

Quintero Pulgarín Juliana*
 Hoyos Montoya Juan David*
 Sánchez Bustamante Jurany Andrea**, **
 Arango Viana Juan Carlos*, ***

Aspergilosis pulmonar invasiva en paciente no neutropénico

Invasive pulmonary aspergillosis in non neutropenic patient

Fecha de aceptación: marzo 2013

Resumen

Caso de paciente con aspergilosis pulmonar invasiva (API), cuya presentación es infrecuente en pacientes no neutropénicos. Hombre de 75 años de edad, con cuatro días de fiebre, síntomas constitucionales, diarrea acuosa, cefalea frontal y dos días de rash evanescente en tórax anterior; trombocitopenia grave y serología para dengue positiva. Deterioro del estado de conciencia, compromiso de otros órganos y empeoramiento de las hemorragias, requiriendo ventilación mecánica invasiva y fallece. En la autopsia se encontró en el pulmón, además de edema, una zona necrótica de 2x1.5 cm en el lóbulo inferior derecho. Al estudio microscópico se evidenciaron cambios de síndrome de dificultad respiratoria del adulto, focos bronco-neumónicos y angio-invasión por hifas, características de *Aspergillus sp.*

Por tanto, explicamos la aparición de API en este paciente, aparentemente no neutropénico, basándonos en las alteraciones inmunológicas causadas por sus múltiples comorbilidades, tales como el dengue grave, episodios de hiperglicemias y el antecedente de insuficiencia renal crónica.

Palabras clave: *aspergilosis invasiva, dengue, inmunocompetencia, neutropenia.*

Abstract

Male patient with invasive pulmonary aspergillosis (IPA), infrequent in non-neutropenic patients. He was 75 years old, presented fever, watery diarrhea, and frontal headache during four days; and two days with rash on the chest. The initial hemogram showed a severe thrombocytopenia, and serology for dengue was positive. He presented multisystem failure, altered consciousness, and hemorrhages; required assisted mechanical ventilation and died. Postmortem examination revealed pulmonary edema and a necrotic area of 2 by 1.5 cm at the inferior lobe of the right lung. Histological examination showed extensive bronchopneumonia, suggestive acute respiratory distress syndrome, and a necrotic area with numerous hyphae consistent with *Aspergillus sp.* invading the wall of blood vessels. This case of IPA in a non neutropenic patient could be due to immunological disorders caused by his comorbidities, such as severe dengue, episodes of hyperglycemia, and a history of chronic renal failure.

Keywords: *Invasive aspergillosis, dengue, immunocompetence, neutropenia.*

Introducción

La aspergilosis invasiva (AI) es una causa de morbimortalidad en individuos inmunocomprometidos, cuyo principal agente causal es *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*), el cual es la segunda causa de infección por hongos oportunistas, que rara vez afecta a individuos inmunocompetentes.¹

Los reportes de aspergilosis en pacientes no neutropénicos han aumentado en las últimas décadas.^{2,3} En el caso de AI, entre 30% y 50% de los casos reportados son de pacientes no neutropénicos. Además, un estudio recientemente informa que la mortalidad por AI es mayor en estos individuos, comparada con la que se reporta para

*Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

**Grupo Inmunovirología, Sede de Investigación Universitaria,

Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

***Departamento de Patología Universidad de Antioquia. Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín (Colombia).

los neutropénicos.⁴ Sin embargo, esta enfermedad se considera infrecuente. La incidencia de AI en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), sin factores de riesgo adicionales, es de 5.8%.⁵

La mortalidad por AI es de 40%-90% en poblaciones de alto riesgo, pero depende de otros factores como el estado inmune del huésped, el sitio de infección y el tratamiento aplicado.⁶ En general, se habla de una mortalidad neta de más de 60%.⁷

La principal vía de infección en los seres humanos es la inhalación de esporas. Éstas se encuentran dispersas en el aire (particularmente en el entorno hospitalario), el agua, la materia orgánica en descomposición y el polvo.⁷ La respuesta inmune innata es la principal forma de protección frente a esta infección, y los neutrófilos son las responsables de este proceso. En el contexto específico de AI se ha demostrado la importancia de la respuesta Th1 para su control.⁸

Las manifestaciones clínicas de AI son semejantes a las de neumonía hospitalaria. Hasta en 41% de los casos, la AI puede ser asintomática.⁹ En pacientes no neutropénicos, la aspergilosis se manifiesta principalmente como sinusitis y enfermedad pulmonar. En el caso de la infección pulmonar, se ha descrito en asociación con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica,¹⁰⁻¹² entre otras.^{1,13}

Los factores de riesgo que se describen en relación a la AI varían, según el estado inmunológico del paciente. Sin embargo, como factores de riesgo clásicos, se reconocen los siguientes: neutropenia prolongada (> 3 semanas), inmunodeficiencias primarias (enfermedad granulomatosa crónica), síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), alcoholismo, enfermedad hepática crónica, hiperglucemia, linfoma y leucemia. Pacientes en tratamiento inmunosupresor (como altas dosis de corticosteroides por tiempo prolongado), también se encuentran en riesgo de desarrollar AI.¹⁴⁻¹⁶

Como potenciales factores de riesgo para el desarrollo de AI, se encuentran: estado prematuro extremo, antecedente de nutrición parenteral o trasplante de médula ósea y órganos sólidos, uso de antibióticos y hospitalizaciones prolongadas. Como factores emergentes, se cuentan los siguientes: EPOC, falla hepática, malignidades hematológicas y pacientes no trasplantados en unidades de cuidados intensivos.^{14,17} No obstante, la dosis inoculada, la habilidad del huésped para resistir la infección y la propia virulencia del organismo son otros elementos determinantes para el desarrollo de AI.⁵

El diagnóstico de AI pulmonar se basa en la detección de galactomannan, principal componente de la pared del hongo, en muestras de suero, líquido cefalorraquídeo, lavado broncoalveolar y en estudios post mórtem.^{9,18} Esta prueba permite el diagnóstico de la micosis invasiva en estadios iniciales; incluso cuando no hay síntomas, signos o alteraciones radiológicas.¹⁹

Reporte de caso

Hombre de 75 años, con antecedente de agenesia renal izquierda, enfermedad ácido péptica, reflujo gastroesofágico, hiperplasia benigna prostática, que se hospitaliza por

presentar cuatro días de fiebre y dos días de rash evanescente en tórax anterior, síntomas constitucionales, diarrea acuosa y cefalea frontal. Ingresó con serología positiva para dengue y hemoleucograma con hemoglobina (Hb) de 14.5gr/dL, hematocrito (Hto) de 41.8%, leucocitos 9010mm³ y plaquetas de 117000mm³; por lo cual se hospitaliza con diagnóstico de dengue clásico con signos de alarma. El paciente cursó con hiperglucemia persistente durante toda su hospitalización.

Al tercer día de hospitalización, presenta evacuaciones sanguinolentas, hematuria, hemoptisis con expectoración verdosa, petequias, taquipnea, hipoxia, acidosis metabólica, hiperbilirrubinemia (Bilirrubina total: 2.55mg/dL, Bilirrubina Indirecta: 2.16mg/dL), Lactato Deshidrogenasa de 2920 UI/L, hipotensión y somnolencia, con hemocultivos negativos y hemoleucograma que evidenciaba hemoconcentración, trombocitopenia grave y conteo normal de leucocitos (Hb 16,6gr/dL, Hto 48%, leucocitos 7090 mm³, neutrófilos 86%, linfocitos 3% y plaquetas 4000 mm³). Por sospecha de lesión hemorrágica cerebral se realiza TAC de cráneo, que muestra sinusitis maxilar izquierda sin otros hallazgos. Se considera que el paciente presenta síndrome de fuga capilar asociado a dengue con infección bacteriana sobreagregada e ingresa a la UCI en shock refractario a aminas vasoactivas y coloides. Se inicia tratamiento antibacteriano de amplio espectro, previo a aspirado orotraqueal que mostró >100.000 UFC de *Staphylococcus aureus* meticilino sensible, por lo cual se suspende el Linezolid y se inicia la Cefazolina. Recibe soporte ventilatorio y nutricional por vía enteral.

Al cuarto día, requiere ventilación mecánica invasiva por compromiso multiorgánico e hipoperfusión (lactato de 4.4 mmol/L). El paciente continúa con baja oxigenación y coagulopático. Se inicia hemodiálisis diaria por agudización de la insuficiencia renal.

Desde el día 12 de hospitalización, presenta hemorragia del tracto digestivo superior con disminución progresiva de la hemoglobina, queratitis y quemosis conjuntival bilateral, falla multisistémica con compromiso hematológico, renal, hemodinámico y hepatobiliar, disminución del murmullo vesicular, roncus y sospecha de neumonía hospitalaria por radiografía simple de tórax. El paciente fallece en malas condiciones, a pesar del soporte ventilatorio y vasoactivo máximo.

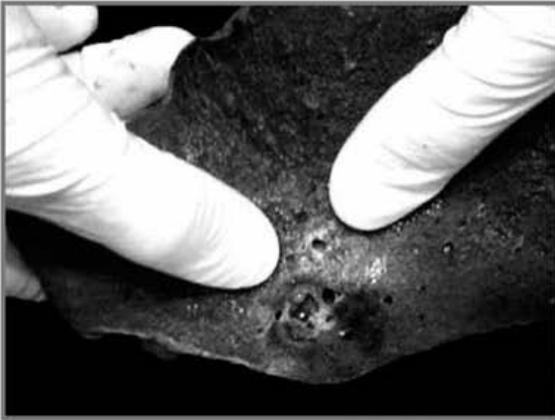
En el examen macroscópico de la necropsia se observaron pulmones edematosos, el derecho de 1600 gr y el izquierdo de 1500 gr; no se documentó neumonía y se halló una zona redondeada de aspecto necrótico de 2x1.5cm en la parte superior del lóbulo inferior derecho (véase la fotografía 1). El corazón pesó 400 gramos y la pared del ventrículo izquierdo se encontró engrosada (2 cm). El riñón derecho pesó 180 gramos y no presentó lesiones macroscópicas; el hígado se observó con apariencia en nuez moscada.

Al estudio microscópico del pulmón, se encontraron áreas hemorrágicas en las cuales se identificaron hifas septadas de 3 a 5 micras de espesor, ramificadas en ángulos de 45° que invadían la pared de los vasos; características de aspergilosis angioinvasiva; alrededor de ellas se encontraron macrófagos y polimorfonucleares (fotografías 2 y 3).

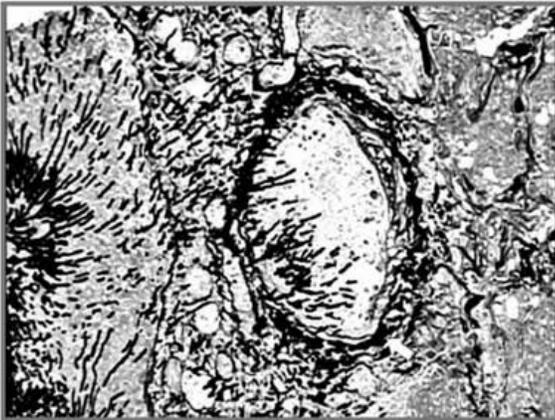
En otras áreas del pulmón se observó una membrana hialina que recubría internamente la pared alveolar, asociada con hiperplasia de los neumocitos tipo II, sugestiva del síndrome de dificultad respiratoria del adulto. También se observaron pequeños focos de bronconeumonía.

En el estudio histológico del hígado se encontró necrosis hepática masiva, que comprometía la zona 2, típica de infección por el virus del dengue.

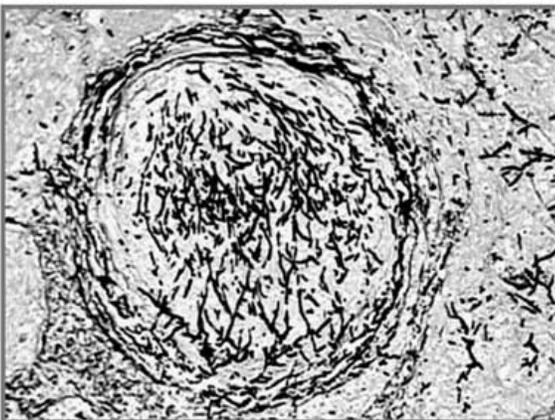
Fotografía 1



Fotografía 2



Fotografía 3



Discusión

A pesar de la diversidad de estudios en torno a la patogénesis de las infecciones por *A. fumigatus*, los factores que contribuyen al desarrollo de una AI se encuentran pobremente definidos. Sin embargo, se piensa que los factores más importantes para el desarrollo de este tipo de enfermedad lo constituyen las características biológicas del agente.⁵

Los hallazgos histológicos de la AI pulmonar dependen del estado inmunológico del huésped. En pacientes inmunocomprometidos se observan hemorragias intraalveolares y angioinvasión, que se pueden asociar con infartos y trombosis. En pacientes no neutropénicos se observan granulomas con células gigantes multinucleadas, necrosis y reacción inflamatoria constituida por monocitos y neutrófilos; la angioinvasión no es usualmente parte del cuadro histológico.^{1,6}

La AI en pacientes en la UCI se diagnostica tardíamente, esta demora se explica por la ventilación mecánica que oscurece los signos clínicos. Además, las imágenes son de poca ayuda por la presencia de otras alteraciones pulmonares, tales como EPOC, neumonía, etcétera. Aun más, la sensibilidad del cultivo es baja (50%) al igual que la especificidad (20%-70%).⁵

Existen numerosas fuentes de infección por *Aspergillus sp.* para los pacientes en la UCI. El mantenimiento inadecuado de los aparatos de ventilación sistémica se ha descrito como una de ellas y se ha planteado que los filtros de aire de alta eficiencia disminuyen el riesgo de AI, mas no lo elimina. La colonización de la vía aérea por *A. fumigatus* es favorecida por un defecto en el aclaramiento mucociliar, acompañado por cambios en la pared bronquial. Estos factores son particularmente importantes en pacientes con ventilación mecánica, como en el caso expuesto. Sin embargo, se ha sugerido que se requiere una inmunodeficiencia crítica para que la colonización sea exitosa, condición no observada en el paciente.

No obstante, también se ha sugerido que la colonización fúngica de los pulmones pudo ser adquirida antes de la entrada al hospital.⁵ Otro sitio importante de colonización del *A. fumigatus* son los senos paranasales, debido a su facilidad para crecer en moco junto con las condiciones ambientales adecuadas (clima seco, alto contenido de polvo atmosférico); la sinusitis se manifiesta con cefalea y dolor ocular, como en el paciente descrito. También puede incluir proptosis, neuropatía óptica y oftalmoplegía. La tomografía computarizada (TC) muestra claras señales de condensaciones y calcificación de los micetomas. En el paciente presentado se sugirió una sinusitis maxilar izquierda como hallazgo incidental por TC, pero, desafortunadamente, no se pudo documentar la causa. Según un análisis retrospectivo de 2010, la sinusitis crónica invasiva (SCI) por *A. fumigatus* se presenta particularmente en pacientes mayores, como es el caso; y la SCI por *A. flavus*, es más común entre la población joven.²⁰

Además de la AI pulmonar, también se ha descrito AI en el sistema nervioso central (SNC) que se puede manifestar como meningitis, cerebritis, infarto, aneurismas micóticos, abscesos y granulomas. Los infartos hemorrágicos y los

abscesos son las formas de presentación más comunes.^{21,22} A pesar de que la mayoría de AI es causada por *A. fumigatus*, también se ha reportado AI en pacientes no neutropénicos por *A. candidus*.²³

A pesar de que la AI es infrecuente en pacientes no neutropénicos, se han reportado casos en los que puede llevar al paciente a falla multisistémica, con invasión vascular y desarrollo de lesiones encefálicas, pulmonares, cardíacas, gastrointestinales, pancreáticas, hepáticas y renales. La AI se asocia con un marcado deterioro hemodinámico y ventilatorio, refractario a aminas vasoactivas, como lo presentó el paciente.^{2,24} Donoso *et al.*, reportaron el caso de un niño de ocho años de edad, quien falleció por falla multiorgánica, después de tres semanas de hospitalización. Al estudio anatomopatológico se demostró invasión vascular y compromiso de múltiples órganos por *Aspergillus sp.* Este niño, al igual que nuestro paciente, se mantuvo con ventilación mecánica por un período de tiempo prolongado.²⁴ En nuestro caso, sólo se documentó invasión vascular en el parénquima pulmonar, semejante a lo que se ha reportado en otros pacientes no neutropénicos. Posiblemente el caso de Donoso *et al.*, presentó un compromiso disseminado por la edad del paciente y los múltiples procedimientos quirúrgicos a los que fue sometido.²

Además de la infrecuente IA en pacientes no neutropénicos, se ha presentado también en éstos neumonías adquiridas en la comunidad debida a aspergilosis, generalmente de pronóstico fatal.³

Aunque muchos de los factores precipitantes de AI están presentes en los pacientes hospitalizados en la UCI, gran proporción de ellos no desarrollan la enfermedad. Se ha propuesto que la presentación de AI en pacientes inmunocompetentes con disfunción multiorgánica se relaciona estrechamente con la respuesta inmune propia de la sepsis, enmarcada en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y en el síndrome de respuesta antiinflamatorio compensador (CARS), en la que el factor determinante que permite la infección oportunista es la inactivación de los neutrófilos.^{25,26} Nosotros pensamos que la hiperglicemia persistente, los metabolitos secundarios del *Aspergillus sp.* y la infección por el dengue presentados por el paciente jugaron un papel determinante en la disfunción de los neutrófilos, lo cual permitió la AI.

La insuficiencia renal crónica (IRC) del paciente también podría contribuir a la aparición de la AI, pues se ha encontrado que la IRC reduce la función de los neutrófilos y, por lo tanto, puede aumentar la susceptibilidad a la infección y la sepsis. Además, la isquemia y la reagudización de la insuficiencia renal favorecen la retención de neutrófilos y, por consiguiente, de la AI.²⁷

Se ha descrito que en la fase aguda del dengue, además de haber un aumento absoluto de los neutrófilos inmaduros, monocitos y linfocitos, la proporción de células CD4+/CD8+ se invierte y se pierde la actividad de los linfocitos Th1 ayudadores. Además, en la inmunopatogénesis del dengue hemorrágico hay un predominio de citoquinas Th2. Este cambio en la respuesta Th1 por Th2 ha sido asociado con la producción del factor citotóxico humano (hCF), por los linfocitos CD4+.³⁸ La pérdida de la actividad Th1 y el predominio de respuesta Th2 contribuyen al bajo reclu-

tamiento de macrófagos, los cuales producen TNF, IL-1 e IL-6, necesarios para la quimiotaxis y activación de los neutrófilos. Sin embargo, la relación de estas variaciones inmunológicas con la vulnerabilidad hacia la colonización por *Aspergillus sp* aún no se ha dilucidado.^{28,29}

En los pacientes con dengue hemorrágico la respuesta Th1 asociada con concentraciones altas de citoquinas TNF- α , IL-1 β , y IL-6 se ha asociado con la resolución de la enfermedad, probablemente explicada por las funciones de estas citoquinas sobre las células inflamatorias.²⁹ Nuestro paciente no mostró ningún signo de recuperación, por lo cual es de esperarse que tuviera un patrón de respuesta Th2 y concentraciones bajas de las citoquinas mencionadas. Esto podría explicar la susceptibilidad a la infección por *Aspergillus sp.*

La hiperglicemia también se ha asociado con la disfunción de los neutrófilos periféricos. Ésta afecta la quimiotaxis, opsonización, fagocitosis y actividad bactericida intracelular, ya que altera la formación de intermediarios reactivos de oxígeno. Por otro lado, el estado hiperglicémico produce un cambio en el patrón de citoquinas, con incremento en la concentración de las citoquinas proinflamatorias, como TNF α e IL-6. Además, disminuye la concentración de óxido nítrico endotelial, lo que reduce la reactividad microvascular a otros agentes vasodilatadores como la bradicinina. Se observa, entonces, que el incremento en los niveles de glicemia, aunque puede generar ciertas respuestas proinflamatorias, afecta todos los componentes principales de la inmunidad innata. El paciente descrito presentó varios episodios de hiperglicemia, lo cual pudo haber sido determinante en el deterioro de la respuesta inmune y facilitó la colonización fúngica.²⁶

Así, en el dengue hemorrágico, como fue el caso del paciente, se evidenció una neutrofilia inicial, característica del dengue, seguida por una neutropenia. Esta última fue probablemente cualitativa al no disminuir el número de neutrófilos, sino por un secuestro de éstos al adherirse al endotelio, al aumentar las moléculas de adhesión a éste. Por tanto, esa neutropenia relativa favorecería el desarrollo de una API.

En la patogenicidad de *A. fumigatus* se han descrito varios factores que precipitan a una falla inmunológica. La gliotoxina, que hace parte de los factores cilio inhibidores que permiten colonizar la mucosa; ciertos factores de adherencia, que interaccionan con el fibrinógeno y la laminina del huésped; junto con otras micotoxinas, como el ácido helvólico y la fumagilina, se encargan de inhibir, parcial o totalmente, la fagocitosis de las conidias por los macrófagos, y la quimiotaxis y explosión respiratoria por parte de los neutrófilos, favoreciendo, así, la migración del hongo por el tracto respiratorio y la invasión del pulmón.³⁰

Entre otros factores de virulencia se encuentran el galactomanano y la actividad elastasa, que se considera el principal componente en la virulencia de esta especie. Dicha actividad se debe a la fabricación, por parte del hongo, de varias sustancias elastinolíticas, entre ellas: metaloproteasas, quimioproteasas, serín-proteasas y aspártico-proteasas. Este complejo enzimático posee acción histolítica y degrada compuestos como la elastina, el colágeno, el fibrinógeno y la laminina, que forman parte

de la membrana basal pulmonar.³¹ También se ha reportado trombocitopenia asociada con neutropenia en los pacientes con aspergilosis, debido a que tanto las plaquetas como los polimorfonucleares se adhieren a las hifas invasivas, dándose una activación de las primeras y cooperación en la muerte de las segundas.³² Sin embargo, las hifas también pueden causar trombosis y un daño endotelial, junto con las conidias y los tubos germinales, cuyo cuadro es similar al que presentó el paciente, que, según el parte médico, fue secundario al dengue. El contacto de las hifas con la célula endotelial la lleva a su activación y a expresar moléculas de adhesión leucocitaria y secreción de citoquinas proinflamatorias.³³

En cuanto al diagnóstico de AP, se ha optado por el uso de la TAC de tórax de alta resolución, puesto que permite un diagnóstico más precoz y define más claramente el tipo de lesiones, en comparación con la radiografía convencional.²⁴

Se ha sugerido que, para el éxito del tratamiento en pacientes no neutropénicos, se requiere un diagnóstico precoz. Por lo tanto, al hacerse cuando la infección ya está avanzada, se disminuye significativamente el tiempo de sobrevida, siendo el pronóstico cada vez más malo.³

Referencias

- Karim M, Alam M, Shah AA, Ahmed R, Sheikh H. "Chronic invasive aspergillosis in apparently immunocompetent hosts". *Clin Infect Dis* 1997; 24(4): 723-733.
- Ko JP, Kim DH, Shepard JA. "Pulmonary aspergillosis in an immunocompetent patient". *J Thorac Imaging* 2002; 17(1): 70-73.
- Clancy CJ, Nguyen MH. "Acute community-acquired pneumonia due to *Aspergillus* in presumably immunocompetent hosts". *Chest* 1998; 114(2): 629.
- Russo A, Falcone M, Vena A, Venditti C, Mancini C, Morelli A, et al. "Invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients: analysis of a 14-month prospective clinical experience". *J Chemother* 2011; 23(5): 290-294.
- Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wijngaerden EV. "Invasive aspergillosis in the intensive care unit". *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45(2): 205.
- Dagenais TR, Keller NP. "Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis". *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 447-465.
- Yang JX, Liu W, Lu QY, Wan Z, Wang XH, Li RY. "Different expression of dectin-1 and Toll-like receptor 2 in the lungs of different immune status mice infected with *Aspergillus fumigatus*". *Chin Med J (Engl)* 2009; 122(17): 2017-2021.
- Centeno Lima S, Silveira H, Casimiro C, Aguiar P, Rosário VE. "Kinetics of cytokine expression in mice with invasive aspergillosis: lethal infection and protection". *FEMS Immunology & Medical Microbiology* 2002; 32(2): 167-173.
- Aleksenko A, Gyasi R. "Disseminated invasive aspergillosis". *Ghana Med J* 2006; 40(2): 69-72.
- Bulpa P, Dive A, Sibille Y. "Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease". *European Respiratory Journal* 2007; 30(4): 782.
- Samarakoon P, Soubani A. "Invasive pulmonary aspergillosis in patients with COPD: a report of five cases and systematic review of the literature". *Chronic respiratory disease* 2008; 5(1): 19.
- Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. "Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature". *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32(3): 358.
- Ali ZA, Ali AA, Tempest ME, Wiselka MJ. "Invasive pulmonary aspergillosis complicating chronic obstructive pulmonary disease in an immunocompetent patient". *J Postgrad Med* 2003; 49(1): 78-80.
- Soubani AO, Chandrasekar PH. "The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis". *Chest* 2002 Jun; 121(6): 1988-99.
- Mouy R, Fischer A, Vilmer E, Seger R, Griscelli C. "Incidence, severity, and prevention of infections in chronic granulomatous disease". *J Pediatr* 1989; 114(4 Pt 1): 555-560.
- Shetty D, Giri N, Gonzalez CE, Pizzo PA, Walsh TJ. "Invasive aspergillosis in human immunodeficiency virus-infected children". *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(2): 216-221.
- Groll AH, Jaeger G, Allendorf A, Herrmann G, Schloesser R, von Loewenich V. "Invasive pulmonary aspergillosis in a critically ill neonate: case report and review of invasive aspergillosis during the first 3 months of life". *Clin Infect Dis* 1998; 27(3): 437-452.
- Chai LY, Kullberg BJ, Johnson EM, Teerenstra S, Khin LW, Vonk AG, et al. "Early serum galactomannan trend as a predictor of outcome of invasive aspergillosis". *J Clin Microbiol* 2012; 50(7): 2330-2336.
- Mennink-Kersten MASH, Donnelly JP, Verweij PE. "Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis". *The Lancet Infectious Diseases* 2004; 4(6): 349-357.
- Webb BJ, Vikram HR. "Chronic invasive sinus aspergillosis in immunocompetent hosts: a geographic comparison". *Mycopathologia* 2010; 170(6): 403-410.
- Phuttharak W, Hesselink JR, Wixom C. "MR features of cerebral aspergillosis in an immunocompetent patient: correlation with histology and elemental analysis". *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 835-838.
- Golin V, Sprovieri SRS, Cançado JED, Daniel JW, Mimica LMJ. "Aspergillosis of the central nervous system". *Sao Paulo Medical Journal* 1996; 114(5): 1274-1277.
- Ribeiro S, Santana A, Arriagada G, Martins J, Takagaki T. "A novel cause of invasive pulmonary infection in an immunocompetent patient: *Aspergillus candidus*". *Journal of Infection* 2005; 51(4): e195-e197.
- Donoso FA, Camacho AJ, Alarcon LP, Cruces RP. "Invasive multisystemic aspergillosis in an immunocompetent child: case report". *Rev Chilena Infectol* 2006; 23: 69-72.
- McManus LM, Bloodworth RC, Prihoda TJ, Blodgett JL, Pinckard RN. "Agonist-dependent failure of neutrophil function in diabetes correlates with extent of hyperglycemia". *J Leukoc Biol* 2001; 70(3): 395-404.
- Turina M, Fry DE, Polk HC, Jr. "Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects". *Crit Care Med* 2005; 33: 1624-1633.
- Lauriat S, Linas SL (Eds.). *The role of neutrophils in acute renal failure*, 1998.

28. Kohli U, Sahu J, Lodha R, Agarwal N, Ray R. "Invasive nosocomial aspergillosis associated with heart failure and complete heart block following recovery from dengue shock syndrome". *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8(4): 389-391. PubMed PMID: 17545933.
29. Chaturvedi U, Agarwal R, Elbishbishi E, Mustafa A. "Cytokine cascade in dengue hemorrhagic fever: implications for pathogenesis". *FEMS Immunology & Medical Microbiology* 2000; 28(3): 183-188.
30. Bouchara JP, Tronchin G, Larcher G, Chabasse D. "The search for virulence determinants in *Aspergillus fumigatus*". *Trends in Microbiology* 1995; 3(8): 327-330.
31. Markaryan A, Morozova I, Yu H, Kolattukudy PE. "Purification and characterization of an elastinolytic metalloprotease from *Aspergillus fumigatus* and immunoelectron microscopic evidence of secretion of this enzyme by the fungus invading the murine lung". *Infection and immunity* 1994; 62(6): 2149.
32. Christin L, Wysong DR, Meshulam T, Hasteley R, Simons ER, Diamond RD. "Human platelets damage *Aspergillus fumigatus* hyphae and may supplement killing by neutrophils". *Infection and immunity* 1998; 66(3): 1181.
33. Chiang LY, Sheppard DC, Gravelat FN, Patterson TF, Filler SG. "*Aspergillus fumigatus* stimulates leukocyte adhesion molecules and cytokine production by endothelial cells in vitro and during invasive pulmonary disease". *Infection and immunity* 2008; 76(8): 3429.