

ZIGOMICOSIS CUTANEA EN UN PACIENTE DE 10 AÑOS. PRIMER CASO PEDIATRICO EN VENEZUELA. REVISION DE LA LITERATURA.

Ángel López Gil(*), Saúl Peraza Marín(**), Giorgio Gabrielli(***),
Israel Burdeinick(****), Italo Gabrielli(*****), Carolina Urdaneta(*****)

RESUMEN:

Introducción: La Zigomicosis es una infección aguda causada por los hongos de la clase Zygomycetes, de la cual no existen casos publicados anteriormente en el área pediátrica en nuestro país. Estos hongos producen una angioinvasión que puede manifestarse de varias formas, siendo la forma más frecuente la rino-órbito-cerebral.

Caso clínico y discusión: Se describe el caso de un escolar masculino de 10 años que presenta politraumatismo con herida muy contaminada en muslo izquierdo. Recibe antibióticos, curas quirúrgicas y dexametasona. En el curso de 13 días presentó una fascitis necrotizante con una zona aterciopelada blanca de la cual se toma muestra, diagnosticándose hongos del tipo Zygomycetes, especie *Saksenaea vasiformis*. Se desarticula el miembro inferior izquierdo, se le coloca Anfotericina B liposomal y Caspofungina. El paciente falleció luego de 13 días a pesar del tratamiento. La Zigomicosis cutánea severa es una patología de alta mortalidad cuyo pronóstico dependerá de un diagnóstico precoz y un manejo médico y quirúrgico agresivo. El Posaconazol ofrece nuevas perspectivas en el tratamiento de esta enfermedad. *Arch Venez Pueric PEDIATR 2007; 70 (1): 22 - 27*

Palabras clave: Zigomicosis, Mucormicosis, fascitis necrotizante, Anfotericina B liposomal, Posaconazol.

SUMMARY:

Introduction: Zygomycosis is an acute micotic infection caused by the Zygomycetes class that has not been previously described in the pediatric area in our country. These fungi produce an angioinvasion with several clinical manifestations, of which the most frequent is the rhino-orbito-cerebral form.

Clinical case and discussion: This is a 10 year-old male who presents with multiple injuries and a very contaminated wound in the left thigh. The child receives antibiotics, surgical cleaning, dexametaxone and presents, during the course of 13 days, a necrotizing fasciitis with a velvety white zone from where Zygomycete, specie *Saksenaea vasiformis* was isolated. The left thigh and leg had to be disarticulated and liposomal Amphotericin B plus Caspofungin was prescribed. In spite of the treatment the patient died 13 days later. Cutaneous Zygomycosis is a severe pathology of high mortality which prognosis will depend on an early diagnosis and aggressive medical and surgical treatment. Posaconazole offers a new perspective in the treatment of this disease. *Arch Venez Pueric PEDIATR 2007; 70 (1): 22 - 27*

Key words: Zygomycosis, Mucormycosis, necrotizing fasciitis, liposomal Amphotericin B, Posaconazole.

INTRODUCCION

La Zigomicosis, también denominada Mucormicosis o Phycomicosis es una patología producida por hongos de la clase Zygomycetes que a su vez proviene del Phylum Zygomycota (Figura 1). La clase Zygomycetes incluye a los Mucorales (de los cuales se deriva el nombre Mucormicosis) y a los Entomophthorales que también pueden producir patologías en los humanos. Por ello, algunos autores catalogan el término Zigomicosis como más apropiado que el de Mucormicosis(1-3). Del orden de los Mucorales surgen las Familias Thamniaceae, Cunninghamellaceae, Saksenaea y Mucoraceae entre las cuales se encuentran las especies más

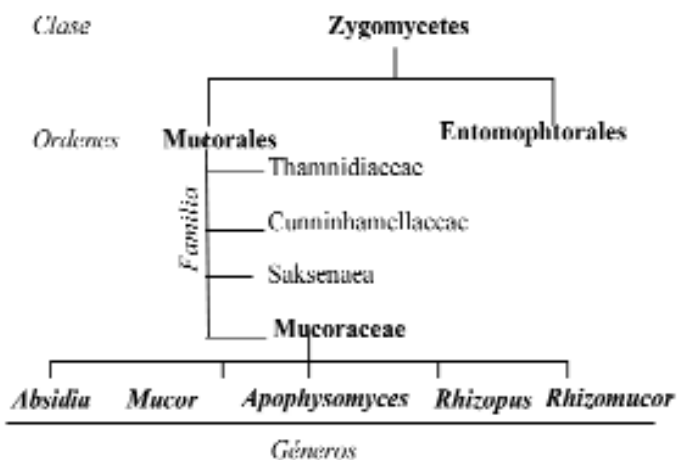


Figura 1: Taxonomía del hongo Zygomycetes

- (*) Intensivista Pediatra Neonatólogo del Hospital de Clínicas Caracas y Adjunto del Servicio de Cardiovascular del Hospital JM de los Ríos.
- (**) Pediatra Neonatólogo del Hospital de Clínicas Caracas y Adjunto del Servicio de Neonatología del Hospital JM de los Ríos.
- (***) Intensivista/Neonatólogo Pediatra y Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital de Clínicas Caracas.
- (****) Intensivista Pediatra y Coordinador de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital de Clínicas Caracas.
- (*****) Intensivista Pediatra del Hospital de Clínicas Caracas.
- (*****). Médico Anatomopatólogo Fellow del Hospital de Clínicas Caracas.
- Favor dirigirse al: Dr. Angel Antonio López Gil. Dirección: Avenida San Martín. Parque Residencial La Floresta. Edificio Tulipan. Piso 9. Apto 91. Código postal 1020. Teléfono: (0212) 462.98.01 / (0416) 706.79.49. Correo electrónico: angelogi@cantv.net. Fax: 4510896

frecuentes de la Zigomicosis(3). Estos hongos no forman parte de la flora residente del hombre.

La zigomicosis es una patología de muy baja frecuencia y fue descrita por primera vez en Alemania por Platauf en 1885(2,4). En Estados Unidos de Norte America, la incidencia reportada es de 1,7 casos por 1.000.000 habitantes por año, sobre todo en pacientes de edad avanzada e inmunocomprometidos. Dada la dificultad del diagnóstico, en estudios realizados en autopsias se encontró una frecuencia de Zigomicosis de 1 en 10.000 autopsias, lo cual implica una

incidencia 10 a 50 veces menor que la de Aspergilosis(3). En pacientes inmunocomprometidos la incidencia es mayor, constituyendo el 5 al 12% de las infecciones por hongos(3). En la literatura nacional se han reportado casos de adultos con Zigomicosis(1,5), pero no en niños hasta nuestro conocimiento. En Latinoamérica se han reportado casos pediátricos de esta enfermedad(6-9).

La Zigomicosis es ubicua y tiene una amplia distribución geográfica. Los Zigomicetos son termotolerantes y se encuentran en restos vegetales, tierra, pan añejo, deposiciones de animales(1,3,7,10). En el medio hospitalario se encuentran en las superficies, bajalenguas, tablillas para sujetar vías en recién nacidos pre término, adhesivos, aire acondicionado, almohadas, cobijas y alfombras, siendo un riesgo para los pacientes inmunodeprimidos(7,10). La Zigomicosis ocurre por lo general en pacientes inmunocomprometidos(3) siendo los factores del huésped: enfermedades malignas hematológicas, terapia inmunosupresora, esteroides, diabetes mellitus, neutropenia, terapia de quelación para hierro (deferoxamina), acidosis metabólica, antibióticos de amplio espectro y ruptura de la barrera cutánea por trauma, agujas contaminadas, venopunciones, catéteres umbilicales, heridas operatorias, intubación endotraqueal prolongada o quemaduras(2,3,7,10). En pacientes inmunocompetentes está asociado con el uso prolongado de antibióticos de amplio espectro y con la ruptura de la barrera mucocutánea(2).

Las esporas de estos hongos miden apenas 6 µm por lo que son fácilmente aerolizadas; son transmitidas por inhalación, por ingestión o vía percutánea(3,7). Una vez que las esporas se instalan en el organismo los macrófagos y los polimorfonucleares juegan un papel fundamental en la lucha contra la enfermedad. Se ha encontrado un conteo absoluto de neutrófilos menor de 1000/ml relacionado a la presencia de la Zigomicosis(2,3,7). Estos hongos aerobios muestran afinidad por el oxígeno, de allí su preponderancia en áreas como el tracto respiratorio y su afinidad por las arterias. La angioinvasión es característica de la enfermedad con áreas de isquemia de las zonas involucradas, además de la destrucción de tejidos por proteasas, lipasas y micotoxinas del hongo.

La enfermedad se localiza en el organismo dependiendo del modo de transmisión(2,3). Las manifestaciones más frecuentes incluyen la rino-órbito-cerebral y la pulmonar. También se puede observar la forma cutánea, intestinal, diseminada, alérgica y con menor frecuencia las presentaciones misceláneas como osteoartritis, meningitis, endocarditis, mediastinitis, cistitis, vaginitis, otitis externa y pielonefritis(2,3,10). La Zigomicosis gastrointestinal debería plantearse como posible diagnóstico en recién nacidos con enterocolitis necrosante que no mejoren con las medidas habituales médicas y quirúrgicas(6,7). Por la vía percutánea las lesiones son inicialmente rojas y luego se transforman en

negruzcas. La infección por lo general es polimicrobiana y puede permanecer circunscrita o puede avanzar rápidamente(11-15), a pesar de la debridación. Puede llegar a invadir el tejido cutáneo y subcutáneo hasta producir una fascitis necrotizante(16-21). La Zigomicosis cutánea es la forma de presentación menos frecuentemente asociada a enfermedad de base(2,3).

CASO CLINICO:

Paciente escolar masculino de 10 años de edad quien presentó el 11-9-05 politraumatismo por accidente de tránsito con herida en el muslo izquierdo muy contaminada (vidrio, tierra y vegetales) con lesión muscular severa. En el centro donde es atendido ingresa en Terapia Intensiva, le realizan curas quirúrgicas cada 48 horas, recibe varios esquemas de antibióticos inicialmente Cefotaxime, Amikacina y Clindamicina, los cuales se omiten a los 4 días del ingreso y se rotan a Imipenem, Vancomicina, Ciprofloxacina y Fluconazol. Además recibió Dexametasona endovenosa por 13 días. Evolucionó tórpidamente con necrosis del muslo izquierdo y descompensación hemodinámica. Fue referido al Hospital de Clínicas Caracas el 26.9.05 ingresando a la Terapia Intensiva pediátrica en malas condiciones generales y deshidratado, con un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica. En el miembro inferior izquierdo se aprecia área necrótica, fétida, con exposición y afectación de los músculos del muslo interesando hasta el área poplítea del mismo lado (figura 2). Ingresa con los diagnósticos de:

- 1.- Sepsis con punto de partida miembro inferior izquierdo
- 2.-Gangrena en miembro inferior izquierdo
- 3.- Síndrome anémico.



Figura 2. Fascitis necrotizante en muslo izquierdo.

- 4.-Deshidratación severa.

Se mejoran sus condiciones generales, se indica antibioticoterapia de amplio espectro, curas diarias en cama y finalmente cura quirúrgica en pabellón, al paciente se mantuvo intubado para el manejo de la analgesia y de las curas.

En los días subsiguientes sobre la superficie necrótica se observó una zona aterciopelada, blanca de aspecto algodonoso, inicialmente atribuida a restos de gasa o Aspergilosis (figura 3), se le colocó tratamiento a base de Anfotericina B a la dosis de 1 mg/kg/día. Tres días después

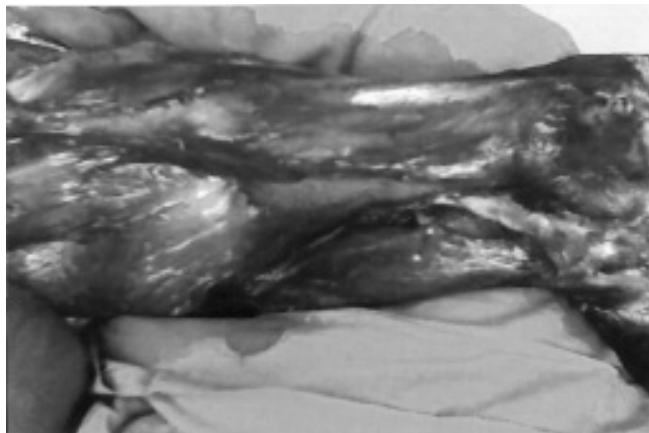


Figura 3. Fascitis necrotizante en muslo izquierdo donde se observan zonas aterciopeladas blancas (micelio aéreo).

del ingreso se tomó muestra del área necrótica en la cual, al examen al fresco, KOH, tinta Parker y Giemsa se aprecian hifas gruesas, hialinas, no tabicadas del orden de los mucorales. En el medio de cultivo Agar Saboraud se evidenció crecimiento de hongo tipo Zigomiceto, el cual no se logró tipificar en ese momento. El 30.9.05 se colocó tratamiento a base de Anfotericina B liposomal a 5 mg/kg/día y Caspofungina. Por la progresión de la necrosis hasta los testículos y fosa ilíaca, se realizó desarticulación del miembro inferior izquierdo. En el estudio histopatológico de dicha extremidad se apreció miositis supurativa con hifas micóticas, vasculitis y necrosis difusa de tejidos blandos y de piel

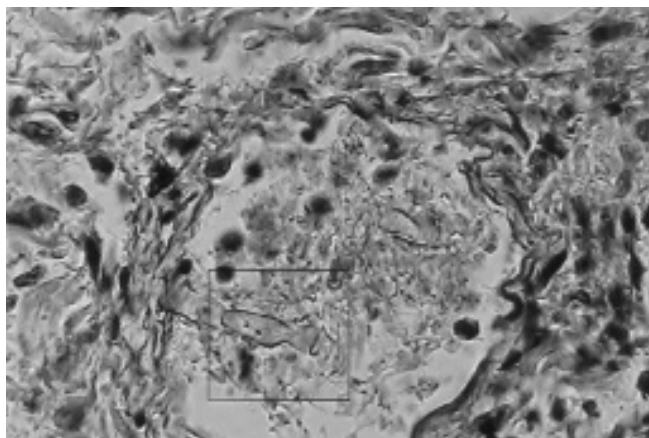


Figura 4. (H-E x 400) En esta microfotografía se observan hifas gruesas de Zigomicetos (recuadro) en la pared y luz de un vaso.

(figura 4). El paciente mejoró de la fascitis necrotizante más no del estado general, pues evolucionó a shock séptico refractario y síndrome de dificultad respiratoria aguda que ameritó el uso de vasopresores a altas dosis. Presentó neumotorax bilateral el cual fue drenado, falleciendo por insuficiencia respiratoria el 12-10-05. Posteriormente se logró precisar que la especie del hongo Zigomiceto correspondió a la *Saksenaca vasiformis*.

DISCUSION:

El paciente anteriormente descrito cursó con una gangrena del muslo izquierdo que desencadenó un cuadro séptico con un síndrome de dificultad respiratoria aguda que lo llevó a la muerte. La fascitis necrotizante es una infección localizada en la fascia superficial y los tejidos subcutáneos que respeta la fascia profunda y los músculos; sin embargo, la infección circunferencial de un miembro puede producir un síndrome compartamental conllevando a mionecrosis(16,17,22). Cuando la necrosis interesa el músculo se denomina mionecrosis o gangrena(16,23). Existe una tendencia hacia la agrupación de estos términos en una categoría única, la de las infecciones necrotizantes progresivas o fascitis necrotizante(17,23). Las infecciones necrotizantes de partes blandas son de etiología polimicrobiana, especialmente bacterias aerobias Gram positivas o negativas y anaerobias necesitando el uso de combinación de antibióticos para cubrir las posibilidades etiológicas, tal como ocurrió en este paciente, sin embargo, una de las causas que se debe sospechar es la etiología micótica, producida como en este caso por los Zigomicetos(16,17,24). La forma cutánea y diseminada de la infección puede ocurrir en más del 50% de los casos debido a contaminación importante con tierra, con una mortalidad del 96 al 100%(2,10). En el caso que se presentó la vía de transmisión de la enfermedad fue a través de la vía percutánea. En este paciente previamente sano, factores como el uso de esteroides endovenosos, el trauma y la cirugía, condicionaron casi con seguridad una alteración de la inmunidad con el consiguiente desarrollo de la enfermedad. La especie aislada en el paciente, *Saksenaea vasiformis*, es la única especie patógena de la familia Saksenaea y se caracteriza por producir lesiones de tipo cutáneas. De los 22 casos descritos a nivel mundial, 5 fueron diseminados con una letalidad del 100%(2).

El diagnóstico de la Zigomicosis es sobretodo histopatológico y se confirma por la presencia en la muestra de tejido o esputo de estructuras filamentosas ramificadas y multinucleadas llamadas hifas invadiendo vasos o formando trombos, estas hifas son gruesas (10-50 μ m) no septadas, de aspecto hialino, ramificadas en ángulo recto y se demuestran a través de coloraciones como KOH al 10%, Gomori, PAS, Hematoxilina o GIEMSA (figura 4)(2,3,7,25,26). El *Aspergillus* y los otros tipos de hongos se presentan en cambio como hifas delgadas estrechas, septadas, con ramifica-

ciones en ángulos de 45 grados(2). Los Zigomicetos también pueden presentarse como morfología unicelular (levaduriforme)(2,7,4). Las hifas crecen y se ramifican formando un micelio. El micelio vegetativo penetra en el sitio donde está alojado para obtener los nutrientes, mientras que el micelio aéreo se proyecta hacia el exterior con funciones reproductoras(2,7). La morfología de las estructuras reproductoras, que contienen esporas y el tipo de hifas son importantes para la identificación fúngica(2,3). En el caso que estamos presentando, la fascitis necrotizante con el micelio aéreo debería orientarnos hacia la etiología micótica de la patología. Los Zigomicetos crecen bien en medios para hongos, aunque por la dificultad de la toma del material (por ejemplo: pulmonar) pueden no crecer o aparecer como contaminantes de los medios de cultivo(26). Es recomendable usar medios para hongos como Agar Saboraud con inhibición de crecimiento bacteriano(2,3). Crecen en forma característica de forma rápida, cubriendo la placa en 1 a 7 días con los micelios creciendo en forma erguida en aspecto de algodón de azúcar, a diferencia de los hongos levaduriformes que crecen en forma de colonias lisas, que recuerdan a las bacterianas en los medios sólidos(3). El hierro actúa como factor de multiplicación in vitro. Los hemocultivos y los urocultivos en la forma diseminada son habitualmente negativos, tal como se encontró en el paciente(3,27). El esporangio, estructura reproductora de las hifas que contiene las esporas, son vistas raramente en los tejidos(2,3,7). La diferenciación de los Zigomicetos respecto a otros hongos oportunistas como el *Aspergillus* a través de serología o test dérmicos son poco sensibles y poco específicos(2,3,26,27). La tipificación molecular de la Zigomicosis a través de la Reacción de Cadena Polimerasa, ha demostrado ser útil pero se necesita mayor desarrollo de la técnica(26,28-31). La cuantificación en el suero de galactomannan y 1-3- β D glucano están elevadas en la Aspergilosis, el 1-3- β D glucano en la candidiasis. En la Zigomicosis por la baja concentración en la pared celular de galactomannan y 1-3- β D glucano no se detectan en el suero(3,26,28).

La terapia para ser efectiva debe ser iniciada tempranamente y requiere combinación de terapia antifúngica, resección agresiva de los tejidos afectados, con biopsia rápida intraoperatoria asegurando obtención de bordes libres de la micosis y si es posible, controlar los factores de riesgo(2,3,7,10,27). La Anfotericina B es la droga de elección para el tratamiento de la Zigomicosis con aumento de la sobrevida en adultos de un 6% a un 73% luego de la introducción del antimicótico. Su actividad in vitro frente a los Zigomicetos es uniforme con una CIM90 que oscila entre 0,25 y 1 μ g/ml(3,27). El uso de preparaciones de Anfotericina B liposomal permite utilizar mayores dosis diarias del medicamento (hasta 10 mg/kg/día) sin los efectos adversos, aunque se recomienda usar 5 mg/kg/día(3,32). El uso conjunto de la Rifampicina y la

Anfotericina B, en algunos estudios ha sido preconizado como tratamiento pero no ha sido comprobado aún(2). Se ha utilizado en algunos pacientes la Anfotericina B local en forma tópica o en forma inhalatoria(2,3). Los inhibidores de la síntesis proteica como la 5 Fluorocitosina; los azoles inhibidores de la síntesis de la membrana como el Ketoconazol, Fluconazol y el Voriconazol son inactivos frente a los Zigomicetos(32,33). El Posaconazol ha mostrado mayor actividad contra los Zigomicetos con una CIM90 de 1(rango 0,06- 8 μ g/ml)(3); en estudios donde hay intolerancia a la Anfotericina B, éste ha mostrado efectividad cercana al 70% y con pocos efectos colaterales(3,27,34,35). En el año 2006(2) se reportó el caso de una paciente en edad pediátrica con fascitis necrotizante por Zigomicosis que no respondió inicialmente al tratamiento con Anfotericina B liposomal, cirugía y oxígeno hiperbárico mejorando con Posaconazol. Las echinocandinas -inhibidores de la síntesis de la pared celular- son inactivas contra los Zigomicetos, aunque en modelos experimentales de Zigomicosis diseminada han mostrado cierta actividad(3). El oxígeno hiperbárico se ha utilizado en algunos pacientes, especialmente con la forma rinocerebral, con resultados alentadores. El oxígeno hiperbárico aumentaría la actividad killer de los neutrófilos, además se ha demostrado una actividad supresora en la reproducción de esporas y micelio in vitro (3,10,20,26,36); sin embargo, se necesitan más trabajos para corroborar la utilidad de esta modalidad de tratamiento(3).

Entre los factores de riesgo a controlar estarían control de la cetoacidosis diabética, omitir drogas inmunosupresoras como los esteroides(37,38) y corrección de la neutropenia y de la alteración de los macrófagos por factores estimuladores de colonias de macrófagos y granulocitos; igualmente el uso de citocinas para aumentar la actividad fagocítica de los polimorfonucleares como el Interferón γ (39,40,41). Dado el rol central del metabolismo del hierro en la patogénesis de la Zigomicosis se deberá omitir la Deferoxamina que es un quelante de hierro sideróforo para el Zigomiceto, considerando el uso de otros quelantes que impiden el uso del mineral, como el Deferiprone y el Deferasirox(3,41-45).

Hasta hace 20 años el pronóstico de la enfermedad era fatal. Actualmente, la mortalidad de la fascitis necrotizante por Zigomicosis a pesar de la cirugía agresiva precoz y de la Anfotericina B es mayor del 50%; sin embargo, esto va a depender en parte de la enfermedad de base y de la localización de la infección(3). Por último, la duración óptima del tratamiento para la Zigomicosis debe ser individualizada en base a la mejoría clínica, imagenológica y a la negativización del patógeno en las muestras de tejido(2,3,7,10,26,27). Dado el diagnóstico tardío y lo avanzado del cuadro, el uso de terapia inmunosupresora, nuestro paciente falleció, a pesar de una debridación extensa y un tratamiento antifúngico apropiado, presentando seguramente una Zigomicosis diseminada.

REFERENCIAS:

1. Tristano A, Chollet M, Willson M, Troccoli M. Mucormicosis. Reporte de tres casos. *Invest Clín* 2002; 43 (3):183-190.
2. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in Human Disease. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:236-301.
3. Kontoyiannis D, Lewis R. Invasive Zygomycosis: Update on Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Management. *Inf Dis Clin North Am* 2006; 20 (3):581-607.
4. Platauf A. Mycosis mucorina. *Virchows Arch.* 1885; 102:543-564.
5. Cáceres A, Sardina C, Marcano C, Guevara R, Barros G, Bianchi V et al. Apophysomyces elegans limb infection with a favorable outcome: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997; 25:331-332.
6. Lara-Torres HR, Durán-Padilla MA. Un caso de gastroenterocolitis necrosante por zigomicosis. *Rev Mex Pediatr* 2004; 71 (6):283-285.
7. Pía S, Chávez A, Avilés C, Cofre J. Mucormicosis en Pediatría. *Rev Chil Infect* 2004; 21 (1):17-25.
8. Vázquez Ó, Rodríguez R, Calderón C, Campos T. Zigomicosis intestinal diseminada asociada a síndrome de hiperinfección por *Strongyloides stercoralis*. *Acta Pediatr Méx* 2002; 23 (6):341-344.
9. González I, Dosal L, Díaz M, Torres A, Martínez G. Infección por mucormicosis pulmonar en un niño con SIDA. *Rev Cubana Med Trop* 1997; 49 (3):218-221.
10. Prabhu R M, Patel R. Mucormycosis and entomophthoromycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Microbiol & Infection* 2004; 10:31-45.
11. Chakrabarti A, Kumar P, Padhye AA, Chatha L, Sinigh S, Das A, et al. Primary cutaneous zygomycosis due to *Saksenaia vasiformis* and *Apophysomyces elegans*. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (4):580-583.
12. Mead J, Lupton G, Dillavou C, Odom R. Cutaneous *Rhizopus* infection. Occurrence as a postoperative complication associated with an elasticized adhesive dressing. *JAMA* 1979; 242 (3):272-274.
13. Eaton M, Padhye A, Schwartz D, Steinberg J. Osteomyelitis of the sternum caused by *Apophysomyces elegans*. *J Clin Microbiol* 1994; 32 (11):2827-2828.
14. Mater A, Al-Sulaiti G, Johnston D, Slinger R. A 4-year-old child with leukemia and an enlarging arm lesion. *Canadian Med Assoc J* 2005; 172 (3):332.
15. Wieden MA, Steinbronn KK, Padhye AA, Ajello L, Chandler FW. Zygomycosis caused by *Apophysomyces elegans*. *J Clin Microbiol* 1985; 22 (4):522-526.
16. Stone D, Gorbach S. Necrotizing fasciitis. *The Changing Spectrum. Dermatol Clinics* 1997; 15 (2):213-220.
17. Patiño JF, Castro D, Valencia A, Morales P. Necrotizing soft tissue lesions after a volcanic cataclysm. *World J Surg* 1991; 15 (2):240-247.
18. Oh D, Notrica D. Primary cutaneous mucormycosis in infants and neonates: case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2002; 37 (11):1607-1611.
19. Adam RD, Hunter G, DiTomasso J, Comerci G. Mucormycosis: emerging prominence of cutaneous infections. *Clin Infect Dis* 1994; 19 (1):67-76.
20. Decker K, Poucke S, Wojciechowski M, Ieven M. Case Reports: Successful use of posaconazole in a pediatric case of fungal necrotizing fasciitis. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7 (5):482-485.
21. Andresen D, Donaldson A, Choo L, Knox A. Multifocal cutaneous mucormycosis complicating polymicrobial wound infections in a tsunami survivor from Sri Lanka. *Lancet* 2005; 365 (9462):876-878.
22. Melish M. Infecciones cutáneas bacterianas. En: Feigin Cherry, editores. *Tratado de Infecciones en Pediatría*. 3ra Edición.. Editorial Interamericana. México 1995:909-920.
23. Parvino A. Cutaneous Bacterial Infections. En: Behrman: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Editorial Saunders. St Louis 2004:2224-2225.
24. Musher D. Cutaneous manifestations of bacterial sepsis. *Hosp Pract* 1989; 15:71-98.
25. Puras A, Montes M, Fernández P, López A. Expresión morfológica de las infecciones fúngicas graves. Participación del patólogo en el diagnóstico. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17:34-40.
26. Sugar A. Agents of Mucormycosis and Related Species. En: Mandell, Bennett & Dolin. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Editorial Churchill Livingstone. Orlando, Florida 2005:2973-2981.
27. Robin B, Churchill S. Zygomycosis. En: Behrman: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Editorial Saunders. St Louis 2004:1025-1026.
28. Mennink-Kersten M. Non-Culture-Based Diagnostics for Opportunistic Fungi. *Inf Dis Clin North Am* 2006; 20 (3):711-727.
29. Rickerts V, Just-Nubling G, Konrad F. Diagnosis of invasive aspergillosis and mucormycosis in immunocompromised patients by seminested PCR assay of tissue samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25 (1):8-13.
30. Bialek R, Konrad F, Kern J. PCR based identification and discrimination of agents of mucormycosis and aspergillosis in paraffin wax embedded tissue. *J Clin Pathol* 2005; 58 (11):1180-1184.
31. Kobayashi M, Togitani K, Machida H. Molecular polymerase chain reaction diagnosis of pulmonary mucormycosis caused by *Cunninghamella bertholletiae*. *Respirology* 2004; 9 (3):397-401.
32. Steinbach W. Antifungal Agents in Children. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52 (3):895-915.
33. Steinbach W, Walsh T. Mycoses in Pediatric Patients. *Inf Dis Clin North Am* 2006; 20 (3):663-678.
34. Greenberg RN, Mullane K, Van Burik JA, Raad I, Abzug M, Anstead G, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50 (1):126-133.
35. Groll AH. Clinical pharmacology of antifungal compounds. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17 (1):159-191.
36. García Covarrubias L, Barratt D, Bartlett R, Van Meter K. Tratamiento adjunto con oxigenación hiperbárica en mucormicosis. *Rev Invest Clin* 2004; 56 (1):51-55.
37. Lionakis M.S., Kontoyiannis D.P. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet* 2003; 362 (9398):1828-1838.
38. Chinn R, Diamond R. Generation of chemotactic factors by *Rhizopus oryzae* in the presence and absence of serum: relationship to hyphal damage mediated by human neutrophils and effects of hyperglycemia and ketoacidosis. *Infect Immun* 1982; 38 (3): 1123-1129.
39. Roilides E, Lyman C, Panagopoulou P, Chanock S. Immunomodulation of invasive fungal infections. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17 (1):193-219.
40. Gil-Lamaignere C., Simitsopoulou M., Roilides E., et al. Interferon-gamma and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor augment the activity of polymorphonuclear leukocytes against medically important zygomycetes. *J Infect Dis* 2005; 191 (7):1180-1187.

41. Abzug M, Walsh T. Interferon-gamma and colony-stimulating factors as adjuvant therapy for refractory fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (8): 769-773.
42. Boelaert J.R., de Locht M., Schneider Y.J. The effect of deferoxamine on different zygomycetes. *J Infect Dis* 1994; 169 (1):231-232,
43. Boelaert J, de Locht M, Van Cutsem J. Mucormycosis during deferoxamine therapy is a siderophore-mediated infection. In vitro and in vivo animal studies. *J Clin Invest* 1993; 91 (5):1979-1986.
44. Boelaert JR, Van Cutsem J, de Locht M. Deferoxamine augments growth and pathogenicity of *Rhizopus*, while hydroxypyridinone chelators have no effect. *Kidney Int* 1994; 45 (3):667-671.
45. De Locht M, Boelaert JR, Schneider YJ. Iron uptake from ferrioxamine and from ferrirhizoferrin by germinating spores of *Rhizopus microsporus*. *Biochem Pharmacol* 1994; 47 (10):1843-1850.