

Случай успешного лечения мукомикоза легких у ребенка с апластической анемией

Е.А. Никитина¹, Н.Н. Клишко², А.С. Колбин³, Э.Г. Бойченко¹, И.А. Гарбузова¹,
М.В. Голубева¹, Т.С. Богомолова²

¹Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург;

³медицинский факультет ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Контакты: Екатерина Андреевна Никитина leukem.dgb1@gmail.com

Мукомикоз (зигомикоз) характеризуется высокой летальностью у иммунокомпрометированных больных. Представлен клинический случай успешного лечения мукомикоза у 11-летнего ребенка со сверхтяжелой формой идиопатической апластической анемии. Диагноз инвазивного микоза был установлен на основании критериев EORTC 2008. При компьютерной томографии определена субтотальная инфильтрация правого легкого. При исследовании бронхоальвеолярного лаважа выделили *Lichtheimia corymbifera*. В результате длительной комбинированной антифунгальной терапии липидным комплексом амфотерицина В и позаконазолом удалось добиться полного купирования клинико-лабораторных и инструментальных проявлений мукомикоза и продолжить успешное лечение апластической анемии.

Ключевые слова: мукомикоз, апластическая анемия, амфотерицин В, позаконазол, дети

Successful treatment of pulmonary mucormycosis in a child with aplastic anemia

Ye.A. Nikitina¹, N.N. Klimko², A.S. Kolbin³, E.G. Boychenko¹, I.A. Garbuzova¹, M.V. Golubeva¹, T.S. Bogomolova²

¹Children Municipal Hospital № 1, Saint Petersburg;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

³Saint Petersburg State University

Mucormycosis (zygomycosis) is a frequently fatal fungal infection in immunocompromized patients. We describe a case of a successful treatment of pulmonary mucormycosis in 11-year-child with a very severe aplastic anemia. The diagnosis of invasive mycosis has been proved according to EORTC 2008 criteria. Computed tomography showed bilobar right-sided pulmonary infiltration. *Lichtheimia corymbifera* cultured from BAL. The child achieved complete clinical, laboratory and instrumental response on long-term amphotericin B lipid-formulated therapy combined with posaconazole.

Key words: mucormycosis, aplastic anemia, amphotericin B, posaconazole, children

Актуальность

У больных с онкогематологической патологией проблема инвазивных микозов (ИМ) приобрела особую актуальность после внедрения в клиническую практику программ интенсивной полихимиотерапии. Частота грибковых инфекций в отделениях онкологии, гематологии и трансплантации достигает 15–20 % [1]. До недавнего времени наиболее частыми этиологическими агентами были *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. Однако в последние годы отмечено нарастание частоты выделения возбудителей, вызывающих такие редкие инфекции, как мукомикоз. Количество сообщений о результатах лечения мукомикоза у детей в отечественной и зарубежной литературе крайне ограничено. В связи с этим **целью настоящей публикации** явилось описание собственного клинического наблюдения успешного лечения доказанного легочного мукомикоза у ребенка со сверхтяжелой формой апластической анемии.

Пациенты и методы

Представлено описание клинического случая успешного лечения мукомикоза у ребенка, получившего курс иммуносупрессивной терапии (ИСТ) по поводу апластической анемии в отделении гематологии, онкологии и химиотерапии Детской городской больницы № 1 г. Санкт-Петербурга. Для постановки диагноза ИМ использовали критерии Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC) и Национального института здоровья США (NIH) [2]. Общим клиническим критерием мукомикоза являлась персистирующая более 96 ч лихорадка, рефрактерная к назначению антибиотиков широкого спектра действия. Клиническими критериями мукомикоза нижних дыхательных путей считали признаки инфекции нижних дыхательных путей, такие как кашель, хрипы в легких и обнаружение инфильтратов при компьютерной томографии (КТ). Мукомикоз считали доказанным, если при гистопатологическом исследо-

вании была установлена инфекция глубоких тканей: присутствие в тканях широких (10–15 мкм), нечасто септированных тонкостенных гиф и выделение из стерильного в норме биосубстрата грибов рода *Mucor* культуральным методом.

Описание клинического случая

Пациент 11 лет поступил в клинику 01.09.2011 с жалобами на бледность кожных покровов, кожный геморрагический синдром, рецидивирующие лакунарные ангины (2 эпизода за предшествующие 3 мес). В анализе крови при поступлении — панцитопения, агранулоцитоз (таблица). При цитологическом и гистологическом исследовании костного мозга — аплазия кроветворения. На основании клинико-гематологических данных был установлен диагноз *сверхтяжелой формы апластической анемии*. Через неделю от момента поступления у ребенка на фоне агранулоцитоза развилась фебрильная лихорадка и тяжелая некротическая ангина, потребовавшая массивной антибактериальной терапии (меропенем, амикацин, ванкомицин).

Лабораторные показатели пациента при поступлении и через 8 мес от начала лечения

Лабораторный параметр	При поступлении	Через 8 мес
Гемоглобин (г/л)	57	100
Лейкоциты ($\times 10^9$ /л)	1,5	5,2
Абсолютное число нейтрофилов (кл/мкл)	< 200	> 1500
СОЭ (мм/ч)	75	16
Тромбоциты ($\times 10^9$ /л)	10	60
Мочевина (мг/дл)	36	57
Креатинин (мг/дл)	0,5	1,1

В связи с отсутствием родственного совместимого донора после купирования инфекционного процесса был инициирован курс ИСТ антитимоцитарным иммуноглобулином (ATGAM), циклоспорином и глюкокортикостероидами. Перед началом ИСТ было проведено обследование для исключения ИМ: мультиспиральная КТ (МСКТ) грудной клетки и исследование крови на галактоманнан. Признаков очагового или инфильтративного поражения легких выявлено не было. Галактоманнан в сыворотке — отрицательный. С 16-х суток пребывания в стационаре ребенку была инициирована первичная антифунгальная профилактика вориконазолом с учетом высокого риска развития инвазивного аспергиллеза. Через 2 нед от начала ИСТ развился сухой малопродуктивный кашель. При аускультативном обследовании определялось ослабление дыхания и влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах правого легкого. При рентгенографии легких выявлена инфильтрация в средней доле (S4, S5) правого легкого (рис. 1). На МСКТ грудной клетки — тотальная инфильтрация правого легкого смешанного характера



Рис. 1. Рентгенограмма грудной клетки через двое суток от появления дыхательной симптоматики

(интерстициальная с элементами альвеолярной), симптом «бульжной мостовой», участок уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» на фоне выраженного усиления и отека междолькового интерстиция, а также выраженная прикорневая инфильтрация с элементами аденопатии бронхопульмональных лимфатических узлов (рис. 2).

При бронхоскопии визуализированы грибковые разрастания в нижнедолевом бронхе справа, обтурирующие просвет. При микроскопии биоптата был обнаружен обильный несептированный мицелий, ветвящийся под прямым углом, а при посеве бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) выделена *Lichtheimia corymbifera*.

В связи с развившимся угрожающим жизни инфекционным осложнением терапия циклоспорином и глюкокортикостероидами была приостановлена. Начата терапия липидным комплексом амфотерицина В (ЛКАВ, 5 мг/кг/сут), которая сопровождалась персистирующими признаками нефротоксичности: гипокалиемия ($K = 2,7-3,2 \text{ мМ/л}$), нарушение азотовыделительной функции (мочевина $\text{max} = 88,8 \text{ мг/дл}$, креатинин $= 1,1 \text{ мг/дл}$). Проводилась постоянная стимуляция миелопоэза колоннестимулирующим фактором (G-CSF), на фоне которой через 3 нед от начала курса ИСТ уровень гранулоцитов достиг 500 кл/мкл. Состояние пациента характеризовалось высокой лихорадкой, периодическими болями в правой половине грудной клетки и частым непродуктивным кашлем. Признаков дыхательной недостаточности и кровохарканья не отмечалось. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) выявлялось умеренное количество плеврального выпота в правом синусе, не требующее дренирования. На 15-й день терапии ЛКАВ, в связи с сохранением стойкой фебрильной лихорадки с тенденцией к нарастанию количества фебрильных подъемов, антифунгальная терапия была усилена позаконазолом в дозе 800 мг/сут.

При повторной фибробронхоскопии через месяц от начала противогрибковой терапии была выявлена язва в устье промежуточного бронха справа, без признаков

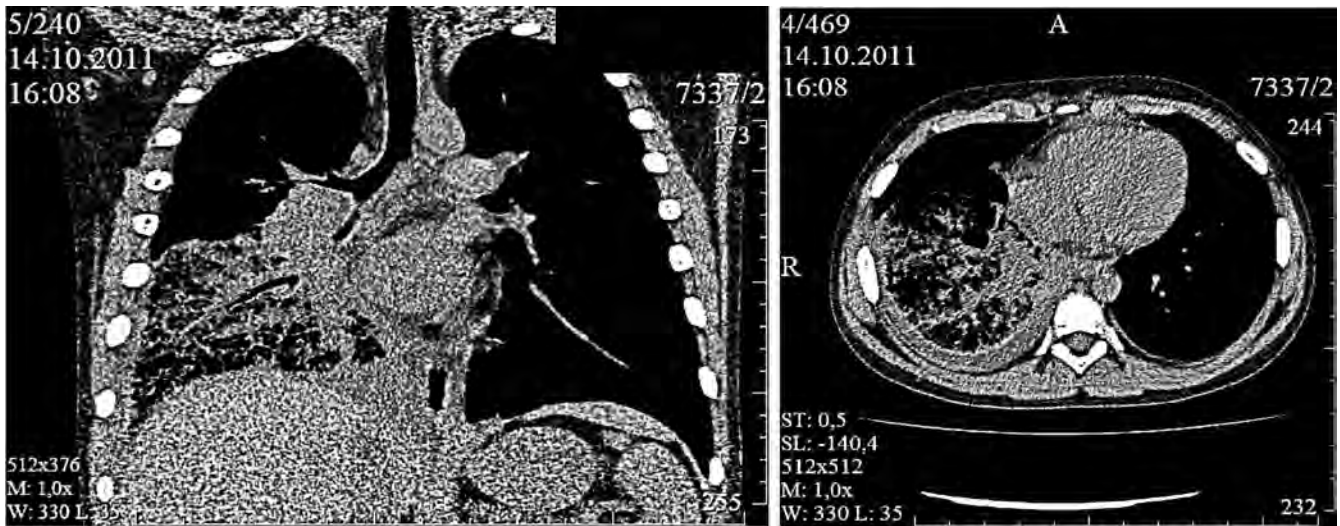


Рис. 2. МСКТ грудной клетки на момент установления диагноза ИМ

кровотечения, диаметром 2×1 см. При посеве и микроскопии БАЛ грибов выявлено не было. УЗИ в динамике установило нарастание количества жидкости в правой плевральной полости. Под УЗИ-контролем произведена плевральная пункция, получено 1100 мл мутного геморрагического экссудата, клеточный состав которого составляли: эритроциты – 5 %, нейтрофилы – 56 %, эозинофилы – 1 %, гистиоциты – 24 %. Грибы не обнаружены.

Через 2 мес от момента диагностики мукормикоза МСКТ в режиме ангиографии с контрастированием (рис. 3) продемонстрировала субтотальные деструктивные изменения в нижней и средней долях правого легкого с максимальными изменениями в S6 по типу «абсцедирования». Умеренное количество плеврального выпота справа с признаками организации. В левом легком очаговых и инфильтративных изменений не было.

Клинически состояние пациента оставалось стабильным, фебрильная лихорадка регрессировала, кашель не нарастал, кровохарканья не отмечалось.

С учетом полученной динамики изменений с формированием деструкции правого легкого в непосредствен-

ной близости к крупным сосудам, у ребенка имелся высокий риск развития угрожающего жизни кровотечения. В связи с этим интенсивно обсуждался вопрос о проведении срочного оперативного вмешательства при условии обеспечения адекватной трансфузионной поддержки компонентами донорской крови. На этот момент ребенок находился в постоянной зависимости от переливания компонентов крови, базальный уровень тромбоцитов на тот момент составлял $10 \times 10^9/\text{л}$. Родители приняли решение о переводе ребенка в зарубежную клинику для проведения хирургического лечения. С 20.12.2011 по 30.12.2011 ребенка наблюдали в отделении торакальной хирургии университетской клиники Гейдельберга (Германия), где было принято решение отказаться от проведения хирургического вмешательства и рекомендовано продолжить антимикотическую терапию по месту жительства. С 31.12.2011 ребенок наблюдался в ДГБ № 1 г. Санкт-Петербурга, продолжая антимикотическую терапию (ЛКАВ и позаконазол), прием циклоспорина А не возобновляли. От проведения хирургического лечения родители ребенка отказались. Состояние ребен-

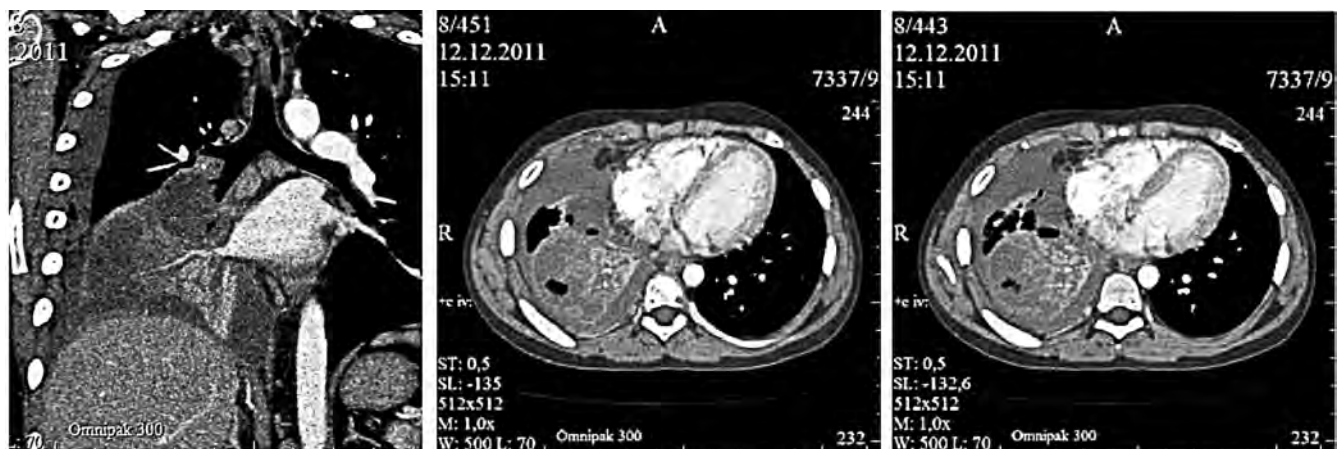


Рис. 3. МСКТ легких в режиме ангиографии через 2 мес от постановки диагноза ИМ

ка оставалось достаточно стабильным, кровохарканья не наблюдали. Отмечено достижение частичной ремиссии апластической анемии: с конца декабря не получал G-CSF, уровень гранулоцитов стабильно > 2500 кл/мкл, больной перестал нуждаться в трансфузиях эритроцитарной массы. Однако сохранялась глубокая тромбоцитопения и зависимость от трансфузий тромбоконцентрата. По данным миелограммы, через 4 мес от проведения курса ИСТ получено восстановление всех ростков кроветворения, увеличение клеточности костного мозга. В середине января при аускультации отмечено увеличение зоны проведения дыхания над средней долей правого легкого.

МСКТ (рис. 4) продемонстрировала восстановление пневматизации верхней и средней долей правого легкого, с сохранением тотальной инфильтрации нижней доли. По данным фибробронхоскопии: язва в устье промежуточного бронха справа в стадии рубцевания, просвет промежуточного бронха частично обтурирован грануляциями слизистой, но проходимость его восстановилась. При микроскопии БАЛ были выявлены гифы мукормицеты. Клинически получена отчетливая положительная динамика: самочувствие хорошее, состояние пациента ближе к удовлетворительному, кровохарканье и признаки дыхательной недостаточности отсутствовали. По данным функциональных дыхательных проб пневматизация правого легкого улучшилась, что было обусловлено восстановлением проходимости промежуточного и среднедолевого бронхов. С учетом полученной регрессии

воспалительного процесса в легких и высокого риска планируемого возобновления ИСТ циклоспорином, было принято решение о снижении дозы ЛКАВ с 5 до 2,5 мг/кг/сут. Пациент получал ЛКАВ в дозе 5 мг/кг/сут в течение 3 мес, еще 1,5 мес — в 50 % дозе. Всего терапию ЛКАВ проводили почти 5 мес (суммарная доза составила 23 г), и прервали в связи с прогрессирующей нефротоксичностью: нарушением азотовыделительной функции и снижением концентрационной способности почек. Терапию позаконазолом в суточной дозе 800 мг проводили непрерывно в течение 6 мес, нежелательных явлений отмечено не было. Позднее, через 5 мес от момента его отмены, по улучшении скорости клубочковой фильтрации с 32 до 56 мл/мин $\times 1,73$ м², был возобновлен прием циклоспорино А в дозе 2,5 мг/кг (50 % от расчетной). По данным легочных проб функция внешнего дыхания восстановилась полностью. Клинически, по данным аускультативного исследования, наблюдалась дальнейшая положительная динамика. МСКТ через 8 мес от момента диагностирования мукормикоза продемонстрировала уменьшение размеров зоны инфильтративных изменений в виде полной регрессии фокуса уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в средней доле правого легкого, сохранялась картина тотального ателектаза нижней доли на фоне перераздутой верхней доли правого легкого (рис. 5). При бронхоскопии выявлено уменьшение в объеме грануляций в промежуточном бронхе. При микроскопии и посеве БАЛ мукормицеты не обнаружены.

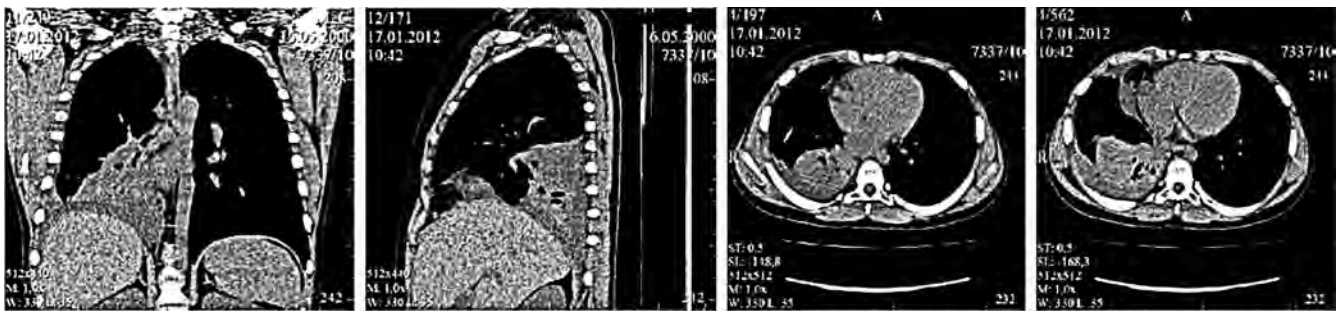


Рис. 4. МСКТ грудной клетки через 4 мес от начала антифунгальной терапии

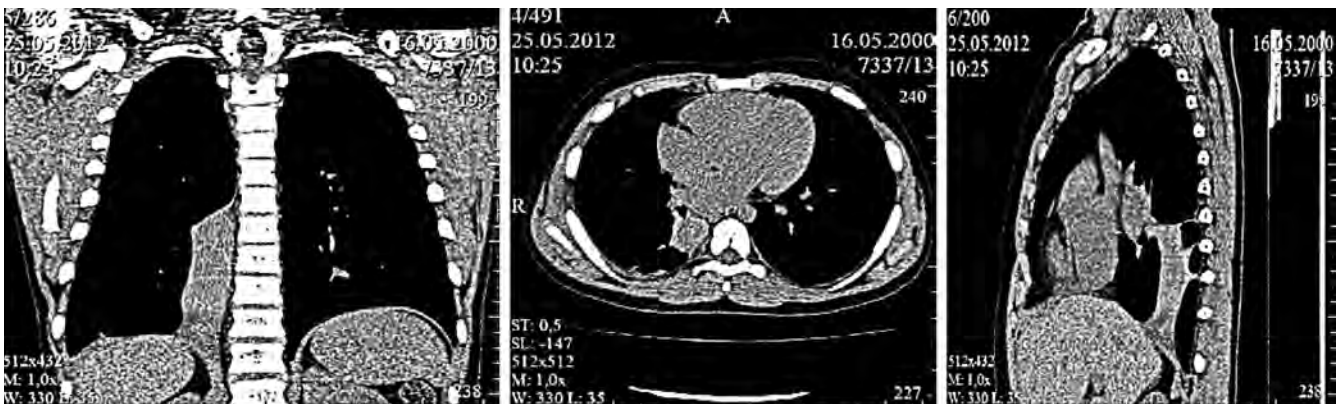


Рис. 5. МСКТ грудной клетки через 8 мес от начала заболевания

Таким образом, на основании данных комплексного обследования через 8 мес от постановки диагноза мукормикоза противогрибковая терапия позаконазолом была отменена.

В настоящее время, спустя 15 мес от развития апластической анемии и мукормикоза легких, у ребенка сохраняется ремиссия заболевания, независимость от трансфузий гемокомпонентов, самочувствие ребенка не страдает, дыхательная симптоматика отсутствует, одышки нет.

Обсуждение

Мукормикоз является наиболее агрессивной, быстро прогрессирующей инвазивной грибковой инфекцией, вызываемой мицелиальными возбудителями [3, 4]. Заболевание характеризуется высокой атрибутивной летальностью. Описано около 867 разновидностей мукормицетов, однако более 80 % культурально доказанных случаев мукормикоза вызывают *Rhizopus oryzae* (*arrhizus*), *R. microsporus* var., *Rhizopodiformis*, *Lichtheimia corymbifera* и *Rhizomucor pusillus*.

Основными факторами риска развития мукормикоза являются длительный агранулоцитоз, ИСТ и высокодозная цитостатическая терапия, длительное применение глюкокортикостероидов, хелаторная терапия дефероксамином, а также диабетический кетоацидоз [5]. Таким образом, основной группой риска развития мукормикоза являются пациенты с гемобластозами, апластической анемией и реципиенты трансплантатов гемопоэтических стволовых клеток.

Поражение нижних дыхательных путей — наиболее частый вариант локализации инвазивного мукормикоза у пациентов с длительной нейтропенией и иммуносупрессией [6]. Клинические проявления неспецифичны и сходны с любой грибковой инфекцией нижних дыхательных путей: гипертермия, не отвечающая на массивную антибактериальную терапию, хрипы и кашель, возможны боли в грудной клетке и кровохарканье. При КТ в легких определяются инфильтраты. Ангиоинвазивный рост мукормицетов приводит к некрозу паренхимы легких, появлению полостей и кровотечения, которое может быть фатальным при поражении крупного сосуда [7]. Общая летальность при легочном мукормикозе составляет около 65 % [8], а при диссеминированном процессе, который чаще является осложнением инфекции нижних дыхательных путей, почти 100 % [9].

Успех в лечении мукормикоза зависит от нескольких факторов: это, прежде всего, — ранняя диагностика, активная антифунгальная терапия, устранение факторов риска и своевременная хирургическая санация очагов. К сожалению, не существует серологических тестов или методов полимеразной цепной реакции, позволяющих быстро установить предполагаемый диагноз мукормикоза. Для постановки диагноза доказанного мукормикоза необходимым является биопсия и гистологическое исследование тканей. Большое зна-

чение имеет устранение или коррекция предрасполагающих факторов, таких как нейтропения, а также отмена или снижение дозы глюкокортикостероидов и иммуносупрессивных препаратов. Третье и четвертое звено успеха — это немедленное начало интенсивной противогрибковой терапии и хирургическое лечение. В одном из исследований летальность при мукормикозе в случае применения только противогрибковой терапии составила 68 %, в то время как в группе, где противогрибковую терапию сочетали с адекватным хирургическим удалением очагов, летальность снизилась до 11 % [10]. К сожалению, применение агрессивных хирургических методов может быть затруднено у онкогематологических пациентов и реципиентов трансплантатов гемопоэтических стволовых клеток в связи с сопутствующей тромбоцитопенией и коагулопатией.

Возбудители мукормикоза полирезистентны, поэтому перечень противогрибковых препаратов для лечения этого заболевания крайне ограничен. Лекарственными средствами (ЛС) выбора для стартовой терапии являются липидные формы амфотерицина В. Для ЛКАВ стандартная дозировка при мукормикозе составляет 5 мг/кг/сут как у детей, так и у взрослых. Для обычной формы амфотерицина В, который является альтернативным ЛС, максимальная дозировка составляет 1,5 мг/кг/сут [11].

Позаконазол — пероральное ЛС из группы азолов, показал эффективность против мукормицетов *in vitro* при экспериментальном мукормикозе, а также в клинических исследованиях у пациентов, которые были рефрактерны или не переносили лечение различными формами амфотерицина В. Позаконазол применяют как в комбинации с липидными формами амфотерицина В при мукормикозе, рефрактерном к стартовой терапии, так и в качестве монотерапии при непереносимой токсичности амфотерицина В [12, 13].

Немногочисленные обзоры по мукормикозу у детей основываются на единичных или небольших серийных описаниях случаев. Тем не менее они суммируют имеющийся опыт лечения и способствуют пониманию течения такого редкого заболевания, как мукормикоз.

В одном из опубликованных обзоров, посвященных мукормикозу у детей, общее число включенных пациентов составило 157 (медиана возраста — 5 лет) [14]. В группу анализа летальности вошли 33 новорожденных; смертность новорожденных с мукормикозом составила 64 %. В группе детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет имела место летальность 56 %, сравнимая с показателями у взрослых, — 53 % (408/772) [15]. У детей и новорожденных, которым был рано установлен диагноз и начата антифунгальная терапия (большинство выживших пациентов получали липидные формы амфотерицина В), смертность снизилась до 36 % по сравнению с 88 % среди пациентов, которые не получали антифунгальной терапии ($p < 0,0001$) [16]. Еди-

нические опубликованные случаи применения терапии позаконазолом у детей с диагностированным мукормикозом показали хорошую его эффективность, как для лечения, так и для профилактики при высоком риске внутригоспитальной инфекции, и отсутствие побочных явлений даже у пациентов младшего возраста [17].

У представленного в нашей статье пациента возбудителем заболевания был *Lichtheimia corymbifera* (другие названия – *Absidia corymbifera*, *Mycocladius corymbifer*), микромицет, ассоциированный с более высоким риском диссеминации легочного мукормикоза у реципиентов после органной трансплантации [18]. Успех лечения данного больного, как нам представляется, обусловлен многими факторами, как со стороны макроорганизма и характеристик самого возбудителя, так и со стороны активной тактики ведения пациента. Безусловно, большую роль сыграло и то, что в ходе ИСТ по поводу апластической анемии был достигнут быстрый ответ: в ранние сроки после проведения курса АТГАМ восстановились гранулоциты, а с ними и напряженность иммунитета в борьбе с возникшим жизнеугрожающим инфекционным осложнением. Наряду с эффективностью курса лечения по поводу основного заболевания, быстрая специфическая диагностика и активное начало терапии мукормикоза адекватными дозами ЛКАВ, усиленной затем позаконазолом, а также длительная суммарная продолжительность терапии (5 мес терапии ЛКАВ в суммарной дозе 23 г и почти 8 мес непрерывной терапии позаконазолом) позволили в данном случае справиться с легочным мукормикозом. Этому также способствовала своевре-

менная отмена глюкокортикостероидов и циклоспорина. Безусловно, при подобном массивном легочном поражении целесообразным представлялось добавление к консервативному лечению хирургического удаления очагов, однако в нашем случае это было невозможным из-за отказа родителей пациента от операции.

Таким образом, мукормикоз является жизнеугрожающей инфекцией у детей и новорожденных, при которой наиболее целесообразной стратегией лечения является раннее начало комбинированной антифунгальной терапии липидными формами амфотерицина В и позаконазолом, с добавлением хирургического удаления очагов вовлечения.

Выводы и рекомендации

1. У онкогематологических пациентов и реципиентов трансплантатов гемопоэтических стволовых клеток с длительной нейтропенией и выраженной иммуносупрессией существует вероятность развития мукормикоза.

2. Мукормикоз – это агрессивная, быстро (в течение 2–3 нед) прогрессирующая и нередко фатальная инфекция.

3. Для ранней диагностики мукормикоза необходимо проведение прямой микроскопии и посева материала (БАЛ, мокрота, выделения из носа, аспират из пазух носа) из очага поражения.

4. Для эффективного лечения мукормикоза необходимы стабилизация основного заболевания, уменьшение выраженности нейтропении и иммуносупрессии, адекватная антифунгальная терапия, а также хирургическое удаление пораженных тканей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд. перераб. и доп. М.: Премьер МТ, 2008. 336 с.
2. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813–21.
3. Климко Н.Н., Васильева Н.В., Елинов Н.П. и др. Перечень основных методов и критериев диагностики микозов. СПб., 2001. 24 с.
4. Gonzalez C.E., Rinaldi M.G., Sugar A.M. Zygomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16(4):895–914.
5. Kontoyiannis D.P., Lionakis M.S., Lewis R.E. et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: A case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 2005;191:1350–60.
6. Marr K.A., Carter R.A., Crippa F. et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:909–17.
7. Harada M., Manabe T., Yamashita K. et al. Pulmonary mucormycosis with fatal massive hemoptysis. *Acta Pathol Jpn* 1992;42:49–55.
8. Tedder M., Spratt J.A., Anstadt M.P. et al. Pulmonary mucormycosis: Results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1044–50.
9. Gleissner B., Schilling A., Anagnostopolous I. et al. Improved outcome of zygomycosis in patients with hematological diseases? *Leukemia Lymphoma* 2004;45:1351–60.
10. Tedder M., Spratt J.A., Anstadt M.P. et al. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1044–50.
11. Spellberg B., Walsh T.J., Kontoyiannis D.P. et al. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin Infect Dis* 2009;48(12):1743–51.
12. Van Burik J.-A., Hare R.S., Solomon H.F. et al. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006;42:e61–5.
13. Spellberg B., Ibrahim A., Roilides E. et al. Combination therapy for mucormycosis: why, what, and how? *Clin Infect Dis* 2012;54 Suppl 1:S73.
14. Zaoutis T.E., Roilides E., Chiou C.C. et al. Zygomycosis in children: a review and analysis of reported cases. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:723–7.

15. Roden M.M., Zaoutis T.E., Buchanan W.L. et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005;41:634–53.
16. Roilides E., Zaoutis T.E. and Walsh T.J. Invasive zygomycosis in neonates and children. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:50–4. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02981.x
17. Garner D., Machin K. Investigation and management of an outbreak of mucormycosis in a paediatric oncology unit. *J Hosp Infect* 2008;70(1):53–9.
18. Sun H.Y., Aguado J.M., Bonatti H. et al. Zygomycosis Transplant Study Group. Pulmonary zygomycosis in solid organ transplant recipients in the current era. *Am J Transplant* 2009;9(9): 2166–71.