

Fusarium spp. como causa de infecção pulmonar em paciente vivendo com hiv/aids

Fusarium spp. as a cause of lung infection in a patient living with HIV/AIDS



Josias Oliveira Aragão^{1*}

Nilton José Fernandes Cavalcante¹

¹ Instituto de Infectologia Emílio Ribas, -
São Paulo - SP - Brasil



Submetido: 7 Junho 2022

Aceito: 10 Julho 2022

Publicado: 26 Setembro 2022

***Autor para correspondência:**

Josias Oliveira Aragão

E-mail: josias1410@gmail.com

RESUMO

Fusarium é um gênero de fungos filamentosos responsáveis por doença invasiva em pacientes imunocomprometidos, especialmente em portadores de neoplasia hematológica. A imunossupressão por HIV não tem sido classicamente relacionada à infecção grave por este fungo. Fatores associados como neutropenia prolongada, uso de corticoides e deficiência de células T, entretanto, podem predispor à maior gravidade da doença. Descrevemos um caso de infecção pulmonar por *Fusarium* spp. diagnosticada em paciente vivendo com HIV/AIDS após internação prolongada em unidade de terapia intensiva devida a múltiplas complicações e coinfeções.

Descritores: *Fusarium*; HIV; Pneumonia; Corticosteroides; Neutropenia; Cuidados Críticos; Relato de Caso.

ABSTRACT

Fusarium is a genus of filamentous fungi that causes invasive disease in immunocompromised patients, especially those with hematologic cancer. AIDS immunosuppression has not been classically related to severe infection by this fungus. However, associated factors, such as prolonged neutropenia, use of corticosteroids, and T-cell deficiency, may predispose these patients to greater disease severity. This report describes a case of lung infection caused by *Fusarium* spp. in a patient living with HIV/AIDS after prolonged hospitalization in an intensive care unit due to multiple complications and co-infections.

Headings: *Fusarium*; HIV; Pneumonia; Glucocorticoids; Neutropenia; Critical Care; Case Report.

INTRODUÇÃO

Fusarium é um gênero de fungos filamentosos presentes no ambiente, incluindo matéria orgânica e água. Pode causar infecção em plantas, animais e humanos. Do ponto de vista médico, tem potencial para causar infecção grave em pacientes imunocomprometidos, especialmente em portadores de doença hematológica maligna.¹ Há poucos relatos na literatura de infecção por *Fusarium* em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA).²

RELATO DE CASO

Trata-se de paciente de 47 anos, do sexo feminino, com diagnóstico de HIV/AIDS há cerca de 18 anos. Apresentava quantificação de linfócitos T CD4+ de 42/mm³ e carga viral de HIV-1 de 351.236 cópias/mL (log 5,54), em abandono de tratamento há mais de um ano - o último esquema antirretroviral utilizado foi tenofovir, lamivudina e atazanavir/ritonavir.

DOI: 10.5935/Infect_evidencia/e20220714

Foi admitida em serviço de referência com quadro de cefaleia e vertigem. Imagens da tomografia de crânio contrastada revelaram formações expansivas nodulares lentiformes e cerebelares bilaterais, com herniação transtentorial ascendente, sugestivas de toxoplasmose cerebral (Figura 1A). Iniciado tratamento já no primeiro dia de internação com sulfametoxazol-trimetoprim (320 mg de trimetoprim a cada 12 horas, por 44 dias) e dexametasona (4 mg a cada 6 horas).

A paciente também apresentava uma lesão cutânea ulcerada em região frontal, recentemente biopsiada em outro serviço. O resultado desta biópsia revelou o diagnóstico de leishmaniose tegumentar, tendo o tratamento específico sido iniciado no oitavo dia de internação com anfotericina B lipossomal (3 mg/kg), mantida por 20 dias. Ainda lhe foi prescrito fluconazol para tratamento de candidíase oral durante os primeiros 11 dias desta mesma internação.

No 28º dia de internação (coincidindo com a suspensão da anfotericina), a paciente apresentou piora clínica geral, com hipotensão e febre - considerada a hipótese de sepse de foco pulmonar, foi medicada com piperacilina-tazobactam (por 17 dias). Nesta mesma ocasião, devido ao surgimento de diarreia, ao achado de uma lesão ulcerada na língua e à diminuição

da força muscular em membros inferiores, aventou-se a hipótese de citomegalovirose disseminada e optou-se por coletar, ainda no D28, amostra de líquido. Nova tomografia de crânio (prévia à coleta) demonstrou melhora das lesões de toxoplasmose (achado ainda mais evidente em novo exame realizado no D50 - Figura 1B). A análise do líquido revelou citologia com zero leucócitos/mm³, três hemácias/mm³, além da dosagem de proteínas 17 mg/dL e glicose 36 mg/dL. Teste rápido molecular para tuberculose e culturas para bactérias aeróbias, fungos e micobactérias foram todas negativas. Decidiu-se por iniciar tratamento empírico com ganciclovir (o exame para quantificação molecular de citomegalovírus estava indisponível) a partir do D29, por 21 dias. No D32 foi reiniciada terapia antirretroviral com tenofovir, lamivudina e darunavir/ritonavir.

A paciente evoluiu com pancitopenia (hemoglobina 5,2 g/dL; hemácias 1,78 milhões/mm³; neutrófilos 750/mm³; plaquetas 22 mil/mm³) e piora de função renal (elevação da creatinina para 2,0 mg/dL), quando uma amostra de sangue periférico (coletada no D37) apresentou crescimento em cultura de *Salmonella* sp (sensível e tratada com ciprofloxacina, resistente a ampicilina e sulfametoxazol-trimetoprim).

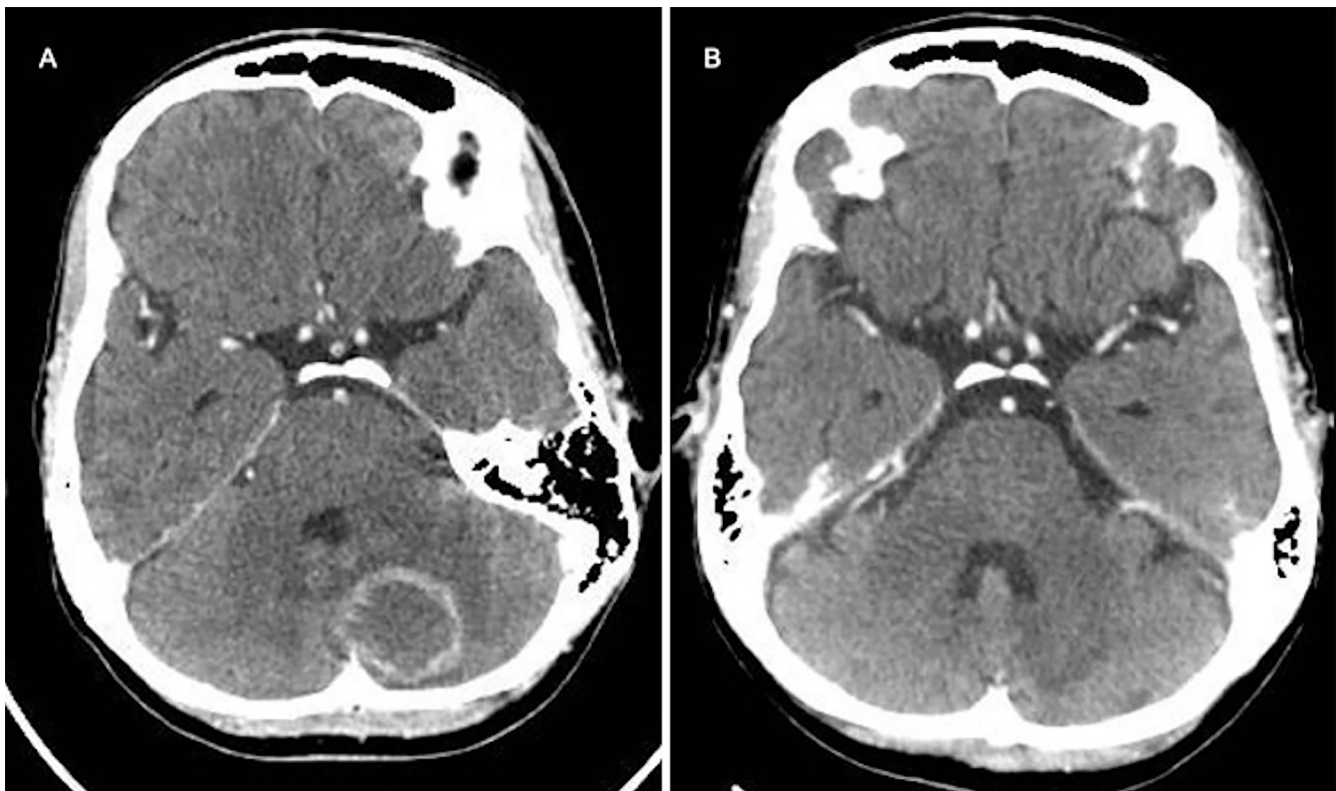


Figura 1 - A: Tomografia computadorizada de crânio com imagem ovalada, realce anelar pelo contraste iodado em hemisfério cerebelar e edema associado. B: Tomografia computadorizada de crânio evidenciando melhora das lesões após 50 dias de tratamento para toxoplasmose cerebral.

Transferida para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) no D49, imagens da tomografia de tórax evidenciaram consolidações parenquimatosas associadas a áreas de atenuação em vidro fosco em ambos os pulmões (Figura 2), motivo pelo qual vancomicina (mantida do D49 ao D63) foi associada ao meropenem que já estava prescrito desde o D45. Neste contexto ocorreu piora acentuada da função renal com necessidade de diálise (creatinina de 4,91 mg/dL), bem como piora da leucopenia (200/mm³ no D52).



Figura 2 - Tomografia de tórax da paciente com presença de consolidações parenquimatosas e atenuação em vidro fosco.

Procedeu-se à coleta de mielograma no D57, o qual revelou hipocelularidade das três séries, com intensa atividade macrófágica; as culturas deste material resultaram depois negativas. Naquela mesma semana, a dosagem sérica de galactomanana foi de 0,17 (ELISA) e, na procura por outros possíveis agentes oportunistas, houve amplificação do DNA de *Histoplasma capsulatum* no sangue periférico do paciente, porém as sorologias por imunodifusão dupla (para histoplasmose e paracoccidioidomicose) resultaram não reagentes. Novas hemoculturas ainda apresentaram crescimento de *Salmonella* sp (cujo perfil de sensibilidade estava mantido).

A suspensão do corticoide ocorreu no D65. No D69 a paciente apresentou crise convulsiva e, pela primeira vez, foi necessária a intubação orotraqueal. No D72 foi realizada nova tomografia de tórax que revelou melhora acentuada do acometimento pulmonar, restando algumas opacidades difusas, espessamento intersticial interlobular e pequeno derrame pleural à esquerda (Figura 3). No D80 foi possível realizar broncoscopia, cuja inspeção endoscópica revelou pequenas placas avermelhadas, friáveis e sangrantes no brônquio esquerdo, enquanto no brônquio direito foi visualizada lesão de aspecto granulomatoso, recoberta por material fibrinoide (imagens não disponíveis).

As biópsias endobrônquicas foram inconclusivas: “presença de tampão fibrino-leucocitário, sem evidência de estruturas fúngicas ou de micobactérias”. A pesquisa direta (e posteriormente, a cultura) de micobactérias no lavado broncoalveolar (LBA) também foi negativa, entretanto houve crescimento de um fungo filamentoso, posteriormente identificado (em macro e microcultivos, em meio de ágar sabouraud e ágar batata) como *Fusarium* spp. Várias amostras de sangue, de medula óssea e de secreção traqueal não haviam apresentado crescimento de fungos até então.

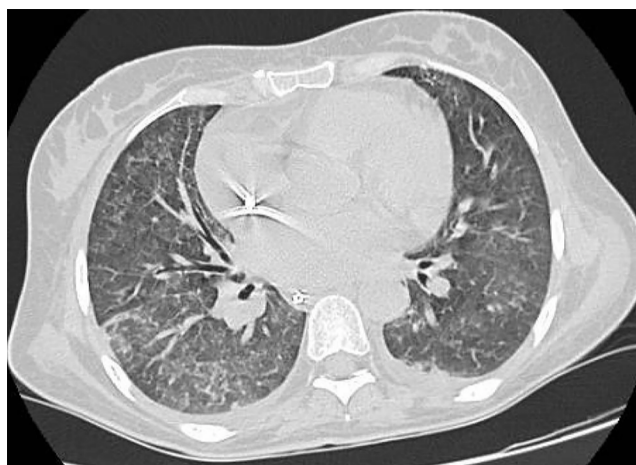


Figura 3 - Tomografia de tórax com opacidades com atenuação em vidro fosco, espessamento intersticial interlobular e derrame pleural à esquerda.

Devido à identificação de *Fusarium* spp. no LBA de paciente com critérios para pneumonia fúngica provável (além da gravidade do caso como um todo), foi reintroduzida a anfotericina B lipossomal (3 mg/kg/dia) no D88, mantendo-se esta terapia antifúngica por mais 30 dias. Todavia não houve melhora do quadro clínico (em particular dos aspectos neurológicos), agravado ainda por sangramento recidivante das vias aéreas a partir do D104 e nova infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS), vindo a paciente a falecer no 121º dia de internação hospitalar.

DISCUSSÃO

Há mais de 300 espécies do gênero, porém poucas são consideradas infecciosas para seres humanos, sendo *F. solani* e *F. oxysporum* os complexos mais frequentes. A sazonalidade das infecções pelo agente está relacionada aos períodos chuvosos, nos quais a dispersão dos fungos é aumentada pelos ventos e a umidade.^{3,4}

De modo geral, indivíduos imunocompetentes apresentam forma localizada da doença, mais comumente ceratite e onicomiose. Mas também há relatos de artrite, osteomielite, endoftalmite, sinusite, pneumonia e até

fungemia, entre outros.⁴ Nesses pacientes, a principal forma de contágio ocorre por trauma (inoculação direta) e ao uso de lentes de contato contaminadas, podendo entretanto estar relacionada a outros fatores indiretos, como por exemplo terapia prolongada com corticoides.⁵

A queda da imunidade do hospedeiro é fator preponderante na invasividade do patógeno - a resposta celular tem papel de importância para evitar disseminação da doença. Os neutrófilos desempenham função relevante no controle antifúngico, sendo portanto a neutropenia um dos principais fatores que predispõem à infecção.³ O contágio nos doentes imunodeprimidos ocorre principalmente pela via respiratória, mas também pode acontecer através das demais formas já citadas: uma onicomíose prévia pode ser fator de disseminação do fungo.⁵ Por já ter sido isolado em fontes de água de hospitais, o *Fusarium* pode inclusive acometer pacientes imunocomprometidos hospitalizados através da inalação de esporos aerossolizados durante o banho.³

Doença invasiva tem sido relatada especialmente em pacientes com diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA) e nos submetidos a transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).^{1,4} A incidência da doença em outros grupos de imunossuprimidos não está bem estabelecida até o momento, havendo apenas relatos ocasionais em transplantados de órgãos sólidos e, menos frequentemente ainda, em pacientes com HIV/AIDS.⁴ No caso que aqui relatamos, a paciente apresentou neutropenia grave por pelo menos oito dias, período em que ainda fazia uso de corticóides (há mais de 40 dias) e não recebia mais antifúngicos - a associação destes fatores possivelmente favoreceu a infecção por *Fusarium* spp. de forma mais impactante do que a infecção pelo HIV propriamente dita.

As manifestações clínicas da fusariose nos pacientes imunossuprimidos são diversas, incluindo desde o acometimento cutâneo ou sinusite até formas disseminadas.³ Embora geralmente associada à forma disseminada da doença, o comprometimento isolado dos pulmões também pode ocorrer,¹ além de existirem as formas broncopulmonar alérgica e a pneumonite por hipersensibilidade.⁴ A via de transmissão do *Fusarium* é respiratória, mas vale lembrar que a pneumonia também pode ocorrer por disseminação hematogênica, cuja porta de entrada tenha sido cutânea, por exemplo uma onicomíose.⁴ As próprias lesões disseminadas na pele, aliás, também podem ser de origem infecciosa "metastática", e não necessariamente a fonte de infecção.⁴ Os achados radiológicos mais frequentes nos pulmões são infiltrado intersticial ou alveolar, nódulos e cavitações^{1,4,6,7} - a paciente do presente relato apresentava consolidações bilaterais e atenuação em vidro fosco.

Ao contrário de outros fungos filamentosos (em especial o *Aspergillus*), o crescimento de *Fusarium* spp. em hemocultura apresenta positividade com relativa frequência, provavelmente devido à circulação de estruturas leveduriformes (por esporulação ocasional) no sangue.¹ Morfologicamente, as hifas de *Fusarium* são um tanto quanto semelhantes às de *Aspergillus*: hialinas, com ângulo de septação agudo, mas com presença de macroconídios em "forma de banana" e com microconídios de 2-3 µm.⁸ A diferenciação dos gêneros é feita pelas características em macro e microcultivos, porém a identificação segura da espécie de *Fusarium* só é possível através de método molecular.⁹ No nosso caso, esta pesquisa molecular não foi realizada, porém tal identificação taxonômica não afeta a abordagem terapêutica, visto não haver dados que corroborem diferença entre as espécies na resposta aos antifúngicos.

De acordo com o último consenso europeu para diagnóstico de doenças fúngicas invasivas¹⁰, os critérios para diagnóstico definitivo de fusariose incluem achados anatomopatológicos compatíveis (biópsia), cultura de sítio estéril (para os fungos filamentosos excetuam-se amostras de vias aéreas e urina), hemoculturas e amplificação de ácido nucleico em amostras de tecidos.¹⁰ Considerando que no nosso caso a amostra pulmonar obtida por biópsia transbrônquica não revelou estruturas fúngicas nem a hemocultura foi positiva, os fatores de risco evidentes para doença invasiva (neutropenia, uso de corticoides, deficiência de células T) associados ao crescimento de *Fusarium* spp. no LBA permitem apenas que o caso aqui relatado seja considerado como doença fúngica pulmonar provável.¹⁰

Os critérios para doença pulmonar fúngica provável são diferentes dos critérios para diagnóstico definitivo, levando em conta as condições e características clínicas do hospedeiro, além da evidência do fungo em amostras coletadas.¹⁰ Dentre os fatores do hospedeiro, destaca-se mais uma vez o uso prolongado de corticoides (para o critério, dose maior ou igual a 0.3 mg/kg por pelo menos três semanas, nos últimos 60 dias) e a deficiência de células T. Este último critério, entretanto, não é especificado para PVHA, tampouco é definido algum valor mediano da contagem de linfócitos CD4+.¹⁰ As definições de Donnelly et al.¹⁰ também não abrangem pacientes graves internados em UTI, sendo poucos os dados consistentes na literatura sobre o diagnóstico de fusariose em pacientes críticos que não os acometidos por doenças hematológicas.¹¹

Há poucos relatos na literatura de infecção por *Fusarium* spp. em PVHA, oito deles sumarizados na Tabela 1.¹²⁻¹⁹

Tabela 1 - Casos relatados de infecção por *Fusarium* spp em pessoas vivendo com HIV/AIDS

Referência (ano)	Idade (anos)	Contagem de linfócitos T CD4+ (cél/mm ³)	Neutrófilos (cél/mm ³)	Doença maligna concomitante	Uso de corticosteroide	Localização da doença	Espécie	Amostra diagnóstica	Tratamento	Tempo de tratamento	Desfecho
11 (1996)	44	6	1.040	Sarcoma de Kaposi	Não informado	Infecção de cateter Port-a-cath	<i>Fusarium oxysporum</i>	Hemocultura	Anfotericina B lipossomal e estimulador de colônias de granulócitos	14 dias (até óbito)	Óbito por infecção por <i>Mycobacterium kansasii</i>
12 (1996)	51	Não informado	200	Ausente	Não informado	Doença disseminada com endoftalmite	<i>Fusarium</i> spp	Cultura de humor vítreo, sangue, líquido, urina	Anfotericina B e fluconazol	14 dias (até óbito)	Óbito por doença fúngica disseminada (cérebro, pulmões, rins, tireoide, linfonodos)
13 (1999)	29	8	1.640	Linfoma não-Hodgkin	Sim	Úlcera oral	<i>F. solani</i>	Biópsia e cultura	Anfotericina B lipossomal	10 dias (até óbito)	Óbito pelo LNH
14 (2000)	50	Não informado	150	Linfoma não-Hodgkin	Não informado	Doença disseminada	<i>F. solani</i> e <i>F. verticillioides</i>	Cultura de biópsia de pele e sangue periférico	Anfotericina B	9 dias (até óbito)	Óbito por doença fúngica disseminada
15 (2006)	56	6	Ausência de neutropenia	Câncer de bexiga (recusado tratamento)	Sim	Pulmonar	<i>Fusarium</i> spp	Exame microscópico e cultura de lavado broncoalveolar	Voriconazol	6 dias (até óbito)	Óbito por infecção por <i>Mycobacterium avium complex</i>
16 (2013)	44	64	10.400	Não informado	Sim	Infecção de corrente sanguínea e endocardite	<i>F. solani</i>	Hemoculturas	Não informado	Não informado	Óbito
17 (2018)	40	38	Ausência de neutropenia	Ausente	Não	Cutânea disseminada	<i>F. solani</i>	Biópsia e cultura lesão de pele	Itraconazol	4,5 meses	Cura
18 (2018)	27	106	2.200	Ausente	Não	Linfonodo submandibular	<i>F. keratoplasticum</i>	Pesquisa molecular de aspirado de linfonodo	Anfotericina B lipossomal e voriconazol	30 dias	Cura

Quatro destes pacientes também eram portadores de neoplasias malignas^{12,14,15,16}, enquanto dos outros quatro só dois eram neutropênicos^{13,15}. Quanto à localização da infecção, houve dois casos de doença disseminada^{13,15}, dois de acometimento mucoso ou cutâneo^{13,17}, dois de infecção de corrente sanguínea^{12,17}, uma infecção isolada em pulmão¹⁶ e outra em linfonodo¹⁹. Dentre os dois casos cujo desfecho foi o óbito, ambos apresentaram doença disseminada e eram neutropênicos, um deles portador de câncer^{13,15}. No caso relatado de infecção pulmonar isolada¹⁶, o isolamento do fungo também foi possível somente através do LBA, de modo semelhante ao que aqui relatamos, sem identificação do fungo em fragmento de biópsia. Existem ainda outros dois relatos citados por Martino et al. que não foram incluídos nesta Tabela devido à indisponibilidade da maioria dos dados clínicos, sabendo-se somente a localização da infecção (um caso de endocardite e mais outro no pulmão)².

O tratamento das formas invasivas ou disseminadas de fusariose baseia-se na terapia sistêmica com anfotericina B (apresentação lipídica) ou voriconazol.^{6,20} Também mostram atividade antifúngica o posaconazol e a terbinafina²⁰. Alguns casos têm recebido terapia combinada.^{6,21} A anfotericina B deoxicolato representa maior toxicidade, além de apresentar pior desfecho em análise multivariada.²⁰ As equinocandinas não apresentam atividade contra *Fusarium* spp.¹ Sempre que possível, deve-se almejar redução da imunossupressão induzida, se for o caso.⁴

Além de serem fatores de risco, a neutropenia (se persistente ao fim do tratamento) e o uso de corticoides são fatores de pior prognóstico.^{20,22} A mortalidade nas formas disseminada e pulmonar são elevadas, podendo alcançar cifras de até 80% dos pacientes^{1,6} - é o que se pode observar nos casos de PVHA apresentados na Tabela 1: somando-se mais este nosso relato, são sete óbitos dentre nove casos. Não se pode deixar de levar em conta, entretanto, as demais complicações e infecções comumente apresentadas por estes doentes (tais como a toxoplasmose cerebral, a salmonelose, os repetidos episódios de IRAS e a insuficiência renal dialítica da nossa paciente), sejam como marcadores de pior *status* de resposta imune, sejam como agravantes de um quadro já bastante desfavorável.

CONCLUSÃO

A imunossupressão pelo HIV não é considerada como fator de risco para doença invasiva por fungo filamentoso, porém, sua associação com outros fatores mais clássicos (neutropenia e uso de corticoides, por exemplo) merece atenção e direcionamento diagnóstico visando tratamento específico em tempo hábil.

"Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License, os quais permitem seu uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer mídia, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas."

REFERÊNCIAS

1. Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev. 2007; 20(4):695-704.
2. Martino P, Gastaldi R, Raccach R, Girmenia C. Clinical patterns of *Fusarium* infections in immunocompromised patients. J Infect. 1994; 28 Suppl 1:7-15.
3. Galimberti R, Torre AC, Baztán MC, Rodriguez-Chiappetta F. Emerging systemic fungal infections. Clin Dermatol. 2012; 30(6):633-50.
4. Nucci F, Nouér SA, Capone D, Anaissie E, Nucci M. Fusariosis. Semin Respir Crit Care Med. 2015; 36(5):706-14.
5. Batista BG, Chaves MA, Reginatto P, Saraiva OJ, Fuentefria AM. Human fusariosis: An emerging infection that is difficult to treat. Rev Soc Bras Med Trop. 2020; 53:e20200013. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0013-2020>
6. Muhammed M, Anagnostou T, Desalermos A, Kourkoumpetis TK, Carneiro HA, Glavis-Bloom J, et al. *Fusarium* infection: report of 26 cases and review of 97 cases from the literature. Medicine (Baltimore). 2013; 92(6):305-16.
7. Marom EM, Holmes AM, Bruzzi JF, Truong MT, O'Sullivan PJ, Kontoyiannis DP. Imaging of pulmonary fusariosis in patients with hematologic malignancies. AJR Am J Roentgenol. 2008; 190(6):1605-9.
8. Guarro J, Gené J. *Fusarium* infections. Criteria for the identification of the responsible species. Mycoses. 1992; 35(5-6):109-14.
9. Summerell, BA. Resolving *Fusarium*: current status of the genus. Annu Rev Phytopathol. 2019; 57:15.1-15.17
10. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Clin Infect Dis. 2020; 71(6):1367-76.
11. Giacobbe DR, Cortegiani A, Karaikos I, Mercier T, Tejada S, Peghin M, et al: The Fundicu Investigators. Performance of Existing Definitions and Tests for the Diagnosis of Invasive Fungal

- Diseases other than Invasive Candidiasis and Invasive Aspergillosis in Critically Ill, Adult Patients: A Systematic Review with Qualitative Evidence Synthesis. *J Fungi (Basel)*. 2021; 7(3):176. <https://doi.org/10.3390/jof7030176>.
12. Eljaschewitsch J, Sandfort J, Tintelnot K, Horbach I, Ruf B. Port-a-cath-related *Fusarium oxysporum* infection in an HIV-infected patient: treatment with liposomal amphotericin B. *Mycoses*. 1996; 39(3-4):115-9.
 13. Glasgow BJ, Engstrom RE Jr, Holland GN, Kreiger AE, Wool MG. Bilateral endogenous *Fusarium* endophthalmitis associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1996; 114(7):873-7.
 14. Paugam A, Baixench MT, Frank N, Bossi P, de Pinieux G, Tourte-Schaefer C, et al. Localized oral *Fusarium* infection in an AIDS patient with malignant lymphoma. *J Infect*. 1999; 39(2):153-4.
 15. Guarro J, Nucci M, Akiti T, Gené J. Mixed infection caused by two species of *Fusarium* in a human immunodeficiency virus-positive patient. *J Clin Microbiol*. 2000; 38(9):3460-2.
 16. Tascini C, Ferranti S, Leonildi A, Menichetti F. Breakthrough *Fusarium* sp probable pneumonia during fluconazole therapy in an AIDS patient with diabetes, candidemia, *Pneumocystis carinii* pneumonia and cytomegalovirus disseminated infection. *J Chemother*. 2006; 18(2):227-8.
 17. Esnakula AK, Summers I, Naab TJ. Fatal disseminated *Fusarium* infection in a human immunodeficiency virus positive patient. *Case Rep Infect Dis*. 2013;2013:379320. <https://doi.org/10.1155/2013/379320>
 18. Kumari I, Singh SK, Chauhan RK, Kaushal SK. Disseminated cutaneous fusariosis in human immunodeficiency virus-infected patient and dramatic response with oral itraconazole. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018; 84(3):362-8.
 19. Medaglia AA, Marco-Hernández J, de Ossó Acuña JT, Hermida Lama E, Martínez-Rebollar M, Caballero M, et al. *Fusarium keratoplasticum* infection in an HIV-infected patient. *Int J STD AIDS*. 2018; 29(10):1039-42.
 20. Nucci M, Marr KA, Vehreschild MJ, de Souza CA, Velasco E, Cappellano P, et al. Improvement in the outcome of invasive fusariosis in the last decade. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(6):580-5.
 21. Nucci M, Anaissie E. How we treat invasive fungal diseases in patients with acute leukemia: the importance of an individualized approach. *Blood*. 2014; 124(26):3858-69.
 22. Nucci M, Anaissie EJ, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Solza C, et al. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection. *Cancer*. 2003; 98(2):315-9.