



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA**

Aspergiloza bronhopulmonară alergică

Protocol clinic național

PCN-391

*Chișinău
2021*

**Aprobat la ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției
Sociale din Republica Moldova din 24.03.2021, proces verbal nr.1
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale din Republica
Moldova nr. 363 din 26.04.2021, „Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național
„Aspergiloza bronhopulmonară alergică”**

CUPRINS

SUMARUL RECOMANDĂRILOR.....	3
ABREVIERI FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4
PREFAȚĂ	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	5
A.1. Diagnosticul	5
A.2. Codul bolii	5
A.3. Utilizatorii:	5
A.4. Scopurile protocolului	5
A.5. Data reviziei următoare.....	5
A.6. Listele și informațiile de contact a autorilor	5
A.7. Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:	6
A.8. Definiții folosite în document	6
A.9. Informație epidemiologică	7
B. PARTEA GENERALĂ	9
B.1. Nivel de instituții de asistență medicală primară.....	9
B.2. Nivel consultativ specializat terțiar (pneumolog, alergolog)	10
B.3. Nivel de staționar	12
C. 1. ALGORITMI DE CONDUITĂ	14
C 1.1. Algoritm de diagnostic al aspergilozei bronhopulmonare alergice	14
C 1.2. Algoritm de tratament al ABPA	15
C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR	16
C.2.1. Clasificarea aspergilozelor pulmonare	16
C.2.2. <i>Screening</i> -ul ABPA	16
C.2.3. Criterii de diagnostic al ABPA	16
C.2.4. Clasificarea stadiilor clinice al ABPA	17
C.2.5. Prezentarea clinică a pacienților cu ABPA	18
C.2.6. Conduita pacientului cu ABPA	18
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	27
D.1. Instituțiile de AMP	27
D.2. Instituțiile consultativ-diagnostice	28
D.3. Secțiunile de terapie ale spitalelor raionale, municipale	29
D.4. Secțiunile de pneumologie și alergologie ale spitalelor municipale și republicane	29
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	30
ANEXE	32
Anexa 1. Forme de aspergiloze pulmonare	32
Anexa 2. Scorurile pentru evaluarea dispneei	32
Anexa 3. Prevenție și educație în ABPA.....	33
Anexa 4. Medicamentele utilizate în tratamentul pacienților cu ABPA.....	34

Anexa 5. Formular de consultație la medicul de familie (ABPA)	36
Anexa 6. Ghidul pacientului cu ABPA	37
Anexa 7. Fișa standardizată de audit bazat pe criteriile pentru protocolul clinic național „Aspergiloza bronhopulmonară alergică”	39
Anexa 8. Ierarhia gradelor de recomandare și nivelului de dovezi.....	40
BIBLIOGRAFIE	41

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) este o patologie pulmonară imunologică, caracterizată de o reacție de hipersensibilitate la speciile din genul *Aspergillus*, manifestată prin astm bronșic necontrolat, infiltrate pulmonare recurente și bronșiectazii. Din cele aproximativ 250 de specii de *Aspergillus*, 34 au fost asociate cu patologii umane. *Aspergillus fumigatus* este cea mai frecventă specie ce cauzează boli pulmonare. Se estimează că există peste patru milioane de pacienți afectați la nivel mondial. Prevalența ABPA printre pacienții cu astm bronșic este estimată a fi de 1-2 % (deși sunt studii care relatează până la 28% în clinicile specializate) 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. Printre pacienții cu fibroză chistică (FC) prevalența ABPA variază de la 2% la 15%. ABPA apare mai frecvent la adultul tânăr (20-40 ani), clinic fiind semnalată de exacerbări frecvente, agravarea simptomelor de astm și necesitatea corticosteroizilor sistemici pentru controlul bolii. [1, 2, 5, 28]

Diagnosticul aspergilozei bronhopulmonare alergice se bazează pe evaluarea pacienților din grupurile cu risc sporit a titrului de IgE totale, titrul de IgE specifice anti *Aspergillus*, titrul de IgG anti *Aspergillus* și documentarea leziunilor imagistice caracteristice pentru pacienții cu ABPA (bronșiectazii centrale, infiltrate pulmonare recurente, atenuarea mozaică, impactarea mucoidă și fibroză pleuropulmonară). [2, 5, 26-28]

Tratamentul ABPA include evitarea sau minimalizarea expunerii la sporii de fungi, re-evaluarea tratamentului fibrozei chistice sau a astmului bronșic, utilizarea terapiei antiinflamatorii pentru suprimarea activității imune (corticosteroizi sistemici - mai multe scheme de dozare fiind sugerate), 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. [2]

Prognosticul ABPA este destul de bun la pacienții cu funcție pulmonară păstrată sau foarte puțin modificată. Pacienții pot rămâne pe tratament steroidian permanent. Dacă diagnosticul este stabilit tardiv, după instalarea fibrozei pulmonare, răspunsul la tratament este modest. ABPA poate influența controlul astmului. Exacerbările frecvente pot duce la formarea de bronșiectazii și evoluție spre leziuni fibrotice ireversibile. Severitatea manifestărilor clinice și prognosticul pacienților cu ABPA sunt în corelație fenotipul bronșiectaziilor și dictează necesitatea unei abordări personalizate a pacienților funcție de caracteristicile imunologice și imagistice [1].

ABREVIERI FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AB	Astm bronșic
ABPA	Aspergiloza bronhopulmonară alergică
AINS	Antiinflamatoare nesteroidiene
AMO/AC	Amoxicilina cu acid clavulanic
Anti IgE	Anti imunoglobuline E
AS	Sensibilizare la aspergillus
BAAR	Bacil alcoolo-acidorezistent
BPOC	Bronhopneumopatie cronică obstructivă
CS	Corticosteroizi
CSI	Corticosteroizi inhalatori
CSO	Corticosteroizi orali
EcoCG	Ecocardiografie
FCC	Frecvența contracțiilor cardiace
FR	Frecvența respirațiilor
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i> / Inițiativa Globală pentru astm
HRCT	<i>High resolution computed tomography</i> / Tomografie computerizată de înaltă rezoluție
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
ISHAM	<i>International Society for Human and Animal Mycology</i> / Societatea Internațională de Micologie Umană și Animală
MBPA	Micoza bronhopulmonară alergică
MSMPS	Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale
SAFS	Astm sever cu sensibilizare la fungi / Severe asthma with fungal sensitisation
SaO ₂	Saturația cu oxigen a sângelui arterial sistemic
VEMS/ FEV ₁	Volum expirator maxim în prima secundă / <i>forced expiratory volume in 1 sec</i>
β ₂ -A-DSA	β ₂ -agonist cu durată scurtă de acțiune

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova (MSMPS), constituit din specialiștii disciplinei Pneumologie și Alergologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul clinic național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind aspergiloza bronhopulmonară alergică la persoanele adulte și va servi drept bază pentru elaborarea protocolelor instituționale (extras din protocolul național aferent pentru instituția dată, fără modificări de structură, pagină, capitole, tabelele, figuri, casete *etc.*), în funcție de posibilitățile reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea MSMPS, pentru monitorizarea protocolelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCATIVĂ

A.1. Diagnosticul: Aspergiloza bronhopulmonară alergică (adulți)

Exemple de diagnostice clinice:

1. Aspergiloza bronhopulmonară alergică exacerbare.
2. Aspergiloza bronhopulmonară alergică remisie.

A.2. Codul bolii (CIM 10): B 44.0

A.3. Utilizatorii

- secțiile de pneumologie ale spitalelor regionale și republicane (pneumologi, alergologi, interniști).
- secțiile de boli interne ale spitalelor raionale, regionale și republicane (medici interniști, alergologi);
- centrele consultative raionale (pneumologi, alergologi);
- oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistente).

A.4. Scopurile protocolului

1. De a furniza informații profesioniștilor din domeniul sănătății, medicilor, pacienților și aparținătorilor referitor la diagnosticul, tratamentul și profilaxia aspergilozei bronhopulmonare alergice.
2. De a majora proporția pacienților diagnosticați cu aspergiloză bronhopulmonară alergică la o etapă inițială, până la dezvoltarea complicațiilor și a evita administrarea incorectă a CS sistemici.
3. Respectarea algoritmului unificat de diagnostic și tratament, inclusiv multidisciplinar a aspergilozei bronhopulmonare alergice la diferite etape de asistență medicală.

A.5. Data reviziei următoare 2026

A.6. Listele și informațiile de contact a autorilor

Numele	Funcția
Dr. Victor Botnaru, doctor habilitat în medicină, profesor universitar	șef Disciplină Pneumologie și Alergologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Oxana Munteanu, doctor în științe medicale	conferențiar universitar, Disciplina Pneumologie și Alergologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Victoria Brocovschi, doctor în științe medicale	conferențiar universitar, Disciplina Pneumologie și Alergologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Doina Rusu, doctor în științe medicale	conferențiar universitar, Disciplina Pneumologie și Alergologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, șef secție Ftiziopneumologie 3, IFP ”Chiril Draganiuc”

A.7. Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:

Denumirea	Numele și semnătura
Disciplina de pneumologie și alergologie	Victor Botnaru, d.h.ș.m., profesor universitar șef disciplină
Comisia științifico-metodică de profil „Medicină Internă”	Sergiu Matcovschi, d.h.ș.m., profesor universitar
Catedra de medicină de laborator USMF „Nicolae Testemițanu”	Anatolie Vișnevschi, d.h.ș.m., profesor universitar
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”	Nicolae Bacinschi, d.h.ș.m., profesor universitar, șef catedră
Catedra de medicină de familie USMF „Nicolae Testemițanu”	Ghenadie Curocichin, d.h.ș.m., profesor universitar, șef catedră
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Silvia Cibotari, director general
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	Aurel Grosu, d.h.ș.m., profesor universitar, președinte
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Valentina Buliga, director general

A.8. Definiții folosite în document

[2-5]

Aspergiloza bronhopulmonară alergică este o patologie pulmonară imunologică, caracterizată de o reacție de hipersensibilitate la speciile din genul *Aspergillus*, manifestată prin astm bronșic necontrolat, infiltrate pulmonare recurente și bronșiectazii.

ABPA acut - niciodată diagnosticat anterior cu ABPA, se prezintă cu astm necontrolat/intens simptomatic și întrunește criteriile de diagnostic pentru ABPA.

ABPA remisie - ameliorare clinică și radiologică susținută, cu valori IgE totală serică normală sau ușor crescută (dar <50%) și absența opacităților radiologice pulmonare la un pacient care a fost fără tratament cu CS sistemici mai mult de 6 luni.

ABPA exacerbare este definită prin creșteri ale IgE totale serice cu 100% de la valoarea inițială.

ABPA cu răspuns la tratament - ameliorare clinică și/sau radiologică și scăderea IgE total cu $\geq 25\%$ din valoarea inițială la opt săptămâni de tratament.

ABPA dependent de tratament - Două sau mai multe recidive în termen de 6 luni de la oprirea tratamentului SAU deteriorarea clinică și/sau radiologică și/sau agravarea imunologică la scăderea dozelor de steroizi orali/azoli.

Astm glucocorticoid-dependent - necesitatea CS sistemici pentru controlul astmului, în timp ce ABPA este controlat (conform valorilor IgE și imagisticii pulmonare).

ABPA avansat/fibrotic - prezența complicațiilor (cordul pulmonar și/sau insuficiența respiratorie cronică tip II) împreună cu prezența modificărilor fibrotice (radiologic sau HRCT pulmonar), dar după excluderea altor cauze reversibile de insuficiență respiratorie acută.

Sensibilizare la *Aspergillus* (AS) poate fi definită ca prezența unei hipersensibilități cutanate imediate (sau niveluri ridicate de IgE) împotriva antigenelor de *A. fumigatus*.

Micoza bronhopulmonară alergică (MBPA) este similară cu ABPA, este cauzată de fungi, alții decât *A. fumigatus*.

Astm sever cu sensibilizare fungică (SAFS) este o entitate recent descrisă, caracterizată prin prezența astmului sever și a sensibilizării fungice asemănătoare cu ABPA, dar fără bronșiectazii și dopuri de mucus și valori ale IgE totale <1000 UI/ml.

Astm - inflamație cronică a căilor aeriene cu implicarea a numeroase celule (eozinofile, limfocite T, macrofage, mastocite, epiteliocite, fibre musculare netede etc.), și mediatori, care apare la indivizii cu susceptibilitate genetică și se manifestă prin obstrucție bronșică reversibilă parțial sau complet, spontan sau sub tratament și care se manifestă prin sindrom de hiperreactivitate bronșică la variați stimuli. Din punct de vedere clinic astmul bronșic se manifestă prin accese de dispnee, tuse și wheezing.

Astm necontrolat include una din situațiile descrise mai jos sau ambele:

- control redus al simptomelor (simptome frecvente sau exces de medicație de urgență, limitarea activității cauzate de astm, treziri nocturne cauzate de astm)
- exacerbări frecvente ($\geq 2/\text{an}$) care necesită administrare de corticosteroizi orali (CSO), sau exacerbări severe ($\geq 1/\text{an}$) care să necesite spitalizare.

Astm dificil de tratat - astmul care rămâne necontrolat pe treapta 4 și 5 de tratament GINA (doze medii și mari de CSI în asociere cu o a doua terapie de control; tratament de întreținere cu CSO); sau care necesită menținerea unui astfel de tratament pentru controlul astmului și reducerea riscului de exacerbare. Astmul dificil de tratat nu înseamnă ”pacient dificil”. În multe cazuri, astmul poate părea dificil de tratat din cauza unor factori modificabili, așa cum sunt tehnica incorectă de administrare a inhalatorilor, aderența scăzută, fumatul sau comorbiditățile, sau pentru ca diagnosticul este incorect.

Astm sever - este o subcategorie a astmului dificil de tratat. Se referă la astmul care rămâne necontrolat în pofida aderenței la terapia optimizată în treapta maximală și a tratamentului factorilor favorizanți sau astmul care se agravează dacă doza crescută de tratament este redusă. Așadar, ”astmul sever” este identificat printr-o evaluare retrospectivă. Uneori este denumit ”astm sever refractar” întrucât este definit ca fiind relativ refractar la terapia inhalatorie cu doză înaltă. Cu toate acestea, odată cu apariția terapiilor biologice, termenul ”refractar” nu mai este adecvat.

ABPA seropozitiv (asimptomatic) - niciodată diagnosticat anterior cu ABPA, se prezintă cu astm controlat (conform GINA), dar întrunește criteriile de diagnostic pentru ABPA.

Wheezing - respirație șuierătoare audibilă la distanță (în expir, uneori și în inspir).

A.9. Informație epidemiologică

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 [8]. Spectrul de afecțiuni cauzate de *Aspergillus spp.* sunt numite aspergiloze [6, 8].

Aspergillus este un fung filamentos, ubiquitar, care poate determina la om infecții oportuniste localizate sau invazive, dar și manifestări alergice rinobronho-pulmonare. Patogen primar sau oportunist, asociat cu multe condiții patologice. Este o sursă majoră de alergeni, oficial aprobate de Organizația Mondială a Sănătății și Uniunea Internațională a Speciilor Imunologice și Subcomisia pentru Nomenclatorul Alergenilor 23 de determinante alergice [3].

Aspergiloza bronho-pulmonară este cauzată de inhalarea sporilor de *Aspergillus spp.*, mai frecvent fiind *Aspergillus fumigatus* [9]. Manifestări clinice și radiologice similare au fost descrise și pentru alți fungi, patologia fiind numită micoza bronhopulmonară alergică (MBPA), similară cu ABPA, este cauzat de fungi, alții decât *A. fumigatus* [2].

Se estimează că există peste patru milioane de pacienți afectați la nivel mondial. Prevalența ABPA printre pacienții cu astm bronșic este estimată a fi de 1-2 % (deși sunt studii care relatează până la 28% în clinicile specializate) și 7%-14% printre pacienții cu astm corticodependent [2]. Deși poate apărea oricând în evoluție, pacienții au, în medie, un istoric de 5-10 ani de boală [10]. Printre pacienții cu fibroză chistică (FC) prevalența ABPA variază de la 2% la 15%, fiind mai mare la atopici [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].

ABPA apare mai frecvent la adultul tânăr (20-40 ani), clinic fiind semnalată de exacerbări frecvente, agravarea simptomelor de astm și necesitatea corticosteroizilor sistemici pentru controlul bolii.

Importanța recunoașterii ABPA este necesară atât pentru evitarea/limitarea expunerii la fungi, ameliorarea simptomelor pacientului și pentru a întârzia dezvoltarea sau prevenirea bronșiectaziilor, o manifestare a afectării pulmonare permanente la pacienții cu ABPA [2].

B. PARTEA GENERALĂ

Prezentare generală	Obiective	Modalități, condiții de realizare
B.1. Nivel de instituții de asistență medicală primară		
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia ABPA	Identificarea pacienților cu AB și sensibilizare la <i>Aspergillus</i>	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • IgE totală • IgE specific pentru <i>Aspergillus fumigatus</i>
1.2. Profilaxia secundară a ABPA	Reducerea expunerii la alergenii de mediu, în special a pacienților cu AB.	<ul style="list-style-type: none"> • Recomandări de evitare a expunerii la alergeni (în special <i>Aspergillus</i>) (anexa2).
2. Screening-ul	Identificarea precoce a pacienților cu ABPA printre pacienții cu AB, pacienții cu bronșiectazii și pacienții cu fibroză chistică prin abordarea cât mai pragmatică a criteriilor de diagnostic ale ABPA și reducerea numărului de invalidizări din cauza bolii.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Pacienților cu AB • Pacienților cu bronșiectazii • Pacienților cu fibroză chistică Recomandat: <ul style="list-style-type: none"> • Persoanelor cu sindrom obstructiv bronșic • Persoanelor cu expuneri cunoscute la fungi
3. Diagnosticul		
3.1 Suspectarea diagnosticului de ABPA <i>Algoritmul C.1.1</i>	<i>Anamneza</i> permite suspectarea ABPA la persoanele cu simptome de obstrucție bronșică (astm, bronșiectazii, fibroză chistică) și expunere cunoscută sau necunoscută la fungi	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (casetele 6, 7). • Examenul fizic (casetă 8). • Examenul paraclinic (casetă 9). <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hemoleucograma. ✓ Puls-oximetria. ✓ PEF-metria. ✓ Spirometrie. ✓ Testul cu bronhodilatator. ✓ ECG. ✓ Examenul radiologic al cutiei toracice în 2 incidente. ✓ Analiza generală a sputei. ✓ Analiza sputei la BAAR. ✓ Cultură de spută (bacterii), ✓ Cultură de spută (fungi), Diagnosticul diferențial (casetă 14).
3.2. Trimitere către pneumonolog și/sau alergolog pentru confirmarea diagnosticului de ABPA. <i>Algoritmul C. 1.1</i>		<ul style="list-style-type: none"> • HRCT pulmonară de înaltă rezoluție, • Va efectua diagnosticul diferențial: <ul style="list-style-type: none"> - cu AB sever, - cu AB dificil de tratat, - cu AB necontrolat, - cu AB cu sensibilizare la <i>Aspergillus</i>

		<ul style="list-style-type: none"> - cu bronșiectazii centrale și AB - SAFS - ABPA • Spitalizarea pacienților în instituțiile specializate de nivel terțiar în cazul pacienților cu diagnostic diferențial dificil. (caseta 14). • Spitalizarea pacienților cu ABPA acut, ABPA exacerbare
4. Tratamentul		
4.1. Tratamentul nefarmacologic	Modificarea condițiilor de viață și evitarea expunerii la alergeni permite evitarea exacerbărilor și menținerea unui control adecvat al ABPA (anexa 2).	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Școlarizarea pacienților și aparținătorilor referitor la importanța evitării expunerii la funghi (anexa 2). • Identificarea și reducerea factorilor de risc (anexa 2).
4.2. Tratamentul medicamentos <i>Algoritmul C 1.2.</i> <i>Caseta 18, 19</i>	Monitorizarea tratamentului indicat de către medicul pneumolog sau alergolog de la etapa terțiară de asistență medicală.	Coordonarea tratamentului și monitorizarea aderenței la tratament
5. Supravegherea		
5.1 Supravegherea cu evaluarea nivelului de control al ABPA	<ul style="list-style-type: none"> - Ameliorarea și menținerea controlului simptomelor ABPA. - Obținerea controlului astmului. - Întârzierea declinului funcției pulmonare. - Ameliorarea calității vieții pacienților cu ABPA. 	<p>Obligatoriu (caseta 20)</p> <p><i>ABPA acut:</i> La fiecare 2 luni: IgE total, radiografie toracică, chestionar de calitate a vieții, efecte adverse ale tratamentului.</p> <p><i>ABPA remisie:</i> La fiecare 3-6 luni: IgE total, spirometrie, PEF-metrie.</p> <p><i>ABPA exacerbare:</i> (vezi ABPA acut)</p>
5.2 Decizia de modificare a tratamentului		Conform recomandărilor medicului pneumolog sau alergolog din centrele specializate (nivel republican).
6. Recuperarea		Conform programelor existente de recuperare și a recomandărilor specialiștilor.

B.2. Nivel consultativ specializat terțiar (pneumolog, alergolog)

Prezentare generală	Repere	Modalități de realizare
1. Diagnosticul		
1.1. Confirmarea diagnosticului de ABPA. <i>Algoritmul C 1.1.</i>	<i>Anamneza</i> permite suspectarea ABPA la persoanele cu simptome de astm (inclusiv astm sever sau astm necontrolat sau dificil de	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (caseta 7, 8). • Examenul fizic (caseta 9). • Examenul paraclinic (caseta 10).

	<p>tratat), bronșiectazii sau fibroză chistică și expunere cunoscută sau necunoscută la fungi.</p> <p><i>Sindromul fizic</i> clasic de obstrucție bronșică reversibilă este semnalat în majoritatea cazurilor.</p> <p>La <i>spirometrie</i> se va aprecia gradul și reversibilitatea obstrucției bronșice.</p> <p>Testele pozitive (Ig E specifice sau testul cutanat prik) pentru <i>Aspergillus fumigatus</i> vor obiectiva sensibilizarea la fungi.</p> <p><i>HRCT pulmonară</i> pentru evaluarea tipului morfologic, severității și extinderii leziunilor arborelui bronșic și pulmonare.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hemoleucograma. - Puls-oximetria. - PEF-metria. - Spirografia. - Testul cu bronhodilatator. - ECG. - Examenul radiologic al cutiei toracice în 2 incidente. - Analiza generală a sputei. - Analiza sputei la BAAR . - Ig E totale - Ig E specifice <i>Aspergillus fumigatus</i>. - IgG pentru <i>Aspergillus fumigatus</i>. - HRCT pulmonară de rezoluție înaltă. - Cultura de spută (bacterii), - Cultura de spută (fungi), • Diagnosticul diferențial (caseta 14). <p>Recomandat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bronhoscopia. • Body- pletismografia. • Gazometrie. • Consultația alergologului.
<p>2. Tratamentul la domiciliu va fi efectuat sub supravegherea medicului de familie și pneumologului/alergologului la etapa de asistență medicală primară</p>		
<p>2.1. Tratamentul nefarmacologic</p> <p><i>Anexa 2</i></p>	<p>Modificarea condițiilor de viață și evitarea expunerii la alergeni permite evitarea exacerbărilor și menținerea unui control adecvat al ABPA.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Școlarizarea pacienților și aparținătorilor referitor la importanța evitării expunerii la fungi (anexa 2). • Identificarea și reducerea factorilor de risc (anexa 2).
<p>2.2. Tratamentul medicamentos</p> <p><i>Algoritmul C.1.2</i></p>		
<p>2.2.1. Tratament (pneumolog sau alergolog)</p> <p><i>Algoritmul C.1.2</i></p>		
<p>2.2.2. Decizia asupra necesității de spitalizare</p>	<p>Evaluarea necesității de spitalizare.</p>	<p>Criterii de spitalizare: casetele 16</p>
<p>2.2.3. Tratament în condiții de ambulatoriu</p>	<p>Este indicat pacienților cu ABPA și cu AB controlat/parțial controlat. Pacienților fără simptome severe.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ajustarea tratamentului pentru asigurarea controlului AB. • Monitorizarea tratamentului CS sistemic și tratamentului antifungic. • Monitorizarea efectelor adverse ale tratamentului.

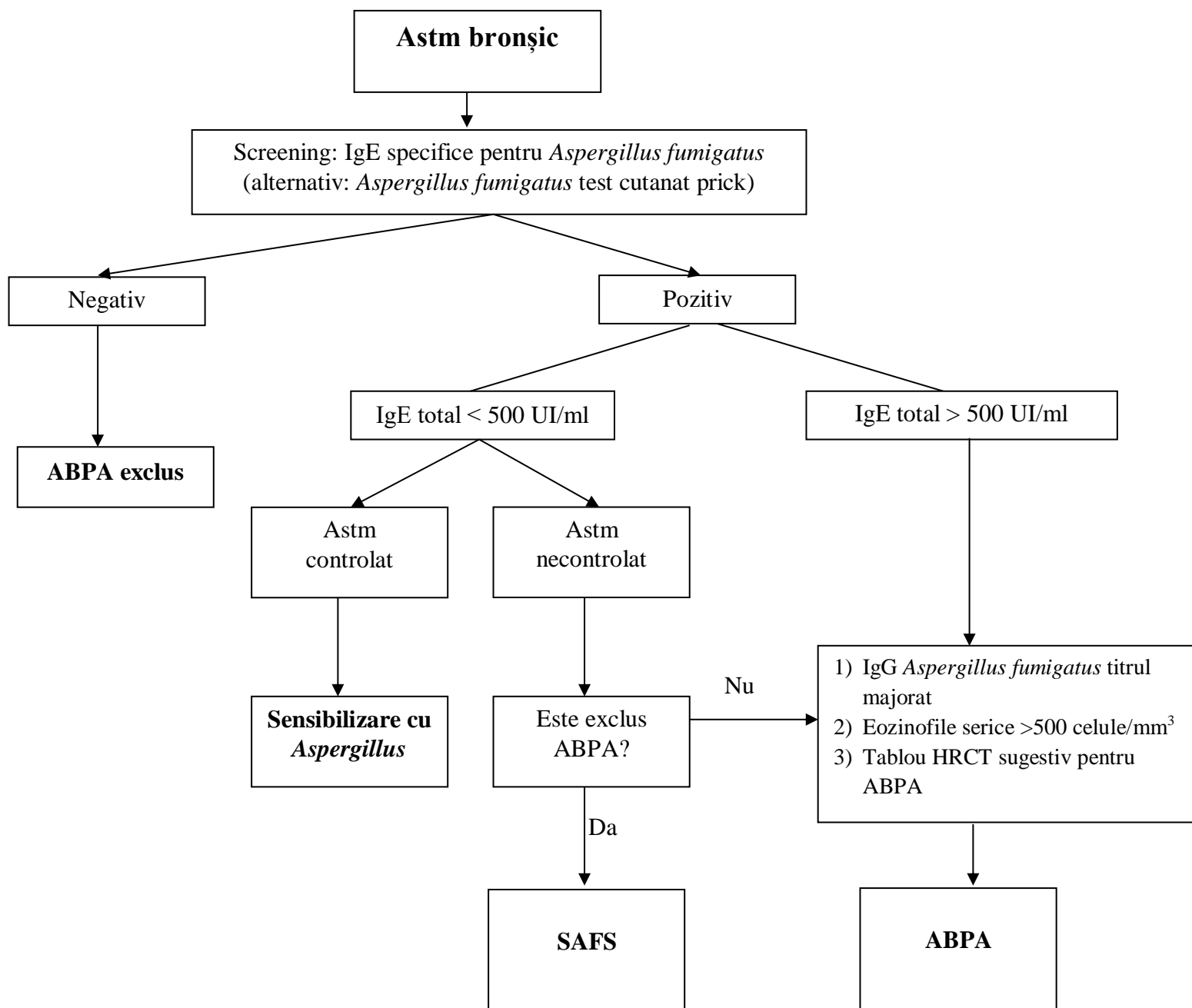
		<ul style="list-style-type: none"> • Școlarizarea pacienților și aparținătorilor referitor la evitarea expunerii la alergeni.
3. Monitorizare pe termen lung a pacienților cu ABPA		
3.1 Pacienți ABPA acut		<ul style="list-style-type: none"> • Anual consult nivel terțiar • Spirometrie • HRCT toracelui • IgE total • Reevaluarea schemei de tratament și corectitudinea administrării medicației • Reevaluarea criteriilor de progresie sau ameliorare a bolii pe fondul tratamentului
3.2 Pacienți ABPA remisie		<ul style="list-style-type: none"> • Anual consult nivel terțiar • Spirometrie • IgE total • Reevaluarea criteriilor de progresie sau ameliorare a bolii pe fondul tratamentului

B.3. Nivel de staționar		
Prezentare generală	Repere	Modalități și condiții de realizare
1. Spitalizarea	<ul style="list-style-type: none"> • Atingerea și menținerea unui control adecvat al AB. • Controlul simptomelor și exacerbărilor ABPA. 	Criteriile de spitalizare: Casetele 16
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de ABPA. <i>Algoritmul C.1.1</i>	<p><i>Anamneza</i> permite suspectarea ABPA la persoanele cu simptome de astm (inclusiv astm sever sau astm necontrolat sau dificil de tratat), bronșiectazii sau fibroză chistică și expunere cunoscută sau necunoscută la fungi.</p> <p><i>Sindromul fizic</i> clasic de obstrucție bronșică reversibilă este semnalat în majoritatea cazurilor.</p> <p>La <i>spirografie</i> se va aprecia gradul și reversibilitatea obstrucției bronșice.</p> <p>Testele pozitive (Ig E specifice sau testul cutanat prik) pentru <i>Aspergillus fumigatus</i> vor obiectiva sensibilizarea la fungi.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (casetele 7, 8). • Examenul fizic (casetă 9). • Examenul paraclinic (casetă 10). <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hemoleucograma. ✓ Puls-oximetria. ✓ PEF-metria. ✓ Spirografia. ✓ Testul cu bronhodilatator. ✓ ECG. ✓ Examenul radiologic al cutiei toracice în 2 incidente. ✓ Analiza generală a sputei. ✓ Analiza sputei la BAAR . ✓ Ig E totale ✓ Ig E specifice <i>Aspergillus fumigatus</i>. ✓ IgG pentru <i>Aspergillus fumigatus</i>.

	<p><i>HRCT pulmonară</i> pentru evaluarea tipului morfologic, severității și extinderii leziunilor arborelui bronșic și pulmonare.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ HRCT pulmonară de rezoluție înaltă. ✓ Cultura de spută (bacterii), ✓ Cultura de spută (fungi), • Diagnostic diferențial (caseta 14). <p>Recomandat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bronhoscopia. • Ecocardiografia. • Body- pletismografia. • Gazometria. • Consultația alergologului.
<p>3. Tratamentul medicamentos <i>Algoritmul C.1.1</i></p>		
<p>4. Externarea însoțită de recomandări pentru tratament și supraveghere continuă, nivel primar</p>		<p>Obligatoriu: Extrasul va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recomandări explicite pentru pacient. • Recomandări pentru medicul de familie

C. 1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C 1.1. Algoritm de diagnostic al aspergilozei bronhopulmonare alergice



C 1.2. Algoritm de tratament al ABPA

Protocol de tratament în ABPA [2, 16, 17]

Recomandări în selectarea tipurilor de medicamente pentru decizia schemelor individualizate pentru pacientul cu ABPA funcție de forma clinică:

Corticosteroizi orali

- ABPA cu impactări mucoide
- ABPA cu deteriorare semnificativă a funcției pulmonare atribuite astmului sau ABPA (și nu infecțiilor intercurrente) care ar necesita tratament cu CS sistemici.
- La pacienții cu impactări mucoide și atelectazii proximale, evaluarea trebuie făcută la 3 săptămâni și dacă atelectazia nu s-a rezolvat, este necesară efectuarea bronhoscopiei cu scop terapeutic.

Azolii (cu sau fără corticosteroid sistemic concomitent)

- ABPA cu exacerbări recurente (pentru prevenirea recidivei după controlul exacerbării cu CS sistemic).
- ABPA glucocorticosteroid-dependent.

Steroizi inhalatori

- Steroizii inhalatori NU vor fi utilizați în monoterapie în tratamentul de primă linie a pacienților cu ABPA.

Pot fi utilizați pentru controlul astmului atunci când doza orală de prednisolon este < 10 mg/zi.

Grupele principale de medicamente:

Corticosteroizi orali

Prednisolon 0,5 mg/kg/zi pentru 2 săptămâni ca și doză inițială, apoi scădere în funcție de răspunsul clinic și evoluția valorilor IgE serice, cu 5-10 mg la fiecare 2 săptămâni, până la anulare completă, sau continuare cu doză de menținere 5 mg/zi în cazul formelor corticosteroid dependente (D) [18].

Itraconazol oral

Doza de 200-400 mg divizată în 2 prize pe zi pentru o perioadă de minim 4 luni. Răspunsul va fi observat cel mai frecvent peste 16 săptămâni (4 luni).

Tratamentul antifungic permite reducerea dozei de CS sistemici pe termen lung (B) [19, 20].

Monitorizarea răspunsului la tratament se va face prin evaluarea IgE totale serice (C) [18].

C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea aspergilozelor pulmonare

Caseta 1. Clasificarea aspergilozelor pulmonare [21]:

- Aspergiloza bronhopulmonară alergică
- Aspergiloza pulmonară cronică:
 - Nodulul aspergilar
 - Aspergilomul
 - Aspergiloza pulmonară cavitară cronică
 - Aspergiloza pulmonară fibrozantă cronică
 - Aspergiloza pulmonară invazivă subacută
- Aspergiloza pulmonară invazivă

Caseta 2. Clasificarea ABPA [22, 23]:

- **ABPA - S** - pacienții îndeplinesc criteriile clinice, paraclinice și serologice dar nu au bronșiectazii centrale (**S** - *serological*).
- **ABPA - CB** - pacienții au criterii diagnostice prezente și bronșiectazii centrale FC și non FC (**CB** - *central bronchiectasis*).
- **ABPA - CB - ORF** - în care pacienții îndeplinesc toate criteriile diagnostice, dar pe lângă bronșiectazii centrale au și alte modificări radiologice: fibroză pulmonară, emfizem, modificări fibrocavitare și modificări pleurale (**ORF** - *other radiological findings*).

C.2.2. Screening-ul ABPA

Caseta 3. Obiectivele screening-ului în ABPA:

- Intervenții terapeutice precoce pentru ameliorarea simptomelor.
- Reducerea riscului de dizabilitate.
- Reducerea efectelor adverse ale corticoterapiei sistemice de lungă durată.
- Ameliorarea calității vieții a pacienților cu ABPA.

C.2.3. Criterii de diagnostic al ABPA

Caseta 4. Criteriile de diagnostic al ABPA [2, 18]

Criterii obligatorii (ambele obligator prezente)

Teste cutanate prick pozitive la *A.fumigatus** sau nivel crescut de IgE anti *A.fumigatus*
IgE totale majorate (> 500 UI/ml sau ku/L)**

Alte criterii (cel puțin două din trei)

IgG anti *A.fumigatus* în titru crescut în ser

Imagistic prezența leziunilor de căi aeriene și pulmonare caracteristice pentru ABPA***
(caseta 11)

Eozinofilie periferică >500/microL la pacienții fără tratament steroidian (poate fi prezentă în anamneză)

Condiții predispozante (cel puțin una prezentă):

<p>Astm bronșic Fibroză chistică</p> <p><i>*testul cutanat prick se va considera pozitiv la o dimensiune a papulei > 3 mm în diametru, la pacienții fără tratament antihistaminic la momentul testării.</i></p> <p><i>**valoarea IgE la pacienții CS naiv, în caz contrar se va repeta la o distanță de 2 luni.</i></p> <p><i>***Leziunile imagistice caracteristice pentru ABPA pot fi tranzitorii (sindrom de consolidare, inclusiv opacități migratorii, noduli, semnul degetelor de mânășă,) sau permanente (semne imagistice pentru bronșiectazii și fibroză pleuro-pulmonară).</i></p>

Caseta 5. Criterii pentru exacerbarea ABPA

Criterii pentru ABPA exacerbare:

- Creșterea IgE totale serice cu 100% de la valoarea inițială,
- Reaparitia infiltratilor pulmonare.

Manifestări clinice asociate exacerbărilor ABPA:

- Febră,
- Wheezing,
- Hemoptizie,
- Tuse productivă cu expectorații spută maronie.

C.2.4. Clasificarea stadiilor clinice al ABPA [3]

Criterii	Stadiile clinice					
	ABPA seropozitiv	Stadiul I (ABPA acut)	Stadiul II (ABPA remisie)	Stadiul III (ABPA exacerbare)	Stadiul IV (ABPA cu astm sever)	Stadiul V (ABPA fibroză)
Astm	+	+	+	+	+	+
Infiltrate radiologice	+/-	(+)	+/-	+	+/-	+
Test cutanat + la <i>A.fumigatus</i>	++	+	+	+	+	+
IgE tot ↑	++	+++	+/-	+++	+/-	+/-
Precipitine <i>A.fumigatus</i>	+	+	+/-	+	+/-	+/-
Eozinofilie periferică	+/-	+	-	+	+/-	-
Bronșiectazii centrale sau proximale	-	+	+	+	+	+
IgE și IgG <i>A.fumigatus</i> ↑	+	+	+/-	+	+/-	+/-

C.2.5. Prezentarea clinică a pacienților cu ABPA

Caseta 6. Prezentare clinică:

Manifestările clinice ale aspergilozelor pulmonare sunt în mare măsură determinate de integritatea țesutului pulmonar [8,28], cât și de răspunsul imun al gazdei [9, 24], care poate fi de tip alergic, local sau invaziv (până la diseminare sistemică) [2, 21].

- Astm bronșic necontrolat,
- Wheezing,
- Hemoptizie (40%),
- Tuse cu expectorații purulente și/sau dopuri de mucus maroniu,
- Dispnee,
- Fatigabilitate,
- Febră/subfebrilitate (până la 38,5° C în 80% cazuri),
- Scadere ponderală,
- Pacienții pot fi asimptomatici*

C.2.6. Conduita pacientului cu ABPA

C.2.6.1. Anamneza

Caseta 7. Recomandările în evaluarea antecedentelor personale și heredocolaterale:

- Istoric medical
- Prezența episoadelor de dispnee, *wheezing*, tuse și de opresiune toracică cu evaluarea duratei și a condițiilor de ameliorare.
- Antecedentele personale de astm.
- Antecedentele heredocolaterale de astm.
- Factorii de risc pentru expunere la fungi sau alți alergeni inhalatori (mușegaiuri, acarienii din praful de casă, blana animalelor, pene și dejecții de păsări, gândacii de bucătărie, polenul plantelor).
- Fumatul activ sau pasiv (țigara clasică, țigări electronice - cu tutun încălzit sau lichide pentru vaping).
- Factori personali, familiali și de mediu (ex. expuneri profesionale, hobby).

Caseta 8. Pașii obligatorii în abordarea pacientului cu ABPA:

- Evaluarea obligatorie a factorii de risc (anexa 2) și a condițiilor clinice asociate.
- Determinarea gradului de severitate a obstrucției bronșice.
- Evaluarea nivelului de control al astmului.
- Evaluarea sensibilizării la *Aspergillus fumigatus*.
- Evaluarea sensibilizării la alți pneumalergeni.
- Alcătuirea planului de intervenție pentru fiecare pacient, pentru termen scurt (1-3 luni) și pentru termen lung.

C.2.6.2. Examenul fizic

Caseta 9. Examenul fizic în ABPA:

- Examenul clinic complet

- Semnele fizice de afectare a sistemului respirator pot lipsi.
- Semnele astmului necontrolat
- Inspecția:
 - wheezing în accesele de dispnee,
 - poziția șezândă (ortopnee) cu angajarea mușchilor respiratori accesorii,
 - hipocratism digital, rar, la pacienții cu bronșiectazii.
- Percutor:
 - hipersonoritate difuză și diafragmul coborât.
- Auscultativ:
 - murmur vezicular diminuat,
 - raluri uscate sibilante polifonice, diseminate, predominant în expir, care eventual se pot auzi și la distanță (*wheezing*),
 - raluri ronflante și raluri subcrepitante în hipersecreția bronșică mai avansată și bronșiectazii.
- Sindrom de consolidare pulmonară și atelectazie în exacerbări.
- Sindrom de impregnare infecțioasă în exacerbări.

C.2.6.3. *Investigațiile paraclinice și diagnostic în ABPA*

Caseta 10. *Investigațiile paraclinice*

Investigațiile obligatorii:

- Imunoglobulinele E totale serice
- IgE specifice pentru *Aspergillus fumigatus*
- IgG specifice pentru *Aspergillus fumigatus*
- Teste cutanate prick de hipersensibilitate imediată la *Aspergillus fumigatus*
- Spirografie cu testul bronhodilatator
- Puls-oximetria
- PEF-metrie
- Hemoleucograma.
- Analiza microscopică a sputei (eozinofile)
- Cultura de spută (bacterii)
- Cultura de spută (fungi)
- Electrocardiograma
- Examenul radiologic al cutiei toracice
- HRCT pulmonar și a mediastinului

Investigații recomandate:

- Analiza sputei la BAAR
- Bronhoscopia (pneumolog)
- EcoCG
- Body-pletismografia
- Gazometria sângelui arterial
- Evaluarea echilibrului acido-bazic

Caseta 11. Etapele evaluării pacienților cu ABPA:

1. Eozinofilia periferică - pacienții cu ABPA vor avea valori crescute ale eozinofilelor de cel puțin $> 500/\text{mm}^3$ și adesea $> 1000/\text{mm}^3$. Nu este stabilită o limită superioară a eozinofiliei periferice observată în ABPA, dar se vor avea în vedere și alte patologii cu manifestări cu eozinofilie periferică (caseta 15). Valoarea poate scădea, dar fără a ajunge la normal, după începerea tratamentului CS sistemic.

2. Examenul microscopic al sputei - poate pune în evidență "dopuri" de spută cu eozinofile, cristale Charcot-Leyden, posibil identificarea hifelor sugestive pentru *Aspergillus*. Eozinofilie în 50% cazuri.

3. Imunoglobulinele E totale serice - trebuie evaluate cât mai curând posibil, înaintea inițierii unui tratament CS sistemic (pacienți CS naiv), valorile căreia tind să scadă în cursul tratamentului, dar nu se normalizează. Se vor avea în vedere și alte patologii cu hiper IgE (tabel 1).

4. Testele cutanate prik pentru *Aspergillus* și/sau IgE specifice serice - alegerea testului pentru evaluarea sensibilizării la *Aspergillus fumigatus*, la un astmatic evaluat pentru ABPA, va depinde parțial de resursele disponibile.

Un test cutanat prick va fi considerat pozitiv la o dimensiune a papulei > 3 mm în diametru, la pacienții fără tratament antihistaminic la momentul testării.

Un test negativ va exclude ABPA. Extrem de rar, altă micoză bronhopulmonară alergică va fi diagnosticată la pacienții cu teste negative către *Aspergillus fumigatus*.

Creșterea a cel puțin de două ori a IgE specifice anti-*Aspergillus* va permite diferențierea pacienților între ABPA seropozitiv și astmul cu sensibilizare la *Aspergillus* fără ABPA, valoarea *cut-off* pentru IgE specifice anti *Aspergillus* va fi considerată 0,35 kU/L, recomandarea grupului de lucru ISHAM [2, 25].

5. Spirometria: sindrom obstructiv reversibil sau ireversibil în cazul diagnosticului tardiv, cu manifestări de bronșiectazii extinse și fibroză pleuro-pulmonară.

6. Examenul radiologic toracic [10, 26-28]:

Modificări tranzitorii:

- Consolidări pulmonare, uneori masive, unilaterale sau bilaterale, sunt cele mai frecvente modificări radiologice descrise în ABPA,
- Opacități perihilare simulând limfadenopatia hilară,
- Prezența bronșiectaziilor, uneori pline cu mucus (nivel hidro-aeric),
- Semnul "șinelor de tramvai" - opacități reprezentând edem al pereților bronșici.
- Semnul "degetelor de mână" - opacități ce reprezintă bronhii dilatate pline cu secreții,
- Atelectazii lobare sau segmentare,
- Manifestări neobisnuite includ opacități nodular miliare, revărsate pleurale și mase pulmonare.

Modificări permanente:

- Bronșiectazii centrale cu bronhii periferice normale,
- Opacități liniare paralele - semne de dilatări bronșice,
- Opacități inelare rotunde, de 1-2 cm diametru, ce reprezintă bronhii dilatate *en face*,
- Fibroză pulmonară,
- Modificări tardive: cavitație, leziuni fibrotice retractile în lobii superiori și emfizem localizat

7. HRCT toracic [10, 26, 28] - detectează modificări care nu se vizualizează la radiografia toracică. Evaluează severitatea și distribuția bronșiectaziilor, fiind investigația imagistică de elecție pentru diagnosticul bronșiectaziilor.

Leziuni la nivelul arborelui bronșic:

- Bronșiectazii, de obicei centrale - reprezentate de semnul "inelului cu pecete", semnul "degetelor de mână" și "șirag de mărgelă",
- Dilatări bronșice cu sau fără nivel hidro-aeric,
- Bronhii ocluzionate/impactate cu aspect de tuburi amputate,
- Opacități liniare paralele care se extind spre periferie - semnul "șinelor de tramvai",
- Impactări mucoide bronșice - prezente mai frecvent decât consolidarea pulmonară,

Modificări parenchimotoase:

- Consolidări, noduli centrolobulari, opacități nodulare în "arbore înmugurit"
- Atenuare mozaică neomogenă,
- Ratatinarea parenchimului pulmonar cu extindere diferită,
- Atelectazii lobare sau segmentare,
- Cavități,
- Bule de emfizem.

Modificări pleurale:

- Colecții pleurale,
- Pneumotorax spontan,
- Fistulă bronho-pleurală,
- Îngroșări pleurale,
- Zone de fibroză pleuro-pulmonară sugestive pentru aspergiloza pulmonară cronică.

8. IgG anti-*Aspergillus fumigatus* - deși prezintă utilitate clinică în diagnosticul ABPA, odată documentate ca și pozitive, nu vor fi utilizate pentru monitorizarea pacienților cu ABPA [25, 28, 29].

Caseta 12. Diagnosticul micozelor bronhopulmonare alergice (ABPM):

- sindrom ABPA-like, cauzat de alți fungi decât *Aspergillus fumigatus*: alte specii de *Aspergillus* (eg, *A.niger*, *A.oryzae*, *A.ochraceus*), *Candida*, *Helminthosporium*, *Penicillium*, *Bipolaris*, *Scedosporium* și alții [2, 30].

- trebuie suspectată la pacienții care se prezintă cu simptome de ABPA (dopuri de mucus, eozinofilie periferică, valori crescute de IgE totale), dar cu teste cutanate și/sau serice IgE specifice anti *Aspergillus fumigatus* negative.

- diagnosticul va fi confirmat prin documentarea expunerii sau izolarea agenților etiologici din spută și documentarea anticorpilor specifici IgE și IgG, precipitine pentru fungii alternativi.

Caseta 13. Diagnosticul ABPA la pacienții cu fibroză chistică

Diagnosticul ABPA la pacienții cu fibroză chistică - poate fi dificil, din cauza simptomelor comune (tuse productivă, wheezing), dar și a manifestărilor radiologice adesea complexe (bronșiectazii).

Criteriile pentru diagnosticul ABPA la pacienții cu FC, au fost formulate de grupul de lucru al Societății Internaționale pentru Micologie Umană și Animală (ISHAM) pentru ABPA, care sunt similare cu criteriile conferinței de consens a Fundației de Fibroză Chistică (CFCC) [2, 18, 31].

Bronșiectaziile și infecțiile pulmonare recurente sunt manifestări comune pentru pacienții cu fibroză chistică, dar ABPA trebuie suspectată la pacienții cu opacități pulmonare sau deteriorare clinică care nu răspunde la o săptămână de terapie antibacteriană [31].

Screening-ul ABPA la pacienții cu FC [31]:

- mențineți crescută suspiciunea clinică de ABPA la pacienții > 6 ani cu FC, în special la cei cu deteriorare clinică.

- determinați anual concentrația serică de IgE totală. Dacă concentrația este >500 IU/mL (>1200 ng/mL), evaluați sensibilizarea anti-*Aspergillus* prin teste cutanate prik sau IgE specifice.

- dacă valoarea serică de IgE este între 200 și 500 IU/mL (480 - 1200 ng/mL), repetați testul dacă crește suspiciunea clinică de ABPA și efectuați restul testelor diagnostice (teste cutanate la *Aspergillus*, IgE, IgG și precipitine, radiografia toracică).

Deși nu se folosește de rutină, măsurarea activării bazofilelor prin testarea nivelurilor markerului de suprafață CD203c prin citometrie în flux ca răspuns la stimularea cu extractul de *Aspergillus* poate fi utilă în diagnosticul ABPA la pacienții cu fibroză chistică [32].

ABPA trebuie diferențiată de infecția invazivă cu *Aspergillus*, pacienții cu FC au un risc crescut pentru această complicație din cauza factorilor de risc: deficitul nutrițional, diabetul zaharat și antibioterapia cronică/frecventă [33]. ABPA și alte manifestări semi-invazive ale infecției cu *Aspergillus* (de exemplu, aspergiloză bronșică, plagă sau infecție anastomotică) pot apărea și după transplantul pulmonar pentru FC.

C.2.6.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 14. Diagnosticul diferențial în ABPA [34]

Diagnosticul diferențial al ABPA se concentrează în mare măsură pe entitățile care se caracterizează prin eozinofilia periferică și anomalii pulmonare, inclusiv:

1. Astmul cu sensibilizare la fungi (*Aspergillus*) - ABPA este o posibilitate relativ frecventă la pacienții cu astm, în special dacă prezintă teste cutanate și/sau IgE specifice la *Aspergillus*. Mulți astmatici au unul sau mai multe criterii pentru ABPA, dar pot să nu întrunească toate criteriile pentru un diagnostic de certitudine.

Caracteristicile ABPA care se întâlnesc frecvent la astmaticii **fără** ABPA includ:

- Teste cutanate prik pozitive pentru *A.fumigatus*, prezente la 20-30% dintre toți astmaticii. Noțiunea de "astm sever cu sensibilizare la fungi" este utilizată în aceste cazuri, dar și la pacienții care prezintă sensibilizare la alți fungi, alții decât *A. fumigatus*.
- Precipitine serice pozitive pentru *Aspergillus*, prezente la 10% dintre astmaticii fără ABPA și la 10% dintre pacienții non-astmatici cu alte patologii pulmonare cronice.
- Impactări cu mucus recurente și atelectazii, în special la pacienții cu astm necontrolat.
- Eozinofilie periferică și valori crescute de IgE total.
- Bronșiectazii, prezente la HRCT la 15-18% dintre astmaticii non-ABPA cu sensibilizare documentată (teste cutanate sau IgE specifice) la *Aspergillus*.

2. Eozinofiliile pulmonare - un spectru larg de patologii, altele decât ABPA, pot cauza eozinofilia pulmonare (caseta 15). Testele de sensibilizare imediată negative, însoțite de absența precipitinelor pentru *Aspergillus* practic exclude diagnosticul de ABPA și impune o evaluare suplimentară promptă pentru alte diagnostice posibile.

În contextul unui pacient cu opacități pulmonare pe radiografia toracică și cu eozinofilie periferică sau în lavajul bronhoalveolar, evaluați următoarele posibilități diagnostice:

- Pneumonia eozinofilică acută sau cronică,
- Pneumonia eozinofilică indusă de medicamente sau toxine,
- Sindromul hipereozinofilic,
- Pneumonia eozinofilică tropicală,
- Sindromul Loeffler,
- Granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (Churg-Strauss).

3. Bronșiectaziile non FC și FC - pacienții cu bronșiectazii trebuie evaluați pentru ABPA chiar dacă au o cauză alternativă evidentă. Deși bronșiectaziile centrale sunt frecvent prezente în ABPA, este un semn nespecific.

4. Aspergiloza pulmonară cronică - "Aspergiloza pulmonară cavitară cronică (APCC)" se caracterizează prin formarea și extinderea uneia sau mai multor cavități pulmonare, pe parcursul mai multor luni, la un pacient imunocompetent.

Precipitinele la *Aspergillus* sau anticorpi IgG specifici pot fi prezenți în ser, galactomananul este prezent în lichidul de lavaj bronhoalveolar la 50-90% dintre pacienți. IgE specifice pentru *Aspergillus* pot fi de asemenea prezente, împreună cu IgE total seric ușor crescut. Aspergiloamele pot fi prezente.

5. Granulomatoză eozinofilică cu poliangeită (Churg-Strauss) - este o afecțiune multisistemică caracterizată prin rinită alergică, astm bronșic și eozinofilie periferică. Este clasificată ca și o vasculită a arterelor medii și mici, deși vasculita nu este evidentă în fazele inițiale ale bolii.

6. Impactările mucoide și granulomatoza bronhocentrică - sunt frecvent întâlnite ca și o parte componentă a ABPA. Totuși, aproximativ jumătate dintre cazurile de granulomatoză bronhocentrică nu sunt asociate cu ABPA.

Caseta 15. Cauze de eozinofilii pulmonare [34]

1. Eozinofilii pulmonare induse de medicamente sau toxine:
 - Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS),
 - Antibacteriene (nitrofurantoina, minociclina, sulfamide, ampicilina, daptomicina),
 - Fenitoina,
 - L-triptofan.
2. Eozinofilii pulmonare asociate invaziilor parazitare sau fungilor:
 - Pasajul transpulmonar al larvelor (sindromul Loeffler): *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*,
 - Invazia helmintică a parenchimului pulmonar (ex. paragonimioza),
 - Diseminări hematogene cu helminți (trichineloză, strongiloidoză diseminată, larva migrans viscerală și cutanată, schistosomioză),
 - Eozinofilii pulmonare tropicale (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*),
 - Aspergiloza bronhopulmonară alergică.
3. Pneumonia eozinofilică acută.
4. Pneumonia eozinofilică cronică.
5. Granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (Churg-Strauss).
6. Altele: sindromul hipereozinofilic idiopatic, neoplazii, infecții non-helmintice (ex. *Coccidioidomycosis*, *Mycobacterium tuberculosis*).

Tabel 1. Condiții asociate cu valori crescute de IgE serice totale [35]

Patologii infecțioase	Parazitoze sau helmintiaze	Ascaride
		Schistosomiaze
		<i>Strongyloides stercoralis</i>
	Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV)	
	Infecția cu <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
	Infecția cu citomegalovirus	
Patologii alergice	Aspergiloza bronhopumonară alergică	
	Rinosinusitele fungice	
	Dermatita atopică	
	Astm alergic	
	Rinita alergică	
Imunodeficiențe	Sindromul de hiper IgE	
	Sindromul Wiskott-Aldrich	
	Sindromul DiGeorge	
Boli inflamatorii	Granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (Churg-Strauss)	
	Boala Kimura	
Neoplazii	Limfomul Hodgkin	
	Mielomul IgE	
Altele	Fumătorii	
	Fibroza chistică	
	Sindromul nefrotic	
	Transplantul de măduvă osoasă	
	Pemfigoidul bulos	

C.2.6.5. Criteriile de spitalizare

Caseta 16. Criteriile de spitalizare a pacienților cu ABPA:

- AB sever
- SAFS pentru diagnostic diferențial cu ABPA
- ABPA exacerbare
- ABPA acut
- Semne de insuficiență respiratorie acută suprapuse pe insuficiența respiratorie cronică
- Hemodinamică instabilă
- Pneumotorax
- Determinarea gradului de incapacitate de muncă

C.2.6.6. Complicațiile ABPA

Caseta 17. Complicațiile ABPA

1. Aspergiloza pulmonară invazivă acută
2. Aspergiloza pulmonară cronică
3. Spectrul de complicații asociate bronșiectaziilor centrale (infecții bacteriene, hemoptizie)

4. Pneumotorax
5. Insuficiență respiratorie acută/cronică
6. Cord pulmonar

C.2.6.7. Tratamentul și monitorizarea ABPA

Caseta 18. Obiectivele unui management adecvat al pacienților cu ABPA:

- Școlarizarea pacienților privind evitarea/limitarea expunerii la fungi, în special la sporii de *Aspergillus fumigatus* (anexa 2)
- Reducerea colonizării arborelui bronșic cu *Aspergillus fumigatus* pentru diminuarea ofertei de antigen
- Obținerea controlului simptomelor
- Reevaluarea tratamentului fibrozei chistice sau al astmului
- Prevenirea și tratamentul exacerbărilor
- Stoparea progresării bronșiectaziilor
- Stoparea declinului funcției pulmonare prin controlul episoadelor acute, reducerea inflamației și limitarea progresiei injuriei pulmonare
- Prevenirea dezvoltării aspergilozei pulmonare cronice
- Obiectivele terapiei:
 - rolul CS sistemici și al agenților antifungici variază în funcție de activitatea bolii
 - terapia antiinflamatorie (CS sistemici) suprimă activitatea imună
 - terapia antifungică poate ajuta la scăderea exacerbărilor prin reducerea încărcăturii fungice în căile aeriene
 - CS inhalatori pot ajuta la controlul simptomelor de astm, dar nu au o eficacitate documentată în prevenirea episoadelor acute de ABPA

Caseta 19. Tratamentul formelor clinice de ABPA

ABPA acută

Pentru ABPA acută manifestată prin opacități radiografice (de obicei în lobii superiori sau medii) și un IgE seric total crescut (în general > 500 UI/ml), CS sistemici sunt elementul principal al tratamentului.

CS sistemici - doza inițială recomandată de **Prednisolon** (sau un echivalent) este de 0,5 mg/kg/zi pentru o perioadă de 2 săptămâni, apoi scădere în funcție de răspunsul clinic și evoluția valorilor IgE serice, cu 5-10 mg la fiecare 2 săptămâni, până la anulare completă.

Unii pacienți pot avea nevoie de doze mai mari de CS sistemici la debutul tratamentului (40-60 mg/zi), în cazul exacerbărilor acute de astm.

Nivelul de IgE total scade cu 25% după o lună de tratament și 60% după două luni.

Atenție la efectele adverse ale CS sistemici.

Ghidurile Societății Americane de Boli Infecțioase (IDSA) din 2016 privind tratamentul aspergilozei recomandă, pentru ABPA acută sau recurentă, combinație de glucocorticoizi și antifungice [19].

Tratamentul antifungic - noii azoli și în primul rând **Itraconazolul** este utilizat cu rezultate foarte bune în ABPA. Itraconazol 200-400 mg/zi divizate în două prize pe o durată între 4-24 luni [19]. Este recomandat pacienților cu exacerbări acute de ABPA și celor care nu pot administra CS sistemici.

Abordarea susținută de Societatea Americană de Boli Infecțioase (IDSA) recomandă itraconazolul ca parte a terapiei inițiale pentru ABPA acută, cu scopul de a permite o reducere a dozei de glucocorticoizi pe termen lung [19, 20].

Voriconazolul este o alternativă rezonabilă la itraconazol, deoarece are o absorbție și o toleranță mai bună la unii pacienți. Inițierea tratamentului este cu o doză de inițiere de 400 mg la fiecare 12 ore, pentru două doze, urmată de o doză de 200 mg de două ori pe zi [20].

Este necesară monitorizarea funcției hepatice.

Utilizarea combinațiilor inhalatorii antiastmatice este recomandată în continuarea tratamentului uzual al pacienților cu astm și ABPA, apreciindu-se că utilizarea de corticoizi inhalatori reduce necesarul de CS sistemici, dar și a efectelor adverse ale tratamentului de lungă durată.

ABPA remisie

Remisia ABPA se caracterizează printr-o IgE totală serică normală sau ușor crescută și absența opacităților radiologice pulmonare la un pacient care a fost fără tratament cu CS sistemici mai mult de șase luni.

Glucocorticoizii inhalatori vor fi menținuți în continuare pentru controlul astmului, conform ghidurilor de tratament a AB.

Terapia antifungică nu este utilizată pentru a preveni exacerbările, având în vedere toxicitatea potențială și lipsa beneficiilor dovedite.

ABPA exacerbare

Exacerbările de ABPA sunt frecvente și sunt însoțite de creșteri ale IgE totale serice cu 100% de la valoarea inițială. O parte dintre exacerbări (20-35%) sunt asimptomatice și se prezintă doar cu manifestări radiologice și serologice.

Revenire la tratamentul ABPA acut - Prednisolon (sau un echivalent) în doza inițială recomandată de 0,5 mg/kg/zi pentru o perioadă de 2 săptămâni, apoi scădere în funcție de răspunsul clinic și evoluția valorilor IgE serice, cu 5-10 mg la fiecare 2 săptămâni, până la anulare completă.

Dozele de prednison și CS inhalatori care sunt suficiente pentru a controla astmul pot fi insuficiente pentru a preveni exacerbările ABPA, astfel încât să fie necesară monitorizarea IgE totală pentru a evalua controlul ABPA.

ABPA cu fibroză pulmonară

Pacienții cu ABPA și fibroză pulmonară asociată vor necesita perioade lungi de tratament CS sistemic (prednisolon) pentru controlul astmului.

Pacienții cu VEMS $\leq 0,8$ litri tind să aibă un pronostic prost.

Caseta 20. Monitorizarea pacienților cu ABPA:

Monitorizarea continuă este esențială în atingerea scopurilor terapeutice. În timpul acestor vizite, se analizează nivelul de control al AB și a ABPA și se modifică schemele de tratament.

ABPA acut:

De rând cu examenul fizic și istoricul medical, la fiecare 2 luni se va monitoriza:

- IgE serice totale [36], rezolvarea opacităților radiologice și ameliorarea clinică sunt în general însoțite de o reducere de cel puțin 25% a IgE totală serică din valoarea inițială [2]. Cu toate acestea, pacienții cu un nivel inițial de IgE < 2500 UI/ml (< 6000 ng/ml) s-ar putea să nu aibă o

scădere procentuală a IgE ca răspuns la glucocorticoizi [37]. O dublare a IgE totală este o dovadă în favoarea exacerbării ABPA [2, 23, 38].

- Radiografia toracică în vederea rezolvării opacităților pulmonare
- Chestionarul de calitate a vieții
- Monitorizarea efectelor adverse ale tratamentului

N.B. Nu se recomandă monitorizarea IgE și IgG *Aspergillus* specifice din cauza corelației slabe cu răspunsul clinic [17, 39].

ABPA remisie:

- Monitorizarea nivelurilor serice de IgE totale la fiecare 3-6 luni. O creștere a nivelului de IgE total seric poate prevesti sau acompaña opacitățile pulmonare sau eozinofilia periferică.
- Testele funcționale pulmonare - monitorizare anuală și în cazul apariției simptomelor clinice.

ABPA exacerbare:

- IgE serice totale la fiecare 2 luni,
- Radiografia toracică în vederea rezolvării opacităților pulmonare. Radiografia toracică trebuie efectuată în cazurile de exacerbări asimptomatice (suspectate la examenul obiectiv) sau în cazul pacienților cu exacerbări recurente asimptomatice.
- Chestionarul de calitate a vieții
- Monitorizarea efectelor adverse ale tratamentului

Monitorizarea efectelor adverse ale tratamentului:

- CS sistemici - osteoporoza, evaluarea prin osteodensitometrie anuală cu consult reumatologic în vederea terapiei
- Agenții antigungici - monitorizarea lunară a funcției hepatice

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituțiile de AMP	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie • alergolog • pneumolog • asistenta medicului de familie • asistent laborant
	<p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stetoscop • tensiometru • electrocardiograf • PEF-metru • radiograf • laborator clinic standard pentru realizarea următoarelor investigații: hemoleucogramă, examen bacterioscopic al sputei la BAAR • trusă pentru testare cutanată <i>prick</i> (alergolog)
	<p>Medicamente:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • β_2 -agoniști cu acțiune rapidă (salbutamol, fenoterol, terbutalină), β_2-agoniști cu durată lungă de acțiune (salmeterol, formoterol) și ultralungă (vilanterol, indacaterol) • Metilxantine (teofilina, aminofilina) • Antifungice (itraconazol, voriconazol) • CSI - fluticazona, beclometazona, flunisolida • CS sistemici – prednisolon, dexametazon, metilprednisolon
D.2. Instituțiile consultativ-diagnostice	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • pneumolog • alergolog • medici specialiști în diagnostic funcțional • medic imagist; • medic de laborator • asistente medicale
	Aparataj, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • stetoscop • tensiometru • PEF-metru • puls-oximetru • cabinet de diagnostic funcțional dotat cu spirograf • cabinet radiologic • electrocardiograf • aparat de ecografie • fibrobronhoscop • trusă pentru testare cutanată prick (alergolog) • laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei, indicilor biochimici • laborator microbiologic • laborator imunologic
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> • β_2 -agoniști cu acțiune rapidă (salbutamol, fenoterol, terbutalină), β_2-agoniști cu durată lungă de acțiune (salmeterol, formoterol) și ultralungă (vilanterol, indacaterol) • Metilxantine (teofilina, aminofilina) • Antifungice (itraconazol, voriconazol) • CSI - fluticazona, beclometazona, flunisolida • CS sistemici – prednisolon, dexametazon, metilprednisolon. • Antagoniștii receptorilor leucotrienici (montelukast) • Medicamente pentru tratamentul complicațiilor (Antibiotice betalactamice (AMO/AC), macrolide/azalide (azitromicina, claritromicina), fluoroquinolone (levofloxacină) în funcție de complicațiile bacteriene

D.3 Secțiile de terapie ale spitalelor raionale, municipale	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • internist • pneumolog • alergolog • medic de laborator • medici specialiști în diagnostic funcțional • medic imagist • asistente medicale • acces la consultații calificate: neurolog, otorinolaringolog, nefrolog, endocrinolog, chirurg
	Aparataj, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • este identic cu cel din secțiile consultativ-diagnostice raionale și municipale
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> • β_2 -agoniști cu acțiune rapidă (salbutamol, fenoterol, terbutalină), β_2-agoniști cu durată lungă de acțiune (salmeterol, formoterol) și ultralungă (vilanterol, indacaterol) • Metilxantine (teofilina, aminofilina) • Antifungice (itraconazol, voriconazol) • CSI - fluticazona, beclometazona, flunisolida • CS sistemici – prednisolon, dexametazon, metilprednisolon. • Antagoniștii receptorilor leucotrienici (montelukast) • Oxigen • Medicamente pentru tratamentul complicațiilor (Antibiotice betalactamice (AMO/AC), macrolide/azalide (azitromicina, claritromicina), fluorochinolone (levofloxacina) în funcție de complicațiile bacteriene
D.4. Secțiile de pneumologie și alergologie ale spitalelor municipale și republicane	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • pneumologi • alergologi • medici specialiști în diagnostic funcțional • medic imagist • medici de laborator • asistente medicale • acces la consultații calificate (chirurg toracic, otorinolaringolog, nefrolog, neurolog, endocrinolog)
	Aparataj, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • tensiometru • stetoscop • PEF-metru • puls-oximetru • fibrobronhoscop • electrocardiograf • aparat de ecografie • cabinet de diagnostic funcțional dotat cu spiograf • cabinet radiologic

	<ul style="list-style-type: none"> • tomograf computerizat spiralat • glucometru portabil • trusă pentru testare cutanată prick (alergolog) • laborator clinic standard pentru realizarea de: hemoleucogramă, sumar al urinei, indici biochimici serici (glicemie, LDH, transaminaze, ionogramă, creatinină și uree), gazometria sângelui • laborator microbiologic și imunologic • serviciu morfologic cu citologie • serviciu de chirurgie toracică, toracoscop (videoasistat), serviciul morfologic cu citologie
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • β_2-agoniști cu acțiune rapidă (salbutamol, fenoterol, terbutalină), β_2-agoniști cu durată lungă de acțiune (salmeterol, formoterol) și ultralungă (vilanterol, indacaterol) • Metilxantine (teofilina, aminofilina) • Antifungice (itraconazol, voriconazol) • CSI - fluticazona, beclometazona, flunisolida • CS sistemici – prednisolon, dexametazon, metilprednisolon. • Antagoniștii receptorilor leucotrienici (montelukast) • Oxigen • Medicamente pentru tratamentul complicațiilor (Antibiotice betalactamice (AMO/AC), macrolide/azalide (azitromicina, claritromicina), fluoroquinolone (levofloxacină) în funcție de complicațiile bacteriene

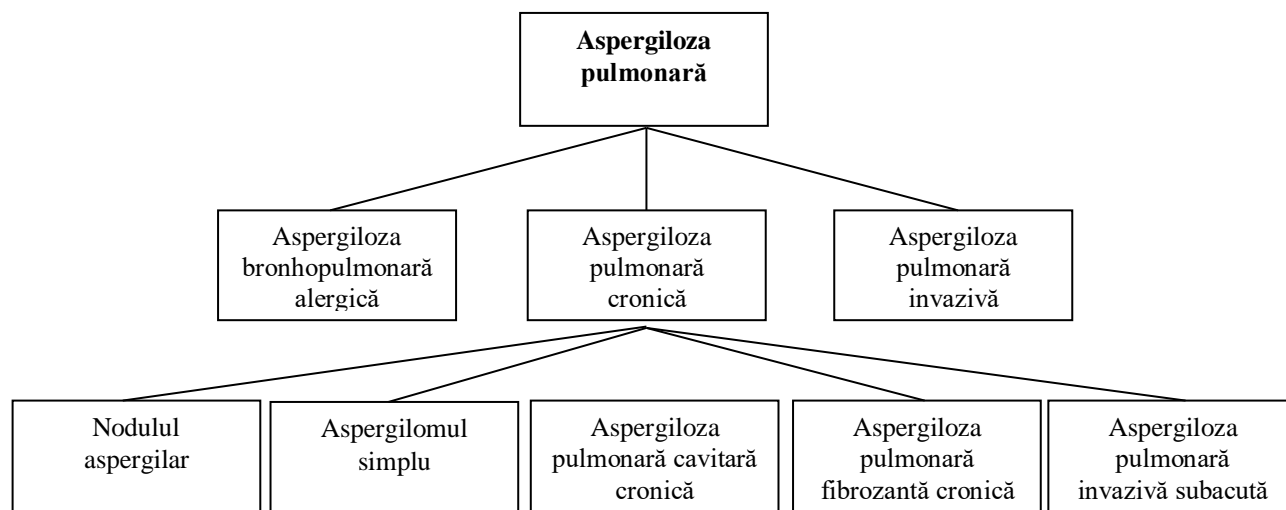
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Obiectiv	Indicator	Metodă de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A spori proporția pacienților astmatici cu diagnosticul de ABPA stabilit	1.1. Ponderea pacienților cu astm din lista medicului de familie, cărora li s-a efectuat <i>screening</i> -ul pentru ABPA în %	Numărul de pacienți cu astm, din lista medicului de familie, cu vârsta de peste 18 ani, cărora li s-a efectuat <i>screening</i> -ul pentru ABPA pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total al pacienților cu vârsta de peste 18 ani care se află la evidența medicului de familie cu astm pe parcursul ultimului an
2.	A spori calitatea examinării clinice și paraclinice a pacienților cu ABPA	2.1. Ponderea de pacienți diagnosticați cu ABPA și supuși examenului standard pe parcursul ultimelor 6 luni, conform recomandărilor PCN ABPA în %	Numărul de pacienți cu diagnosticul de ABPA confirmat, aflați sub supraveghere și supuși examenului standard pe parcursul ultimelor 6 luni, conform recomandărilor PCN ABPA x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de ABPA confirmat, care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimelor 6 luni

No	Obiectiv	Indicator	Metodă de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
3.	A spori numărul de pacienți la care ABPA este controlat adecvat în condițiile de ambulatoriu	3.1. Ponderea de pacienți cu ABPA cu funcție pulmonară normală sau aproape normală în %	Numărul de pacienți cu diagnosticul de ABPA confirmat aflați sub supraveghere, la care s-a atins și este menținută funcția pulmonară normală (VEMS > 75%) pe parcursul a cel puțin 3 luni, în ultimul an x 100	Numărul total al pacienților cu diagnosticul de ABPA confirmat, care se află sub supravegherea medicului de familie în ultimul an
4.	A spori numărul de pacienți cu ABPA, care beneficiază de școlarizare pentru ABPA în instituțiile de asistență medicală primară	4.1. Ponderea pacienților cu ABPA școlarizați privind conduita pacientului cu ABPA și măsurile de profilaxie, în ultimele 3 luni. în %	Numărul de pacienți cu ABPA școlarizați privind conduita pacientului cu ABPA și măsurile de profilaxie, în ultimele 3 luni x 100	Numărul total de adresări în clinică pe parcursul ultimelor 3 luni ale pacienților cu diagnosticul ABPA, care se află sub supravegherea medicului de familie

ANEXE

Anexa 1. Forme de aspergiloze pulmonare



Anexa 2. Scorurile pentru evaluarea dispneei

Scorul MRC (Medical Research Council)	
gradul 0	- fără dispnee
gradul 1	- dispnee la eforturi mari
gradul 2	- dispnee la alergat pe suprafețe plane sau la urcarea unui deal cu pantă mică
gradul 3	- mers mai încet decât persoanele de aceeași vârstă pe suprafețe plane
gradul 4	- oprirea pentru a facilita respirația după parcurgerea a 100 m
gradul 5	- dispnee prea marcată pentru a putea părăsi casa sau când se efectuează activități curente
Scorul MMRC (Modified Medical Research Council)	
gradul 0	- dispnee la eforturi mari
gradul 1	- dispnee la alergat pe suprafețe plane sau la urcarea unui deal cu pantă mică
gradul 2	- mers mai încet decât persoanele de aceeași vârstă pe suprafețe plane
gradul 3	- oprirea pentru a facilita respirația după parcurgerea a 100 m
gradul 4	- dispnee prea marcată pentru a putea părăsi casa sau când se efectuează activități curente
Scara Borg modificată	
0	nu este
0,5	foarte foarte neînsemnată
1	foarte neînsemnată
2	neînsemnată
3	moderată
4	mai intensivă
5	intensivă
6	

7	foarte intensivă
8	
9	
10	foarte foarte intensivă

Anexa 3. Prevenție și educație în ABPA

Cel mai bun mod de prevenire a mucegaiului din casa este reprezentat de controlul umezelii. Cea mai eficientă cale de a limita expunerea la fungii din încăperi este să controlați umiditatea aerului, astfel încât sporii să nu se poată răspândi și transforma în mucegai.

- Identificați scurgerile și acumulările de apă de la nivelul instalațiilor sanitare și soluționați urgent problema, în maximum 24-48 de ore. Curățați porțiunile acoperite cu mucegai folosind soluții speciale dezinfectante, oțet sau peroxid de hidrogen.
- Utilizați un dezumidicator de cameră, dacă aerul din locuință prezintă un nivel al umidității mai mare de 40%.
- Nu folosiți covoare textile în baie, pivniță și alte încăperi predispuse umezelii.
- Atunci când zugrăviți pereții, folosiți un var care are în compoziție substanțe ce inhibă creșterea mucegaiului.
- Aerisiți bine încăperile, mai ales după acumularea aburilor în baie și bucatărie;
- Nu uscați rufe în interiorul casei;
- Izolați termic locuința, pentru a reduce condensul de pe suprafețele reci (ferestre, țevi, acoperiș sau podele).
- După îndepărtarea mucegaiului, mențineți în permanență porțiunile tratate cât mai curate și uscate posibil.
- îndepărtarea plantelor din apartament care conțin în pământul lor spori de mucegai;
- Se va încerca eliminarea surselor de mucegai, curățarea pereților în interiorul și exteriorul locuinței, a ferestrelor, înlăturarea posibilelor infiltrații din acoperiș;
- Instalațiile de aer condiționat pot fi o sursă de alergeni, aceste dispozitive (din locuință sau mașină) necesită o curățare periodică și utilizarea unor filtre speciale;
- Se va evita expunerea în pivnițe, subsoluri, piscine acoperite;
- Se va evita de asemenea contactul cu iritanți nespecifici: fum de țigară, ceață sau poluanți, dar și consumul de alimente cu mucegai (brânzeturi sau mezeluri crud-uscate);
- Se va avea în vedere și posibilitatea apariției unor reacții încrucișate între mucegaiuri și alimente, ca spanacul sau ciupercile.

Anexa 4. Medicamentele utilizate în tratamentul pacienților cu ABPA. Medicamentele antiastmatice folosite pentru controlul AB sunt subiectul unui protocol separat

Medicamente	Doza	Doza zilnică/24 ore	Numărul de administrări zilnice
<i>Corticosteroidi administrați oral</i>			
Metilprednisolon	4 mg/comprimate, fiole 20, 40 și 250 mg	0,5 mg/kg/zi pentru 2 săptămâni apoi scăderea conform recomandărilor	1-3
Prednisolon	5 mg/comprimate fiole pulbere liofilizată 25 mg sau soluție fiole 3% (30 mg/1ml)	0,5 mg/kg/zi pentru minim 2 săptămâni, apoi scăderea conform recomandărilor	1-2
Dexametazona	Soluție fiole 0,4% (4 mg/ml); 1; 2 ml Comprimate 0,5 mg	8-16 mg/zi pentru 5-10 zile în exacerbarile cu sindrom obstructiv sever	1-2
<i>Antifungice</i>			
Itraconazol	Comprimate 200 mg Comprimate 400 mg	200-400 mg/zi pentru 4-12 luni	2
Voriconazol*	Comprimate 200 mg	200-400 mg/zi pentru 4-12 luni	2
<i>Medicamentele antiastmatice folosite în accesul de astm</i>			
<i>β₂-agoniști cu acțiune rapidă (inhalatori)</i>			
Salbutamol	100 μg aerosol 2 mg prin nebulizare	600-800 μg/zi 6 mg/zi	3-4
Fenoterol H	100 μg aerosol	600 μg/zi	3-4
<i>Metilxantine</i>			
Aminofilina	2,4%- 5 ml fiole	0,24 g – 10 ml/zi	1-2
<i>Medicamentele antiastmatice folosite pentru controlul AB</i>			
<i>Corticosteroidi inhalatori</i>			
Beclometazonă dipropionat*	250 μg aerosol	250-500 μg/zi 500-1000 μg/zi 1000-2000 μg/zi	3-4
Budesonidă	200 μg aerosol	200-400 μg/zi 400-800 μg/zi 800-1600 μg/zi	2
Fluticazonă propionat	50, 125, 250 μg aerosol	100-250 μg/zi 250-500 μg/zi 500-1000 μg/zi	1-2

Metilxantine cu eliberare prelungită			
Teofilină retard*	Comprimate 100, 200, 300, 400, mg	300-800 mg/zi	1-2
β_2 - agoniști cu durată lungă de acțiune			
Salmeterol*	Aerozol 25 μ g	50 μ g/zi 100 μ g/zi	2
Formoterol	Aerozol 4,5; 12 μ g	24 μ g/zi	2
Anticolinergice			
Bromură de ipratropiu*	Aerozol 20 μ g/puf	60 μ g/zi 120 μ g/zi	2-3
Antagoniștii receptorilor de leucotriene			
Montelukast	Comprimate 10 mg	10 mg/zi	1
Preparatele combinate			
Salmeterol + Fluticazonă propionat	Aerozol 25 μ g 250 μ g	25+250 μ g/zi	2
Salmeterol + Fluticazonă propionat	Diskhaler 50 μ g 250, 500 μ g	50+250 μ g/zi 50+500 μ g/zi	2
Formoterol + Budesonid	Aerozol 4,5; 12 μ g 80, 160 μ g	4,5 + 80 μ g/zi 12 + 160 μ g/zi	2-4
Fenoterol + Ipratropium bromid	Aerozol 50 μ g 21 μ g	50+21 μ g/zi 200+104 μ g/zi	3-6
Nebulizare cu soluție salină			
Sol. NaCl 3%-5%	Fiole 5 ml	10 ml/zi nebulizare	1-2
Antibacteriene			
Amoxicilina cu acid clavulanic	Comprimate 0,625- 1,0 g Flacoane 1,2-2,0 g	la fiecare 8-12 ore per os la fiecare 8-12 ore i/v	2-3
Claritromicina	Comprimate 500 mg	la fiecare 12 ore	2
Azitromicina	Comprimate 500 mg	la fiecare 24 de ore	1
Levofloxacina	Comprimate 500 mg	la fiecare 24 de ore	1

* Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

Anexa 5. Formular de consultație la medicul de familie (ABPA)**Pacientul (a) _____ bărbat/femeie; Anul nașterii _____**

Factorii evaluați	Data	Data	Data	Data
1. Tusea (da/nu)				
2. Expectorățiile (da/nu, specificați)				
3. Wheezing-ul(da/nu)				
4. Febră (da/nu, specificați)				
5. Dispnee MRC				
6. Expunere cunoscută sau suspectată la mușegai (da/nu)				
7. FR (specificați)				
8. FCC (specificați)				
9. Nivelul TA (specificați)				
12. Analiza generală a sângelui				
13. Eozinofile serice (nr. absolut/%)				
14. PEF-metria (specificați)				
15.Spirografia (specificați)				
16. Glucoza în sânge <i>à jeun</i>				
17. SaO ₂				
18. Radiografia toracică în 2 incidente				
19. IgE serică totală				
20. ECG				
21. Sputa la BAAR				
22. Factori profesionali				

Anexa 6. Ghidul pacientului cu ABPA

Cuprins

Ce este aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA).

Care sunt simptomele aspergilozei bronhopulmonare alergice.

Când trebuie să consulți medicul.

Cum să evitați expunerea la fungi (mucegai).

Tratamentul aspergilozei bronhopulmonare alergice.

Introducere

Acest ghid include informații despre asistența medicală și tratamentul persoanelor cu ABPA în cadrul serviciului de sănătate din Republica Moldova. Este destinat persoanelor cu ABPA, dar poate fi util și familiilor acestora și celor care doresc să cunoască cât mai mult despre această patologie.

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de îngrijire și de tratament disponibile în Serviciul de Sănătate. Ghidul nu oferă prezentarea maladiei în detaliu sau analizele și tratamentul necesar. Aceste aspecte le puteți discuta cu medicul de familie sau cu o asistentă medicală.

Indicațiile din ghid acoperă:

- modul în care medicii trebuie să stabilească dacă o persoană are ABPA;
- modul în care stilul de viață (expunerea la mușegai) poate influența evoluția ABPA;
- prescrierea medicamentelor pentru tratamentul ABPA;
- modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu ABPA.

Ce este aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA)?

Aspergiloza bronhopulmonară alergică (numită aici "ABPA") este o reacție alergică care poate provoca tuse, respirație șuierătoare și alte simptome. De obicei apare la persoanele care prezintă astm, bronșiectazii sau fibroză chistică. Aceste afecțiuni pulmonare fac dificilă respirația.

Persoanele care dezvoltă ABPA sunt alergice la o ciupercă numită "aspergillus". Această alergie este mai gravă decât o alergie la polen sau la animale de companie. ABPA poate provoca cicatrici (modificări fibrotice) în interiorul plămânilor. Acest lucru poate înrăutăți astmul sau alte afecțiuni respiratorii.

Care sunt simptomele aspergilozei bronhopulmonare alergice?

- tuse cu spută maronie, foarte rar spută cu sânge,
- respirație șuierătoare,
- febră,
- senzație de rău.

Când trebuie să consulți medicul. Neapărat consultă un medic sau o asistentă dacă ai spută cu sânge sau dacă medicația administrată nu ameliorează senzația de dispnee și respirația șuierătoare.

Medicul vă poate recomanda investigații necesare pentru precizarea diagnosticului: radiografie de cutie toracică, tomografie computerizată pulmonară, teste funcționale pulmonare, teste de sânge și de spută.

Cum să evitați expunerea la fungi (mucegai).

Cea mai eficientă cale de a limita expunerea la fungii din încăperi este să controlați umiditatea aerului, astfel încât sporii să nu se poată răspândi și transforma în mucegai. Să eliminați orice sursă de mucegai din anturajul d-voastră:

- Identificați scurgerile și acumulările de apă de la nivelul instalațiilor sanitare și soluționați urgent problema, în maximum 24-48 de ore. Curățați porțiunile acoperite cu mucegai folosind soluții speciale dezinfectante, oțet sau peroxid de hidrogen.
- Utilizați un dezumidicator de cameră, dacă aerul din locuință prezintă un nivel al umidității mai mare de 40%.
- Nu folosiți covoare textile în baie, pivniță și alte încăperi predispuse umezelii.
- Atunci când zugrăviți pereții, folosiți un var care are în compoziție substanțe ce inhibă creșterea mucegaiului.
- Aerisiți bine încăperile, mai ales după acumularea aburilor în baie și bucatărie;
- Nu uscați rufe în interiorul casei;
- Izolați termic locuința, pentru a reduce condensul de pe suprafețele reci (ferestre, țevi, acoperiș sau podele).
- După îndepărtarea mucegaiului, mențineți în permanență porțiunile tratate cât mai curate și uscate posibil.
- Îndepărtarea plantelor din apartament care conțin în pământul lor spori de mucegai.
- Se va încerca eliminarea surselor de mucegai, curățarea pereților în interiorul și exteriorul locuinței, a ferestrelor, înlăturarea posibilelor infiltrații din acoperiș.
- Instalațiile de aer condiționat pot fi o sursă de alergeni, aceste dispozitive (din locuință sau mașină) necesită o curățare periodică și utilizarea unor filtre speciale.
- Se va evita expunerea în pivnițe, subsoluri, piscine acoperite.
- Se va evita de asemenea contactul cu iritanți nespecifici: fum de țigară, ceață sau poluanți, dar și consumul de alimente cu mucegai (brânzeturi sau mezeluri crud-uscate).
- Se va avea în vedere și posibilitatea apariției unor reacții încrucișate între mucegaiuri și alimente, ca spanacul sau ciupercile.

Tratamentul aspergilozei bronhopulmonare alergice.

ABPA este tratat cu medicamente. Acestea pot include:

- Medicamente corticosteroidiene, cum ar fi prednisonul sau prednisolonul - steroizii ajută la reducerea inflamației în plămâni. Aceștia nu sunt aceiași steroizi pe care îi iau sportivii pentru a crește masa musculară.
- Medicamente antifungice pentru a ucide ciuperca care provoacă aspergiloză - acestea includ itraconazol sau voriconazol.
- Medicamente pentru astm - concomitent cu medicamentele antifungice, majoritatea pacienților au nevoie de medicamente pentru tratamentul astmului. Există mai multe tipuri diferite de medicamente utilizate pentru tratarea astmului. Multe dintre ele au dispozitive inhalatoare.
- Medicul sau asistenta dumneavoastră vor face periodic analize de sânge pentru a vedea dacă ABPA se ameliorează. S-ar putea să aveți nevoie și de raze X pentru a vă verifica plămânii.

Anexa 7. Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru protocolul clinic național „Aspergiloza bronhopulmonară alergică”

FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „ASPERGILOZA BRONHOPULMONARĂ ALERGICĂ”		
	Domeniul Prompt	Definiții și note
1	Denumirea instituției medico-sanitare evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3	Perioada de audit	DD-LL-AAAA
4	Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
5	Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
6	Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
7	Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
8	Numele medicului curant	
9	Patologia	0= ABPA acut; 1 = ABPA remisie; 2 = ABPA exacerbare; 3 = SAFS;
INTERNAREA		
10	Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
11	Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
12	Secția de internare	Departamentul de urgență = 0 ; Secția terapie = 1; secția pneumologie = 2 Secția de alergologie = 3;
13	Timpul până la stabilirea diagnosticului din momentul suspectării	> 1 an = 0; 1- 3 luni = 1; 3-6 luni = 2; 6-12 luni = 3; nu se cunoaște = 9
14	Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) 0 = debut neonatal; 1 = debut tardiv; 9 = necunoscută
15	Aprecierea criteriilor de spitalizare	Au fost aplicate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DIAGNOSTICUL		
16	HRCT a cutiei toracice	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
17	Spirometria	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
18	Sputocultura (bacterii)	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
19	Sputocultura (fungi)	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
20	IgE totală serică	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
21	IgE pentru <i>Aspergillus fumigatus</i>	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
22	IgG pentru <i>Aspergillus fumigatus</i>	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
23	Test cutanat prick <i>Aspergillus fumigatus</i>	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
24	Microbiologia sputei pentru M. tuberculosis	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
25	Hemograma	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
26	Gazometria	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9

27	Bronhoscopia	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
28	Consult multidisciplinar	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
29	În cazul răspunsului afirmativ indicați specialistul și concluzia	
	TRATAMENTUL	
30	Tratamentul corticosteroidian sistemic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
31	Tratamentul antifungic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
32	Tratamentul antibacterian al complicațiilor infecțioase	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
33	Răspuns terapeutic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
	EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA	
34	Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
35		Dataexternării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
36		Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
37	Durata spitalizării	ZZ
38	Implimentarea criteriilor de externare	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
39	Prescrierea recomandărilor la externare	Externat din spital cu indicarea recomandărilor: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
	DECESUL PACIENTULUI	
40	Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de ABPA = 1; Alte cauze de deces = 2; nu se cunoaște = 9

Anexa 8. Ierarhia gradelor de recomandare și nivelului de dovezi

Clasificarea recomandărilor:

- **Clasa I:** Condiții pentru care există evidențe și /sau consens general că acea procedură sau tratament este benefică, utilă și eficientă;
- **Clasa II:** Condiții pentru care există evidențe conflictuale, și/sau opinii divergente despre utilitatea /eficacitatea procedurii sau a tratamentului specific;
 - **IIa** - evidențele /opiniile sunt în favoarea procedurii/tratamentului;
 - **IIb** - evidențele/opiniile sunt în defavoarea procedurii/tratamentului;
- **Clasa III:** Condiții pentru care evidențele/opiniile sunt că acea procedură/tratament nu este utilă/eficientă și că în anumite cazuri poate fi chiar dăunătoare;

Nivele de evidență:

- **Nivel de Evidență A:** date obținute din multiple trialuri clinice randomizate sau meta analize
- **Nivel de Evidență B:** date provenite dintr-un singur studiu randomizat clinic sau studii nerandomizate
- **Nivel de Evidență C:** date provenite prin opinia de consens a experților, studii de caz sau observații clinice;

BIBLIOGRAFIE

1. Lu, H.W., et al. *The clinical characteristics and prognosis of ABPA are closely related to the mucus plugs in central bronchiectasis*. Clin Respir J, 2020. 14(2): p. 140-147.
2. Agarwal, R., et al. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria*. Clin Exp Allergy, 2013. 43(8): p. 850-73.
3. Matricardi P.M. Kleine-Tebbe J., and Hoffmann H.J. *Molecular Allergology User's Guide. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. 2016: p. 381.
4. Hare, K.M., et al., *Nasopharyngeal carriage and macrolide resistance in Indigenous children with bronchiectasis randomized to long-term azithromycin or placebo*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2015. 34(11): p. 2275-85.
5. Botnaru, V. et al. *Pneumologie*. 2018: p. 731.
6. Barnes P., M.K. *Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment*. Infect Dis Clin North Am., 2006. 20(3): p. 545-61
7. Thompson, G.R. and T.F. Patterson. *Pulmonary Aspergillosis*. Semin Respir Crit Care Med, 2008. 29(02): p. 103-110.
8. Kousha M., Tadi R., and Soubani A.O. *Pulmonary aspergillosis: a clinical review*. Eur Respir Rev, 2011. 20(121): p. 156-74.
9. Godet, C., et al. *Chronic pulmonary aspergillosis: an update on diagnosis and treatment*. Respiration, 2014. 88(2): p. 162-74.
10. Shah, A. and C. Panjabi. *Allergic aspergillosis of the respiratory tract*. Eur Respir Rev, 2014. 23(131): p. 8-29.
11. Patterson, K. and M.E. Strek. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Proc Am Thorac Soc, 2010. 7(3): p. 237-44.
12. Agarwal, R., et al. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria*. Clin Exp Allergy, 2013. 43(8): p. 850-73.
13. Stevens, D.A., et al. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference*. Clin Infect Dis, 2003. 37 Suppl 3: p. S225-64.
14. Kraemer, R., et al. *Effect of allergic bronchopulmonary aspergillosis on lung function in children with cystic fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. 174(11): p. 1211-20.
15. Greenberger, P.A., et al. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis*. Ann Allergy, 1993. 70(4): p. 333-8.
16. Akuthota P. and Weller P. F. *Treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis, UpToDate. (accesat ultima data 20 decembrie 2019)*. 2018.
17. Agarwal, R., et al. *A randomised trial of voriconazole and prednisolone monotherapy in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma*. Eur Respir J, 2018. 52(3).
18. Hill, A.T., et al. *British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults*. Thorax, 2019. 74(Suppl 1): p. 1-69.
19. Patterson, T.F., et al. *Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2016. 63(4): p. e1-e60.
20. Wark, P.A., P.G. Gibson, and A.J. Wilson. *Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(3): p. CD001108.

21. Kanj A., Abdallah N., and Soubani A.O. *The spectrum of pulmonary aspergillosis*. Respir Med, 2018. 141: p. 121-131.
22. Greenberger P.A., Miller T.P., and Roberts M. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis*. . Ann Allergy, 1993. 70(4): p. 333-8.
23. Kumar, R. *Mild, moderate, and severe forms of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a clinical and serologic evaluation*. Chest, 2003. 124(3): p. 890-2.
24. Denning, D.W., et al., *Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review*. Clin Infect Dis, 2003. 37 Suppl 3: p. S265-80.
25. Bacher, P., et al. *Human Anti-fungal Th17 Immunity and Pathology Rely on Cross-Reactivity against Candida albicans*. Cell, 2019. 176(6): p. 1340-1355 e15.
26. Botnaru, V., et al. *Imagistica toracică în cazuri clinice comentate*. 2012.
27. Pisarenco, S. and N. Pisarenco, *Aspecte clinice și abordări în diagnosticul aspergilozei bronhopulmonare alergice* Anale științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu". Probleme actuale în medicina internă, 2012. 13(3): p. 205-211.
28. Munteanu, O. *Bronșiectaziile punct de plecare în diagnosticul aspergilozei bronhopulmonare alergice*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2019. 3(63): p. 156-161.
29. Agarwal, R., et al. *Role of Aspergillus fumigatus-specific IgG in diagnosis and monitoring treatment response in allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Mycoses, 2017. 60(1): p. 33-39.
30. Muthu, V., et al. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) sans asthma: A distinct subset of ABPA with a lesser risk of exacerbation*. Med Mycol, 2019.
31. Stevens, D.A., et al. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference*. Clin Infect Dis, 2003. 37 Suppl 3: p. S225-64.
32. Sehgal, I.S., et al. *Prevalence of sensitization to Aspergillus flavus in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Med Mycol, 2019. 57(3): p. 270-276.
33. Dumollard, C., et al. *Prospective Evaluation of a New Aspergillus IgG Enzyme Immunoassay Kit for Diagnosis of Chronic and Allergic Pulmonary Aspergillosis*. J Clin Microbiol, 2016. 54(5): p. 1236-42.
34. Klion A.D. and Weller P.F. *Causes of pulmonary eosinophilia*. UpToDate, 2018.
35. Stokes J. and Casale T.B. *The biology of IgE*. Accesat ultima dată Feb 2019. 2018.
36. Glackin, L., et al. *Voriconazole in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis*. Ir Med J, 2009. 102(1): p. 29.
37. Chishimba, L., et al. *Voriconazole and posaconazole improve asthma severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization*. J Asthma, 2012. 49(4): p. 423-33.
38. Chotirmall, S.H., et al. *Aspergillus-associated airway disease, inflammation, and the innate immune response*. Biomed Res Int, 2013. 2013: p. 723129.
39. Agarwal, R., et al., *Allergic bronchopulmonary aspergillosis: lessons from 126 patients attending a chest clinic in north India*. Chest, 2006. 130(2): p. 442-8.