

## REPORTE DE UN CASO CLÍNICO: ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA EN TRATAMIENTO CON BENRALIZUMAB.

### CLINICAL CASE REPORT: ALLERGIC BRONCHOPULMONARY ASPERGILOSIS ON TREATMENT WITH BENRALIZUMAB.

JUAN MANUEL VIA ALVARADO.

*INeuS. Neumonología Integrada del Sur. Bahía Blanca. Provincia de Buenos Aires, Argentina*

#### RESUMEN

Paciente asmática complicada con Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica con bronquiectasias e hiperatenuación mucosa, que persiste con exacerbaciones a repetición y corticodependencia después de dos ciclos de tratamiento con corticoides orales e itraconazol y sin respuesta a la adición de mepolizumab.

**Palabras clave:** Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica refractaria; benralizumab.

#### ABSTRACT

Asthmatic patient complicated with Bronchopulmonary Aspergillosis with bronchiectasis and mucous hyperattenuation, which persists with repeated exacerbations and corticodependency after two treatment cycles with oral corticosteroids plus itraconazole without response to mepolizumab addition.

#### Correspondencia:

Dr. Juan Manuel Vía Alvarado  
INeuS. Gral. Paz 429 primer piso, Bahía Blanca. Provincia Buenos Aires  
Argentina. Email: juanviaalvarado@gmail.com.

**Recibido:** 27 de mayo de 2022

**Aceptado:** 7 de junio de 2022

**Key words:** Refractory Bronchopulmonary Aspergillosis; benralizumab.

#### PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 63 años, ex fumadora, que comenzó a mediados del año 2019 con cuadros repetitivos caracterizados por astenia, fiebre y tos con esputo amarronado y viscoso. Éstos cedían parcialmente con antibióticos, nebulizaciones y corticoides orales. Fue diagnosticada inicialmente con “bronquitis recurrentes”, evolucionando tórpidamente en el tiempo agregando disnea CF III y fiebre persistente por espacio de un mes.

Como antecedente de importancia presenta asma alérgica de comienzo en la adolescencia, con controles médicos esporádicos durante las crisis que, según relata, eran secundarias a virosis respiratorias.

No refiere pruebas específicas de alergia previas, tratada con salbutamol a demanda y sin uso del fármaco en el año previo por considerarse bien controlada.

Realiza la primera consulta en diciembre de ese año. En el examen físico presentó roncus y sibilancias en ambos campos pulmonares, SaO<sub>2</sub> 96% aire ambiente, FC y FR dentro de la normalidad, sin tiraje.

La espirometría arrojó obstrucción fija al flujo aéreo leve

(CVF 111% (2.69L), VEF1 86% (1.66L), VEF1/CVF 61.7%, PBD 3% de cambio con 400 mcg de salbutamol). Asthma Control Test (ACT) 16.

## ESTUDIOS. TRATAMIENTOS.

Dado el antecedente de asma alérgico, el esputo amarroado, la fiebre persistente, el examen físico característico y la falta de respuesta a antibioticoterapia, se sospechó de Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA), por lo que se solicitó estudios de laboratorio, examen directo y cultivo de esputo y TAC de tórax de alta resolución multicorte simple (imágenes no disponibles).

Se indicó fluticasona propionato 1000 mcg/día + salmeterol xinafoato 100 mcg/día, salbutamol y meprednisona oral 40 mg/día.

Las imágenes evidenciaron engrosamiento concéntrico de paredes bronquiales con múltiples tapones mucosos endoluminales bilaterales con aumentada densidad.

Se visualizaron opacidades peribronquiales en vidrio esmerilado e imágenes centrilobares en árbol en brote con tendencia a confluir, junto con cambios inflamatorios en evolución que afectaban la pequeña vía aérea y atelectasias laminares.

El laboratorio evidenció 1.782 eosinófilos/mm<sup>3</sup>, ERS 42 mm/hs; IgE total 3.665 UI/ml, IgE RAST *Aspergillus fumigatus* (AF) muy elevada (clase V).

El cultivo de esputo informó flora bacteriana normal y desarrollo de hongos filamentosos con ramificaciones dicotómicas, positivo para *Aspergillus*. En laboratorios anteriores evidenciaba eosinofilia en ascenso desde el año 2005, con registro máximo de 13% (valor absoluto: 1.269/mm<sup>3</sup>) dos años antes de la consulta.

A pesar de la corticoterapia continuó con registros febriles y mal control de su asma, por lo que se inició itraconazol 400 mg/día con buena respuesta clínica.

La paciente completó 6 meses de tratamiento, continuando con corticoides inhalados y permaneciendo asintomática durante 6 meses más.

Reconsultó en julio del 2020, a los 6 meses de haber finalizado el primer esquema terapéutico, por cuadro caracterizado por disnea en el esfuerzo y despertares nocturnos por asma, aumento de la utilización de medicación de rescate, tos y expectoración amarroada redonda "en moneda", espesa y viscosa.

Se solicita nueva TAC (Figuras 1 y 2, imagen de la derecha) que evidencia tapones mucosos de alta densidad en ramas bronquiales, que se encuentran dilatadas, patrón de árbol en brote y consolidación parenquimatosa subsegmentaria.

La presencia de bronquiectasias (BQ) denota progresión de la enfermedad, siendo compatible con la obstrucción fija al flujo aéreo espirométrica y con el empeoramiento de la misma (CVF 114% (2.75 L), VEF1 83% (1.58L), VEF1/CVF 57.5, PBD 5% de cambio), estos hallazgos reflejan evolución a ABPA-HAM con BQ.

Los infiltrados tomográficos fueron compatibles con un proceso inflamatorio-infeccioso en evolución por *Aspergillus*, presentando en el laboratorio IgE RAST mayor a 100 kU/L (VI, muy alta) e IgE total 1.890 UI/ml con eosinofilia plasmática de 856/mm<sup>3</sup>.

El cuadro se interpretó como una nueva exacerbación por lo que comenzó un nuevo esquema de corticoterapia e itraconazol por 6 meses, este último como ahorrador de esteroides, para disminuir la carga de *Aspergillus* en la vía aérea.

Tres meses después de haber comenzado el nuevo esquema, en el contexto del "tapering" corticoideo, presentó nueva exacerbación constatándose en el laboratorio: eosinófilos 392/mm<sup>3</sup>, PCR 6.8 mg/l (VN hasta 5), ERS 50 mm, IgE mayor a 2000 UI/ml e IgE RAST AF 95.6 kU/L (V, muy alto).

No presentó variación espirométrica importante, pero relató franca repercusión de los síntomas en su calidad de vida y en su actividad laboral. ACT 16. En dicho contexto se agregó mepolizumab 100 mg/mes SC.

Al cabo de un año de tratamiento biológico, continuó con requerimiento de corticoides inhalados y orales continuos, con imposibilidad de retirada de los mismos y con aumento de dosis en ciclos cortos durante las exacerbaciones.

Teniendo en cuenta todos los motivos descriptos anteriormente, se solicitó switch a benralizumab 30 mg/ml, una ampolla SC por mes durante los primeros 3 meses y después una ampolla cada 8 semanas, con el objetivo de retirar el esteroide oral. De no ser posible, disminuir el uso continuo o en ciclos, para reducir sus efectos adversos a largo plazo, controlar los brotes de la enfermedad y reducir los costos en salud.

Después de 5 meses de tratamiento con benralizumab, se reevaluó con espirometría, clínica, ACT y tomografía. Actualmente presenta mejoría de los valores espirométricos: CVF 111% (2.64 L), VEF1 93% (1.76 L) y VEF1/CVF de 66.7 con PBD negativa.

No relata disnea ni alteraciones en sus actividades cotidianas. No presenta tos, ni expectoración amarroada. Relata rescates con salbutamol menos de dos veces por semana. ACT 24. Continúa con corticoides inhalados en altas dosis (fluticasona 1000 mcg/día + salmeterol 100 mcg/día), pero sin corticoides orales.

Laboratorio 30/11/21: eosinófilos 288/mm<sup>3</sup> (disminución respecto de valores anteriores), PCR 5.2, IgE mayor a 2000 UI/ml e IgE RAST AF mayor a 100 kU/L.

Tomografía Axial Computada (TAC) 23/12/21 (Figuras 1 y 2, imagen de la izquierda): actualmente no se reconocen consolidaciones parenquimatosas, opacidades nodulares o

imágenes de disposición en árbol en brote, sí presenta vidrio esmerilado difuso.

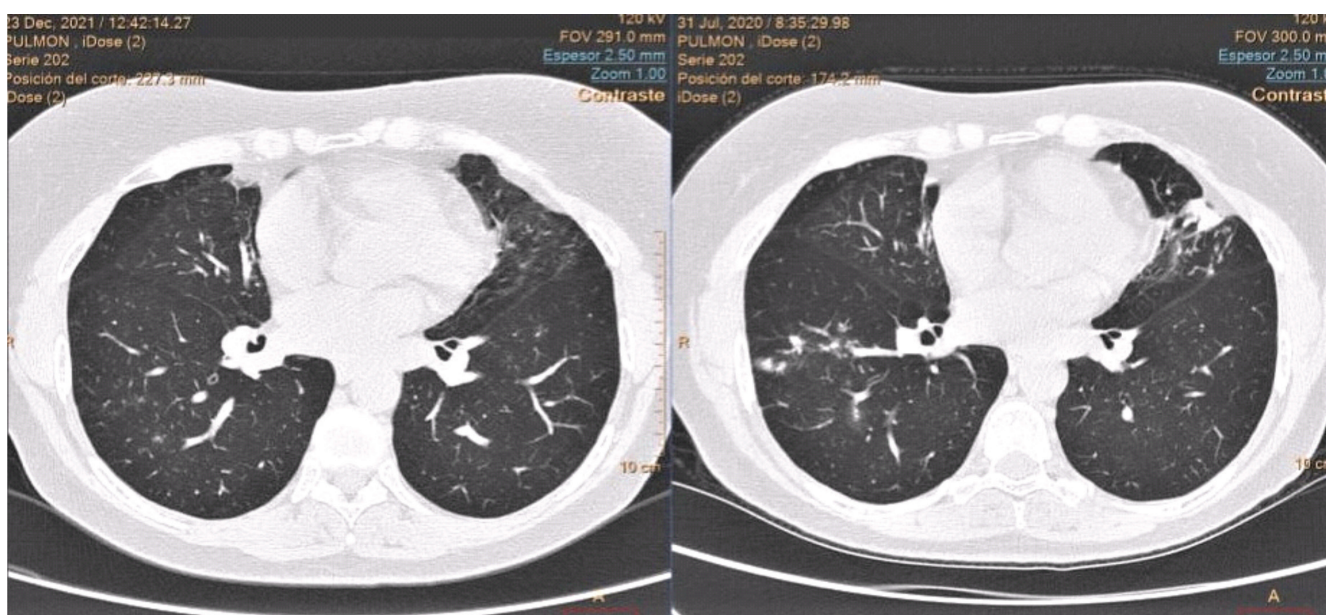


Figura 1. TAC. Imagen Izquierda 23/12/21. Imagen Derecha 31/07/20

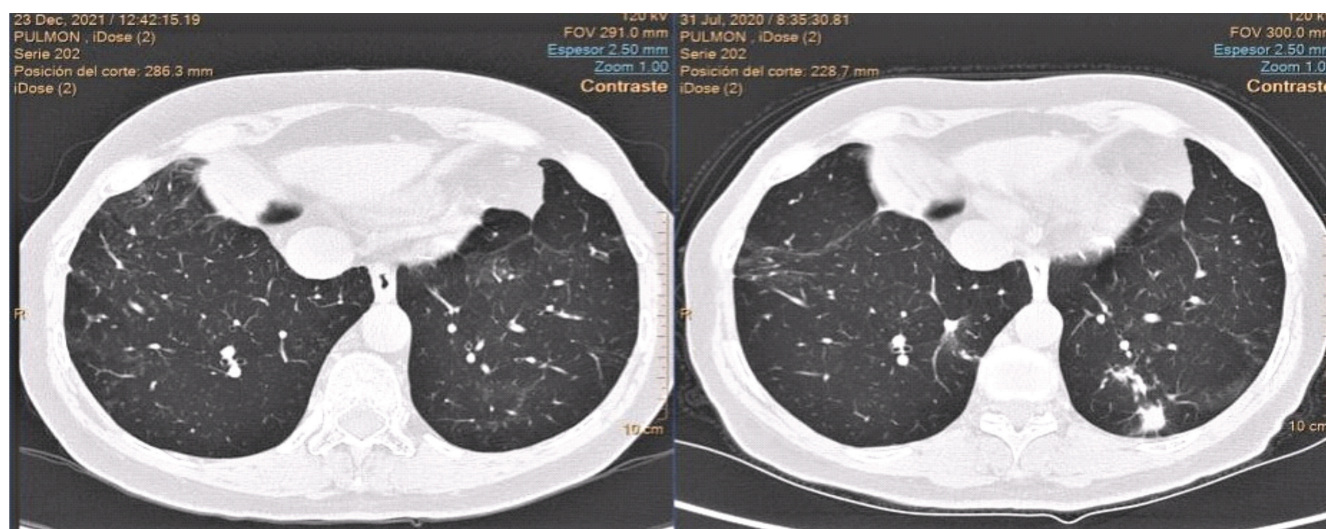


Figura 2. TAC. Imagen Izquierda 23/12/21. Imagen Derecha 31/07/20.

## DISCUSIÓN

La ABPA es una enfermedad reportada por Hinson en 1952, causada por una respuesta inmune alérgica a *Aspergillus* spp., más frecuentemente *fumigatus*, que coloniza la vía

aérea a través de la inhalación de sus esporas y que ocurre prácticamente sólo en pacientes asmáticos o fibroquísticos con base atópica, con la característica producción de IgE e IgG específicas para AF (1-6). No es una infección como tal (7).



La prevalencia en asma severo es del 10-12.9% (hasta 22.3%), solo complica al 2% de los asmáticos leves y una vez expresada la remisión no es completa ni permanente (3, 4, 8).

El factor predisponente más común es el defecto en el clearance de las conidias, que resulta de anomalías estructurales en el epitelio de la vía aérea observadas en pacientes con asma alérgica u otras enfermedades pulmonares crónicas.

Cuando este mecanismo falla, logran alcanzar el alvéolo y germinar, convirtiéndose en hifas que aumentan la concentración de alérgenos. Las esporas liberan proteasas que rompen las uniones celulares alterando la integridad epitelial, favoreciendo la exposición de las células dendríticas a los más de 20 antígenos descritos del hongo (9,10). Fisiopatológicamente, dichos antígenos son procesados y presentados a las células CD4 T, con la consiguiente activación de la vía Th2, producción de IL-4 e IL-5, producción de IgE por linfocitos B y el reclutamiento de eosinófilos (4, 6).

Más del 69% de los pacientes presentan tapones mucosos en los bronquios centrales, por lo que constituyen un hallazgo característico en la ABPA y se consideran diagnósticamente significativos (4, 6, 9). Son ricos en eosinófilos que contienen hifas del hongo y contribuyen a aumentar la carga de antígenos, perpetuando el proceso inflamatorio (4, 6).

Este moco de alta atenuación, designado así por ser tomográficamente más denso que el músculo estriado paravertebral por contener altas concentraciones de calcio, magnesio y hierro, es el marcador más consistente de severidad serológica (se relacionan con elevado conteo de eosinófilos y altas tasas de detección de AF en esputo) y constituye otro método de clasificación de la ABPA (ABPA-HAM). Además, se ha demostrado estar asociado a recaídas frecuentes (4, 6, 9, 10).

El término "ETosis" describe el proceso de muerte celular que conlleva la formación de trampas eosinofílicas extracelulares (Eosinophils Extracellular Traps) compuestas por un esqueleto de ADN asociado con histonas y proteínas citoplasmáticas granulares antimicrobianas que forman una malla extracelular que atrapa y mata microorganismos (10, 11).

En el caso de la ABPA, los filamentos de cromatina son liberados por los eosinófilos endoluminales por contacto directo con el hongo (12). Este tipo específico de muerte celular induce la liberación de proteínas de los gránulos tóxicos, causando daño epitelial y reduciendo el clearance de moco. Por lo tanto, se considera que la ETosis contribuye a la formación de impactos mucosos en la ABPA (12).

El comienzo del cuadro de la paciente descrita en el reporte se caracterizó por malestar, fiebre de bajo grado, esputo amarillado-viscoso y mal control del asma, lo que motivó rápidamente la sospecha diagnóstica por ser el inicio típico

de la enfermedad. Tal como está descrito, la combinación de fiebre y tos fueron inicialmente mal interpretadas (4). Se recalca que el cuadro clásico de ABPA, aunque es muy distintivo como en este caso, no se ve a menudo (8).

Es de importancia destacar que inicialmente presentó ABPA serológica desarrollando bronquiectasias con el tiempo, lo que se considera una forma más evolucionada y agresiva de la enfermedad (1, 2). Mínimas bronquiectasias localizadas pueden ser encontradas en el asma, pero si están afectados más de tres lóbulos pulmonares es altamente sugestivo de ABPA (4, 8).

Es crítica la detección y el tratamiento correcto tempranos para prevenir el daño pulmonar severo como la aparición de BQ con producción crónica de esputo, asma severa persistente con pérdida de función pulmonar y fibrosis como estadio final; de esta manera, mejora el pronóstico evitando el desarrollo subsecuente de hipertensión pulmonar y fallo respiratorio (2, 4).

La IgE sérica total se correlaciona con la actividad de la enfermedad y debe dosarse durante un año cada 6 u 8 semanas, después del inicio del tratamiento con corticoides orales. La importancia del seguimiento es determinar el menor valor para establecer una línea de base (4). Los valores de la IgE total, y de la específica para AF, tienden a ser menores en la ABPA serológica con respecto a la que ha desarrollado BQ (1).

En el caso de la ABPA en tratamiento con fármacos biológicos, excepto omalizumab y dupilumab, no se debe esperar la disminución del valor de la IgE total para catalogar a la respuesta terapéutica como exitosa. Los valores pueden no disminuir como se espera en el contexto de una mejoría clínica e imagenológica significativa (4).

Tal es así, como en esta presentación, que los valores de IgE sérica total han permanecido mayores a 2000 UI/ml, mientras que la paciente presentó franca mejoría imagenológica, clínica y espirométrica.

Los corticoides orales son la piedra angular del tratamiento, más del 20% de los pacientes se exacerba en los dos años siguientes después de su uso y hasta el 45% se vuelven esteroides dependientes como en este caso, necesitando terapia prolongada.

Esta dependencia es la que define a la etapa IV de la ABPA o de Asma corticoide-dependiente, que se caracteriza porque el paciente debe recibir permanentemente corticoesteroides orales para mantenerse bajo control (2-4, 10).

La paciente realizó dos ciclos de tratamiento de 6 meses con corticoides orales e itraconazol antes de comenzar con mepolizumab. Tal como se describe en otros reportes, existió un aumento de los eosinófilos plasmáticos concomitante con la disminución de la dosis de corticoides (10).

Es procedente destacar que el antifúngico es útil en < 50%

de los casos y presenta cuantiosos efectos adversos e interacciones medicamentosas. También está descrito que puede disminuir el uso de corticoides orales, lo que no ocurrió con este caso dado que requirió dos ciclos con el fármaco (2).

Los corticoides inhalados no deben usarse solos en el tratamiento de la ABPA (4). El itraconazol puede aumentar el efecto de los corticoides endógenos o exógenos mejorando la enfermedad, este efecto no fue descrito para el voriconazol (8). No se logró descenso ni suspensión del esteroide con el primer biológico administrado dada la presencia de exacerbaciones recurrentes, por lo que en este contexto y tal como está descrito, se rotó a benralizumab que presenta diferente mecanismo de acción frente al resultado insuficiente de la primera droga (13).

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1  $\kappa$  lanzado en el año 2019, que actúa uniéndose a la cadena  $\alpha$  del receptor de IL-5 del eosinófilo, bloqueando la acción de esta última. Adicionalmente, se une con alta afinidad a la región RIIIa del receptor Fc $\gamma$  que se encuentra en las células natural killer, macrófagos y neutrófilos, por lo que induce toxicidad celular dependiente de anticuerpos que remueven directamente los eosinófilos vía apoptosis (6, 12).

Benralizumab, actúa directamente en un receptor celular específico en lugar de hacerlo indirectamente a través de un mediador, permitiendo el agotamiento más eficaz de las células diana. Por lo tanto, reduce el conteo de eosinófilos en la vía aérea y en el esputo en más del 90% y suprime completamente el número de eosinófilos en sangre (12, 14).

Dada la patogénesis del asma bronquial, benralizumab pareciera ser también un agente apropiado para el tratamiento de la ABPA (12, 15). La tasa de depleción de eosinófilos inducida por benralizumab es rápida y mayor que la del mepolizumab (> 95% vs. 84%), lo que podría explicar la falta de respuesta al primero (6). El desarrollo de eosinofilia y la presencia o ausencia de HAM podrían indicar cuál es la droga más adecuada para pacientes con ABPA (10).

No se indicó omalizumab por las altas dosis requeridas (1.200 mg), la incomodidad de su posología y las preferencias de la paciente. Además, existen reportes en los que se detalla que el anti-IgE no ha mejorado los hallazgos tomográficos ni tampoco se obtuvo mejoría radiológica en pacientes con sinusitis eosinofílica, lo que sugiere que su eficacia es menor a la del mepolizumab (6).

Dado que el proceso de ETosis se relaciona con la producción de tapones mucosos, la inhibición de la activación eosinofílica bloqueando el receptor de IL-5 es considerada, por lo tanto, una estrategia más razonable que administrar omalizumab (12).

Existen reportes de casos en los que benralizumab fue más eficaz que mepolizumab en la eliminación de tapones

mucosos bronquiales, probablemente por su capacidad para reducir eosinófilos, realizando el rol de la IL-5 como activadora de estas células que forman los impactos mucosos que dañan la pared bronquial y favorecen la obstrucción crónica (10, 14).

## CONCLUSIONES

En esta presentación se describe una paciente con asma y ABPA (Criterios ISHAM, 2013) que presentó respuesta insuficiente a mepolizumab, con franca respuesta a benralizumab caracterizada por mejoría clínica, espirométrica, tomográfica, y por la suspensión de la corticoterapia oral sin recaídas.

En concordancia con otros reportes, las imágenes tomográficas consolidativas, los nódulos centrilobulares y los tapones mucosos han mejorado, lo que permite inferir que dichos hallazgos han sido consistentes con inflamación eosinofílica y no con infección por otro microorganismo distinto de AF.

Es muy importante destacar que la mejoría por el fármaco se produce en el contexto de la presencia de BQ, es decir, en presencia de una forma más severa con alteración estructural pulmonar. Lo cual es importante, dado que según la bibliografía consultada, la ABPA "serológica", al ser un estadio temprano, tendría mayor probabilidad de respuesta al fármaco biológico.

Una duda razonable en este caso es que la paciente continuó con conteo de eosinófilos superiores a 250/mm<sup>3</sup>, lo que podría sugerir la presencia de anticuerpos anti-benralizumab.

Hasta el momento de la presente publicación, no existen kits comerciales para dosarlos, por lo que se debería seguir en el tiempo su valor en sangre.

Entendemos que la importancia de la publicación radica en la generación de mayor evidencia en favor del uso de Benralizumab como opción terapéutica en la ABPA refractaria.

El fármaco se encuentra licenciado como terapia "add on" en asma severo, pero con escasas publicaciones en otras enfermedades eosinofílicas, ya que sólo fueron publicados 5 reportes de casos de ABPA en tratamiento con esta droga hasta septiembre del 2021 (6). Tal como se presenta aquí, todos los casos tratados con benralizumab han tenido respuesta satisfactoria (10).

La droga presenta menos efectos adversos que los esteroides orales, alto perfil de seguridad, es más tolerable en el tiempo y con mayor comodidad posológica o, como se ha mencionado en otros artículos, puede resultar una opción para aquellos que presenten contraindicaciones para el uso de corticoesteroides o que no toleren sus efectos adversos a largo plazo tales como, diabetes, infecciones, hipertensión, cataratas y osteoporosis (3, 10).

Un dato no menor es su mayor capacidad de deplecionar eosinófilos de la vía aérea, por lo tanto, teniendo en cuenta que estas células intervienen activamente en la formación de tapones mucosos se podría inferir que el benralizumab mejoraría la evolución de la ABPA-HAM.

Esta expresión podría contribuir, en un futuro no muy lejano, a favorecer la indicación de un fármaco biológico sobre otro para el tratamiento de la ABPA de acuerdo con su forma de presentación.

## BIBLIOGRAFÍA

- Deepti Chopra Rajkumar. Evaluation of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Patients with and without Central Bronchiectasis. *Journal of Asthma*, (2002). 39(6), 473-77. <https://doi.org/10.1081/JAS-120004905>
- Carrasco C Edgardo. Aspergilosis broncopulmonar alérgica. Complicaciones poco usuales de la afección. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, (2004). 20(1), 30-6. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482004000100005>
- Li JX, Fan LC, Li MH, Cao WJ, Xu JF. Beneficial effects of Omalizumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: A synthesis review of published literature. *Respir Med*. (2017). Jan;122:33-42. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.11.019>. Epub 2016 Nov 26. PMID: 27993289.
- Isabel C. Eraso, Saveria Sangiovanni, Eliana I. Morales and Liliana Fernández-Trujillo. Use of monoclonal antibodies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma and cystic fibrosis: literature review. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, (2020). 1, 1–16. <https://doi.org/10.1177/1753466620961648>
- Chaudhary N, Kieren A Marr. Impact of *A. fumigatus* in allergic airway diseases. (2011). *Review Clinical and Translational Allergy*, 1(4). Obtenido de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3294627/>
- Hiroaki Matsuura, Keiichi Fujiwara, Hiroki Omori, Kiriko Onishi, Tadahiro Kuribayashi, Sho Mitsumune, Yuki Takigawa, Kenichiro Kudo, Daisuke Minami, Akiko Sato, Ken Sato and Takuo Shibayama. Successful Treatment with Benralizumab for Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis That Developed after Disastrous Heavy Rainfall in Western Japan. *Intern Med*, (2021). 60: 1443-1450. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.6217-20>
- Ramírez Cisneros B, Sedó Mejía G. Aspergilosis broncopulmonar alérgica. *Rev Clin Esc Med*, (2015). 5 (3). Obtenido de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2015/ucr153h.pdf>
- Fairs A, Agbetile J, Hargadon B, Bourne M, Monteiro WR, Brightling CE, Bradding P, Green RH, Mutalithas K, Desai D, Pavord ID, Wardlaw AJ, Pashley CH. (2010). IgE sensitization to *Aspergillus fumigatus* is associated with reduced lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. Dec 1;182(11), 1362-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.201001-0087OC>. Epub 2010 Jul 16. PMID: 20639442; PMCID: PMC3029929.
- Yuji Kouzaki, Soichiro Kanoh, Akihiko Kawana. (2016). High-Attenuation Mucus in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Archivos de Bronconeumología*, 52(1), 46-47. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2014.11.006>
- Tsubouchi K, Arimura-Omori M, Inoue S, Okamoto Y, Inoue K, Harada T. (2021). A case of allergic bronchopulmonary aspergillosis with marked peripheral blood eosinophilia successfully treated with benralizumab. *Respir Med Case Rep*. Jan 5;32:101339. doi: 10.1016/j.rmcr.2021.101339. Obtenido de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213007121000010?via%3Dihub>
- Mineyo Fukuchi, Yui Miyabe, Chikako Furutani, Tomoo Saga, Yuki Moritoki, Takechiyo Yamada, Peter F. Weller, Shigeharu Ueki. (2021). How to detect eosinophil ETosis (EETosis) and extracellular traps. *Allergology International*, Volume 70, Issue 1, <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.10.002>.
- Brusselle G, Koppelman G. (2022). Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med* 386:157-71
- Mümmeler C, Kemmerich B, Behr J et al. Differential response to biologics in a patient with severe asthma and ABPA: a role for dupilumab? *Allergy Asthma Clin Immunol*. (2020). 16(55). <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00454-w>
- Katsuyoshi Tomomatsu, Yasuteru Sugino, Naoki Okada, Jun Tanaka, Tsuyoshi Oguma, Koichiro Asano. Rapid clearance of mepolizumab-resistant bronchial mucus plugs in allergic bronchopulmonary aspergillosis with benralizumab treatment. *Allergology International*, (2020).69(4), 636-638, ISSN 1323-8930. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.03.003>
- Seiko Soeda, Yuta Kono, Ryuta Tsuzuki, Satoshi Yamawaki, Othiro Katsube, Masako To, Yasuo To. (2019). Allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with benralizumab. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7(5), 1633-1635, ISSN 2213-2198. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.11.024>