



Revista Iberoamericana de Micología

www.elsevier.es/reviberoammicol



Caso clínico

Aspergilosis cardíaca en una paciente trasplantada de corazón

Alia Eworo^a, Patricia Muñoz^{a,e,*}, Juan F. Yáñez^b, Jesús Palomo^b, Pedro Guembe^c, Jorge Roda^d,
Maricela Valerio^a, Jesús Guinea^a y Emilio Bouza^{a,e}

^aServicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Departamento de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^bServicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Departamento de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^cServicio de Radiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Departamento de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^dServicio de Cirugía Cardíaca, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Departamento de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^eCIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España)

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de febrero de 2011

Aceptado el 18 de febrero de 2011

Palabras clave:

Endocarditis infecciosa

Aspergilosis invasora

Trasplante de órgano sólido

RESUMEN

Antecedentes: Los receptores de órgano sólido se consideran población de riesgo de aspergilosis invasora, afectándose fundamentalmente el pulmón o el sistema nervioso central.

Objetivos: Describimos el caso de una paciente con aspergilosis cardíaca invasora probada 2 años después de un trasplante cardíaco y revisamos la aspergilosis cardíaca en el paciente trasplantado.

Caso clínico: La paciente, de 52 años, recibió un trasplante de corazón. En el posoperatorio surgieron múltiples complicaciones, entre ellas el desarrollo de una aspergilosis invasora en la herida quirúrgica. La paciente reingresó 2 años después por disnea. En la tomografía computarizada toracoabdominal se observaron múltiples tromboembolismos pulmonares y una masa en la región retroxifoidea que invadía gran parte de la aurícula derecha y afectaba a la válvula tricúspide. En la biopsia de la masa se observaron hifas septadas invasoras, y se aisló posteriormente *Aspergillus fumigatus*. Las determinaciones de galactomanano sérico resultaron negativas. Se inició tratamiento con voriconazol y a los 2 meses acudió a revisión en buena situación clínica, pero con niveles séricos de voriconazol indetectables, aparentemente debido a la administración concomitante de omeprazol. La paciente está siendo seguida ambulatoriamente y permanece en tratamiento con voriconazol y asintomática más de un año después.

Conclusiones: La aspergilosis invasora con origen en el mediastino puede progresar y afectar al corazón. El uso de omeprazol puede conducir a la presencia de valores indetectables de voriconazol en suero.

© 2011 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Cardiac invasive aspergillosis in a heart transplant recipient

ABSTRACT

Background: Solid organ transplant recipients are a population at risk of invasive aspergillosis. The lung and the central nervous system are usually affected.

Objectives: We report the case of a patient with proven cardiac invasive aspergillosis two years after heart transplantation, and perform a review of cardiac aspergillosis in solid organ transplant recipients.

Case report: A 52-year old woman received a heart transplant. Several complications appeared in the post-operative period, including the development of invasive aspergillosis in the surgical wound. She was readmitted two years later with dyspnea. A thoracic CT-scan revealed multiple lung embolisms and a mass in the retroxiphoid, invading the right atrium and the tricuspid valve. Septated hyphae invading this tissue were observed and *Aspergillus fumigatus* was subsequently isolated. Serum galactomannan determinations were negative. Antifungal therapy with voriconazole was started. Two months later, the patient visited the hospital for a routine check-up control in good clinical condition, but with undetectable voriconazole serum levels. These levels were associated to the concomitant use of omeprazole. One year later, the patient was still receiving voriconazole and remained asymptomatic.

Conclusions: Invasive aspergillosis affecting the mediastinum can progress and affect the heart tissues. The use of omeprazole may be associated with the undetectable voriconazole serum levels.

© 2011 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Infective endocarditis

Invasive aspergillosis

Solid organ transplantation

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pmunoz@micro.hggm.es (P. Muñoz).

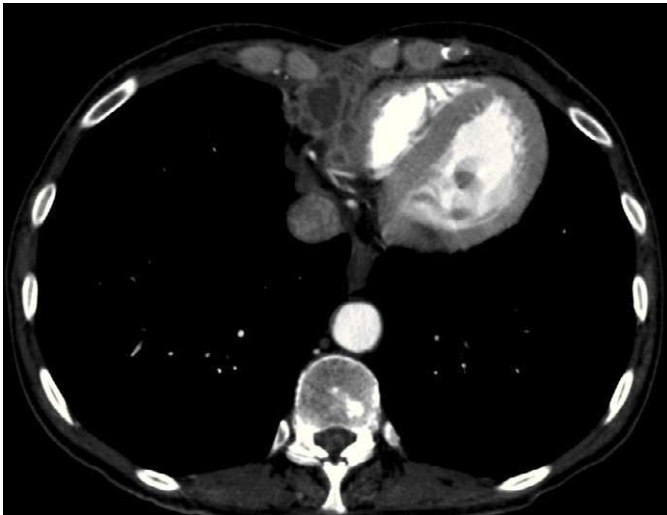


Figura 1. Tomografía computarizada de enero de 2009. Aspergilosis mediastínica. Pequeña tumoración heterogénea con captación anular del contraste administrado en el ángulo cardiofrénico derecho.

Los pacientes trasplantados de órgano sólido continúan siendo una población de riesgo para presentar aspergilosis invasora (AI), aunque la incidencia ha disminuido significativamente en la mayor parte de los programas. El pulmón y el sistema nervioso central (SNC) son los órganos afectados de forma más frecuente, aunque la aspergilosis puede involucrar prácticamente cualquier órgano, incluido el injerto trasplantado¹⁶. Presentamos el caso de una paciente trasplantada de corazón que desarrolla aspergilosis cardíaca 2 años después del trasplante.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 52 años con cardiopatía isquémica grave, que tras la cirugía de revascularización coronaria requirió asistencia biventricular y posterior trasplante cardíaco. Durante el período de asistencia biventricular fue diagnosticada de hipogammaglobulinemia, que requirió tratamiento sustitutivo.

En el posoperatorio presentó varias complicaciones graves:

1. Disfunción del ventrículo derecho del injerto, que precisó la administración de fármacos inotrópicos durante los primeros días postrasplante.
2. Ventilación mecánica prolongada complicada con un episodio de neumonía por *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.
3. Rechazo agudo precoz (segunda biopsia), grado IIIA, que se trató con altas dosis de glucocorticoides y daclizumab.
4. Aspergilosis invasora en el cuarto mes postrasplante, con afectación pulmonar y de herida de esternotomía. En el estudio radiológico mediante tomografía computarizada (TC) toracoabdominal, se observó la presencia de nódulos pulmonares basales bilaterales con zonas de cavitación. Dicho episodio requirió desbridamiento externo y tratamiento médico con voriconazol (junto con caspofungina en el período de ataque) durante un total de 8 meses.
5. Episodio de ictericia obstructiva que precisó drenaje biliar 9 meses antes del presente ingreso.

Acude al hospital 2 años después del trasplante por disnea de una semana de duración. En ese momento recibía tacrolimus (7 mg/día), micofenolato de mofetilo (750 mg/12 h) y prednisona (5 mg/día) y no relatava ningún antecedente reciente de interés. No refería sufrir tos, dolor torácico, ni fiebre. La radiología de tórax no mostraba consolidación pulmonar, pero sí una estenosis traqueal superior residual, en relación con intubación previa y pinzamiento pleural bilateral. Se

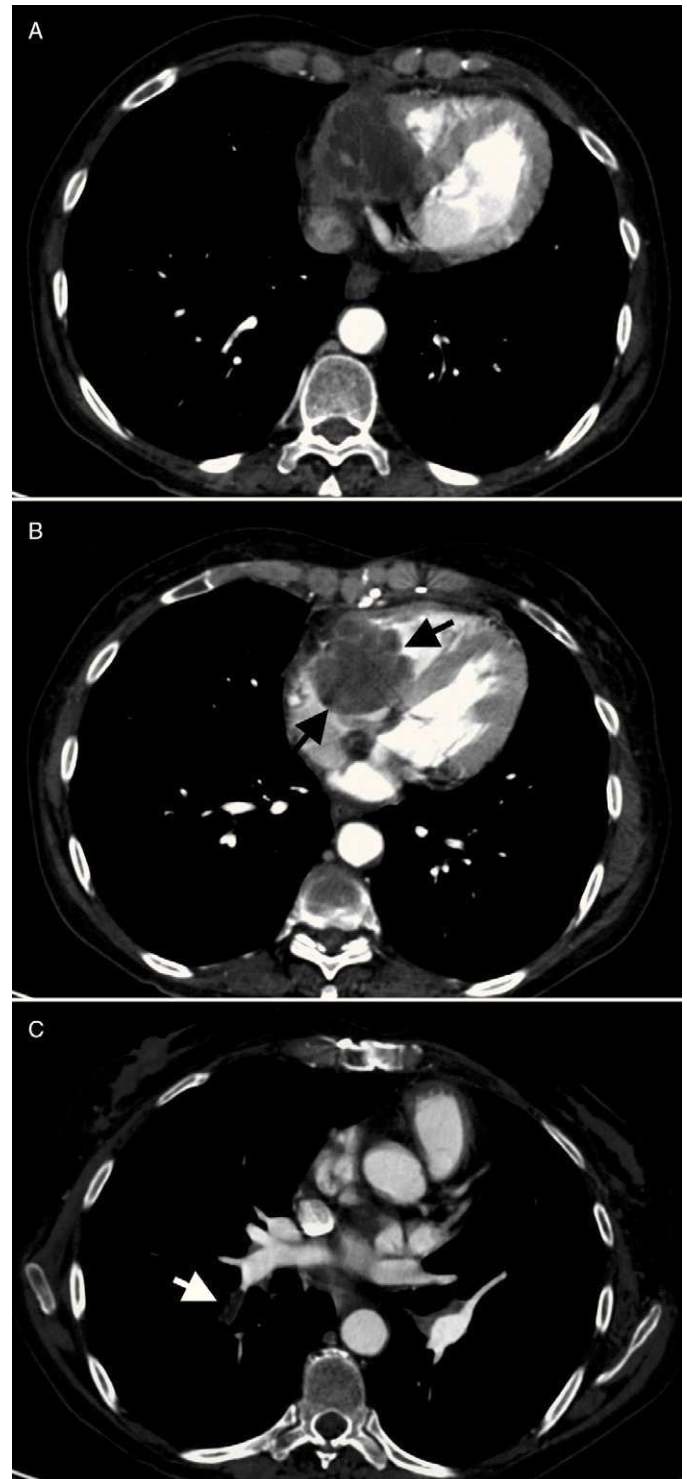


Figura 2. Tomografía computarizada de noviembre de 2009. Aspergilosis semiinvasora mediastínica, con extensión intracardiaca. Crecimiento de la tumoración mediastínica anterior, con invasión cardíaca (A) y extensión endocavitaria, donde se observa una lesión redondeada, polilobulada (B: flechas negras), que ocupa la aurícula y el ventrículo derechos. Existen defectos de repleción en la luz de algunas ramas segmentarias de la arteria lobar inferior derecha (C: flecha blanca), compatibles con embolización pulmonar de fragmentos desprendidos de la lesión cardíaca.

realizó una TC toracoabdominal que mostraba imágenes indicativas de tromboembolia pulmonar bilateral y una masa en la región retroxi-foidea que invadía gran parte de la aurícula derecha y que no estaba presente en las tomografías previas (figs. 1 y 2). La paciente fue hospitalizada de forma urgente para completar el estudio. En la exploración



Figura 3. Resonancia magnética cardíaca de noviembre de 2009. Aspergilosis semiinvasora con extensión intracardíaca. T1: Masa endocavitaria ventricular derecha, isointensa con el miocardio, que respeta la arteria coronaria derecha (flecha). T2: La lesión es discretamente hiperintensa frente al miocardio (flechas). T1, con gadolinio: Captación periférica, sin realce central, sugerente de necrosis.

física, únicamente destacaba la presencia de roce pericárdico en dos tiempos en foco tricuspídeo. La analítica reveló leucocitosis de 16.200 leucocitos/ml con desviación izquierda (90% de neutrófilos) y creatinina sérica de 1,28 mg/dl, valor previamente conocido.

Se realizó un examen ecocardiográfico que confirmó la presencia de la masa intracardíaca, de 19 cm² (50 × 40 mm de diámetro en plano apical) que ocupaba la práctica totalidad de la aurícula derecha y la porción más basal del ventrículo derecho. Este hallazgo indicaba la etiología tumoral como primera posibilidad diagnóstica y la etiología infecciosa como menos probable. Finalmente se realizó una resonancia magnética cardíaca con contraste que mostraba una masa de 47 × 43 mm discretamente móvil en la aurícula derecha con base de implantación en el anillo tricuspídeo, cara lateral de la aurícula derecha y zona basal de la pared libre del ventrículo derecho. Tras la administración del contraste se observó la escasa captación de éste, lo que no sugería una etiología tumoral (fig. 3).

Se obtuvieron muestras de sangre, orina y esputo para PCR, tinciones y cultivo que fueron negativos, por lo que se decidió la intervención quirúrgica. En el procedimiento se observó que la masa infiltraba la pared de las cavidades derechas, así como la cicatriz de la zona de sutura del injerto cardíaco con la aurícula derecha del receptor, por lo que sólo se pudo realizar una resección parcial de ella. El estudio microbiológico (visualización directa de la muestra con tinción de blanco de calcoflúor, cultivo y PCR en muestra directa) reveló la presencia de *Aspergillus fumigatus*. Este hallazgo fue corroborado con el estudio anatomopatológico en el que se visualizaron hifas tabicadas y ramificadas en ángulo agudo. Los cultivos y la PCR para *Aspergillus* de muestras respiratorias y el galactomanano en suero (Platelia®; Bio-Rad, Estados Unidos) fueron negativos.

Se instauró tratamiento antifúngico con voriconazol (400 mg/12 h) y caspofungina (dosis de carga 70 mg/día; a partir del segundo día, 50 mg/día). Una semana después de la cirugía se observó en la TC de control la persistencia de la masa en las cavidades derechas, con leve disminución del diámetro mayor (40 mm) en relación con el estudio previo. Debido a las complicaciones técnicas, se desestimó una nueva cirugía y el trasplante cardíaco. Se redujo la inmunosupresión de la paciente bajando las dosis de micofenolato y de tacrolimus (concentraciones 5-6 ng/ml).

En los días siguientes, la paciente presentó diversas complicaciones infecciosas: neumonía por *P. aeruginosa*, esofagitis herpética y bacteriemia relacionada con catéter vascular por *Staphylococcus epidermidis* que se trató inicialmente con daptomicina. Este tratamiento antibiótico tuvo que suspenderse por la aparición de una erupción cutánea generalizada tras las primeras horas de su administración.

Tras 21 días de tratamiento antifúngico combinado se suspendió la administración de caspofungina y se pasó a voriconazol oral, en principio con intención de mantenerlo de forma indefinida (200 mg/12 h). La determinación de los niveles séricos de voriconazol mostró inicialmente valores muy elevados (12 µg/ml), que coincidieron con la aparición de alucinaciones visuales, por lo que se redujo la dosis de voriconazol al 50% (100 mg/12 h). Los niveles séricos se normalizaron y se mantuvieron entre 3,5 y 5 µg/ml durante todo el resto del ingreso. Fue dada de alta tras 50 días de ingreso con el diagnóstico final de AI probada, con afectación de válvula tricúspide, aurícula y ventrículo derechos e infartos sépticos pulmonares bilaterales.

A los 2 meses del alta, acudió a revisión en buena situación clínica, pero los valores séricos de voriconazol eran indetectables a pesar de haber vuelto a una dosis normal del fármaco (200 mg/12 h). Estos niveles indetectables se confirmaron en la determinación siguiente. Al examinar cuidadosamente con ella la medicación que tomaba en casa, la paciente relató que había iniciado por iniciativa propia la toma de omeprazol ante la aparición de molestias digestivas. Al suspender la toma de este fármaco los valores se normalizaron.

La paciente está siendo seguida ambulatoriamente y permanece en tratamiento con voriconazol y asintomática más de un año después. Los controles ecocardiográficos que se han realizado desde el alta hospitalaria han mostrado una progresiva reducción del tamaño de la masa intracavitaria que permanece adherida a la cara lateral de la aurícula y el ventrículo derechos, con base de implantación en

el plano de la válvula tricúspide, produciendo insuficiencia valvular moderada (grado II/IV).

Discusión

La endocarditis infecciosa (EI) es una entidad clínica con importante morbimortalidad y una incidencia estimada de alrededor de 6 casos/100.000 habitantes/año en la población general. En los pacientes inmunodeficientes esta cifra es aún mayor²⁴. En concreto, en los receptores de trasplante de órgano sólido se describe una incidencia de endocarditis que alcanza el 1,5-6% en algunas series, y la incidencia estimada es de 186 casos/100.000 habitantes/año²⁸. Hace unos años, Paterson et al¹⁷ publicaron una serie retrospectiva de EI en receptores de trasplante de órgano sólido que mostraba una prevalencia del 1,7% en trasplantados hepáticos y de un 6% en los trasplantes cardíacos.

Además de una mayor incidencia, los receptores de trasplante de órgano sólido muestran importantes diferencias etiológicas respecto a la población general, ya que los hongos son los segundos agentes etiológicos por detrás de *Staphylococcus aureus*. Las micosis son causantes del 15-30% de las endocarditis en estos receptores de trasplantes, y *Aspergillus* spp. es el principal agente etiológico^{17,24}. Se han publicado casos de EI por *Aspergillus* spp. en trasplantados de pulmón^{7,11,19,26,27,29}, riñón^{29,31}, hígado¹⁴ y corazón^{13,23,28}.

Hay pocas series que analicen las endocarditis por *Aspergillus*. En una serie reciente se revisó a 61 pacientes, de los que el 67% presentaba algún tipo de inmunosupresión⁸. El segundo factor de riesgo en importancia es la cirugía cardíaca previa, que está presente en el 40-70% de los casos^{1,4,12,20}. Cuando se analizan las endocarditis por *Aspergillus* en receptores de un trasplante de órgano sólido, son frecuentes los antecedentes de infección previa por citomegalovirus, colonización/infección de la herida quirúrgica, insuficiencia renal grave que precisa hemofiltración y, en el caso del trasplante cardíaco, un mayor número de biopsias endomiocárdicas realizadas cuando la afectación era en la válvula tricúspide^{11,28}.

Nuestra paciente presentaba una profunda inmunosupresión tanto celular como humoral y había presentado aspergilosis mediastínica un año y medio antes. A pesar del largo tiempo transcurrido y el tratamiento adecuado de dicho episodio (cirugía y 8 meses de tratamiento antifúngico) es posible que persistiera algún foco de aspergilosis semiinvasiva de progresión silente y lenta a partir de la colección mediastínica residual. Sin embargo, los exámenes ecocardiográficos de seguimiento que se realizaron durante el año y medio transcurrido entre ambos episodios no evidenciaron ninguna progresión de la masa residual en mediastino anterior hasta la aparición de las tromboembolias pulmonares que dieron lugar al diagnóstico de aspergilosis cardíaca.

En pacientes inmunodeprimidos, la aspergilosis cardíaca suele aparecer en el seno de una infección diseminada²⁸. En otras ocasiones se disemina por vía hematogena a partir de un foco pulmonar^{23,27,29}, digestivo³¹, o desconocido¹¹. Un trasplantado pulmonar bilateral presentó endocarditis mitral por *Aspergillus* a los 4 meses del trasplante y el antecedente más significativo era que se había observado la presencia de aspergilomas en los pulmones explantados²⁶. Se han descrito casos asociados a la infección de un marcapasos¹⁰.

La presentación clínica suele incluir la fiebre (74%) y los fenómenos embólicos (69%) que pueden afectar al SNC, extremidades inferiores o pulmón^{11,20,25}. Es especialmente significativa la alta frecuencia de endoftalmitis, que suele presentarse con una pérdida súbita de visión (13%)^{8,27,28}. La endoftalmitis por *Aspergillus* se ha descrito especialmente en trasplantes de órgano sólido o pacientes operados de corazón. Predominan las áreas de retinitis/coroiditis y se acompaña de una mortalidad elevada por la alta frecuencia de afectación simultánea del corazón y del SNC²¹. En trasplantados cardíacos, la endocarditis por *Aspergillus* afecta sobre todo a la válvula mitral y a la tricúspide²⁸. La endocarditis mural es más frecuente en receptores de trasplante y se asocia a menos episodios embólicos que la valvular⁸.

El diagnóstico de EI por *Aspergillus* requiere un alto índice de sospecha. Como hemos visto, las manifestaciones clínicas son inespecíficas (fiebre, malestar general, astenia). La frecuencia de complicaciones tromboembólicas es elevada. Es recomendable considerar la posibilidad de endocarditis por *Aspergillus* en pacientes inmunodeprimidos u operados de corazón con cultivos negativos y presencia de vegetaciones de gran tamaño (> 35 mm) o fenómenos embólicos¹⁰. El examen y cultivo del material embolizado puede establecer el diagnóstico, que desgraciadamente con frecuencia es post mortem⁸. Los hemocultivos son negativos en el más del 90% de los casos¹⁰. En general, la aspergilemia es extraordinariamente rara (0,5-2% de las fungemias) y, aunque puede representar invasión tisular verdadera, ha de excluirse siempre la posibilidad de contaminación¹⁸. Por el contrario, el aislamiento de *Aspergillus* a partir de cualquier muestra respiratoria o de biopsia de un paciente trasplantado ha de ser cuidadosamente considerada, ya que tiene un elevadísimo valor predictivo positivo de AI¹⁵. La determinación de galactomanano en suero y la PCR sobre muestra directa son dos pruebas fundamentales y complementarias a la confirmación histológica de EI por *Aspergillus*. El galactomanano ha sido ampliamente estudiado en el diagnóstico de AI en pacientes neutropénicos con alto riesgo de micosis invasora, pero existen muy pocos datos en el contexto de EI¹⁰. Las técnicas de detección de ADN de *Aspergillus* mediante PCR no están implantadas de forma sistemática en los laboratorios y los resultados muestran aún gran variabilidad. En nuestro caso la PCR fue positiva, mientras que el galactomanano sérico permaneció negativo. Al igual que sucedió en nuestro paciente, con frecuencia es necesario realizar un procedimiento quirúrgico que establezca el diagnóstico, proporcionando el material necesario para los exámenes microbiológicos e histológicos³.

Respecto al tratamiento, se recomienda la cirugía en todos los casos de EI de etiología fúngica^{2,8,25}, aunque algunos pacientes han sobrevivido con la reducción de la inmunosupresión y el tratamiento antifúngico^{13,14,22}. En ocasiones, como sucedió en nuestra paciente, la gran extensión y la localización de la masa intracardíaca hicieron imposible la resección completa de ella. El voriconazol es el fármaco de elección³². En los casos clínicos recientemente publicados sobre EI aspergilar en pacientes trasplantados, se instauraron diferentes combinaciones de antifúngicos: voriconazol con caspofungina o anfotericina B, o anfotericina B con itraconazol^{6,18,25,30}. Es esencial considerar la reducción de la inmunosupresión e individualizar la dosificación del voriconazol en función de los niveles séricos, debido a la gran variabilidad interpersonal e intrapersonal⁹. Se acepta que valores en plasma inferiores a 0,25 µg/ml son subterapéuticos y el riesgo de toxicidad aumenta si los valores son superiores a 5,5 µg/ml. En pacientes inmunodeprimidos es imprescindible considerar también factores como la disfunción hepática, la absorción del fármaco (episodios de mucositis o diarrea) o el uso concomitante de fármacos inductores del metabolismo hepático que utilicen isoenzimas comunes del complejo del citocromo P450, como el caso del omeprazol que inhibe la isoenzima CYP2C19 perteneciente al complejo P450, encargada de metabolizar el voriconazol^{5,9}. En el caso de nuestra paciente, esta interacción produjo inicialmente determinaciones muy elevadas en los niveles de antifúngico. El papel de las cándidas en esta situación ha de ser evaluado. La duración del tratamiento no está establecida, pero ha de ser, sin duda, prolongado. Hay algunos autores que recomiendan mantenerlo de por vida¹⁹.

La mortalidad de la aspergilosis cardíaca es muy elevada y oscila entre el 77 y el 80%^{13,20,24} y, como hemos mencionado, en muchas ocasiones el diagnóstico sólo se establece post mortem²⁴.

Agradecimientos

Este estudio fue financiado parcialmente por el CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES) del Instituto de Salud Carlos III (CB06/06/0058).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ader F, Bienvenu AL, Rammaert B, Nseir S. Management of invasive aspergillosis in patients with COPD: rational use of voriconazole. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:279-87.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Jr., Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*. 2005;111:e394-434.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1813-21.
- Ellis M. Fungal endocarditis. *J Infect*. 1997;35:99-103.
- Fortun J, Martin-Davila P, Sanchez MA, Pintado V, Alvarez ME, Sanchez-Sousa A, et al. Voriconazole in the treatment of invasive mold infections in transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22:408-13.
- Gellen-Dautremer J, Lanternier F, Dannaoui E, Lortholary O. Associations antifongiques dans les infections fongiques invasives. *Rev Med Interne*. 2010;31:72-81.
- Gilbey JC, Chalemskulrat W, Aris RM. *Aspergillus* endocarditis in a lung transplant recipient. A case report and review of the transplant literature. *Ann Transplant*. 2000;5:48-53.
- Gumbo T, Taege AJ, Mawhorter S, McHenry MC, Lytle BH, Cosgrove DM, et al. *Aspergillus* valve endocarditis in patients without prior cardiac surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:261-8.
- Johnson HJ, Han K, Capitano B, Blisard D, Husain S, Linden PK, et al. Voriconazole pharmacokinetics in liver transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:852-9.
- Kalokhe AS, Roupheal N, El Chami MF, Workowski KA, Ganesh G, Jacob JT. *Aspergillus* endocarditis: a review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e1040-7.
- Maher TM, Carby MR, Hall AV, Banner NR, Burke MM, Dreyfus GD. Native valve *Aspergillus* endocarditis complicating lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:910-3.
- McCormack J, Pollard J. *Aspergillus* endocarditis 2003-2009. *Med Mycol*. 2011;49(Suppl 1):S30-4.
- Morio F, Treilhaud M, Lepelletier D, Le Pape P, Rigal JC, Delile L, et al. *Aspergillus fumigatus* endocarditis of the mitral valve in a heart transplant recipient: a case report. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;62:453-6.
- Mourier O, Durand P, Lambert V, Bretagne S, Maurage C, Branchereau S, et al. *Aspergillus fumigatus* endocarditis in a pediatric liver transplant recipient: favorable outcome without cardiac surgery. *Pediatr Transplant*. 2009;13:636-40.
- Muñoz P, Alcalá L, Sánchez Conde M, Palomo J, Yanez J, Pelaez T, et al. The isolation of *Aspergillus fumigatus* from respiratory tract specimens in heart transplant recipients is highly predictive of invasive aspergillosis. *Transplantation*. 2003;75:326-9.
- Paterson DL. New clinical presentations of invasive aspergillosis in non-conventional hosts. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(Supl 1):24-30.
- Paterson DL, Dominguez EA, Chang FY, Snyderman DR, Singh N. Infective endocarditis in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 1998;26:689-94.
- Pemán J, Ortiz R, Osseyran F, Pérez-Bellés C, Crespo M, Chirivella M, et al. Endocarditis por *Aspergillus fumigatus* en válvula nativa con hemocultivo positivo y galactomanano negativo. Descripción de un caso y revisión de la literatura. *Rev Iberoam Micol*. 2007;24:157-60.
- Philippe B, Grenet D, Honderlick P, Longchamp E, Dupont B, Picard C, et al. Severe *Aspergillus* endocarditis in a lung transplant recipient with a five-year survival. *Transpl Infect Dis*. 2010;12:273-6.
- Pierrotti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest*. 2002;122:302-10.
- Rao NA, Hidayat A. A comparative clinicopathologic study of endogenous mycotic endophthalmitis: variations in clinical and histopathologic changes in candidiasis compared to aspergillosis. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2000;98:183-4.
- Rao K, Saha V. Medical management of *Aspergillus flavus* endocarditis. *Pediatr Hematol Oncol*. 2000;17:425-7.
- Rueter F, Hirsch HH, Kunz F, Buser P, Habicht JM, Moch H, et al. Late *Aspergillus fumigatus* endomyocarditis with brain abscess as a lethal complication after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21:1242-5.
- Ruttman E, Bonatti H, Legit C, Ulmer H, Stelzmueller I, Antretter H, et al. Severe endocarditis in transplant recipients--an epidemiologic study. *Transpl Int*. 2005;18:690-6.
- Ryu KM, Seo PW, Kim SH, Park S, Ryu JW. Surgical treatment of native valve *Aspergillus* endocarditis and fungemic vascular complications. *J Korean Med Sci*. 2009;24:170-2.
- Saxena P, Clarke B, Dunning J. *Aspergillus* endocarditis of the mitral valve in a lung-transplant patient. *Tex Heart Inst J*. 2007;34:95-7.
- Scherer M, Fieguth HG, Aybek T, Ujvari Z, Moritz A, Wimmer-Greinecker G. Disseminated *Aspergillus fumigatus* infection with consecutive mitral valve endocarditis in a lung transplant recipient. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:2297-300.
- Sherman-Weber S, Axelrod P, Suh B, Rubin S, Beltramo D, Manacchio J, et al. Infective endocarditis following orthotopic heart transplantation: 10 cases and a review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2004;6:165-70.
- Van Meensel B, Meersseman W, Bammens B, Peetermans WE, Herregods MC, Herijgers P, et al. Fatal right-sided endocarditis due to *Aspergillus* in a kidney transplant recipient. *Med Mycol*. 2007;45:565-8.
- Vassiloyanakopoulos A, Falagas ME, Allamani M, Michalopoulos A. *Aspergillus fumigatus* tricuspid native valve endocarditis in a non-intravenous drug user. *J Med Microbiol*. 2006;55:635-8.
- Viertel A, Ditting T, Pistorius K, Geiger H, Scheuermann EH, Just-Nubling G. An unusual case of *Aspergillus* endocarditis in a kidney transplant recipient. *Transplantation*. 1999;68:1812-3.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46:327-60.