

Espectro radiológico de la aspergilosis

Radiologic spectrum of aspergillosis

E. Vázquez-Muñoz, B. Pérez-Villacastín, A. Franco-López

Fundación Jiménez Díaz. Servicio de Radiodiagnóstico. Madrid

Introducción

La aspergilosis es una micosis causada por el *Aspergillus fumigatus*. Este es un hongo muy ubicuo en la naturaleza que ha sido hallado en todas las regiones del mundo, incluida la Antártida. Es un microorganismo esencial para reciclar el carbono y el nitrógeno del ambiente. La mayoría de las infecciones humanas son causadas por el mismo genotipo (1). La inhalación de esporas por sujetos inmunocompetentes no suelen ser causa de enfermedad, puesto que son eliminadas con alta eficacia por el sistema inmune. En los últimos años hemos asistido a un incremento de la aspergilosis, particularmente de las formas invasivas, debido a múltiples causas, como son el desarrollo de regímenes de quimioterapia intensiva para los tumores sólidos y hemopatías malignas, el fuerte tratamiento inmunosupresor utilizado en las enfermedades autoinmunes y en los trasplantados, la irrupción de la epidemia del SIDA, y el uso de programas de altas dosis de corticoterapia (2, 3).

La aspergilosis por lo general produce una enfermedad pulmonar, que varía ampliamente según los grupos de pacientes a los que afecta. Tradicionalmente ha sido clasificada en cuatro formas diferentes: **aspergiloma**, **aspergilosis broncopulmonar alérgica**, **aspergilosis invasiva** y **aspergilosis semi-invasiva** (4). Recientemente se ha descrito una forma de Aspergilosis que afecta preferentemente a enfermos con SIDA y que ha sido denominada **aspergilosis bronquial obstructiva** (5). En los estudios de autopsia se ha podido comprobar, especialmente en pacientes con severa inmunosupresión, que existe una **aspergilosis diseminada** que compromete simultáneamente a diversos órganos y sistemas (6).

En este trabajo pretendemos sistematizar los hallazgos de la radiografía simple de tórax y de la Tomografía Axial Computerizada (TAC) en las diferentes categorías de aspergilosis, y correlacionarlos con la clínica del enfermo y su grado de inmunosupresión.

Aspergiloma (micetoma)

El **aspergiloma o micetoma** representa una enfermedad saprofítica que afecta a pacientes con sistema inmunológico normal, pero que tienen previamente un daño estructural en el pulmón. El estudio histopatológico de la lesión muestra una combinación de hifas, moco y detritus celulares, sin invasión tisular, que suelen llenar una cavidad preexistente (7). La lesión pulmonar con mayor predisposición a complicarse por un aspergiloma, en nuestro medio, es la caverna tuberculosa, seguida a gran distancia por la sarcoidosis, abscesos pulmonares, bronquiectasias, quistes broncogénicos y secuestros pulmonares (8).

La clínica del aspergiloma es muchas veces silente o inespecífica y se caracteriza por tos y pérdida de peso. El síntoma más frecuente es la hemoptisis, de intensidad diferente, que varía desde esputos hemoptoicos ocasionales a hemorragia masiva (9) y que requiere, a veces, resección pulmonar o embolización arterial selectiva en aquellos pacientes con función pulmonar deteriorada (3).

Hallazgos radiológicos

En la radiografía de tórax se evidencia una masa sólida, redonda u oval, que llena una cavidad pulmonar. Esta masa suele estar localizada en los lóbulos superiores, adyacente a la pleura, y separada de la pared de la cavidad por un espacio aéreo, de forma y tamaño variable. Es frecuente que esta masa se mueva con libertad en los cambios de decúbito, originando una imagen que

recuerda un *cuarto creciente* (*air crescent sign*). Con la TAC se precisan mejor estos detalles (Fig. 1). Se puede apreciar además engrosamiento de la pared y focos de atenuación aumentada en el seno del aspergiloma, que reflejan verosimilmente la presencia de calcio (10).

Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)

El mecanismo de esta forma de aspergilosis no ha sido totalmente esclarecido. Posiblemente existe un factor de virulencia que permite al *Aspergillus* proliferar dentro de las vías aéreas produciendo inflamación, y originando un suministro permanente de antígeno aspergilar, que puede dar lugar a

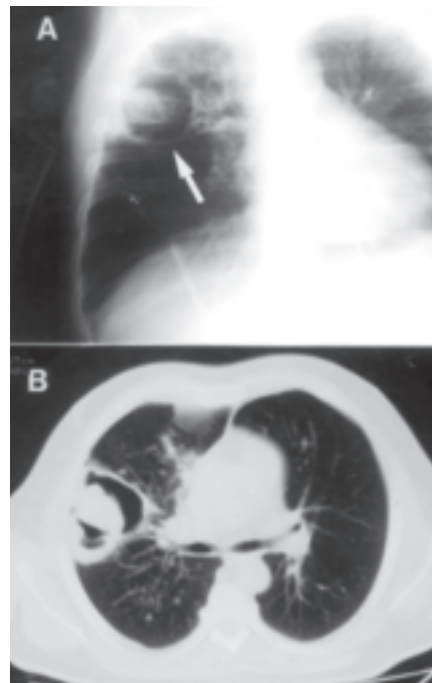


Fig. 1: Micetoma. A) Radiografía simple de tórax que muestra una masa sólida en el interior de una cavidad, en lóbulo superior derecho. B) En la TAC se observa una masa intracavitaria; la masa está separada de la cavidad por un espacio aéreo (signo del cuarto creciente).

Correspondencia:
E. Vázquez-Muñoz
Fundación Jiménez Díaz
Servicio de Radiodiagnóstico
Avenida Reyes Católicos, 2
Ciudad Universitaria
28040 Madrid
Recibido: 04-12-02
Aceptado: 21-02-03

una reacción de hipersensibilidad tipo I, con aumento de inmunoglobulina IgE. También es posible una reacción tipo III (inmunocomplejos) con depósito de células inflamatorias, eosinófilos y necrosis de la mucosa bronquial (11). Suele acontecer en enfermos sin grave inmunosupresión. El estudio anatomopatológico descubre dilatación bronquial con abundantes tapones mucosos, que afectan preferentemente a las vías aéreas centrales, siempre distales a los bronquios lobares. Las manifestaciones clínicas más prominentes son sibilancias, tos y producción de expectoración abundante, sugerentes de un cuadro de broncoconstricción. La prevalencia de la ABPA en el asma clínico es suficientemente alta para justificar el uso de protocolos diagnósticos que incluyan los test cutáneos del *Aspergillus* (12).

Hallazgos radiológicos

La radiografía de tórax es poco sensible y específica para la identificación de bronquiectasias en las fases iniciales de la enfermedad. Se pueden observar sin embargo opacidades tubulares multifocales relacionadas con áreas de atelectasia e impactación mucoide.

Con la utilización rutinaria de la TAC se detectan con mayor precisión la impactación mucosa y las bronquiectasias centrales, que afectan a bronquios segmentarios y subsegmentarios. Suelen estar distribuidas estas bronquiectasias en los lóbulos superiores y adquieren una morfología semejante a “dedos de guante” (13, 14). Tanto por su apariencia como por su distribución pueden suscitar, en ocasiones, el diagnóstico diferencial con la fibrosis quística (12). También hay que tener presente que como es difícil hacer el diagnóstico de ABPA, basándose con exclusividad en las pruebas micológicas convencionales, es recomendable la práctica rutinaria de TAC, que permitirá demostrar estas bronquiectasias centrales tan características.

Aspergilosis bronquial obstructiva

Recientemente se ha descrito esta nueva manifestación de la infección por *Aspergillus*, que afecta sobre todo a pacientes con SIDA (5, 15). Hay crecimiento intraluminal masivo de *Aspergillus fumigatus*. Los pacientes presentan fiebre, tos, crisis asmáticas, y a veces grave hipoxemia aunque no muestren severa invasión del bronquio. Es reminiscente de la aspergilosis bronco-pulmonar alérgica, pero se diferencia de ella porque no conlleva una

reacción positiva de hipersensibilidad inmediata. La TAC de alta resolución descubre imágenes que se asemejan a la ABPA, como numerosas dilataciones bronquiales y bronquiolares e impactaciones de moco especialmente basales, junto a consolidaciones difusas en lóbulos inferiores del pulmón, que corresponden a atelectasias postobstructivas (5, 16).

Aspergilosis invasiva (AI)

Se trata de una forma grave de aspergilosis, que invade el parénquima pulmonar y causa destrucción tisular. Ocurre en enfermos con granulocitopenia severa o profunda inmunosupresión, tales como pacientes a los que se ha practicado un trasplante medular por enfermedades hematológicas malignas, particularmente leucemias, pacientes sometidos a altas dosis de corticoides y pacientes con SIDA. La puerta de entrada para el *Aspergillus* es generalmente la vía respiratoria y sólo excepcionalmente puede tratarse de graves heridas, incidentales o quirúrgicas, que comprometen el tejido subcutáneo. Por ello, la mayoría de los pacientes presentan una infección pulmonar, aunque hay ocasiones en que ésta se puede diseminar. La incidencia de la AI varía de un hospital a otro, preferentemente influenciado por el grado tecnológico del centro y por la enfermedad subyacente del

paciente, pero pensamos que posiblemente su incidencia sea subestimada por la baja sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas (1).

La clínica de AI orienta a una infección pulmonar grave. La tos y la fiebre son los síntomas más tempranos, pero más tarde aparece dolor torácico, que denota cierto componente pleurítico y grave insuficiencia respiratoria, con hipoxemia marcada, que se agrava rápidamente cuando el sistema inmune del paciente está ampliamente comprometido. Habitualmente el diagnóstico de AI se basa en la demostración histológica de las hifas de *Aspergillus*, que desbordan la membrana basal de las vías aéreas, lo que constituye una diferencia sustantiva con la ABPA (2). No obstante, la identificación del *Aspergillus* requiere técnicas de inmunohistoquímica y de hibridación in situ (17, 18). Hay, sin embargo, otros datos sugestivos, como son encontrar hallazgos congruentes en la TAC, detección del antígeno de *Aspergillus* en suero, y cultivo y/o evidencia microscópica de enfermedad.

Existen varios tipos diferentes de AI:

- a) Aspergilosis angioinvasiva.
- b) Bronconeumonía aguda.
- c) Aspergilosis semi-invasiva.
- d) Traqueobronquitis.
- e) aspergilosis diseminada (6, 19).

Cada una de estas formas tiene una clínica y una expresión radiológica diferente.

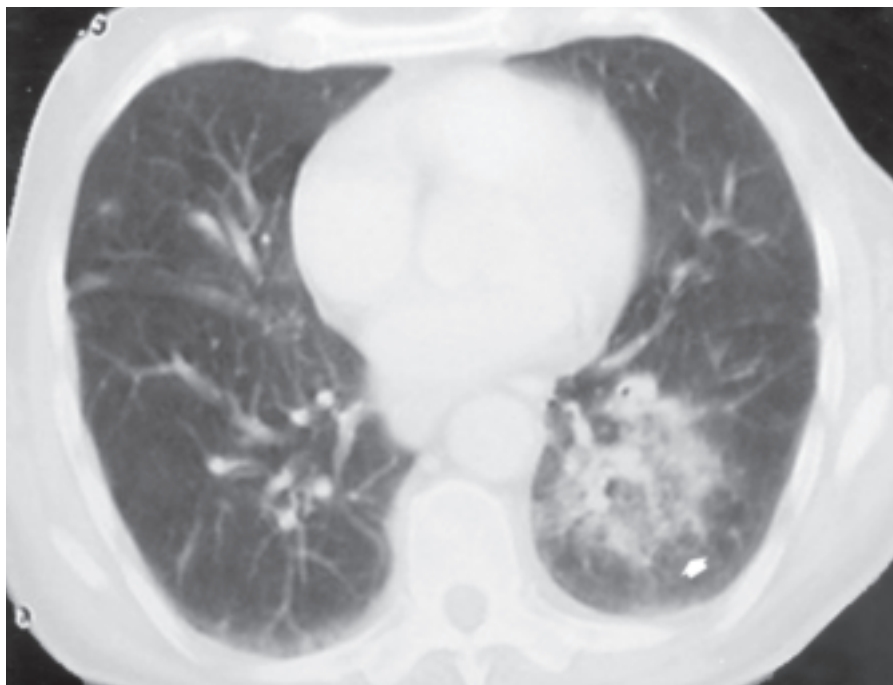


Fig. 2: Aspergilosis pulmonar invasiva. Se observa un nódulo rodeado de una opacidad tenue, que tiene aspecto de vidrio deslustrado (signo del halo).

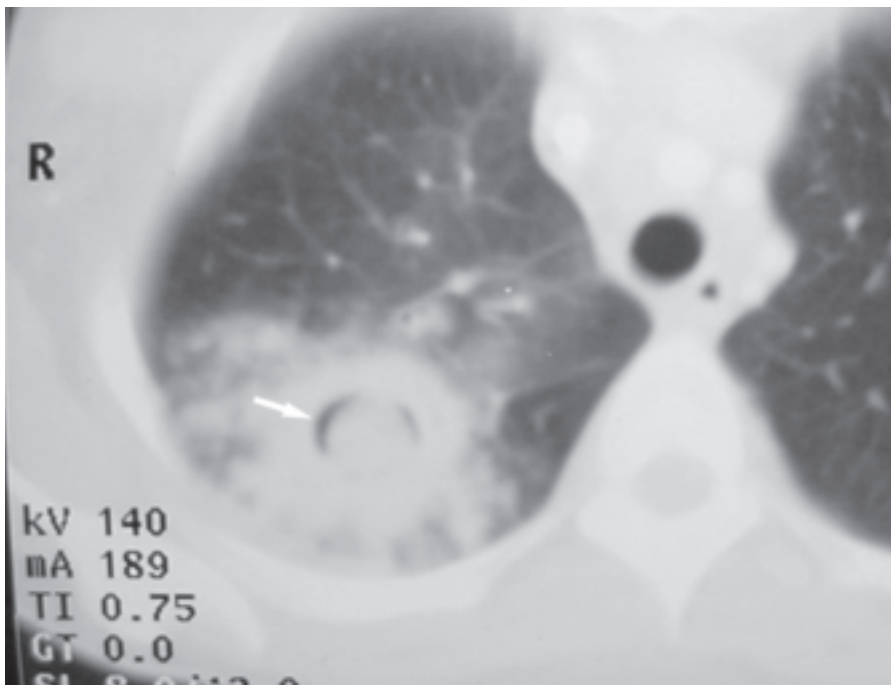


Fig. 3: Aspergilosis pulmonar invasiva en la que se evidencia el signo del creciente aéreo. Hay una opacidad de bordes difusos con imágenes aéreas en su interior.

a) Aspergilosis angioinvasiva

La radiografía de tórax ofrece información inespecífica. Suele mostrar primeramente consolidaciones lobulares, segmentarias o subsegmentarias, habitualmente múltiples. Sólo raras veces se observan sufusiones pleurales. Durante las primeras fases las hifas invaden la vascularización pulmonar produciendo hemorragias pulmonares, trombosis e infartos pulmonares. En la TAC, más sensible que la radiografía, se evidencia mejor la extensión y el número de las lesiones. Son típicos los hallazgos descritos por Kuhlman (20), que estriban en la presencia de nódulos o masas rodeadas por un área en la que se aprecian una o varias lesiones de baja atenuación (Fig. 2), lo que les confiere un aspecto en “vidrio deslustrado”, que se conoce como **signo del halo** (21, 22). Este halo se ha demostrado en estudios histopatológicos que corresponde a necrosis hemorrágica e infartos pulmonares (23, 24), debidos a la invasión vascular del *Aspergillus*. En cambio, las imágenes nodulares centrales están compuestas de tejido muerto mezclado con hifas. Conforme avanza el proceso los nódulos tienden a cavitarse, dando origen al **signo del creciente aéreo** (Fig. 3), que aparece entre el pulmón retraído e infartado y el pulmón adyacente (25). El signo del cres-

cente aéreo se observa en el 50% de pacientes con aspergilosis pulmonar invasiva, siendo especialmente proclives a presentarlo los pacientes con neutropenia (26). Ocasionalmente en la aspergilosis angioinvasiva se asiste al desarrollo de bronquiectasias (2).

b) Neumonía y bronconeumonía aguda

La **neumonía crónica** es una neumonía necrotizante crónica, que ha sido reconocida desde hace más de 60 años, y progresa insidiosamente a lo largo del tiempo. Es menos frecuente que la forma aguda y complica enfermedades que inducen cierto grado de inmunosupresión. La **bronconeumonía aguda** generalmente es adquirida en la comunidad, incluso en huéspedes inmunocompetentes. Es mucho menos común y ocasionalmente viene precedida por una infección por influenza A (27, 28, 29). Acaso la coincidencia de ambas enfermedades no sea fruto del azar, sino que pueden estar patogénicamente relacionadas, ya que el virus de la influenza A se acompaña de cambios funcionales y cuantitativos de los linfocitos T, induciendo cierto grado de inmunosupresión, al mismo tiempo que destruye el epitelio ciliar de la vía aérea, lo que predispone al enfermo a la colonización secundaria por bacterias u hongos. La bronconeumonía radiológicamente se manifiesta con áreas parcheadas de consolidación, preferentemente peribronquiales (Fig. 4), que algunas veces se acompañan de pequeños nódulos (4, 30). Estas imágenes, algunas veces más confluentes, suscitan la confusión diagnóstica con una bronconeumonía piógena, una hemorragia pulmonar o un edema pulmonar no cardiogénico (31).

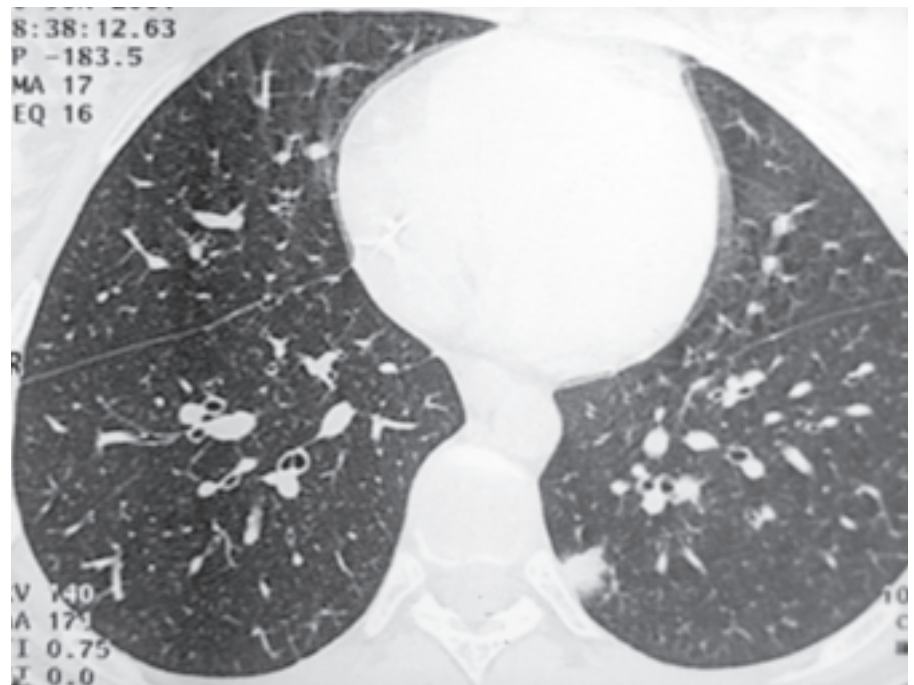


Fig. 4: Bronconeumonía aspergilar aguda. Se advierten áreas localizadas de consolidación, con una distribución preferentemente peribronquial.

c) Aspergilosis semi-invasiva

La aspergilosis semi-invasiva es una complicación que ocurre en pacientes con moderada inmunosupresión, como alcoholismo, diabetes, tuberculosis o enfermedad de colágeno vascular (13). La invasión tisular, como en la aspergilosis invasiva, sobreviene tras la inhalación de esporas, mientras los infartos pulmonares se producen al cabo de un largo periodo de tiempo que suele ser de varios meses. Estos pacientes presentan bajo grado de fiebre, tos productiva y hemoptisis. El diagnóstico definitivo requiere la demostración de hifas de *Aspergillus* en el tejido pulmonar. El tratamiento es difícil pues demanda la administración de antifúngicos orales, inhalados o intracavitarios, y hasta en ocasiones la exéresis quirúrgica que es el procedimiento más expeditivo. En la radiografía de tórax se aprecia consolidación de los lóbulos superiores y engrosamiento pleural, que lentamente evoluciona hacia la cavitación (36). La cavidad puede contener una opacidad interna que recuerda a la descrita en el aspergiloma. La TAC demuestra con mayor precisión una consolidación irregular en lóbulos superiores, con cavitación (37) y ocasionalmente zonas de alta atenuación (31).

d) Traqueobronquitis

La incidencia de traqueobronquitis aspergilar es más alta en pacientes con SIDA y trasplantados de pulmón. Las manifestaciones clínicas varían desde síntomas leves, con exceso de producción de moco, a una traqueobronquitis ulcerativa con formación de pseudomembranas (32). No obstante, la mayoría de los pacientes con traqueobronquitis son sintomáticos, presentando fiebre, tos, disnea, hemoptisis y dolor torácico, cuya intensidad suele agravarse a medida que avanza el proceso, hasta el punto que algunos pacientes fallecen por insuficiencia respiratorias debida a oclusión de la vía aérea. También ha sido descrito estridor secundario a obstrucción de la luz bronquial, por hifas y material necrótico (33). Se han descrito dos formas invasivas del árbol traqueobronquial, una circunferencial y superficial, con producción de pseudomembranas, que eventualmente ocluyen la vía aérea, y otra con placas nodulares múltiples que invaden los tejidos adyacente y generan hemorragias esofágico-bronquiales y fístulas (34). Existe poca documentación sobre las características radiológicas de la aspergilosis invasiva de la vía aérea, que pueden ser normales, aunque en los estadios más evolucionados

aparecen imágenes de consolidación. En la TAC se observa consolidación peribronquial y nódulos centrolobulares (2), pero este procedimiento fracasa generalmente para detectar invasión de la tráquea y bronquios principales, y sólo ocasionalmente se ha logrado visualizar engrosamiento de la pared traqueal y calcificación. Hay casos anecdóticos de fistulización y destrucción del cartílago traqueal evidenciados mediante sonografía (35).

e) Aspergilosis diseminada

En los estudios autópsicos se ha demostrado que muchos pacientes mueren por una aspergilosis invasiva diseminada (38). Esta diseminación de la enfermedad se sigue de un pronóstico fatal. Es difícil conseguir el diagnóstico antes de la muerte, a no ser que estén afectados la piel o el cerebro.

Aspergilosis cutánea.

Se encuentra generalmente en enfermos neutropénicos, en neonatos, en pacientes con SIDA, en quemados y en grandes lesiones cutáneas o heridas postoperatorias (39,40). El diagnóstico se efectúa mediante el estudio del exudado de la herida.

Aspergilosis cerebral.

Esta localización se presenta en el 10% o el 20% de los casos de aspergilosis invasiva. Clínicamente se exterioriza con un síndrome neurológico inespecífico, caracterizado por alteración mental, convulsiones y signos de focalidad. El TAC cerebral revela lesiones hipodensas, bien demarcadas, únicas o múltiples (fig 5). Una más clara diferencia de estas lesiones hipodensas se obtiene con la administración de contraste. La RM puede evidenciar otras lesiones inadvertidas en el TAC, sin características distintivas. La hemorragia cerebral, sospechada mediante TAC y confirmada en la autopsia ha sido descrita en numerosas ocasiones (41). La RM mostró en uno de ellos irregularidades intraluminales en el sifón carotídeo y en la arteria cerebral media proximal sugestivos de arteritis (42). Parece ser que esto es debido a la existencia de una ingente cantidad de hifas intravasculares en las áreas infartadas, que actuarían a modo de émbolos sépticos con capacidad de obstrucción y destrucción de los vasos. Otra hipótesis alternativa es que la fibrina y la infiltración celular, encontradas en la pared vascular, sean expresión de una arteritis por *Aspergillus*. Esta arteritis ha sido invocada por algunos autores basándose en modelos animales (43). El diagnóstico dife-

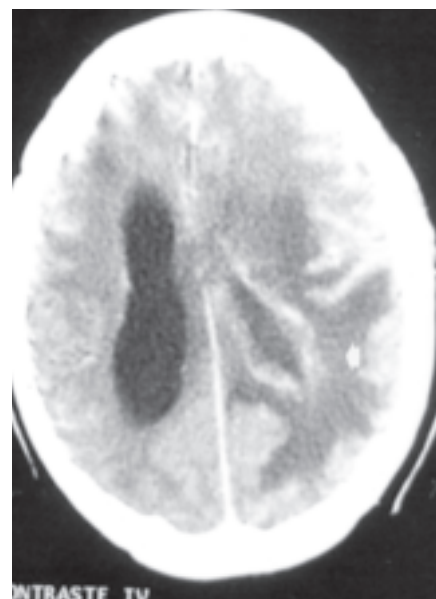


Fig. 5: Aspergilosis cerebral. Se puede observar un extenso infarto cerebral, con efecto masa, que posiblemente afecta a varios territorios vasculares.

rencial se debe hacer con otros procesos que complican a enfermos severamente inmunodeprimidos, como toxoplasmosis, criptococosis y linfoma cerebral primario. El diagnóstico definitivo exige una aspiración o biopsia estereotáctica.

Aspergilosis de otros órganos o tejidos

La aspergilosis invasiva puede asentar en otros lugares, sin que exista un órgano de la economía que quede a resguardo de ella. Entre estas localizaciones cabe mencionar la laringe, el ojo (endoftalmitis), las meninges, el corazón (endocarditis, pericarditis), la aorta, el tracto gastrointestinal, el hígado, el tiroides, el riñón, el hueso, etc. (44). Hacemos constar que existe una forma de aortitis por *Aspergillus*, que representa un porcentaje importante de casos, y que se produce tras una intervención de reemplazamiento valvular o cirugía coronaria, sin que estos pacientes muestren defecto inmunológico alguno, ni hayan sido sometidos a antibioterapia de larga duración, lo que induce a pensar que sea secundaria a una infección sobrevenida durante el acto quirúrgico (45). En la aspergilosis diseminada suele haber fiebre elevada, que habitualmente se atribuye a la enfermedad subyacente, y signos focales del órgano afectado. En ocasiones se presentan infartos hemorrágicos viscerales múltiples (fig 6) que, al igual que los infartos cerebrales, son debidos a hifas intravasculares que se comportan como émbolos sépticos. Estos multifartos viscerales constituyen una complicación de la aspergilosis, que hasta hace pocos años había

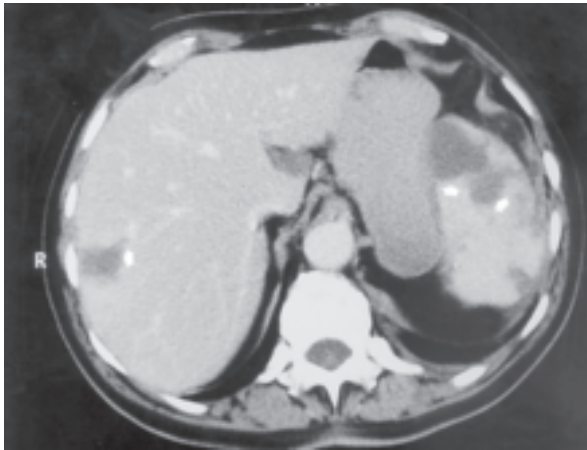


Fig. 6: *Aspergilosis diseminada. En la TAC abdominal se aprecian en hígado y en bazo, imágenes hipodensas, algunas triangulares, que corresponden a infartos isquémicos.*

pasado desapercibida. Es, por tanto, necesario que aprendamos a reconocer estas formas emergentes de aspergilosis, cada día más frecuentes, en la era de la medicina tecnológica.

Referencias bibliográficas

1. Latge J.P. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. Clin Microbiol Rev. 1999; 12: 310-315.
2. Logan P Mark, Primack SL, Miller RR, Müller NL. Invasive aspergillosis of the airways: Radiographic, CT, and pathological findings. Radiology 1994; 193: 383-388.
3. Franquet T, Müller NL, Gimenez A, Guembe P, De la Torre J, Bague S. Spectrum of pulmonary aspergillosis: Histologic, clinical and radiologic findings. Radiographics 2001; 21: 825-837.
4. Fraser RA, Muller NL, Colman N. Fungal infections. En Fungal infections. Philadelphia. Ed Saunders. 1999.
5. Staples CA, Kang EY, Wright JL. Invasive pulmonary aspergillosis in AIDS: radiographic, CT and pathological findings. Radiology 1995; 196: 409-414.
6. Denning DW. Invasive aspergillosis. Clin Infect. Dis. 1998; 26: 781-785.
7. Aquino SL, Lee ST, Warnock ML, Gamsu G. Pulmonary aspergillosis imaging findings with pathologic correlation. AJR 1994; 163: 811-815.
8. Logan PM, Müller NL. CT manifestations of pulmonary aspergillosis: imaging. Crit Rev Diagn Imaging 1996; 37: 1-37.
9. Chen JC, Chang SP, Luh SP, Lee EYC. Surgical treatment for pulmonary aspergilloma: a 28 years experience. Thorax 1997; 52: 810-813.
10. Adil A, el Amraoui F, Kadiri R. Role of computed tomography in pulmonary aspergillosis: 20 cases. Presse Med 2001; 30: 621-625.
11. Mc Adams HP. Rosado-de-Christenson ML, Templeton TA. Thoracic mycosis from opportunistic fungi: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 1995; 15: 71-286.
12. Eaton T, Garret J, Milne D, Frankel A, Wells A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in the asthma clinic. Chest 2000; 118: 66-72.
13. Thompson BH, Stanford W, Galvin FR, Kurihaara Y. Varied radiologic appearances of pulmonary aspergillosis. Radiographics 1995; 15: 1273-1284.
14. Binder RE, Faling LJ, Pugatch RD, Mahasen C, Snider GL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. Medicine 1982; 61: 109-124.
15. Klapholz A, Salomon N, Perlman DC. Aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. Chest 1991; 100: 1614-1618.
16. Sanson HE, Baque-Juston M, Wels A, Ansell DM. Lateral cavity wall thickening as an early radiographic sign of mycetoma formation. Eur Radiol 2000; 10:387-390.
17. Kaufman L., Standard M, Kraft DE. Immunohistologic identification of *Aspergillus* spp and other hyaline fungi by using polyclonal fluorescent antibodies. J Clin Microbiol 1997; 35: 2206-2209.
18. Park CS, Kim J, Mantone KT. Detection of *Aspergillus* ribosomal RNA using biotinylated oligonucleotide probes. Diagn Mol Pathol 1997; 6: 225-260.
19. Verweij PE, Denning DV. Diagnostic and therapeutic strategies for invasive aspergillosis. Respir Crit Care Med 1007; 18: 203-215.
20. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign and the role of CT in early diagnosis. Radiology 1985; 157: 611-614.
21. Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: the contribution of CT to early diagnosis and aggressive management- Chest 1987; 92: 95-99.
22. Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA, Karp H, Zerhuni EA, Siegelman SS. CT on invasive pulmonary aspergillosis. AJR 1988; 150: 1015-1020.
23. Brown MJ, Miller RR, Müller NL. Acute lung disease in the immunocompromised host: CT and pathologic findings. Radiology 1994; 190: 247-254.
24. Hruban RH, Meziane MA, Zerhouni EA, Wheeeeler PS, Dumler JS, Hutchins GM. Radiologic-pathologic correlation of CT halo sign in invasive pulmonary aspergillosis. J Comput Assist Tomogr 1987; 11: 534-536.
25. Curtis AMB, Smith GIW, Ravin CE. Air crescent sign of invasive pulmonary aspergillosis. Radiology 1979; 133: 17-21.
26. Kim MJ, Lee KS, Kim J, Jung KJ, Lee HG, Kim TS. Crescent sign in invasive pulmonary aspergillosis: frequency and related CT and clinical factors. J Comput Assist Tomogr 2001; 25: 305-310.
27. Ko JP, Denis H, Kim MD, Sheoard JO. Pulmonary aspergillosis in immunocompetent patient. J Thoracic Imaging 2002; 17: 70-73.
28. Alba D, Gomez Cerezo J, Cobo J, Ripoll MM, Molina F, Vázquez JJ. Aspergilosis pulmonar invasiva asociada a virus de la influenza. An Med Intern, 1996; 13: 34-36.
29. Hovenden JL, Nicklason F, Barnes RA. Invasive pulmonary aspergillosis in non-immunocompromised patients. BMJ 1991; 302: 583-584.
30. Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, Miller WT, Casileth PA. Pulmonary cavitation and massive hemoptysis in invasive pulmonary aspergillosis. AJR 1988; 150: 1015-1020.
31. Gotway MB, Dawn SK, Caoili EM, Reddy GP, Araoz PA, Webb W R. The radiologic spectrum of pulmonary *Aspergillus* infections. J Comput Assist Tomogr. 2002; 26: 159-173.
32. Kramer MR, Denning DW, Marshall SE. Ulcerative tracheobronchitis following lung transplantation. a new form of invasive aspergillosis. Am Rev Resp Dis 1991; 144: 552-556.
33. Tait RC, O'Driscoll BR, Denning DW. Unilateral wheeze due to pseudomembranous *Aspergillus* tracheobronchitis in the immunocompromised patient. Thorax 1993; 48: 1285-1287.
34. Clark A, Skelton J, Fraser RS. Fungal tracheobronchitis: Report of 9 cases and review of the literature. Medicine 1981; 70: 1-14.
35. Drury AE, Allan RA, Underhill H, Ball S, Joseph AE. Calcification in invasive tracheal aspergillosis demonstrated on ultrasound: a new finding. Br J Radiol 2001; 74: 955-958.
36. Franquet T, Muller NL, Gimenez A, Domingo P, Plaza V, Bordes R. Semiinvasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: radiologic and pathologic findings in nine patients. AJR 2000; 174: 51-56.
37. Kim SY, Lee KS, Ham J. Semiinvasive pulmonary aspergillosis: CT and pathologic findings in six patients. AJR 2000; 174: 795-798.
38. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Neubling G, Huebner K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. J Infect 1996; 33: 23-32.
39. Stiller MJ, Teperman L, Rosenthal SA. Primary cutaneous infection by *Aspergillus ustus* in a 62 year old liver transplant recipient. J Am Acad Dermatol 1994; 31: 344-347.
40. Larkin JA, Grene JN, Sandin RL, Houston SH. Primary cutaneous aspergillosis: case report and review of the literature. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17:365-366.
41. Matsumura S, Sato S, Fujiwara H, Takamatsu H, Kajiura T, Yamashiro K et al. Cerebral aspergillosis as a cerebral vascular accident. No To Shinkei 1988; 40: 225-232.
42. Christophe C, Azzi N, Bouche B, Dan B, Levivier M, Ferster A. Magnetic resonance imaging and angiography in cerebral fungal vasculitis. Neuropediatrics 1999; 30: 218-220.
43. Tunew SS, Ehrhart EJ, Jensen HE, Joreman JH, Richter RA, Messic JB. Necrotizing mycotic vasculitis with cerebral infarction caused by *Aspergillus niger* in a horse with acute typhlocolitis. Vet Pathol 1999; 36: 347-351.
44. E. Vázquez Muñoz, M Morado Arias, JA Sobrino Daza. Infartos viscerales múltiples detectados por TAC en la aspergilosis invasiva. An Med Interna 2002; 19: 530-532.
45. Wandschneider W, Deutsch M. Fatal fungal infection of an ascending aortic graft. Thorax Cardiovasc Surg 1995; 432: 217-219.