
ASPERGILOSIS PULMONAR CRONICA

POR *Aspergillus nomius* EN UNA PACIENTE

CON FEOHIFOMICOSIS DISEMINADA

RESISTENTE A LOS ANTIFÚNGICOS

Ricardo Negroni, ¹ Alicia Arechavala, ¹ María Teresa Mujica, ² Elena Maiolo, ¹ Andrea Rubio, ³ Ricardo Schtirbu, ⁴ Gabriela Santiso, ¹ Fernando Messina ¹ y Mario Bianchi ¹

RESUMEN

El propósito de esta presentación es dar a conocer los hallazgos clínicos, micológicos e histopatológicos de una aspergilosis pulmonar crónica por *Aspergillus nomius*, en una mujer de 52 años de edad que sufre de una feohifomicosis diseminada por *Exophiala spinifera*, con lesiones cutáneas, ganglionares y óseas de 22 años de evolución. La aspergilosis pulmonar se presentó como una neumopatía crónica, de 3 años de duración, que evolucionó hacia la abscedación. Esta infección fúngica se produjo durante el tratamiento con 800 mg/diarios de posaconazol y respondió favorablemente a la administración conjunta de caspofungina por vía intravenosa. Finalmente, la enferma fue intervenida quirúrgicamente y se le extirparon los lóbulos medio e inferior del pulmón derecho. En el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica se comprobó que *Aspergillus nomius* invadía los vasos sanguíneos y que se formaba un granuloma epitelioides con células gigantes en torno a las hifas endovasculares. El agente causal de este caso se aisló de múltiples muestras de expectoración y lavados broncoalveolares, así como de la pieza quirúrgica. Su ubicación taxonómica se hizo en base a estudios de biología molecular. No pudo establecerse una causa clara de inmunodeficiencia en este caso.

PALABRAS CLAVE: *Aspergillus nomius*. Aspergilosis pulmonar. Feohifomicosis. *Exophiala spinifera*. Caspofungina. Posaconazol.

ABSTRACT

Chronic pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus nomius* in a patient with disseminated phaeohyphomycosis resistant to antifungal drugs

The aim of this presentation is to present the clinical, mycological and histopathological findings of a case of chronic pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus nomius*, in a 52 year old woman, who

-
- 1 Unidad Micología del Hospital Francisco J. Muñiz.
 - 2 Centro de Micología del Instituto de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (UBA)
 - 3 Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y Sida, Facultad de Medicina, UBA.
 - 4 División Anatomía Patológica del Hospital Francisco J. Muñiz.

Dirección para correspondencia: ricnegrone@hotmail.com

Recibido para publicación en: 1/12/2012. Aceptado en: 9/12/2012.

suffers from disseminated phaeohyphomycosis with cutaneous, ganglionic and bone lesions due to *Exophiala spinifera* with 22 years of evolution. This pulmonary aspergillosis presented clinically as a chronic pneumonia of the middle lobe of the right lung, which evolved toward excavation and the production of a chronic lung abscess. This mycosis appeared during posaconazole treatment, at a daily dose of 800 mg, and the infection presented a good clinical response to intravenous caspofungin. The patient was submitted to surgical removal of middle and lower lobes of the right lung. Histopathological study of the surgical sample showed *Aspergillus nomius* invasion of blood vessels and the production of an epithelioid granuloma with giant cells around the endovascular hyphae. The etiologic agent of this aspergillosis was also isolated from several sputum and bronchoalveolar lavage samples and its identification as *Aspergillus nomius* was done by molecular biology studies. We were not able to establish a clear cause of immunodeficiency.

KEY WORDS: *Aspergillus nomius*, chronic pulmonary aspergillosis, phaeohyphomycosis, *Exophiala spinifera*, posaconazole, caspofungin.

INTRODUCCIÓN

La aspergilosis ha aumentado su frecuencia en las últimas tres décadas como consecuencia de la prolongación de la vida de los enfermos críticos. Este incremento ha sido más importante en la aspergilosis invasora aguda, en los que padecen enfermedades onco-hematológicas, los receptores de trasplantes de células madres hematológicas, los que presentan enfermedad injerto versus huésped, los receptores de trasplantes de órganos sólidos, en especial de pulmón, en general los pacientes con diversos tipos de compromisos graves de la inmunidad, así también como aquellos enfermos inmunocompetentes, internados en unidades de cuidados intensivos que deben recibir corticosteroides (12).

La aspergilosis pulmonar crónica incluye a dos subgrupos, el aspergiloma simple y la forma cavitaria crónica progresiva. La primera comprende los casos con crecimiento no invasor de una bola fúngica intracavitaria y lesiones pericavitarias que no crecen; en tanto que en la segunda se produce un cuadro neumónico crónico, que se excava y crece lentamente, con un compromiso pleural vecino. La aspergilosis cavitaria crónica afecta a personas de más de 50 años, con enfermedades pulmonares previas y con un grado moderado de compromiso de su inmunidad producido por diabetes, tratamientos con corticosteroides, alcoholismo, etc. (3, 7, 10, 13, 16, 25).

El género *Aspergillus* incluye más de 250 especies y de las cuales el 10 % son causantes de micosis oportunistas en el hombre; se encuentra taxonómicamente dividido en subgéneros y en varias secciones (11). Las especies de mayor interés clínico son *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* y *A. ustus*, y se encuentran distribuidas en diferentes secciones de los subgéneros de *Aspergillus*. La reciente incorporación de las técnicas moleculares ha permitido una nueva ubicación taxonómica de los integrantes de este género (9). A menudo, el nombre de *A. flavus* se usa para describir a las diferentes especies de la sección *Flavi* con cabezas conidiales de colores que varían de amarillo-verdoso a pardo.

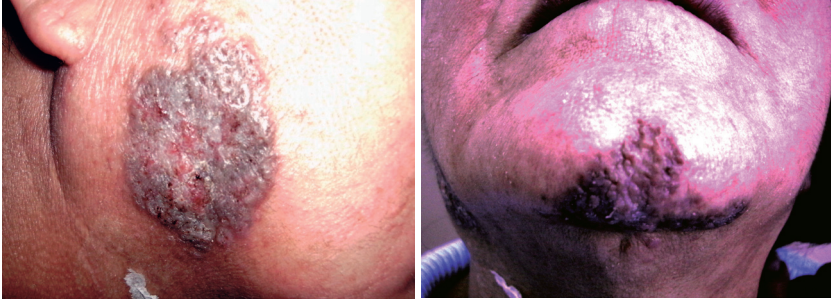
Las feohifomicosis por *Exophiala spinifera* son infecciones fúngicas infrecuentes, que en su forma diseminada presentan un pronóstico ominoso, la mayoría de los casos registrados han tenido una evolución crónica y fatal, pese a haber recibido diversos tratamientos antifúngicos (17).

El propósito de esta presentación es dar a conocer los datos clínicos y los estudios micológicos, histopatológicos y moleculares de una paciente que en el curso de una feohifomicosis crónica diseminada por *E. spinifera* (18, 19), presentó una aspergilosis pulmonar crónica cavitaria por *Aspergillus nomius*, especie perteneciente a la sección *Flavi*.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 52 años de edad, nació en la provincia de Santiago del Estero, a los 18 años se mudó a la Provincia de Buenos Aires. Como antecedentes de patologías previas presenta agenesia de riñón izquierdo, ha sufrido crisis de asma bronquial y en 1990 se le diagnosticó una feohifomicosis diseminada por *Exophiala spinifera*, esta micosis aun continúa activa. Las lesiones iniciales fueron una placa cutánea en la frente, tubérculos en los muslos y el abdomen, adenomegalias en la cadena cervical derecha y en las ingles; tratada inicialmente con itraconazol y 5-fluorocitosina (5-FC) durante nueve meses, con buena respuesta clínica. Presentó una recidiva con lesiones cutáneas vegetantes en ambos brazos y recibió el mismo tratamiento. Posteriormente, y ante la persistencia de las lesiones, recibió anfotericina B-desoxicolato (AMB) por vía venosa (IV), anfotericina liposomal, itraconazol en dosis de 600 mg asociado a 5-FC, griseofulvina y terbinafina sola y asociada a itraconazol por tiempo prolongado, sin obtener la remisión total de las lesiones. En 1999 los antifúngicos fueron suspendidos porque la enferma estaba embarazada. Estas circunstancias agravaron la feohifomicosis, con la aparición de extensas lesiones cutáneas, así como adenopatías supuradas en todos los territorios periféricos, una osteoartritis supurada de la rodilla derecha y un foco de endoftalmitis en la retina del ojo derecho. Durante el embarazo la paciente recibió AMB en forma discontinua hasta el sexto mes de gestación, cuando el tratamiento fue suspendido por anemia. Se realizó una cesárea al 8º mes de embarazo, nació una niña sana y se inició un tratamiento por vía oral con posaconazol 800 mg/día. Las lesiones llegaron a desaparecer totalmente. Al año se suspendió el tratamiento, pero a los 3 meses se observó una recaída. Se reinició el posaconazol hasta la actualidad que produjo mejoría de las lesiones pero sin remisión total. Presenta aún lesiones activas en región pre-auricular derecha, en la zona frontal y en el mentón (Figuras 1 y 2), así como una adenopatía pre-auricular derecha y una osteoartritis de la rodilla derecha.

Durante toda su evolución presentó múltiples episodios de bronquitis alérgica, que requirieron ocasionalmente la indicación de corticosteroides y agonistas beta 2.



Figuras 1 y 2. Lesiones cutáneas verrugosas de feohifomicosis.

En el año 2007 fue internada en el Hospital F. J. Muñiz por presentar fiebre, tos con expectoración purulenta, sin insuficiencia respiratoria y radiológicamente se comprobó una neumonía de campos medio e inferior derechos, que evolucionó hacia la cavitación en una semana, con nivel hidro-aéreo (Figura 3). La paciente fue sometida a dos broncoscopías con lavado broncoalveolar (LBA) y se efectuó una biopsia transbronquial. Los controles de laboratorio, en el momento de la admisión, revelaron los siguientes datos de interés: eritrosedimentación 60 mm en la 1^a. hora, hematocrito de 35 %, hemoglobina 12g/dL, leucocitos 14.000/uL, neutrófilos 70%, eosinófilos 7%, basófilos 0%, linfocitos 16%, monocitos 6%. Se la trató con ceftriaxona IV 2 g cada 12 hs y continuó con posaconazol.

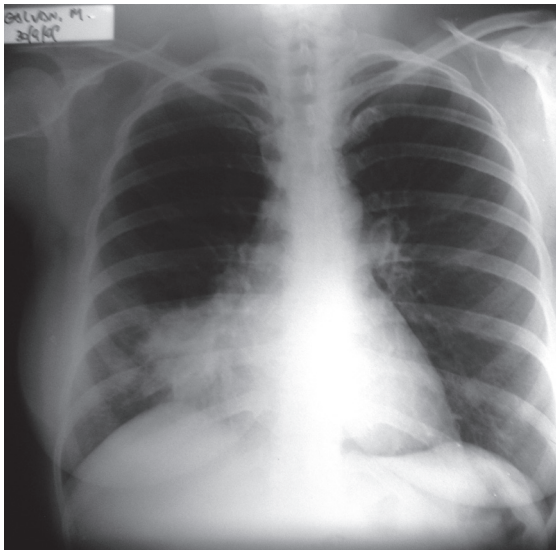
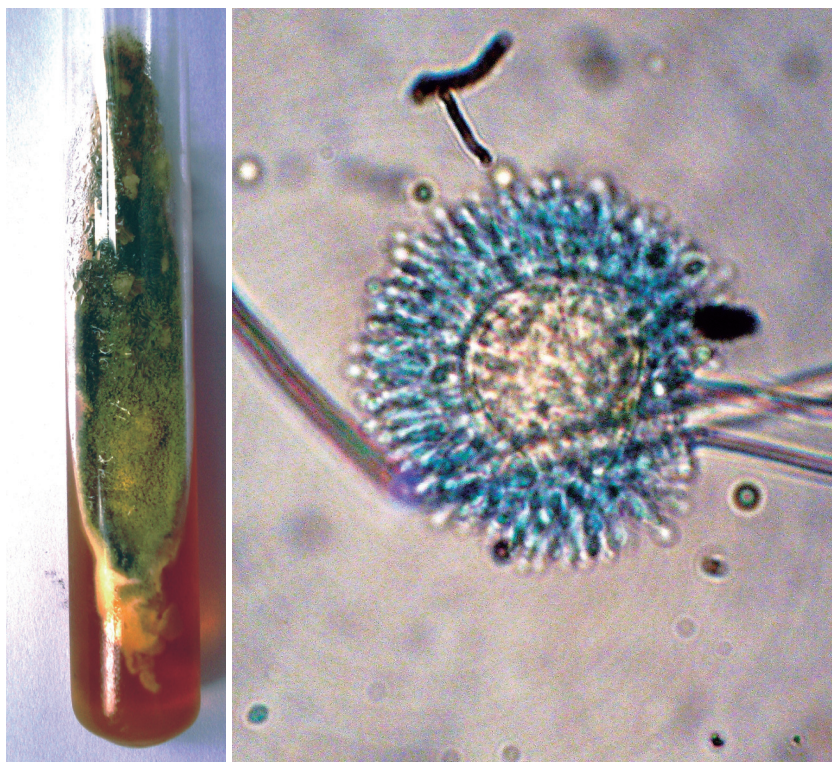


Figura 3. Radiografía de tórax de frente mostrando un infiltrado pulmonar denso en campos medio e inferior derechos.

La evolución clínico-radiológica fue muy buena, y la paciente continuó afebril y compensada. En la tomografía computadorizada de alta resolución (TAC) de tórax se observó un infiltrado en lóbulo medio del pulmón derecho, con un absceso único de 3 cm de diámetro.

Los estudios microbiológicos para bacterias comunes y bacilos ácido-alcohol resistentes fueron negativos y en tres exámenes micológicos de LBA y de esputo; se comprobó la presencia de hifas hialinas en el examen microscópico directo al estado fresco y se obtuvo el desarrollo de *Aspergillus* sección *Flavi* (Figuras 4 y 5).



Figuras 4 y 5. Colonias de *Aspergillus nomius* en medio de agar-glucosado de Sabouraud y aspecto microscópico de dicha colonia, donde se observa el esporóforo típico con sus esterigmas.

Dada la buena evolución de la paciente se interpretó este hallazgo como una colonización del absceso, porque los cultivos de la biopsia transbronquial no presentaron desarrollo de hongos. La paciente fue dada de alta y recibió tratamiento de consolidación con levofloxacina por vía oral y posaconazol 800 mg por día.

Durante el control evolutivo se realizó un recuento de subpoblaciones linfocitarias que mostró 660 células CD4 positivas/uL (32%) y un proteinograma electroforético con 6,9 g/dL de proteínas totales y una ligera hipergammaglobulinemia policlonal, con 1,50 g/dL de gammaglobulinas. Los hemogramas de control presentaron eosinofilia (7-14 %).

Antes de un año del último episodio fue nuevamente internada por una neumopatía abscedada en lóbulo medio de pulmón derecho, con rescate de *Aspergillus* sección *Flavi* en muestras de esputo y de LBA, La pruebas de inmunodifusión (ID) y contrainmunolectroforesis (CIE) con antígenos metabólicos de *Aspergillus flavus*, fueron positivas, la ID título 1:2; CIE presentó 1 banda catódica y 1 banda anódica (16).

El tratamiento indicado fue corticosteroides, broncoaspiración y caspofungina 50 mg/día por vía venosa. La evolución fue buena desde el punto de vista pulmonar, pero con empeoramiento de las lesiones cutáneas, atribuida a la utilización de corticosteroides. Durante la internación presentó una vómita purulenta, que tuvo efecto de drenaje, completó el tratamiento con posaconazol y caspofungina y pudo ser dada de alta en buen estado general.

La TAC de tórax de control demostró la presencia en el parénquima pulmonar de una masa de densidad heterogénea, que comprometía el segmento lateral y medio del lóbulo medio, de 40 x 70 mm en contacto con la silueta cardíaca y, adyacente a la misma, la presencia de tractos fibrosos, densos, pleuroparenquimatosos y bronquiectasias (Figura 6).

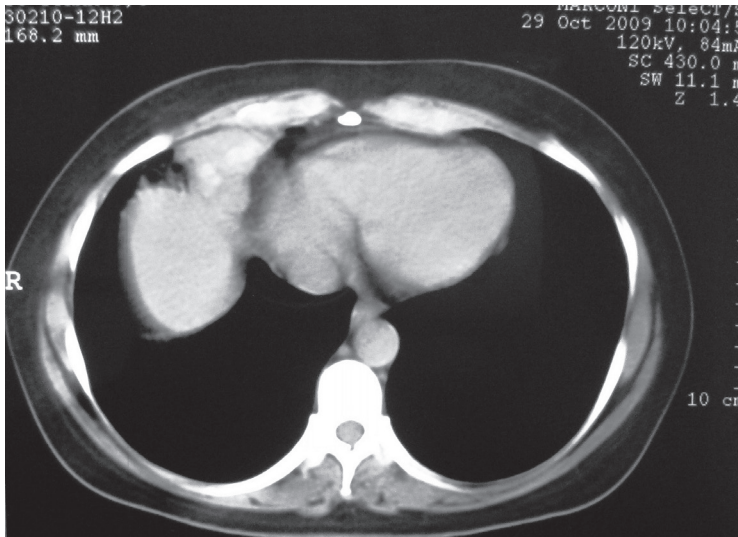
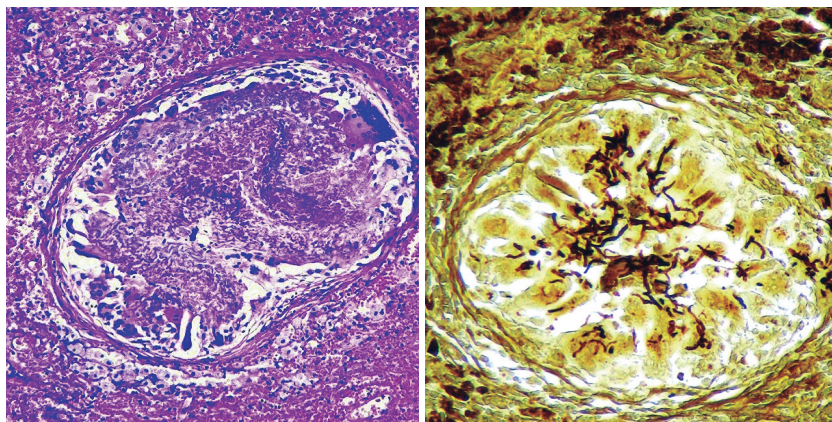


Figura 6. Tomografía computarizada de tórax que exhibe la lesiónseudotumoral del pulmón derecho.

El proteinograma electroforético reveló una hipergammaglobulinemia policlonal, con IgG de 1823mg/dL (VN; 600-1550).

Ante la persistencia de las lesiones pulmonares pseudotumorales y abscedadas, con buen examen funcional respiratorio (CVF: 103%; FEV1/CVF: 97%; VEF1: 99%), se indicó una bilobectomía de los lóbulos medio e inferior del pulmón derecho. La cirugía fue laboriosa por la presencia de importante fibrosis y el sangrado profuso, que requirió transfusiones intraoperatorias. La evolución pos-operatoria fue buena, con una re-expansión pulmonar óptima.

El informe de anatomía patológica confirmó la presencia de un área de consolidación de aspecto nodular, irregular, intraparenquimatosa, de color pardo claro, con una cavidad central, de 3,6 x 1,8 cm, acompañada por otras lesiones similares más pequeñas y también excavadas. El examen microscópico mostró un parénquima pulmonar con histoarquitectura general preservada, acentuada infiltración de células mononucleares y agrandamiento intersticial, con metaplasia cúbica del epitelio alveolar. Se observaron vasos arteriales, que presentaban en sus luces numerosas hifas delgadas, hialinas, septadas, con ramificaciones dicotómicas, con los caracteres estructurales compatibles con hongos del género *Aspergillus*, rodeadas por granulomas mal definidos, algunos con centro necrótico, circundados por células epitelioides y gigantes tipo Langhans y que no invadían el parénquima pulmonar (Figuras 7 y 8).



Figuras 7 y 8. Examen histopatológico de la pieza quirúrgica del pulmón derecho, con hematoxilina-eosina y metenamina de plata de Grocott, mostrando hifas endovasculares, rodeadas de una reacción inflamatoria granulomatosa, con células gigantes, en el interior de una arteriola, 200X.

Actualmente la paciente está en buen estado general, con persistencia de lesiones activas de la feohifomicosis.

Estudio de los aislamientos de *Aspergillus*

Los múltiples aislamientos de muestras de secreciones respiratorias de esta paciente, así como de la pieza quirúrgica fueron identificados como *Aspergillus* sección *Flavi* por las características macroscópicas y microscópicas (11, 23).

Estudios moleculares

Aspergillus perteneciente a la sección *Flavi* se incubó durante 96 h en caldo YPD (extracto de levadura 1%, 2% peptona y 2 % glucosa) a 28 °C. La masa micelial se separó por centrifugación y se lavó con sorbitol 1M. Para la extracción y purificación del ADN genómico se usó el equipo QIAmp DNA Mini Kit (Qiagen AG, Basel, Switzerland). La calidad y cantidad de ADN se estimó mediante lectura espectrofotométrica (SmartSpec™ 3000 Spectrophotometer. BIO-RAD) a 260 y 280 nm.

La reacción de PCR se realizó según el siguiente protocolo: tampón PCR 1x 5 µl, 200 mM de cada dextrirribonucleósido trifosfato (dATP, dGTP, dCTP, dTTP), 3 mM de MgCl₂, 0,2 µM de cada iniciador (βtub1: 5'-AATTGGTGCCGCTTTCTGG-3' y βtub 2: 5'-AGTTGTCGGGACGGAATAG-3'), 10 µl de molde, 1,25 U/µl Taq DNA polimerasa (Invitrogen, Argentina) y suficiente agua destilada para que el volumen de reacción sea de 50 µL. La amplificación del gen de β-tubulina se realizó en un termociclador (MiniCycler TM MJ Research Inc, NY, EEUU) con los siguientes ciclos: 3 min a 94 °C, seguido de 30 ciclos de 15 seg a 94 °C, 30 seg a 55 °C y 30 seg a 68 °C, seguido de una extensión final de 3 min a 68 °C.

Detección del producto de PCR. Los fragmentos amplificados se separaron por electroforesis en gel de agarosa al 1.5% en tampón TBE (0.09 M Tris, 0.09 M ácido bórico y 2 mM de EDTA, pH 8.3) durante 90 minutos a 90 voltios y se visualizaron con bromuro de etidio.

El producto de amplificación obtenido se purificó con el equipo QIAquick PCR (Qiagen AG, Basel, Switzerland) y se secuenció en ambas direcciones usando un ABI Prism 3100/ 3100-Avant Genetic Analyser (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). La secuencia resultante se comparó con las disponibles en la base de datos del GenBank con el programa BLASTn. Además, se estableció la relación filogenética de la secuencia parcial del gen β-tubulina del *Aspergillus* aislado de las secreciones respiratorias y de especies relacionadas depositadas en el GenBank. Para ello, las secuencias se alinearon con el programa CLUSTAL W y con el método de Neighbor-joining del programa MEGA se realizó el análisis correspondiente.

La secuencia de nucleótidos para el gen β-tubulina del aislamiento procedente de las secreciones respiratorias del paciente en estudio (461 pb) presentó un 99% de identidad con *Aspergillus nomius* números de accesos AY017572.1, AY017563.1, AY017551.1, AY017580.1 entre otros. El aislamiento de nuestro estudio se encuentra incluido dentro del linaje de *A. nomius* en el árbol filogenético de las especies de la sección *Flavi* y *Petromyces* (21) (Gráfico 1).

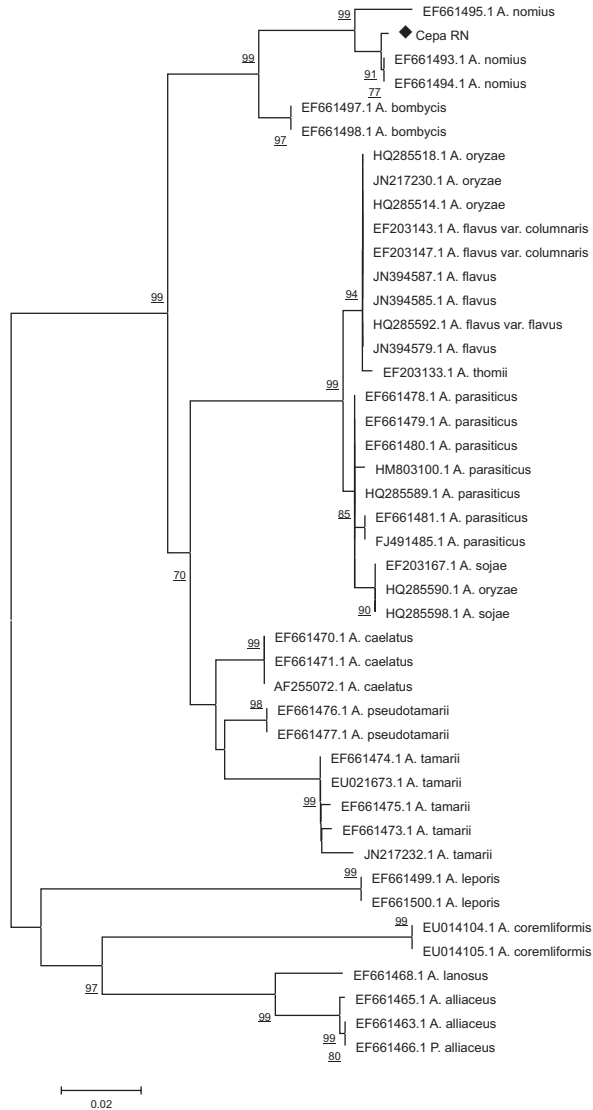


Gráfico 1. Árbol filogenético *Aspergillus* sección *Flavi* y *Petromyces* especies inferido a partir del análisis Neighbour-Joining (NJ) de la secuencia parcial del gen de β -tubulina. La marca "♦" señala la secuencia de nucleótido que deriva del presente estudio. Los números en los nodos representan el valor de *bootstrapp* y solo se indican los valores por encima del 70%. Estos valores se generaron a partir de 1000 replicas y la longitud de la barra horizontal representa la distancia genética.

Estudios de sensibilidad a antifúngicos de los hongos aislados

La sensibilidad *in vitro* de *Aspergillus nomius* y *Exophiala spinifera* frente a antifúngicos fue estudiada mediante la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) por el método de microdilución de referencia para hongos miceliales (Documento M38-A2 del CLSI) (6). Fueron utilizados los siguientes antifúngicos: itraconazol (Janssen, Argentina), voriconazol (Pfizer, UK), posaconazol y caspofungina (Merck, Argentina), terbinafina (Novartis, Argentina) y anfotericina B (Sigma, EE. UU.). Para la caspofungina se determinó la concentración efectiva mínima (CEM) que es la menor concentración de antifúngico donde se observan alteraciones morfológicas.

Los resultados de estas pruebas se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Pruebas de sensibilidad frente a antifúngicos "in vitro" de las cepas de *Aspergillus nomius* y *Exophiala spinifera*.

Antifúngico	<i>Aspergillus nomius</i> CIM (ug/mL)	<i>Exophiala spinifera</i> CIM (ug/mL)
Anfotericina B	2	0,25
Itraconazol	0,25	0,25
Voriconazol	0,50	0,03
Posaconazol	0,25	0,03
Terbinafina	0,03	0,03
Caspofungina	0,064	0,125

DISCUSIÓN

La aspergilosis pulmonar crónica afecta a personas de ambos sexos, mayores de 50 años de edad, con antecedentes de enfermedades broncopulmonares previas y alteraciones de la inmunidad, tanto innata como adaptativa mediada por células de moderada gravedad. Los pacientes HIV-positivos, con bajos recuentos de células CD₄ + también tienen un elevado riesgo de padecer esta afección, debido a las alteraciones pulmonares producidas por infecciones bacterianas, tuberculosis, neumocistosis y otras micosis (3, 7, 8, 10, 13, 16).

La forma más común de presentación de la aspergilosis pulmonar crónica son las cavidades biapicales.

La paciente que presentamos tuvo como antecedentes de interés las crisis asmáticas, tratadas con corticosteroides, que en los últimos años no habían sido frecuentes ni graves. En 1999 durante el episodio grave de feohifomicosis presentó un infiltrado pulmonar en el campo medio del pulmón derecho. Esta alteración radiológica fue de corta duración y no se reconoció la causa. La dificultad en controlar las dos micosis que sufría, así como la eosinofilia, la buena producción de anticuerpos IgG para ambas infecciones fúngicas y la hipergammaglobulinemia policlonal, hacen sospechar que la paciente presenta una respuesta inmune con

predominio de citoquinas de tipo Th2. En la última década se ha destacado la importancia de los factores genéticos que regulan la inmunidad, como causa favorecedora de este tipo de aspergilosis (7, 10, 24). Se ha detectado un déficit en la lectina ligada a manosa, anomalías en las citoquinas y un polimorfismo genético de la zona colágena de la proteína surfactante A₂ (24).

La enferma presentó todas las manifestaciones clínicas y radiológicas que caracterizan a la aspergilosis pulmonar crónica. Sin embargo, la localización del proceso fue rara, ya que en este caso fue unilateral y ubicado en los lóbulos medio e inferior derechos. También es poco común que se haya mantenido, después de varios años de evolución, como un proceso supurativo rodeado de una inflamación granulomatosa crónica, cuando lo más frecuente es la presencia de necrosis caseosa, con granulomas epitelioides peribronquiales y pericavitarios (3, 7, 8, 10, 13, 16). Otro rasgo infrecuente del estudio histopatológico fue la invasión fúngica de los vasos sanguíneos. Las formas crónicas de aspergilosis pulmonar no suelen invadir los vasos sanguíneos ni dar metástasis extrapulmonares de la infección (7, 10, 24). En esta enferma se comprobó la presencia de hifas intravasculares rodeadas de un típico proceso inflamatorio crónico.

La resección quirúrgica de la zona afectada es el tratamiento de elección en la aspergilosis pulmonar crónica. Sin embargo, no siempre es posible debido a insuficiencia respiratoria o la gran extensión de las lesiones. Las intervenciones quirúrgicas en esta enfermedad presentan una tasa de mortalidad relativamente alta (8,2 %), debido a las hemorragias y a las dificultades técnicas producidas por la fibrosis pulmonar (7, 10).

Pese a los riesgos de la operación, nos decidimos por la resección de los lóbulos pulmonares afectados por la recurrencia de la enfermedad, la presencia de un nódulo pulmonar denso, cuya causa no estaba esclarecida y que persistía a pesar de recibir posaconazol, droga con actividad frente a especies de *Aspergillus* (22).

Para la identificación de los aislamientos de *Aspergillus* se usaron una combinación de características fenotípicas y técnicas moleculares. Así, *A. flavus* fue identificado como agente de la aspergilosis pulmonar crónica por las características macroscópicas y microscópicas (9, 11, 23). A menudo, el nombre de *A. flavus* se usa para describir a las diferentes especies de la sección *Flavi* con cabezas conidiales en tintes de amarillo-verdoso a pardo. El estudio filogenético y la comparación de secuencias del gen que codifica para la β -tubulina nos permitió incluirlo dentro de la sección *Flavi*, como *Aspergillus nomius* (2, 9, 15).

Recientemente, la aplicación de los métodos moleculares en el género *Aspergillus* contribuyó de manera significativa a la diversificación de las especies, tales como *A. tamaritii*, *A. nomius*, *A. pseudonomius* y especies de *Emericella* como agente de infecciones. (1, 9, 15, 21). *A. nomius* fue descrito e identificado como agente de casos clínicos de neumonías, queratitis y onicomicosis (5, 14, 26). Consideramos de importancia la diferenciación entre especies relacionadas al permitir la identificación taxonómica de los hongos y en particular en los *Aspergillus*

de la sección *Flavi*. Esto contribuirá de una manera más certera al tratamiento, al conocimiento de la patogenia, a los estudios epidemiológicos, así como a determinar posibles fuentes de transmisión de las infecciones nosocomiales.

Los estudios de sensibilidad *in vitro* han demostrado, una vez más, lo difícil que es la interpretación de sus resultados en las micosis. A pesar que no existen puntos de corte para determinar si las cepas de los hongos estudiados son sensibles a los antifúngicos empleados, tanto *E. spinifera* como *A. nomius* presentaron CIM bastante bajas frente a las drogas examinadas, sin embargo, la feohifomicosis de la paciente no respondió plenamente a ningún tratamiento.

REFERENCIAS

1. Balajee SA, Houbroken J, Verweij PE, Hong SB, Yaghuchi T, Varga J, Samson RA. *Aspergillus* species identification in the clinical setting. *Stud. Mycol* 59: 39-46, 2007.
2. Balajee SA, Borman AM, Brandt ME, Cano J, Cuenca-Estrella M, Dannaoui E, Guarro J, Haase G, Kibbler CC, Meyer W, O'Donnell K, Petti CA, Rodriguez-Tudela JL, Sutton D, Velegriaki A, Wickes BL. Sequence-based identification of *Aspergillus*, *Fusarium*, and *Mucorales* species in the clinical mycology laboratory: where are we and where should we go from here? *J Clin Microbiol* 47: 877-884, 2009.
3. Binder RE, Faling J, Bugatch R, Mahassen Ch, Snider G: Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. A discrete clinical entity. *Medicine*. 161: 109-124, 1982.
4. Borges Sá M, FiedlerlinfAL. Presentaciones de la aspergilosis nosocomial. *Rev Iberamer Micol* 17: S85-S89, 2000.
5. Caira M, Posteraro B, Sanguinetti M, de Carolis E, Leone G, Pagano L. First case of breakthrough pneumonia due to *Aspergillus nomius* in a patient with acute myeloid leukemia. *Med Mycol* doi: 10.3109/13693786.2012.660507.
6. Clinical Laboratory and Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi; Approved Standard 2 nd. Edition. CLSI document M38-A2 (2009) (ISBN 1-56238-702-2).
7. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian S, Sambatokou H. Chronic cavitary fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis* 37 (Suppl. 3): S 265-280, 2003.
8. Ferré A, Domingo P, Alonso C, Franquet T, Gurgui M, Verger G. Aspergilosis pulmonar invasiva: estudio de 33 casos. *Med Clin (Barcelona)* 110: 421-425, 1998.
9. Guarro J. Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 30: 33-39, 2012.
10. Guazzetti LS, Xavier MO, Oliveira LM, Severo LC. Chronic cavitary pulmonary aspergillosis and fungal balls. In: Pasqualotto AC (ed). *Aspergillosis. From Diagnosis to Prevention*. Springer. Science + Business Media. 2010. p. 585-620.
11. Klich MA. Identification of clinically relevant aspergilli. *Med Mycol*. 44(Suppl.): 127-131, 2006.
12. Latge L: *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 12: 310-350, 1999.
13. Llebot JJ, Espauella J, Giberman J, Armengol J, Estrada G. Aspergilosis pulmonar crónica necrotizante. *Med Clin (Barcelona)* 87: 243-245, 1986.
14. Manikandan P, Varga J, Kocsusbé S, Samson RA, Anita R, Revathi R, et al. Mycotic keratitis due to *Aspergillus nomius*. *J Clin Microbiol* 47: 3382-3385, 2009.
15. Montenegro G, Sanchez Puch S, Jewtuchowicz VM, Pinoni MV, Relloso S, Temporitti E, Iovannitti CA, Mujica MT. Phenotypic and genotypic characterization of simultaneous infection by *Aspergillus lentulus* and *Aspergillus fumigatus* in a patient with invasive aspergillosis. *J Med Microbiol* 58: 391-395, 2009.

16. Negroni R, Bonvehí PE, Arechavala A. Aspergilosis semi-invasiva, su tratamiento con itraconazol por vía oral. *Rev Argent Micol* 13: 33-38, 1990.
17. Negroni R, Robles AM, Arechavala A. Feohifomicosis por *Exophiala spinifera*. *Rev Argent Micol* 12: 2-10, 1995.
18. Negroni R, Helou SH, Petri N, Robles AM, Arechavala A, Bianchi M. Case Study: Posaconazole treatment of disseminated phaeohyphomycosis due to *Exophiala spinifera*. *Clin Infect Dis* 38: e15-e20, 2004.
19. Negroni R, López Daneri G, Robles AM, Arechavala A, Bianchi MH, Santiso G. Problemas Clínicos en Micología Médica: problema N° 21. *Rev Iberoamer Micol* 23: 119-121, 2006.
20. Negroni R, Iovannitti de Flores CA, Robles AM. Estudio sobre el valor diagnóstico de la inmunofluorescencia indirecta en la aspergilosis pulmonar. *Sabouraudia*. 15: 195-200 1977.
21. Peterson SW. Phylogenetic analysis of *Aspergillus* species using DNA sequences from four loci. *Mycologia* 100: 205-226, 2008.
22. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L et al. *In vitro* survey of triazole cross-resistance among more than 700 clinical isolates of *Aspergillus* species. *J Clin Microbiol* 46: 2568-2572, 2008.
23. Rapper KB, Fennell DI. *The genus Aspergillus*. Baltimore, Williams & Wilkins Co. 1965.
24. Sambatakur H. Pathogenesis of chronic cavitary pulmonary aspergillosis: the important of host immune system. In: Pasqualotto AC (ed). *Aspergillosis: From Diagnosis to Prevention*. Springer Science + Business Media. 2010. p. 621-642.
25. Stevens DA, Kan VL, Judson MA et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 30: 696-709, 2000.
26. Zotti M, Machetti M, Persi A, Barabino G, Parodi A. Onychomycosis: First Case Due to *Aspergillus nomius*. *Acta Derm Venereol* doi: 10.2340/00015555-1118.

Em toda a cidade,
conte com a
nossa qualidade.



O Padrão Laboratório Clínico agora tem 3 certificações de qualidade: PALC, ONA e ISO 9001. Estes selos são reconhecimentos da qualidade no atendimento e precisão técnica dos exames. Com 24 unidades em Goiânia, Aparecida, Trindade, Senador Canedo, Piracanjuba, Ceres, Goianésia, Pires do Rio, Inhumas e Bela Vista, você conta ainda com os serviços especiais para o seu conforto e praticidade. Em casa, na internet ou em qualquer uma das unidades Padrão, conte com o nosso Padrão de Qualidade.

Sempre uma unidade
perto de você.

24 unidades
no estado de Goiás

Gestão da
Qualidade



PADRÃO[®]
LABORATÓRIO CLÍNICO

MEDICINA LABORATORIAL

O Padrão que você merece.

Padrão Sul
Fone: 62 3221-9005

Padrão Bueno T-7
Fone: 62 3521-9109

Padrão Bueno T-I
Fone: 62 3521-9108

Padrão Bueno T-4
Fone: 62 3521-9140

Padrão Marista
Fone: 62 3521-9100

Padrão Centro
Fone: 62 3521-9028

Padrão Buriti
Fone: 62 3521-9111

Padrão Cidade Jardim
Fone: 62 3558-5600

Padrão Novo Horizonte
Fone: 62 3521-9130

Padrão Garavelo
Fone: 62 3523-9800

Padrão Jardim América
Fone: 62 3521-6600

Padrão Trindade
Fone: 62 3506-7800

Padrão Senador Canedo
Fone: 62 3532-2600

Padrão Setor Coimbra
Fone: 62 3521-9200

Padrão Piracanjuba
Fone: 64 3405-6485

Padrão Araguaia Shopping
Fone: 62 3521-9030

Padrão Ceres
Fone: 62 3307-1856

Padrão Pires do Rio
Fone: 64 3461-5848

Padrão Inhumas
Fone: 62 3514-8450

Padrão Bela Vista
Fone: 62 3551-7300

Padrão Goianésia
Fone: 62 3353-1026

Padrão 3ª Idade
Fone: 62 3521-9021

Padrão Júnior
Fone: 62 3521-9020

Padrão Diagnósticos
Fone: 62 3521-9192

62 3221-9000

www.padrao.com.br