

INFECCIONES CAUSADAS POR EL GÉNERO *Fusarium*

Araceli Monzón y Juan Luis Rodríguez Tudela
Servicio de Micología. Centro Nacional de Microbiología
Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda

Fusarium es un género de hongos de distribución universal, ubicuos y con gran importancia económica ya que son habituales fitopatógenos. En ocasiones causan infecciones en el paciente normal (queratitis, onicomicosis, etc.). Sin embargo, cada vez se describen más infecciones graves en los pacientes inmunodeprimidos, de ahí que su importancia haya crecido exponencialmente. Las infecciones por el género *Fusarium* se incluyen dentro de las hialohifomicosis, esto es, las causadas por hongos oportunistas que presentan hifas hialinas septadas. Su amplia distribución se atribuye a su capacidad para crecer en gran número de substratos y a su eficaz mecanismo de dispersión; el viento y la lluvia juegan un importante papel en su diseminación. Se ha demostrado que el aire puede llevar las esporas hasta 400 km de distancia.

En 1973 se describe la primera infección diseminada en un paciente con leucemia aguda. Desde entonces se han descrito muchos casos, especialmente en pacientes con alteraciones de la respuesta inmune, diabéticos, quemados, con heridas abiertas y contaminadas con tierra, con trastornos inmunológicos o con tratamiento inmunosupresor. Se han detectado concentraciones elevadas de anticuerpos frente a polisacáridos extracelulares en los sujetos sanos, lo que sugiere que existe un contacto frecuente con el hongo. Al igual que ocurre con el género *Aspergillus*, es probable que este contacto se produzca por inhalación de las esporas, que se encuentran de forma habitual en el aire.

PATOGÉNESIS

La puerta de entrada de las infecciones localizadas son las pequeñas lesiones producidas por traumatismos. Las infecciones sistémicas se pueden producir por la diseminación del microorganismo desde la puerta de entrada. En la mayoría de las ocasiones, esta diseminación está condicionada por el estado inmunológico del huésped, aunque también se han barajado otros factores de virulencia, como la producción de toxinas y enzimas, cuyo papel en el desarrollo de las infecciones humanas está por determinar. Uno de los factores de virulencia más estudiados es su capacidad para adherirse al material plástico, como catéteres y lentes de contacto. Esta interacción se ha determinado mediante la observación con microscopio electrónico. El hongo se adhiere a los catéteres, pero no invade la pared de éstos. Por el contrario, se adhieren, penetran y proliferan dentro de las lentes de contacto.

Tanto los macrófagos como los leucocitos polimorfonucleares juegan un papel esencial en la eliminación de estos microorganismos. Así, los polimorfonucleares inhiben el crecimiento de las hifas, mientras que los macrófagos también son capaces de impedir la germinación de las conidias.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Infecciones relacionadas con cuerpos extraños

- **Queratitis.** Se puede producir tras la colonización de lentes de contacto, por conidias aerosolizadas en ambientes particularmente contaminados, o por traumatismos con ramas de árboles o plantas. Otros factores de riesgo importantes son la presencia de patología previa en la córnea y los tratamientos tópicos con corticoides o antibióticos. El tratamiento de elección es la natamicina al 5% por vía tópica, dada su buena actividad *in vitro*, excelente penetrabilidad en la córnea y escasos efectos secundarios. También se puede utilizar la anfotericina B local. No suelen responder a los azoles. Se recomienda la extirpación quirúrgica del tejido afectado y la supresión de cualquier tratamiento con corticoides, locales o sistémicos. La infección puede progresar hasta llegar a causar una endoftalmitis, lo que ensombrece el pronóstico. Este cuadro clínico requiere un rápido diagnóstico y tratamiento, para evitar la pérdida de la visión.
- **Peritonitis y diálisis peritoneal crónica ambulatoria.** La infección sigue un curso insidioso, con fiebre, dolor abdominal y disminución del flujo de drenaje, por obstrucción progresiva de la luz del catéter. Para resolver la infección es imprescindible eliminar el catéter y tratar con antifúngicos.
- **Infección del catéter venoso central.** En los pacientes inmunocompetentes, o en aquéllos con episodios de neutropenia transitoria, puede ser suficiente la eliminación del catéter. En los neutropénicos, hay que instaurar tratamiento antifúngico y, si es posible, recuperar la cifra de neutrófilos.

Infecciones de un sólo órgano

- **Onicomicosis.** Se caracteriza por la aparición de manchas blancas en la base de la uña que se extienden hacia el extremo libre, pudiendo ocasionar opacidad total de la uña, engrosamiento de su borde y, si progresa, destrucción de una parte o la totalidad de ésta. Se asocia generalmente con pequeños traumatismos en personas que trabajan con plantas, tierra, etc. En los pacientes inmunodeprimidos puede ser la puerta de entrada de una infección diseminada.
- **Piel.** Se establece por inoculación directa o por diseminación sanguínea. Tras colonizar la piel, la presencia de factores predisponentes, como una humedad excesiva, quemaduras, traumatismos o inmunodepresión, pueden favorecer el desarrollo de la infección. Las lesiones son muy variadas e incluyen granulomas, úlceras, necrosis, queratosis con

eritema, nódulos subcutáneos indurados con zona de necrosis central, micetomas, paniculitis, etc.

- **Hueso y articulaciones.** El primer caso descrito afectó a un niño de 7 años que, tras clavarse una espina en la rodilla, desarrolló tres semanas después una osteomielitis de tibia, que curó completamente tras una limpieza quirúrgica y tratamiento con anfotericina B intravenosa. Otros casos descritos tuvieron una puerta de entrada parecida (traumatismo con o sin fractura abierta) y evolucionaron bien con un tratamiento similar.
- **Otros órganos.** Se afectan en muy raras ocasiones. Se han publicado casos de otitis externa, una infección intranasal en una mujer diabética, un absceso cerebral en un paciente con infección por el virus de Epstein-Barr, una neumonía en un niño con enfermedad hematológica, que requirió lobectomía inferior derecha y anfotericina B, se han descrito meningitis, etc.

Infección diseminada

Supone la afectación de dos o más órganos no contiguos. Desde el primer caso descrito en 1973, se ha producido un incremento en el diagnóstico de estas infecciones. Aunque pueden producirse en cualquier época del año, parecen más frecuentes en épocas húmedas, debido a que el aire y la lluvia son un método eficaz de diseminación de las esporas. El mecanismo de adquisición de la infección en ocasiones es desconocido. Es probable que el paciente esté colonizado antes de ingresar en el hospital y posteriormente, con la presencia de neutropenia, desarrolle la infección. También se ha postulado que las macetas con plantas o el agua pueden actuar como reservorios del hongo en el hospital.

Estas infecciones ocurren principalmente en pacientes con enfermedades hematológicas, en tratamiento quimioterápico y en trasplantados de medula ósea. Se han descrito algunos casos en grandes quemados, y un solo caso asociado a un neuroblastoma. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo profilaxis antifúngica con ketoconazol, nistatina oral o incluso anfotericina B. Como en otras infecciones fúngicas el principal factor de riesgo es la neutropenia. Su recuperación mejora claramente el pronóstico. Los casos descritos hasta ahora muestran una mayor incidencia en varones que en mujeres (2,6:1), sin diferencias entre razas.

- **Patogenia.** Las dos vías de adquisición de la infección más probables son la respiratoria y la cutánea. Las conidias se inhalan y, en el paciente predispuesto, causan una infección pulmonar. Por vía cutánea, el paciente puede estar colonizado, tener onicomicosis, celulitis en relación con quemaduras, infección del catéter, etc. Desde estas localizaciones el hongo se puede diseminar por vía hematogena a otros órganos. La posibilidad de entrar por el tracto gastrointestinal es rara. Se ha especulado con que las toxinas producidas por los *Fusarium* pueden aumentar el daño tisular, facilitando su entrada en la circulación.
- **Manifestaciones clínicas.** El cuadro clásico es el de un paciente con fiebre persistente, profundamente neutropénico, que no responde al tratamiento antibiótico de amplio espectro. La infección puede afectar a cualquier órgano, siendo los más frecuentes pulmón, riñón, bazo, hígado, medula ósea, tracto gastrointestinal, senos maxilares con o sin afectación rinocerebral, endoftalmítis o miositis. Una característica llamativa es la existencia previa o concomitante de lesiones cutáneas en las extremidades, fundamentalmente en las piernas, dedos de pies y manos, y en la cara. Estas lesiones están presentes en mas de las dos terceras partes de los pacientes, y se caracterizan por nódulos subcutáneos eritematosos múltiples, máculas y pápulas eritematosas, con necrosis central progresiva y lesiones "en diana" (zona central necrótica rodeada de eritema). También puede aparecer celulitis, con o sin fascitis.

La evolución de la infección está directamente relacionada con la neutropenia, y la recuperación de la cifra de neutrófilos mejora el pronóstico. Un pequeño número de pacientes portadores de un catéter central, con aislamiento de *Fusarium* en el hemocultivo y sin afectación específica de ningún órgano, se han recuperado satisfactoriamente tras la retirada del catéter y la recuperación de la neutropenia. Una vez recuperada ésta, la infección puede resolverse completamente o hacerse crónica y localizada en senos, pulmón, ojo, articulaciones, etc., con posibilidad de recaída y diseminación al restituirse la quimioterapia con la consiguiente disminución del número de neutrófilos.

- **Tratamiento.** Hay que realizar, cuando se pueda, una adecuada y extensa limpieza quirúrgica de todo el tejido infectado y tratar de disminuir la duración de la neutropenia al mínimo posible, incluso administrando factores estimulantes de granulocitos. Asimismo, es imprescindible el tratamiento con antifúngicos activos frente a *Fusarium*.

En ese tipo de pacientes, las onicomicosis son un importante factor de riesgo de diseminación, por lo que deben ser tratadas enérgicamente. En general, requieren la extirpación de la uña o uñas afectadas, además del tratamiento antifúngico. La recuperación de la neutropenia y el control de la enfermedad de base se asocian en muchos pacientes con la resolución de la infección.

El tratamiento antifúngico consiste en la administración de anfotericina B convencional a las dosis más altas posibles, o formulaciones lipídicas cuando el paciente no responde o está contraindicada la anfotericina convencional. La mayoría de las cepas se muestran, en estudios *in vitro*, sensibles a la anfotericina B y resistentes a la 5-fluorocitosina y a los azoles, aunque en general la sensibilidad o resistencia *in vitro* a los antifúngicos no predice la respuesta clínica.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Fusarium es un género muy difícil de identificar, sobre todo en relación a la especie, y generalmente hay que recurrir a laboratorios especializados. Pueden aislarse a partir de cualquiera de los órganos que afecta: piel, córnea, esputo, hueso, sangre, etc. Son relativamente fáciles de recuperar de sangre, a diferencia de otros hongos como el género *Aspergillus* cuya tasa de aislamientos a partir de esta muestra es muy baja. La biopsia para el estudio histológico debe incluir diferentes áreas de la lesión, y si es de piel tomar zonas superficiales y profundas para intentar diferenciar entre colonización e infección. En general, la posibilidad de diseminación hematogena a partir de lesiones cutáneas aumenta con la profundidad de la lesión.

La apariencia de estos hongos en las preparaciones anatomopatológicas teñidas con hematoxilina-eosina o con ácido *p*-aminosalicílico es similar a otros patógenos fúngicos. Se observan hifas septadas, de 3 a 8 µm de ancho, más o menos ramificadas, frecuentemente en ángulo de 45° y con una zona de constricción donde emerge la ramificación. Tienen tendencia a la invasión vascular, originando trombosis y necrosis tisular. El diagnóstico etiológico requiere el cultivo de las muestras y el aislamiento del hongo para proceder a su identificación.

Identificación

Su marcada variabilidad en cuanto a sus características fisiológicas y morfológicas explica su capacidad para colonizar diversos nichos ecológicos diseminados por todo el mundo, pero también dificulta el establecimiento de unas claves taxonómicas estables y ampliamente aceptadas para el género. Además, muchas especies requieren condiciones específicas para desarrollarse adecuadamente y otras sufren mutaciones rápidamente. Esto explica la cantidad de clasificaciones y especies descritas por los diversos autores. Actualmente, la mayoría de estas clasificaciones se basan en las características macro y microscópicas del cultivo. Se consideran un género anamórfico dentro de los Ascomycetos.

Tabla 1. Taxonomía de *Fusarium*.

División	<i>Ascomycota</i>
Clase	<i>Euascmycetes</i>
Orden	<i>Hypocreales</i>
Familia	<i>Hypocreaceae</i>
Género	<i>Fusarium</i>
Especies	<i>F. oxysporum</i> , <i>F. solani</i> , <i>F. verticilloides</i> , <i>F. dimerum</i> , <i>F. chlamydosporum</i> , etc.

Algunas especies tienen un estado sexual reconocido dentro del género *Gibberella* o *Nectria*.

Características taxonómicas primarias de identificación

Si se cultivan en condiciones estándar de luz, temperatura y sustrato, las características macroscópicas son útiles para la descripción de las especies, pero no para su diferenciación. La morfología y la pigmentación de la colonia y la ausencia o presencia de esporodoquia, esclerotia o estroma en diferentes medios son una sustancial ayuda.

En medios habituales las colonias presentan un crecimiento rápido, que suele ocupar toda la placa (8-9 cm de Ø en 1 semana). El color que desarrollan depende de la especie y puede ser blanquecino, crema, anaranjado, rosa, rojizo, púrpura, etc. Estas coloraciones también pueden variar según los diferentes medios de cultivo. El micelio aéreo suele ser abundante y de aspecto algodonoso. La velocidad de crecimiento, la morfología y la pigmentación de la colonia son datos importantes para la identificación.

Los **medios de cultivo** utilizados habitualmente y que se encuentran disponibles en el mercado son:

- Agar extracto de malta (MEA). Se pueden valorar aspectos morfológicos macroscópicos y microscópicos. Se consigue una buena esporulación.
- Agar patata dextrosa (APD). Es un medio útil para valorar el aspecto morfológico y la coloración de la colonia. Su alto contenido en carbohidratos condiciona un mayor crecimiento, en detrimento de la esporulación que suele retrasarse hasta un mes. Las conidias pueden ser atípicas.
- Agar harina de avena (OA). Se utiliza para valorar la velocidad de crecimiento, el color, el aspecto de la colonia y las características microscópicas.

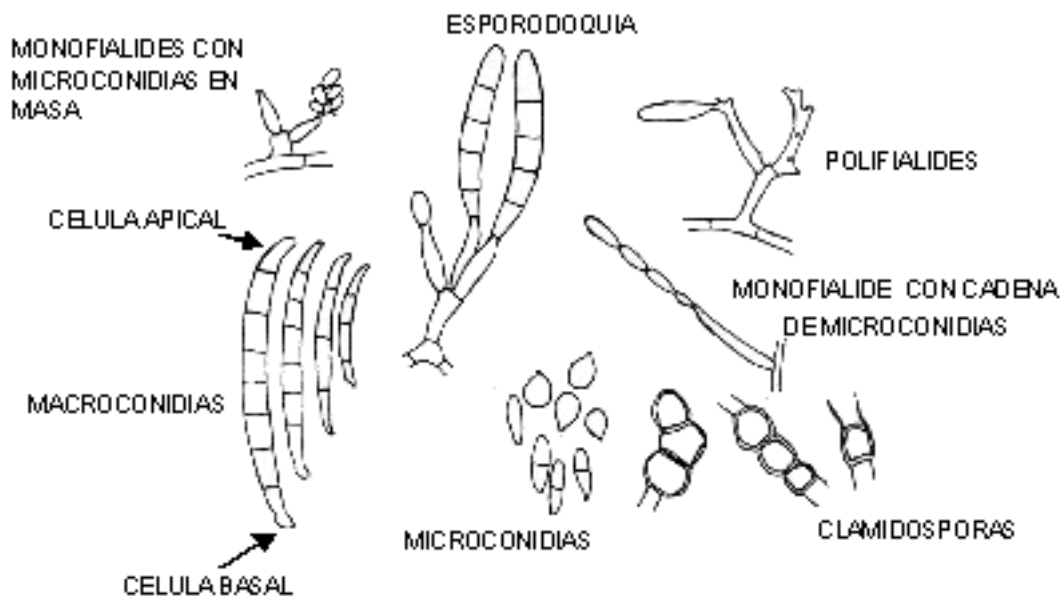
Otros medios de cultivo como agar clavel (CLA), medio con KCl, agar arena, agar nutriente sintético (SNA), medio de Komada, etc., se suelen utilizar en laboratorios especializados. La temperatura habitual de incubación de estos hongos es entre 25 y 28 °C. La formación de conidias puede estimularse incubando los diferentes medios bajo luz negra (300-400 nm) y también alternando luz y temperatura (25 °C día/20 °C noche).

Las **características microscópicas** que ayudan a la identificación son:

- **Conidióforos.** Es la zona de la hifa fértil simple o ramificada que soporta la célula conidiógena.
- **Células conidiógenas.** Son fiálides simples o ramificadas, a menudo finas y afiladas o con forma de botella. Las esporas pueden salir de un sólo orificio (monofiálides) o de varios (polifiálides).
- **Conidias.** Son inmóviles y de reproducción asexual. No todas las especies producen todos los tipos de conidias. Hay varios tipos:
 - **Macroconidias**, con forma de canoa, hialinas y septadas. La célula apical es alargada y la basal tiene forma de pie. Se producen en sucesión basipetal a partir de las monofiálides. También pueden ser producidas en esporodoquias, que pueden tener monofiálides o polifiálides. En ocasiones recuerdan a un racimo de plátanos. Su morfología es la clave de la identificación de las distintas especies, ya que su forma es relativamente constante y estable cuando el hongo crece en sustratos naturales y condiciones estándar.

- **Microconidias**, son pequeñas, generalmente unicelulares y con forma variable (ovoides, elipsoidales, subglobosas, piriformes, etc.). Ocasionalmente tienen un tabique y la base puede ser redondeada, apiculada o truncada. Se producen en el micelio aéreo a partir de monofiálides o polifiálides. Se pueden ver aisladas, en masas o en cadenas. La forma en la que son producidas se observa mejor en un medio con substrato natural como el agar-clavel.
- **Clamidosporas**, se originan por modificación de un segmento de la hifa. Tienen pared gruesa, lisa o rugosa. Se observan aisladas, en parejas, en grupos o en cadenas. Son formas de resistencia ante ambientes adversos que garantizan la propagación y supervivencia del hongo.
- **Mesoconidias**. Son otro tipo de conidias que tienen forma y tamaño similar a las macroconidias pero les falta la célula basal en forma de pie. Pueden ser rectas. Se producen siempre en polifiálides y son individuales. Nunca forman masas mucosas.
- **Esporodoquia**. Es una masa de conidióforos cortos y estrechamente ramificados que nacen directamente de una maraña de hifas. Se producen más frecuentemente en la naturaleza que en los cultivos de laboratorio.
- **Esclerotia**. Es una masa de células dura (difícil de aplastar entre porta y cubre) e inactiva bajo condiciones ambientales desfavorables.
- **Estroma**. Es una estructura vegetativa compacta dentro de la que se desarrollan cuerpos de fructificación.

Figura 1. Características morfológicas microscópicas del género *Fusarium*.



La mayoría de las especies de *Fusarium* aisladas de la naturaleza producen sus macroconidias en esporodoquias y frecuentemente sufren mutaciones cuando se cultivan en medios artificiales sobretodo si el medio es rico en carbohidratos. Este hecho dificulta su identificación. Los procedimientos para intentar reducir estas mutaciones incluyen: a) realizar cultivos de una conidia única, b) cultivar desde la punta de una única hifa, c) evitar medios ricos en carbohidratos, y d) realizar el menor número de subcultivos posibles.

Las especies implicadas con mayor frecuencia en las infecciones localizadas y diseminadas se describen a continuación. Entre ellas, *Fusarium solani* es el responsable de casi la mitad de los casos descritos en la literatura. Le siguen en frecuencia *Fusarium oxysporum* y *Fusarium verticillioides*. Otras especies como *Fusarium semitectum*, *Fusarium dimerum*, *Fusarium chlamydosporum*, *Fusarium sacchari*, etc., se aíslan con mucha menor frecuencia.

Fusarium solani

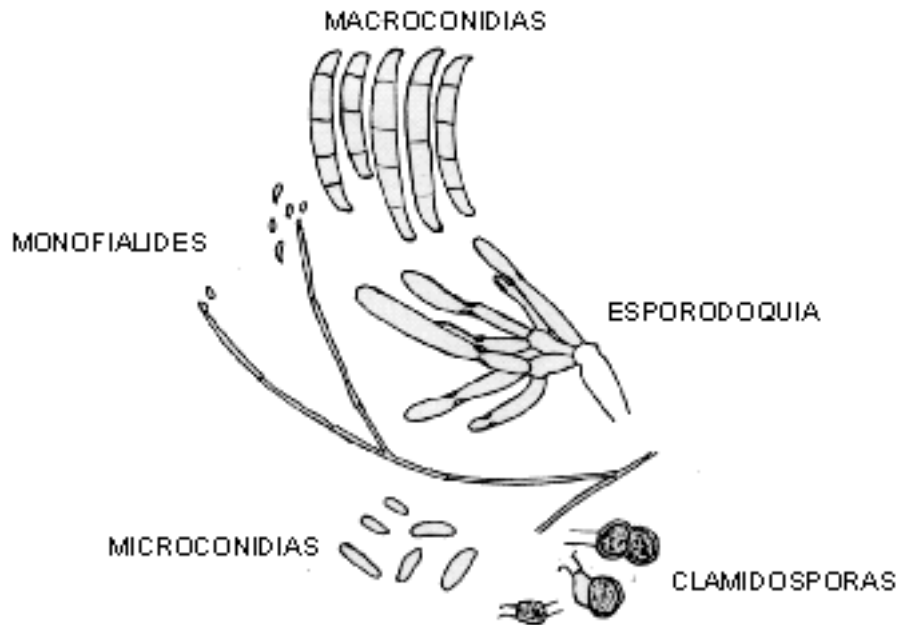
Es un hongo cosmopolita y causa infecciones superficiales (queratitis, onicomicosis), localizadas (endoftalmitis, sinusitis) y diseminadas. Es toxigénico. En cultivo es bastante estable, aunque puede sufrir algunas mutaciones hacia formas con micelio aéreo abundante, sin esporodoquias y sin color. En el medio APD el crecimiento es rápido: 30 mm en una semana. La colonia presenta un aspecto liso y algodonoso de color blanco grisáceo, crema, ocre o rosa púrpura. Generalmente el reverso no es coloreado o es de color crema pálido.

Las microconidias son abundantes y ovoides. Pueden tener un tabique. Su tamaño oscila entre 8-16 x 2-4,5 μm y son producidas en monofiálides alargadas y finas que suelen medir 40-80 x 2,5-3 μm . Las monofiálides nacen lateralmente de la hifa y a veces son ramificadas. Hacia la punta se afilan y presentan collarettes poco definidos. Las macroconidias, cuyo tamaño aproximado es de 28-65 x 4-6 μm , se observan en menor cantidad que las microconidias y nacen de conidióforos cortos y ramificados que frecuentemente forman esporodoquias, que son las que producen el color crema, azul o azul-verdoso, pero nunca naranja. Presentan entre tres y cinco tabiques y tienen forma de media luna, con las superficie ventral y dorsal paralelas en la mayor parte de su longitud. La célula apical es corta y redondeada y la célula basal redondeada o claramente con forma de pie. Las clamidosporas son frecuentes, con una pared lisa o rugosa. Se observan aisladas o en parejas, terminales o intercalares y tienen un tamaño de 6-10 μm de \varnothing .

Su estado sexual recibe el nombre de *Nectria haematococca* var *brevicona*. Es una especie heterotálica. *In vitro* muestran CMI

elevadas a la 5-fluorocitosina y a los azoles y sólo un 25% de las cepas tienen CMI bajas frente a la anfotericina B.

Figura 2. Características microscópicas de *Fusarium solani*.



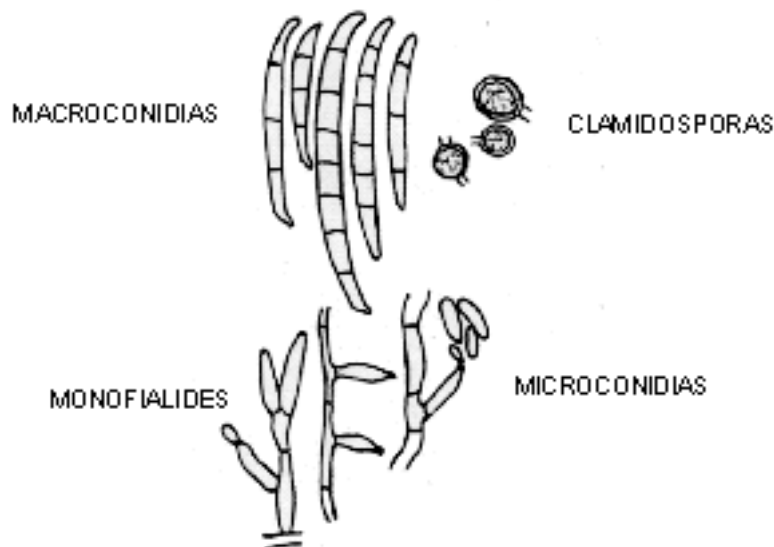
Fusarium oxysporum

Se trata de un hongo de distribución universal. Se aísla como saprofito del suelo y de numerosas plantas (cereales, soja, algodón, plátanos, cebolla, patatas, manzanas, etc.). Como fitopatógeno causa grandes pérdidas económicas. En el hombre puede causar queratitis, infecciones cutáneas y diseminadas. Tiene una gran variedad morfológica y sufre frecuentes mutaciones en cultivo, apareciendo progresivamente más micelio y desapareciendo las esporodocias y la coloración. En APD presenta un crecimiento rápido: 50 mm en una semana. Al principio la colonia es lisa y algodonosa. Con el tiempo toma un aspecto como el fieltro, de color blanco o salmón pálido, tiñéndose de púrpura en su zona central. El reverso es púrpura o azul oscuro. Produce un pigmento púrpura-violeta que difunde al medio. La esporodocia, presente en algunas cepas, da una coloración crema anaranjada al cultivo. Algunas cepas tienen un característico olor a lilas.

Las microconidias son ovoides o en forma de riñón, con un tamaño de 5-12 x 2,3-3,5 µm y, ocasionalmente, con uno o dos tabiques. Nacen de monofialides laterales, cortas y anchas, afiladas hacia la punta, con collaretes poco definidos, solitarias o ramificadas. Las microconidias pueden formar masas (simulan cabezas) pero nunca cadenas. Las macroconidias tienen de uno a cinco septos. Su tamaño es de 23-54 x 3-4,5 µm. Tienen forma de media luna, ligeramente curvadas, con pared fina y delicada. Su célula apical es afilada y la célula basal con forma de pie pero pueden tener ambos extremos afilados. En la mayoría de los cultivos las clamidosporas son abundantes. Son grandes, hialinas, de pared lisa o rugosa y pueden observarse aisladas o en parejas, intercalares o terminales.

Algunos aislamientos presentan masas de esclerotia de color claro, azul o violeta. El estado sexual no se ha descrito. *In vitro* presenta CMI elevadas a los azoles y a la 5-fluorocitosina. Un 50 % de las cepas tienen CMI bajas a la anfotericina B.

Figura 3. Características microscópicas de *Fusarium oxysporum*.



Fusarium verticillioides

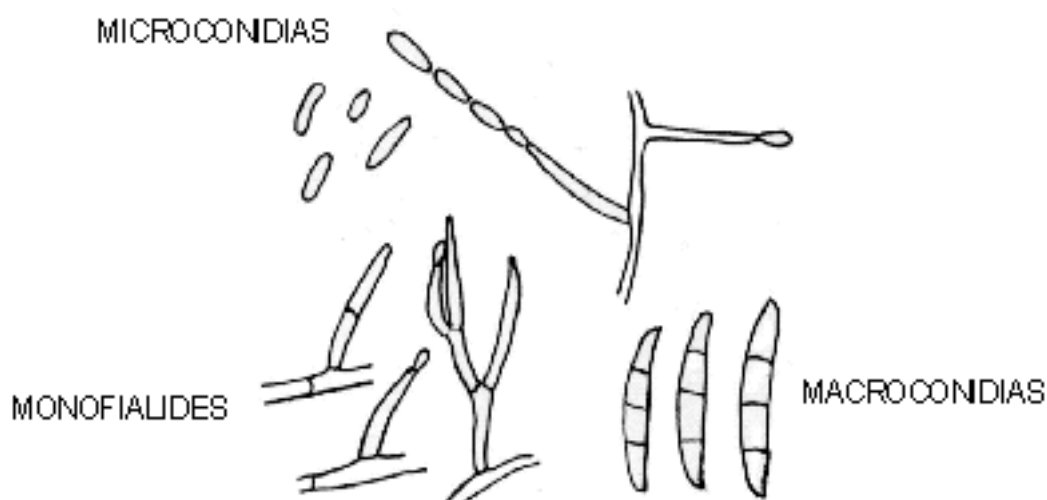
Es un hongo cosmopolita, pero con cierto predominio en zonas tropicales y subtropicales. Como los dos anteriores puede causar queratitis, endoftalmitis, infecciones cutáneas y en ocasiones infecciones diseminadas. El crecimiento en APD o en OA es rápido, unos 40 mm en una semana con abundante micelio aéreo algodonoso, de color blanco a melocotón o rosa salmón que se tiñe de color azulado o púrpura en pocos días. El color del reverso varía de crema a lila, vino tinto o púrpura.

Las microconidias son ovoides o en forma de maza con base truncada. Su tamaño es de 7-10 x 2,5-3,2 μm y pueden tener uno o dos tabiques. En algunos medios forma cadenas que pueden observarse en la placa de cultivo con objetivos de bajo aumento. La presencia de abundantes microconidias condiciona el aspecto polvoriento de la colonia. Los conidióforos nacen lateralmente de la hifa y son escasamente ramificados. Las células conidiógenas son monofialides, habitualmente delgadas y largas, pero menos que la de *F. solani* (20-30 x 2,3 μm). Las macroconidias no se forman en todas las cepas. Cuando existen son ligeramente fusiformes, casi rectas, con superficies dorsal y ventral casi paralelas, de pared fina y delicada. Las células basal y apical son alargadas y ligeramente curvadas. Pueden tener entre tres y siete tabiques y su tamaño es de 31-58 x 2,7-3-6 μm . No forma clamidosporas. Puede presentar esclerotia azul oscura lo que produce un cultivo de tono azulado. La esporoquicia se forma raramente. Es capaz de producir toxinas, la mayoría alrededor de los 18 °C. Pueden crecer bajo condiciones anaerobias y toleran medios con concentraciones de NaCl de un 15%. La formación de cadenas se favorece utilizando el medio con KCl.

La producción de macroconidias puede estimularse incubando los medios con luz negra. Tras varios subcultivos puede variar hacia formas con escaso micelio que ha sido sustituido por láminas de macroconidias lo que da al cultivo una coloración amarillenta y una apariencia húmeda. También aparecen formas exclusivamente miceliales sin color.

Su estado sexual es *Gibberella fujikuroi*. Es heterotálico. No se han comunicado datos sobre su sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos.

Figura 4. Características microscópicas de *Fusarium verticillioides*.



BIBLIOGRAFÍA

Booth C. The genus *Fusarium*. Kew (Surrey): Commonwealth Mycological Institute, 1977.

De Hoog GS, Guarro J. Atlas of clinical fungi. Baarn: Centraalbureau voor Schimmelcultures, 1995.

Kwon-Chung KJ. Medical Mycology. Philadelphia: Lea and Febiger, 1992.

Nelson PE, Toussoum TA, Marasas WFO. *Fusarium* species. An illustrated manual for identification. University Park: Pennsylvania State University Press, 1983.

Nelson PE, Dignan MC, Anaissie EJ. Taxonomy, biology, and clinical aspects of *Fusarium* species. Clin Microbiol Rev, 1994; 7:479-504.

Rippon JW. Medical mycology: the pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. Philadelphia: WB Saunders, 1988.