



Aspergilosis pulmonar invasora en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Ernesto Arteaga Hernández y Elida Grande Argudo

Departamento de Anatomía Patológica, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", Ciudad Habana, Cuba

La aspergilosis es una infección micótica raramente observada en Cuba durante los primeros años de la epidemia de sida. Sin embargo, el incremento de casos con diagnóstico de aspergilosis en la autopsia, nos llevó a realizar un estudio de las características epidemiológicas, clínicas, radiológicas y anatomopatológicas entre los pacientes cubanos con sida. Se revisaron un total de 307 autopsias, encontrando siete casos con diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasora (2,2%). La enfermedad ocurrió predominantemente en hombres de la raza blanca. La neutropenia y el uso de drogas fueron los factores de riesgo observados con mayor frecuencia. Las manifestaciones clínicas fueron inespecíficas y comunes a otros procesos oportunistas del aparato respiratorio. El cuadro radiológico más común consistió en infiltrados nodulares bilaterales y lesiones cavitarias en lobulos superiores en dos casos. El diagnóstico anatomopatológico fue basado en las características morfológicas del agente y el cuadro angioinvasivo de las lesiones pulmonares. Nosotros sugerimos incluir la aspergilosis en el diagnóstico diferencial de los procesos oportunistas del aparato respiratorio de los pacientes con sida en estadio avanzado.

Aspergilosis, Sida, Autopsia, Cuba

Invasive pulmonary aspergillosis in AIDS

Summary

Aspergillosis is a fungal infection rarely observed in Cuba during the first years of the AIDS epidemic. However, the increase in aspergillosis cases diagnosed by autopsy in recent years, led us to study the epidemiological, clinical, radiological and anatomopathological characteristics of this disease among the Cuban AIDS patients. A total of 307 autopsies were reviewed, seven of them had invasive pulmonary aspergillosis (2.2%). The disease was predominant in men and in the white race. Neutropenia and drugs use were the risk factor more frequently observed. Clinical manifestations were those unspecific and common to other opportunistic infection of the respiratory system. The more common radiological picture were bilateral nodular infiltrates and cavitary lesions in the upper lobes (two cases). The anatomopathological diagnosis was based on the morphological characteristics of the agent and in the angioinvasive features of the pulmonary lesions. We suggest that aspergillosis should be considered in the differential diagnosis of opportunistic respiratory events of AIDS patients in advanced stages.

Key words

Aspergillosis, AIDS, Autopsy, Cuba

La aspergilosis constituye un grupo de enfermedades micóticas causadas por diferentes especies del género *Aspergillus*. De las casi seiscientas especies conocidas sólo una decena afectan al ser humano. De estas, la más importante es *Aspergillus fumigatus* seguida por *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger*. [1].

Las infecciones por *Aspergillus* spp. pueden causar un amplio espectro de enfermedades que va desde una colonización saprofita y reacciones de hipersensibilidad, hasta una neumonía necrotizante con angioinvasión [1,2]. El tipo de enfermedad invasora está determinado fundamentalmente por el estado inmune del huésped y la presencia de anomalías estructurales preestablecidas en el pulmón [2].

La enfermedad invasora relacionada con la inmunosupresión, en la actualidad es una de las infecciones

Dirección para correspondencia:

Dr. Ernesto Arteaga Hernández
Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri",
Autopista Novia del Mediodía Km 6,5,
P.O. Box 601, Marianao 13,
Ciudad Habana, Cuba.
Fax: +53 7 220633; +53 7 246051
E-mail: pele@ipk.sld.cu

Aceptado para publicación el 1 de octubre de 1999

más importantes por su frecuencia y gravedad [3]. Diversos estados de inmunosupresión como: enfermedades malignas, trasplantes de médula ósea, terapia con corticoides o citostáticos y fibrosis quística han sido señaladas como factores de riesgo bien constituidos [3]. Sin embargo, resulta interesante que entre los pacientes con sida, que presentan en alta frecuencia infecciones pulmonares oportunistas, la aspergilosis invasora haya sido descrita con baja incidencia [3,4], a esto se debió su exclusión de los criterios de la clasificación de sida del CDC de Atlanta, donde aparecía incluida en el año 1983 [5].

A partir de 1991, se ha descrito un incremento del número de casos con aspergilosis pulmonar en pacientes con sida, lo que sugiere una emergencia reciente de esta infección micótica [6], que es observada en los estadios avanzados de la enfermedad, asociada fundamentalmente a neutropenia o terapia con corticoides.

En este trabajo nos proponemos describir la incidencia de aspergilosis invasora en las autopsias realizadas a pacientes cubanos fallecidos con sida, así como las características epidemiológicas, clínicas, radiológicas e histopatológicas de esta afección en un periodo de doce años, destacando la frecuencia creciente de este fenómeno en nuestro medio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron retrospectivamente 307 protocolos de autopsias clínicas completas, realizadas consecutivamente a pacientes con infección por VIH/sida, confirmada serológicamente, en un periodo de 12 años, que incluyó desde enero de 1986 hasta diciembre de 1997. Las autopsias fueron realizadas en los servicios de Anatomía Patológica de los hospitales docentes "Luis Díaz Soto", "Miguel Enríquez" y el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" ubicados en Ciudad de la Habana. Se seleccionaron los casos con diagnóstico anatomopatológico de aspergilosis invasora, que estuvo basado en las evidencias morfológicas e histopatológicas de esta infección en los tejidos. Los especímenes fueron procesados mediante técnicas convencionales de inclusión en parafina y tinción con hematoxilina-eosina (H&E). En los casos seleccionados se aplicaron coloraciones específicas para hongos tales como: Plata Metenamina de Grocott (PMG) y Acido Periódico de Schiff (PAS) [7].

Se revisaron los expedientes clínicos con el propósito de extraer datos de interés como posibles factores de riesgo: edad, sexo, raza, conducta sexual, uso de drogas endovenosas, administración de esteroides, neutropenia (conteo absoluto de neutrófilos menor de 1000), síntomas clínicos y manifestaciones radiológicas, relacionadas con la afección respiratoria, estado inmunológico del paciente, así como, otros procesos patológicos concomitantes

RESULTADOS

De las 307 autopsias realizadas, se encontraron siete casos con diagnóstico anatomopatológico *post mortem* de aspergilosis pulmonar invasora (API) que representan un 2,2%. Hasta 1995 en 206 autopsias se presentaron tres casos, los restantes cuatro ocurrieron en las 101 autopsias de los dos últimos años [8]. En ninguno de los casos esta entidad fue sospechada clínicamente.

En la Tabla 1 se exponen las características epidemiológicas de los pacientes con asociación sida-API. Todos los casos, excepto uno, fueron masculinos. La edad estuvo comprendida entre los 25 y los 48 años con una media de 37 años. Se observó un predominio de la raza blanca de un 71,4%. En tres casos la vía probable de contagio fue por contacto sexual y en otros tres fue a través de inoculación de sangre, relacionado a consumo de drogas e intercambio de agujas.

Cuatro de los siete pacientes con aspergilosis y sida (57,1 %) recibieron terapia con corticosteroides por otras condiciones asociadas a la infección por VIH.

La neutropenia estuvo presente en tres de los siete casos estudiados, representando un 42,8%. En dos casos se observó neutrofilia con un conteo absoluto mayor de 8000.

El periodo entre la fecha de diagnóstico de la infección por VIH hasta la muerte, osciló entre uno y diez años con una media de 5,7 años.

El conteo global de células CD4 fue muy bajo en cuatro de los casos donde este marcador de la inmunidad celular estuvo disponible, con cifras entre 5 y 142 cel/mm³ y una media de 51,5.

La micobacteriosis atípica se presentó en tres pacientes (42,8 %), la neumonía por *Pneumocystis carinii* y la neurotoxoplasmosis estuvo representada con cifras similares. La criptosporidiasis fue diagnosticada en un caso y otro presentó un linfoma cerebral primario de células B. Estos procesos oportunistas fueron diagnosticados clínicamente, antes de la muerte de los pacientes.

En relación con las manifestaciones clínicas observadas en estos pacientes con aspergilosis pulmonar encontramos un compromiso respiratorio con síntomas constitucionales en todos los casos, con predominio de tos (7/7), fiebre (7/7), caquexia (7/7), disnea (6/7) y expectoración (5/7). Con una frecuencia menor se observaron dolor torácico (3/7) y hemoptisis (2/7).

Síntomas neurológicos o digestivos fueron observados en un 71,4 % de los casos pero estos pueden no haber estado relacionados en todos los casos con la aspergilosis.

Las manifestaciones radiológicas aparecen relacionadas en la tabla 2 donde se destaca el patrón de radiopacidades nodulares bilaterales (85,7%) (Figura1) y las imágenes cavitarias en lóbulos superiores en un 28,5% de los casos (2/7). En un caso no se observaron alteraciones radiológicas.

Tabla 1. Características epidemiológicas de los pacientes fallecidos con aspergilosis pulmonar invasora y sida.

Caso	Edad (años)	Sexo	VPC	O. Sex	UD	Terapia con esteroides	Número de neutrófilos	Años de Infección por VIH	CD4/mm ³
1	48	M	Sex	Ht	No	Si	Disminuido	10	Nd
2	45	M	Sex	Ht	No	No	Aumentado	8	Nd
3	28	F	Ev	Nd	Nd	Si	Normal	1	Nd
4	54	M	Ev	Ht	Si	Si	Disminuido	1	93
5	25	M	Sex	Hx	No	No	Disminuido	5	5
6	33	M	Ev	Hx	Si	No	Aumentado	9	56,1
7	28	M	Nd	Hx	Si	Si	Normal	5	142

M: masculino, F: femenino, O.sex: Orientación sexual, Ht: heterosexual, Hx: homosexual, Nd: no disponible, Ev: endovenosa, VPC: Vía probable de contagio, UD: Usuario de drogas

Tabla 2. Hallazgos radiológicos en el aparato respiratorio de los pacientes con aspergilosis pulmonar invasora y sida.

Signos radiológicos	Total	%
Opacidades nodulares bilaterales	6/7	85,7
Lesiones cavitarias	2/7	28,5
Ensanchamiento del mediastino	1/7	14,2
Sin alteraciones	1/7	14,2

Desde el punto de vista anatomopatológico la afección pulmonar consistió macroscópicamente en una consolidación nodular bilateral con abscesos y zonas extensas de hemorragias. Dos casos mostraron lesiones apicales cavitarias unilaterales o en ambos lóbulos superiores respectivamente. El examen histológico reveló, en todos los casos una neumonía severa con zonas extensas de inflamación supurativa, con abscesos e infartos hemorrágicos, con cambios proliferativos vasculares y trombosis. El microorganismo fue evidente en las secciones teñidas con H&E y otras tinciones fúngicas señaladas anteriormente, por las características hifas septadas, con bifurcaciones aparentemente unidireccionales que invaden el parénquima pulmonar, especialmente los vasos sanguíneos (Figuras 2 y 3).

En dos casos se observaron manifestaciones extrapulmonares con características patológicas similares, involucrando en un caso: riñones, glándulas adrenales, colon, serosa peritoneal, hígado, bazo y ganglios linfáticos y otro con manifestaciones embólicas en cerebro, riñón, próstata y ganglios linfáticos.

DISCUSIÓN

La aspergilosis pulmonar invasora es bien reconocida como una complicación grave en pacientes inmunodeprimidos [9]. La mortalidad en la mayoría de las series revisadas es superior a 50% [5,10-12].

La baja prevalencia de aspergilosis señalada en pacientes con sida [11], su cuadro insidioso, con signos clínicos inespecíficos, así como la concurrencia con otras infecciones respiratorias, hacen que el diagnóstico temprano sea difícil [12]. De este modo, encontramos que con una alta frecuencia, el diagnóstico ha sido establecido en la autopsia [3,4,6,12-15].

A pesar de la exclusión de la aspergilosis de los criterios definitorios de sida por los CDC, es evidente un incremento en el número de casos descritos en la década del 1990 [6,9,16]. Su incidencia en estadios avanzados de la enfermedad puede concomitar con reconocidos factores de riesgo para aspergilosis como son neutropenia, drogas hepatotóxicas, tratamiento con corticoides u otros inmunosupresores [9]. También podría incidir la prolongación del tiempo de vida por el uso de nuevas terapias antirretrovirales y el efecto de la profilaxis y tratamiento eficaz de las afecciones comúnmente asociadas a la infección por VIH.

Paralelo al incremento del número de autopsias realizadas por año, hemos detectado una frecuencia mayor de aspergilosis pulmonar en los últimos dos años, lo cual nos alerta a incluir esta enfermedad en el diagnóstico diferencial de las infecciones respiratorias en estadios avanzados de la infección por VIH. La incidencia de aspergilosis en diversas series de autopsias varía entre 0-12% con una prevalencia del 4% [17].

La proporción del sexo masculino entre los individuos con infección VIH/sida en Cuba es de un 73,9 %. De los 7 casos presentados en nuestro estudio, 6 fueron hombres. La mayoría de los trabajos revisados describen un

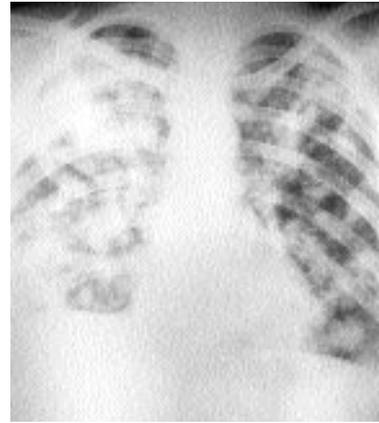


Figura 1. Radiografía de tórax que muestra opacidades bilaterales con patrón nodular características de aspergilosis pulmonar invasora.

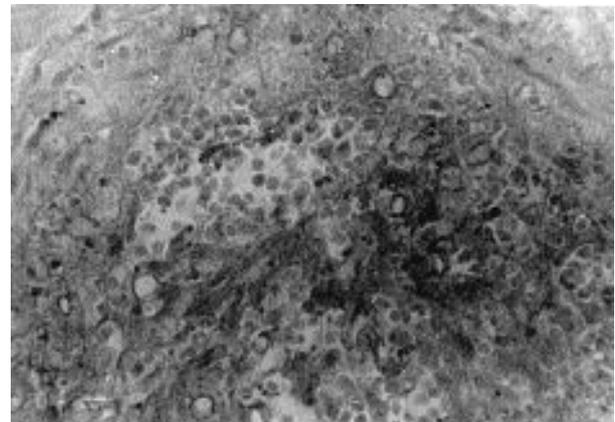


Figura 2. Aspergilosis pulmonar invasora. Corte histológico que demuestra infiltración de la pared de un vaso sanguíneo pulmonar trombosoado por *Aspergillus* spp. H&E (400x).

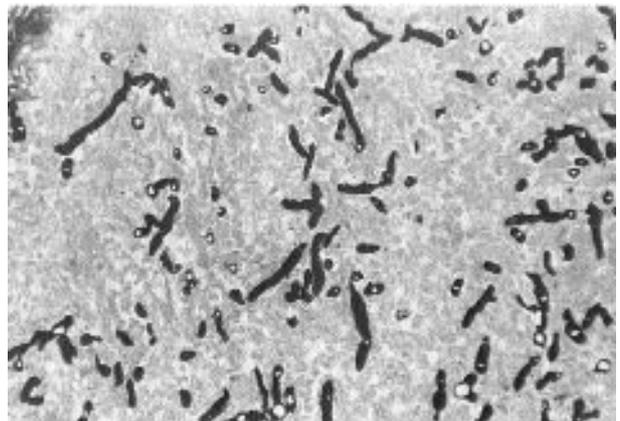


Figura 3. Corte histológico demostrando las hifas septadas con ramificación por dicotomía de *Aspergillus* spp. empleando la tinción de plata metenamina de Grocott (400x).

predominio del sexo masculino [18], excepto en una población sida de características demográficas peculiares del Bronx, en Nueva York, con bajos índices de homosexualidad, predominio de mujeres y altos índices de drogadicción endovenosa en la que se encontró una alta frecuencia de infección por *Aspergillus* en individuos del sexo femenino [18].

El predominio de la raza blanca observado en nuestros casos (71,4%) puede estar relacionado con la estructura general de la población cubana (66% de individuos de la raza blanca) y con una mayor incidencia de esta raza entre los individuos seropositivos al VIH cubanos.

La drogadicción endovenosa constituye un factor de riesgo conocido para la infección por *Aspergillus* [14], Singh y cols. [5] describieron un 26% entre sus casos. Nosotros obtuvimos un 14,2 %. Se ha sugerido que la contaminación, más que la inmunodepresión, puede ser un factor significativo en tales infecciones para los usuarios de drogas endovenosas [5].

La terapia con corticoides es frecuentemente usada en el tratamiento de infecciones oportunistas asociadas al sida. Esto es considerado un factor de riesgo importante para la aspergilosis invasora [3,5,6,10,14]. A cuatro de los siete pacientes de nuestro estudio (57%) les prescribieron tratamiento con corticosteroides por razones médicas variables. En la serie presentada por Singh y cols. [5] encontraron este antecedente en un 42% (8/19) de los pacientes.

La neutropenia ha sido señalada como un factor de riesgo establecido para aspergilosis invasora. En nuestra serie se presentó en un 42,8% de los casos. Singh y cols. en una revisión de 19 casos encontraron neutropenia en el 37% de los casos [5]. Miller en su estudio de correlación clínico-radiológica encontró un 33% de sus casos y un 41% de todos los casos descritos en la literatura, considerándolo como el más común de los factores de riesgo predisponentes [10]. La neutrofilia observada en dos de nuestros casos, es inusual y puede estar relacionada con otras infecciones concomitantes.

El periodo entre la fecha de diagnóstico serológico de la infección por VIH y la muerte, varió en un rango de uno a diez años. La API fue demostrada *post mortem* en la autopsia constituyendo en todos los casos la causa directa de la muerte. Esto sugiere que la infección por *Aspergillus* se presentó en estadios avanzados de la enfermedad por VIH, habiendo clasificado todos los pacientes como sida con diferentes condiciones oportunistas previas.

El conteo de células CD4 muy bajo en todos los casos de nuestra serie, en los cuales este análisis fue realizado, refleja un deterioro severo de la inmunidad como terreno fértil para esta infección oportunista.

Meyohas y cols. [6] señalan que la aspergilosis suele ocurrir 10 a 25 meses después del diagnóstico de sida, en pacientes con conteo de células CD4 menores de 50 cel/mm³. Denning y cols [19], en una larga serie, encontraron un intervalo medio de 25 meses entre el diagnóstico de sida y el de aspergilosis. A diez de los trece pacientes estudiados por ellos les diagnosticaron neumonía por *P. carinii* previamente. Para Singh y cols. [5] el intervalo fue tan variable como de 3 a 36 meses, con una media de 19 meses y entre las infecciones oportunistas precedentes la neumonía por *P. carinii* ocurrió en un 52 % de los casos, entre otras como citomegalovirus, micobacteriosis y neurotoxoplasmosis.

Nagasaki y cols. describieron un caso de autopsia con antecedentes de anemia aplásica que desarrolló un sida avanzado, que falleció diez meses más tarde con aspergilosis sistémica, leucoencefalopatía y linfoma maligno ganglionar [20].

El asma bronquial fue hallada como antecedente patológico previo a la infección por VIH en dos de los siete casos presentados (28,5%). Su relación con la aspergilosis ha sido señalada a través del tiempo, muchos investigadores han confirmado el hallazgo de esporas de *Aspergillus* más comúnmente en el esputo de pacientes con asma que en otras enfermedades pulmonares [1].

El cuadro radiológico, en la mayor parte de los casos (85,7%), fue caracterizado por opacidades difusas bilaterales con tendencia a un patrón nodular. Este cuadro es comúnmente descrito entre los pacientes con aspergilosis pulmonar invasora con infección por VIH [10].

El patrón reticulonodular bilateral puede estar relacionado con otras infecciones oportunistas, tales como neumonía por *P. carinii* y citomegalovirus [10]. Las imágenes cavitarias observadas en dos de nuestros casos, coincidieron siempre con las opacidades nodulares descritas que reflejan enfermedad invasora diseminada. En un estudio de correlación clínico radiológica, Miller y cols [10] encontraron que la enfermedad cavitaria, no invasora o semi-invasora en pacientes VIH progresó rápidamente a invasora en dos de los 12 casos estudiados, en los restantes presentó un curso crónico y autolimitado, como el observado en los pacientes no inmunosuprimidos por VIH.

Las formas alveolares intersticiales así como la forma bronquial descritas por Miller no fueron observadas en nuestra serie. Según Staples y cols. las lesiones radiológicas más comunes entre los pacientes con sida, fueron las lesiones cavitarias de paredes gruesas y menos frecuente nódulos, consolidación y efusiones pleurales [21].

El estudio radiológico normal en uno de nuestros casos sugiere que este pudo ser realizado antes de las complicaciones graves de la enfermedad (hemorragias, infartos, abscesos).

La forma de presentación clínica común a todos los casos en nuestra serie fue la forma pulmonar invasora y solo dos casos presentaron manifestaciones extrapulmonares relacionada con diseminación hematogena por angioinvasión.

Las manifestaciones clínicas concuerdan con las descritas por diversos autores [5,6,10,12,17,22]. Sin embargo el cuadro clínico general es inespecífico y común a una amplia variedad de procesos oportunistas que ocurren usualmente en el paciente con sida en estadio avanzado. Gallant y cols. han presentado una amplia revisión del diagnóstico diferencial en la enfermedad pulmonar cavitaria en pacientes infectados por el VIH donde se señala la importancia de la API [23]. La hemoptisis ha sido encontrada con una frecuencia variable; Alba y cols. [12], en el 12,5 % de sus casos; Singh y cols. [5] no lo encontraron y otros lo exponen como un signo clínico común entre estos pacientes [10,17].

En nuestro estudio el diagnóstico de API está basado en las características morfológicas del agente y los cambios patológicos tisulares al examen postmortem. Nos referimos a la propensión del agente a invadir los tejidos, especialmente la pared de los vasos sanguíneos, la producción de trombos e infartos y la diseminación a otros órganos, así como las características hifas tabicadas, que avanzan aparentemente en la misma dirección.

En algunos casos los conidióforos en forma de "cuerpos fructíferos" hacen posible la identificación anatomopatológica de esta micosis [7]. Es necesario establecer el diagnóstico diferencial con otras especies como *Zigomicetos* en las secciones de tejidos [24]. Aún cuando el organismo es identificado en tejidos por histopatología es cultivado solamente en cerca de un 40 % de los casos [25].

La aspergilosis pulmonar invasora es una complicación a considerar entre los pacientes con sida como enfermedad emergente, especialmente en el curso avanzado de la inmunodepresión o asociado a diversos factores de riesgo como son la drogadicción, terapia con corticoides y neutropenia. Solo su inclusión en el grupo de afecciones que producen complicaciones respiratorias en el sida de estadio avanzado, con síndrome febril, neutropenia y neumopatía, además de un alto índice de sospecha clínica podrá ayudar a establecer el diagnóstico certero y precoz, lo que junto con el tratamiento eficaz, es esencial para combatir esta enfermedad [26].

Bibliografía

1. Al-Doory Y and Waagner GE. Aspergillosis. Springfield, Illinois, Charles C Thomas Publisher, 1985.
2. Yousem SA. The histological spectrum of chronic necrotizing forms of pulmonary aspergillosis. *Hum Pathol* 1997; 28: 650-656.
3. Blanco JL, Guedeja J, Caballero J, García ME. Aspergilosis: Mecanismos de patogenicidad implicados y aproximación al diagnóstico de laboratorio. *Rev Iberoam Micol* 1998; 15: 10-15.
4. Barbera JR, Fornis MC, Capdevila JA, Quintana AG, Ocaña I. Aspergilosis diseminada en pacientes con SIDA. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 101-104.
5. Singh N, Yu VL, Rihs JD. Invasive aspergillosis in AIDS. *South Med J* 1991; 84: 822-827.
6. Meyohas MC, Roux P, Poirot JL, Meynard JL, Frottier J. Aspergillosis in acquired immunodeficiency syndrome. *Pathol Biol (Paris)* 1994; 42: 647-651.
7. Binford CH, Dooley JR. Disease Caused by fungi and actinomycetes. En: Binford CH, Connor DH (Eds.). *Pathology of tropical and extraordinary Diseases. Vol II: Washington DC, Armes Forces Institute for Pathology, 1976.*
8. Arteaga Hernández E, Capó de Paz V, Pérez Fernández-Terán ML. Micosis oportunistas invasivas en el sida. Un estudio de 211 autopsias. *Rev Iberoam Micol* 1998; 15: 33-35.
9. Rùchel R. Mycotic infections in the immunocompromised patients. *Rev Iberoam Micol* 1996; 13(Suppl 1): S20-S24.
10. Miller WT, Sais GJ, Frank I, Geftter WB, Aronchick JM. Pulmonary aspergillosis in patients with AIDS. Clinical and radiographic correlations. *Chest* 1994; 105: 37-44.
11. Singh G, Wijesurendra CS, Green JT. Disseminated aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Int J. STD AIDS* 1994; 5: 63-66.
12. Alba D, Gómez J, Cobo J, Fachal C, Molina F, Vázquez JJ. Aspergilosis pulmonar invasora. Serie de necropsias. *Rev Clin Esp* 1995; 195: 22-25.
13. Escamilla R, Hermant C, Petureau F, Voigt JJ, Krempf M. Disseminated aspergillosis with pulmonary and cardiac localization in an HIV infected patient. *Rev Mal Respir* 1995; 12: 380-382.
14. Gradon JD, Timpone JG, Schnittman SM. Emergence of unusual opportunistic pathogens in AIDS: A review. *Clin Infect Dis* 1992; 15:134-157.
15. De Repentigny L, Kaufman L, Cole GT, Kruse D, Latge JP, Matthews RC. Immunodiagnosis of invasive fungal infections. *J Med Vet Mycol* 1994; 32(Suppl 1): S239-S252.
16. Andriole VT. Aspergillus infections: Problems in diagnosis and treatment. *Infect Agents Dis* 1996; 5: 47-54.
17. Dupont B, Denning DW, Marriot D, Sugar A, Viviani MA, Sirisanthana T. Mycoses in AIDS patients. *J Med Vet Mycol* 1994; 32(Suppl 1): S65-S77.
18. Markowitz GS, Concepción L, Factor SM, Borczuk AC. Autopsy patterns of disease among subgroups of an inner city Bronx AIDS population. *J Acquir Immune Defic Synd Hum Retrovirol* 1996; 13: 48-54.
19. Denning DW, Follansbee SE, Scolaro N, Norris S, Hedelstein H, Stevens DA. Pulmonary Aspergillosis Acquired in the Immunodeficiency Syndrome. *N Engl J Med* 1991, 324: 654-662.
20. Nagasaki M, Harada T, Torii I, *et al.* An autopsy case of AIDS with preceding aplastic anemia. *Pathol Int* 1994; 44: 850-856.
21. Staples CA, Kang EY, Wright JL, Philips P, Muller NL. Invasive Pulmonary Aspergillosis in AIDS: Radiographic CT and pathology findings. *Radiology* 1995; 196: 409-414.
22. Sinski JT. The epidemiology of Aspergillosis. En: Al Doory, Warner GE (Eds.) *Aspergillosis*. Washington DC, Charles C Thomas Publisher 1985:25-42.
23. Gallant JE, Ko AH. Cavitory pulmonary lesions in patients infected with VIH. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 671- 682.
24. Rippon JW. Zygomycosis. En: *Medical Micrology: the pathogenic fungus and the pathogenic actinomycetes*. Philadelphia, WB Saunders, 1998: 681-713.
25. Bodey GP, Vartivarian S. Aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8:413-417.
26. Wallace MR, Kanak RJ, Newton JA, Kennedy CA. Invasive aspergillosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994; 19:222.