

CASO CLÍNICO

Úlceras crónicas en miembros inferiores

Juan Carlos Cataño Correa¹,
Luis Fernando Gómez Echeverri²,
Lázaro A. Vélez Giraldo³.

Resumen

Las úlceras crónicas en los miembros inferiores constituyen un problema relativamente común en la población general. La mayoría son debidas a procesos isquémicos, neuropáticos y estasis de la circulación venosa de las extremidades afectadas. Su frecuencia es mayor en pacientes ancianos, diabéticos y con historia de neuropatía periférica, enfermedad arterial oclusiva crónica e insuficiencia venosa. Las infecciones pueden hacer parte de este síndrome al superponerse a las úlceras ya existentes, pero también pueden ser la causa primaria de éstas cuando el agente, en forma accidental o no, se inocula en la piel y tejidos blandos. Se presenta el caso de un paciente anciano con úlceras isquémicas en ambas piernas de seis meses de evolución e infección por *Fusarium* spp. Se discuten algunos de los diagnósticos diferenciales más probables y se describen las principales características clínicas y epidemiológicas de este agente.

Palabras claves: úlceras crónicas en miembros inferiores, *Fusarium* spp., úlceras isquémicas, angioinvasión, infección de tejidos blandos. ☉

Infectio 2003; 7(3): 166-172

Presentación del caso

Un hombre de 84 años de edad, procedente de Medellín, fumador de 30 años/paquete e hipertenso crónico, consultó al hospital por fiebre subjetiva y úlceras cutáneas crónicas en ambas piernas.

Su enfermedad se inició seis meses antes con la aparición de lesiones ulcerosas distales en ambos miembros inferiores, dolorosas, incluso en reposo, al principio pequeñas y secas pero de crecimiento lentamente progresivo, y tendencia a recubrirse luego con escaras necróticas. Éstas se acompañaron de fiebre subjetiva desde un mes antes de la hospitalización. Durante dicho tiempo recibió múltiples tratamientos con trimetoprim/sulfametoxazol, acetato de aluminio, óvulos de metronidazol y penicilina benzatínica sin mejoría. Al momento de la admisión aquejaba dolor en ambas piernas, especialmente alrededor de las úlceras, estaba febril (38.5°C), taquicárdico (110 latidos por minuto), normotenso (140/90), sin disnea aparente y rubicundo. A la auscultación cardiopulmonar era evidente la presencia de un soplo sistólico y diastólico grado IV/VI en el apex y el foco aórtico accesorio, acompañado de

Recibido para evaluación: febrero 28 de 2003 - Aprobado para publicación: julio 1 de 2003

¹ Residente de 3^{er} año, Medicina Interna.

² Residente de 3^{er} año, Dermatología.

³ Profesor Asociado, Sección de Enfermedades Infecciosas, Grupo Investigador de Problemas en Enfermedades Infecciosas (GRIFE) Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia - Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín.

Correspondencia: Dr. Lázaro A. Vélez G. E-mail: clamona@epm.net.co



crépitos bibasales y sibilancias escasas espiratorias. El hígado se tocaba 3 cms debajo del reborde costal derecho, pero no estaba aumentado de tamaño. Las úlceras cutáneas comprometían los extremos distales de ambas piernas, median aproximadamente 15 cms de longitud en su diámetro mayor, y presentaban necrosis cutánea y un exudado purulento-fétido que las recubría (Fig. 1). No se palpaban pulsos distales y los anexos cutáneos lucían atróficos.

Al día siguiente de su ingreso se le inició manejo con ampicilina/sulbactam, 1.5 gm IV c/8 horas, antibiótico que recibió durante 11 días, sin obtener mejoría significativa. La ecocardiografía reveló valvulopatía aórtica y mitral severas, sin vegetaciones. Los estudios de la circulación arterial y venosa de los miembros inferiores (pletismografía y ecografía doppler color - triplex-) mostraron una estenosis importante de las arterias femoral superficial y poplítea en forma bilateral y mala perfusión distal. Los cultivos para bacterias piógenas realizados de la secreción de las úlceras y los hemocultivos fueron negativos en repetidas ocasiones, y los rayos X descartaron osteomielitis de tibias y peronés. Los hallazgos de las biopsias de piel fueron reveladores.

Diagnóstico diferencial

Las úlceras de los miembros inferiores constituyen un problema muy frecuente, especialmente en la población anciana. Pueden deberse a múltiples causas,

por lo que su diagnóstico diferencial se convierte en un reto para el clínico.

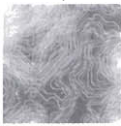
La primera causa de dichas úlceras es la estasis circulatoria debida a la insuficiencia venosa. Este tipo de úlceras se caracterizan por ubicarse en la cara medial de tobillos y piernas, rodeadas por piel con pigmentación ocre y grados variables de induración, fibrosis y edema. Su base es rica en tejido de granulación y típicamente es poco dolorosa. Es común observar las dilataciones varicosas. Estas características no estaban presentes en el paciente y el estudio ecográfico a color (triplex) informó un sistema venoso competente, lo que prácticamente descarta esta etiología como la causa de sus úlceras.

La segunda causa la constituyen las enfermedades arteriales oclusivas periféricas secundarias principalmente a arteriosclerosis. En estos casos puede existir el antecedente de claudicación intermitente, y las úlceras que inicialmente son pequeñas, van creciendo con bordes bien definidos; característicamente son secas, pálidas, con ausencia de tejido de granulación y se cubren con una gruesa escara necrótica; además, son intensamente dolorosas y es frecuente la sobreinfección. Aparecen en las regiones pretibiales, cara lateral de los tobillos, dorso de los pies y dedos. Otros hallazgos incluyen la disminución de los pulsos, atrofia muscular, piel seca, pérdida del vello y uñas engrosadas. La histopatología de la úlcera puede además revelar la presencia de vasos de luz estrecha por ateromas y

FIGURA 1

Aspecto de las úlceras isquémicas crónicas





proliferación de la íntima. El aspecto de las úlceras del paciente que se discute y la clínica eran muy compatibles con esta etiología, respaldada también por los hallazgos de los estudios vasculares practicados. Sin embargo, el exudado purulento-fétido que recubría las úlceras que nos ocupan sugiere que éstas se habían sobreinfectado.

La hipertensión arterial puede también causar úlceras cutáneas semejantes a las anteriormente descritas como consecuencia de engrosamiento de la pared arteriolar, disminución de la luz vascular y trombosis asociada. Se presentan en la cara lateral de tobillos y en la parte posterior o lateral de la pierna; son úlceras pálidas, isquémicas, con poco tejido de granulación y bordes irregulares con halo cianótico. Son muy dolorosas y los pulsos periféricos generalmente están conservados.

La tercera causa de úlceras en los miembros inferiores son las neuropatías periféricas, la gran mayoría de ellas asociadas a diabetes mellitus. Estas úlceras se caracterizan por su ubicación sobre los sitios de presión y la presencia alrededor de una gran callosidad, son profundas e indoloras y es común la infección agregada. Las características del caso discutido no responden a esta descripción, y el paciente no era diabético.

Otros tipos menos frecuentes de úlceras en miembros inferiores son las causadas por émbolos de colesterol, secundarios a la oclusión arterial de las extremidades; son de inicio súbito, y producen lesiones en sacabocado, isquémicas y necróticas muy dolorosas, principalmente a nivel digital. La histopatología revela los típicos cristales de colesterol dentro de las arteriolas.

Las vasculitis que comprometen los vasos de pequeño y mediano calibre pueden también producir úlceras, las cuales se asocian frecuentemente a otras manifestaciones dermatológicas como lesiones purpúricas palpables, urticarianas y ampollas hemorrágicas. Dichas lesiones predominan en las extremidades inferiores, y las úlceras generalmente son necróticas y muy dolorosas. La histopatología es diagnóstica al observarse el proceso inflamatorio que compromete a los vasos.

Otras vasculopatías oclusivas causantes de úlceras cutáneas incluyen la calcifilaxis que se presenta en pacientes con falla renal terminal, debida a la calcificación de los vasos que termina produciendo necrosis isquémica, y el síndrome antifosfolípido, el cual también puede manifestarse con úlceras, aunque generalmente se asocia más a necrosis cutánea extensa, gangrena y tromboflebitis, y a las otras manifestaciones del síndrome, a menudo presentes. Con frecuencia, la anemia de células falciformes causa también úlceras crónicas en los tobillos de pacientes mayores, como

resultado de la estasis y la microtrombosis secundarios a los eritrocitos deformes.

La atrofia blanca se caracteriza por pequeñas úlceras en los miembros inferiores que cicatrizan dejando unas placas blancas, escleróticas y con un punteado rojo en su superficie. Se debe a un engrosamiento con hialinización de la íntima de los vasos. Puede ser idiopática o secundaria a otras patologías subyacentes.

Las infecciones también se asocian a úlceras cutáneas en los miembros inferiores. Pueden ser la causa primaria de éstas cuando el agente es inoculado accidentalmente en los tejidos, o cuando llega a éstos procedente del torrente sanguíneo como consecuencia de infecciones sistémicas y compromiso multiorgánico. En el primer caso se desarrolla un área de eritema e induración que luego se ulcera. Estas úlceras, al menos inicialmente, son únicas, pero pueden replicarse cuando la infección se extiende por vía linfagítica en la misma extremidad. Las causas más comúnmente reconocidas en estos casos son la leishmaniosis, algunas micosis como la esporotricosis y las causadas por hongos filamentosos, micobacterias no tuberculosas, especialmente *Mycobacterium marinum*, y nocardiosis cutánea por *N. brasiliensis*, gérmenes que siempre se deben incluir en el diagnóstico diferencial de este síndrome.

En regiones endémicas, la leishmaniosis cutánea se caracteriza por úlceras únicas o múltiples, de tamaños variables, en áreas expuestas del cuerpo. Usualmente son redondeadas, no dolorosas, de bordes levantados y fondo constituido por tejido de granulación recubierto por exudado, y pueden durar meses o años. Algunos tipos de leishmaniosis cursan con linfadenopatía regional.

Las formas cutáneas de esporotricosis se inician como nódulos eritematosos, lisos o verrucosos, que luego se ulceran. Estas úlceras, de bordes eritematosos levantados y típicamente no dolorosas, pueden ser únicas (formas fijas) o replicarse proximalmente, y con las mismas características de la lesión inicial, a lo largo de los canales linfáticos (forma linfagítica). Pueden confundirse con pioderma bacteriano, blastomicosis, cromoblastomicosis, nocardiosis e infecciones por micobacterias no tuberculosas.

Dentro de estas últimas, vale la pena resaltar las lesiones causadas por las micobacterias de crecimiento rápido (*M. fortuitum*, *M. chelonae* y *M. abscessus*), *M. kansasii* y *M. marinum*. Éstas producen inicialmente una inflamación cutánea de tipo granulomatosa que resulta de su inoculación accidental en la piel, después de lo cual supuran y se ulceran. Generalmente, el paciente



puede recordar el motivo que originó el inóculo. En Colombia se han descrito brotes significativos de estas infecciones después de su inoculación accidental con agujas usadas para fines estéticos o de medicina alternativa (1).

Los agentes infecciosos también pueden complicar las úlceras de otra etiología, entre ellas las traumáticas, al aprovechar las condiciones de los tejidos enfermos para proliferar en ellos. En estos casos, las bacterias son la causa más común de sobreinfección, a menudo polimicrobiana, pero dependiendo del tipo de contaminación de la herida, la competencia inmunológica del paciente, la integridad de los tejidos y el suministro vascular de las extremidades, también pueden aparecer otros patógenos, dentro de los cuales cabe resaltar a los hongos, especialmente zigomicetos como los mucorales (*Absidia*, *Mucor* y *Rhizopus*) y otros (Phaeohyphomycosis, *P. boydii*, *Fusarium* spp., etc). De hecho, esta vía constituye una de sus principales puertas de entrada para alcanzar el torrente circulatorio y diseminar la infección. La catástrofe de Armero por la erupción del volcán Nevado del Ruiz en 1985 sirvió para demostrar varios de estos casos (2).

Las infecciones diseminadas, vía hematogena, también pueden afectar la piel. Producen lesiones generalmente pequeñas, múltiples, que se inician como pápulas, nódulos o pústulas, algunas veces con necrosis, y luego se ulceran. Si el proceso no se controla, crecen periféricamente y dificultan el control y la erradicación de la infección.

Por último, dentro de los diagnósticos diferenciales de las úlceras es importante tener en cuenta el pioderma gangrenoso, el cual constituye una de las dermatosis neutrofílicas de causa desconocida. Se inicia como una pápula eritematosa que rápidamente se ulcera, acompañada de síntomas sistémicos. La úlcera presenta un centro negruzco y purulento con bordes elevados, violáceos y a veces pustulosos de rápida extensión. La lesión es estéril como lo confirman los cultivos, y la patología demuestra el denso infiltrado neutrofílico. Dicha entidad está asociada con enfermedades inflamatorias principalmente de tipo intestinal.

Diagnóstico anatomopatológico

Las biopsias realizadas al inicio de la hospitalización revelaron una ulceración extensa con necrosis tisular, tapizada por una gran escamocostra con abundantes estructuras micóticas representadas por hifas septadas, las cuales además, invadían estructuras vasculares. También se demostró trombosis de vasos de pequeño y mediano calibre (Fig. 2). El cultivo de dichas hifas fue informado como *Fusarium* spp.

En vista de este hallazgo, y debido a la precaria condición médica del paciente, se inició manejo conservador con irrigaciones de Anfotericina B y posteriormente itraconazol 300 mg VO c/12 horas, sin mejoría. Además se intentó en vano desbridar la costra necrótica con larvas de *Phaenicia sericata*. Finalmente, el paciente fue llevado a desbridamiento quirúrgico, pero falleció en el quirófano, víctima de un infarto agudo de miocardio.

Diagnóstico anatomopatológico: Úlceras isquémicas infectadas por *Fusarium* spp. Angioinvasión.

Discusión

Fusarium spp. es un hongo ambiental que a menudo se encuentra en el suelo y en restos orgánicos. Generalmente se asocia con enfermedades diversas de las plantas (maíz y frutas), y actualmente está siendo utilizado como pesticida para combatir los cultivos ilícitos en nuestro país (3).

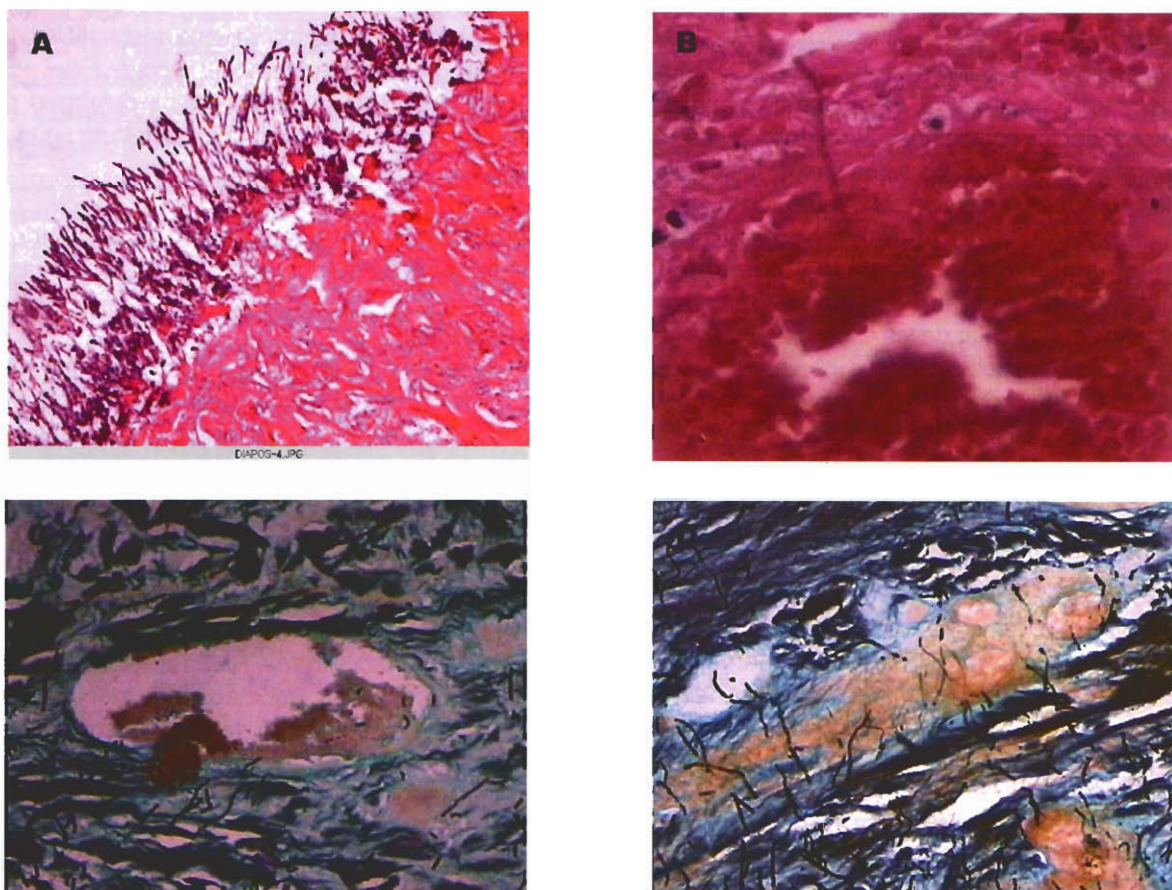
Existen 15 especies de *Fusarium*, de las cuales las tres más importantes por su potencial patógeno en el ser humano, en orden de virulencia son: *F. solani*, *F. oxysporum* y *F. moniliforme*. Todas ellas producen una serie de micotoxinas (tricotecenas, moniliformina, fumonisina, ácido fusárico, fusarina y neosolanol), que son responsables de los síntomas sistémicos, la prolongación de la inmunosupresión, la toxicidad en los diferentes sistemas (nefro-cardio-neumo-hepato y neurológico), la predisposición a desarrollar cáncer, y finalmente de la muerte del paciente (4,5).

El primer reporte de Fusariosis invasiva se conoció en 1973 (6); desde entonces, se viene reportando *Fusarium* spp. como un hongo oportunista que causa, cada vez con mas frecuencia, enfermedad en el humano (7), tanto en el inmunocomprometido como en el inmunocompetente (8-10).

Fusarium ingresa al cuerpo humano siguiendo varias vías de acceso, dependiendo del estado inmune del paciente. En inmunocompetentes generalmente lo hace por inoculación traumática, pero en los inmunocomprometidos puede entrar por inhalación, ingestión, colonización de catéteres, sinusitis subyacente o invasión vascular desde un foco cutáneo (8-11). Sin embargo, en el 50% de estos últimos no se logra identificar la puerta de entrada. Una vez que el hongo invade al paciente, puede producir una clínica muy variada, desde cuadros leves de onicomycosis e infección cutánea, hasta endoftalmis y fungemias rápidamente mortales (10,12-14).

FIGURA 2

Cortes histológicos de las úlceras



A: La tinción con hematoxilina-eosina (H-E) permite apreciar la presencia de numerosas hifas en la superficie de la úlcera. B: Hifa penetrando en un vaso sanguíneo (H-E). C y D: El fenómeno de angioinvasión se demuestra claramente usando plata-metamina.

Debido al aumento de la expectativa de vida en pacientes inmunosuprimidos, especialmente con linfomas, leucemias, infección por VIH/SIDA y quemaduras extensas, la Fusariosis se ha convertido en un problema relativamente frecuente (12,15-18). Se estima que el 75% de todas las Fusariosis ocurre en pacientes con leucemia, y de ellos, el 90% tiene neutropenia prolongada (>3 semanas). Así mismo, vienen aumentando los casos de Fusariosis diseminada en pacientes con trasplante de órgano sólido (13,14).

En las formas diseminadas de los pacientes neutropénicos, el cuadro clínico inicial es inespecífico, con fiebre y mialgias, pero característicamente se asocia con los periodos de más profunda neutropenia. Algunos autores han asociado el uso empírico profiláctico de antifúngicos con formas diseminadas severas de la enfermedad (16,18,19).

Las lesiones cutáneas se presentan en el 70% de estos casos. Al principio pueden ser máculas con palidez central, pero luego se convierten en pápulas múltiples o nódulos eritematosos dolorosos, que rápidamente se necrosan. Generalmente comprometen las extremidades, pero se han reportado casos en tronco y cara. Una vez que el paciente recupera sus neutrofilos la enfermedad se hace lenta y puede incluso curarse.

En los casos diseminados la positividad de los hemocultivos es del 45%, pero en casos de lesiones cutáneas, la biopsia y el cultivo de las mismas hace relativamente fácil el diagnóstico. El *Fusarium* spp. se asocia con angioinvasión y trombosis, muy similar a la causada por *Aspergillus* spp.. La biopsia se debe teñir con plata metenamina para que permita ver en forma adecuada las hifas y macroconidias multiseptadas en forma de banano.



Aún no se ha establecido el tratamiento óptimo. La mortalidad sigue siendo alta, entre 50 y 80% dependiendo del compromiso sistémico y del estado inmune del paciente. La supervivencia depende en gran parte de los niveles de neutrófilos y del manejo de la patología de base (12,16-18).

Con el fin de aportar claridad terapéutica, varios trabajos publicados en los últimos años han tratado de determinar la utilidad de distintas terapias antifúngicas en el tratamiento de la infección por *Fusarium* spp., pero los resultados han sido contradictorios. En 1996, anfotericina B y terbinafina fueron los únicos fármacos activos contra *Fusarium* spp. (20). En 1997 se encontró que éste era resistente a todos los antifúngicos probados, pero que la Anfotericina B tenía mejor espectro de actividad (21). Clancy y colaboradores en 1998 estudiaron la posibilidad de sinergismo entre Anfotericina B y un antibiótico (rifampicina o azitromicina). Encontraron que aunque las drogas por sí solas no tenían ninguna actividad en contra de *Fusarium* spp., juntas lograban disminuir los MIC de la Anfotericina B de 0.97 µg/ml a 0.39 µg/ml, haciendo al hongo susceptible de tratamiento (22,23).

En 1999 se comparó, en 22 casos de infección por *Fusarium*, la susceptibilidad de *Fusarium* spp. y *Aspergillus* spp. frente a anfotericina B, itraconazol y voriconazol. Los MIC necesarios para erradicar *Fusarium* spp. fueron más altos que los necesarios para erradicar *Aspergillus* spp. Voriconazol fue la mejor opción terapéutica, seguido por Itraconazol (24).

En 2001 se encontró que para erradicar *Fusarium* spp. con itraconazol se necesitaba alcanzar niveles tan altos como 4 a 16 mg/L (25), y que al comparar la actividad in vitro de anfotericina B, clotrimazol, econazol, miconazol y nistatina contra *Fusarium* spp., econazol y clotrimazol fueron los más efectivos, aunque anfotericina B fue especialmente activa para inhibir la germinación de esporas (26). Un último estudio publicado en 2002 demostró la efectividad del sinergismo que existe entre caspofungina y anfotericina B para el tratamiento de las infecciones severas por *Fusarium* spp. (27).

En pacientes neutropénicos con cáncer hematológico puede ser necesario agregar, al tratamiento antifúngico, G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos) para obtener un buen resultado clínico (18). Se han informado casos anecdóticos de pacientes trasplantados con órganos sólidos que han requerido anfotericina B liposomal para poder negativizar los cultivos, como ocurrió en un trasplantado de pulmón doble en 1998 (14), o cursos prolongados de anfotericina B y desbridamiento quirúrgico, como fue informado en 2001

en un paciente con trasplante de hígado y corazón, quien desarrolló una Fusariosis cutánea localizada. Se observa entonces, que en pacientes trasplantados de órgano sólido, las infecciones por *Fusarium* spp. son localizadas, ocurren tardíamente en la evolución del trasplante, y son de mejor pronóstico que las que ocurren en casos de malignidad hematológica (28).

En resumen, *Fusarium* spp. es un hongo ambiental, potencialmente patógeno en el ser humano, del que se informan casos cada vez con más frecuencia, tanto en individuos inmunocompetentes como inmunocomprometidos. Su mayor severidad se observa en pacientes con neoplasias malignas hematológicas y trasplantados, en quienes frecuentemente produce enfermedad invasiva y diseminada que lleva a la muerte. El caso descrito ilustra bien su condición de oportunista afectando a un paciente anciano, con comorbilidad cardiopulmonar y vascular severa que facilitó la infección invasiva y posiblemente contribuyó a la muerte del paciente. El manejo ideal hoy en día es desconocido, pero se ha utilizado Itraconazol, voriconazol y Anfotericina B, con o sin caspofungina, con éxito relativo. ☉

Agradecimientos:

A los Drs. Luis Alfonso Correa y Laura Patricia Rojas, del Servicio de Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, por su gentil colaboración para la documentación anatomopatológica y fotográfica de este caso.

Abstract

Lower limb chronic ulcer is a common event in the general population. Most of the cases are caused by ischemic, venous or neuropathic diseases. They are more frequent in the elderly and diabetic patients, and also in those with significant peripheral neuropathy, chronic arterial occlusive disease and venous insufficiency. Infectious agents can either affect existing ulcers or be the primary cause after inoculation of the skin and soft tissues. We present the case of an elderly patient with a six months history of leg ulcers infected by *Fusarium* spp. Differential diagnosis is discussed and the main clinical and epidemiological features of this agent are described.

Referencias

- Villanueva A, Villanueva R, Acosta B, Ruiz F, Agüero S, Zhang Y, Brown BA, Wallace RJ. Report on an outbreak of postinjection abscesses due to *Mycobacterium abscessus*, including management with surgery and clarithromycin therapy and comparison of strains by random amplified polymorphic DNA polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis*. 1997;24:1147-53.
- Patiño JF, Castro D, Valencia A, Morales P. Necrotizing soft tissue lesions after a volcanic cataclysm. *World J. Surg*. 1991;15:240-7.
- Nelson PE, Dignani MC, Anaissie EJ. Taxonomy, biology and clinical aspects of *Fusarium* spp. *Clin Microbiol Rev*. 1994;7:479-504.
- Derek L, Petri IB, Mesterhazy A, et al. Effects of mycotoxins on human immune functions in vitro. *Toxicol in vitro* 2001;15:25-30.
- Mayayo E, Pujol I, Guarro J. Experimental pathogenicity of four opportunist *Fusarium* species in a murine model. *J Med Microbiol*. 1999;48:363-6.
- Guarro J, Gene J. Opportunistic fusarial infections in humans. *Eur J. Clin Microbiol Infect Dis*. 1995;14:741-54.
- Hennequin C, Lavarde V, Poirot JL, et al. Invasive *Fusarium* infections: a retrospective survey of 31 cases. *J Med Vet Mycol*. 1997;35:107-14.
- Sander A, Beyer U, Amberg R. Systemic *Fusarium oxysporum* infection in an immunocompetent patient with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Mycosis* 1998;41:109-11.
- Musa MO, Al Eisa A, Halim M, et al. The spectrum of *Fusarium* infection in immunocompromised patients with haematological malignancies and in non-immunocompromised patients: A single institution experience over 10 years. *Br J Haematol*. 2000;108:544-8.
- Pushker N, Chra M, Baja MS, et al. Necrotizing periorbital *Fusarium* infection—an emerging pathogen in immunocompetent individuals. *J Infect*. 2002;44:236-9.
- Raad I, Hachem R. Treatment of central venous catheter related fungemia due to *Fusarium oxysporum*. *Clin Infect Dis*. 1995;20:709-11.
- Krcmery V Jr, Jesenska S, Spanik S, et al. Fungaemia due to *Fusarium* spp. in cancer patients. *J Hosp Infect*. 1997;36:223-8.
- Girardi M, Glusac EJ, Imaeda S, et al. Subcutaneous *Fusarium* foot abscess in a renal transplant patient. *Cutis* 1999;63:267-70.
- Guinvarc'h A, Guilbert L, Marmorat-Khuong A, et al. Disseminated *Fusarium solani* infection with endocarditis in a lung transplant patient. *Mycoses* 1998;41:59-61.
- Wheeler MS, McGinnis MR, Scheil WA, et al. *Fusarium* infections in burned patients. *Am J Clin Pathol*. 1981;75:304-11.
- Boutati EI, Anaissie EJ. *Fusarium*: A significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancies. *Blood* 1997;90:999-1008.
- Anaissie EJ, Kantarjian H, Ro J, et al. The emerging role of *Fusarium* infections in patients with cancer. *Medicine* 1988;67:77-83.
- Okada H, Hamanati S, Kondo M, et al. Successful treatment of disseminated *Fusarium* infection in an infant with leukemia. *Int J Hematol*. 2000;72:494-8.
- Krcmery V Jr, Spanik S, Kunova A, et al. Breakthrough fungemia appearing during empiric therapy with Amphotericin B. *Chemotherapy* 1997;43:367-70.
- Speeleveld E, Gordts B, Van Landuyt HW, et al. Susceptibility of clinical isolates of *Fusarium* to antifungal drugs. *Mycoses* 1996;39:37-40.
- Pujol I, Guarro J, Gene J, et al. In vitro antifungal susceptibility of clinical and environmental *Fusarium* spp. strains. *J Antimicrob Chemother*. 1997;39:163-7.
- Clancy CJ, Yu YC, Lewin A, et al. Inhibition of RNA synthesis as a therapeutic strategy against *Aspergillus* and *Fusarium*: demonstration of in vitro synergy between rifabutin and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42:509-13.
- Clancy CJ, Nguyen MH. The combination of amphotericin B and azithromycin as a potential new therapeutic approach to Fusariosis. *J Antimicrob Chemother*. 1998;41:127-30.
- Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznic V, et al. Microdilution susceptibility testing amphotericin B, itraconazole and voriconazole against clinical isolates of *Aspergillus* and *Fusarium* species. *J Clin Microbiol*. 1999;37:3946-51.
- Carrillo-Munoz AJ, Quindos G, Ruesga M, et al. Activity of itraconazole against clinical isolates of *Aspergillus* spp. and *Fusarium* spp. determined by the M38-P NCCLS method. *Rev Esp Quimioter*. 2001;14:281-5.
- Tzatzarakis MN, Tsatsakis AM, Charvalos E, et al. Comparison of in vitro activities of amphotericin B, clotrimazole, econazole, miconazole and nistatin against *Fusarium oxysporum*. *J Environ Sci B*. 2001;36:331-40.
- Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznic V, et al. In vitro synergy of caspofungin and amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:245-7.