corticosteroids in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Chest 1993; 103(5): 1614-1617.
95. Seaton A, Seaton RA, Wightman A. Management of allergic bronchopulmonary aspergillosis without maintenance oral

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

corticosteroids: a fifteen-year follow-up. QJM 1994; 87(9): 529-537.

96. Agarwal R, Khan A, N Aggarwal A, Saikia B, Gupta D, Chakrabarti A. Role of inhaled corticosteroids in the management of serological allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). Intern Med 2011; 50(8): 855-860.
97. Badali H, Vaezi A, Haghani I, Yazdanparast SA, Hedayati MT, Mousavi B, et al. Environmental study of azoleresistant Aspergillus fumigatus with TR34/L98H mutations in the cyp51A gene in Iran. Mycoses 2013; 56(6): 659-663.
98. Badali H, Khodavaisy S, Davoudi MM, Biranvand E, Mardani M. Antifungal Therapy for Invasive Fungal Infections. J Mazandaran Univ Med Sci 2014; 24(114): 186-206 (Persian).
99. Salez F, Brichet A, Desurmont S, Grosbois J-M, Wallaert B, Tonnel A-B. Effects of itraconazole therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Chest 1999; 116(6): 1665-1668.
100. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. N Engl J Med 2000; 342(11): 756-762.
101. Vaezi A, Haghani I, Mohammad Davoudi M, Mousavi B, Ansari S, Noshak MA, et al. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus* isolates. J Mazandaran Univ Med Sci 2013; 23(103): 121-137.
102. Burgel PR, Baixench MT, Amsellem M, Audureau E, Chapron J, Kanaan R, et al. High prevalence of azole-resistant Aspergillus fumigatus in adults with cystic fibrosis exposed to itraconazole. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56(2): 869-874.
103. Nabili M, Shokohi T, Moazeni M, Khodavaisy S, Aliyali M, Badiee P, Zarrinfar H, Hagen F, Badali H. High prevalence of clinical and environmental triazole-resistant Aspergillus fumigatus in Iran: is it a challenging issue? J Med Microbiol 2016; 65(6): 468-475.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]