

# Skin ulcerative lesion induced by *Acremonium* species

## Wrzodzące zmiany skórne wywołane przez *Acremonium* species

Antonio Mastroianni<sup>1</sup>, Valeria Vangeli<sup>1</sup>, Maria Vittoria Mauro<sup>2</sup>, Francesca Greco<sup>2</sup>, Roberto Manfredi<sup>3</sup>, Sonia Greco<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Infectious and Tropical Diseases Unit, "Annunziata" Hub Hospital, Cosenza, Italy

<sup>2</sup>Microbiology and Virology Unit, "Annunziata" Hub Hospital, Cosenza, Italy

<sup>3</sup>Institute of Infectious Diseases, *Alma Mater Studiorum* University of Bologna, Bologna, Italy

<sup>4</sup>Infectious Diseases Unit, Annunziata Hospital, Cosenza, Italy

<sup>1</sup>Oddział Chorób Zakaźnych i Tropikalnych, Szpital „Annunziata”, Cosenza, Włochy

<sup>2</sup>Oddział Mikrobiologii i Wirusologii, Szpital „Annunziata”, Cosenza, Włochy

<sup>3</sup>Instytut Chorób Zakaźnych, Uniwersytet *Alma Mater Studiorum* w Bolonii, Bolonia, Włochy

<sup>4</sup>Oddział Chorób Zakaźnych, Szpital „Annunziata”, Cosenza, Włochy

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2023, 110, 574–584

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2023.131390>

CORRESPONDING AUTHOR/  
ADRES DO KORESPONDENCJI:  
Antonio Mastroianni MD  
Infectious and Tropical  
Diseases Unit  
"Annunziata" Hub Hospital  
Azienda Ospedaliera di Cosenza  
Viale della Repubblica s.n.c.  
87100 Cosenza, Italy  
Mobile: +39 349 5444330  
E-mail: [antoniomastroianni@yahoo.it](mailto:antoniomastroianni@yahoo.it)

### ABSTRACT

*Acremonium* (*Cephalosporium*) species are environmentally widespread saprophytes and considered ubiquitous fungal organisms found in soil and air, but in recent years they have been described increasingly as opportunistic microorganisms in immunocompetent patients that have sustained skin injuries. In recent years, the incidence of invasive infections caused by *Acremonium* species (spp.) has increased probably as a result of more aggressive modern medical modalities such as chemotherapy, transplantation, intravascular central line insertion, prosthetic valves, and dialysis access grafts and more frequent and widespread use of immunosuppressive agents. An intriguing report of a large cutaneous ulcerative lesion by *Acremonium* spp. is discussed on the ground of the existing literature in this field. The literature search showed only three cases of ulcerative lesions of the skin due to *Acremonium* spp. infection. There are no standard therapy guidelines for the treatment of these infections, so we aim to summarize and discuss the currently available data on the promising results obtained with voriconazole for the treatment of these ulcerative skin infections. Clinical experience with other drugs, such as VRC is very encouraging.

**Key words:** *Acremonium* species, skin ulcer, cellulitis, mycoses, fungal infection.

### STRESZCZENIE

Gatunki *Acremonium* (*Cephalosporium*) są saprofitami szeroko rozpowszechnionymi w środowisku i uważanymi za wszechobecne organizmy grzybicze występujące w glebie i powietrzu. W ostatnich latach są jednak coraz częściej opisywane jako mikroorganizmy oportunistyczne u pacjentów immunokompetentnych, którzy doznali urazów skóry. W ostatnich latach częstość występowania inwazyjnych zakażeń wywołanych przez gatunki *Acremonium* (spp.) wzrosła prawdopodobnie w wyniku bardziej agresywnych, nowoczesnych metod medycznych, takich jak chemioterapia, przeszczepy, wewnątrznaczyniowe wprowa-

dzanie linii centralnych, zastawki protetyczne i dostępy dializacyjne, oraz częstszego i powszechniejszego stosowania leków immunosupresyjnych. Interesujące doniesienie dotyczące dużej wrzodziejącej zmiany skórnej wywołanej przez *Acremonium* spp. omówiono na podstawie piśmiennictwa. Stwierdzono tylko trzy przypadki wrzodziejących zmian skórnych spowodowanych zakażeniem *Acremonium* spp. Brakuje standardowych wytycznych terapeutycznych dotyczących leczenia tych zakażeń, dlatego naszym celem jest podsumowanie i omówienie obecnie dostępnych danych na temat obiecujących wyników uzyskanych z zastosowaniem worykonazolu w leczeniu takich wrzodziejących zakażeń skóry. Doświadczenia kliniczne z zastosowaniem innych leków, np. VRC, są bardzo zachęcające.

**Słowa kluczowe:** *Acremonium* species, owrzodzenie skóry, zapalenie tkanki łącznej, choroby grzybicze, zakażenie grzybicze.

---

## INTRODUCTION

*Acremonium*/*Cephalosporium* spp. are environmental/saprophyte fungi belonging to the family of *hyalohyphomycetes*. Usually considered to be poorly invasive, genus *Acremonium* has been responsible for mycetomas and focal infections more frequently in the compromised host, but also reported in otherwise healthy subjects [1]. Ulcerative skin infections due to *Acremonium* species (spp.) are rare and only few cases have been reported till now. As a matter of fact, to the best of our knowledge, there are only three reported cases of *Acremonium* spp. skin ulcers in the current literature. With the population of immunosuppressed patients and the incidence of invasive fungal infections increasing, consideration should be given to unusual saprophytic fungal infections as *Acremonium* spp. emerging opportunistic pathogens.

There are no standard therapy guidelines for the treatment of these infections, but there have several cases reporting efficacy of combined excision and long-term therapy with a susceptible antifungal agent [2].

We herewith report on an infrequent large skin ulcer by *Acremonium* spp. and literature review. We also aim to summarize and discuss the currently available data on the promising results obtained with voriconazole (VCR) for the treatment of these infections.

---

## CASE REPORT

An 83-year-old male suffering from a moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (FEV1 40–60%), complicating a pulmonary silicosis and receiving periodic glucocorticosteroid courses, developed a large subcutaneous abscess at his left wrist, not responsive to systemic broad-spec-

---

## WPROWADZENIE

*Acremonium*/*Cephalosporium* spp. to grzyby środowiskowe/saprofity należące do rodziny *hyalohyphomycetes*. Rodzaj *Acremonium*, zwykle uważany za mało inwazyjny, odpowiada za *mycetoma* i ogniskowe infekcje zwykle u gospodarza z obniżoną odpornością, ale także u zdrowych osób [1]. Wrzodziejące infekcje skóry wywołane przez gatunki *Acremonium* (spp.) są rzadkie i do tej pory opisano tylko kilka takich przypadków. Zgodnie z naszą najlepszą wiedzą w aktualnej literaturze opisano tylko trzy przypadki owrzodzeń skóry wywołanych przez *Acremonium* spp. Ze względu na pacjentów z obniżoną odpornością i rosnącą częstość występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych należy brać pod uwagę nietypowe saprofityczne zakażenia grzybicze, wywoływane przez patogeny oportunistyczne, takie jak *Acremonium* spp.

Nie ma standardowych wytycznych terapeutycznych dotyczących leczenia tych zakażeń, ale w kilku przypadkach opisano skuteczność połączonego wycięcia tkanki i długotrwałej terapii właściwym lekiem przeciwgrzybiczym [2].

Niniejszy opis dotyczy rzadko występującego dużego owrzodzenia skóry wywołanego przez *Acremonium* spp. i przedstawia przegląd literatury. Naszym celem jest również podsumowanie i omówienie obecnie dostępnych danych na temat obiecujących wyników uzyskanych w leczeniu tych zakażeń worykonazolem (VCR).

---

## OPIS PRZYPADKU

U 83-letniego mężczyzny chorującego na umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) (FEV1 40–60%), powikłaną krzemicą płuc i otrzymującego okresowo kursy leczenia gli-



Figure 1. Skin lesion at admission

Rycina 1. Zmiana skórna przy przyjęciu

trum antibacterial agents by both intravenous and oral route. The patient presented frequent exacerbations of COPD and received a combination of a long-acting  $\beta$ 2 agonist associated with steroid inhalers containing glucocorticosteroid medicines. The lesion, measuring 3.5 cm in diameter, appeared 2 weeks before admission, presented purulent discharge and became an ulcerative lesion 1 week after admission (fig. 1). The peripheral white blood cell (WBC) count was 2780 (predominantly neutrophils, 92%) cells/ $\mu$ l, hemoglobin 9.0 g/dl, platelets 119,000 cells/ $\mu$ l, and C-reactive protein (CRP) 256 mg/l.

Histopathology of the tissue showed hyalinized fibro-collagenous tissue with multiple granuloma formation and septate hyaline hyphae suggestive of fungal organisms on periodic Acid-Schiff (PAS) stain. Swab cultures on Sabouraud's dextrose agar proved repeatedly positive for *Acremonium* spp. in the absence of other pathogens. This strain proved phenotypically susceptible to all tested antifungal agents, including amphotericin B (AMB) and VCR. *Acremonium* isolates were tested for their in vitro antifungal susceptibility using the Etest method (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France), and the minimal inhibitory concentration (MIC) of AMB, fluconazole (FLC), itraconazole (ITA), VCR, and caspofungin (CAS), were 1, 1.5, 0.25, < 32, respectively.



Figure 2. Skin lesion 14 days after admission

Rycina 2. Zmiana skórna 14 dni po przyjęciu

kokortykosteroidami rozwinął się duży ropień podskórny na lewym nadgarstku, nieodpowiadający na stosowane dożylnie i doustnie antybiotyki szerokim spektrum. U pacjenta występowały częste zaostrzenia POChP, dlatego otrzymywał leczenie skojarzone długo działającymi  $\beta$ 2-mimetykami w połączeniu z glikokortykosteroidami stosowanymi wziewnie. Zmiana ropna o średnicy 3,5 cm pojawiła się 2 tygodnie przed przyjęciem do szpitala, a tydzień po przyjęciu stała się zmianą wrzodziejącą (ryc. 1). Liczba białych krwinek (WBC) we krwi obwodowej wynosiła 2780 (głównie neutrofile, 92%) komórek/ $\mu$ l, hemoglobina 9,0 g/dl, płytki krwi 119 000 komórek/ $\mu$ l, a białko C-reaktywne (CRP) 256 mg/l.

Badanie histopatologiczne tkanki wykazywało zhialinizowaną tkankę włóknisto-kolagenową z licznymi ziarniakami i przegrodowymi strzępkami hialinowymi sugerującymi infekcję grzybiczą w barwieniu PAS. Hodowla posiewów na agarze Sabourauda z dekstrozą wykazały wielokrotnie pozytywne wyniki dla *Acremonium* spp. przy braku innych patogenów. Szczep ten okazał się fenotypowo wrażliwy na wszystkie testowane środki przeciwgrzybicze, w tym amfoterycynę B (AMB) i VCR. Izolaty *Acremonium* przetestowano pod kątem ich wrażliwości na środki przeciwgrzybicze *in vitro* przy użyciu metody Etest (BioMérieux, Marcy l'Etoile, Francja), a minimalne stężenia hamujące dla AMB, flukonazolu (FLC), itraconazolu (ITA), VCR i kaspofunginy (CAS) wynosiły odpowiednio 1, 1,5, 0,25, < 32.

Na tej podstawie rozpoczęto podawanie VCR od dożylnej dawki nasycającej (800 mg), a następnie 400 mg/dobę, szybko przechodząc na drogę doustną. Istniejący niedobór odporności został potwierdzony w badaniu obwodowych podzbiorów limfocytów T (tab. 1). Leczenie VCR przez 2 miesiące doprowadziło do wyleczenia (ryc. 2).

## OMÓWIENIE

*Acremonium* spp. są głównie saprofitami środowiskowymi, coraz częściej uznawanymi za patogeny oportunistyczne, które powodują różne infekcje, najczęściej u pacjentów z obniżoną odpornością. W artykule opisano przypadek owrzodzenia skóry wywołanego przez *Acremonium* spp. u pacjenta z obniżoną odpornością i krzemicą, wymagającego długotrwałej glikokortykosteroidoterapii. Użyto wyszukiwarki PubMed, uzyskując dostęp do bazy danych Medline, aby wyszukać wszystkie artykuły zawierające terminy: (1) owrzodzenie skóry wywołane przez *Acremonium* oraz (2) infekcje skórne wywołane przez *Acremonium*. Jest to dopiero czwarty przypadek zmian wrzodziejących wywołany przez *Acremonium* opisany w piśmiennictwie zmian wrzodziejących, tylko 3 inne przypadki powierzchniowych zmian skór-

**Table 1.** Baseline relative and absolute counts of circulating lymphocyte subsets**Tabela 1.** Wyjściowe względne i bezwzględne liczby podgrup krążących limfocytów

Variable [units]/Zmienna [jednostki]	Results/Wyniki
CD3+ count [cells/ $\mu$ l]/Liczba CD3+ [komórek/ $\mu$ l] (690–2540)	159
CD3+/CD45+ % (55–84%)	60
CD3+CD8+ count [cells/ $\mu$ l]/CD3+CD8+ liczba [komórek/ $\mu$ l] (190–1140)	72
CD3+CD4+/CD45+% (13–41%)	27
CD3+CD4+ count [cells/ $\mu$ l]/CD3+CD4+ liczba [komórek/ $\mu$ l] (410–1590)	85
CD3+CD4+/CD45+% (31–60)	32
CD16+56+ count [cells/ $\mu$ l]/CD16+56+ liczba [komórek/ $\mu$ l] (90–590)	62
CD16+56+/CD45+ % (5–27)	23
B-lymphocytes (CD19+) [cells/ $\mu$ l]/Limfocyty B (CD19+) [komórek/ $\mu$ l] (90–660)	42
B-lymphocytes (CD19+/CD45+)%/Limfocyty B (CD19+/CD45+)% (6–25)	16
Ratio (CD3+CD4+/CD3+CD8+)/Stosunek (CD3+CD4+/CD3+CD8+)	1.18
Total lymphocytes (CD45+) [cells/ $\mu$ l]/Całkowita liczba limfocytów (CD45+) [komórek/ $\mu$ l]	266

On this basis, VCR was started with the usual iv loading dose (800 mg), followed by 400 mg/day, rapidly switched to the oral route. An underlying immunodeficiency was confirmed by the study of peripheral T-lymphocyte subsets (table 1). Treatment with VCR, for 2 months, resulted in cure (fig. 2).

## DISCUSSION

*Acremonium* spp. are mainly environmental saprophytes, being increasingly recognized as opportunistic pathogens that cause a variety of infections more frequently in immunocompromised patients. We described the case of a skin ulcer due to *Acremonium* spp. in an immunocompromised host with silicosis requiring long-term glucocorticosteroid therapy. We used the PubMed search engine, accessing the MEDLINE database, to search for all articles with the terms: (1) *Acremonium* skin ulcer, and (2) *Acremonium* cutaneous infections. This represents only the fourth case of ulcerative lesions caused by *Acremonium* reported in the literature, only three other cases of the superficial-skin lesion have been previously published to date (table 2) [3, 4]. All the three cases were seen in patients who were immunocompetent with a history of trauma or skin injury, and they fully recovered after combined excision and long-term therapy with potassium iodide and nystatin, or oral itraconazole [3, 4]. Although remaining a rare occurrence, clinicians should be aware of the potentially severe behavior of hyalohyphomycosis, especially when comorbidities or a situation of immunodeficiency are of concern.

Human infections due to fungi belonging to the genus *Acremonium* spp. occurred uncommonly in the past, however *Acremonium* spp. have been described as emerging opportunistic pathogens, especially in immunocompromised individuals [1–4]. Infections in humans

w zostały dotychczas opublikowane (tab. 2) [3, 4]. Wszystkie 3 przypadki wystąpiły u pacjentów, którzy byli immunokompetentni, z historią urazu lub uszkodzenia skóry i w pełni wyzdrowieli po połączonym wycięciu tkanki oraz długotrwałej terapii jodkiem potasu i nystatyną lub doustnym itraconazolem [3, 4]. Mimo że jest to rzadkie zjawisko, klinicyści powinni być świadomi potencjalnie ciężkiego przebiegu hialohyfomikozy, szczególnie w przypadku chorób współistniejących lub niedoboru odporności.

Infekcje u ludzi wywołane przez grzyby należące do rodzaju *Acremonium* spp. występowały w przeszłości rzadko, jednak *Acremonium* spp. zostały opisane jako patogeny oportunistyczne, szczególnie u osób z obniżoną odpornością [1–4]. Infekcje u ludzi zwykle rozwijają się po pourazowej inokulacji grzyba, przy czym najczęstszymi infekcjami są zapalenie rogówki, *mycetoma* i grzybica paznokci. W ostatnich latach wzrosła liczba miejscowych zakażeń inwazyjnych, takich jak zapalenie kości i szpiku, zapalenie zatok, zapalenie stawów, zapalenie otrzewnej, a rzadziej zakażenia ośrodkowego układu nerwowego wywołane przez *Acremonium* spp. Grzyb może również powodować infekcje skórne i grzybicę u osób immunokompetentnych. Częstość występowania tych infekcji stale wzrasta. Leczenie zakażeń *Acremonium* spp. nie jest dokładnie ustalone ze względu na niewielką liczbę opisywanych przypadków. Testy wrażliwości przeciwgrzybiczej wykazują wysokie minimalne stężenie hamujące dla większości badanych związków lub nie wykazują aktywności hamującej *in vitro*, a dane dotyczące terapii są skąpe. Amfoterycyna B (AmB), ketokonazol, itraconazol, flukonazol, 5-fluorocytosyna, VRC i kombinacje tych leków przeciwgrzybiczych zostały stosowane ze zmiennym powodzeniem. AmB była najczęściej stosowana u pacjentów z poważnymi zakażeniami i była zalecana w wysokich dawkach jako terapia początkowa. Jed-

**Table 2.** Summary of previous case reports of *Acremonium* spp. skin ulcerative infections (not including mycetoma and keratitis) in reported in the English language literature of 1968–2022**Tabela 2.** Podsumowanie wcześniejszych opisów przypadków owrzodzeń skóry wywołanych przez *Acremonium* spp. (z wyłączeniem mycetoma i keratitis) w literaturze angielskiej w latach 1968–2022

References/ Piśmien- nictwo	Sex/Age [years]/ Płeć/Wiek [lata]	Underlying condition/ Choroba istniejąca	Predisposing condition/ Choroba istniejąca zwiększająca ryzyko zachorowania	Clinical features/ Cechy kliniczne	Diagnosis/ Diagnoza	Treatment/ duration/ Leczenie/czas trwania	Outcome/ Wynik
Arievitch <i>et al.</i> , 1968	F/35/ K/35	None/Brak	Bones fracture of the left leg complicated with osteomyelitis operat- ed twice/Złamanie kości lewej nogi po- wikłane zapaleniem szpiku, operowane dwukrotnie	Skin ulcer on the left leg/ Owrzodzenie skóry na lewej nodze	Ulcerative lesions of the skin/ Zmiany wrzodziejące w obrębie skóry	Potassium iodide and nystatin/ Jodek potasu i nystatyna	Cured/ Wyleczono
Arievitch <i>et al.</i> , 1968	M/81/ M/81	Hypertension, general atherosclerosis/ Nadciśnienie tętnicze, uogólniona miażdżyca	Finger was pricked with a rose spine/ Uklucie palca kolcem róży	Two ulcerative nodules at the middle phalanx of his right fifth finger, and a swelling of the flexor side of the elbow/Dwa wrzodziejące guzki na środkowym palczku prawego piątego palca i obrzęk po stronie zgięciowej łokcia	Ulcerative lesions of the skin/Zmiany wrzodziejące w obrębie skóry	Potassium iodide and nystatin/ Jodek potasu i nystatyna	Cured/ Wyleczono
Khan <i>et al.</i> ., 2004	M/64/ M/64	None, immunocompetent/ Brak, immunokompetentny	None/Brak	Ulceration of the left lower leg/ Owrzodzenie dolnej części lewej nogi	Cutaneous hyalohyphomy- cosis/Hialohyfo- mikoza skórna	Itraconazole, 9 weeks/ Itrakonazol, 9 tygodni	Cured/ Wyleczono
This case, 2022	M/83/ M/83	Pulmonary silicosis/ Krzemica płuc	None/Brak	Ulcerative lesion at his left wrist/ Wrzodziejąca zmiana na lewym nadgarstku	Ulcerative lesion of the skin/ Wrzodziejąca zmiana skóry	Voriconazole, 2 months Worykonazol, 2 miesiące	Cured/ Wyleczono

typically develop following traumatic inoculation of the fungus, with keratitis, mycetoma and onychomycosis being the most common infections. In recent years, the number of locally invasive infections such as osteomyelitis, sinusitis, arthritis, peritonitis, and less frequently central nervous system infections caused by *Acremonium* spp. have increased. The fungus can also cause cutaneous infections and mycetoma in the immunocompetent patients. Management of *Acremonium* spp. infections is not well defined and conflicting, due to the paucity of reported cases, because antifungal susceptibility testing demonstrates high minimum inhibitory concentrations for most agents tested, or shows no *in vitro* inhibitory activity, and because data regarding therapy are sparse. Amphotericin B (AmB), ketoconazole, itraconazole, fluconazole, 5-fluorocytosine, VCR and combinations of these antifungal drugs have been tried

nak w kilku doniesieniach pacjenci z niepowodzeniami podczas leczenia AmB byli skutecznie leczeni terapią VRC [5–7]. Długotrwałe stosowanie VRC lub posakonazolu wraz z AmB w przypadkach inwazyjnych zakażeń grzybiczych może skutkować zmniejszona zachorowalnością [8].

Doświadczenie kliniczne z VRC jest ograniczone, jednak odnotowano kilka przypadków skutecznego leczenia tym lekiem. Autorzy przeszukali Medline w celu zbadania wszystkich dostępnych danych, w tym wyników klinicznych pacjentów, warunków predysponujących, gatunków patogenów, schematów leczenia chirurgicznego i przeciwgrzybiczego, a także wyników w celu zidentyfikowania odpowiednich przypadków (tab. 3).

Zgodnie z większością przypadków podsumowanych w przeglądzie (tab. 2) terapia oparta na VRC

**Table 3.** *Acremonium* infections successfully treated with VRC as antifungal monotherapy reported in the English language literature of 1968–2022  
**Tabela 3.** Zakażenia *Acremonium* skutecznie leczone VRC jako monoterapią przeciwgrzybiczą opisane w literaturze anglojęzycznej w latach 1968–2022

Reference, country/ Piśmiennictwo, kraj	Species/ Gatunek	<i>Acremonium</i> susceptibilities from culture/ Wrażliwość <i>Acremonium</i> z hodowli (MIC, µg/ml)	Age/ sex/ Wiek/ płeć	Underlying conditions/ Choroba istniejąca	Sites, infection type/ Miejsca, typ infekcji	Treatment/ Leczenie	Outcome/ Wynik
Mattei et al., 2003, Italy/Włochy	<i>Acremonium</i> spp.	NR	5/F/ 5/K	Mantle cell lymphoma, high-dose chemotherapy/ Chłoniak z komórek płaszczka, chemioterapia wysokodawkowana	Fungemia/Fungemia	VOR was administered for 9 days until death/ VOR podawano przez 9 dni aż do śmierci	Dead because of an <i>Enterococcus faecalis</i> septic shock. Cure/Śmierć z powodu wstrząsu septycznego <i>Enterococcus faecalis</i> . Leczenie
Mattei et al., 2003, Italy/Włochy	<i>Acremonium</i> spp.	NR	48/F/ 48/K	Acute lymphoblastic leukemia/ Ostra białaczka limfoblastyczna	Fungemia, multiple skin and pulmonary lesions/Fungemia, liczne zmiany skóry i zmiany płucne	VOR; lasted 36 days with only a mild liver toxicity/VOR; trwało 36 dni z jedynie łagodną toksycznością dla wątroby	Cured/ Wyleczono
Miyakis et al., 2006, Greece/Grecja	<i>A. strictum</i>	NR	9/M/ 9/M	Allogeneic bone marrow transplantation/ Allogeniczny przeszczep szpiku kostnego	Left tibia osteomyelitis, along with extensive soft tissue inflammation/ Zapalenie lewej kości piszczelowej i szpiku wraz z rozległym zapaleniem tkanek miękkich	12 weeks (discontinued because of elevated hepatic enzymes)/ 12 tygodni (przerwane z powodu podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych)	Cured/ Wyleczono
Cretì et al., 2006, Italy/Włochy	<i>Acremonium</i> spp.	NR	49/M/ 49/M	Uncomplicated psoriasis/ Niepowikłana łuszczyca	Recurrent keratitis/ Nawracające zapalenie rogówki	2 months/2 miesiące	Cured/ Wyleczono
Keynan et al., 2007, Israel/Izrael	<i>A. strictum</i>	NR	79/M/ 79/M	Diabetes mellitus/ Cukrzyca	Vertebral osteomyelitis/ Zapalenie szpiku kręgow	Continued for a total of 6 months/ Kontynuowane przez łącznie 6 miesięcy	Cured/ Wyleczono
Hitoto et al., 2010, France/Francja	<i>A. strictum</i>	VRC 2, POS 1, AMB 8, ITA 8, CAS 8	10/M/ 10/M	Acute myeloblastic leukaemia/ Ostra białaczka szpikowa	Fungemia/ Fungemia	Liposomal AmB + VRC for 21 days → VRC maintained alone all along the time the patient was immunocompromised/ Liposomalne AmB + VRC przez 21 dni → VRC utrzymywany jako jedyny przez cały czas, gdy pacjent miał obniżoną odporność	Cured/ Wyleczono
Tuon et al., 2010, Brazil/Brazylia	<i>Acremonium</i> spp.	NR	47/M/ 47/M	Kidney transplantation/ Przeszczep nerki	Recurrent cutaneous disease/ Nawracająca choroba skóry	14 days + surgical resection of the lesion/14 dni + chirurgiczna resekcja zmiany	Cured/ Wyleczono

Table 3. Cont.

Tabela 3. cd.

Reference, country/ Piśmiennictwo, kraj	Species/ Gatunek	Acremonium susceptibilities from culture/ Wrażliwość Acremonium z hodowli (MIC, µg/ml)	Age/ sex/ Wiek/ płeć	Underlying conditions/ Choroba istniejąca	Sites, infection type/ Miejsca, typ infekcji	Treatment/ Leczenie	Outcome/ Wynik
Joe et al., 2010, Korea/ Korea	<i>Acremonium</i> spp.	NR	64/F/ 64/K	None/Brak	Intraocular infection after cataract extraction/ Zakażenie wewnątrzgałkowe po usunięciu zaćmy	AmB was given for 5 days. The patient was discharged with directions to take VRC for 4 weeks/ AmB podawano przez 5 dni. Pacjent wypisany z zaleceniem przyjmowania VRC przez 4 tygodnie	Cured/ Wyleczono
Shen et al., 2010, Taiwan/ Tajwan	<i>Acremonium</i> spp.	NR	68/M/ 68/M	Facial palsy/Porażenie nerwu twarzowego	Endophthalmitis resulting from keratitis/Zapalenie wnętrza gałki ocznej wynikające z zapalenia rogówki	5 injections of intracameral injection of 100 µg/ 0.1 ml. VRC into the anterior chamber once daily of VOR/5 wstrzyknięć dokomorowych 100 µg/ 0,1 ml. VRC do komory przedniej raz na dobę VOR	Cured/ Wyleczono
Díaz- Couselo, 2011, Argentina/ Argentyna	<i>A. kiliense</i>	NR	30/M/ 30/M	Ulcerative colitis, treatment with infliximab/ Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, leczenie infliksymabem	Catheter-related fungemia/ Fungemia związana z cewnikiem	Not reported/ Nie zgłoszono	Cured/ Wyleczono
Purnak et al., 2011, Turkey/ Turcja	<i>Acremonium</i> spp.	NR	62/F/ 62/K	Hypertension, chronic renal failure/Nadciśnienie tętnicze, przewlekła niewydolność nerek	Fungemia/Fungemia	14 days + removal of the subclavian catheter/14 dni + usunięcie cewnika podobojczykowego	Cured/ Wyleczono
Júnior et al., 2013, Brazil/ Brazylia	<i>A. kiliense</i>	AMB 16; ITA 16; FCL 64; VRC 0.125	28/F/ 28/K	Allogenic hematopoietic stem cell transplantation/ Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych	Fungemia with proven involvement of the lungs/Fungemia z udowodnionym zajęciem płuc	4 weeks/4 tygodnie	Cured/ Wyleczono
Guitard et al., 2014, France/ Francja	<i>Acremonium</i> spp.	AMB 12; FLC > 256; ITC 1.5; VCR 0.125, CAS > 32, 5-FLU > 32	25/M/ 25/M	Bone marrow aplasia/Aplazja szpiku kostnego	Fungemia and disseminated infection/Fungemia i zakażenie rozsiane	6 months/6 miesięcy	Cured/ Wyleczono
Antrobus et al., 2016, United Kingdom/ Wielka Brytania	<i>Acremonium</i> spp.	NR	20/M/ 20/M	Chronic granulomatous disease/Przewlekła choroba ziarniniakowa	Mycetoma of the medial aspect of his left scapular/ <i>Mycetoma</i> przyśrodkowego brzegu lewej łopatki	8 weeks/8 tygodni	Cured/ Wyleczono

Table 3. Cont.

Tabela 3. cd.

Reference, country/ Piśmiennictwo, kraj	Species/ Gatunek	<i>Acremonium</i> susceptibilities from culture/ Wrażliwość <i>Acremonium</i> z hodowli (MIC, µg/ml)	Age/ sex/ Wiek/ płeć	Underlying conditions/ Choroba istniejąca	Sites, infection type/ Miejsca, typ infekcji	Treatment/ Leczenie	Outcome/ Wynik
Nasir <i>et al.</i> , 2018, Pakistan/ Pakistan	<i>Acremonium</i> spp.	AMB, > 32 µg/ml; VRC 2 µg/ml	21/M/ 21/M	TOF repaired with dacron patch over a large VSD/ TOF naprawione łata dakronową na dużym VSD	Infection of a VSD/ Zakażenie VSD	Surgery with prolonged oral voriconazole continued for a period of 1 year/Chirurgia z długotrwałym doustnym podawaniem worykonazolu kontynuowanym przez 1 rok	Cured/ Wyleczono
Khan <i>et al.</i> , 2019, India/India	<i>A. curvulum</i>	NR	59/M/ 59/M	Multiple draining sinuses in the right calf for 3 weeks. He gave a history of 2 episodes of similar draining sinuses which occurred 15 years back/ Liczne drenujące zatoki w prawej tydce od 3 tygodni. W wywiadzie 2 epizody podobnego drenażu zatok 15 lat temu	Chronic osteomyelitis of the right tibia/ Przewlekłe zapalenie kości i szpiku prawej kości piszczelowej	6 months of oral VRC/6 miesięcy doustnego VRC	Cured/ Wyleczono
Tabliago <i>et al.</i> , 2022, USA	<i>Acremonium</i> spp.	AMB 1.0, FLC 32.0, ITA 1.0, VRC 1.0, ISA 8.0	60/F/ 60/K	Pain, rated 7 out of 10 on pain scale, redness, and swelling in the left leg and knee concerning for periprosthetic joint infection/Ból oceniony na 7 z 10 w skali bólu, zaczerwienienie i obrzęk lewej nogi oraz kolana, wskazujące na zakażenie okoloprotezowe stawu	Left knee prosthetic joint infection/ Zakażenie protezy stawu kolanowego lewego	The patient completed one year in total of antifungal therapy. The left knee hardware was removed with placement of the static antibiotic spacer containing vancomycin and tobramycin/ Pacjent ukończył roczną terapię przeciwgrzybiczą. Usunięto protezę lewego kolana i umieszczono statyczną przekładkę antybiotykową zawierającą wankomycynę i tobramycynę	Cured/ Wyleczono

AMB – amphotericin B, FLC – fluconazole, ITA – itraconazole, VRC – voriconazole, ISA – isavuconazole, CAS – caspofungin, TOF – tetralogy of Fallot, VSD – ventricular septal defect, 5-FLU – 5-fluouracyle, Mic – minimum inhibitory concentration.

AMB – amfoterycyna B, FLC – flukonazol, ITA – itrakonazol, VRC – worykonazol, ISA – izawukonazol, CAS – kaspofungina, TOF – tetralogia Fallota, VSD – ubytek przegrody międzykomorowej, 5-FLU – 5-fluorouracyl, Mic – minimalne stężenie hamujące.



with variable success. AmB has been most commonly used in patients with serious infections, and it has been recommended in high doses as initial therapy. However in a few reports, patients who experienced failure of AmB treatment were successfully treated with VCR therapy [5–7]. Long-term use of VCR or posaconazole along with AmB in cases of invasive fungal infections may result in reduced morbidity [8].

Clinical experience with VCR is limited; however, some cases of successful treatment with that drug have been reported. We conducted a Medline search in order to examine all available data, including patients' clinical findings, predisposing conditions, pathogen species, surgical and antifungal treatment regimens as well as outcome to identify valid cases (table 3).

According to most of the cases summarized in this review (table 2), VCR-based therapy together with surgical debridement, if necessary, seems to be the most likely successful treatment when initiated early.

It has been suggested that prolonged antifungal therapy and surgical resection should be used for the treatment of localized cutaneous lesions caused by *Acremonium* spp. in immunocompromised patients [5].

Khan *et al.* reported a case of osteomyelitis due to *Acremonium* spp. in an immunocompetent adult who responded well to treatment with VCR continued for a total of 6 months [4]. Keynan *et al.* presented a case of *Acremonium* vertebral osteomyelitis successfully treated with VCR, afterwards relapsed despite surgical debridement and prolonged treatment with liposomal AmB [9]. Miyakis *et al.* documented an invasive *Acremonium strictum* infection in a 9-year-old bone marrow transplant recipient, resistant to AmB that was initially administered and that was replaced successfully with VCR [10]. A brain abscess in an 18-year-old male caused by *Acremonium* species in Pakistan resulted in clinical improvement with a combination of AmB and oral VCR [8]. A pediatric immunocompromised patient with *Acremonium strictum* fungemia received a combination antifungal treatment that included liposomal AmB (3 mg/kg) associated with VCR (10 mg/kg), started after the detection of septate hyphae from blood culture, and maintained for 21 days [7]. However, after identification of the fungus and *in vitro* antifungal susceptibility testing reporting a susceptibility to VCR (MIC = 2 µg/ml) and posaconazole (MIC = 1 µg/ml), and a resistance to AMB (MIC ≥ 8 µg/l), AMB was stopped, and VCR (5 mg/kg) was maintained alone all along the time the patient was immunocompromised [7].

A case of catheter-related fungemia associated with *Acremonium* spp. in a patient with chronic renal failure was treated successfully with VCR and removal of the subclavian catheter [12]. VCR was also effective in treatment for life-threatening *Acremonium kiliense* fungemia with proven involvement of the lungs in an allogeneic hematopoietic stem cell patient [13]. AmB, fluconazole and itraconazole were found to be inac-

wraz z oczyszczaniem chirurgicznym, jeśli jest to konieczne, wydaje się najbardziej prawdopodobnym skutecznym leczeniem, jeżeli zostanie rozpoczęta wcześniej.

Sugeruje się, że przedłużona terapia przeciwgrzybicza i resekcja chirurgiczna powinny być stosowane w leczeniu zlokalizowanych zmian skórnych wywołanych przez *Acremonium* spp. u pacjentów z obniżoną odpornością [5].

Khan i wsp. opisali przypadek zapalenia kości i szpiku wywołanego przez *Acremonium* spp. u immunokompetentnej osoby dorosłej, która dobrze zareagowała na leczenie VCR kontynuowane przez 6 miesięcy [4]. Keynan i wsp. przedstawili przypadek osteomyelitis wywołany przez *Acremonium* z powrotem leczony VCR, który następnie nawrócił pomimo chirurgicznego usunięcia tkanki i długotrwałego leczenia liposomalną AmB [9]. Miyakis i wsp. potwierdzili inwazyjną infekcję *Acremonium strictum* u 9-letniego biorcy przeszczepu szpiku kostnego, oporną na początkowo podawaną AmB, którą z powodzeniem zastąpiono VCR [10]. Poprawę kliniczną uzyskano u 18-letniego mężczyzny z ropniem mózgu w Pakistanie wywołanym przez gatunek *Acremonium* dzięki połączeniu AmB i VCR stosowanego doustnie [8]. Pediatriczny pacjent z obniżoną odpornością z fungemią wywołaną przez *Acremonium strictum* otrzymał przez 21 dni skojarzone leczenie przeciwgrzybicze, które obejmowało liposomalną AmB (3 mg/kg m.c.) w połączeniu z VCR (10 mg/kg m.c.), rozpoczęte po wykryciu strzępków przegrodowych z posiewu krwi [7]. Jednak po zidentyfikowaniu grzyba i przeprowadzeniu testów wrażliwości na środki przeciwgrzybicze *in vitro* wykazano wrażliwość na VCR (MIC = 2 µg/ml) i posakonazol (MIC = 1 µg/ml) oraz oporność na AMB (MIC ≥ 8 µg/l), wówczas AMB odstawiono, a VCR (5 mg/kg m.c.) utrzymywano jako jedyny lek [7].

W przypadku fungemii odcewnikowej związanej z *Acremonium* spp. u pacjenta z przewlekłą niewydolnością nerek skutecznie zastosowano VCR i usunięcie cewnika podobojczykowego [12]. VCR był również skuteczny w terapii zagrażającej życiu fungemii *Acremonium kiliense* z potwierdzonym zajęciem płuc u pacjenta z allogenicznymi hematopoetycznymi komórkami macierzystymi [13]. AmB, flukonazol i itraconazol okazały się nieaktywne *in vitro* w stosunku do tego izolatu [13]. U pacjenta z niedokrwistością aplastyczną, u którego rozwinęło się rozsiane zakażenie wywołane przez *Acremonium* spp. oporne *in vitro* na kaspofunginę i AmB, uzyskano skuteczne leczenie za pomocą VCR [14]. Pacjent z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego, u którego pojawiła się fungemia odcewnikowa wywołana przez *Acremonium kiliense*, leczony infliksymabem i otrzymujący żywienie pozajelitowe był skutecznie leczony VCR [15].

Zapalenie rogówki wywołane przez *Acremonium* spp. zwykle dobrze reaguje na leczenie przy uży-

tive *in vitro* against the isolate [13]. In a patient with aplastic anemia who developed a disseminated infection due to *Acremonium* spp., resistant *in vitro* to caspofungin and AmB, successful treatment was achieved with VCR [14]. A patient with ulcerative colitis who developed *Acremonium kiliense* catheter-related fungemia associated with infliximab therapy while receiving total parenteral nutrition, was successfully treated with VCR [15].

*Acremonium* spp. keratitis responds usually well to medical therapy with currently available topical antifungals, however, advanced cases may require keratoplasty. A prolonged combination therapy of natamycin and VCR seems to be effective in the management of *Acremonium* keratitis, frequently characterized by a long and indolent course [16]. An *Acremonium* spp. recurrent keratoconjunctivitis unsuccessfully treated with fluconazole, was eradicated by VCR treatment [17]. Combined therapy with vitrectomy and long-term antifungal medication produced a good visual outcome in a patient with an uncommon *Acremonium* endophthalmitis. AmB was given daily for post-operative 5 days and then the patient was discharged with directions to take oral VCR medication for 4 weeks [18]. The therapeutic efficacy of intracameral VCR injection in the treatment of fungal endophthalmitis [19].

## CONCLUSIONS

Clinical management of opportunistic infections caused by *Acremonium* spp. fungi may be very complex, because of the intrinsic resistance to the current antifungal agents [20]. Antifungal therapy with different antimicrobial agents in various clinical situations has been very conflicting and optimal treatment of *Acremonium* infections is not well defined. AmB still remains the first therapeutic choice [20]; however considering its poor *in vitro* activity and variable clinical results recently reported [6], according to our review of the literature, VRC may provide an alternative treatment option. We also suggest that early initiation of treatment, and removal of the source of infection are the important steps in achieving a good clinical response in treatment of infections by *Acremonium* spp. [21, 22].

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ciu obecnie dostępnych miejscowych leków przeciwgrzybiczych, jednak zaawansowane przypadki mogą wymagać keratoplastyki. Długotrwała terapia skojarzona natamycyną i VRC wydaje się skuteczna w leczeniu zapalenia rogówki wywołanego przez *Acremonium*, często charakteryzującego się długim i łagodnym przebiegiem [16]. Nawracające zapalenie rogówki i spojówki wywołane przez *Acremonium* spp., nieskutecznie leczone flukonazolem, zostało skutecznie wyleczone VRC [17]. Leczenie skojarzone witrektomią i długotrwałym podawaniem leków przeciwgrzybiczych przyniosło dobre wyniki u pacjenta z rzadkim *endophthalmitis* wywołanym przez *Acremonium*. AmB podawano codziennie przez 5 dni po operacji, a następnie pacjenta wypisano z zaleceniem przyjmowania doustnie VRC przez 4 tygodnie [18]. Opisano również skuteczność terapeutyczną wewnątrzgałkowego wstrzyknięcia VRC w leczeniu grzybiczego *endophthalmitis* [19].

## WNIOSKI

Postępowanie kliniczne w przypadku zakażeń oportunistycznych wywołanych przez grzyby *Acremonium* spp. może być bardzo złożone ze względu na oporność na obecnie stosowane leki przeciwgrzybicze [20]. *Acremonium* nie zostało dobrze zdefiniowane. AmB nadal jest lekiem pierwszego wyboru [20]. Nie ustalono zasad postępowania w przypadku infekcji *Acremonium*. AmB nadal jest lekiem pierwszego wyboru [20], jednak ze względu na słabą aktywność *in vitro* i zmienne wyniki [6], VRC zgodnie z naszym przeglądem piśmiennictwa, może stanowić alternatywną opcję leczenia. Sugerujemy również, że wczesne rozpoczęcie terapii i usunięcie źródła zakażenia są ważnymi czynnikami w osiągnięciu dobrej odpowiedzi klinicznej w leczeniu zakażeń *Acremonium* spp. [20, 21].

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## References

### Piśmiennictwo

1. Das S., Saha R., Dar S.A., Ramachandran V.G.: Acremonium species: a review of the etiological agents of emerging hyalohyphomycosis. *Mycopathologia* 2010, 170, 361-375.
2. Israel E., Hirschwerk D., Jhaveri K.D.: Acremonium skin and soft tissue infection in a kidney transplant recipient. *Transplantation* 2013, 95, e20.
3. Arievidh A.M., Minsker O.B., Pinzur G.S., Fedorchenko T.S.: Our experience in the treatment of a female patient with generalized ulcerative cephalosporosis of the skin. *Vestn Dermatol Venerol* 1968, 42, 63-65.
4. Khan S.F., Tsai T.H., Hu C.H., Lee W.R.: Cutaneous hyalohyphomycosis caused by Acremonium in an immunocompetent patient. *Br J Dermatol* 2004, 150, 789-790.
5. Tuon F.F., Pozzi C., Penteado-Filho S.R., Benvenuto R., de Carvalho Contieri F.L.: Recurrent Acremonium infection in a kidney transplant patient treated with voriconazole: a case report. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010, 43, 467-468.
6. Mattei D., Mordini N., Lo Nigro C., Gallamini A., Osenda M., Pugno F., et al.: Successful treatment of Acremonium fungemia with voriconazole. *Mycoses* 2003, 46, 511-514.
7. Hitoto H., Pihet M., Weil B., Chabasse D., Bouchara J.P., Rachieru-Sourisseau P.: Acremonium strictum fungaemia in a paediatric immunocompromised patient: diagnosis and treatment difficulties. *Mycopathologia* 210, 170, 161-164.
8. Anis A., Sameeullah F., Bhatti J.M.: A rare case of brain abscesses caused by Acremonium species. *Cureus* 2021, 13, e14396.
9. Keynan Y., Sprecher H., Weber G.: Acremonium vertebral osteomyelitis: molecular diagnosis and response to voriconazole. *Clin Infect Dis* 2007, 45, e5-e6.
10. Miyakis S., Velegraki A., Delikou S., Parcharidou A., Papadakis V., Kitra V., et al.: Acremonium strictum infection in a bone marrow transplant recipient. *Pediatr Infect Dis J* 2006, 25, 273-275.
11. Nasir N., Jabeen K., Farooqi J., Sultan B.A., Zafar A., Khan A.H., et al.: Infection of a ventricular septal defect patch with Acremonium species. *Case Rep Infect Dis* 2018, 25, 3057463.
12. Purnak T., Beyazit Y., Sahin G.O., Shorbagi A., Akova M.: A novel fungal pathogen under the spotlight-Acremonium spp. associated fungaemia in an immunocompetent host. *Mycoses* 2011, 54, 78-80.
13. Júnior M.C., de Moraes Arantes A., Silva H.M., Costa C.R., Silva Mdo R.: Acremonium kiliense: case report and review of published studies. *Mycopathologia* 2013, 176, 417-421.
14. Guitard J., Degulys A., Buot G., Aline-Fardin A., Dannaoui E., Rio B., et al.: Acremonium sclerotigenum-Acremonium egyptiacum: a multi-resistant fungal pathogen complicating the course of aplastic anaemia. *Clin Microbiol Infect* 2014, 20, 30-32.
15. Díaz-Couselo F.A., Zylberman M.: Catheter-related Acremonium kiliense fungemia in a patient with ulcerative colitis under treatment with infliximab. *Case Rep Infect Dis* 2011, 2011, 710740.
16. Maharana P.K., Saluja G., Nair S., Vijay R.P., Nagpal R., Hussain N., et al.: Clinical profile and treatment outcomes of patients with Acremonium species positive keratitis managed in a tertiary eye care center. *Eye Contact Lens* 2022, 48, 272-275.
17. Creti A., Esposito V., Bocchetti M., Baldi G., De Rosa P., Parrella R., et al.: Voriconazole curative treatment for Acremonium species keratitis developed in a patient with concomitant Staphylococcus aureus corneal infection: a case report. *In Vivo* 2006, 20, 169-171.
18. Joe S.G., Lim J., Lee J.Y., Yoon Y.H.: Case report of Acremonium intraocular infection after cataract extraction. *Korean J Ophthalmol* 2010, 24, 119-122.
19. Shen Y.C., Wang C.Y., Tsai H.Y., Lee H.N.: Intracameral voriconazole injection in the treatment of fungal endophthalmitis resulting from keratitis. *Am J Ophthalmol* 2010, 149, 916-921.
20. Pérez-Cantero A., Guarro J.: Sarcocladium and Acremonium infections: new faces of an old opportunistic fungus. *Mycoses* 2020, 63, 1203-1214.
21. Antrobus R., Wong G., Jones J., Huissoon A.: Mycetoma caused by Acremonium species in a patient with chronic granulomatous disease. *Case Rep Immunol* 2016, 2016, 3209493.
22. Khan S., Kumar A., Bhaskaran V., Chandran S., Dinesh K.: Chronic fungal osteomyelitis of the tibia due to Acremonium curvulum: a rare case. *Pan Afr Med J* 2019, 34, 173.

Received: 28.04.2023

Accepted: 8.08.2023

Otrzymano: 28.04.2023 r.

Zaakceptowano: 8.08.2023 r.

---

### How to cite this article

Mastroianni A., Vangeli V., Mauro M.V., Greco F., Manfredi R., Greco S.: Skin ulcerative lesion induced by *Acremonium* species. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2023, 110, 574-584. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2023.131390>.