

Coexistencia de micosis pulmonar mixta en paciente inmunocompetente. Primer reporte de caso, revisión y actualidad.

Mixed pulmonary mycosis coexistence in immunocompetent patient. First case report, review and current affair

Alemán Iñiguez Juan Miguel ¹, Parra Coronel Pablo ².

VOLUMEN 36 | Nº2 | NOVIEMBRE 2018

FECHA DE RECEPCIÓN: 3/3/2017
FECHA DE APROBACIÓN: 24/10/2018
FECHA DE PUBLICACIÓN: 16/11/2018

- 1. Postgradista Universidad San Francisco de Quito.
- 2. Hospital José Carrasco Arteaga.

Caso | Clinical
Clínico | Case

Correspondencia:
juanmig_18@hotmail.com
Dirección:
Av. 10 de Agosto y Falconí
Código Postal:
170157
Telefonos:
0995534351 - (07) 2882346
Pichincha-Ecuador

RESUMEN

La micosis pulmonar mixta es una entidad muy poco común, aún más en pacientes sin inmunodepresión, a continuación, se exponen los hallazgos epidemiológicos y clínicos que explican la masiva invasión micótica en un estado inmune normal. Resumen del Caso: Se trata de una paciente femenina, adulta, sin antecedentes médicos de importancia, que debuta con cuadro de insuficiencia respiratoria aguda y hemoptisis, la evidencia imagenológica y microbiológica permitió el diagnóstico de aspergilosis pulmonar angio-invasiva coexistente con candidiasis pulmonar; se empleó terapia anti fúngica solucionando así la infección. Conclusión: Una micosis pulmonar mixta depende de la exposición de la fuente de infección y puede coexistir en inmunocompetencia gracias a la acción exfoliativa de los patógenos y los sustratos que el huésped produzca.

Palabras clave: Informes de casos, enfermedades pulmonares fúngicas, aspergilosis pulmonar, terapéutica.

ABSTRACT

Mixed pulmonary mycosis is a very rare entity, even more so in patients without immunosuppression, then the epidemiological and clinical findings explain the massive mycotic invasion in a normal immune state. Case Summary: This case is about a female patient, adult, with medical background, who debuted with acute respiratory failure and hemoptysis, the imaging and microbiological evidence allowed the diagnosis of pulmonary angio-invasive aspergillosis coexisting with pulmonary candidiasis; Antifungal therapy was used to solve the infection Conclusion: A mixed pulmonary mycosis depends on the exposure of the source of infection and can coexist in immunocompetence due to the exfoliative action of the pathogens and the substrates that the host produces.

Keywords: Case report, lung diseases fungal pulmonary Aspergillosis, therapeutics.

INTRODUCCIÓN

La Aspergilosis pulmonar angio-invasiva (API) fue caracterizada por primera vez en 1953, como una causa de hemoptisis poco frecuente, el agente es un moho de crecimiento rápido que produce insuficiencia respiratoria aguda (IRA) [1]; es una infección relacionada a la inmunodepresión y enfermedades crónicas pulmonares, pero muy rara en inmunocompetentes; en tanto el agente de la candidiasis pulmonar (CP), es un moho oportunista más frecuente que API, pero que raras veces ocasiona IRA y hemoptisis, la coexistencia entre ambos agentes no ha sido descrita pero se conoce que el alto requerimiento de sustratos de ambos organismos para su crecimiento impediría la coexistencia en inmunodepresión, no así en inmunocompetencia. Los puntales del diagnóstico fueron: estudio microbiológico de esputo, la imagenología y la serología[1]. El caso clínico que presentamos a continuación proviene del servicio de neumología del Hospital José Carrasco Arteaga. El estudio del caso tiene el propósito de explicar una rara micosis masiva, mixta que coexiste en un estado inmunocompetente. .

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente de 56 años, de sexo femenino, que convivía con animales de granja; proviene de la parroquia El Valle, Cuenca, Azuay; refiere hace dos meses y sin causa aparente tos con producción mucopurulenta abundante; 8 días antes de su consulta empeora con tos hemoptoica durante todo el día de gran cantidad; se añade sensación febril y astenia. Hace 72 horas antes de su ingreso presenta disnea progresiva de pequeños esfuerzos que obliga a la paciente a recurrir al servicio médico.

En el examen físico del ingreso presenta taquipnea de 25 movimientos respiratorios/minuto, su temperatura (axilar) de 36,9°C, su saturación de oxígeno fue de 88%. Además, presentó facies abotagada rosada y en el Tórax se evidenció: elasticidad y expansibilidad disminuida, frémito aumentado en campo pulmonar derecho, submatidez en base pulmonar derecha, presencia de estertores crepitantes finos localizados en base pulmonar izquierda y en 2/3 de campo pulmonar derecho, broncofonía áfona en base pulmonar derecha. No presentó alteración el resto del examen regional y por sistemas.

EXAMENES DIAGNÓSTICOS COMPLEMENTARIOS:

12/06/2013: Gasometría: Hipocapnea, alcalosis respiratoria (pCO₂: 16.2 mm de Hg), Ácido Carbónico bajo (16.2 mEq/ml), Exceso de Base Bajo (- 6.2); Interpretación: Insuficiencia respiratoria mixta difusional y perfusional, compensada respiratoria

(con pH normal) subaguda y acidosis metabólica. Hemograma: leucocitosis con neutrofilia (13 000 células y 86% neutrófilos). Radiografía (Rx.) Standard y lateral de Tórax: (Ver Anexo N°1).

16/06/2013: PCR: Alto (30.8 mg/dl), Química Sanguínea, Coagulación, Serología e inmunología, Examen Elemental y Macroscópico de Orina (EMO), Examen Coproparasitario, Serología para Virus de inmunodeficiencia Humana (VIH): Normales, sin alteración.

18/06/2013: Baciloscopía de esputo 1, 2, 3: Negativo. Tomografía Computarizada de Tórax Contrastada (TC): (Ver Anexo N°2 y 3).

20/06/2013: Micológico de esputo: KOH: Positivo. Cultivo micológico en Agar desxtrosa Saboraud de esputo: Se aíslan conidófilo y cabezas de aspergillus. Cultivo micológico en Agar simple Saboraud de esputo: Blastoesporas, Micelios, Pseudomicelios y Esporas de hongos tipo candida (Ver Anexo N° 4).

Los diagnósticos diferenciales planteados fueron:

1. Hemoptisis de origen en el parénquima pulmonar: Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC), Tuberculosis Pulmonar (Tb), Absceso Pulmonar, Neumoconiosis, Neumonitis Lúpica, Hemosiderosis pulmonar, Enfermedad de Goodpasteur, Granulomatosis de Wegener; Micosis Pulmonares: Histoplasmosis, paracoccidiodomicosis, criptococosis pulmonar.
2. Hemoptisis de origen traqueobronquial: Bronquitis Aguda o crónica, Bronc carcinoma, Bronquiectasias, broncolitiasis; entre otras.
3. Hemoptisis de origen fuera de las vías respiratorias bajas: Nasofarínge o digestiva.
4. Hemoptisis de origen primario vascular, hipertensión venosa pulmonar: Embolia pulmonar, estenosis mitral.
5. Hemoptisis Raras: Endometriosis pulmonar.

Los criterios diagnósticos empleados por Denning D.W. et al., 2003 [1] fueron utilizados para determinar una aspergilosis pulmonar invasiva en pacientes inmunocompetentes.

1. Síntomas pulmonares o sistémicos crónicos, que pueden ser: pérdida de peso, tos productiva o hemoptisis.
2. Cavidades Pulmonares, infiltrados pericavitarios, crecimiento y formación de cavidades.
3. Serología Positiva (Galactomanano o (13)-BD-glucano), o aislamiento en cultivos de formas de Aspergillus; en el caso a más de formas de aspergillus se evidenció formas de candida.
4. Elevación de marcadores de fase aguda tales como: PCR, Velocidad de Hemosedimentación, Viscosidad plasmática.
5. Exclusión de otros patógenos pulmonares

relacionados con enfermedades de clínica similar: Mycobacterias, Histoplasma, paracoccidoides, criptococo.

6. Sin compromiso del estado inmunitario (Transplantes, corticoides, VIH, Pacientes oncológicos, diabetes), a favor de una forma crónica.

TRATAMIENTOS Y MANEJO INTRAHOSPITALARIO.

Se procedió a terapia antifúngica con Caspofungina 50 mg vía venosa cada 24 horas con disminución de sintomatología tras 48 horas de administración, 7 días después paciente fue dada de alta en mejor condición clínica y ausencia de disnea, hemoptisis.

DISCUSIÓN

La Aspergilosis pulmonar es una micosis, citada en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), con el código B44, cuyo agente etiológico es un hongo imperfecto, oportunista, del género *Aspergillus*, la especie más común es el *A. fumigatus* cuya puerta de entrada es la inhalación de conidios; coloniza y crece en los alvéolos, bronquiolos o cavidades existentes. Presenta diversas morbilidades dependientes de la interacción entre la patogenicidad del *Aspergillus*, el estado inmune del anfitrión y la estructura pulmonar (lesiones como cavidades o quistes). Se divide en cuatro categorías, Aspergilosis pulmonar: invasiva (IPA), no invasiva (Aspergiloma), alérgica broncopulmonar (ABPA)[2]; y necrotizante crónica (CNPA)[3]; la coexistencia con otros mohos como *Candida* no está descrita pero podría considerarse esta como una quinta forma de aspergilosis; en esta revisión defendemos el diagnóstico y caracterizamos el cuadro, relacionándolo con la bibliografía.

FISIOPATOLOGÍA:

Los macrófagos alveolares son la primera línea de defensa contra la inhalación de conidios de *Aspergillus*; los receptores de reconocimiento de patógenos, como: Toll-like, dectin-1 y lectina de unión a manosa, identifican los componentes específicos de la pared del hongo y producen citoquinas que estimulan el reclutamiento de neutrófilos, los mismos que son el principal mecanismo de fagocitosis contra las hifas, además produce angiоinvasión por la presencia de una gliotoxina [4]. La función de fagocitosis es normal en la paciente (conteo de neutrófilos sin alteración), pero el inóculo del agente fue en gran magnitud que superó las primeras barreras inmunitarias[3]; la coexistencia y crecimiento de dos diferentes mohos es muy infrecuente por la gran acción exfoliativa del *Aspergillus*, que requiere gran cantidad de sustratos

para su metabolismo si se compara con otros agentes como *Candida*; la coexistencia es menos probable en inmunodepresión donde los sustratos energéticos son escasos, en pacientes inmunocompetentes existe mayor disponibilidad de sustratos y parénquima pulmonar sano que facilite el crecimiento de ambos mohos, al parecer en el caso la infección por CP es crónica con una invasión sobreañadida de API. La simbiosis entre mohos pulmonares no está descrita pero no podría descartarse este hecho [4].

EPIDEMIOLOGÍA:

La incidencia del API ha aumentado en las últimas décadas; [5, 6], la tasa de las micosis invasivas aumentó de 0,4% a 3,1%, (GROLL et al.) [7]; y la IPA aumentó de 17% a 60%[7]. El factor de riesgo más importante para la IPA es la inmunodeficiencia y dentro de esta la más significativa: la neutropenia, el trasplante de órganos sólidos (sobre todo de pulmón) [8,9], el tratamiento prolongado con corticoides a dosis altas, neoplasia hematológica, la terapia citotóxica, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) con CD4 bajos (<100 células • mm⁻³) [10] y la enfermedad granulomatosa crónica (CGD) [11,12]. Además, hay evidencia de que la infección por citomegalovirus (CMV) aumenta en 13 veces el riesgo. [13-15].

En pacientes inmunocompetentes, destacan: los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave que reciben corticosteroides [16, 17] y los pacientes en las unidades de cuidados intensivos (UCI)[17]. Otras clases de factores de riesgo de los *Aspergillus* son la exposición a fuentes externas contaminadas tales como: las bodegas, los sótanos, las cuevas, los gallineros, las macetas y las plantas, especialmente las de marihuana, las especies como la pimienta, los excrementos de las aves y las maderas húmedas, por tener alto contenido de nitrógeno y humedad[18]. En la revisión del caso, no presenta ninguna comorbilidad; sin embargo en la literatura se ha reportado un caso de IPA en inmunocompetente después de influenza, hecho que podría considerarse en el caso[19]; el tiempo de exposición con animales de granja; aumenta la posibilidad de inhalación de un inóculo de grandes magnitudes que permite una invasión micótica mixta.

CUADRO CLÍNICO:

Los síntomas no son específicos e imitan a una bronconeumonía; la fiebre no responde a los antibióticos. Los pacientes también pueden presentar dolor pleurítico (debido a la invasión vascular que conduce a trombosis que provocan pequeños infartos pulmonares) y hemoptisis variable [20].

La Infección por *Aspergillus* también puede

difundir vía hemática a otros órganos: al cerebro, la piel, los riñones, la pleura, corazón, esófago e hígado, la complicación mortal es la insuficiencia respiratoria aguda [20]. Dentro del diagnóstico clínico podemos construir con los hallazgos en el examen físico un síndrome de condensación, que fue congruente con la Rx. de tórax; por esta razón se trató inicialmente como una NAC, ante el fracaso de la antibioticoterapia se pensó en Tb pulmonar, la que dio negativo en las baciloscopías seriadas para después encontrar evidencias microbiológicas de micosis pulmonar; la historia de la paciente hace 2 meses es compatible a cuadro de influenza que pudo acelerar la invasión de la aspergilosis y candidiasis; la micosis más importante para el dx diferencial es la histoplasmosis cuyo ataque agudo imita una influenza. (Ver Anexo N°4).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS:

Criterios histopatológicos: representan el Gold Standard (GS); es el examen del tejido pulmonar obtenido por biopsia toracoscópica o abierta de pulmón[21]. La presencia de las hifas septadas y ramificadas que invaden el parénquima (angioinvasión, infiltrados y neutrófilos en cantidad variable) con un cultivo positivo para *Aspergillus* de la misma muestra es el diagnóstico de API; el cultivo y la microscopía puede evidenciar otros agentes y caracterizar los mohos con sus diferencias taxonómicas, la visualización directa o con tinción de gram de una cabeza aspergiliar diferenciado del condióforo es el elemento taxonómico más importante del *Aspergillus* en tanto de la *Candida* la visualización de esporas con pseudofilamentos en KOH al 15%[21].

Criterios Clínicos: Son inespecíficos, una falsa neumonía que no cede frente a los antibióticos y descartar causas más comunes de hemoptisis [20].

Criterios Microbiológicos: La importancia de aislar *Aspergillus* en el esputo depende del estado inmune del huésped. En pacientes inmunocompetentes, casi siempre representa colonización sin repercusión clínica[22]. Sin embargo, es altamente predictivo de enfermedad invasiva en inmunocomprometidos. [23,24]; muestras de esputo negativos no descartan API, estudios de esputo negativos se han observado en el 70% de pacientes con API confirmado. La Broncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL) es útil en el diagnóstico de API, especialmente en pacientes con compromiso pulmonar difuso. La sensibilidad y la especificidad del fluido BAL son alrededor de 50% y 97%, respectivamente[24].

Serológico: Consiste en la detección de dos antígenos del hongo en el suero y son: galactomanano y (13)-BD-glucano (Ambos son componentes de la

pared celular), a través de la prueba de Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). El suero galactomanano se pueden detectar varios días antes de la presencia de clínica, anormalidades en la radiografía de tórax o del cultivo positivo[25, 26, 27] Las pruebas serológicas tienen una sensibilidad del 71% y especificidad del 89% para los casos probados de API con el GS [27], y se detecta también en fluidos corporales como BAL es el que más se acerca al GS[28, [29]. El otro antígeno es de suero (13)-BD-glucano, es altamente sensible y específico.30; los valores de esta prueba fueron similares a los de galactomanano.[31].

Imagenológico: La radiografía de tórax es de poca utilidad en las primeras etapas de la enfermedad, entre los usuales hallazgos incluyen: densidades redondeadas, infiltrados basales pleurales sugestivos de infartos pulmonares y cavitación. La TC, de Alta Resolución (TCAR), conduce a un diagnóstico precoz[32, 33]; las lesiones más comunes, según estudios de T. Reene et al.[34] incluyen: múltiples nódulos en 94%, apariencia de vidrio deslustrado o esmerilado en 56% de los casos, y consolidación en el 44% [35]. El signo del halo, es signo temprano (por lo general en la primera semana) y aparece como una zona de baja atenuación debido a la hemorragia que rodea al nódulo pulmonar. Un signo tomográfico tardío es el aire signo de media luna, que aparece como una lucencia forma de media luna en la región del nódulo original, secundaria a la necrosis [36]. En la paciente los puntos clave para llegar al diagnóstico fueron el fracaso de la antibioticoterapia que descartó NAC, se realizaron baciloscopías seriadas con valores negativos; el estudio micológico se evidenció pseudomicelios tipo *Candida* y la cabeza del *Aspergillus* diferenciada del condióforo. La TC mostró el signo del halo y la apariencia de vidrio deslustrado concordantes con la literatura; cabe decir que la radiografía esconde lesiones que se evidenciaron en el examen físico como el frémito en base pulmonar pero por otro lado la tomografía confirmó lesiones ocupativas a ese nivel.

TRATAMIENTO Y MANEJO TERAPÉUTICO:

Las principales recomendaciones señaladas por Greene et al. [34], son el tratamiento primario con el voriconazol por vía intravenosa u oral para la mayoría de los pacientes. El tratamiento oral se puede maximizar mediante el uso de una dosis de 4 mg / kg. La Anfotericina B liposomal (L-AMB) puede ser considerado como la primera alternativa ante fracaso del Voriconazol. Para la terapia de rescate en micosis masivas, se puede usar: formulaciones lipídicas de anfotericina (LFAB), posaconazol, itraconazol, caspofungina o micafungina. La Duración del tratamiento antimicótico, se recomienda continuar un mínimo de 6 a 12 semanas. La monitorización

terapéutica de la aspergilosis pulmonar invasiva incluye: evaluación clínica, así como el desempeño de las imágenes radiográficas, con la tomografía computarizada (TC), a intervalos regulares [37,38]. En el caso la invasión masiva estaba produciendo insuficiencia respiratoria de evolución rápida; por lo tanto se empleó tratamiento antifúngico de rescate con la caspofungina, el mismo que es un agente fungicida y agresivo para el crecimiento rápido de micosis masivas; durante la terapia antifúngica no se observaron reacciones adversas medicamentosas[39].

PRONOSTICO (CONCLUSION):

La evolución de la paciente fue positivo en gran medida, la mejoría se observó en el séptimo día de terapia fungicida: desapareció la fiebre, la hemoptisis y disminuyó la disnea; la paciente fue enviada de alta después de siete días del tratamiento; la intervención más apropiada en el futuro es evaluar la recuperación con la TC de tórax, realizar estudios

funcionales pulmonares, y evitar el contacto con las fuentes y reservorios de hongos. En cuanto a la rara y masiva coexistencia micótica, no se han reportado casos semejantes pero la literatura defiende la coincidencia en estados de inmunidad integra antes que en los de inmunodepresión; por lo tanto recibe principal atención el factor de riesgo en convivir con animales de granja y la exposición crónica a un inóculo ambiental capaz, inclusive de superar un estado inmunitario normal. En el diagnóstico, los signos tomográficos con el cultivo microbiológico de esputo fueron de gran utilidad para el estudio de micosis mixtas como exámenes electivos en inmunocompetentes; aunque cabe mencionar que desde el 2009 un grupo de laboratorios europeos, ' EAPCRI ' (Iniciativa Aspergillus PCR Europea), están trabajando en la detección temprana de IPA a través de prolyl endopeptidasa; los resultados aún no superan a las pruebas Gold actuales; pero es un campo prometedor para la investigación de infecciones micóticas invasivas.[40-42]

ANEXOS:

ANEXO N° 1: RX STANDARD DE TORAX: 12/06/2013 Y 16/06/2013

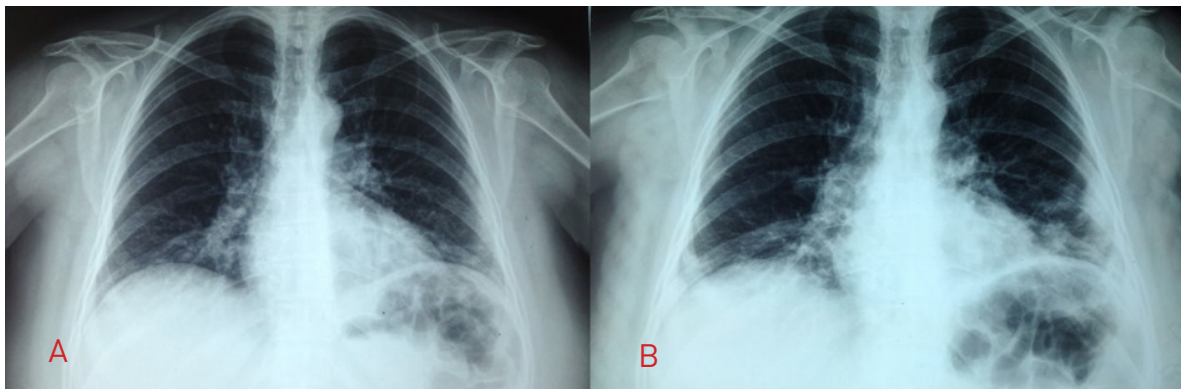


Ilustración N°1: Fig. A: Rx del ingreso: Imágenes infiltrativas, broncovasculares y nodulares con patrón difuso, Fig. B: Rx después de 4 días de antibioticoterapia: Persisten imágenes mixtas: infiltrativas, broncovasculares y nodulares y presencia de cisuritis en lóbulos pulmonares medios. (Fuente: Centro de Rayos X e imágenes, Elaborado por: Autores).

ANEXO N° 2: TC DE TÓRAX: CORTE TRANVERSAL. 18/06/2013

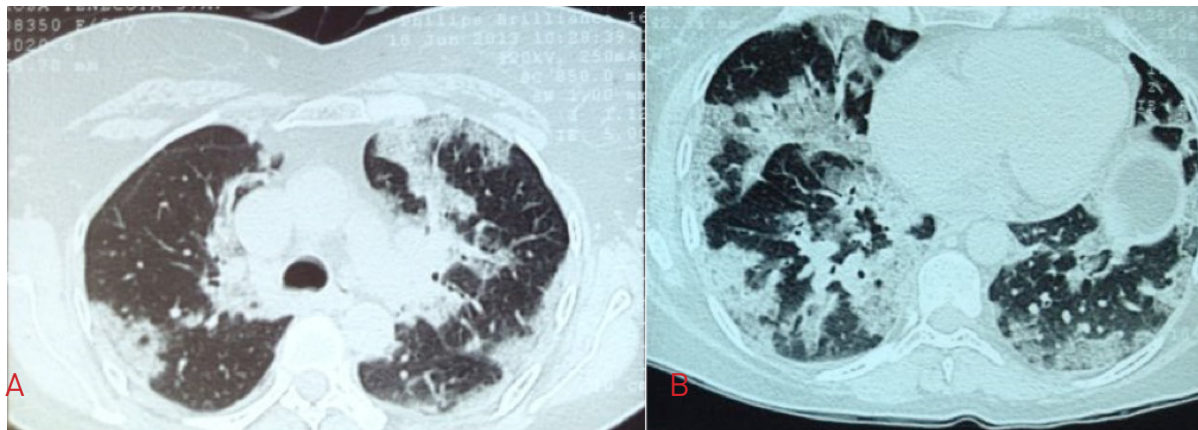


Ilustración N°2: Se identifica imágenes hiperdensas con el contraste en ambos campos pulmonares a nivel de varios segmentos. Fig. A: Imagen nodular con halo concéntrico irregular en campo pulmonar derecho. Fig. B: Imágenes nodulares irregulares en forma de vidrio deslustrado o esmerilado, estas predominan en mediastino posterior. (Fuente: Centro de Rayos X e imágenes, Elaborado por: Autores).

ANEXO N° 3: TC DE TÓRAX: CORTE FRONTAL Y SAGITAL. 18/06/2013.

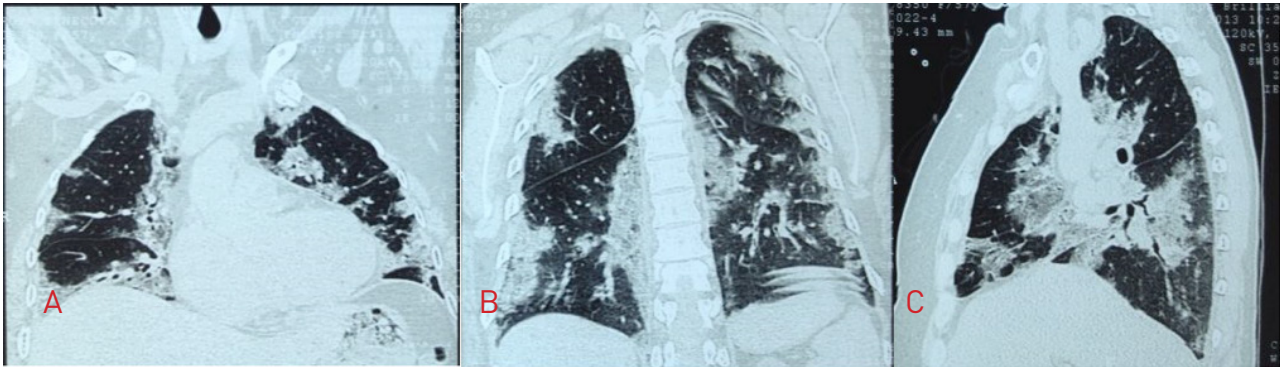


Ilustración N°3: Fig. A y B: Corte frontal, Imágenes nodulares irregulares en forma de vidrio deslustrado o esmerilado, estas predominan en mediastino posterior. Fig. C: Corte Sagital, mismas imágenes que predominan en mediastino posterior se observa cisuritis. (Fuente: Centro de Rayos X e imágenes, Elaborado por: Autores).

ANEXO N° 4: CRECIMIENTO TRAS CULTIVO DE ESPUTO

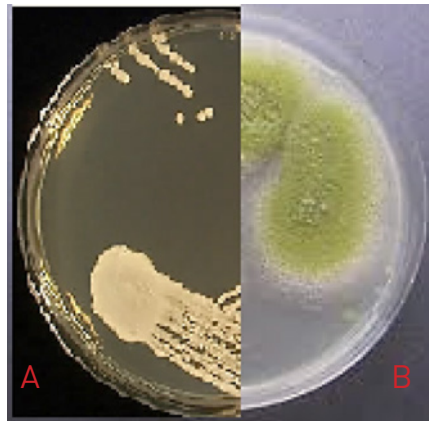


Ilustración N°4: Fig. A: Primera muestra de esputo con crecimiento de formas moho cándida albicans típica imagen en halo blancuecino. Fig. B: Segunda muestra de esputo con formas típicas de aspergillus fumigatus típica imagen aterciopelada. (Fuente: Microbiología IESS, Elaborado por: Autores).

ANEXO N° 5: CRONOLOGÍA DEL DIAGNÓSTICO DEL CASO

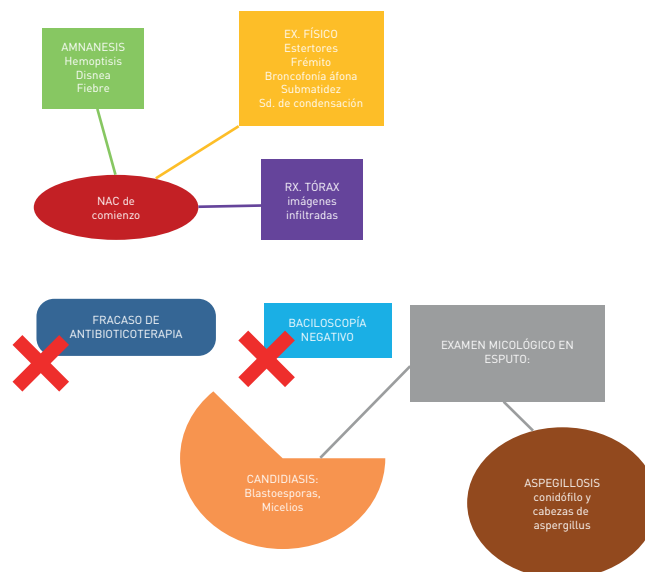


Ilustración N°5: Tiempos relacionados a los hitos del caso (sintomatología, diagnóstico, tratamiento y evolución,). (Fuente: Historia clínica, Elaborado por: Autores).

DECLARACIONES Y ASPECTOS ÉTICOS:

Aprobación ética, consentimiento para participar y autorización de publicar

La práctica del estudio no afectó el curso de la enfermedad de la paciente. Se utilizó un consentimiento informado explicado de manera oral y escrita; se guardó confidencialidad en los datos tomados del historial médico.

Se conservó pudor, bioseguridad y respeto en todo el proceso de investigación.

El caso fue presentado en junta médica del Hospital José Carrasco Arteaga y en el Colegio de médicos del Azuay, con aprobación ética de las instituciones mencionadas.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

- Alemán Iñiguez Juan Miguel. Médico. Postgradista de la Universidad San Francisco de Quito. Neurocirugía. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7191-9378>

- Parra Coronel Pablo. Médico internista, neumólogo. Hospital José Carrasco Arteaga. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4062>

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

JA., PP., diseñaron el trabajo, participaron en el análisis e interpretación de resultados, JA recopiló el historial clínico del paciente y participo en la redacción del manuscrito, JA y PP revisaron el contenido y aprobaron la versión final para ser publicada.

CONFLICTO DE INTERESES

Autores del presente refieren no tener conflicto de intereses.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Financiamiento fue de los propios autores y los servicios donde laboran.

AGRADECIMIENTO

Vaya nuestros más sinceros agradecimientos al Doctor José Andino, Presidente del Colegio de Médicos del Azuay y Profesor (†); por sus conocimientos compartidos durante su docencia; de la misma manera a la colaboración de la paciente, el motivo principal de nuestras investigaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Denning DW: Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*, 2013; 26(2): 781-805.
2. Dagenais, T. R. T. & Keller, N. P. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in invasive aspergillosis. *Clin. Microbiol.* 2009; 22(1): 447-465.
3. Denning D, Riniotis K, Dobrashian R, et al. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: Case series, proposed nomenclature change, and review. *Clinical Infectious Disease*. 2003; 37(3): 265-280.
4. Kontoyiannis DP, Manipulation of host angiogenesis: A critical link for understanding the pathogenesis of invasive mold infections?, *Virulence Journal*, 2010; 3(19):2-6.
5. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, Phelan MA, et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. *Clin Infect Dis*, 2001; 33(6): 641-647.
6. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica*, 2006; 91(8): 986-989.
7. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, et al. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 2006; 33(8): 23-32.
8. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 170(9): 22-48.
9. Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest* 2008; 109(10): 1066-1077.
10. Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, et al. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases. *Chest* 2008; 114(7): 251-262.
11. Lin, S.-J., Schranz, J. & Teutsch, S. M. Aspergillosis case-fatality rate: Systematic review of the literature. *Clin. Infec. Dis.* 2001; 32(1): 358-366.
12. Segal BH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006; 173(2): 707-717.
13. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002; 100(5):4358-4366.
14. Nichols WG, Corey L, Gooley T, et al. High risk of

- death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV) seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *J Infect Dis* 2002; 185(3): 273–282.
15. Fukuda T, Boeckh M, Carter RA, et al. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2003; 102(8):827–833.
 16. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet* 2013; 362(4): 1828–1838.
 17. Samarakoon P, Soubani AO. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with COPD, a report of five cases and systematic review of the literature. *Chron Respir Dis* 2008; 5(11): 19–27.
 18. Grupo de trabajo de la S.E. de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene, INSALUD. Recomendaciones para la verificación de la bioseguridad ambiental respecto a hongos oportunistas. Madrid; Febrero 1999, 2004; 23(4): 491–494.
 19. Kwon OK, Lee MG, Kim HS, Park MS, Kwak KM, Park SY, Invasive pulmonary aspergillosis after influenza A infection in an immunocompetent patient, *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2013; 75(6):260-3.
 20. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2008; 26(4):781–803.
 21. Ruhnke M, Bohme A, Buchheidt D, et al. Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology—guidelines of the infectious diseases working party (AGIHO) of the German society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003; 82(2):141–148.
 22. Soubani AO, Khanchandani G, Ahmed HP. Clinical significance of lower respiratory tract aspergillus culture in elderly hospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23(3): 491–494.
 23. Horvath JA, Dummer S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med* 2009; 100(8): 171–178.
 24. Soubani AO, Qureshi MA. Invasive pulmonary aspergillosis following bone marrow transplantation: risk factors and diagnostic aspect. *Haematologia (Budap)* 2002; 32(6): 427–437.
 25. Boutboul F, Alberti C, Leblanc T, et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: increasing antigenemia is associated with progressive disease. *Clin Infect Dis*, 2002; 34(8): 939–943.
 26. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, et al. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* 2004; 190(9): 641–649.
 27. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 42(5): 1417–1427.
 28. Brownback KR, Pitts LR, Simpson SQ, Utility of galactomannan antigen detection in bronchoalveolar lavage fluid in immunocompromised patients, *Mycoses*. 2013; 56(5): 552-8.
 29. Busca A, Locatelli F, Barbui A, et al. Usefulness of sequential *Aspergillus* galactomannan antigen detection combined with early radiologic evaluation for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38(6): 1610–1613.
 30. Salonen J, Lehtonen OP, Terasjarvi MR, et al. *Aspergillus* antigen in serum, urine and bronchoalveolar lavage specimens of neutropenic patients in relation to clinical outcome. *Scand Infect Dis* 2000; 32(7): 485–490.
 31. Pazos C, Ponton J, Del Palacio A. Contribution of [1-.3]-betaDglucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: a comparison with serial screening for circulating galactomannan. *J Clin Microbiol* 2005; 43(8): 299–305.
 32. Imbert, S. et al. *Aspergillus* PCR in serum for the diagnosis, follow-up and prognosis of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016; 22(1): 562. e1–562. e8.
 33. Caillot D, Mannone L, Cuisenier B, et al. Role of early diagnosis and aggressive surgery in the management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2011; 7(2): 54–61.
 34. Greene R. The radiological spectrum of pulmonary aspergillosis. *Med Mycol* 2005; 43(1): 147–154.
 35. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 2009; 17(6):796–805.
 36. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P,

- Meersseman W, Brusselaers N, et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:56-64.
37. Abdulaziz S, Al Jahdali H, Baharoon S, Combination antifungal therapy for invasive pulmonary aspergillosis, *BMJ Case Rep.* 2012; 46(3): 327-60.
 38. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, Bennett JE, Walsh TJ, Patterson TF, Pankey GA. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 30(4): 696-709.
 39. Hagiya H, Miyake T, Kokumai Y, Murase T, Kuroe Y, Nojima H, et al., Co-infection with invasive pulmonary aspergillosis and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after corticosteroid therapy, *J Infect Chemother.* 2013; 19(2):342-7.
 40. Lena Klingspor, Juergen Loeffler, *Aspergillus* PCR formidable challenges and progress, *Med Mycol.* 2009; 47(1): 241-247.
 41. Dou YH1, Du JK, Liu HL, Shong XD, The role of procalcitonin in the identification of invasive fungal infection-a systemic review and meta-analysis, *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013; 76(4):464-9.
 42. Jambunathan K1, Watson DS, Najvar LK, Wiederhold NP, Kirkpatrick WR, Patterson TF, et al., Prolyl endopeptidase activity in bronchoalveolar lavage fluid: a novel diagnostic biomarker in a guinea pig model of invasive pulmonary aspergillosis., *Med Mycol.* 2013; 51(6):592-602.