

Olgu sunumu

5. Febril nütropeni

Doç Dr. Tiraje Celkan
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Pediatrik Hematoloji-Onkoloji

Olgu : BK

- 15.2. 2005
- 9 yaşında erkek hasta
- Düşmeyen ateş , halsizlik
- Tam kan sayımı :Hb 7.7 g/dL
- BK: 11600/mm³
- Tr. 22.000/mm³
- ESR: 125mm/saat
- Py: %64 blast

Olgu

- Common ALL
- KIA % 94 L2 tip blast, BOS temiz
- IY veya ailede kanser öyküsü yok
- BFM-ALL tedavisi başlanılıyor
- KT yanıtı iyi,
- 8. gün yaymada %4 blast (300mm³)
- 15. gün KIA %3 blast
- Tanıdan itibaren nötropenik,
- 9. gün ateş 39.8 C, klinik odak yok
- Febril nötropeni

SORU 1:

Hastaya nasıl bir tedavi başlarsınız?

- a) Pip/Tazo+Amikasin
- b) Cefepim +Amikasin
- c) Sef/Sulb+Amikasin
- d) İmipenem/meropenem ile monoterapi başlarım
- e) Pip-Tazo/Cefepim/ Sef/Sulb ile monoterapi başlarım

Randomized Trial of Cefepime Monotherapy or Cefepime in Combination with Amikacin as Empirical Therapy for Febrile Neutropenia

K. Tamura,¹ K. Imajo,² N. Akiyama,⁴ K. Suzuki,⁵ A. Urabe,⁶ K. Ohyashiki,⁷ M. Tanimoto,³ T. Masaoka,⁸ and the Japan Febrile Neutropenia Study Group^a

¹Fukuoka University Hospital, Fukuoka; ²Okayama Citizen's Hospital and ³Okayama University Hospital, Okayama; ⁴Metropolitan Bokutoh Hospital, ⁵Japan Red Cross Medical Center, ⁶NTT Kanto Medical Center, and ⁷Tokyo Medical University Hospital, Tokyo; ⁸Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka, Japan.^a

A multicenter open randomized trial was conducted to compare cefepime monotherapy with cefepime/amikacin combination (dual) therapy in treating febrile neutropenic patients with hematologic disorders. Among the 189 evaluable patients, 5.8% had microbiologically and 10.6% had clinically documented infections. Excellent response was seen in 32.6% and 45.7% of monotherapy and dual therapy recipients, respectively, at day 3 ($P = .065$). At day 3, patients with neutrophil counts of $<500/\mu\text{L}$ receiving dual therapy had a better response than did those receiving monotherapy (45% vs. 27.6%; $P = .024$). The same was true for patients with leukemia. Adverse events were minimal, and early death was observed in 7 patients in the dual therapy group and 5 patients in the monotherapy group. Overall, cefepime monotherapy is as effective as dual therapy for the initial treatment of febrile neutropenic patients. Further study is warranted for patients with severe neutropenia and leukemia who may benefit from dual therapy.

Febril Nötropenin Empirik Tedavisi

- Prospektif, çok merkezli, çift kör çalışma
 - 34 İtalyan merkezi (GIMEMA)
- 760 erişkin hasta
 - Pip-tazo + plasebo vs pip-tazo + amikasin
- Başarı
 - Monoterapi %49, kombinasyon %53 (p=.2)
 - Bakteremi, klinik kanıtlanmış infeksiyon ve FUO gruplarında fark yok

B-LAKTAM MONOTREAPİSİ VE AGA KOMBİNASYONLARI META-ANALİZ

- 47 çalışma, 7807 hasta
 - 9 çalışmada her iki kolda aynı β -laktam
- Tüm nedenlere bağlı **ölüm açısından fark yok**
(RR 0.85, 95% CI 0.72-1.02)
- Monoterapi heterojen olarak daha başarılı
 - Her iki kolda **farklı β -laktamların kıyaslandığı çalışmalarda**
 - Kanıtlanmış infeksiyonu veya hematolojik kanseri olanlarda
 - Aynı β -laktamın kıyaslandığı çalışmalarda **fark yok**

Monoterapi

- Kliniğimizde empirik fn ab tedavisi dönüşümlü olarak yapılıyor
- piperacillin-tazobaktam alıyor
- Ateş ab 2. gün düşüyor
- Ancak mutsuz, mızımız

2. Soru FN'de ateş ne zaman düşer ?

- 2-3. gün
- 5-7. gün
- Nötropeniden çıkınca
- 10 - 14 gün
- Primer hastalık remisyona girince

Ateş düşmesi ve yanıt

- Hastaların %50'si 5-7 gün
- yüksek riskli hastalarda 5. gün,
- düşük riskli hastalarda 2-3 gün
- 3.Gün ateşi olanların %50'sinde ateş 5.gün düşüyor

Empirik Tedavi: %60 iyileşiyor,
%20 stabil,
%20 kötüleşiyor

Corey L,Boeckh M.NEngl J Med 2002;346:222
DEPauw etal.Ann Hematol 1996

Müphem şikayetler

- Karın ağrısı
- Kas ağrısı
- Yumuşak dışkılama
- Baş ağrıları
- P1F1 22. gün ciltte döküntü
- Dermatoloji konsültasyon verruka plana
- Aldara krem

Cilt lezyonları



tetkiklerde

- ALT AST normal
- Hafif hiperbilirubinemi
- 4.1/ 0.2.....İB 3.8
- Kromozom sonuçları geliyor T(9,22) +
- HRG
- Blok tedavileri başlanacak (yüksek doz MTX, sitosin arabinozid , siklofosfamid, IFO, Vp-16)

Ab kesiliyor

- Protokol 1 Faz1 tamamlanıyor
- Hasta hala nötroopenik
- Tam remisyon???
- Ateşsiz
- Antibiyotik tedavisi 14. gün kesiliyor

Soru 3: başlamak kolay, antibiyotikler ne zaman kesilmeli?

- Ateş düşünce
- 2 ateşsiz gün sonra kesilebilir
- Nötropeniden çıkınca (ANC >500/mm³)
- 7 gün sonra
- En az 14 gün

Nötropeni varken Antibiyotiklerin Kesilmesi

- Klinik olarak iyi
- Başlangıçta düşük risk
- İnfeksiyon bulgusu klinik/lab/rady.olarak yok
- İnfeksiyon odağı yok

5-7 ATEŞSİZ GÜNDE KESİLEBİLİR (KANIT YOK)

- Hematolojik iyileşme yok ,ancak hasta stabil
- İnfeksiyon odağı yok
- Hastayı yakın izleme

TOPLAM 2 HAFTADA KESİLEBİLİR.(C-III)

- Tüm nötropeni boyunca, özellikle $ANC < 100/mm^3$ (BII)

Cilt lezyonları

- 33 KIA hiposellüler kemik iliği aspirasyonu remisyon tanımlaması için yetersiz
- 33. gün sol kolda damar yolu girişinde büllöz lezyon
- Ekstravazasyon ???
- Bir gün sonra el sırtında benzer lezyon
- El ödemli
- 22.3.2005 (36. gün) HR 1 başlanılıyor

Lezyonlar ilerliyor

- Patladıktan sonra açık yara
- Tüm vücutta vesikülopüstüler lezyonlar
- Ellerin ve dilde tremor
- Yüksek doz MTX toksisitesi ???



2. FN atađı

- 2. Febril n6tropeni (HR' nin 6. g6n6)
- piperacillin-tazobaktam
- 3. g6n yanıt yok
- Ağır mukozit genel durum k6t6
- Hipotansiyona eđilim
- Teicoplanin (FN 4. g6n6)
- Amfoterisin B (7. g6n) 1...5mg/kg

FN devam ediyor

- Yanıt yok
- Haftada 2 kez GM bakılıyor..... (-)
- Toraks BT yaygın infiltrasyon, belirgin bir ajana yönelik bulgu yok
- piperacillin-tazobaktamMeropenemle değiştiriliyor
- Yanıt yok ateş devam ediyor

- 11. gün granülosit süsp(BK 100/0'dan 300/0mm³)
- 12. gün Cullen arazi Akut pankreatit
...us de tanı doğrulanıyor
- Deri lezyonlarında derinleşme
- Ektima gangrenosuma benzemekte



Nötropeniden çıkıyor

- 13. gün (BK yükseliyor 2200/1900mm³)
- Hipoalb.
- Ateş devam ediyor
- Amilaz düzeyi 8 den 181 u/l'e ve
- D-dimer 48 de 581'e yükseliyor
- Kültürler gönderiliyor (kan, idrar, bos, lezyon, gaita)



Genel durum ???

- 15. gün ateş düşüyor
- Nötropeniden çıkıştan bir gün sonra
- Açık yaralar devam ediyor
- Kültürlerde üreme yok
- Periferik yaymada tekrar Blastlar saptanıyor
- Blok tedavisi daha fazla ertelenmek istenmiyor

Primer hastalık aktif

- 8 gün aradan sonra HR 3 başlanılıyor
- HR2 MTX olduğu için HR3le değiştirildi(yüksek doz sitozin arabinosid ve etoposid)
- Genetik remisyon hala yok
- HR3 öncesi hala t(9,22) ++

KT + antifungal

- Mantar tedavisi kesilmeden devam ediyor
- İkinci antifungal için yazışmalar
- Cild lezyonları devam ediyor
- HR3 4. gün ateş

- FN (BK:100/mm³)
- piperacillin-tazobaktam+ amikasin
- Kanlı dışkılama başlıyor
- İnce tremorlar devam ediyor
- 13. gün durdurulamayan konvülsiyon

Soru 4

bu enf için doğrusu ?

- Yetersiz yanıt
- Rekürrens
- Sekonder enf
- Mantar enfeksiyonu
- Dirençli klon enfeksiyonu

Sekonder enf

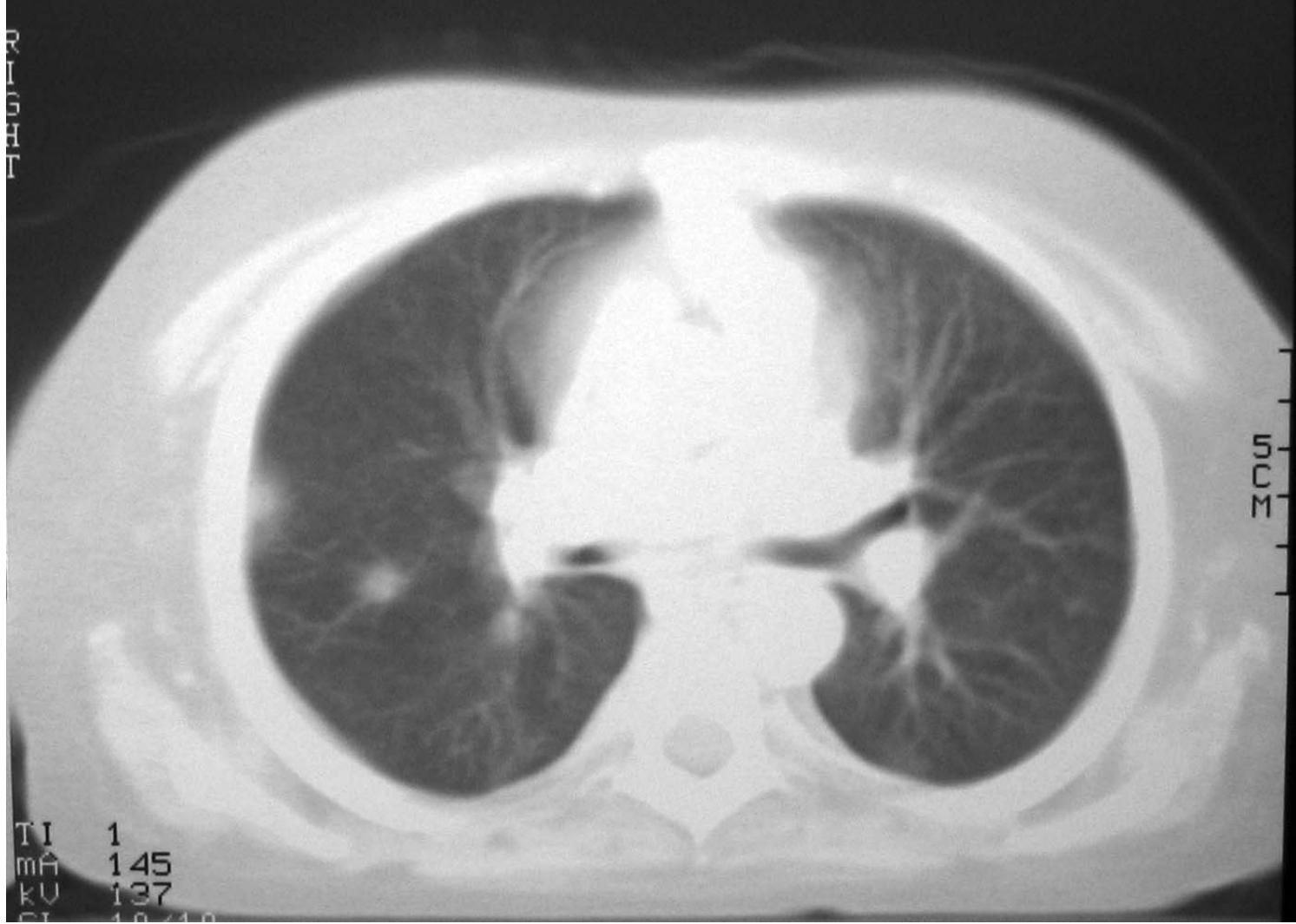
- EORTC, 1720 hasta
- tedavi sırasında başlangıçta olmayan ateş± infeksiyon veya tedavi kesildikten 1 hafta sonra ortaya çıkan ateş
- Sekonder infeksiyon oranı %15,
- bunların %30 FUO
- %58 bakteri (en çok gram pozitif),
 %42 mantar
- **Akova M et al.CID 2005;40.**

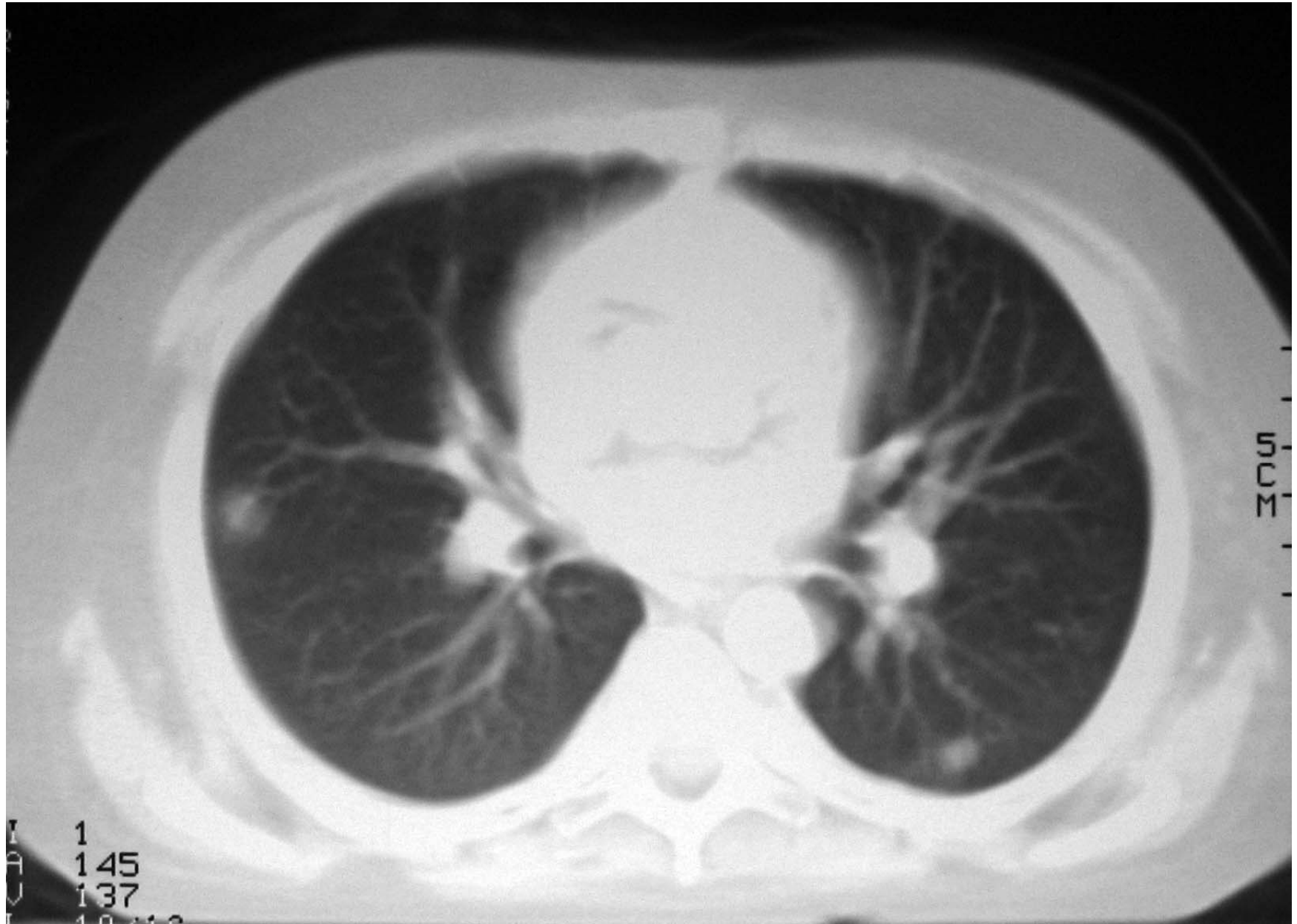
kötüye gidiyor

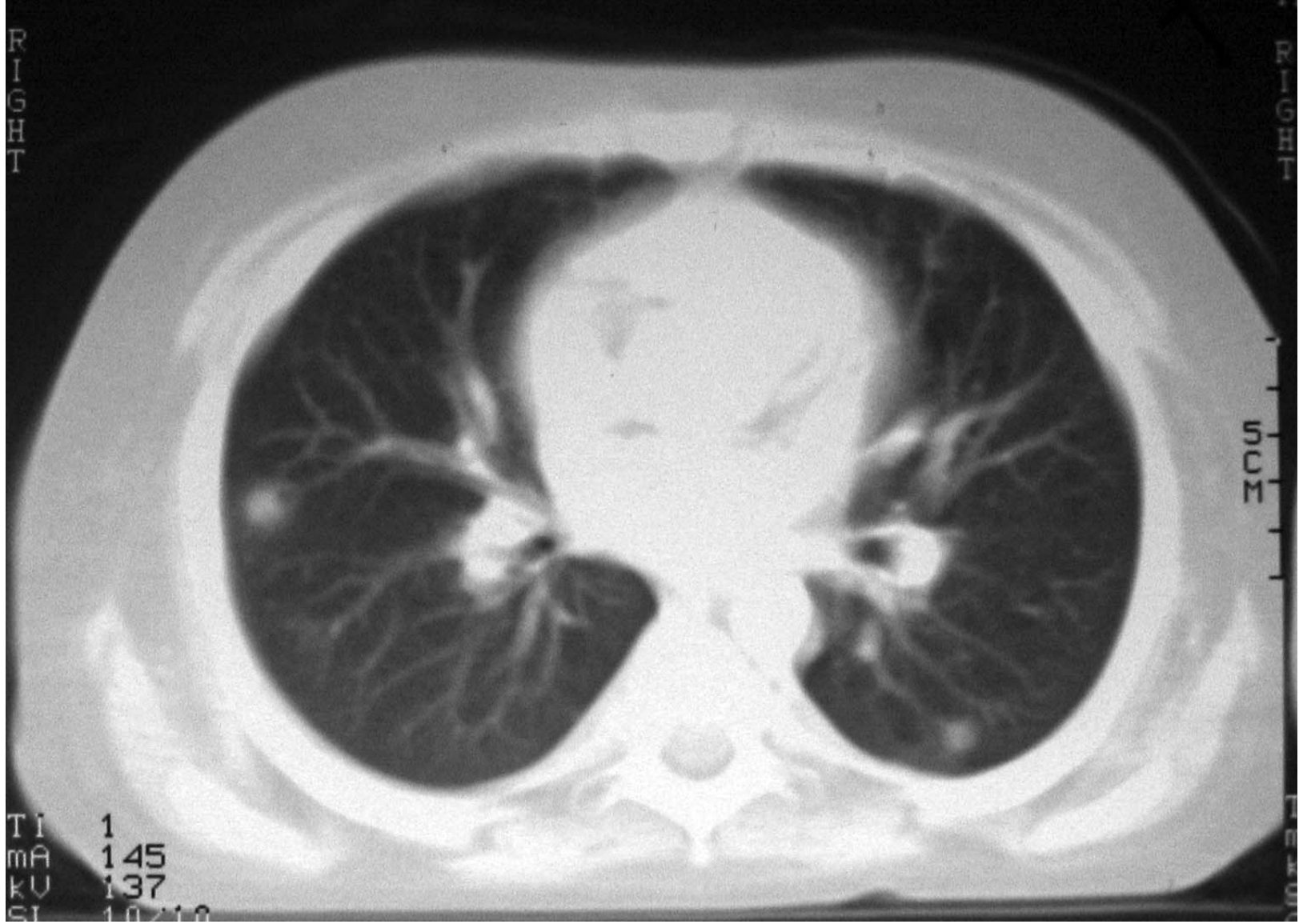
- Gaitada C.Diff (-)
- Kranial BT kanama lezyon saptanmıyor
- Akciğer BT de mantar şüpheli bulgular ilk olarak saptanıyor
- Batın BT de tiflit bulguları
- Genel durumda giderek bozulma
- Solunum yetersizliği
- Kan gazlarında bozulma

eksitus

- YDİP
- Yoğun bakıma alınıyor
- 4 saat sonra eksitus







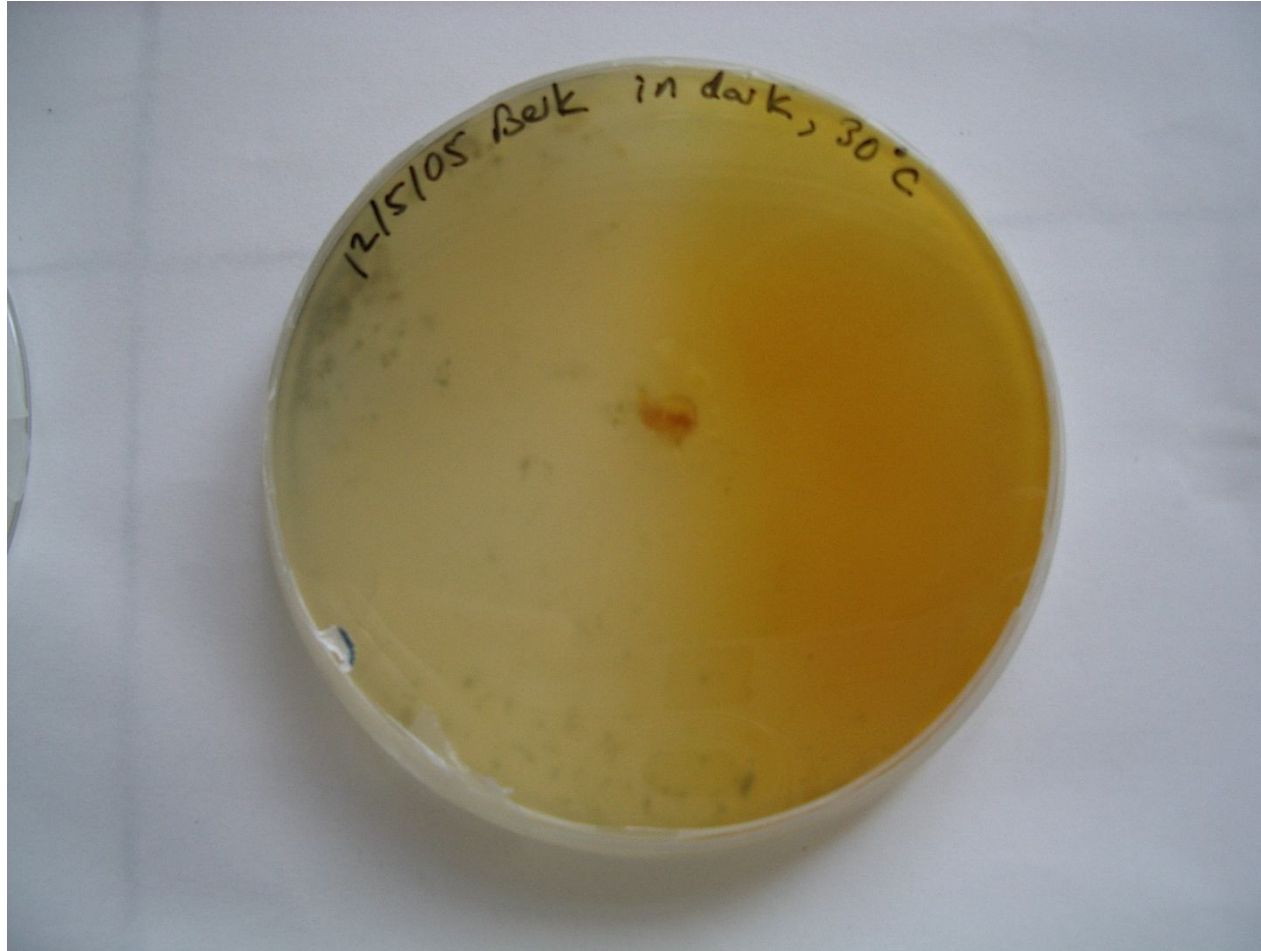
RIGHT

RIGHT

300

TI 1
SMA 145
KV 137
SI 10/10

Mikrobiyoloji....üreme var



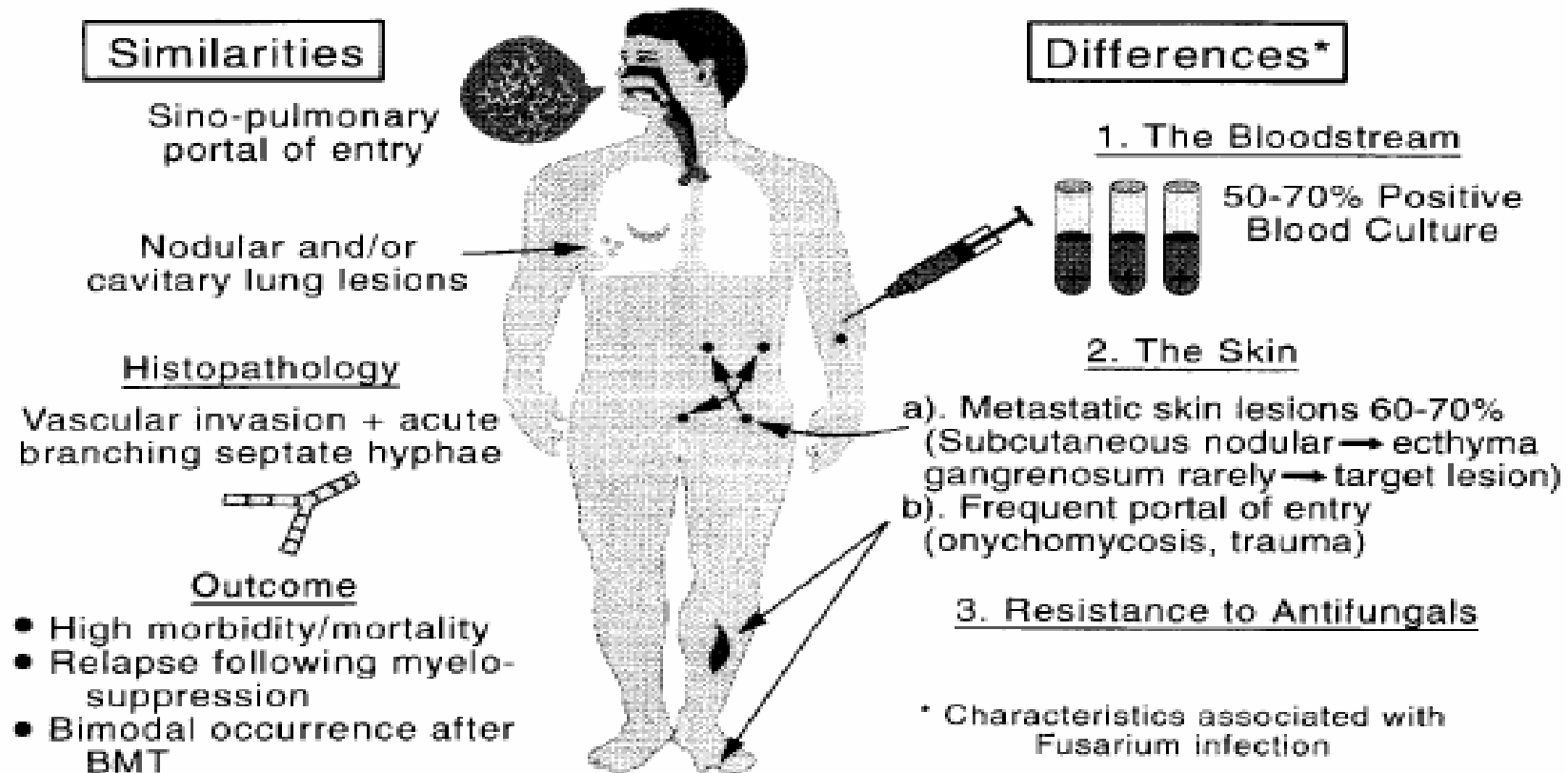


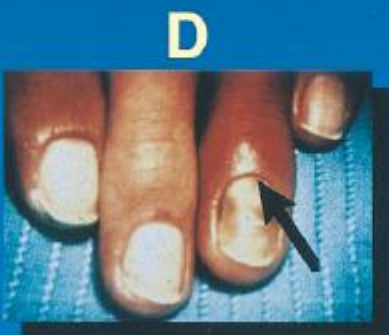


Mantar ama hangisi??

- Kandidaya ait bulgu yok
- *GM* -
- Direkt bakı şüpheli hifler
- *Fusarium* ???

Aspergillus -fusarium





le-
a
re-
E)

A



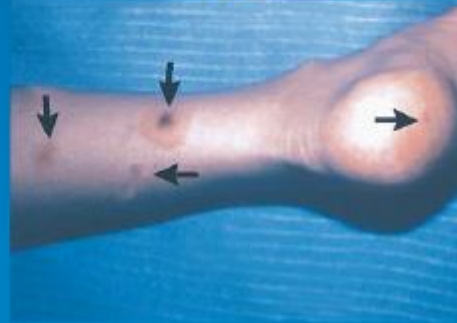
B



C



D



Fusarium enfeksiyonu

- Hematolojik hastalarda ölümcül
- 84 hastalık seri: nötropeni % 83
- Tanıdan sonra sadece %21 hasta 90 gün
- *Persistan nötropeni ve Ks kullanım beraber olan hiçbir olgu yaşamamış*
Cancer. 2003 Jul 15;98(2):315-9.

Eur J Pediatr (2004) 163: 692–693
DOI 10.1007/s00431-004-1530-x

SHORT REPORT

Sanna-Maria Kivivuori · Liisa Hovi · Kim Vetterranta
Ulla M. Saarinen-Pihkala

Invasive fusariosis in two transplanted children

Fusarium

	Patient 1	Patient 2
Gender	Male	Male
Age (years)	5	8
Diagnosis	ALL	AML
BMT	1	2
Conditioning	Cyclophosphamide	Melphalan, total body irradiation
	Total body irradiation	Anti-lymphocyte globulin, cyclophosphamide
GVHD prophylaxis	Cyclosporine, methotrexate	Cyclosporine, methotrexate
Acute GVHD	Severe	Severe
Chronic GVHD	Extensive	
Treatment of GVHD	Corticosteroids, thalidomide	Corticosteroids
Phase of therapy at the time of infection	ALL induction	Post-transplant
Duration of neutropenia before signs of <i>Fusarium</i>	13 days	6 months
Positive cultures	Skin, blood, throat, stools	Skin, stools
Duration of liposomal amphotericin B treatment (months)	16	4.5, until death
Cause of death	Multi organ failure	Multi organ failure, pneumonitis, non-engraftment
Signs of <i>Fusarium</i> at death	No	Skin

Vorikonazol

Clinical Infectious Diseases 2003; 37:311-3

Successful Voriconazole Treatment of Disseminated *Fusarium* Infection in an Immunocompromised Patient

Sophie Consigny,¹ Nathalie Dhedin,² Annick Datry,³ Sylvain Choquet,²
Véronique Leblond,² and Olivier Chosidow¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Hematology, and ³Parasitology-Mycolology,
Hospital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

Vori -posakonazol

- Vori ve posa ile yeni iyi sonuçlar
- *İnvitro kombinasyonların fusarium mantarına etkisi*
- *Ortoneda et al. (Diagn Microbiol Infect Dis 2004; 48: 69-71)*
- *AmB ve Vrc 24 saat sinerjistik, 48 saat az additif Perea S et al., Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 3039-41).*
- *Antogonizm yok*

Fusarium

BMC Infectious Diseases



Case report

Open Access

Resolution of disseminated fusariosis in a child with acute leukemia treated with combined antifungal therapy: a case report

José-Manuel Vagace*¹, Cesar Sanz-Rodriguez², Maria-Soledad Casado¹, Nieves Alonso¹, Manuel Garcia-Dominguez¹, Francisco Garcia de la Llana³, Luis Zarallo⁴, Miguel Fajardo⁵ and Roberto Bajo¹

Address: ¹Department of Hematology, Complejo Hospitalario Infanta Cristina, Badajoz, Spain, ²Department of Clinical Research, Merck Sharp & Dohme of Spain, Madrid, Spain, ³Department of Internal Medicine, Complejo Hospitalario Infanta Cristina, Badajoz, Spain, ⁴Department of Pediatrics, Complejo Hospitalario Infanta Cristina, Badajoz, Spain and ⁵Department of Microbiology, Complejo Hospitalario Infanta Cristina, Badajoz, Spain

Email: José-Manuel Vagace* - jvagacev@aejh.org; Cesar Sanz-Rodriguez - cesar_sanzrodriguez@merck.com; Maria-Soledad Casado - marisol.casado@ses.juntaex.es; Nieves Alonso - malonsoe@aejh.org; Manuel Garcia-Dominguez - garciadoz@yahoo.es; Francisco Garcia de la Llana - francisco.garcial@ses.juntaex.es; Luis Zarallo - luis.zarallo@ses.juntaex.es; Miguel Fajardo - miguel.fajardo@ses.juntaex.es; Roberto Bajo - roberto.bajo@ses.juntaex.es

* Corresponding author

Published: 10 May 2007

Received: 19 August 2006

BMC Infectious Diseases 2007, **7**:40 doi:10.1186/1471-2334-7-40

Accepted: 10 May 2007

This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/7/40>

© 2007 Vagace et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Kombinasyon

- **AmB + VRC** (*Durand-Joly I et al., J Clin Micro 2003; 41: 4898-900; Rodriguez CA et al., Bone Marrow Transplant 2003; 31: 411-12; Guzman-Cottrill JA et al., Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 1059-61; Stanzani M et al., J Infect 2006; 53: e243-6*).
- **Am B (ABL C) + caspofungin** (*Makowsky M et al., Ann Pharmacother 2005; 39:1365-6*)
- **AMB + terbinafine** (*Rothe A et al., Ann Hematol 2004; 83: 394-7*)

Kontoyiannis DP
et al., Leuk Lymphoma 2004; 45: 139-41),

- Antifungallerle kombinasyon 2-3. haftada
- Genellikle nötropeniden çıkışa rastlıyor
- Gerçekten kombinasyon etkisi mi yoksa düzelmiş immünite mi ????????

İlk olgu 1973'te

- Lösemik bir çocuk (*Cho C et al., J Pediatr 1973; 83: 1028-42*),
- *Fusarium* fatal, AmB ile mortalite >%70
(*Boutati EI et al., Blood 1997; 90: 999-1008; Nucci M et al., Clin Infect Dis 2004; 38: 1237-42*).
- Diğer antifungallerle en iyi sonuçlar %67
Baden LR et al.,
- *Transplantation 2003; 76: 1632-7; Perfect JR et al., Clin*
- *Infect Dis 2003; 36: 1122-31; Raad II et al., Clin Infect*
- *Dis 2006; 42: 1398-403*).

Tamirat ve mantar

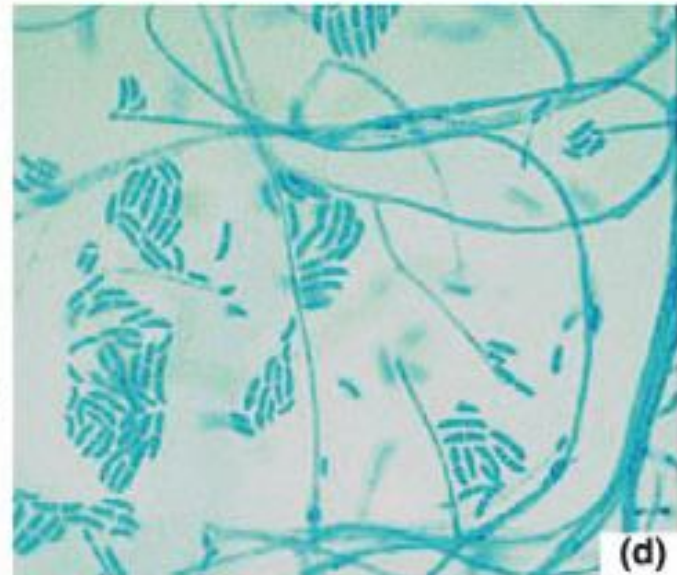
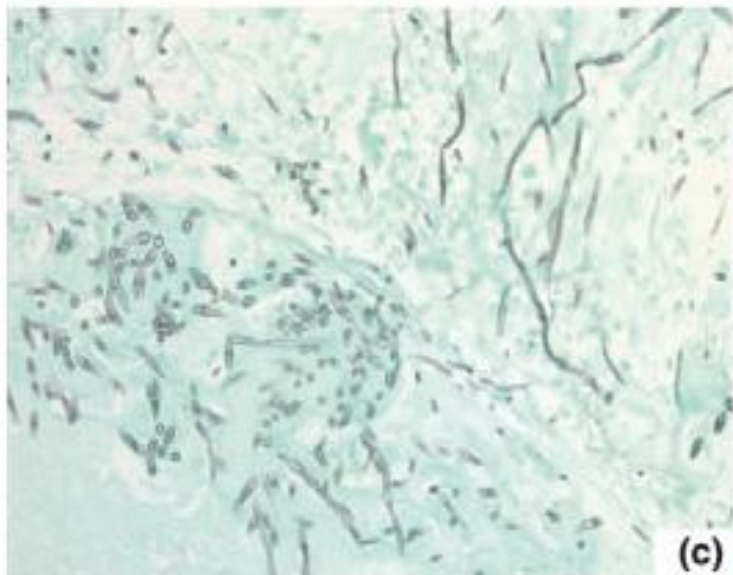
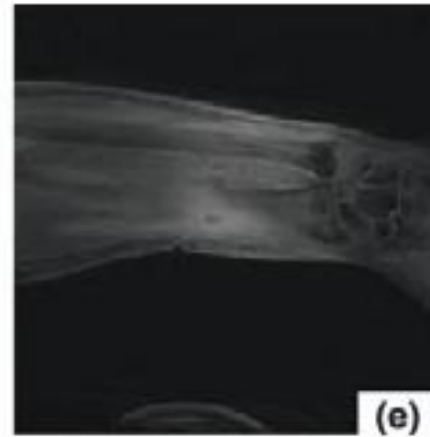
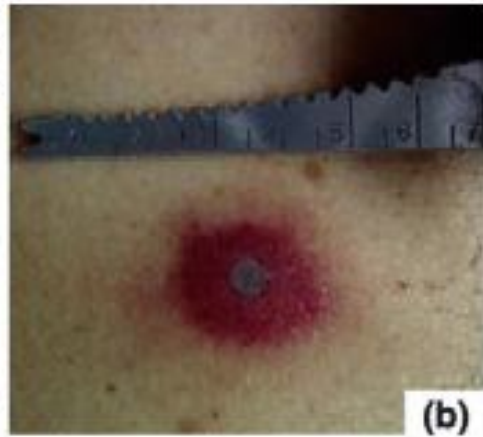
Both cases coincided with construction work in our hospital and are the only ones ever seen on our unit. We conclude that this rare fungus needs to be kept in mind in units taking care of immunocompromised patients.

Fusarium giriş yeri

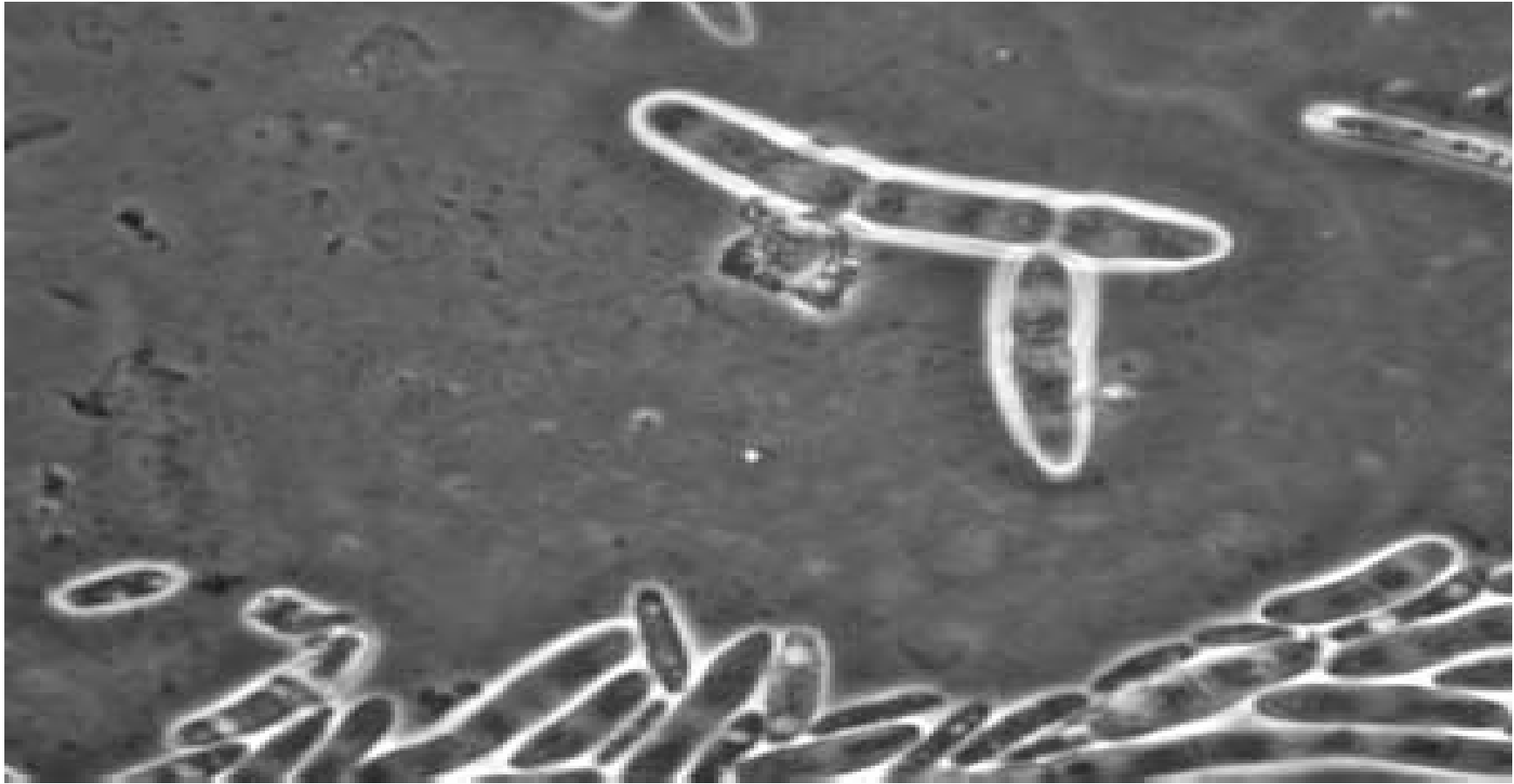
- Sinopulmoner
 - GIS
 - Kateter
 - Deri
 - Miyalji
 - Çoklu organ tutulumu (Ac, kc, dalak, böbrek, kalp, beyin)
 - Mortalite % 50-80
-
- %70 olguda deri +

Cilt lezyonları





Septalı makrokonidia



Fusariumsa....

- Neden kültürler -
- Fusarium olgularında kültür +

Gerçekten Fusarium mu???

- *Trichoderma harzianum*
- deri, balgam ve faringeal sürüntüsünde

SORU 5: Kültür - , srntlerde mantar + ne yapalım

- İnvazif deęildir tedaviye gerek yok
- Klinik uyumlu, kültür - olsada tedavi verilmeli
- Tekrarlayan kan kültürleri alınmalı
- BAL, doku biopsisi yapılmalı , hif yada tipik bulgu daha sonra tedavi başlanmalı
- Zaten empirik antifungal alıyor , telaşa gerek yok, tip tayini için uğraşmamalı

Trichoderma

- Hyalin küf mantarı *Hyphomycetes* grubundan
- *Trichoderma* filogenetik olarak *Fusarium* yakın
- *Trichoderma* enfeksiyonlarında ince septalı hyalin hifleri bulunur
- Tüm dünyada yaygın
- Çiçeklerde saprofit
- Tahtada çürükçül
- Toprak kağıt ve teksilden
- Yiyeceklerden
- (*Dh 2000, Fleeming 2002, Walsh 2004, Bouakline 2000, Campos-Herrero 96, Samson 94, Benkerroum 2001*).

Trichoderma

- İnsanlarda nadir (*Walsh 2004, de Miguel 2005*).
- İlk olarak kr. Akciğer hast *T.viride* (*Escudero Gil 1976*).
- Periton diyaliz hastalarında peritonit nedeni
- Hematolojik hastalarda pulmoner miçetoma, ac,kc ve beyinde abseler (*Seguin 95, Gutheret 95, Guarro 99, Richter 99*), *Chouaki 2002, de Miguel 2005*).
- Tipten bağımsız olarak prognoz kötü çoğu olgu fatal (*Chou 2002, Walsh 2004 T viride de Miguel*).

Trichoderma

- İnsanlarda 6 tip patojen *T.longibrachiatum*, *T.harzianum*, *T.koningii*, *T.pseudokoningii*, *T.citrinoviride* and *T.viride*.
- **en sık** *T.longibrachiatum* (Richter 99, Walsh 2004),
- *T.harzianum*, literatürde **sadece 2 olgu** bir olgu fatal peritonitli peritoneel diyaliz hastası (Guiserix 96) diğeri renal transplant hastasında post mortem tanı konulan olgu (Guarro 99)
- **Bizim olgu** *T.harzianum* **saptanan 3. olgu** .

Risk faktörleri

- Uzamış ağır nötropeni
- Uzun süreli ab. Tedavisi
- Steroid tedavisi
- Mukosal bariyer hasarı
- Remisyonda olmamak
- Yoğun kemoterapi almak

-
- Kan kültürlerinde mantar üremesi çok nadir
(Kami 2002, Lionakis 2004, Ellepola 2005)
- *Trichoderma species* dissemine olduğunda bile kan kültürlerinde üremesi zor
- Bizim olguda 3 kez cilt, balgam ve fareks kültürlerinde *T.harzianum* üredi

Fusarium- *Trichoderma*

- Olgumuzda ac BT mantar enf lehine
- Balgam direkt bakısında Gram, EZN ve Giemsa boyası ile ince septalı hifler saptandı
- Balgamda saprofit kolonizasyon olabilir veya kontaminasyon
- 3 kez sabah ilk balgamda tetkik tekrarlandı
- 3 farklı zamanda lezyondan alınan yaymalarda da aynı mantar

Fusarium- *Trichoderma*

- Nekrotik cilt lezyonları fusariumu düşündürmüştü
- Literatürde *Trichoderma* species ve fusarium (Chou 2002) **cilt lezyonları benzer** şekilde
- AA ve uzun nötropenisi olan çocuk olguda *T.longibrachiatum* cilt lezyonu **3 haftalık AMB 1 mg/kg/gün tedavisi ile düzelmiş** (Munoz 97)

Trichoderma

- En sık toprakta ancak havada da saptanabilir
- Çevrede varsa hızlı ürer
- Bizim olguda odadan çeşitli yerlerden alınan kültürlerde üreme yok
- (Anaissie 2006).

Tiflit nedeni mi ?

- *Trichoderma* mukozadan hızla dokuya ilerleme özelliği
- Richter 1999 , Myoken et al.(2002) nekrotizan stomatit sonrası dissemine hastalık ve ince bağırsak tutulumu
- Bizim olguda radyolojik olarak tiflit+
- Tiflit etkeni ????
- Otopsi yapılamadı kesin tanı ????

İlaç duyarlılığı

- Antifungal duyarlılık ölçümü (Pujol 96) ve yüksek MIC sistemik azole antifungallerle (FLZ 128, ITZ 32, KTZ and MCZ 8 g/ml) ve daha düşük MIC değerleri AMB (2 µg/ml)

AMB dirençli

- Bizim olguda NCCLS M27-A makrodilüsyonla yüksek MIC değerleri AMB ($16 \mu\text{g/ml}$) saptanırken literatürün tersine düşük MIC değerleri ITZ, MCZ, KTZ, TRB ($0.03 \mu\text{g/ml}$) ve FLZ ($0.125 \mu\text{g/ml}$) için saptandı
- Fusarium düşünülerek empirik olarak başlanılan liposomal AMB tedavisine başlangıçtan mı yoksa ikincil olarak mı direnç geliştiği yorumlamak zor

- Birçok çevre kaynaklı mantar immün düşkün konakta etken olabilir (Furukawa 97).
- Bu mantar enfeksiyonlarında genel bulgu ve veriler atipik veya nonspesifik olabilir
- Doku tanısı her olguda alınmayabilir
- Bulguları iyi değerlendirmek önemli

Sonuç

- Nötropenik hastalarda cilt lezyonlarına dikkat edilmeli
- Mantarın ilk bulgusu olabilir !!!!!!!!!!!!!!!

Fatal *Trichoderma harzianum* infection in a leukemic pediatric patient.

Kantarcioğlu AS, Celkan T, Yucel A, Mikami Y, Kurugoglu S, Mitani H, Altas K.

- We report the repeated isolation for *Trichoderma.harzianum*, a rare opportunistic pathogen from three sets of each of the following clinical samples; blood serum, skin lesions, sputum and throat of a pediatric ALL patient with neutropenia. The definition of invasive fungal infection requires evidence of the presence of fungal elements in tissue samples, in addition to the isolation of suspected etiologic agent in culture. However, invasive procedures are not always applicable due to several factors, as for example in our case, the poor general status of the individual patient or thrombocytopenia. The present paper also emphasizes the problems encountered in obtaining appropriate samples and diagnosing invasive fungal disease in immunocompromised patient populations, including those with hematological malignancy. Three cases involving *T. harzianum*, including this one, have been described thus far in the literature. All were fatal and the fungus was resistant to antifungal therapy. A critical review of the other two cases of *Trichoderma* infections in humans is provided.

Med Mycol. 2009 Jan 23:207-215. [Epub ahead of print]