

Μουκορμύκωση ρινός-παραρρινίων κόλπων

Παρουσίαση περιστατικού και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

**Δ. ΜΟΥΡΚΑΣ, Ε. ΖΑΧΑΡΙΟΥΔΑΚΗ, Δ. ΑΓΓΕΛΕΤΟΣ, Π. ΚΟΛΤΣΙΔΟΠΟΥΛΟΣ,
Χ. ΚΑΪΣΑΣ, Ν. ΠΑΠΑΠΕΤΡΟΠΟΥΛΟΣ, Ζ. ΠΑΠΠΑΣ**
ΩΡΛ Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»

Εισαγωγή: Η μουκορμύκωση είναι μία επιθετική, απειλητική για τη ζωή, αυξανόμενης συχνότητας μυκητιασική λοίμωξη. Προκαλείται από ευκαιριακούς μικροοργανισμούς που ανήκουν στην ομοταξία *Zygomycetes*, τάξη *Mucorales*, οικογένεια *Mucoraceae*. Αφορά άτομα με μειωμένο αμυντικό μηχανισμό και έχει κακή πρόγνωση.

Παρουσίαση περιστατικού: Παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός ασθενούς 36 ετών με μουκορμύκωση ρινός-παραρρινίων κόλπων και προσβολή της άνω γνάθου που αντιμετωπίστηκε στην κλινική μας. Ο ασθενής είχε προ 10 μηνών υποβληθεί σε χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία για την αντιμετώπιση λεμφώματος Hodgkin και, μέχρι την εκδήλωση της μουκορμύκωσης, βρισκόταν υπό αγωγή με κορτικοστεροειδή και μεθοτρεξάτη. Αντιμετωπίστηκε με ενδοφλέβια χορήγηση λιποσωμιακής αμφοτερικίνης-Β, της οποίας η δοσολογία μειώθηκε μετά από δύο μήνες λόγω νεφροτοξικότητας και προστέθηκε και ποσακοναζόλη. Υποβλήθηκε σε επανειλημμένους χειρουργικούς καθαρισμούς επί μακροσκοπικώς υγιών ορίων και σε 30 συνεδρίες με υπερβαρικό οξυγόνο σε κλειστό θάλαμο. Η νοσηλεία του είχε διάρκεια 4 μήνες και η παρακολούθησή του συνεχίζεται πλέον ως εξωτερικού ασθενή.

Συμπέρασμα: Η αύξηση των ανοσοκατεσταλμένων ασθενών τα τελευταία χρόνια έχει επιφέρει αύξηση των περιστατικών μουκορμύκωσης. Γενικά η πρόγνωση της νόσου δεν είναι καλή. Η έγκαιρη διάγνωση και η άμεση έναρξη θεραπείας είναι καθοριστική για την εξέλιξη της νόσου και συνεπώς για τη ζωή του ασθενούς και τον περιορισμό των ακρωτηριαστικών επεμβάσεων.

Λέξεις κλειδιά: μουκορμύκωση, ζυγωμύκωση, αμφοτερικίνη-Β, ανοσοκαταστολή, ρινοεγκεφαλική μουκορμύκωση.

Εισαγωγή

Μουκορμύκωση ή ζυγωμύκωση είναι μία συνεχώς αυξανόμενης συχνότητας, απειλητική για τη ζωή, μυκητιασική λοίμωξη, η οποία προκαλείται από τυπικά ευκαιριακά μικρόβια που ανήκουν στην ομοταξία *Zygomycetes*, τάξη *Mucorales*, οικογένεια *Mucoraceae*. Οι συνθεότεροι μικροοργανισμοί είναι: είδη *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absidia corymbifera*, *Mucor*, *Aporhysomyces elegans*, *Cunninghamella bertholletiae* και *Saksenaea vasiformis*. Αυτοί οι μύκητες είναι ευρέως διαδεδομένοι στο έδαφος, στον αέρα, στα αλλοιωμένα

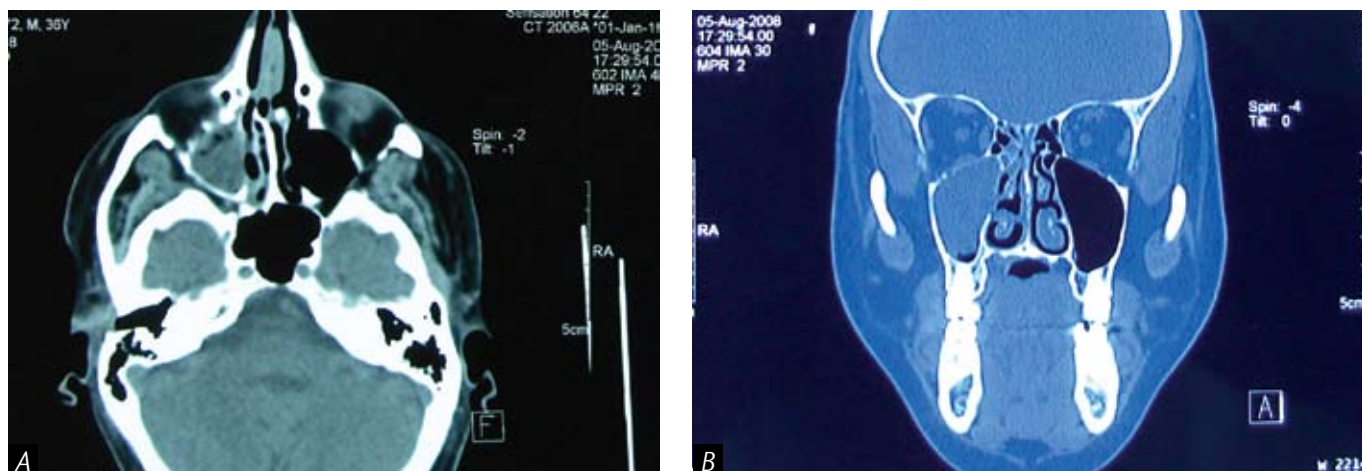
τρόφιμα, καθώς και στη φυσιολογική χλωρίδα των αεροφόρων οδών, ιδιαίτερα της ρινός και των παραρρινίων κόλπων^{1,2}.

Η περιγραφή του πρώτου περιστατικού μουκορμύκωσης του ανώτερου αναπνευστικού έγινε το 1885 από τον Paltanof. Ακολούθησε ο Gregory το 1943 δημοσιεύοντας τρία περιστατικά με διαβητική κετοξέωση, ενώ η πρώτη αναφορά θεραπείας έγινε το 1955 από τον Harris. Το 1958 ο Chick περιέγραψε τα οφέλη από τη χρήση αμφοτερικίνης-Β σε ποντικούς και το 1961 ο Gass την πρώτη επιτυχή εφαρμογή της σε άν-

θρωπο³. Έκτοτε η χρήση της αμφοτερικίνης-Β σε συνδυασμό με το χειρουργικό καθαρισμό αποτελούν τη βασική θεραπεία της μουκορμύκωσης⁴.

Παρουσίαση περιστατικού

Άντρας 36 ετών προσήλθε τον Αύγουστο του 2008 στην ΩΡΛ κλινική του Γ.Ν. Αθηνών «Γ. Γεννηματάς», αναφέροντας δυσχέρεια ρινικής αναπνοής, ωταλγία δεξιά, οίδημα κάτω βλεφάρου και παρειάς δεξιά και εμπύρετο έως 38.5°C από 7ημέρου. Κατά την ΩΡΛ κλινική εξέταση διαπιστώθηκαν, με την πρόσθια ρινοσκόπηση και την ενδοσκό-



Εικόνα 1. CT σπλαχνικού κρανίου. Διακρίνεται η κατάληψη του δεξιού ιγμορείου και των δεξιών ηθμοειδών κυψελών. Εικόνα με την οποία προσήλθε ο ασθενής.

πηση ρινός, νεκρωτικές εσχάρες στο μεγαλύτερο τμήμα της δεξιάς ρινικής θαλάμης (μέση ρινική κόγχη, μέσος ρινικός πόρος, οστέινο και χόνδρινο τμήμα του ρινικού διαφράγματος). Παρατηρήθηκε επίσης εκτεταμένη νεκρωτική βλάβη της σκληράς και μαλθακής υπερώας. Ο ασθενής προσκόμισε CT σπλαχνικού κρανίου που έδειχνε κατάληψη του δεξιού ιγμορείου άντρου και μερική κατάληψη των δεξιών ηθμοειδών κυψελών (εικόνα 1).

Στο ιστορικό του ο ασθενής ανέφερε προσβολή από λέμφωμα Hodgkin, τον Οκτώβριο του 2007, σταδίου ΙΑ με εντόπιση στους λεμφαδένες της σφαγιτιδικής αλύσου αριστερά. Υποβλήθηκε σε χημειοθεραπεία, η οποία ολοκληρώθηκε το Μάρτιο του 2008. Ο έλεγχος που ακολούθησε, συμπεριλαμβανομένου PET SCAN, ήταν αρνητικός. Τον Ιούνιο του 2008 υποβλήθηκε προληπτικά σε συμπληρωματική ακτινοθεραπεία. Μετά την ακτινοθεραπεία και, μέχρι την εκδήλωση της μουκορμύκωσης, ο ασθενής βρισκόταν υπό αγωγή με κορτικοστεροειδή και μεθοτρεξάτη (πιθανώς λόγω μετακτινικού οιδήματος και δυσκαταποσίας). Λόγω αυτού του ιστορικού, τέθηκε η υποψία μυκητιασικής φλεγμονής και εστάλη ιστοτεμάχιο για ιστική καλλιέργεια. Εκ του άμεσου ελέγχου της καλλιέργειας επιβεβαιώθηκε η μυκητιασική αιτιολογία της φλεγμονής.

Ο ασθενής τέθηκε σε αντιμυκητιασι-

κή αγωγή και οδηγήθηκε στο χειρουργείο, όπου υποβλήθηκε σε χειρουργικό καθαρισμό επί μακροσκοπικώς υγιών



Ως σημαντικότερη πύλη εισόδου του μύκητα θεωρείται ο βλεννογόνος της ρινός και των παραρρινίων κόλπων, μετά από εισβολή των σπόρων του. Η επέκταση της φλεγμονής γίνεται κατά συνέχεια ιστών. Οι συγκεκριμένοι μύκητες έχουν μία έντονη τάση να προσβάλλουν τα αιμοφόρα αγγεία (κυρίως αρτηρίες), τα λεμφαγγεία και τα νεύρα. Η είσοδός τους στα αγγεία προκαλεί μία ινώδη αντίδραση και την ανάπτυξη θρόμβου.



ορίων (ανάτρηση δεξιού ιγμορείου κατά Caldwell Luck, αφαίρεση μέσης ρινικής κόγχης, πρόσθια ηθμοειδεκτο-

μή, αφαίρεση του νεκρωμένου τμήματος του ρινικού διαφράγματος και της υπερώας, διάνοιξη του σφηνοειδούς). Τα παρασκευάσματα στάλθηκαν προς ιστολογική εξέταση, η οποία επιβεβαίωσε τη διάγνωση της μουκορμύκωσης. Για τον επόμενο ενάμισι μήνα ακολούθησαν συνεχείς καθαρισμοί της δεξιάς ρινικής κοιλότητας και της υπερώας και επίσης, εφαρμόστηκαν ρινοπλύσεις με διάλυμα λιποσωμιακής αμφοτερικίνης-B. Παρά τη θεραπεία, διαπιστώθηκε επέκταση της νόσου στην άνω γνάθο και στο μετωπιαίο κόλπο και ο ασθενής οδηγήθηκε εκ νέου στο χειρουργείο και υποβλήθηκε σε ανάτρηση του δεξιού μετωπιαίου κόλπου, με αφαίρεση του προσθίου τοιχώματος του κόλπου και του καθέτου πετάλου του ηθμοειδούς, καθώς και σε άνω γναθεκτομή μετά των ιγμορείων άντρων (εικόνα 2). Για τη σίτιση του ασθενούς διενεργήθηκε γαστροστομία λίγες ημέρες μετά την εισαγωγή του.

Αναφορικά με τη φαρμακευτική αγωγή, ο ασθενής τέθηκε από την πρώτη ημέρα σε ενδοφλέβια αγωγή (iv) με λιποσωμιακή αμφοτερικίνη-B σε δόση 7mg/Kg βάρους/d. Η δοσολογία μειώθηκε σε 4-6mg/Kg/d μετά από δύο περίπου μήνες λόγω νεφροτοξικότητας, ενώ παράλληλα προστέθηκε και ποσακοναζόλη 200mg x 2 από του στόματος (per os). Τέλος, ο ασθενής υποβλήθηκε σε 30 συνεδρίες με υπερβαρικό οξυγόνο σε κλειστό θάλαμο. Κατά τη διάρκεια

της νοσηλείας του, παρουσίασε υποκαλιαιμία και αύξηση των τιμών κρεατινίνης, που αποδόθηκαν στην αμφοτερικίνη. Αντιμετωπίστηκαν με χορήγηση καλίου per os και iv, καλιοσυντηρητικών (aldactone) και μείωση της δοσολογίας της αμφοτερικίνης. Στις γενικότερες επιπλοκές που εμφάνισε ο ασθενής πρέπει να αναφερθούν η αναιμία, πιθανώς λόγω της φλεγμονής, για την οποία μεταγίστηκε και τέθηκε σε ερυθροποιητίνη και σίδηρο per os, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση του αριστερού σκέλους που αντιμετωπίζεται με Sintrom, καθώς και η εκκριτική ωτίτιδα αμφοτερόπλευρα. Για να πραγματοποιηθεί η θεραπεία με το υπερβαρικό οξυγόνο ήταν αναγκαία, λόγω της εκκριτικής ωτίτιδας, η διενέργεια μυριγγοτομής και η τοποθέτηση σωληνίσκων αερισμού αμφοτερόπλευρα.

Κατά τον κλινικό έλεγχο, παρατηρήθηκε ομαλή επιθηλιοποίηση της νέας κοιλότητας που προέκυψε μετά τις χειρουργικές επεμβάσεις. Κατά τον τελευταίο απεικονιστικό έλεγχο δεν παρατηρήθηκε επέκταση της νόσου.

Η νοσηλεία διήρκεσε συνολικά τέσσερις μήνες και απαιτούσε την καθημερινή κλινική ενασχόληση με τον ασθενή. Η παρακολούθησή του συνεχίζεται πλέον σε εξωτερική βάση. Ο ασθενής θα συνεχίσει να λαμβάνει ποσακοναζόλη για μακρό χρονικό διάστημα, ενώ έχει ήδη προγραμματιστεί η αποκατάσταση με τοποθέτηση πρόθεσης άνω γνάθου.

Συζήτηση

Η μουκορμύκωση είναι μία ιδιαίτερα επιθετική, ευκαιριακή λοίμωξη. Μπορεί να εκδηλωθεί με έξι διαφορετικές κλινικές μορφές. Η ρινοεγκεφαλική αποτελεί και τη συνηθέστερη αυτών, με ποσοστό περίπου 40% επί του συνόλου και είναι η μορφή που αφορά τον Ωτορινολαρυγγολόγο. Ακολουθούν σε συχνότητα η πνευμονική, η διάχυτη, η γαστρεντερική (λόγω κακής θρέψης), η δερματική (κυρίως σε εγκαυματίες) και τέλος μεμονωμένες προσβολές οργάνων, όπως του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) χωρίς νόσο των παραρρινίων κόλπων, του ενδοκαρδίου, των νεφρών. Οι μεμονωμένες μορφές συναντώνται κυρίως σε χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών³.

Η μουκορμύκωση αφορά άτομα με μειωμένο αμυντικό μηχανισμό, όπως σακχαροδιαβητικούς ασθενείς χωρίς καλή ρύθμιση και ιδιαίτερα στο στάδιο κετοξέωσης, ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες (λεμφώματα, λευχαιμίες), γενικότερα καρκινοπαθείς σε προχωρημένα στάδια, ανοσοκατεσταλμένους λόγω μεταμόσχευσης οργάνων, άτομα μετά από μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών, HIV-οροθετικών, ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, τραυματίες, εγκαυματίες, ασθενείς που λαμβάνουν δεσφεριοξαμίνη⁵, άτομα με κακή θρέψη. Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι, σε ποσοστό 4%, αφορά υγιή άτομα χωρίς υποκείμενη νόσο και με φυσιολογικό πλήρη ανοσολογικό έλεγχο¹.

Σε όλες τις προαναφερθείσες κλινικές καταστάσεις υπάρχει διαταραχή των μηχανισμών άμυνας του οργανισμού, η οποία μπορεί να αφορά είτε τη λειτουργική ανεπάρκεια των φαγοκυττάρων (καταστάσεις υπεργλυκαιμίας, διαβητικής κετοξέωσης, λήψη κορτικοστεροειδών) είτε την ουδετεροπενία, που επιτρέπει την ανάπτυξη των μυκήτων. Σημαντικός παράγοντας στην ανάπτυξη των μυκήτων είναι επίσης η αυξημένη διαθεσιμότητα ελευθέρου σιδήρου στον ορό⁵. Σε φυσιολογικές καταστάσεις, ο σίδηρος είναι δεσμευμένος από την τρανσφερίνη και δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τους μύκητες. Το όξινο περιβάλλον του ορού, όπως συμβαίνει στη διαβητική κετοξέωση, προκαλεί αποδέσμευση του σιδήρου από την τρανσφερίνη με αποτέλεσμα την ανάπτυξη των μυκήτων.

Ως σημαντικότερη πύλη εισόδου του μύκητα θεωρείται ο βλεννογόνος της ρινός και των παραρρινίων κόλπων, μετά από εισβολή των σπόρων του. Η επέκταση της φλεγμονής γίνεται κατά συνέχεια ιστών. Οι συγκεκριμένοι μύκητες έχουν μία έντονη τάση να προσβάλλουν τα αιμοφόρα αγγεία (κυρίως αρτηρίες), τα λεμφαγγεία και τα νεύρα. Η είσοδος τους στα αγγεία προκαλεί μία ινώδη αντίδραση και την ανάπτυξη θρόμβου. Ακολουθεί απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων, που οδηγεί σε ισχαιμία, έμφρακτο και νέκρωση των αρδευόμενων ιστών, με τη δημιουργία μίας χαρακτηριστικής μαύρης νεκρωτικής εσχάρας ή έλκους. Η επέκταση είναι γρήγορη στους ιστούς της ρινικής

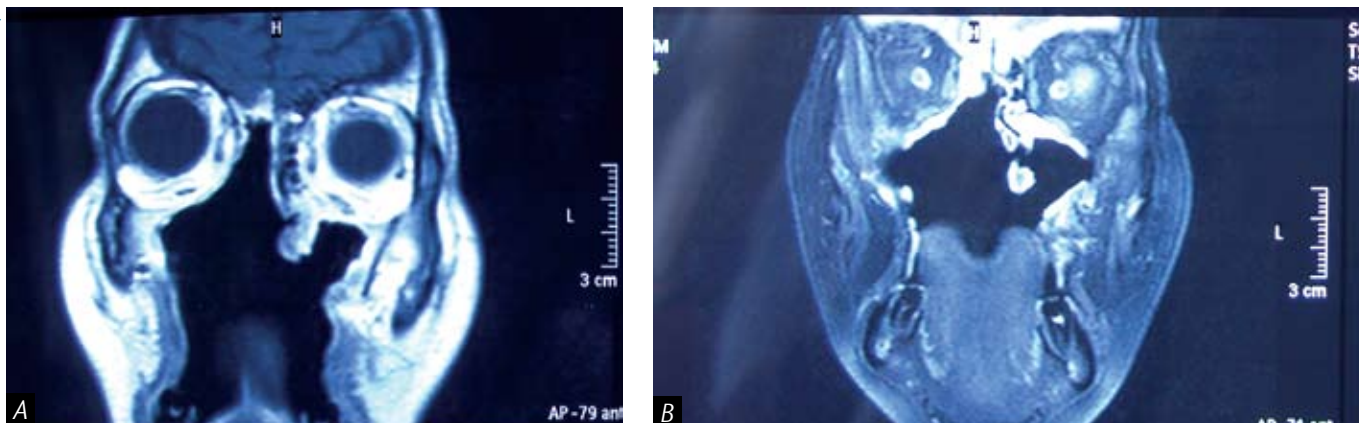
κοιλότητας, των παραρρινίων κόλπων, της υπερώας, του οφθαλμικού κόγχου και ενδοκρανιακά.

Συνήθως η εκδήλωση και η πορεία της νόσου είναι μονόπλευρη. Οι ασθενείς παρουσιάζουν εμπύρετο, κεφαλαλγία, προσωπαλγία, ρινική συμφόρηση, πυώδεις ρινικές εκκρίσεις και επιστάξεις. Η επέκταση της μουκορμύκωσης στον οφθαλμικό κόγχο εκδηλώνεται με οίδημα, κυτταρίτιδα, πρόπτωση του οφθαλμού, πτώση του άνω βλεφάρου και οφθαλμοπληγία. Η συμμετοχή του ΚΝΣ χαρακτηρίζεται από δυσανάλογη αύξηση της κεφαλαλγίας, σε σχέση με τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης, ημιπάρεση, ημιπληγία, κώμα και θάνατο, που μπορεί να οφείλεται είτε σε θρόμβωση του σπραγγώδους κόλπου ή σε θρόμβωση της έσω καρωτίδας ή σε γενικευμένη θρόμβωση των εγκεφαλικών αιμοφόρων αγγείων.

Ο εργαστηριακός έλεγχος της νόσου δεν είναι ειδικός. Παρατηρείται αύξηση των δεικτών φλεγμονής, ενώ οι καλλιέργειες αίματος είναι αρνητικές. Οι απεικονιστικές μέθοδοι (CT, MRI) μπορούν να μας βοηθήσουν στον καθορισμό της επέκτασης της νόσου, αλλά όχι και στη διάγνωση για την οποία πραγματικά απαιτείται αυξημένος βαθμός υποψίας.

Ο εντοπισμός νεκρωτικών εσχάρων στη ρινική κοιλότητα ή στην υπερώα σε άτομα υψηλού κινδύνου είναι ενδεικτικός της νόσου. Η διάγνωση όμως, θα τεθεί με την ιστολογική εξέταση και την ιστική καλλιέργεια. Θα ακολουθήσει η ταυτοποίηση του μύκητα, κάτι που όμως δε θα διαφοροποιήσει καθόλου τη θεραπευτική μέθοδο.

Η θεραπεία της μουκορμύκωσης περιλαμβάνει έλεγχο της υποκείμενης νόσου, φαρμακευτική αγωγή και χειρουργικό καθαρισμό. Το φάρμακο εκλογής είναι η λιποσωματική αμφοτερικίνη-B^{4,6}. Υπερέχει, σε σχέση με την κλασική μορφή της, διότι μπορεί να χορηγηθεί σε μεγαλύτερη δοσολογία και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα με μικρότερες παρενέργειες (κυρίως νεφροτοξικότητα, διαταραχές ηλεκτρολυτών, αναιμία). Η διάρκεια της θεραπείας είναι μεγάλη και η δοσολογία η μεγαλύτερη δυνατή, διότι η δράση της αμφοτερικίνης-B είναι κυρίως μυκητοστατική και λιγότερο μυκητοκτόνος. Συνήθως δο-



Εικόνα 2. MRI σπλαχνικού κρανίου. Μετεχειρτητική εικόνα. Παρατηρείται το μεγάλο έλλειμμα και η νέα ενιαία κοιλότητα που έχει δημιουργηθεί μετά και το δεύτερο χειρουργείο.

σολογία σε ενήλικα είναι 5-10 mg/kg/d iv για διάρκεια εβδομάδων έως και μηνών, ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς και τις παρενέργειες. Παράλληλα, μπορεί να χορηγηθεί ποσακοναζόλη per os 400-800mg/d, η οποία θα συνεχιστεί ως μονοθεραπεία για μακρόχρονο διάστημα μετά την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο. Σε διάφορες μελέτες αναφέρεται ένας βαθμός συνέργειας των δύο αντιμυκητιασικών φαρμάκων.

Ο χειρουργικός καθαρισμός πρέπει να είναι άμεσος, ευρύς και όσο το δυνατόν επί υγιών ορίων. Δυστυχώς, συχνά απαιτούνται ακρωτηριαστικές επεμβάσεις, όπως γναθεκτομή και εξόρυξη οφθαλμού για να απομακρυνθεί ο νεκρωμένος ιστός. Η καλή αιμάτωση και η αιμορραγία του χειρουργικού πεδίου αποτελεί δείκτη των ορίων του χειρουργικού καθαρισμού. Τα τελευταία χρόνια, στο πλαίσιο της θεραπείας, εφαρμόζονται συνεδρίες με υπερβαρικό οξυγόνο είτε σε κλειστό θάλαμο, είτε με μάσκα⁷. Η αντιμυκητιασική δράση του υπερβαρικού οξυγόνου είναι γνωστή, απουσιάζουν όμως μελέτες με σαφή αποτελέσματα ως προς τα οφέλη για τη θεραπεία της μουκορμύκωσης.

Η αύξηση των ανοσοκατεσταλμένων ασθενών τα τελευταία χρόνια έχει επιφέρει αύξηση των περιστατικών μουκορμύκωσης. Γενικά, η πρόγνωση της νόσου δεν είναι καλή. Η θνητότητα αγγίζει το 45% κατά μέσο όρο³. Εξαρτάται, σε μεγάλο βαθμό, από την υποκείμενη νόσο, τη μορφή με την οποία εμφανίζεται, καθώς και το στάδιο κατά τη διάγνωση. Η

έγκαιρη διάγνωση, η άμεση έναρξη θεραπείας και ο έλεγχος της υποκείμενης νόσου, στο βαθμό που είναι δυνατός, αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες για την εξέλιξη της νόσου, αυξάνοντας την πιθανότητα ίασης και περιορίζοντας στο ελάχιστο δυνατόν τις ακρωτηριαστικές επεμβάσεις.

Summary

Mucormycosis of the nose - paranasal sinuses

Case report and literature review.

Mourkas D, Zacharioudaki E, Aggeletos D, Koltsidopoulos P, Kaisas C, Papapetropoulos N, Pappas Z.

Otolaryngology Department, General Hospital "G. Gennimatas", Athens, Greece

Mucormycosis is an aggressive, life-threatening, with increased frequency fungal infection. It is an opportunistic infection that is caused by microorganisms that belong to the class of Zygomycetes, order Mucorales, family Mucoraceae. It is typically described in immunosuppressed patients and it has a poor prognosis.

We present a case of a 36-years old patient with mucormycosis of the nose, paranasal sinuses and maxilla that was treated in our Department. Ten months before his presentation, the patient was diagnosed with Hodgkin lymphoma located in lymph nodes of the neck and at the time when mucormycosis was diagnosed, the patient was still undertreatment

with corticosteroids and methotrexate. He was treated with iv amphotericin-B and underwent two surgical procedures for debridement and also had hyperbaric oxygen therapy. He stayed in hospital for four months and is currently under regular follow up.

Over the last years, the increase in the number of immunosuppressed patients has caused an increase of reported cases of Mucormycosis which is an aggressive, opportunistic fungal infection, linked with poor prognosis. Early diagnosis and immediate initiation of medical treatment are crucial for the course of the disease, the patient's life and the number and extent of the amputative procedures.

Key words: mucormycosis, zygomycosis, amphotericin-B, immunosuppression, rhino-encephalic mucormycosis.

Βιβλιογραφία - References

1. Duplechain JK, White JA. Mucormycosis of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995, 141: 9-13.
2. Spellberg B, Edwards J, Ibrahim A. Novel Perspectives on Mucormycosis: Pathophysiology, Presentation, and Management. *Clinical Microbiology Reviews* 2005, 18: 556-569.
3. Jung SH, Kim SW, Park CS, et al. Rhinocerebral Mucormycosis: Consideration of prognostic factors and treatment modality. *Int J Orl Hns* 2008, 1155: 1-6.
4. Cagatay A, Serkan O, Calangu S, Yildirmak T, Ozsut H, Eraksoy H. Rhinocerebral mucormycosis treated with 32 gram liposomal amphotericin B and incomplete surgery: a case report. *BMC Infectious Diseases* 2001, 1: 22.
5. Abe F, Inaba H, Katoh T, Hotchi M. Effects of iron and desferrioxamine on Rhizopus infection. *Mycopathologia* 1990, 110: 87-91.
6. Chopra R. Ambisome in the treatment of fungal infections: the UK experience. *J Antimicrob Chemother.* 2002, 49: 43-47.
7. Segal E, Mennhusen M, Simmons S. Hyperbaric Oxygen in the Invasive Infections: A Single-Center Experience. *IMAJ* 2007, 9: 355-357.