



Nota

Características clínicas y evolución de los pacientes diagnosticados de mucormicosis en un hospital de tercer nivel (2012-2016)



Marc Xipell^{a,*}, Ricardo Arturo Losno^b, Carolina Garcia-Vidal^a, Montserrat Rovira^c, Izaskun Alejo-Cancho^d, Jorge Puig de la Bellacasa^d, Miriam López^d, Celia Cardozo^a, Marta Bodro^a, Josep Mensa^a y Alex Soriano^a

^a Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^c Servicio de Hematología, Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^d Servicio de Microbiología, Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de septiembre de 2017

Aceptado el 27 de abril de 2018

On-line el 28 de septiembre de 2018

Palabras clave:

Mucormicosis

Epidemiología

Experiencia clínica

Tratamiento

R E S U M E N

Antecedentes: La descripción antiguamente más frecuente de la mucormicosis era la afectación nasosinusal en pacientes con cetoacidosis diabética. Sin embargo, en los últimos años han surgido nuevos grupos de pacientes con riesgo de mucormicosis.

Objetivos y métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de las características, tratamiento y evolución de los pacientes con mucormicosis en nuestro hospital (años 2012-2016).

Resultados: De los 12 pacientes del estudio, siete padecían alguna enfermedad hematológica como factor predisponente, la mayoría (6 pacientes) por trasplante de progenitores hematopoyéticos. Solamente un paciente estaba en cetoacidosis diabética. Siete pacientes del total estaban recibiendo antifúngicos al inicio de los síntomas, y 9 pacientes los habían recibido los tres meses previos. La afectación fue rinosinusal (16,6%), pulmonar localizada (33,3%), musculoesquelética (25%) y diseminada (25%). En 8 pacientes se realizó desbridamiento quirúrgico. Seis pacientes recibieron tratamiento combinado con anfotericina B y posaconazol (mortalidad de grupo 16%), y 4 pacientes fueron tratados con anfotericina B en monoterapia (mortalidad 50%), con una mortalidad global del 41%. La mortalidad de los pacientes con afectación pulmonar fue del 71%, y en el caso de enfermedad diseminada del 100%. Ningún paciente con afectación únicamente musculoesquelética falleció.

Conclusiones: La mucormicosis sigue teniendo una elevada mortalidad, especialmente las formas pulmonares. Las formas musculoesqueléticas tuvieron mejor pronóstico. El grupo de riesgo principal fue el de los pacientes con trasplante de médula ósea. El tratamiento combinado obtuvo mejores resultados que la monoterapia, aunque se necesita más experiencia para definir el tratamiento más adecuado.

© 2018 Asociación Española de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Clinical features and outcome in patients with mucormycosis in a tertiary hospital (2012-2016)

A B S T R A C T

Background: The most common presentation of mucormycosis in the past was the nasosinusal involvement in patients with diabetic ketoacidosis. However, in the last few years, new groups of patients with risk of mucormycosis have emerged.

Aims and methods: Retrospective analysis of the characteristics, treatment and evolution of patients with mucormycosis in a tertiary hospital in the years 2012-2016.

Keywords:

Mucormycosis

Epidemiology

Clinical experience

Treatment

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xipell@clinic.ub.es (M. Xipell).

Results: Of the 12 patients included in the study, 7 had a haematological disease as a predisposing factor, most of them (6 patients) related to transplantation of haematopoietic progenitors. Only one patient had diabetic ketoacidosis. Seven out of the twelve patients were receiving an antifungal treatment at the onset of symptoms, and 9 patients had received them three months before. The clinical presentation was rhinosinusal (16.6%), localised lung disease (33.3%), and musculoskeletal (25%) and disseminated disease (25%). Surgical debridement was performed on 8 patients. Combination therapy with amphotericin B and posaconazole was received by 6 patients (16% mortality), and 4 patients were treated with amphotericin B alone (50% mortality), with an overall mortality of 41%. The mortality of patients with pulmonary involvement was 71%, increasing to 100% in the case of disseminated disease. None of the patients with only musculoskeletal involvement died.

Conclusions: Mucormycosis has a high mortality rate, especially the pulmonary forms. Musculoskeletal involvement had a better prognosis. The main group at risk was that of patients with haematopoietic stem cell transplantation. Combination therapy had better results than monotherapy, although more experience is needed to define the most appropriate treatment.

© 2018 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La mucormicosis, una infección grave por hongos del orden Mucorales, se considera actualmente la tercera enfermedad fúngica invasiva más frecuente, después de la candidiasis y la aspergilosis, y algunos autores sugieren que su incidencia está en aumento⁷. En los últimos años han surgido nuevos grupos de pacientes con riesgo de mucormicosis en los que la presentación de la enfermedad difiere de la forma antiguamente más frecuente de afectación nasosinusal en la cetoacidosis diabética grave¹⁸ y sobre los que se dispone de menos información. En este estudio retrospectivo presentamos las características y evolución de los pacientes diagnosticados de mucormicosis en nuestro centro entre los años 2012 y 2016.

El número de pacientes afectados por esta enfermedad fue de 12, con una edad media de 51 años (desviación estándar = 11) y predominantemente varones (4:1) (tabla 1). El principal factor predisponente fue la quimioterapia por enfermedad hematológica (7/12): cinco pacientes se encontraban en la fase de inducción y uno en la de mantenimiento para el trasplante de progenitores hematopoyéticos; el séptimo paciente estaba en la fase de inducción de tratamiento de leucemia aguda mieloide. El resto de pacientes (5/12) eran un paciente con un trasplante renal en cetoacidosis diabética, una receptora de quimioterapia por carcinoma de mama, dos pacientes politraumatizados y uno con hepatitis fulminante.

Al inicio de la sintomatología, cuatro pacientes estaban en tratamiento con fluconazol, dos con voriconazol y uno con posaconazol. Dos pacientes (16,6%) presentaron enfermedad rinosinusal con invasión de tejidos circundantes; cuatro (33,3%) enfermedad pulmonar localizada (en un caso con afectación pericárdica por contigüidad); tres (25%) afectación musculoesquelética; y tres (25%) enfermedad diseminada. En ocho casos había una biopsia tisular confirmatoria. En las muestras de diez pacientes se aisló el hongo por cultivo. En los otros dos casos se consiguió la detección por amplificación de ácidos nucleicos directamente de la muestra clínica mediante la metodología previamente descrita por Voigt y por Turenne^{23,24}. Se realizó la identificación molecular de las cepas aisladas por el mismo procedimiento. Los géneros *Rhizopus* y *Lichtheimia* fueron los más prevalentes. El tiempo de crecimiento en cultivo fue de 2 a 5 días. No se dispone de estudios de sensibilidad. Seis pacientes recibieron tratamiento combinado con anfotericina B (AmB) y posaconazol, cuatro con AmB en monoterapia, y dos no cumplieron el tratamiento por fallecimiento precoz. Asimismo, en ocho pacientes se realizó desbridamiento quirúrgico, y en cuatro de ellos se realizó tres o más veces.

La mortalidad a los 30 días fue del 41% (5 pacientes); en el grupo de pacientes con un tratamiento combinado fue del 16% (un paciente de seis), y la de los pacientes tratados con monoterapia fue del 50% (dos pacientes de cuatro). Ningún paciente con afectación únicamente musculoesquelética falleció. La mortalidad a los

30 días de los pacientes con afectación pulmonar fue del 71% (cinco pacientes de siete), y la de aquellos con enfermedad diseminada del 100% (tres pacientes).

En este estudio reportamos una elevada mortalidad por esta enfermedad, especialmente en aquellos pacientes con afectación distinta a la osteomuscular. Se observa un cambio epidemiológico respecto a la descripción clásica puesto que en ningún paciente la cetoacidosis diabética era el único factor de riesgo. El grupo epidemiológico más frecuente fue el de los pacientes inmunodeprimidos, principalmente por enfermedad hematológica. Este hecho podría estar relacionado con distintos factores, como la mayor supervivencia actual de estos pacientes, especialmente desde la introducción del trasplante de progenitores hematopoyéticos de intensidad reducida, que permite la realización de este trasplante en pacientes con más comorbilidad y edad, y su mayor exposición a tratamientos prolongados con azoles activos frente a los géneros más frecuentes (*Candida* y *Aspergillus*) pero poco activos frente a los mucorales^{6,10}. En nuestra serie, nueve pacientes (75%) habían recibido antifúngicos los tres meses previos. Otro factor podría ser el mejor control glucémico en los pacientes diabéticos; incluso algún autor sugiere que el uso de estatinas podría tener un cierto papel al inhibir la síntesis de ergosterol en la membrana celular fúngica, teniendo así actividad *in vivo* e *in vitro* frente a los mucorales¹⁴.

La afectación rinosinusal y pulmonar fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes en nuestra serie. Esta última plantea el diagnóstico diferencial con la aspergilosis, que puede tener un patrón radiológico y clínico similar¹³. En ambas entidades la rentabilidad de los cultivos puede ser baja. La presencia de galactomanano orientará al diagnóstico de aspergilosis, mientras que un patrón radiológico de derrame pleural o más de 10 nódulos pulmonares son más sugestivos de mucormicosis². Dado que un retraso en el inicio del tratamiento se asocia a una mayor mortalidad¹¹, una biopsia tisular está indicada si existe sospecha de infección fúngica de etiología no clara.

Los antifúngicos con una mayor evidencia de curación son la AmB liposomal (dosis >5mg/kg), el posaconazol y el isavuconazol^{4,16,20}. Estos dos últimos son los únicos triazoles con buena actividad frente a los mucorales. El itraconazol también tiene cierta actividad frente a los mucorales, aunque limitada⁵. En nuestra serie destaca el paciente #2, que desarrolló la infección a pesar de recibir profilaxis con posaconazol. La explicación más plausible sería que tuviera una baja concentración plasmática de posaconazol (no disponemos de los valores de concentración de ese periodo), pues recibía la fórmula líquida enteral, con una biodisponibilidad muy baja, particularmente si no se administra con una dieta rica en grasas. Otra explicación podría ser que se tratara de una cepa

Tabla 1
Características clínicas, tratamiento y evolución de los pacientes con mucormicosis diagnosticados en nuestro centro entre los años 2012 y 2016

	Edad Sexo	Enfermedad predisponente	DM	Acidosis	Presentación	Afectación	Diagnóstico	Examen fresco directo	Antifúngicos 3 meses previos	Especie aislada	Tratamiento	Cirugía (n.º)	Evolución
#1	34, M	Neoplasia mama M1 con QT	No	No	Neumotórax	Pulmonar	Cultivo de bx de pleural parietal	No se hizo	No	<i>Lichtheimia corymbifera</i>	Anfotericina B liposomal (22 días)	Sí (1 x)	Fallecido (tras 22 días)
#2	60, V	Trasplante alogénico MO por LMC (7 meses antes)	No	No	Rinorrea, tos, expectoración	Rinosinusal e infiltración nervio óptico y musculatura ocular	Bx seno paranasal + cultivo de frotis meato medio	Positivo	Posaconazol (al inicio de síntomas)	<i>Rhizopus oryzae</i>	Anfotericina B liposomal (43 días) + posaconazol (610 días) + anidulafungina (21 días)	Sí (12x)	Favorable
#3	65, V	Neutropenia tras QT inducción, autotrasplante de MO por LNHCG	Sí	No	IRA progresiva en paciente con IOT	Pulmonar	Cultivo de lavado broncoalveolar	Positivo	Voriconazol (al inicio de síntomas) Fluconazol	<i>Lichtheimia ramosa</i>	Anfotericina B lipídica (14 días) + posaconazol (7 días)	No	Fallecido (tras 14 días)
#4	34, M	Neutropenia tras QT inducción, alotrasplante de MO por LAL	No	No	Rinorrea, tos, expectoración	Pulmonar	Bx pulmonar + detección genética	Positivo	Voriconazol (al inicio de síntomas) Fluconazol	<i>Rhizopus oryzae</i>	Anfotericina B lipídica (124 días) + posaconazol (116 días)	No	Favorable
#5	50, V	Trasplante renal (IS con tacrolimus, micofenolato y prednisona), y CAD	Sí	Sí	Tos, disnea	Pulmonar y pericárdica	Bx grasa pericárdica + detección genética	No se hizo	No	<i>Rhizopus microsporus</i>	Anfotericina B liposomal (67 + 78 días)* + posaconazol	Sí (3x)	Favorable
#6	63, V	Fase neutropénica tras QT para LAM	Sí	No	Dolor abdominal, peritonismo por perforación	Pulmonar, digestivo y hepático	Bx resección intestinal + cultivo absceso hepático	Negativo	Fluconazol (al inicio de síntomas)	<i>Rhizopus microsporus</i>	Sin tratamiento efectivo	Sí (1 x)**	Fallecido (diagnóstico 24 h antes de fallecer)
#7	54, V	Neutropenia tras QT inducción, alotrasplante por LAM	No	No	Placa necrótica en cavidad oral	Paladar y rinosinusal	Bx + cultivo frotis herida	Positivo	Fluconazol	<i>Rhizomucor pusillus</i>	Anfotericina B liposomal (1 mes) + posaconazol (1 mes)	Sí (2x)	Favorable
#8	47, V	Politraumatismo	No	No	Heridas en extremidades contusionadas	Musculoesquelético	Cultivo de material osteoarticular	Positivo	No	<i>Lichtheimia corymbifera</i>	Anfotericina B liposomal (15 días)	Sí (2x)	Favorable
#9	60, V	Politraumatismo	Sí	Sí	Heridas en extremidades contusionadas	Musculoesquelético	Cultivo frotis herida	No se hizo	Fluconazol (al inicio de síntomas)	<i>Lichtheimia corymbifera</i>	Anfotericina B liposomal (14 días)	Sí (15x)	Favorable
#10	53, V	Hepatitis aguda fulminante	Sí	Sí	Placas necróticas en extremidades	Cutánea y miositis necrosante	Bx cutánea + cultivo de biopsia	Positivo	Voriconazol, fluconazol, caspofungina	<i>Lichtheimia corymbifera</i>	Anfotericina B liposomal (60 días) + posaconazol (180 días)	Sí (4x)	Favorable
#11	65, M	Neutropenia tras QT inducción, alotrasplante por LAM	No	No	Tumoración laterocervical submandibular derecha	ORL, cerebral, pulmonar, vascular (autopsia)	Bx tumoración laterocervical + cultivo en la autopsia	No se hizo	Fluconazol (al inicio de síntomas)	<i>Rhizopus microsporus</i>	Sin tratamiento efectivo	No	Fallecido (diagnosticada posmortem)
#12	36, M	Neutropenia tras QT inducción, alotrasplante por LAL	No	No	Síndrome de Parsonage-Turner. Posteriormente, somnolencia y disartria	Vascular, cerebral, pulmonar, musculatura paravertebral con infiltración plexo braquial (autopsia)	Bx + cultivo en la autopsia (aorta)	Positivo	Micafungina	<i>Cunninghamella bertholletiae</i>	Anfotericina B liposomal (4 días)	No	Fallecido (diagnosticada posmortem)

Bx: biopsia; CAD: cetoacidosis diabética; DM: diabetes mellitus; Dx: diagnóstico; IOT: intubación orotraqueal; IRA: insuficiencia respiratoria aguda; LAL: leucemia aguda linfoide; LAM: leucemia aguda mieloide; LMC: leucemia mieloide crónica; LNHCG: linfoma no Hodgkin de células gigantes; M: mujer; MO: médula ósea; QT: quimioterapia; TC: tomografía computarizada; V: varón.

* Tras lobectomía pulmonar y 67 días de tratamiento con anfotericina B y posaconazol, y ante la ausencia de hallazgos de infección activa en la TC y la buena evolución, se retiró la anfotericina B y se mantuvo solamente el posaconazol. Sin embargo, 3 meses después se observa en la TC de control progresión de la enfermedad (las concentraciones de posaconazol durante ese periodo habían sido de 0,84-1,33 µg/ml), por lo que se retomó el tratamiento con anfotericina B (78 días más) y se realizaron dos nuevas cirugías de desbridamiento pulmonar. Se mantuvo el tratamiento con posaconazol de manera permanente.

** En esta cirugía no hubo desbridamiento pulmonar, únicamente resección intestinal.

de *Rhizopus* resistente al posaconazol (no se realizaron estudios de sensibilidad con esta cepa).

A pesar de que la mortalidad de esta entidad se sitúa alrededor del 40–50%^{15,21}, su baja incidencia hace que la pauta de tratamiento más eficaz no esté todavía bien establecida³. Algunos datos sugieren que la combinación de dos antifúngicos podría ser una opción razonable. En nuestra serie la mortalidad fue menor con esta estrategia terapéutica que la monoterapia (16 vs. 50%). En modelos animales la asociación de fármacos con dianas de actuación diferentes, como la AmB y las equinocandinas, parece ofrecer mejores resultados⁸, si bien este hecho ha sido observado únicamente en la mucormicosis por *Rhizopus arrhizus*. Un estudio retrospectivo que analizó 41 pacientes con mucormicosis rinocerebral observó un aumento de la supervivencia con esta combinación¹⁹. En este estudio, sin embargo, no se especificaba si el éxito terapéutico de esta asociación se observaba frente a los aislamientos de *R. arrhizus*. Otros estudios, en cambio, no encuentran diferencias significativas entre la monoterapia y la asociación con las equinocandinas¹. Todavía está por resolver si la asociación de un azol con AmB puede mejorar el pronóstico. Actualmente no hay estudios clínicos en el ser humano que demuestren su eficacia, y las recomendaciones se basan en modelos *in vitro* o animales, con resultados dispares: algunos autores recomiendan su uso¹⁷, mientras que otros no observan un mejor pronóstico⁹ o incluso refieren actividad antagónica¹².

Un pilar del tratamiento es el desbridamiento quirúrgico, incluso repetidas veces, de los tejidos necróticos, donde no penetra correctamente el antifúngico³. Otras medidas son la reducción del tratamiento inmunosupresor, especialmente los corticoides, con soporte en caso necesario de factores estimuladores de colonias, o el uso de cámaras hiperbáricas para las lesiones musculoesqueléticas. Se ha sugerido que el uso de quelantes de hierro puede ser beneficioso. Sin embargo, un estudio randomizado mostró una mayor mortalidad a los 30 y 90 días en los pacientes tratados con AmB asociada a quelantes del hierro en comparación con el grupo placebo (45 vs. 11%, $p = 0,1$; 82 vs. 22%, $p = 0,01$, respectivamente)²².

En conclusión, la mucormicosis es una infección que sigue teniendo una elevada mortalidad, especialmente las formas pulmonares, donde el diagnóstico es un reto para los clínicos. El grupo de riesgo más importante de este estudio fue el paciente con enfermedad hematológica. Las formas musculoesqueléticas se asociaron a un mejor pronóstico, quizás por la mayor accesibilidad para la obtención de muestras histológicas que permitieron un diagnóstico precoz, la ausencia de inmunosupresión (en los casos de politraumatismo), y que el desbridamiento quirúrgico en estos casos pudo ser amplio y completo. Asimismo, el tratamiento combinado también dio mejores resultados. En esta serie se refleja el cambio epidemiológico de esta infección, si bien tiene las limitaciones de un estudio retrospectivo y la muestra es pequeña. Se necesita más experiencia para definir el tratamiento antifúngico más adecuado.

Bibliografía

- Abidi MZ, Sohail MR, Cummins N, Wilhelm M, Wengenack N, Brumble L, et al. Stability in the cumulative incidence, severity and mortality of 101 cases of invasive mucormycosis in high-risk patients from 1995 to 2011: a comparison of eras immediately before and after the availability of voriconazole and echinocandin-amphotericin c. *Mycoses*. 2014;57:687–98, <http://dx.doi.org/10.1111/myc.12222>.
- Chamilos G, Marom EM, Lewis RE, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients

- with cancer. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;41:60–6, <http://dx.doi.org/10.1086/430710>
- Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(S3):5–26, <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12371>
 - Danion F, Aguilar C, Catherinot E, Alanio A, Dewolf S, Lortholary O, et al. Mucormycosis: New developments into a persistently devastating infection. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36:692–705, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1562896>
 - Espinel-Ingroff A, Chakrabarti A, Chowdhary A, Cordoba S, Dannaoui E, Dufresne P, et al. Multicenter evaluation of MIC distributions for epidemiologic cutoff value definition to detect amphotericin B, posaconazole, and itraconazole resistance among the most clinically relevant species of Mucorales. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:1745–50, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.04435-14>
 - Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorror ML, Boeckh M, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2010;363:2091–101, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1004383>
 - Guinea J, Escribano P, Vena A, Muñoz P, Martínez-Jiménez MDC, Padilla B, et al. Increasing incidence of mucormycosis in a large Spanish hospital from 2007 to 2015: Epidemiology and microbiological characterization of the isolates. *PLoS One*. 2017;12:e0179136, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0179136>
 - Ibrahim AS, Gebremariam T, Fu Y, Edwards JE, Spellberg B. Combination echinocandin-polyene treatment of murine mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:1556–8, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01458-07>
 - Ibrahim AS, Gebremariam T, Schwartz JA, Edwards JE, Spellberg B. Posaconazole mono- or combination therapy for treatment of murine zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:772–5, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01124-08>
 - Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN, Englund JA, Marr KA. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis*. 2004;39:743–6, <http://dx.doi.org/10.1086/423274>
 - Jeong SJ, Lee JU, Song YG, Lee KH, Lee MJ. Delaying diagnostic procedure significantly increases mortality in patients with invasive mucormycosis. *Mycoses*. 2015;58:746–52, <http://dx.doi.org/10.1111/myc.12428>
 - Johnson MD, MacDougall C, Ostrosky-Zeichner L, Perfect JR, Rex JH. Combination antifungal therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:693–715, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.48.3.693-715.2004>
 - Jung J, Kim MY, Lee HJ, Park YS, Lee S-O, Choi S-H, et al. Comparison of computed tomographic findings in pulmonary mucormycosis and invasive pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:684, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.03.019>, e11–8.
 - Kontoyiannis DP. Decrease in the number of reported cases of zygomycosis among patients with diabetes mellitus: a hypothesis. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1089–90, <http://dx.doi.org/10.1086/512817>
 - Lantier F, Dannaoui E, Morizot G, Elie C, Garcia-Hermoso D, Huerre M, French Mycosis Study Group. A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005–2007). *Clin Infect Dis*. 2012;54 Suppl 1:S35–43, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir880>
 - Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: A single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:828–37, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00071-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00071-2)
 - Perkhofer S, Locher M, Cuenca-Estrella M, Rùchel R, Würzner R, Dierich MP, et al. Posaconazole enhances the activity of amphotericin B against hyphae of zygomycetes in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:2636–8, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00492-08>
 - Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012;54 SUPPL 1:23–34, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir866>
 - Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, Edwards J, Filler SG, Goldberg R, et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:364–71, <http://dx.doi.org/10.1086/589857>
 - Riley TT, Muzny CA, Swiatlo E, Legendre DP. Breaking the mold: A review of mucormycosis and current pharmacological treatment options. *Ann Pharmacother*. 2016;50:747–57, <http://dx.doi.org/10.1177/1060028016655425>
 - Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, European Confederation of Medical Mycology Working Group on Zygomycosis. 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, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03456.x>
 - Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV, Kontoyiannis DP, Morris MI, Perfect JR, et al. The deferasirox-AmBisome therapy for mucormycosis (Defeat Mucor) study: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:715–22, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr375>

23. Turenne CY, Sanche SE, Hoban DJ, Karlowsky JA, Kabani AM. Rapid identification of fungi by using the its2 genetic region and an automated fluorescent capillary electrophoresis system rapid identification of fungi by using the its2 genetic region and an automated fluorescent capillary electrophoresis system. *J Clin Microbiol.* 1999;37:1846–51.
24. Voigt K, Cigelnik E, Kerry O, Donnell KO. Phylogeny and PCR identification of clinically important zygomycetes based on nuclear ribosomal-DNA sequence data phylogeny and pcr identification of clinically important zygomycetes based on nuclear ribosomal-DNA sequence data. *J Clin Microbiol.* 1999;37:3957–64.