

Presentación de caso

Aspergilosis invasiva con compromiso óseo en lactante de cuatro meses con enfermedad granulomatosa crónica

Héctor Gómez-Tello¹, Estefany Graciela Mamani-Velásquez^{2,3}, Ana Karen Gómez-Gutiérrez², Carlos Sánchez-Flores², Virginia Lora-Téllez⁴, Sara Espinosa-Padilla², Lizbeth Blancas-Galicia²

¹ Departamento de Alergias, Hospital para el Niño Poblano, Puebla, México

² Laboratorio de Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

³ Departamento de Pediatría, Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uriá", La Paz, Bolivia

⁴ Laboratorio de Micobacteriosis y Micología Médica, Hospital para el Niño Poblano, Puebla, México

La enfermedad granulomatosa crónica es el error innato de la inmunidad que se acompaña con mayor frecuencia de aspergilosis invasiva. En esta enfermedad, la aspergilosis invasiva se presenta en la adolescencia y es rara antes del año de vida. Se presenta el caso de un infante con enfermedad granulomatosa crónica y aspergilosis invasiva.

Se trata de un lactante de sexo masculino de cuatro meses de edad, de madre hipotiroidea y con quien convive en la celda de la cárcel. El infante presentó tumores en la región axilar izquierda y la radiografía de tórax sugirió fracturas costales; fue hospitalizado ante la sospecha de maltrato infantil. En la tomografía de tórax se observó un absceso axilar, osteólisis de costillas, neumonía y nódulos pulmonares; el paciente recibió antibióticos de amplio espectro y fue dado de alta.

A los ocho meses, reingresó por fiebre y extensión del absceso purulento hacia la región escapular izquierda; en la tomografía se observaron imágenes de empeoramiento de la condición. Se aisló *Aspergillus fumigatus* de la secreción del absceso y se diagnosticó aspergilosis invasiva; se inició tratamiento con voriconazol por 28 días. Mediante la prueba de dihidrorrodamina, se diagnosticó enfermedad granulomatosa crónica causada por la variante patógena c.80_83del/Y del gen *CYBB*, portada por la madre (c.80_83del/WT).

A los 12 meses, el paciente reingresó nuevamente por aspergilosis invasiva, resistente al tratamiento, con desenlace fatal.

Este caso excepcional nos enseña que las condiciones ambientales determinan la exposición a los agentes infecciosos en casos de enfermedad granulomatosa crónica y, además, que la aspergilosis invasiva puede presentarse en la infancia y debe tratarse agresivamente.

Palabras clave: enfermedad granulomatosa crónica; aspergilosis; aspergilosis pulmonar invasiva; NADPH oxidasa; lactante; enfermedades por inmunodeficiencia primaria.

Four-month-old infant with chronic granulomatous disease and invasive aspergillosis with bone involvement

Chronic granulomatous disease is the inborn error of immunity with the highest frequency of invasive aspergillosis. In this context, invasive aspergillosis is frequent in adolescence, with rare cases before one year of age. We present a case of chronic granulomatous disease and invasive aspergillosis in a four-month-old infant.

The patient was a male infant living in jail with his hypothyroid mother. He presented with a tumor in the left axillary region when he was four months old, and the chest X-ray suggested rib fractures. The patient was hospitalized on suspicion of child abuse. The chest computed tomography scan showed axillary abscess, rib osteolysis, pneumonia, and pulmonary nodules. He was treated with broad-spectrum antibiotics, and then he was discharged.

Four months later, he was readmitted with fever and extension of the purulent abscess to the left scapular region; a computed tomography scan showed worsening images.

Aspergillus fumigatus was isolated from the abscess pus, leading to an invasive aspergillosis diagnosis. The patient was treated with voriconazole for 28 days, and then he was discharged. The chronic granulomatous disease was diagnosed by the dihydrorhodamine test. The mutated gene causing the inborn error of immunity was *CYBB* with the variant c.80_83del/Y; the mother was the carrier (c.80_83del/WT).

At 12 months of age, the patient was readmitted for invasive aspergillosis, refractory to treatment, and died.

This exceptional case teaches us how environmental conditions determine exposure to infectious agents in chronic granulomatous disease patients. Also, it illustrates that invasive aspergillosis can develop in infants with this pathology and should be treated aggressively.

Key words: granulomatous disease, chronic; aspergillosis; invasive pulmonary aspergillosis; NADPH oxidase; infant; primary immunodeficiency diseases

Recibido: 14/06/2024
Aceptado: 05/09/2024
Publicado: 10/09/2024

Citación:

Gómez-Tello H, Mamani-Velásquez EG, Gómez-Gutiérrez AK, Sánchez-Flores C, Lora-Téllez V, Espinosa-Padilla S, Blancas-Galicia L. Aspergilosis invasiva con compromiso óseo en lactante de cuatro meses con enfermedad granulomatosa crónica. Biomédica. 2024;44(Supl.2):31-8.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.7537>

Correspondencia:

Lizbeth Blancas-Galicia, Laboratorio de Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría, Torre de Investigación, piso 9, Insurgentes sur 3700, letra C, Delegación de Coyoacán, código postal 04530, Ciudad de México, México
Teléfono: (+52) (55) 1 084 0900
blancas.lizbeth@gmail.com

Contribución de los autores:

Héctor Gómez-Tello y Virginia Lora-Téllez: diagnóstico y tratamiento del paciente
Carlos Sánchez-Flores y Ana Karen Gómez-Gutiérrez: estudios moleculares y genéticos
Estefany Graciela Mamani-Velásquez y Carlos Sánchez-Flores: escritura del caso
Sara Espinosa-Padilla y Lizbeth Blancas-Galicia: diseño y supervisión del caso

Financiación:

Ninguna

Conflictos de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

La enfermedad granulomatosa crónica es un error innato de la inmunidad causante de un defecto de la fagocitosis. Los pacientes tienen una alteración en la producción de especies reactivas de oxígeno por alteración de la enzima NADPH oxidasa.

El cuadro clínico se caracteriza por inflamación e infecciones, en diferentes órganos, causadas por hongos y bacterias. Entre los agentes fúngicos, *Aspergillus* spp. es el más frecuente (1). La incidencia anual de la aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica en los Estados Unidos es del 6,5 % (2). Esta infección comúnmente afecta los pulmones, pero puede diseminarse a los huesos (3) y se asocia con una mortalidad del 20 al 30 % (4). En promedio, los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica tienen su primer episodio de aspergilosis invasiva a los 10 años (4,5), por lo que son sumamente raros los casos que se manifiesten antes del primer año.

En este reporte, se presenta el caso de un paciente de cuatro meses con aspergilosis invasiva en las costillas, como primera manifestación de enfermedad granulomatosa crónica.

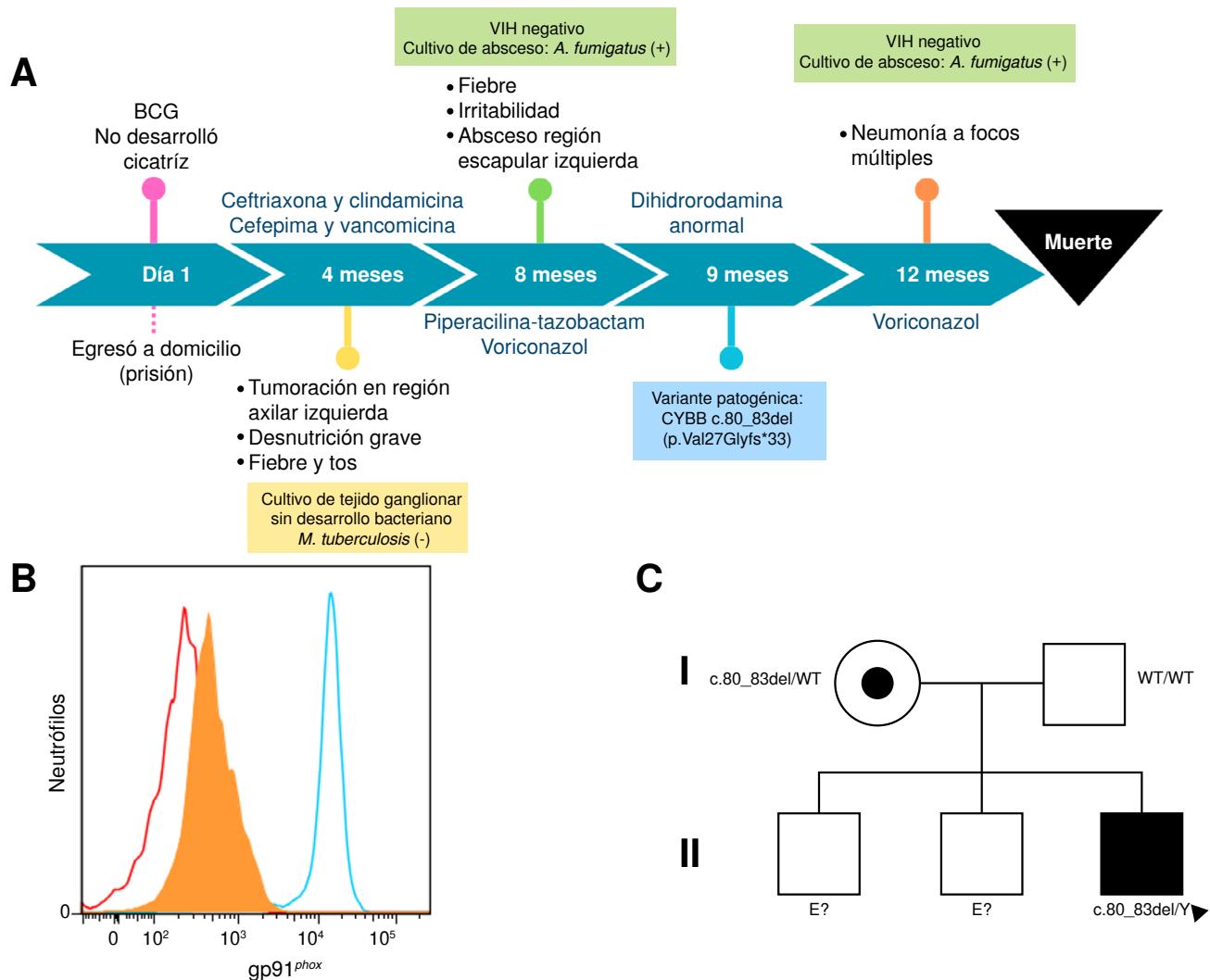
Caso clínico

Se trata de un paciente de sexo masculino de cuatro meses de edad, originario del centro de México y con dos hermanos hombres sanos. Durante el primer trimestre de gestación, su madre hipotiroidea consumió drogas. No obstante, el infante nació con peso y talla adecuados, fue alimentado con leche materna y recibió la vacuna del bacilo de Calmette-Guérin (BCG), sin desarrollo de cicatriz (figura 1A). La madre del paciente era prisionera en una cárcel y, junto con el bebé, compartían una celda insalubre con dos personas más.

A los cuatro meses, el paciente fue valorado médicaamente por un tumor doloroso en la región axilar izquierda. En la radiografía de tórax se observaron imágenes sugestivas de fracturas costales; se sospechó de maltrato infantil por parte de la madre, y el infante fue hospitalizado en un hospital pediátrico. Se determinó el peso (4.190 g) y la talla (58 cm) —por debajo del percentil tres—, saturación de oxígeno del 70 %, fiebre, tos, aumento de volumen en la región axilar izquierda, además de dolor, rubor y calor.

En el cuadro hemático se encontró: hemoglobina de 8,8 g/dl (11,0 - 12,6), $29,3 \times 10^9$ leucocitos/L (6,0 - 17,5), $18,4 \times 10^9$ neutrófilos/L (1,0 - 8,5), $7,0 \times 10^9$ linfocitos/L (4,0 - 13,5), $3,5 \times 10^9$ monocitos/L, 459×10^9 plaquetas/L (150 - 350) y proteína C reactiva igual a 16 mg/L (< 3,0).

En la primera tomografía toracoabdominal se observaron imágenes de un absceso en la región axilar izquierda, lesiones líticas en las costillas 3 a 6, neumonía apical izquierda, nódulos pulmonares en ambos pulmones y ganglios linfáticos cervicales y mediastinales incrementados de tamaño (figura 2, A-C). En la biopsia del absceso axilar izquierdo se reportó miositis y paniculitis supurativa. Solo se hizo cultivo para bacterias del líquido broncoalveolar, el cual fue negativo, y la PCR para el complejo *Mycobacterium tuberculosis* fue negativa. Después de 41 días de hospitalización y de haber recibido dos esquemas de antimicrobianos —ceftriaxona-clindamicina y cefepima-vancomicina—, el paciente fue dado de alta.



BCG: Bacilo de Calmette-Guérin; HIV: virus de inmunodeficiencia humana

Figura 1. A) Línea del tiempo de la evolución del paciente. **B)** Histograma de la expresión de gp91^{phox} en neutrófilos: se representa el isotipo (rojo) y la expresión del paciente (naranja) y del control sano (azul). **C)** Árbol genealógico del paciente (cuadro negro).

Dos meses después, a los ocho meses de edad, reingresó al hospital por fiebre, irritabilidad y un absceso supurante en la escápula izquierda. En el cuadro hemático se encontró: hemoglobina de 10,8 g/dl (10,5 - 12), $21,2 \times 10^9$ leucocitos/L (6 - 17), $12,2 \times 10^9$ neutrófilos/L (1,5 - 8,5), $7,5 \times 10^9$ linfocitos/L (4 - 10,5), $1,2 \times 10^9$ monocitos/L (600), y 583×10^9 plaquetas/L (150 - 350); la prueba para la detección sérica de HIV fue negativa.

En la tomografía de tórax se observó una consolidación apical izquierda, bronquiectasias, lesiones líticas en las costillas 2 a 7 y en las vértebras dorsales 2 a 7, además de una colección de líquido multiloculado (figura 2, D-G); en el ultrasonido se encontró una fistula asociada con el absceso escapular. El paciente recibió piperacilina-tazobactam, que se sustituyó después por voriconazol al detectarse *Aspergillus fumigatus* en el cultivo de la muestra de secreción del absceso.

Dada la recurrencia y la gravedad de la infección, se sospechó un error innato de la inmunidad. La prueba de dihidrorodamina resultó sin producción de especies reactivas de oxígeno y la expresión de gp91^{phox} en los neutrófilos

fue nula, estableciéndose así el diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X (figura 1B). La variante patógena detectada por la secuenciación de nueva generación fue c.80_83del/Y (p.Val27Glyfs*33) en *CYBB*. La madre resultó portadora de la variante (c.80_83del/WT). No fue posible estudiar genéticamente a sus dos hermanos mayores, de sexo masculino, y aparentemente sanos (figura 1C).

El paciente fue dado de alta después de 65 días de hospitalización y tratamiento con voriconazol por 28 días. Se inició profilaxis antibiótica diaria con trimetoprim-sulfametoxazol y profilaxis antifúngica con fluconazol dos veces a la semana.

Dos meses después, al año de edad, el infante reingresó debido a una neumonía multifocal (figura 2, H-I), por la cual requirió asistencia respiratoria mecánica. Se detectó el antígeno galactomanano en el suero y *A. fumigatus* en el cultivo del líquido del lavado broncoalveolar, por lo que se inició nuevamente tratamiento con voriconazol.

El paciente sufrió una falla orgánica múltiple y falleció un mes después de su ingreso.

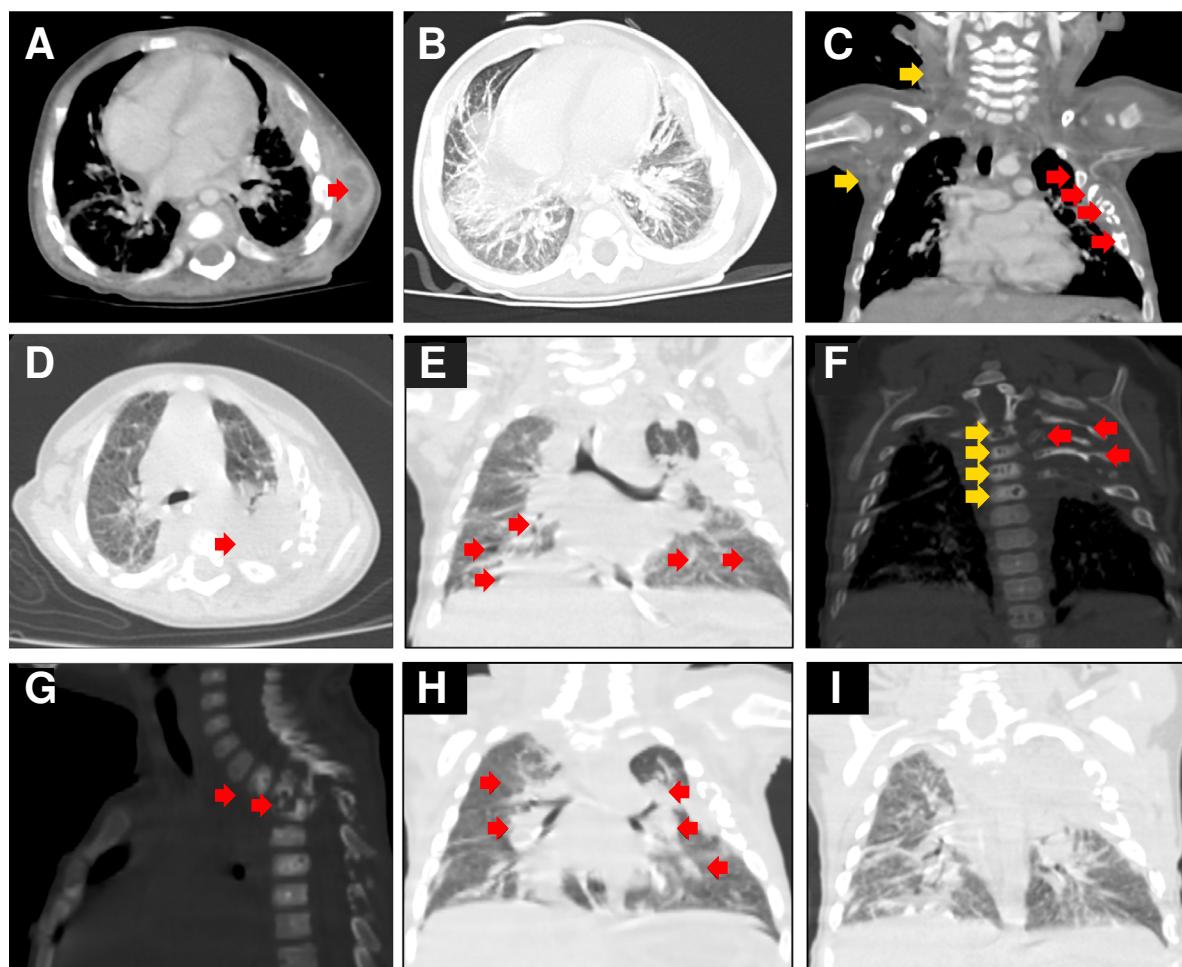


Figura 2. Tomografía computarizada de tórax. **A)** Absceso en la región axilar izquierda (flecha). **B)** Nódulos y micronódulos pulmonares bilaterales. **C)** Lesiones líticas en las costillas 3 a 6 (flechas rojas), conglomerado de ganglios cervicales y axilares (flechas amarillas). **D)** Neumonía apical izquierda (flecha). **E)** Bronquiectasias (flechas). **F)** Vista frontal de las lesiones líticas en las costillas 2 a 7 (flechas rojas) y en las vértebras dorsales 2-7 (flechas amarillas). **G)** Vista lateral de las lesiones líticas en las vértebras dorsales 2 a 7 (flechas). **H)** Neumonía multifocal (flechas); **I)** Fibrosis y retracción bilateral del parénquima pulmonar.

Cuadro 1. Lactantes con aspergilosis invasiva y enfermedad granulomatosa crónica

Código del paciente País (año)	Sexo	Gen	Edad de inicio de síntomas	Hallazgos clínicos de aspergilosis	Método de detección de <i>Aspergillus</i> spp.	Factor de riesgo para aspergilosis	Estudios de imágenes diagnósticas	Tratamiento antifúngico	Resultado
Caso reportado México (2024)	M	CYBB	4 meses	Fiebre, tos, absceso axilar izquierdo	<i>A. fumigatus</i> : muestra de lavado broncoalveolar y secreción de absceso Detección positiva de galactomanano	Ambiente insalubre, hacinamiento	Tomografía computarizada: lesiones líticas en las costillas, neumonía apical izquierda, nódulos pulmonares, ganglios linfáticos cervicales y mediastínicos agrandados	Voriconazol	Fallecido
P1 Japón(2014)(6)	F	NCF2	22 días	Dificultad respiratoria, tos, fiebre y rincorrea	<i>A. fumigatus</i> : muestra de tejido pulmonar Detección positiva de galactomanano y β -D glucano	Edificio en demolición	Tomografía computarizada: nódulos bilaterales, difusos y dispersos; consolidaciones y atelectasias en diferentes áreas pulmonares	Voriconazol, micafungina, anfotericina B liposómica	Vivo
P2 Korea (2020) (7)	M	CYBB	24 días	Fiebre y dificultad en la alimentación	Hifas de <i>Aspergillus</i> : histología de tejido pulmonar	NE	Tomografía computarizada: masa en el lóbulo inferior derecho y nódulo en el lóbulo medio derecho; derrame pleural	NE	Vivo
P3 Estados Unidos (2002) (8)	M	CYBB	15 días	Fiebre	<i>Aspergillus</i> spp.: muestra de tejido pulmonar	NE	Tomografía computarizada: nódulos pulmonares	NE	Vivo
P4 Singapur (1994) (9)	F	NCF1	3 meses	Tos, disnea, falla de medro	<i>Aspergillus</i> spp.: muestra de tejido pulmonar	NE	Radiografía de tórax: neumonía bilateral	Anfotericina B liposómica (ocho semanas)	Vivo
P5 Estados Unidos (2015) (10)	M	CYBB	21 días	Fiebre, taquipnea, irritabilidad	<i>Aspergillus</i> spp.: muestra de tejido pulmonar	NE	Tomografía computarizada: nódulos y masas pulmonares bilaterales	Voriconazol	Vivo
P6 Estados Unidos (2007) (11)	F	CYBA	21 días	Fiebre, irritabilidad, disminución en la ingesta oral	Hifas de <i>Aspergillus</i> : histología de tejido pulmonar	NE	Tomografía computarizada: múltiples masas pulmonares	NE	NE
P7 Francia (1995) (12)	M	CYBB	27 días	Fiebre, dificultad respiratoria	<i>A. fumigatus</i> : muestras de lavado broncoalveolar y ganglios linfáticos mediastinales	NE	Tomografía computarizada: múltiples nódulos pulmonares intraparenquimatosos bilaterales	Anfotericina B liposómica (12 meses)	NE
P8 China (2020) (13)	M	NFC2	1 mes	Fiebre, tos	<i>A. fumigatus</i> : muestras de lavado broncoalveolar	NE	Tomografía computarizada: nódulos y masas pulmonares	Voriconazol	Vivo
P9 Alemania (2002) (14)	F	NE	1 mes	Dificultad respiratoria	<i>Aspergillus</i> spp.: muestra de lavado broncoalveolar	NE	Tomografía computarizada: Nódulos y masas pulmonares	Anfotericina B liposómica	Vivo

NE: no específica

Consideraciones éticas

Los autores declaran haber seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y la firma del consentimiento informado.

Discusión

Se presenta el caso de un paciente de cuatro meses con aspergilosis invasiva en las costillas, como primera manifestación de enfermedad granulomatosa crónica. En los estudios internacionales, se ha documentado el inicio de la aspergilosis invasiva a los 10 años (4); sin embargo, este paciente la padeció antes de los cuatro meses. Hasta la fecha, en la literatura científica consultada, solo se han reportado nueve casos (incluido este paciente) de aspergilosis invasiva con inicio antes del año de edad como primera manifestación de enfermedad granulomatosa crónica (cuadro 1).

Aspergillus spp. es un hongo saprófito, inocuo, que resiste altas temperaturas, por lo que la inhalación de las conidiosporas distribuidas en el ambiente es habitual. Las áreas húmedas, con poca higiene y mantenimiento, como los edificios en construcción, tienen una concentración elevada de conidiósporas y los pacientes con enfermedad granulomatosa

crónica pueden infectarse (15). El paciente aquí reportado estuvo expuesto a un área insalubre (celda de prisión) después de su nacimiento, siendo este el factor de riesgo para el inicio temprano de la infección.

La presentación clínica de la aspergilosis invasiva puede ser variable. Inicialmente, hasta el 33 % de los pacientes pueden ser asintomáticos (1). Se ha reportado fiebre en el 20 al 61 % de los casos, y puede presentarse leucocitosis y elevación moderada de la velocidad de sedimentación globular o no presentarse (1,3). En ocho de los nueve casos hasta ahora reportados, en quienes la aspergilosis invasiva se inició antes del año de edad, se presentó fiebre; además hubo otros síntomas inespecíficos, como irritabilidad, tos, dificultad respiratoria y alimentaria, y falla de medro (cuadro 1).

El presente paciente tuvo, como primera manifestación, inflamación en la región axilar izquierda sin fiebre. En su primera radiografía de tórax se observaron cambios que sugerían fracturas costales que, en su contexto social, hizo sospechar maltrato infantil.

En un metaanálisis de 116 pacientes con enfermedad granulomatosa crónica y aspergilosis invasiva se describió que el principal órgano afectado fue el pulmón (71 %), seguido del sistema óseo (40 %) (3). En los nueve pacientes reportados con aspergilosis invasiva iniciada antes del año, el único órgano afectado fue el pulmón (cuadro 1). En el presente caso, la infección se detectó por el daño óseo, pero, tras los estudios diagnósticos, se encontró que la aspergilosis invasiva también comprometía pulmón, músculo y piel.

El aislamiento del agente infeccioso en los casos de enfermedad granulomatosa crónica es importante para diferenciar *Aspergillus* spp. de otros hongos filamentosos. El lavado broncoalveolar, la aspiración con aguja fina y la biopsia percutánea transtorácica o toracoscópica video-asistida, se encuentran entre las técnicas más utilizadas para el diagnóstico basado en el cultivo (4). Se recomienda la biopsia de pulmón, ya que aumenta la tasa de detección de agentes patógenos del 30 al 50 % en los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (4).

Existen otras pruebas de diagnóstico, como la detección de galactomanano en los distintos fluidos corporales (4); sin embargo, solo resulta positiva en una cuarta parte de los pacientes infectados. Los títulos de galactomanano son proporcionales a la carga fúngica del tejido estudiado (16). En los nueve pacientes reportados con inicio del compromiso antes del año (cuadro 1), se utilizaron diferentes técnicas para aislar el agente, como el cultivo (mediante biopsia pulmonar y lavado broncoalveolar) y la detección de galactomanano. En el paciente de este reporte, se aisló *A. fumigatus* mediante el cultivo de una muestra de la secreción del absceso en la región axilar izquierda y detección de galactomanano (positivo), lo cual denota la alta carga fúngica del paciente.

Los estudios de imágenes diagnósticas ayudan a localizar y evaluar el alcance de la infección. En la radiografía de tórax se suelen observar cambios inespecíficos, por lo que la tomografía computarizada se ha convertido en la herramienta principal ante la sospecha de aspergilosis invasiva (4). Entre los hallazgos reportados en los estudios pediátricos, se destacan las opacidades nodulares (59 - 100 %), la consolidación (21 - 63 %), la cavitación (0 - 43 %) y el signo de la media luna de aire (0 - 21 %) (17). La extensión local del parénquima pulmonar a las estructuras adyacentes y la

osteomielitis de la caja torácica son hallazgos particularmente asociados con la aspergilosis invasiva en la enfermedad granulomatosa crónica (4).

En los nueve pacientes documentados en el cuadro 1, se reportaron nódulos pulmonares en ocho, observados en la tomografía computarizada. Por el contrario, no se reportó afección de los tejidos adyacentes al pulmón. En el paciente aquí presentado, la radiografía inicial de tórax sugería fracturas costales; sin embargo, en la tomografía computarizada de tórax se observaron nódulos pulmonares, lesiones líticas en las costillas, neumonía apical izquierda y ganglios linfáticos cervicales y mediastinales agrandados, que apoyaron el diagnóstico de aspergilosis invasiva. No obstante, fue hasta la segunda hospitalización que se hizo el diagnóstico.

Las guías prácticas para el tratamiento de la aspergilosis (18,19) mencionan al voriconazol como la primera opción de tratamiento contra la aspergilosis invasiva; los fármacos alternativos son anfotericina B liposómica y desoxicolato, posaconazol, isavuconazol, caspofungina y micafungina (18,19). El voriconazol en menores de dos años debe administrarse con seguimiento para ajustar la dosis o, incluso, considerar dosificaciones más frecuentes (20). Se debe contemplar el cambio de la terapia intravenosa a la oral en pacientes clínicamente estables, con absorción entérica confiable. No existe evidencia sólida para determinar la duración óptima del tratamiento; puede ser hasta de 12 semanas, pero se sugiere individualizarlo en función de la mejoría clínica y la inmunosupresión subyacente (18,19).

En los nueve pacientes con enfermedad granulomatosa crónica y aspergilosis invasiva de inicio antes del año (cuadro 1), los tratamientos fueron voriconazol en dos pacientes, anfotericina B liposómica en otros dos, y voriconazol, micafungina y anfotericina B liposómica consecutivamente en un paciente. Se reportó una duración de 8 y 12 semanas en dos pacientes; en el resto no se especificó.

El paciente del presente reporte fue hospitalizado en tres ocasiones; en la primera, recibió antibióticos de amplio espectro, y en la segunda, recibió nuevamente antibióticos; después del aislamiento de *A. fumigatus*, se administró voriconazol por 28 días y, en la tercera hospitalización, también se inició voriconazol, hasta su deceso. Considerando el padecimiento de base, el paciente tenía un gran riesgo de morbimortalidad, por lo que el tratamiento antifúngico fue tardío y de corta duración, con relación a lo recomendado por guías de práctica clínica. La profilaxis con antifúngicos se ha descrito con dosis diarias (18,19,21); sin embargo, en este caso, el paciente recibió fluconazol solo dos veces por semana, lo cual pudo contribuir a la reinfeción fungica.

Agradecimientos

A la Fundación Mexicana para Niñas y Niños con Inmunodeficiencias Primaria (FUMENI A.C.), por el patrocinio de los estudios moleculares en este paciente.

Referencias

1. Antachopoulos C, Walsh TJ, Roilides E. Fungal infections in primary immunodeficiencies. Eur J Pediatr. 2007;166:1099-117. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0527-7>
2. Zaoutis TE, Heydon K, Chu JH, Walsh TJ, Steinbach WJ. Epidemiology, outcomes, and costs of invasive aspergillosis in immunocompromised children in the United States, 2000. Pediatrics. 2006;117:e711-6. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1161>

3. Henriet S, Verweij PE, Holland SM, Warris A. Invasive fungal infections in patients with chronic granulomatous disease. *Adv Exp Med Biol.* 2013;764:27-55. http://doi.org/10.1007/978-1-4614-4726-9_3
4. King J, Henriet S, Warris A. Aspergillosis in chronic granulomatous disease. *J Fungi (Basel).* 2016;2:15. <https://doi.org/10.3390/jof2020015>
5. Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, Mann D, Brown T, Osgood S, *et al.* Common severe infections in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis.* 2015;60:1176-83. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu1154>
6. Saito S, Oda A, Kasai M, Minami K, Nagumo H, Shiohara M, *et al.* A neonatal case of chronic granulomatous disease, initially presented with invasive pulmonary aspergillosis. *J Infect Chemother.* 2014;20:220-3. <http://doi.org/10.1016/j.jiac.2013.10.008>
7. Yoo YJ, Sun JS, Lee JH, Jung HJ, Koh YH, Jung J, *et al.* Atypical presentation of chronic granulomatous disease in a neonate with a pulmonary granuloma mimicking a tumor: A case report. *J Korean Soc Radiol.* 2020;81:990. <http://doi.org/10.3348/jksr.2020.81.4.990>
8. Herman TE, Siegel MJ. Chronic granulomatous disease of childhood: Neonatal Serratia, hepatic abscesses, and pulmonary aspergillosis. *J Perinatol.* 2002;22:255-6. <http://doi.org/10.1038/sj.jp.7210708>
9. Lee BW, Yap HK. Polyarthritis resembling juvenile rheumatoid arthritis in a girl with chronic granulomatous disease. *Arthritis Rheum.* 1994;37:773-6. <http://doi.org/10.1002/art.1780370524>
10. Davoodi P, Wright SA, Brown EV, Perry JR. Rare diagnosis in a neonate who presents with fever. *Clin Pediatr (Phila).* 2015;54:91-3. <http://doi.org/10.1177/0009922814541809>
11. Chang JH, Boxer LA. Case 2: Infant with lung nodules. *Paediatr Child Health.* 2007;12:313-6. <http://doi.org/10.1093/pch/12.4.229>
12. Mouy R, Ropert JC, Donadieu J, Hubert P, de Blic J, Revillon Y, *et al.* Granulomatose septique chronique révélée par une aspergillose pulmonaire néonatale. *Arch Pediatr.* 1995;2:861-4. [http://doi.org/10.1016/0929-693x\(96\)81264-4](http://doi.org/10.1016/0929-693x(96)81264-4)
13. Guo C, Chen X, Wang J, Liu F, Liang Y, Yang J, *et al.* Clinical manifestations and genetic analysis of 4 children with chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore).* 2020;99:1-7. <http://doi.org/10.1097/md.00000000000020599>
14. Theobald I, Fischbach R, Hülkamp G, Franzius C, Frosch M, Roth J, *et al.* Pulmonale aspergillose als erstmanifestation einer septischen granulomatose (chronic granulomatous disease, CGD) bei einerigen weiblichen zwillingsschwangeren und ausbreitungsdiagnostik mittels FDG-PET. *Radiologe.* 2002;42:42-5. <https://doi.org/10.1007/s117-002-8116-0>
15. Lamberto Y, Domínguez C, Arechavala A, Saúl P, Chediack V, Cunto E. Aspergilosis invasiva: definiciones, diagnóstico y tratamiento. *Medicina (B Aires).* 2023;83:82-95.
16. Bakkem LMP, van Dommelen L, Regis M, van den Heuvel E, Nieuwenhuizen L. The use of galactomannan antigen assays for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in the hematological patient: A systematic review and meta-analysis. *J Fungi (Basel).* 2023;9:674. <https://doi.org/10.3390/jof9060674>
17. Yeoh DK, McMullan BJ, Clark JE, Slavin MA, Haeusler GM, Blyth CC. The challenge of diagnosing invasive pulmonary aspergillosis in children: A review of existing and emerging tools. *Mycopathologia.* 2023;188:731-43. <https://doi.org/10.1007/s11046-023-00714-4>
18. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63:e1-60. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw326>
19. Douglas AP, Smibert OliviaC, Bajel A, Halliday CL, Lavee O, McMullan B, *et al.* Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis, 2021. *Intern Med J.* 2021;51:143-76. <https://doi.org/10.1111/imj.15591>
20. Abo YN, Gwee A, Osowicki J. Rare infant case of pulmonary aspergilloma highlighting common challenges with voriconazole dosing. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40:227-30. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002959>
21. Kuruvilla M, de la Morena MT. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:573-82. <http://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.09.013>