



Tratamiento exitoso de una mucormicosis rinocerebral persistente en un paciente pediátrico durante el debut de una leucemia aguda

Fernanda Cofré, Milena Villarroel, Loreto Castellón y María E. Santolaya

Universidad de Chile, Santiago.

Facultad de Medicina,
Programa de Formación de
Especialistas en Infectología
Pediátrica (Actualmente Unidad de
Infectología, Servicio de Pediatría,
Hospital Roberto del Río) (FC).
Departamento de Pediatría, Campus
Oriente (MES).

Hospital Dr. Luis Calvo
Mackenna.

Unidad de Oncología (MV).
Servicio de Cirugía (LC).

Financiamiento: sin financiamiento.
Los autores declaran que no existen
conflictos de interés.

Recibido: 2 de marzo de 2015

Aceptado: 4 de junio de 2015

Correspondencia a:

Fernanda Cofré Segovia
fcofre@yahoo.com

Successful treatment of a persistent rhino-cerebral mucormycosis in a pediatric patient with a debut of acute lymphoblastic leukemia

The fungi of the order Mucorales cause mucormycosis, which usually presents as an invasive fungal disease with rapid angioinvasion in immunocompromised patients. Rhinocerebral is the most common presentation. The lipid formulations of amphotericin B are used as primary treatment in invasive mucormycosis; the combined use of posaconazole could allow a reduction in the dose of amphotericin B improving tolerance and adherence to treatment. Caspofungin and amphotericin B association has been shown to be synergistic *in vitro* and effective in murine models. We present the case of a preschool patient that during the debut of acute lymphoblastic leukemia developed a rhinocerebral mucormycosis successfully responding to antifungal treatment with the combination of liposomal amphotericin and caspofungin.

Key words: Mucormycosis, febrile neutropenia, echinocandin, posaconazole.

Palabras clave: Mucomiricosis, neutropenia febril, equinocandinas, posaconazol.

Introducción

Mucormicosis se refiere a la infección fúngica causada por hongos de la clase de los Zygomycetes, la que está compuesta por dos órdenes: Mucorales y Entomoftorales, ambos capaces de producir enfermedad en humanos^{1,2}.

Desde la década de los 70s, en acuerdo con los cambios taxonómicos, el término zigomicosis se ha usado como sinónimo de mucormicosis; sin embargo, actualmente se ha acordado utilizar el término mucormicosis o entomoftoramicosis para englobar aquellas infecciones causadas por mucorales y/o entomoftorales que clínicamente pueden ser indistinguibles entre sí y no zigomicosis que hace referencia exclusiva a las infecciones por mucorales³.

Los mucorales causan mucormicosis, que se presenta habitualmente como una enfermedad fúngica invasora con rápida angio-invasión en pacientes inmunocomprometidos. Las especies de Mucorales que más frecuentemente producen enfermedad en humanos son *Rhizopus* spp. (dando cuenta de aproximadamente la mitad de los casos), *Lichtheimia* (*Absidia*), *Corymbifera* y *Mucor* spp.^{1,2}

Se presenta el caso de una niña preescolar que durante el debut de una leucemia linfoblástica aguda (LLA) evolucionó con una mucormicosis rinocerebral.

Caso clínico

Preescolar de sexo femenino, de 2 años, con diagnóstico de una LLA-L1 en tratamiento con prednisona y quimioterapia.

Con posterioridad a su primer ciclo de quimioterapia de inducción ingresó por un episodio de neutropenia febril de alto riesgo (NFAR), sin foco clínico evidente, destacando la presencia de una mucositis oral al examen físico. Se inició tratamiento antimicrobiano con ceftazidima, amikacina y cloxacilina. Se rescató un hemocultivo positivo para *Staphylococcus warneri* susceptible a oxacilina que se interpretó como contaminación. Evolucionó febril; a las 48 h de su ingreso presentó secreción conjuntival (con cultivo bacteriano y RPC para adenovirus negativos) a lo que se asoció un aumento de volumen palpebral derecho con movimientos oculares conservados y epistaxis en su fosa nasal derecha. Al cuarto día de evolución de su NFAR, por presentar una evolución desfavorable (persistencia de la fiebre y proteína C reactiva (PCR) en ascenso (132 mg/L) se cambió tratamiento antimicrobiano a vancomicina y piperacilina/tazobactam, y se realizó estudio de enfermedad fúngica invasora (EFI). La tomografía axial computada (TAC) de cavidades paranasales reveló una sinusitis maxilar y etmoidal derecha sin compromiso orbitario (Figura 1). La TAC de tórax, ecografía abdominal y fondo de ojo



fueron normales. Las dos muestras de galactomanano (GM) en días alternos resultaron negativas.

Al séptimo día de evolución de su NFAR se constató una lesión ulcerada necrótica no dolorosa en el paladar duro (Figura 2), de la que se realizó biopsia junto con efectuar biopsia de la mucosa nasal derecha. Frente a la sospecha de EFI se comenzó una disminución progresiva de prednisona y se solicitó al equipo de otorrinolaringología realizar un drenaje amplio de los senos paranasales. Se inició tratamiento antifúngico con voriconazol iv y anfotericina B deoxicolato (AmB) 0,5 mg/kg/día, por no contar en ese momento con la formulación lipídica de AmB. El estudio histológico de la biopsia mostró hifas cenocíticas, gruesas, con ángulos en 90° en la muestra de la mucosa perioral y el hueso maxilar, con cultivo negativo. Con el diagnóstico histopatológico de mucormicosis se ajustó la terapia antifúngica: se suspendió voriconazol y se inició AmB en dispersión coloidal, a dosis de 5 mg/kg/día. La resonancia magnética (RM) cerebral descartó compromiso de SNC en ese momento.

Se realizó por vía endoscópica una maxilectomía parcial medial con resección del cornete inferior y medio y de la pared medial del seno maxilar derecho. La descripción macroscópica fue “compromiso de la lámina papirácea y hueso decolorado subyacente a la lesión del paladar”. El cultivo fue positivo para *Rhizopus arrhizus* (ex *oryzae*) (Figura 3a y 3b). Desde ese momento se cambió AmB dispersión coloidal a AmB liposomal, en igual dosis; por el compromiso óseo se agregó posaconazol (20 mg/kg/día) y se programó una cirugía de resección amplia que incluyó maxilectomía derecha ampliada con resección del laberinto etmoidal derecho y traqueotomía (Figura 4). La biopsia mostró elementos fúngicos y el cultivo fue positivo para *Rhizopus arrhizus*. Una semana más tarde se sometió a una nueva cirugía en que se realizó un aseo quirúrgico con resección del tejido necrótico y reparación de una fistula de LCR que se hizo evidente durante el procedimiento; la biopsia etmoidal fue positiva por histología y cultivo. Por sospecha de compromiso de SNC se aumentó la dosis de AmB liposomal a 10 mg/kg/día. Posteriormente a ello se mantuvo con tratamiento antifúngico asociado y con aseos quirúrgicos y cambio de *packing* de la zona operatoria semanal.

A los 45 días de evolución presentó clínicamente un aumento de volumen palpebral derecho. Se realizó una TAC de cerebro que mostró compromiso de la tabla externa del hueso frontal. Se sometió a un nuevo aseo quirúrgico y se realizó resección parcial del hueso frontal y curetaje; la biopsia rápida nuevamente resultó positiva al mismo hongo.

Se consultó el caso con expertos internacionales y considerando la persistencia de la infección con muestras histológicas y microbiológicas positivas luego de 45 días de tratamiento antifúngico se decidió asociar caspofungi-

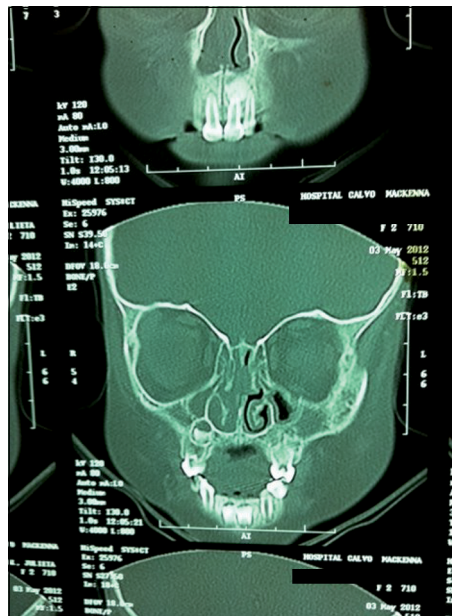


Figura 1. Tomografía axial computada de cavidades paranasales con sinusitis maxilar y etmoidal derecha sin compromiso orbitario.

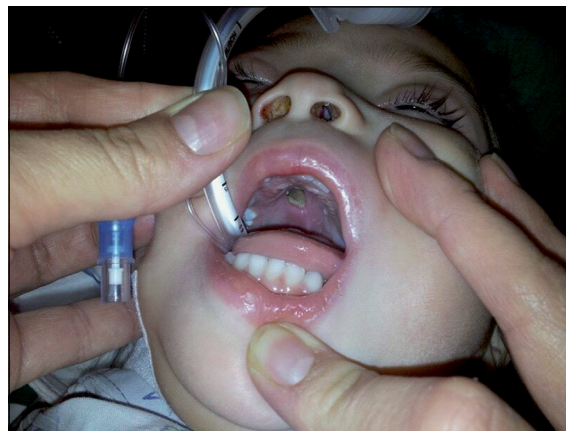


Figura 2. Lesión ulcerada, necrótica, no dolorosa en el paladar duro es característica de mucormicosis.



Figura 3a y 3b. Microscopia (a) y cultivo (b) positivos para *Rhizopus arrhizus*.

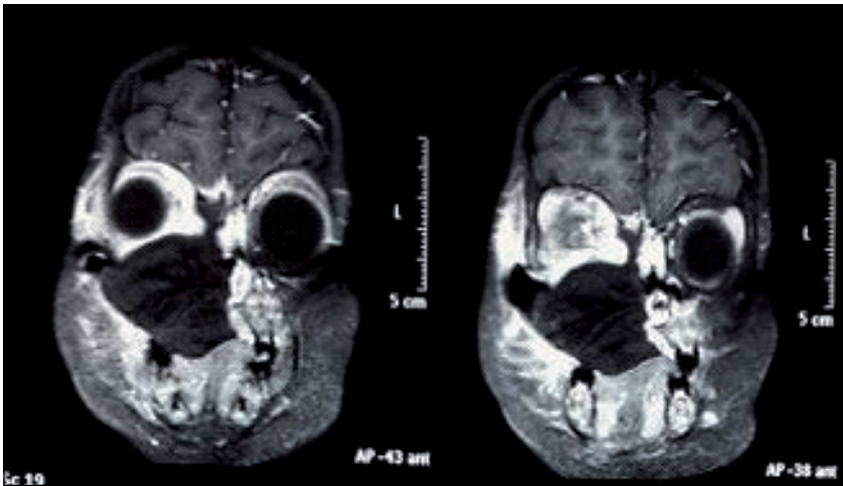


Figura 4. Cirugía amplia de resección maxilar.

Tabla 1. Factores de riesgo relacionados a las diferentes formas clínicas de presentación de mucormicosis	
Factores predisponentes	Localización y forma clínica
Cetoacidosis diabética	Rinocerebral
Neutropenia	Pulmonar y diseminada
Corticoesteroides	Pulmonar, rinocerebral y diseminada
Deferoxamina	Diseminada
Malnutrición	Gastrointestinal
Traumatismos, catéteres, sitios de inyección y piel macerada	Cutánea y subcutánea

na 50 mg/m²/día a AmB liposomal. Se mantuvo con aseos quirúrgicos semanales.

La paciente evolucionó clínicamente bien, con controles de imágenes sin cambios y sin evidencia de recaída microbiológica. Al día 106 de terapia se efectuó la reconstrucción del maxilar y piso de la órbita del lado derecho, con muestras histológicas y microbiológicas negativas. Se suspendió caspofungina y se mantuvo con AmB liposomal diaria. A los 148 días reinició ciclos de quimioterapia (mielograma sin blastos) y tras 12 procedimientos quirúrgicos y 170 días de tratamiento antifúngico se suspendió AmB y se consideró tratada. Se acordó usar profilaxis secundaria durante los períodos de neutropenia asociados a quimioterapia con posaconazol oral (18 mg/kg/día monitorizando su concentración plasmática) en forma ambulatoria o con AmB liposomal en los episodios de neutropenia en que necesitó estar internada.

Discusión

La mucormicosis es una de las enfermedades fúngicas invasoras menos prevalentes (8-13% en autopsias)

pero con las mayores tasas de mortalidad (56-64% en pediatría)^{4,5}.

En niños, la mucormicosis es una enfermedad inusual y la mayoría de los reportes son casos aislados. Se presenta en escenarios similares a los adultos: enfermedades hematológicas malignas, trasplante de precursores hematopoyéticos, diabetes mellitus descompensada, sobrecarga de hierro, trauma, uso prolongado de corticosteroides, uso de drogas intravenosas, malnutrición, recién nacidos de alto riesgo y portadores de aciduria metabólica congénita^{6,7}. Actualmente las enfermedades hematológicas dan cuenta de 60% de los casos como principal factor predisponente⁸. Son factores de riesgo independientes de mortalidad en pediatría el ser lactantes bajo el año de edad y la infección diseminada^{4,7-9}.

La emergencia y reconocimiento creciente de la mucormicosis en los últimos 5 a 10 años en pacientes inmunocomprometidos están asociados a una mayor sospecha diagnóstica y al creciente uso de voriconazol y equinocandinas en forma profiláctica en este grupo de pacientes, lo que podría explicar su aumento relativo^{4,5,7,10,11}. Se ha demostrado que voriconazol es capaz de inducir la expresión de un fenotipo hipervirulento en los *Zigomycetes* evidenciado por una mayor mortalidad y compromiso pulmonar en moscas de la fruta y ratones, lo que no ocurre al exponerlos a otros antifúngicos como itraconazol, caspofungina y AmB^{11,12}.

La infección generalmente se produce por la inhalación de las esporangioesporas desde el aire o por inoculación directa en la piel o mucosa dañada⁵. Según la presentación clínica y el sitio anatómico comprometido, existen seis formas de presentación: rinocerebral, pulmonar, cutánea, gastrointestinal, diseminada y miscelánea o atípica^{5,10} y cada presentación se asocia a factores de riesgo específicos (Tabla 1)^{4,10}.

Mucormicosis rino-cerebral

La mucormicosis rino-cerebral es la presentación clínica más frecuente. Generalmente es de comienzo agudo, con un cuadro clínico compatible con una sinusitis aguda o una celulitis periorbitaria que se acompaña de dolor facial u ocular, secreción conjuntival, visión borrosa y edema de tejidos blandos^{3,10,13,14}. Los senos más frecuentemente comprometidos son los etmoidales y maxilares¹⁵.

Sin tratamiento la infección se disemina desde la lámina etmoidal hacia la órbita causando pérdida de la movilidad de la musculatura extraocular y proptosis asociada a quemosis. La infección también se puede diseminar desde el seno paranasal a la cavidad oral a través del paladar duro generando una úlcera necrótica y dolorosa como ocurrió en nuestro paciente^{3,10} y en forma retrógrada hacia el sistema nervioso central (SNC) provocando trombosis del seno cavernoso, compromiso de la arteria carótida interna con trombosis y extensos infartos



cerebrales^{3,10}. El compromiso orbitario contralateral y de los pares craneanos es un signo ominoso que sugiere una trombosis del seno cavernoso¹⁰.

El daño y diseminación de la infección se producen porque el hongo es capaz de penetrar las paredes arteriales, separando la íntima de la media y generando trombosis, infartos y necrosis¹³.

En 85% de los casos se asocia a diabetes mellitus descompensada o a cetoacidosis diabética y también se da en el contexto de pacientes con neutropenia. Tiene una mortalidad hasta de 85%, siendo *R. arrhizus* la especie prevalente¹⁴.

El diagnóstico de zigomicosis invasora es especialmente difícil ya que requiere exámenes histopatológicos que no suelen estar disponibles de inmediato¹⁵. El diagnóstico definitivo se hace por la identificación morfológica directa del hongo y su recuperación desde un cultivo obtenido desde el sitio presuntamente comprometido³. La falta de sospecha clínica y la limitación de las técnicas diagnósticas explican que hasta en 50% de los casos el diagnóstico sea *post mortem*^{15,16}.

La evaluación con imágenes es necesaria para definir la extensión anatómica de la infección. La TAC o RM son lo mejor para definir la extensión y guiar el desbridamiento quirúrgico³.

No existen ensayos clínicos aleatorios en adultos o niños que guíen las decisiones terapéuticas. Los principios generales para un tratamiento exitoso son: el diagnóstico precoz, la reversión de los factores predisponentes, el desbridamiento quirúrgico amplio y el tratamiento antifúngico precoz^{3,6,14,17,18}.

Las formulaciones lipídicas de AmB se encuentran actualmente licenciadas para el tratamiento de los pacientes con EFI y como tratamiento empírico para pacientes con neutropenia persistente¹⁹. Las indicaciones para el uso de AmB liposomal como primera línea terapéutica son la aspergilosis invasora, la candidiasis invasora y la mucormicosis. Las formulaciones lipídicas de AmB se usan como tratamiento primario en las mucormicosis invasoras y aunque la dosis óptima es desconocida, se sugiere utilizar dosis de 5 a 10 mg/kg de AmB liposomal y 5 a 7 mg/kg/día de AmB complejo lipídico^{3,7,17,19}. En la literatura especializada no se especifican plazos de tratamiento y más bien se enfatiza la necesidad de tratar a los pacientes hasta controlar adecuadamente los factores que favorecieron la aparición de la infección, junto con evidenciar mejoría clínica y microbiológica, además de resolución de las imágenes.

La mayoría de los azoles, incluyendo fluconazol y voriconazol, no tienen actividad significativa contra los Zygomycetes. Posaconazol, un azol de amplio espectro y disponible vía oral, parece tener una potente actividad contra este género de hongos y puede ser usado como una alternativa para el tratamiento de la mucormicosis;

es importante considerar que su uso en niños bajo los 13 años aún está dentro de la categoría *off label* por la FDA³. Un estudio multicéntrico pediátrico logró mostrar tasas de éxito de 60 a 70% con posaconazol como terapia de rescate para la zigomicosis en pacientes con EFI probada o probable que previamente habían recibido por lo menos dos antifúngicos en forma combinada o secuencial^{7,17,20}. Se propone que el uso de posaconazol permitiría reducir la dosis de AmB liposomal generando una mejor tolerancia y adherencia al tratamiento¹⁷.

Actualmente se encuentra en desarrollo (estudio fase 3) un nuevo antifúngico de la familia de los azoles. Isavuconazol (BAL 4851) es el compuesto activo del compuesto isavuconazonium sulfato, que es convertido en el plasma a isovuconazol por acción de las esterasas y actúa sobre la citocromo P450 fúngica¹⁹. Tiene un espectro antifúngico amplio (*Candida* spp, *Aspergillus* spp, *Cryptococcus* spp y *Mucorales*) *in vivo* e *in vitro* por lo que se propone como tratamiento de las EFI, incluyendo la aspergilosis invasora y la mucormicosis, especialmente en aquellos pacientes que no son capaces de tolerar el tratamiento con AmB o en forma combinada¹⁹⁻²¹. Su actividad antifúngica es comparable a AmB en modelos murinos de mucormicosis, específicamente para *R. delamar*²⁰. Se encuentra disponible para administración intravenosa u oral, tiene farmacocinética lineal y vida media prolongada lo que permite su administración una vez por día. Puede ser administrado en pacientes con insuficiencia renal^{19,21}.

Las equinocandinas no tienen actividad *in vitro* contra los mucorales; sin embargo, los estudios tradicionales de susceptibilidad podrían no reflejar la verdadera actividad de las equinocandinas contra los hongos filamentosos en general y contra los agentes productores de mucormicosis en particular. Existen reportes de que *R. oryzae*, el principal agente etiológico de mucormicosis, es capaz de expresar el blanco de acción de las equinocandinas; la 1,3 β -D glucano sintetasa; codificado por el gen FKS y que caspofungina inhibiría la actividad de la enzima *in vitro* y tendría actividad *in vivo* en modelos murinos diabéticos de mucormicosis diseminada^{22,23}.

Existen dos posibles mecanismos que explicarían por qué la adición de una equinocandina podría mejorar la eficacia del tratamiento con AmB en la mucormicosis: por disrupción de los enlaces β -glucano de la pared celular permitiendo una mayor llegada de AmB a la membrana celular, y por alteración de la virulencia del hongo retrasando la filamentación o alterando el contenido de la pared celular²².

La asociación de caspofungina con AmB en complejo lipídico ha mostrado sinergia *in vitro* y eficacia en los mismos modelos murinos^{22,23}. En adultos se ha podido comprobar que pacientes tratados con la combinación polieno-caspofungina tienen una mejor sobrevida a los 30



días del alta y a largo plazo. No está claro si este efecto es sólo de caspofungina o común a todo el grupo de las equinocandinas²².

Comentario

En nuestra paciente la persistencia de compromiso de senos paranasales y SNC con estudios histológico, microbiológico o imagenológico positivos pese a un tratamiento prolongado y en dosis adecuadas (10 mg/kg/día) llevó a la decisión de realizar un tratamiento de rescate combinado que finalmente resultó ser exitoso desde el punto de vista clínico y microbiológico.

No podemos afirmar causalidad entre la mejoría clínica y microbiológica de la paciente y el uso de terapia combinada con AmB liposomal y caspofungina; sólo podemos describir que pese a suspender la quimioterapia, disminuir la dosis de corticosteroides, realizar cirugías radicales y aseos quirúrgicos repetidos, unido a terapia combinada con AmB liposomal más posaconazol, la paciente permaneció con muestras histológicas y microbiológicas positivas luego de 146 días de terapia. Con posterioridad se asistió a una mejoría clínica y microbiológica coincidentes con el uso de terapia combinada de AmB liposomal más caspofungina, la que se prolongó por 52 días. A la fecha

de este manuscrito, la paciente se encuentra nuevamente con quimioterapia con diagnóstico de recaída de su LLA, ha mantenido su profilaxis secundaria en períodos de neutropenia con AmB liposomal o posaconazol y no ha presentado evidencias de reactivación de su enfermedad fúngica.

Resumen

Los hongos del orden Mucorales causan la mucormicosis, que se presenta habitualmente como una enfermedad fúngica invasora con rápida angioinvasión en pacientes inmunocomprometidos. La presentación rino-cerebral es la más frecuente. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B se usan como tratamiento primario en las mucormicosis invasoras; el uso combinado de posaconazol podría permitir reducir la dosis de anfotericina B generando una mejor tolerancia y adherencia al tratamiento. La asociación de caspofungina con anfotericina ha demostrado acción sinérgica *in vitro* y eficacia en modelos murinos.

Se presenta el caso de una niña preescolar que durante el debut de una leucemia linfoblástica aguda evolucionó con una mucormicosis rino-cerebral persistente, que respondió en forma exitosa al tratamiento antifúngico combinado de anfotericina liposomal y caspofungina.

Referencias bibliográficas

- 1.- Naggie S, Perfect J R. Molds: hyalohyphomycosis, phaeohyphomycosis, and zygomycosis. *Clin Chest Med* 2009; 30: 337-53.
- 2.- González C E, Rinaldi M G, Sugar A M. Zygomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 895-914.
- 3.- Kwon-Chung K J. Taxonomy of fungi causing mucormycosis and entomophthoromycosis (zygomycosis) and nomenclature of the disease: molecular mycologic perspectives. *Clin Infect Dis* 2012; 54 Suppl 1: S8-15.
- 4.- Däbritz J, Attarbaschi A, Tintelnot K, Kollmar N, Kremens B, von Loewenich F D, et al. Mucormycosis in paediatric patients: demographics, risk factors and outcome of 12 contemporary cases. *Mycoses* 2011; 54: e785-8.
- 5.- Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh T J, Kontoyiannis D P. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012; 54 Suppl 1: S23-34.
- 6.- Katragkou A, Roilides E. Best practice in treating infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 225-9.
- 7.- Zaoutis T E, Roilides E, Chiou C C, Buchanan W L, Knudsen T A, Sarkisova T A, et al. Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 723-7.
- 8.- Klimko N N, Khostelidi S N, Volkova A G, Popova M O, Bogomolova T S, Zuborovskaya L S, et al. Mucormycosis in haematological patients: case report and results of prospective study in Saint Petersburg, Russia. *Mycoses* 2014; 57 Suppl 3: 91-6.
- 9.- Bonifaz A, Tirado-Sánchez A, Calderón L, Romero-Cabello R, Kassack J, Ponce R M, et al. Mucormycosis in children: a study of 22 cases in a Mexican hospital. *Mycoses* 2014; 57 Suppl 3: 79-84.
- 10.- Kontoyiannis D P, Lionakis M S, Lewis R E, Chamilos G, Healy M, Perego C, et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of *Aspergillus*-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 2005; 191: 1350-60.
- 11.- Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation and management. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 556-69.
- 12.- Perfect J R. The impact of the host on fungal infections. *Am J Med* 2012; 125 Suppl 1: S39-51.
- 13.- Prasad P A, Vaughan A M, Zaoutis T E. Trends in zygomycosis in children. *Mycoses* 2012; 55: 352-6.
- 14.- Ibrahim M, Chitnis S, Fallon K, Roberts T. Rhinocerebral mucormycosis in a 12-year-old girl. *Arch Neurol* 2009; 66: 272-3.
- 15.- Bonifaz A. Capítulo 28: Mucormicosis y Entomofitomicosis (Zigomicosis) *Micología Médica Básica*, 4a Edición, Mc Graw-Hill, México; 2012: pág 399-426.
- 16.- Torres-Narbona M, Guinea J, Muñoz P, Bouza E. Zigomicetos y zigomicosis en la era de las nuevas terapias antifúngicas. *Rev Esp Quimioter* 2007; 20: 375-86.
- 17.- Georgala A, Vekemans M, Husson M, Meuleman N, Beguin H, Nolard N, et al. Zygomycosis in the immunocompromised patient: a case report. *Acta Biomed* 2006; 77: Suppl 2: 5-9.
- 18.- Thomas S, Singh V D, Vaithilingam Y, Thayil S C, Kothari R. Rhinocerebral mucormycosis-a case report. *Oral Maxillofac Surg* 2012; 16: 233-6.



- 19.- Fortún J, Carratalá J, Gavaldá J, Lizasoain M, Salavert M, de la Cámara R, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: 435-54.
- 20.- Anaissie E, Mc Ginnis M, Pfaller M. Zygomycosis. En: *Clinical Mycology*. Second Edition. Pág 297-307.
- 21.- Lehrnbecher T, Attarbaschi A, Duerken M, Garbino J, Gruhn B, Kontny U, et al. Posaconazole salvage treatment in paediatric patients: a multicentre survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 1043-5.
- 22.- Peixoto D, Gagne L S, Hammond S P, Gilmore E T, Joyce A C, Soiffer R J, et al. Isavuconazole treatment of a patient with disseminated mucormycosis. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 1016-9.
- 23.- Luo G, Gebremariam T, Lee H, Edwards J E Jr, Kovanda L, Ibrahim A S. Isavuconazole therapy protects immunosuppressed mice from mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 2450-3.
- 24.- Falci D R, Pasqualotto A C. Profile of isavuconazole and its potential in the treatment of severe invasive fungal infections. *Infect Drug Resist* 2013; 6: 163-74.
- 25.- Reed C, Bryant R, Ibrahim A S, Edwards J Jr, Filler S G, Goldberg R, et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 364-71.
- 26.- Spellberg B, Fu Y, Edwards J E Jr, Ibrahim A S. Combination therapy with amphotericin B lipid complex and caspofungin acetate of disseminated zygomycosis in diabetic ketoacidotic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 830-2.