

MUCORMICOSIS REVISIÓN DE CASOS Y ACTUALIZACIÓN

MUCORMYCOSIS. CLINICAL CASES AND UPDATE.

Fernando Riera , Lucas D. Marangoni, Bartolomé L Allende, Christian Allende, Estefanía Minoldo, Carolina Martinatto, Oscar A Paoletti, Carlos Bergallo.

Resumen

La mucormicosis es una micosis emergente, de elevada mortalidad. El objetivo del estudio es presentar las características clínicas y evolución de los casos asistidos en el Sanatorio Allende, de la Ciudad de Córdoba República Argentina y hacer una actualización bibliográfica. Se presentan 5 pacientes con mucormicosis con diferentes formas clínicas de presentación. El diagnóstico clínico se confirmó por histopatología y/o cultivo de los tejidos. Concluimos que en la actualidad la sospecha clínica basada en la forma de presentación y los factores de riesgo siguen siendo claves para establecer la sospecha clínica y realizar el diagnóstico temprano. En cuanto al tratamiento se basa fundamentalmente en el desbridamiento quirúrgico para eliminación del tejido necrótico y Anfotericina liposomal como antifúngico de elección. El posaconazol nuevo triazol tendría un rol importante en la consolidación del tratamiento una vez que el paciente logra la estabilización clínica o como tratamiento de rescate.

Palabras claves: Mucormicosis, infecciones inmunocomprometidos, anfotericina b, posaconazol.

Summary

Mucormycosis is an emerging mycotic infection with high mortality. We described the clinical presentation, evolution and treatment of 5 patients with diagnosis of mucormycosis.

Key Words : Mucormycosis, infection, treatment.

Servicios de Terapia Intensiva , Traumatología, Otorinolaringología , Nefrología y de Infectología del Sanatorio Allende. Córdoba. Argentina.
Autor Correspondiente : Fernando Riera
Hipólito Yrigoyen 384
Córdoba, Argentina 5000
Email: friera@hotmail.com. Fax: 54 351 4513757

Introducción

Las Mucormicosis son un grupo heterogéneo de infecciones fúngicas, oportunistas, emergentes, de elevada mortalidad, producida por hongos filamentosos hialinos de la clase Zigomycetes.^[1]

La clase Zigomycetes está conformado por el orden de los Mucorales y Entomoftorales, hongos miceliares ubicuos y saprofitos. La mayor parte de los casos descritos en seres humanos son producidas por mucorales del género *Rhizopus*, *Lichtheimia* (*Absidia* y *Mycocladius*) y *Mucor*. Los términos de zigomicosis, mucormicosis y ficomicosis han sido utilizados en forma indistinta para la denominación de la enfermedad clínica producidas por estos hongos pero actualmente el nombre más apropiado a utilizar sería mucormicosis^[2]. La característica fisiopatológica de mayor relevancia es el vasotropismo y angioinvasión, con la consecuente producción de infarto y necrosis tisular que constituyen la base de las manifestaciones clínicas.^[3,4,5]

Actualmente la mucormicosis ha incrementado su frecuencia siendo la tercera micosis invasiva luego de candidiasis y aspergilosis.^[5,6,7,8,25]

En este reporte presentamos cinco casos, documentados en los últimos 9 años, en el Sanatorio Allende, Institución de nivel terciario de la ciudad de Córdoba, República Argentina.

Material y Métodos

Se realizó una revisión de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de mucormicosis

asistidos en el Sanatorio Allende entre los años 2005 y 2014.

Se registró la edad, sexo, enfermedad predisponente, forma clínica de la infección, tiempo de evolución, metodología diagnóstica, tratamiento y evolución de cada uno de los pacientes.

Para la definición de casos se utilizaron los criterios establecidos en el año 2008 por la Organización Europea para la investigación y tratamiento del cáncer y el Grupo de Estudio de las Micosis (según sus siglas en inglés EORT/MSD)⁽⁴¹⁾. Este grupo clasifica a las infecciones fúngicas invasivas en:

- 1 - Probadas cuando existe evidencia de la presencia del hongo en la histopatología y en el cultivo
- 2- Probables cuando hay evidencia clínica, factores del huésped y desarrollo en el cultivo o serología que manifiesta la presencia del hongo
- 3 - Posible cuando hay evidencia clínica y factores del huésped. Esta categoría no tiene utilidad en el desarrollo de ensayos clínicos pero puede ser tomada para la descripción de casos.

Resultados

Las Características de los pacientes se resumen en la Tabla 1.

Se diagnosticaron 5 casos de mucormicosis (uno de los cuales ha sido reportado)⁽¹⁴⁾. La edad promedio de los pacientes fue de 27 años, con un rango de 17 a 45 años, 3 pacientes de sexo masculino. Las formas clínicas fueron dos rinosinusales, dos dérmicas y una osteoarticular.

Tabla 1: Características Clínicas de los pacientes

E	S	Enfermedad	Forma	Diag- nóstico	Cultivo	Tratamiento	Evolución	
1	17	F	Traumatismo grave	Cutánea	Biopsia Piel	<i>Rhizopus</i> sp	Anfotericina B Liposomal + Rifampicina	Alta, con secuelas.
2	45	M	Transplante Renal	Cutánea	Biopsia cutanea	<i>Mucor</i> sp	Anfotericina B Coloidal	Fallece en la internación
3	21	F	Diabetes I	Rinosi- nusal	Biopsia Senos	-	Anfotericina B Coloidal	Alta con secuelas fallece al año por comorbilidades
4	24	M	Transplante Renal	Rinosi- nusal	Biopsia Senos	<i>Rhizopus</i> arizus	Anfotericina B lipídica, posaconazol	Alta con secuela neu- rológica.
5	28	M	Artroscopía de Rodilla	Osea	Biopsia de hueso	-	Anfotericina B Liposomal	Alta con artrodesis de rodilla

E: Edad, S; Sexo

Siguiendo la clasificación recomendada por el EORT/MSD, cuatro pacientes tuvieron infecciones probadas y el paciente 5 con afección ósea se consideró posible teniendo en cuenta criterios clínicos, la necrosis extensa de hueso en la histopatología y el contexto epidemiológico del país en donde se reportaban este tipo de infecciones asociadas a procedimientos artroscópicos en diferentes provincias ^(13,31,43)

Los factores de riesgos, Los pacientes 2 y 4 eran trasplantados renales en los doce meses previos, recibiendo al momento del diagnóstico esteroides y drogas inmunosupresoras. El paciente 4 padecía concomitantemente enfermedad de chagas agudo postrasplante. La paciente 3 tenía diabetes tipo I, mal controlada.

Los 2 pacientes restantes, eran jóvenes de 17 y 28 años que no tenían comorbilidad subyacente. La joven de 17 años (paciente 1) había sufrido un accidente automovilístico con lesiones de pared torácica y venía derivada de otro centro y a pesar de las curaciones y el tratamiento antibiótico la necrosis e invasión de la pared torácica progresaba.

El paciente 5, masculino de 28 años se le había realizado una artroscopia de rodilla 3 meses antes, tenía necrosis de hueso extensa que seguía progresando a pesar del tratamiento quirúrgico y antibacteriano que recibía.

La frecuencia de mucormicosis en los 9 años fue de 0,55 paciente por año.

En 3 pacientes hubo desarrollo de mucorales en el cultivo de los tejidos, en dos se identificó *Rhizopus* sp y uno *Mucor* sp. La histopatología fue diagnóstica en 2 pacientes donde no hubo desarrollo en el cultivo observándose la presencia de filamentos.

Respecto del tratamiento en las formas cutáneas y osteoarticular se realizó desbridamiento quirúrgico amplio y repetido hasta limitar la progresión de la necrosis. En los pacientes con formas rinosinuales se utilizó el desbridamiento sinusal fibróscopico.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con Anfotericina B, tres en su formulación lipídica y dos su forma coloidal. Uno de los pacientes trasplantados recibió posaconazol oral para completar el tratamiento y como profilaxis secundaria para evitar la reactivación de la infección.

La evolución tórpida, manejo complejo en unidad de cuidados intensivos y la internación prolongada fue común en todos estos pacientes. Un paciente falleció durante la internación, 20% de

mortalidad global en esta serie.

Los otros pacientes fueron dados de alta hospitalaria con secuelas graves de su infección.

Discusión

Los zigomicetos son ubicuos en la naturaleza y especialmente subsisten en materia orgánica en descomposición. Las esporangioesporas se encuentran en forma libre en el aire y constituyen las partículas infectantes que penetran a través de la piel, inhalación ó aparato digestivo ⁽⁸⁾.

Si bien continúa siendo una enfermedad rara, en los últimos años se ha incrementado su frecuencia, debido al incremento de pacientes con factores de riesgo, como diabetes, trasplantes de órganos, uso de inmunosupresores y el uso de profilaxis con voriconazol pacientes oncohematológicos. ^(10, 13, 15, 25).

Las formas clínicas de la infección dependen generalmente de la puerta de entrada del hongo y se han clasificado en rinocerebral, cutánea, pulmonar, gastrointestinal, diseminada y otras formas (tabla 2). A pesar del tratamiento agresivo con desbridamiento y antifúngicos la mortalidad global ronda el 50%. ^[1,10]. En esta serie el paciente 2 falleció durante la internación (20%), los otros cuatro pacientes fueron dados de alta pero quedaron con secuelas importantes.

Tabla 2- Formas clínicas de Zigomicosis

- Rinocerebral
- Pulmonar
- Cutánea
- Gastrointestinal
- Diseminada
- Otras Formas menos frecuentes

Basada en la localización anatómica la mucormicosis. (5)

La invasión vascular con isquemia y necrosis es la característica fisiopatológica de esta infección fúngica y explica la presencia de necrosis como signo clínico principal ^(1,2,10). En los 5 pacientes descritos se evidenció isquemia y necrosis progresiva. La falta de flujo vascular explica la falta de llegada de los antifúngicos al sitio afectado y la dificultad para eliminar al hongo. Esta situación hace que el desbridamiento sea clave para eliminar la necrosis y la carga infectante. ^[4].

Entre los factores subyacentes de riesgo se debe tener cuenta, malignidad Hematológica, diabetes

mellitus, traumatismos, trasplante de órgano sólido y otros como son el uso de esteroides e inmunosupresores ^(10, 41). En esta serie el trasplante renal de los pacientes 2 y 4 fue el principal factor de riesgo identificado, junto a la diabetes de la paciente 3.

Los traumatismos severos como en el paciente 1, llegan en algunas series al 18%⁽³⁰⁾, siendo el tercero en frecuencia, también el trauma ha sido descrito en series de pacientes que adquieren la infección luego de desastres naturales como tornados ⁽¹²⁾.

La adquisición luego de procedimientos quirúrgicos también se ha descrito en ausencia de otros factores subyacentes del paciente ^(13, 31). En el momento que se asistió a ese paciente, en Argentina se reportaba un brote de infecciones osteoarticulares por mucorales luego de artroscopía que afectaba a 10 provincias ^(13, 31,43). Este paciente joven sin factores de riesgo previos, como complicación de esta infección perdió gran parte de hueso finalizando con una artrodesis de rodilla. ^(31,43,44,45.)

La mucormicosis rino-cerebral, es más frecuente en diabéticos pero también afecta a otros grupos de pacientes ^(10,32). La infección se desarrolla luego de la inhalación de las esporas, que germinan y rápidamente invaden los tejidos adyacentes siendo capaz de comprometer todas las estructuras que se encuentran en el cráneo ⁽³³⁾. Los síntomas iniciales de esta forma son dolor facial, sinusitis, celulitis de cara, edema periorbital proptosis y síntomas relacionados a parálisis de nervios faciales que fueron observados en los pacientes que describimos con estas formas clínicas⁽⁴⁶⁾.

Los estudios de imágenes como tomografía axial computada y resonancia nuclear magnética son métodos que permiten el diagnóstico precoz cuando hay afección sinusal. En ellos se puede observar ocupación de los senos, edema mucoso, compromiso de órbita y destrucción del hueso que se evidencia en etapas tardías. La Resonancia Magnética Nuclear tiene utilidad en identificar la extensión intradural e intracraneal, trombosis de senos cavernosos, compromiso perineural ⁽³⁵⁾. En los pacientes 3 y 4 la presencia de ocupación sinusal evidenciada por estos métodos y los factores de riesgo, promovieron la sospecha clínica y la inmediata realización de desbridamiento quirúrgico por vía endoscópica, toma de material para estudios histopatológicos y microbiológicos. ^[26]

Las manifestaciones clínicas de las formas cutáneas es variable, puede tener progresión lenta y gradual como en caso de la paciente 1 o presentares a manera de gangrena fulminante como en el paciente 2 durante la internación ^(36, 37,38). Típicamente comienza como una escara necrótica con edema e induración circundante. La lesión progresa en sus bordes y puede presentar material que asemeja al algodón o al hongo que aparece en el pan ^(14,38,39,40).

La afección ósea como en el caso 5 tenía ha sido descrita luego de la inoculación traumática ó quirúrgica ^(13,42,43,44,45).

La confirmación del diagnóstico se realiza por el examen del material obtenido para estudio (biopsias, secreciones de senos paranasales o pulmonares). Es importante recordar el adecuado procesamiento de la muestra ya que los mucorales tienen micelios sin tabiques y pueden ser dañados durante el procesamiento y ser no viables en el cultivo ⁽⁴³⁾. Esta es la explicación que encontramos para la falta de diagnóstico micológico en el paciente 5 y por lo cual fue considerado como posible, teniendo en cuenta la presentación clínica agresiva y el contexto epidemiológico del país en ese momento ^(13,31).

El examen directo tiene baja sensibilidad, es por ello que el índice de sospecha es clave a la hora de inicio de tratamiento precoz en forma empírica. En los cultivos el desarrollo de un hongo filamentoso en pacientes, con presentación clínica compatible y con factores de riesgo debe hacer que se considere como agente etiológico ⁽⁸⁾

Respecto de la histopatología los agentes de la mucormicosis pueden ser diferenciados morfológicamente de los otros hongos filamentosos hialinos como *aspergillus* y *fusarium* ya que los mucorales no presentan septos. ^[8,17, 26]

En cuanto al tratamiento antifúngico de la mucormicosis no hay estudios comparativos realizados debido a la baja frecuencia de esta micosis. La FDA (por sus siglas en inglés Food and Drug Administration de Estados Unidos) ha autorizado el uso de Anfotericina B lipídica, Anfotericina B coloidal y posaconazol como tratamiento primario. Pero algunos reportes describen a la combinación de antifúngicos como un opción pero no ha sido aún determinada. ^(15, 47)

En la actualidad las formulaciones lipídicas de anfotericina son las drogas de elección basado en datos de eficacia y seguridad ^(1,15,48). La dosis utilizada de Anfotericina en sus formas lipídicas son de 5 mg/kg/día, pero algunos han utilizado

dosis mayores de entre 7,5 a 10 mg/kg/día para el tratamiento de las formas que afectan al sistema nervioso central pero es desconocido aún el beneficio de estas dosis elevadas con mayor riesgo de nefrotoxicidad^(49, 50). La anfotericina B coloidal se sigue utilizado en nuestros países por el menor costo pero por la elevada nefrotoxicidad no se recomienda, la dosis es de 1 a 1,5 mg/kg/día, con una dosis total por tratamiento de 2,5 a 3 g. Se debe tener en cuenta que la toxicidad de esta droga es mayor en los pacientes afectados por mucormicosis que tienen enfermedad renal preexistente (diabéticos, trasplantados etc).

El posaconazol es un triazol que se considera droga de segunda línea para el tratamiento de la mucormicosis y la dosis recomendada es de 800 mg día. Este se debe administrar con comidas grasas para aumentar la absorción de la droga y se debe evitar la utilización de antiácidos e inhibidores de bomba de protones que la disminuyen^(19,20,21). Hay reporte de series en donde se utiliza como tratamiento de rescate con respuesta aceptable^(50,51,52,53). También ha sido utilizado como parte de tratamiento secuencial luego del control de la infección con anfotericina b liposomal^(54,55), como se realizó en paciente 4.

Otros antifúngicos como las equinocandinas han demostrado actividad moderada sobre los mucorales, pero su utilización no se ha recomendado. La experiencia se limita modelos animales en combinación con anfotericina, pero aún se necesitan más estudios^(56,57,58)

Respecto a la duración del tratamiento antifúngico, no existen estudios por lo que se debe individualizar este de acuerdo al paciente. Como regla general se recomienda continuar el tratamiento hasta la resolución y de los signos clínicos, mejoría radiológica y manejo adecuado de la inmunosupresión.

El desbridamiento quirúrgico es mandatorio para la sobrevida del paciente. Las cirugías repetidas son requeridas.

Finalmente hacemos referencia a los principios generales a tener en cuenta en el tratamiento de la mucormicosis⁽²⁰⁾

1 – Diagnóstico precoz, es crítico existen publicaciones que demuestran que tratamiento dentro de los 5 días de realizado el diagnóstico mejora la sobrevida (83 % vs 49%). En nuestro medio a pesar su baja sensibilidad, la sospecha clínica en pacientes con factores de riesgo son las claves. (lesiones necroticas, progresivas y que no responden a tratamiento habitual)

2 – Revertir los factores de riesgo si fueran posi-

ble. La disminución de inmunosupresores y esteroides es crucial. En los diabéticos la normalización de glucemias y el pH si existe acidosis.

3 – Desbridamiento quirúrgico agresivo en las formas que estuviese indicado. Esta es la acción directa y variable independiente más importante para mejorar la evolución.

4 – Tratamiento Antifúngico.

Conclusión:

La mucormicosis es una infección oportunista observada cada vez con mayor frecuencia. En la actualidad el diagnóstico se sigue basando en la sospecha clínica en pacientes con factores de riesgo. El desbridamiento quirúrgico temprano, amplio, agresivo y reiterado permite la eliminación del hongo y la llegada del antifúngico al sitio de infección que es impedida por la obstrucción de los vasos. Anfotericina b liposomal sigue siendo el tratamiento de elección en estos pacientes. Posaconazol un nuevo triazol con actividad frente al hongo, es una opción en la profilaxis y para completar tratamiento una vez que los pacientes se hayan estabilizado.

Referencias

1. Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:556–69.
2. Kyung J. Kwon-Chung. *Taxonomy of Fungi Causing Mucormycosis and Entomophthoromycosis (Zygomycosis) and Nomenclature of the Disease: Molecular Mycologic Perspectives. Clinical Infectious Diseases* 2012;54(S1):S8–15
3. Gonzalez CE, Rinaldi MG, Sugar AM. Mucormycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16:895–914, vi.
4. Rogers TR. Treatment of mucormycosis: current and new options. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(Suppl 1):35–9.
5. George Petrikos, Anna Skiada, Olivier Lortholary *Manifestations of Mucormycosis d CID* 2012:54 (Suppl 1) d S29
6. Torres-Narbona M, Guinea J, Martinez-Alarcon J, et al. Impact of mucormycosis on microbiology overload: a survey study in Spain. *J Clin Microbiol* 2007; 45:2051–3.
7. Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997–2006. *Emerg Infect Dis* 2009; 15:1395–401.
8. Rippon JW. Zygomycosis. En: *Medical Microbiology (3rd ed)*. Philadelphia, SaundersCo, 1988: 681–713.
9. Chkhotua A, Yussim A, Tovar A, et al. Mucor-

mycosis of the renal allograft: case report and review of the literature. *Transpl Int* 2001;14:438–41.

10. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of mucormycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41:634–53.

11. Vigouroux S, Morin O, Moreau P, et al. Zygomycosis after prolonged use of voriconazole in immunocompromised patients with hematologic disease: attention required. *Clin Infect Dis* 2005;40:e35-7.

12. Fanfair RN, Benedict K, Bos J, Bennett SD, Lo Y-C, Adebajo T, et al. Necrotizing Cutaneous Mucormycosis after a Tornado in Joplin, Missouri, in 2011. *N Engl J Med*. 2012;367(22):214–225.

13. Arturo Makino, Lisandro Carbó, Luis Muscolo, Osteomielitis micótica luego de la reconstrucción del LCA, *REVISTA ARGENTINA DE ARTROSCOPIA - VOL. 15 - Nº 1 - PAG. Nº 41*.

14. Marangoni, Allende, Minoldo *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol Año 74, pp 70-73*

15. Gleissner B, Schilling A, Anagnostopoulous I, Siehl I, Thiel E. Improved outcome of zygomycosis in patients with hematological diseases? *Leuk Lymphoma* 2004; 45:1351–60.

16. Trifilio SM, Bennett CL, Yarnold PR, et al. Breakthrough zygomycosis after voriconazole administration among patients with hematologic malignancies who receive hematopoietic stem-cell transplants or intensive chemotherapy. *Bone Mar Transplant* 2007; 39: 425-9.

17. Christenson JC, Shalit Y, Welch DF, Guruswamy A, Synergistic action of amphotericin B and rifampin against *Rhizopus* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:1775-8

18. Sugar AM. Agents of mucormycosis and related species. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, editores. *Principles and practice of infectious diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 2 595-606.

19. Ide, L., I. Buyschaert, H. Demuynck, R. De Man, A. Verlinde, E. De Laere, and I. Surmont. 2004. Zygomycosis in neutropenic patients with past Aspergillus infection: a role for posaconazole? *Clin. Microbiol. Infect.* 10:862–863.

20. Brad Spellberg, Thomas J. Walsh, Dimitrios P. Kontoyiannis, *Recent Advances in the Management of Mucormycosis: From Bench to Bedside Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:1743–51.

21. Torres-Narvona M, Guinea J, Muñoz P, Bouza E. Zigomicetos y zigomicosis en la era de las nuevas terapias antifúngicas. *Rev Esp Quimioterap* 2007; 20: 375-86.

22. Bouza E, Muñoz P, Guinea J. Mucormycosis: an emerging disease? *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 7-23.

23. Van Burik AH, Hare R, Solomon H, Corrado M, Kontoyiannis D. Posaconazole is effective as salvage

therapy in zygomycosis: A retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006; 42:e61-5.

24. Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:126–33.

25. Ashraf S. Ibrahim, Brad Spellberg, Thomas J. Walsh, and Dimitrios P. Kontoyiannis. Pathogenesis of Mucormycosis. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(S1):S16–22

26. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34:909–17.

27. Thomas J. Walsh, Maria N. Gamaletsou, Michael R. McGinnis, Randall T. Hayden, and Dimitrios P. Kontoyiannis. Early Clinical and Laboratory Diagnosis of Invasive Pulmonary, Extrapulmonary, and Disseminated Mucormycosis (Zygomycosis). *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(S1):S55–60

28. Kume H, Yamazaki T, Abe M, Tanuma H, Okudaira M, Okayasu I. Increase in aspergillosis and severe mycotic infection in patients with leukemia and MDS: comparison of the data from the Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan in 1989, 1993 and 1997. *PathIntern* 2003; 53:744–50.

29. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989–2003). *Haematologica* 2006; 91:986–9.

30. Lanternier F, Dannaou E, Morizot i G, Elie C., Garcia-Hermoso D. A Global Analysis of Mucormycosis in France: The RetroZygo Study (2005–2007) *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(S1):S35–43

31. Editorial, *Jornadas de Cirugía Artroscópica – Paraná 2013. actualizaciones EN SIDA E INFECTOLOGÍA . buenos aires. abril 2014 . volumen 22 . número 83:3-4*

32. Skiada A, Pagano L, Groll A, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1859–67.

33. Hosseini SM, Borghei P. Rhinocerebral mucormycosis: pathways of spread. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262:932–8.

34. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:236–301.

35. Terk MR, Underwood DJ, Zee CS, Colletti PM. MRI imaging in rhinocerebral and intracranial mucormycosis with CT and pathologic correlation. *Magn Reson Imaging* 1992; 10:81–7.

36. Oliveira-Neto MP, Da Silva M, Monteiro PCF, et al. Cutaneous mucormycosis in a young, immunocompetent girl. *Med Mycol* 2006; 44:567–70.

37. Hampson FG, Ridgway EJ, Feeley K, Reilly JT. A fatal case of disseminated mucormycosis asso-

- ciated with the use of blood glucose self-monitoring equipment. *J Infect* 2005; 51:e269–72.
38. Hocker TL, Wada DA, Bridges A, El-Azhary R. Disseminated mucormycosis heralded by a subtle cutaneous finding. *Dermatol Online J* 2010; 16:3.
39. Chawla R, Sehgal S, Ravindra Kumar S, Mishra B. A rare case of mucormycosis of median sternotomy wound caused by *Rhizopus arrhizus*. *Indian J Med Mycol* 2007; 25:419–21.
40. Kordy FN, Al-Mohsen IZ, Hashem F, et al. Successful treatment of a child with posttraumatic necrotizing fasciitis caused by *Apophysomyces elegans*: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:877–9.
41. Ben De Pauw, Walsh T, Donnelly P, 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. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:1813–21
42. Sun L1, Zhang L, Wang K, Wang W, Tian M. Fungal osteomyelitis after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: a case report with review of the literature. *Knee*. 2012 Oct;19(5):728-31
43. Dignani C, Diagnóstico de Micosis Invasora Asociada a Cirugía Reconstructiva de Ligamento Cruzado Anterior. *Atroscopía Vol 20, N°3:108, 2013*
44. Burke WV, Zych GA. Fungal infection following replacement of the anterior cruciate ligament: a case report. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84A:449–53.
45. Holtom PD, Obuch AB, Ahlmann ER, Shepherd LE, Patzakis MJ. Mucormycosis of the tibia: a case report and review of the literature. *Clin Orthop* 2000; 381:222–8.
46. Neville, Damm, Allen, Bouquot. *Oral and Maxillofacial Pathology*; 3rd edition; Noida, India, Elsevier publications, 2009.
47. Spellberg B, Ibrahim A, Roilides E, et al. Combination therapy for mucormycosis: why, what, and how?. *Clin Infect Dis*. Feb 2012;54 Suppl 1:S73-8.
48. Ibrahim AS, Gebremariam T, Fu Y, Edwards JE Jr, Spellberg B. Combination echinocandin-polyene treatment of murine mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. Apr 2008;52(4):1556-8.
49. Walsh TJ, Goodman JL, Pappas P, Bekersky I, Buell DN, Roden M. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with *Aspergillus* species and other filamentous fungi: maximum tolerated dose study. *Antimicrob Agents Chemother*. Dec 2001;45(12):3487-96.
50. Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood*. Aug 4 2011;118(5):1216-24.
51. Almannai M, Imran H, Estrada B, Siddiqui AH. Successful Treatment of Rhino-Orbital Mucormycosis with Posaconazole and Hyperbaric Oxygen Therapy. *Pediatr Hematol Oncol*. Feb 27 2013.
52. Sedlacek M, Cotter JG, Suriawinata AA, et al. Mucormycosis peritonitis: more than 2 years of disease-free follow-up after posaconazole salvage therapy after failure of liposomal amphotericin B. *Am J Kidney Dis*. Feb 2008;51(2):302-6.
53. Vehreschild JJ, Birtel A, Vehreschild MJ, Liss B, Farowski F, Kochanek M. Mucormycosis treated with posaconazole: review of 96 case reports. *Crit Rev Microbiol*. Aug 24 2012.
54. Ashkenazi-Hoffnung L, Bilavsky E, Avitzur Y, Amir J. Successful treatment of cutaneous zygomycosis with intravenous amphotericin B followed by oral posaconazole in a multivisceral transplant recipient. *Transplantation*. Nov 27 2010;90(10):1133-5.
55. Yoon YK, Kim MJ, Chung YG, Shin IY. Successful treatment of a case with rhino-orbital-cerebral mucormycosis by the combination of neurosurgical intervention and the sequential use of amphotericin B and posaconazole. *J Korean Neurosurg Soc*. Jan 2010;47(1):74-7.
56. Spellberg B, Ibrahim AS. Recent advances in the treatment of mucormycosis. *Curr Infect Dis Rep*. Nov 2010;12(6):423-9.
57. Ogawa T, Takezawa K, Tojima I, et al. Successful treatment of rhino-orbital mucormycosis by a new combination therapy with liposomal amphotericin B and micafungin. *Auris Nasus Larynx*. Apr 2012;39(2):224-8.
58. Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, Edwards J Jr, Filler SG, Goldberg R. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis*. Aug 1 2008;47(3):364-71.