

11227
20/94



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores
H. E. C. M. R.
I M S S

*HALLAZGOS CLINICO PATOLOGICOS DE
18 CASOS DE MUCORMICOSIS. Y
REVISION DE LA LITERATURA*

T E S I S

Que para obtener el Título en la Especialidad de
M E D I C I N A I N T E R N A

p r e s e n t a

Dra. PATRICIA ARLINE SALOMON MOLINA



I.M.S.S.

MEXICO, D. F.

1988

FALL. 1988



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
HISTORIA	3
PATOGENIA	5
HALLAZGOS ANATOMOPATOLOGICOS	9
MANIFESTACIONES CLINICAS	10
DIAGNOSTICO	16
TRATAMIENTO	17
MATERIALES Y METODOS	21
RESULTADOS	22
COMENTARIO	29
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	32

INTRODUCCION

La mucormicosis es una infección aguda frecuentemente fatal causada por hongos que pertenecen al orden de los mucorales.

Debido a que recientemente la incidencia de mucormicosis en nuestro medio parece haberse incrementado, nació nuestro interés por efectuar esta revisión en un Hospital de tercer nivel de atención (Hospital de Especialidades del Centro Médico la Raza del IMSS).

El término mucormicosis fué propuesto por Baker en 1956- (1) e indica la infección causada por hongos del orden de los mucorales(2) que pertenecen a la clase de Zigomicetos. Hay 14 familias en el orden de los Mucorales, 4 de las cuales son patógenos conocidos; dentro de éstos, la mucoraceas es el más importante. Los 3 géneros de patógenos de la mucoraceas son: Rhizopus, Absidia y Mucor. La distinción entre estas especies está basado en la morfología de su ciclo asexual, características fisiológicas y la producción de cigosporas (3). Ver figura 1.

Los zigomicetos se encuentran distribuidos en la naturaleza: en el suelo, desechos vegetales, en tejidos muertos de los animales, en el estiércol; generalmente se reconocen como contaminantes en los medios de cultivos de rutina de laboratorio (cuando están sin inhibidores)(5); producen grandes colonias café, gris o blancas que rápidamente llenan el medio después de varios días de incubación; son hongos multicelulares en los cuales las células están unidas extremo con extremo para formar filamentos o hifas sin tabiques, por lo que se llaman hifas no tabicadas o coenocíticas. Reciben el nombre de ficomicetos porque son semejantes a las algas en su estructura. La Absidia crece en pocos días, la colonia es rugosa, gris vellosa con micelios grises y numerosos esporangióforos que pueden medir varios milímetros de longitud, ramificados que terminan en esporangios de 10 a 70 micras de diámetro.

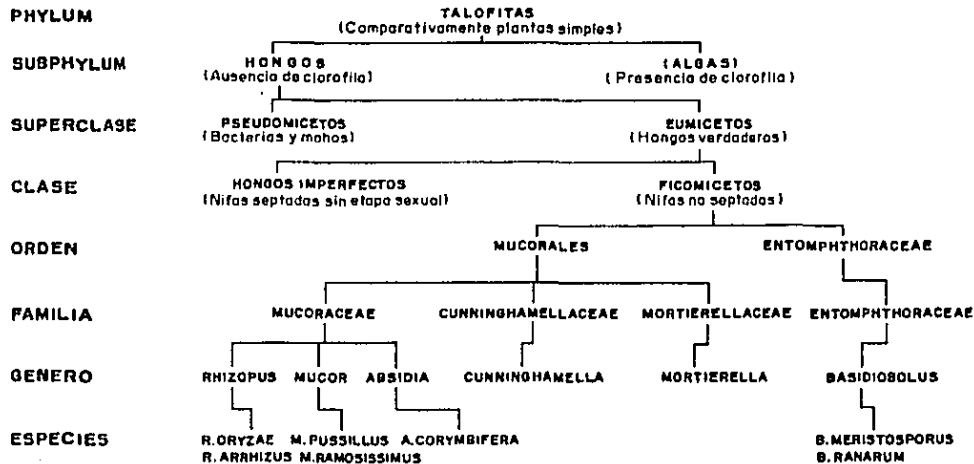


FIG. 1 CLACIFICACION SIMPLIFICADA DE HONGOS AISLADOS DE PACIENTES CON MUCORMICOSIS
SEGUN PROCKOP SILVA-HUNTER

El *Rhizopus* se caracteriza por esporangióforos de color café simples o ramificados, crecen a una temperatura de 26 a 37°C.

El *Mucor* tiene esporangióforos esféricos o elípticos de paredes lisas, simples o ramificados; los micelios son amarillos o gris amarillentos. El esporangio es grande y esférico.

HISTORIA

El conocimiento de la patogenicidad del Mucor se inició en 1815 con la descripción hecha por Meyer de los ficomicetos en el pulmón de un animal. En 1847 Sluyter reportó el caso de una mujer con mucormicosis pulmonar; sin embargo sus hallazgos no fueron generalmente aceptados; y no fué -- hasta que Böke describió un caso de infección por mucor en humano en un paciente con otitis externa. Fürbringer reportó el primer caso de un enfermo con afección por este hongo en 1876. En 1885 Paltauf describió el primer caso de mucormicosis generalizada (6). En 1943 Gregori y colaboradores describen la enfermedad en Estados Unidos de Norteamérica -- con reporte de 3 casos y revisión de la literatura (7), enfatizando la triada de diabetes mellitus, infección orbitaria y meningoencefalitis. Bauer describió la presencia de sinusitis como una afección concomitante de la mucormicosis (8). En 1955 Harris informó el primer caso de sobrevida en un paciente pediátrico aunque con déficit neurológico como secuela. Entre 1940 y 1950 se tuvo conocimiento de que la hiperglucemia y la cetoacidosis del diabético eran factores determinantes en la proliferación del ficomiteto(10,11).

En los informes de 1957 a 1959 se hizo hincapié en el -- tratamiento de sostén y debridación quirúrgica como un esfuerzo para obtener la curación (12,13).

En 1958 Chick (14) demostró la eficacia de la Anfotericina B en el tratamiento de la infección por mucorales en ratas y en conejos. Smith y Kirchner (14) informaron el uso de la Anfotericina B en la mucormicosis rinocerebral en el hombre; en 1960 se efectuó una revisión de las características que presentaron hasta la fecha los 57 casos descritos en la literatura (10) En 1961 Gass (15) describió el primer sobreviviente tratado con esta droga. Y en 1971 Baker logra informar los 255 casos que hasta entonces había informados (16). A partir de la década de los setentas se incrementó la literatura con informes de sobrevidas; llegando a ser hasta de-

un 73%. Esta gran mejoría se atribuye al diagnóstico temprano y a una cirugía oportuna y a la administración de Anfotericina B (17-20).

En México los casos informados de esta infección han sido:

- ..En 1973 Reporte de 4 casos de autopsia (Najera) (21)
- ..En 1977 Informe de 1 caso con sobrevida (Tamayo y Orozco)22
- ..En 1983 Informe de 14 casos (Experiencia del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubiran en 20 años, 3 con sobrevida y 11 defunciones) (23).
- ..En 1982 Reporte de 2 casos en el recién nacido (Rangel) (24)
- ..En 1985 Reporte de 1 caso con sobrevida (Gonzalez) (25)
- ..En 1985 Reporte de 11 casos con 5 sobrevivientes (14 años de seguimiento) (Rangel Guerra) (26).
- ..En 1988 El presente estudio.

PATOGENIA

Los cigomicetos estan ampliamente diseminados en el ambiente del hombre y pueden vivir como saprófitos hasta en el 3% de las personas normales (27). Cuando actúan como patógenos se consideran gérmenes oportunistas y el paciente tiene severas alteraciones metabólicas y/o inmunológicas, aunque se han reportado en pacientes sin enfermedad subyacente (28,29).

La diabetes mellitus es con mucho el factor predisponente más importante que se describe en la mayoría de los casos (28,30) (Tabla I y II).

Otros factores además de los referidos han sido: contaminación de vendajes elásticos (elastoplast) (31-33); periodo postoperatorio prolongado (34); falla orgánica múltiple (35) mieloma múltiple, desnutrición; anemias; hepatitis y en cardiopatías congénitas.

En varios estudios experimentales, principalmente en diabetes mellitus han demostrado que el huésped tiene mecanismos de resistencia al hongo (36,37) y que la naturaleza fulminante de la infección en los pacientes con cetoacidosis sugieren alteraciones de mecanismos como son:

- 1.- La disminución de la quimiotaxis de los neutrófilos en pacientes diabéticos (38) ocasiona proliferación mayor de las hifas del *Rhizopus* (39).
- 2.- En el suero de los pacientes con cetoacidosis tienen -- disminución en los factores que protegen de las infecciones por hongos, lo que ocasiona crecimiento del hongo -- por estimulación en la germinación de esporas y crecimiento de las hifas; además de disminuir la actividad de las células cebadas (40-43)
- 3.- Un mecanismo sensible al pH del suero previene el crecimiento del hongo y podría ser el mediador principal de defensa contra la infección (37,44), por lo que las alteraciones del pH en la diabetes mellitus descontrolada facilitan la infección.

- 4.- La acidosis metabólica altera la capacidad de transferrina para unirse al hierro (la transferrina unida con el hierro inhibe el crecimiento del hongo) (45) y ésta alteración suprime éste mecanismo de defensa (44).
- 5.- Existen otros mecanismo poco estudiados a nivel de inmunidad celular que probablemente intervengan en la patogenia de la mucormicosis (46).

La invasión del hongo se inicia con la inhalación de esporas del aire que se depositan en la nariz, senos paranasales, pulmón o aparato gastrointestinal. Una vez que el hongo entra al tejido invade las arterias causando trombosis (47) (por infiltración de la lámina elástica de los vasos sanguíneos disecando la capa media y el daño endotelial que resulta es una arteritis trombótica con necrosis y supuración); la insuficiencia vascular que resulta de esto lleva a una gangrena seca. La afección de las venas y linfáticos ocurre trdiamente y posteriormente el músculo, hueso y la piel.

T A B L A I
FACTORES PREDISPONENTE DE MUCORMICOSIS

Revisión de 179 casos

	No. casos	%
1.- Diabetes mellitus	126	75
2.- Diarrea	4	2.2
3.- Inmunospresión	7	3.9
4.- Gastroenteritis	4	2.2
5.- Amibiasis	1	0.5
6.- Leucemia	5	2.7
7.- Enfermedad renal	8	4.4
8.- Pancreatitis	2	1.6
9.- Corticoesteroides	3	1.6
10.- Adictos a drogas	1	0.5
11.- Cirrosis hepática	2	1.1
12.- Anorexia	1	0.5
13.- Quemaduras	2	1.1
14.-,Obstrucción intestinal	2	1.1
15.- Post-colecistectomía	1	0.5
16.- Enf, no diagnosticada	1	0.5
17.- Sin enfermedad	8	4.4

Blitzer et al(28).

T A B L A I I

FACTORES PREDISPONENTES DE MUCORMICOSIS

Revisión de 32 casos

	No. casos	%
1.-Diabetes Mellitus	10	31.25
2.- Leucemia aguda	10	31.25
3.- Carcinoma	3	9.3
4.- Trasplante renal	3	9.3
5.- Cirugía cardíaca	3	9.3
6.- Leucemia crónica	1	3.1
7.- Macroglobulinemia	1	3.1
8.- Diverticulitis	1	3.1
9.- Colitis ulcerosa	1	3.1
10.- Sx de Cushing	1	3.1

Marchevsky (30)

HALLAZGOS ANATOMOPATOLOGICOS

Los cambios histopatológicos se caracterizan por el rápido crecimiento de los hongos en el tejido necrótico de mucosa nasal y órbitas, úlceras gástricas o intestinales, parénquima pulmonar y sistema nervioso central. Las hifas son anchas, su gran tamaño es útil para identificarlas, ya que aunque algunas pueden medir solo tres o cuatro micras de diámetro la mayor parte tienen de 10 a 15 micras. No son en general septadas o tienen pocos septum, ramificadas y los ángulos y los intervalos a que se desprenden las ramas son muy irregulares. Característicamente se tiñen muy bien con hematoxilina y eosina; en los cortes transversales son cilíndricas parcial o totalmente colapsadas; con las paredes gruesas. Pueden estar vacías o contener cantidades variables de protoplasma, las cuales debido a la contracción por la fijación aparecen como un material filiforme teñido con hematoxilina en la parte central de la luz.

Las hifas de los ficomicetos son muy invasoras y se diseminan rápidamente a través de los tejidos.

La reacción inflamatoria que producen es de tipo agudo, crónico o una combinación de ambos. Los organismos no se encuentran invariablemente en medio del exudado pero sí en la vecindad. La reacción aguda se caracteriza por masas de eosinófilos, moderada cantidad de células plasmáticas, pocos linfocitos y número variable de histiocitos, linfocitos mezclados con eosinófilos y células plasmáticas (48).

Es de importancia tener en cuenta que las hifas pueden no estar presentes en los especímenes en la revisión inicial por el patólogo y se necesitará de tinciones especiales que puedan demostrar los elementos del hongo, por lo que el diagnóstico clínico (sospecha) es de gran ayuda.

Las formas de presentación clínica de la mucormicosis son:

- 1.- Cerebro-rino-orbital
- 2.- Pulmonar
- 3.- Gastrointestinal
- 4.- Cutánea
- 5.- Diseminada o Generalizada
- 6.- Sistema Nervioso Central
- 7.- Miscelánea

1.- Cerebro-Rino-Orbital

Es la forma característica de la mucormicosis y la más dramática en su presentación. Ha sido descrita en excelentes revisiones y casos reportados (17, 20, 49-58). La mayoría de los pacientes presentan enfermedad subyacente y de éstas la más frecuente es la Diabetes Mellitus, asociada con acidosis (19, 52, 59). Varios autores han enfatizado la rara incidencia de la mucormicosis en sujetos sanos (60, 61).

El término de mucormicosis rinocerebral debe de usarse solamente cuando se ha documentado afectación al cerebro en combinación con la de senos paranasales y órbitas. Los términos paranasal y rino-orbital deben utilizarse cuando se afecta solamente alguna de estas áreas.

La gravedad de la enfermedad es dependiente de los mecanismos de defensa del huésped ya que no todos los pacientes con mucormicosis paranasal desarrollan finalmente la forma rinocerebral.

La infección se inicia con inhalación de esporas del aire depositándose en el tejido de la mucosa nasal o del paladar y posteriormente se disemina a los senos paranasales, la piel de la cara y las orbitas y al cerebro por extensión directa o por los canales vasculares; la afección del seno cavernoso con trombosis de la orbita y vasos sanguíneos es muy frecuente.

La presencia de una costra negra en el paladar o mucosa nasal y el drenaje de pus necrótico del ojo o de la nariz son claves diagnósticas. La infección progresa rápidamente y lleva a la muerte en pocos días.

Los hallazgos clínicos iniciales de esta forma de mucormicosis son: letargia, cefalea, pérdida de la visión (52), edema fa-

cial y dolor sobre el seno afectado; posteriormente se presenta pérdida del movimiento ocular, proptosis, celulitis periorbital y si continúa evolucionando se observa pérdida de la función de los pares craneales II al VII. El cuadro clínico dependerá de los sitios de la lesión. El estado de conciencia va evolucionando hasta llegar al coma (Tab III-IV)

Las alteraciones en el estado de conciencia son muy importantes en los pacientes diabéticos. Varios autores han informado que cualquier paciente diabético que presente cetoacidosis y depresión del estado de conciencia que no se recupere después de la corrección de las anomalías metabólicas debe de investigarse mucormicosis rinocerebral.

El diagnóstico de mucormicosis rinocerebral se basa en una biopsia que muestre las hifas no septadas que invaden el tejido. Los cultivos de sangre rara vez son positivos y aún los cultivos de los tejidos afectados pueden ser negativos. Los hallazgos del líquido cefalorraquídeo son inespecíficos.

Las radiografías de senos paranasales pueden ser de gran ayuda pero no son diagnósticas, muestran engorsamiento de la membrana mucosa y opacidad del seno y ocasionalmente destrucción ósea. La TAC de cráneo es de utilidad en establecer la extensión orbital o intracraneal (62).

De los factores determinantes más importantes en la sobrevida de los pacientes con mucormicosis rinocerebral es la enfermedad subyacente. Blitzer y asociados describieron que la diabetes mellitus tiene un porcentaje del 60% de sobrevida, en comparación con pacientes con leucemia, enfermedad renal, con un pronóstico muy malo. Todo parece indicar que la rápida reversibilidad de la condición subyacente (cetoacidosis) contribuye significativamente a elevar la sobrevida (58).

T A B L A I I I

CUADRO CLINICO DE PACIENTES CON MUCORMICOSIS RINOCEREBRAL

	No casos	%		No casos	%
Cefalea	13	100	Deshidratación	11	85
Fiebre	13	100	Acidosis	10	77
Letargia	13	100	Parálisis facial	10	77
Edema facial	13	100	Oftalmoplegia ext	9	69
Necrosis	13	100	Descarga nasal	9	69
Visión	12	92	Oftalmoplegia int	7	54

Pillsbury & Fischer 1977.

T A B L A I V

CUADRO CLINICO DE PACIENTES CON MUCORMICOSIS RINOCEREBRAL

Alteracione en pares craneales	Úlcera en paladar
..oftalmoplegia	Ptoxis
..Disminución de la visión	Proptosis
..Parestesia facial	Edema facial
..Debilidad del nervio facial	Necrosis facial *
..Parálisis del hipogloso	Deformidad nasal *
..Diplopia	Descarga purulenta *
Estupo o coma	Masa nasofaringea
Crisis convulsivas	Hemiplejia *
Rigidez de nuca	

* signos asociados con mala pronóstico

Blitzer y cols. 1980.

2.- Pulmonar.

La mucormicosis pulmonar se asocia también con ciertas enfermedades como se ha descrito en la forma rinocebrebral (16,63-66); pero tiene mayor incidencia en pacientes con leucemia y linfoma que han sido tratados con inmunosupresores o antibióticos (17,61,67,68).

La invasión pulmonar resulta de la diseminación hematogena de un foco distal o de la inhalación de esporas - (16,65). La presentación clínica frecuentemente es concomitante con la etapa aguda de la enfermedad subyacente - manifestada clínicamente con tos, fiebre y producción variable de esputo; el dolor pleural es común. Al examen físico puede haber estertores (con evidencia de consolidación pulmonar) y el frote pleural no es raro. El esputo cuando se presenta puede ser blanco, amarillo, sanguinolento o francamente hemoptóico. Los pacientes se encuentran gravemente enfermos con severa alteración en el intercambio de gases y que clínicamente origina insuficiencia respiratoria aguda.

Los pacientes diabéticos con mucormicosis pulmonar -- tienen mayor tendencia a desarrollar lesiones de la vía aérea con afección de la pared de los bronquios y de los vasos del hilio lo que puede ocasionar infarto pulmonar o hemoptisis severa. La clave diagnóstica para sospechar afección de la vía aérea es la disfonía, hemoptisis, ensanchamiento del mediastino. Hay cierta predilección por la afectación del pulmón derecho. La hemoptisis masiva - súbita es una complicación común y fatal pero con un manejo agresivo quirúrgico la curación es posible (69) en algunos casos.

La presentación radiográfica incluye: infiltrado nodular, lobar o difuso; ensanchamiento del mediastino, - bronconeumonía, nódulo solitario, patrón miliar, cavitación y derrame pleural; esta variabilidad radiográfica - hace que la mucormicosis pulmonar no pueda ser diagnosticada o excluida fácilmente solo con bases radiográficas.

El diagnóstico premortem no se realiza generalmente por el curso agudo de la enfermedad, por la mínima sospecha por parte del médico y por la necesidad de tejido pulmonar para establecer el diagnóstico. Además, el resultado del cultivo del esputo usualmente es negativo (54).

El diagnóstico definitivo requiere de la demostración -- histológica de la invasión al tejido por este hongo. Los -- cultivos del material histológico tienen resultados varia-- bles.

Los métodos diagnósticos han incluido biopsia percutánea biopsia a cielo abierto, biopsia por broncoscopia y cultivo del derrame pleural. El diagnóstico diferencial debe de hacerse con otros hongos especialmente Candida Albicans y Aspergillus. Hasta el momento no hay pruebas serológicas disponibles que restablezcan el diagnóstico de neumonía por este hongo. (54-70).

La experiencia en el manejo de pacientes con mucormicosis pulmonar es limitada porque la mayoría de los casos diagnosticados han sido postmortem.

3.- Gastrointestinal

La mucormicosis limitada a el aparato digestivo es rara (54), aunque se ha reportado frecuentemente en Sudáfrica -- (71-74). La enfermedad se asocia a colitis amibiana, pelagra, desnutrición y kwashiorkir. El estómago es el sitio -- más afectado seguido del colon (16,71-75). Un tercio de los casos en esta zona se han observado en niños.

La infección se puede extender de la luz del tubo digestivo a la vesícula, al pancreas y al bazo. El diagnóstico -- depende de la demostración por biopsia de la invasión del -- tejido por el hongo. Los cultivos de heces y del contenido gástrico son de ayuda diagnóstica.

4.- Cutánea.

La mucormicosis cutánea presenta varios tipos de lesión y se han descrito en enfermos quemados (96), en diabéticos y en lesiones de la piel asociados con el uso de vendajes elásticos (Elastoplast) (31-33). LA afectación cutánea se caracteriza por invasión de los vasos y necrosis del tejido; y el diagnóstico se basa en la demostración de la invasión por el hongo al tejido, ya que la apariencia clínica no es específica y es de poca ayuda.

5.- Diseminada.

Esta forma de presentación es fatal. el diagnóstico generalmente se hace en las autopsias. El diagnóstico premortem casi nunca se sospecha por la poca especificidad (61) aunado a la falla en los cultivos en la sangre, orina esputo y LCR y desde luego a la falta de sospecha clínica.

6.- Sistema Nervioso Central.

La afección al SNC usualmente se asocia con la forma diseminada por vía hematógica con la formación subsiguiente de abscesos y múltiples infartos (61). La infección por mucormicosis a nivel central sin evidencia de enfermedad regional o sistémica es muy rara. Hasta 1986 solo 15 casos han sido descritos en la literatura y estaban asociados -- con traumatismos abiertos de cráneo o cirugía, insuficiencia renal, terapia con esteroides y la adicción a drogas intravenosas (76-79).

7.- Miscelánea.

Se han reportado otros sitios de afección de éste hongo en endocardio (80,3), riñón, hueso y oído (55).

DIAGNOSTICO

Aunque es un acuerdo generalizado que un diagnóstico temprano es la base para un tratamiento satisfactorio en la mucormicosis; el problema real es establecer el diagnóstico en vida del paciente. Hasta el momento actual, éste se basa en la identificación morfológica de los elementos del hongo en los cultivos o en las muestras para biopsia obtenidos de los posibles sitios de invasión. Como los síntomas y signos son mínimos, el clínico se enfrenta a un gran problema; ya que debe de realizar en la mayoría de las veces procedimientos agresivos y / o invasivos en sitios anatómicos que frecuentemente están cercanos a estructuras vitales para la obtención de muestras y poder confirmar así sus sospechas.

El estudio radiográfico puede ser útil pero nunca es definitivo y en algunas ocasiones pueden confundir el diagnóstico (97-98).

Ante la gran necesidad de realizar diagnósticos sin procedimientos invasivos se han realizado estudios de tipo inmunológico (3,81), pero hasta la fecha ninguna prueba serológica ha demostrado ser útil.

Debido a que los cultivos frecuentemente son negativos - se debe de tomar biopsia de la lesión sospechosa para estudio histopatológico.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la mucormicosis se basa en los siguientes parámetros:

- 1.- Diagnóstico temprano
- 2.- Control de la enfermedad subyacente
- 3.- Tratamiento antimicótico
- 4.- Tratamiento quirúrgico (remoción y reconstrucción).

1.- Diagnóstico temprano:

Es sabido que el diagnóstico temprano de la mucormicosis más que cualquier avance reciente en la terapia antifúngica ha sido el responsable del mayor número de casos de sobrevida ante esta enfermedad.

2.- Control de la Enfermedad subyacente.

La rapidéz con que se controle la enfermedad subyacente contribuye significativamente con la sobrevida del paciente (58). Así, en los diabéticos con cetoacidosis se ha demostrado una franca mejoría posterior a la corrección de la glicemia (68).

El tipo de enfermedad subyacente es importante en la sobrevida así, los pacientes con diabetes mellitus tuvieron un 60% de sobrevida en comparación con un 20% de los pacientes con otras enfermedades (58).

Cuando la enfermedad subyacente es una neoplasia o un trasplante renal y hay necesidad de continuar con el tratamiento para la enfermedad de base, se está frente a un gran dilema sin embargos es un consenso reducir o suspender temporalmente la quimioterapia o la inmunosupresión hasta que la mucormicosis se haya controlado (54).

3.- Tratamiento antimicótico.

Antes de la disponibilidad de la anfotericina B, se usó en el tratamiento de la mucormicosis: Iodo, nistatina,-

ciclohexanida (82), además de la cirugía. Recientemente se ha utilizado 5-fluorocitosina, clortimazol y miconazol, pero ninguno tiene efectividad consistente in vivo o in vitro contra los mucorales (83,84). Debido a esto en el momento actual, la terapia con anfotericina B es la de elección; aún sabiendo que es fungistático y que usualmente es inefectivo en erradicar la lesión primario pero con la ventaja que controla la diseminación de las micrometástasis.

Las pruebas realizadas in vitro a los mucorales con anfotericina B tienen resultados variables y no necesariamente se correlacionan con la respuesta clínica del paciente (17; 85); por lo que los estudios de sensibilidad in vitro no tienen valor como guía para saber la efectividad de este medicamento en el tratamiento de la mucormicosis.

Anteriormente se indicaba dar una dosis de prueba de la anfotericina B y modificarse posteriormente de acuerdo a la severidad de la afección; pero actualmente no es válido por que se pierde tiempo.

Se indica 1 mg en solución glucosada al 5% en 1 hora, si no se presenta anafilaxia la dosis se incrementa rápidamente a 0.5 ó 0.6 mg/Kg/día y si es bien tolerada se incrementará a 1 mg/Kg/día dividido en 4 dosis. Además de la anfotericina B, se recomienda administrar acetaminofen o difenhidramina e hidrocortisona en la infusión para controlar los efectos secundarios (cefalea, escalofríos, fiebre, náuseas). La dosis mencionada se administra hasta que el paciente se estabilice o mejore, y posteriormente cada 48 horas (86).

Entre otros efectos secundarios de la anfotericina B, están la nefrotoxicidad, hipokalemia y depresión de la médula ósea, los cuales generalmente son reversibles. Por lo que respecta a la nefrotoxicidad se indica que se mantenga la creatinina sérica en cifras menores de 3 mg/dl. y si se alcanzan estas cifras disminuir o suspnder la dosis hasta que mejore la función renal; sin embargo la presencia de una infección de éste tipo no puede permitir retrasos en el

tratamiento (3).

La duración óptima y la cantidad total de anfotericina B en pacientes con mucormicosis se desconoce, en la mayoría - de los casos reportados se habla de un total de 2 gramos pe ro se ha informado en estudios en que se ha requerido hasta de 4 gramos (17,50,52,68,86). La irrigación local con anfo_ tericina B se ha utilizado por algunos autores (86).

Las determinaciones sanguíneas de anfotericina B no son de utilidad porque la relación entre eficacia y niveles ade cuados no se ha establecido. (83).

Por la gran toxicidad de la anfotericina B se han propues to diferentes esquemas terapéuticos sin que alguno sea com_ pletamente efectivo y/o aceptado:

- ..Ajustar la dosis de anfotericina B al doble de lo requeri do para inhibir la infección por éste hongo (87)
- ..Asociar la anfotericina B con 5-fluorocitosina, o rifampi cina o análogos de tetraciclina permitiendo así una dosis menor del primero (88-91).
- ..Asociar la Anfotericina B con Ketoconazol (26,92).

4.- Tratamiento quirúrgico.

La importancia de una cirugía temprana y repetitiva si es necesario en esta enfermedad está enfatizada por los re_ portes de curación en varios pacientes con la sola debrida_ ción quirúrgica (68,75,93,94); sin embargo, en estos pacien_ tes el diagnóstico fue temprano y la infección se encontra_ ba localizada.

La mayoría de los pacientes tienen una infección disemina da en el momento del diagnóstico por lo que la cirugía se - combina con la anfotericina B y aún en aquellos casos que se ha supuesto una curación por cirugía radical, debe de con_ tinuarse en el tratamiento con este medicamento ante la po_ sibilidad de una diseminación oculta.

El tipo de cirugía requerida esta determinada por la ex_ tensión de la infección. Así, en los casos de la forma rino_

cerebral, la cirugía puede ser sólo drenaje de los senos o abscesos, enucleación o evisceración del tejido de la órbita, palatocotomía o hasta craneotomía.(95).

El tratamiento quirúrgico tiene una función primordial en la remoción del tejido desvitalizado ya que el hongo crece en el tejido muerto y la trombosis impide al agente antimicrobico impregnar el área afectada.

La cirugía radical se mantiene como el modo primario del tratamiento. El tipo de cirugía debe de individualizarse ya que obviamente, no será necesario en pacientes con neoplasias terminales.

El efecto psicológico de la desfiguración severa, resultado de la cirugía tratando de mantener la vida del paciente debe de tomarse en cuenta, por lo que la cirugía reconstructiva tiene un papel fundamental en el manejo de éstos enfermos, cuando sobreviven.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó una revisión de 4119 autopsias efectuadas en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades del Centro Médico la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social del 1º de Enero al 31 de Agosto de 1986 y se encontraron 18 casos de mucormicosis.

El diagnóstico se basó en la identificación de las características morfológicas del género de Mucor en preparaciones microscópicas del tejido teñido con hematoxilina y eosina.

RESULTADOS

Se detectaron 18 casos de mucormicosis. La edad fué de 25 a 73 años con una media de 56. Fueron 13 mujeres (62%) y 6 hombres (38%). Todos tenían enfermedad subyacente siendo la predominante la diabetes mellitus en 13 casos, leucemia-1, sepsis1, insuficiencia renal crónica 1, cirrosis 1, pan-creatitis 1, (Ver tabla V). De los 13 pacientes con diabetes mellitus, en 12 hubo disponibilidad de los exámenes de laboratorio a su ingreso; y desarrollaron mucormicosis posterior a hiperglucemia y/o cetoacidosis (Ver tabla VI), y 9 tuvieron elevación de la creatinina por arriba de 2 mg/dl.

La localización anatómica de la mucormicosis más frecuente fué a nivel rinocerebral seguida de la pulmonar, como se describió en la literatura (Ver tabla IX).

De los 13 pacientes con DM, 12 eran tipo II, con una duración de la enfermedad de 0-25 años, con una media de 18.-

La duración de los síntomas de la mucormicosis previo a su ingreso al Hospital fué de 1 semana en promedio. Su estancia hospitalaria fué de 1 a 15 días con promedio de 5.

El diagnóstico premortem se realizó en 8 pacientes (44%) todos con la forma rinocerebral; no se sospechó en los casos con localización pulmonar y en SNC (Ver tabla VIII).

En todos los pacientes con mucormicosis rinocerebral las manifestaciones iniciales fueron cefalea, fiebre, dolor ocular, dolor en cara, edema facial, proptosis; en 9 afección de los nervios oculomotores, en 3 rinorrea hematoncrotica, y en 11 alteraciones de el estado de conciencia. Las alteraciones de conciencia fueron: desorientación en 3, somnolencia en 6 y estado de coma en 2 a su ingreso al hospital, pero todos evolucionaron al coma profundo (Ver tabla VII).

Se les dió tratamiento médico con anfotericina B a 8 pacientes diagnosticados premortem y sólo 3 de éstos tuvieron tratamiento quirúrgico además del médico; siendo enucleación del ojo en 3, antrectomía unilatera en 1 y etmoidectomía

en 2.

Las manifestaciones clínicas de lamucormicosis pulmonar en forma retrospectiva fueron: fiebre, tos con expectoración hemoptisis, estertores e insuficiencia respiratoria (Ver - tabla VI).

En 14 de los 18 casos la muerte fué atribuida a la mucor_umicosis (Ver tabla VIII).

Los hallazgos más frecuentes de autopsia del sistema ner_vioso central son: Trombosis de vasos, leptomeningitis y -- microabscesos, y los sitios de trombosis de vasos (Ver tabla X).

Los hallazgos de autopsia de la mucormicosis pulmonar se muestran en la tabla XI.

T A B L A V

DATOS CLINICOS DE LOS 18 CASOS DE PACIENTES CON MUCORMICOSIS

Paciente/Edad/Sexo	Sitio anatómico	Enf. Subyacente	Duración Enf. (semanas)	Estancia Hospital (días)
1/28/F	Pulmonar	D.M. I	1	13
2/60/F	Rinocerebral	D.M. II	1	5
3/65/F	Pulmonar	Cirrosis Hepática	2	3
4/78/F	Rinocerebral	D.M. II	2	7
5/54/F	Pulmonar	D.M. II	2	5
6/31/M	Pulmonar	Insuficiencia Renal	2	15
7/25/F	Rinocerebral	Pancreatitis Aguda	1	3
8/33/F	Pulmonar	Leucemia	-	43
9/56/F	SNC + Pulmonar	D.M. II	-	15
10/73/M	Rinocerebral + Pulmonar	D.M. II	1	4
11/54/M	Rinocerebral	D.M. II	3	-
12/55/M	Rinocerebral	D.M. II	2	6
13/61/F	Rinocerebral + Pulmonar	D.M. II	1	3
14/66/M	Rinocerebral	D.M. II	1	5
15/56/F	Rino-orbital	D.M. II	2	12
16/41/F	Pulmonar	Sepsis	1	15
17/64/F	Rinocerebral	D.M. II	1	2
18/54/M	Rinocerebral	D.M. II	1	1

TABLA VI

DATOS DE LABORATORIO DE LOS 18 PACIENTES CON MUCORMICOSIS

Paciente	Laboratorio a su ingreso		
	Glucosa	Creatinina	Leucocitos
1	-	-	-
2	562	3	16,800
3	-	-	-
4	500	-	-
5	766	3.4	-
6	-	-	-
7	516	2	30,000
8	-	-	800
9	482	2.4	7,200
10	600	7.9	15,400
11	660	3.2	21,700
12	605	5.9	8,600
13	576	2	14,600
14	392	1	15,000
15	420	4.5	12,700
16	-	-	-
17	978	2.8	10,200
18	1232	-	23,500

T A B L A V I I

DATOS CLINICOS DE LOS 19 PACIENTES CON MUCORMICOSIS

Paciente	Cuadro Clínico al Ingreso al Hospital
1	Estupor y cetoacidosis
2	Somolencia, edema periorbitario y nasogeniano izquierdo, úlcera necrótica en tabique y paladar. Proptosis y oftalmoplegia.
3	Estupor, insuficiencia cardíaca, dolor en cara anterior de tórax, fiebre e ictericia.
4	Cara profundo, necrosis en paladar y en nariz, proptosis de globo ocular.
5	Cara, Insuficiencia cardíaca, Insuficiencia respiratoria, litoptisis.
6	Sepsis abdominal y crisis convulsivas.
7	Desorientación, edema facial, úlcera necrótica en boca y en nariz derecha, hemiparesia izquierda.
8	Fiebre, neuronía
9	Desorientación, Insuficiencia Respiratoria, Fiebre, Sepsis.
10	Conciente, edema bilateral, úlcera introrbitaria con descarga purulenta, disfonía, tumor en cuello.
12	Cara profundo, fiebre, Insuficiencia respiratoria
13	Somolencia, tos con expectoración purulenta, edema y proptosis ocular derecha, úlcera necrótica en región frontal y en fosa nasal derecha.
14	Conciente, edema periorbitario, midriasis en ojo derecho, úlcera necrótica en paladar y fiebre.
15	Conciente, úlcera en paladar y en nariz izquierda con secreción purulenta.
16	Conciente, Insuficiencia Respiratoria y Sepsis.
17	Somolencia, proptosis e hiperemia en ojo izquierdo.
18	Somolencia, proptosis e hiperemia con secreción purulenta en ojo izquierdo.

T A B L A V I I I

ALGUNAS CARACTERISTICAS DE LOS 18 CASOS DE PACIENTES CON MUCORMICOSIS

Paciente	Diagnóstico Promoten	Tratamiento		Causa de la Muerte
		Médico	Quirúrgico	
1	no	-	-	Insuficiencia respiratoria por hemorragia pulmonar por Mucormicosis.
2	si	si	si	Mucormicosis rinocerebral
3	no	-	-	Choque Hipovolémico por Sengrado de Tubo Digestivo
4	si	si	no	Mucormicosis rinocerebral
5	no	-	-	Insuficiencia respiratoria por Mucormicosis pulmonar
6	no	-	-	Sepsis, CID, Insuficiencia Renal
7	no	-	-	Mucormicosis Rinocerebral
8	no	-	-	Mucormicosis pulmonar
9	no	-	-	Falla orgánica múltiple y Mucormicosis Rinocerebral.
10	si	si	no	Mucormicosis Rinocerebral
11	si	si	no	Mucormicosis Rinocerebral
12	no	no	no	Falla orgánica múltiple y Mucormicosis Rinocerebral
13	si	si	si	Mucormicosis Rinocerebral
14	si	si	si	Mucormicosis Rinocerebral
15	si	si	no	Septicemia
16	no	-	-	Septicemia
17	no	-	-	Mucormicosis Rinocerebral
18	si	si	si	Mucormicosis Rinocerebral

T A B L A I X

LOCALIZACION ANATOMICA DE LOS 18
CASOS DE MUCORMICOSIS

Sitio anatómico	No. casos
Rinocerebral	7
Pulmonar	6
Rinocerebral y Pulmonar	2
SNC y Pulmonar	1
SNC	1
Paranasal	1

T A B L A X

SITIOS DE TROMBOSIS DE VASOS EN SNC
ORIGINADOS POR MUCORMICOSIS

Territorio	No. casos
...Cerebral Media	1
...Cerebral Anterior	1
...Carótida Derecha + Carótida Izquierda	1
...Carótida Derecha + Vertebro-basilar	2
...Carótida Derecha	1
...Carótida Izquierda	3

T A B L A X I

HALLAZGOS DE AUTOPSIA EN PULMON
ORIGINADAS POR MUCORMICOSIS

Hallazgo	No. casos
...Trombosis de vasos	5
...Neumonía abscedada	2
...Neumonía cavitada	1
...Nodulación en el lóbulo superior der 1	

COMENTARIO

La mucormicosis es una infección poco poco común, aguda y frecuentemente fatal con una distribución mundial. Usualmente el organismo causante (Mucor) es saprófito e inocuo, sólo actúa como patógeno de manera oportunista, generalmente en pacientes con enfermedades subyacentes como diabetes mellitus, neoplasias y otras (28,30).

En nuestro estudio, la forma de presentación clínica es como se expresa en la Tabla IX.

El cuadro clínico que presentaron los pacientes con mucormicosis rinocerebral fué característico (Tabla VII); siendo la forma clínica más común al igual que se ha informado en la literatura (17,20,49-58). El diagnóstico de la mucormicosis se sospechó en vida en 8 de los 10 casos con la forma rinocerebral y ésto basado en los hallazgos clínicos, puesto que en todos los casos los cultivos para mucor fueron negativos. El diagnóstico se corroboró en autopsia.

Destaca el hecho de la participación de varios vasos troncosados en nuestros casos (Ver tabla X), lo cual es poco habitual (57,92,97). Hasta 1985 hay dos reportes con oclusión bilateral de carótidas (99) nosotros reportamos uno más.

La oclusión de las carótidas tiene una alta mortalidad debido a lo avanzado de la enfermedad y lamuerte ocurre a pesar de la corrección de la acidosis, tratamiento con anfotericina B y debridación quirúrgica agresiva. De nuestros 18 casos reportados, el diagnóstico premortem se hizo en 8 pacientes con mucormicosis rinocerebral y se les dió tratamiento médico y sólo 3 tratamiento quirúrgico por las condiciones de los pacientes. El pronóstico fué fatal como era de esperarse debido a lo avanzado de la enfermedad en el momento del diagnóstico ya que los pacientes a su ingreso a la unidad tenían en promedio 1 semana de duración de sus manifestaciones clínicas (Ver tabla V).

La presentación clínica de lamucormicosis pulmonar en nuestros casos es elevada si la comparamos con lo informado en otras series (17,61,68) lo que hace evidente que nuestros enfermos tenían una forma grave de presentación de la enfermedad incluyendo la participación de más de un órgano. Dentro de los hallazgos de autopsia (Tabla IX), es importante mencionar que la presentación como nódulo pulmonar solitario es rara (100-101).

La sobrevivencia de los pacientes con mucormicosis se ha incrementado en la última década hasta un 73% (55). La clave de ello ha sido un diagnóstico temprano, la rápida corrección de la enfermedad subyacente, el tratamiento médico con anfotericina B y el tratamiento quirúrgico.

Como la mucormicosis es una infección poco común, el diagnóstico temprano es por lo tanto lo más importante y debemos de sospechar esta patología en algún paciente con:

A nivel Rinocerebral:

- a) en pacientes diabéticos o inmunodeprimidos que presenten sinusitis, proptosis o escurrimiento nasal u ocular cuando no responden al tratamiento con antibióticos.
- b) en pacientes diabéticos con cetoacidosis y depresión del estado de conciencia que no se recuperan después de la corrección de la alteración metabólica.

A nivel Pulmonar:

En pacientes comprometidos inmunológicamente o con diabetes mellitus que presenten datos de infección a nivel pulmonar al cual no se le ha demostrado agente etiológico y que no ha respondido a la terapia con antimicrobianos.

A pesar de que los cultivos tomados en pacientes con sospecha de mucormicosis pueden ser negativos debe de intentarse el realizarlos siempre (de sangre, esputo, líquido pleural, LCR, secreciones del sitio afectado, material de biopsia) y tomarse una o más biopsias del área afectada ya que es la forma de reafirmar el diagnóstico siempre que sea posible.

De los 18 casos de mucormicosis por autopsia en nuestro estudio que comprendió 7.5 años, concluimos que hay una mayor incidencia de esta patología a la esperada en nuestra población; al igual que ha sido reportada por otros autores (30,61). Esto se ha atribuido a un tratamiento más agresivo de las enfermedades malignas (solo 1 caso de nuestros pacientes), a la mayor sobrevivencia de pacientes con enfermedades inmunosupresoras; y en nuestro medio lo atribuimos a la alta incidencia de pacientes diabéticos con cetoacidosis e hiperglucemia que acuden tardíamente a solicitar atención médica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Baker RD: Mucormycosis. A new Disease? JAMA 1956;163: 805-806.
- 2.- Mackenzie DWR. Nomenclature of Fungi Pathogenic to Man and Animals (An annotated list compiled by a subcommittee of the British Society for Mycopathology on behalf of the Medical Research Council) Memorandum No. 23. 4th ed London: Her Majesty's Stationery Office;1977.
- 3.- UCLA Conference: Mucormycosis. Ann Intern Med 1980;93: 93-108.
- 4.- Prockop Leon D and Silva Hunter M: Cephalic Mucormycosis (Phycomycosis). Arch Neurol. 1967;17:379-386.
- 5.- Castellani A : Fungi and Fungous Disease. Chicago, American Medical Association 1928.
- 6.- Paltauf A: Mycosis mucorina. Virchows. Arch Path Anat 1885;102:543.
- 7.- Gregory JE, Golden A, Haymaker W: Mucormycosis of the central nervous system. A report of three cases. Bull - Johns Hopkins Hosp 1943;73:405-415.
- 8.- Bauer H, Ajello L, Adams E, Ulseda DH: Cerebral Mucormycosis: Pathogenesis of the Disease. Am J Med 1955;18: 822-831.
- 9.- Harris JS: Mucormycosis: A report of a case. Pediatrics 1951;16:857-867.
- 10.- Mc Bride RA, Corson JM, Vanmin GJ: Mucormycosis. Am J Med 1960;28:832.
- 11.- Hammer GS, Bottone EJ, Hirschmann SZ. Mucormycosis in a transplant recipient. Am J Clin Path 1975;64:389.
- 12.- Baker RD: Mucormycosis: A new disease? JAMA 1957;163: 805-808.
- 13.- Hoagland RJ et al: Mucormycosis. Am J Med Sci 1961;242: 415-422.
- 14.- Chick EW, Evans J, Baker RD. Treatment of Mucormycosis in rabbits with amphotericin B. Antibiot Chemother 1958 8:394-397.

- 15.- Gass JDM: Acute Orbital Mucormycosis. Arch Ophthalmol -- 1961;65:214-219.
- 16.- Baker RD: Mucormycosis (opportunistic phycomycosis), pp 832-918. In Baker RD, ed. Human infection with fungi -- actinomycetes and algae. New York:Spinger-Verlog,1971.
- 17.- Meyer BR, Wormser G, Hirschman SZ, Blitzer A: Rhinocerebral mucormycosis: pre-mortem diagnosis and therapy. Arch Intern Med 1979;139:557-60.
- 18.- Pastore PN: Mucormycosis of the maxillary sinus and diabetes mellitus: Report of case with recovery. South Med J 1967;60:1164-7.
- 19.- Pollock RA, Pratt RC, Shulman JA, Turner JS: Nasal mucormycosis: Early detection and treatment without radical surgery or amphotericin B. South Med J 1979;68:1279-82.
- 20.- Sandler R, Tallman CB, Kenney DG, Irving WR: Successfully-treated rhinocerebral phycomycosis in well controlled - diabetes. N Engl J Med 1971;285:1180-2.
- 21.- Najera TT: Ficomycosis Rinocerebral y Sistémica. Tesis 1973.
- 22.- Tanayo JA, Wadgymar AR.: Mucormycosis. Rev Invest Clin (Mex) 1977;29:331-335.
- 23.- Del Real OM, Zamora QJ, Abud CM, Sada ED, Ponce de León M, Ruiz Palacios G. Mucormycosis. Rev Invest Clin (Mex)- 1983;35:237-240.
- 24.- Rangel CM, Alemán VP, Lara GP, Peña RD, Huesca JC: Mucormycosis en el recién nacido. Bol Med Hosp Infant Mex 1982;12:820-825.
- 25.- Gonzalez MC, Daumas GS, Lara GP, Trejo JA, Muñoz HO: Mucormycosis craneofacial y Diabetes Mellitus: tratamiento médico quirúrgico. Rev Med IHSS (Mex) 1985;23:241.
- 26.- Rangel-Guerra R, Martínez H, Saenz C: Mucormycosis. Arch Neurol 1983;42:578-581.
- 27.- Dennis JL, Rhodes KL, Cooney DR, Roberts GD: Nosocomial-rhizopus infection (Zygomycosis) in children: J Pediatr 1980;96:824.
- 28.- Blitzer A, Lawson W, Meyer BR, Biller HF: Patient survival factors in paranasal sinus mucormycosis. Laryngoscope 1980;90:635-648.

- 29.- Singh J, Prassan A.: Phycomycosis in an apparently normal host. J Otolaryngol 1977;6:37.
- 30.- Marchewsky AM, Bottone EJ, et al: The changing spectrum of disease, etiology, and diagnosis of mucormycosis. Human Path 1980;11:457-464.
- 31.- Gartenberg G Bottone EK, Keusche GT, Weitzman I: Hospital acquired mucormycosis of skin and subcutaneous tissue. N Engl J Med 1978;299:115-8.
- 32.- Keys TF: Nosocomial outbreak of Rhizopus infection associated with elastoplast wound dressing. Minn MMWR 1978; 27:233-42.
- 33.- Sheldon DL, Johnson WC.: Cutaneous mucormycosis: two documented cases of suspected nosocomial cause. JAMA 1979 241:1032-4.
- 34.- Agger WA, Mari DG. Mucormycosis: a complication of critical care. Arch Intern Med 1978;138:925-7.
- 35.- Aziz S, Merrel RC, Edwards MF.: Mucormycosis in patients with multiple organ failure. Arch Surg 1984;119:1189-1191.
- 36.- Bauer H, Flanagan JF, Sheldon WH: Experimental cerebral mucormycosis in rabbits with alloxan diabetes. Yale J Biol Med 1955;28:29-36.
- 37.- Sheldon WH, Bauer H.: Activation of quiescent mucormycosis granulomata in rabbits by induction of acute alloxan diabetes. J Exp Med 1958;108:171-8.
- 38.- Perillie PE, Nolan JP Finch SC.: Studies of resistance to infection in diabetes mellitus: local exudative cellular response. J Lab Clin Med 1962;59:1008-15.
- 39.- Diamond D RD, Krzesi^{aki} R, Epstein B Jad W: Damage to - hyphal forms of fungi by human leukocytes in vitro: a possible host defense mechanism in aspergillois and mucormycosis. Am J Pathol 1978;91:313-28.
- 40.- Gayle GR, Welch AM. Studies of opportunistic fungi: Inhibition of Rhizopus oryzae by human serum. Am J Med Sci 1961;241:604-12.
- 41.- Owens AW, Shackeletter MH, and Baker RD: An antifungal factor in human serum. Studies of rhizopus rhizopodiforms Sabouraudia 1965;4:179-861.
- 42.- Stratsma RR, Zimmerman LE, Gazz JDN:Phycomycosis: A clinical pathologic study of 51 cases. Lab Invest 1962;11:963-85.

- 43.- Sheldon WH, Bauer H.: Tissue Mast cell and acute inflammation in experimental cutaneous mucormycosis of normal - 45/80 treated and diabetic rats. J Exp Med 1960;112:1069-1083.
- 44.- Artis WM, Fountain JA, Delcher HK, Jones HE. A mechanism of susceptibility to Mucormycosis in diabetic Ketoacidosis: transferrin and iron availability. Diabetes 1982; 31:1109-1114.
- 45.- King RD, Khan HA, Foye JC, Greenberg JH and Jones HE: - Transferrin, iron and dermatophytes. I, serum dermatophyte inhibitory component definitively identified as unsaturated transferrin. J Lab Clin Med 1975;86:204-212.
- 46.- Tanphaichitra D, Limsuwan A, Lasserre R.: Cellular immunity in common intracellular infections in the tropics. In Chemotherapy of fungal diseases. Proceedings of the 10th International Congress of Chemotherapy. Current Chemotherapy 1977;1:53.
- 47.- De Wesse D, Schleuning AJ, Robinson LB: Mucormycosis of the nose and paranasal sinuses. Laryngoscope 1965;75: 1398-1407.
- 48.- Olufemi WA.: Pathology of Phycomycosis due to Entomophthora and Basidiobolus species. Arch Path 1969;87:13-20.
- 49.- Eisenberg L, Wood T, Holes R. Mucormycosis Laryngoscope 1977;87:347-56.
- 50.- Abramson E, Wilson D, Arky RA. Rhinocerebral phycomycosis in association with diabetic ketoacidosis: report of two cases and review of clinical and experimental experience with amphotericin B therapy. Ann Intern Med 1967 66:735-42.
- 51.- Brown JF Jr, Gottlieb LS, Mc Cormick RA. Pulmonary and rhinocerebral mucormycosis. successful outcome with amphotericin B and griseofulvin therapy. Arch Intern Med 1977;137:936-8.
- 52.- Pillsbury HC, Fischer ND.: Rhinocerebral mucormycosis. Arch Otolaryngol 1977;103:600-4.

- 53.- Love JT Jr, Hudson WR, :Rhino cerebral phycomycosis and -
internal carotid artery thrombosis. Arch Otolaryngol --
1975;101:100-3
- 54.- Lehrer RI et al. Mucormycosis. Ann Intern Med 1980;93:
93-108.
- 55.- Parfrey NA: Improved Diagnosis and Prognosis of Mucormy-
cosis. Medicine 1986;65(2):113-23.
- 56.- Mc-Nulty JS: Rhinocerebral mucormycosis: Predisposing -
factors. LAringoscope 1982;92:1140-43.
- 57.- Abedi E, Sismanis A et al. Twenty five years of experien-
ce treatomg cerebrp-rhino-orbital mucormycosis. Laringos-
cope 1984;94:1060-62.
- 58.- Blitzer A, Lawson W, Meyer BR et al.: Patient survival -
factors in paranasal sinus Mucormycosis. LAringoscope-
1980;90:635-648.
- 59.- Hale LN, :Orbital phycomycosis. South Med J 1979;63:
886-90.
- 60.- Baum JL: Rhino-orbital Mucormycosis. Am J Ophtal 1967;
63:335-339.
- 61.- Meyer RD, Rosen P, Armstrong D. Phycomycosis: complica-
tion leukemia and lymphoma. Ann Intern Med 1972;77:871-9.
- 62.- Maniglia Aj, Mintz D, Novaks: Cephalic Phycomycosis. La-
ringoscope 1982;92:755.
- 63.- Murray HW: Pulmonary mucormycosis: 100 years leater.
Chest 1977;72:1-2. Editorial.
- 64.- Murray JW, Calenoff Cavitary lung lesion in a diabetic.
Chest 1977;72:79-80.
- 65.- Record NB Jr, Ginfert Dr, Pulmonary phycomycosis without
obvious predispoing factors JAMA 1976;235:1256-7.
- 66.- Stevens KN, Newell RC, Bergstrom L: Mucormycosis in a -
patient receiving azathioprine. Arch Otolaryngol 1971;
96:250-1.
- 67.- Baker RD. Leukopenia and therapy in leukemia as factor
predisposing to fatal mycoses. Am J Clin Path 1962;37:
358-73.
- 68.- Meyer RD, Armstrong D.: Mucormycosis-changing status. CRC
Crit Rev Clin Lab Sce. 1973;421:51.
- 69.- Donohue JF. Endobronquial mucormycosis. Chest 1983;83:
585.

- 70.- Williams DH, Krick JA, Remington JS. Pulmonary infection in the compromised host. *Am Rev Respir Dis* 1976;114: 359-94.
- 71.- Abramowitz MB. :Fatal perforation of the stomach due to mucormycosis of the gastrointestinal tract. *S Afr Med J* 1964;38:93-94.
- 72.- Kahn LB. :Gastric Mucormycosis. REport of a case with a review of the literature. *S Afr Med J* 1963;37:1265-9.
- 73.- Neame P, Rayner D: Mucormycosis. A report of 22 cases. *Arch Pathol.* 1960;70:261-8.
- 74.- Stein A, Schmanan A: Rupture of the stomach due to mucormycosis. *S Afr Surg* 1965;3:123-0.
- 75.- Deal WB, Johnson JE. :Gastric phycomycosis report of a case and review of the literature. *Gastroenterology* 1969;57:579-86.
- 76.- Ignelzi RJ, Vanderark GB.: Cerebral Mucormycosis following open head trauma . *J Neurosurg* 1975;42:593-596.
- 77.- Freeman K, Hanna B.: Brain Stem Mucormycosis in a narcotic addict with eventual recovery. *Am J Med* 1986;80: 126-128.
- 78.- Kurrein F: Cerebral Mucormycosis. *J Clin Pathol* 1954 7:141-144.
- 79.- Masucci EF, Fabara JA, Aini N, Kurtzke JF: Cerebral Mucormycosis (Phycomycosis) in a heroin addict. *Arch Neurol* 1982;30:304-306.
- 80.- Merchant RE, Louria DN, Geisler PH, Edgcomb JH, Utz JP: Fungal endocarditis: review of the literature and report of three cases. *An Intern Med* 1958;48:242-66.
- 81.- Jones KW, Kaufman L.: Development and evaluation of an immunodiffusion teste for diagnosis of systemic zygomycosis(mycormycosis) preliminary report. *J. Clin Microbil.* 1978;7:97-103..
- 82.- Landau JW, Newcomer VD: Acute Cerebral phycomycosis. *J Pediatr* 1962;61:362-85.
- 83.- Bennett JE. Chemotherapy of sistemic mycoses. *N Engl J Med* 1974;290:30-2,320-3.

- 84.- Stevens DA: Myconazole in the treatment of systemic fungal infections. Am Rev Respir Dis. 1977;116:801-6.
- 85.- Watson KC, Neame PB: In vitro activity of amphotericin B on strains of mucoracea pathogenic to man. J Lab Clin Med 1960;56:251-7.
- 86.- Battock DJ, Grausz H, Bobrowsky M, Littman ML.: Alternate day amphotericin B therapy in the treatment of rhinocerebral phycomycosis. An Intern Med 1968;68:122-37.
- 87.- Drutz DJ, Spickard A, Rogers DE, Koenig MG.: Treatment of disseminated mycotic infections. Am J Med 1968;45:405-18.
- 88.- Beggs WH, Sarosi GA, Adreus FA.: Synergistic action of amphotericin B and Rifampin on candida albicans. Am Rev Respir Dis 1974;110:671-3.
- 89.- Lew MA, Beckett KM, Levin NJ.: Antifungal activity of four tetracycline analogues against Candida Albicans in vitro: potentiation by amphotericin B. J Infect Dis 1977 136:263-70..
- 90.- MEDOFF G, COMFORT M, KOBAYASHI GS: SYNERGISTIC ACTION OF AMPHOTERICIN B AND 5 FLUOROCYTOSINE AGAINST YEAST-LIKE ORGANISM. PROC SOC EXP BIOL MED 1971;138:571-4.
- 91.- Medoff G, Kobayashi GS: Strategies in the treatment of systemic fungal infections N Engl J Med 1980;302:145-55.
- 92.- Barnert J, Behr W, Reich H.: An Amphotericin B-resistant case of rhinocerebral Mucormycosis. Infection 1983;13:134-136.
- 93.- Bruck Hm, Nash G, Foley FD, Printt BA Jr.: Opportunistic fungal infection of the burn wound with phycomycetes and Aspergillus. A Clinical-pathogenic review. Arch Surg 1971;102:476-82.
- 94.- De Souza R, Mac Einnon S, Spangola Su Fossieck BE Jr.: Treatment of localized pulmonary phycomycosis. South - Med J 1979;72:609-12.
- 95.- Muresan A.: A case of cerebral mucormycosis diagnosed in life with eventual recovery. J Clin Pathol 1960;13:34-6.
- 96.- Baker RD, Seabury JH, Schneidan JD. Subcutaneous and cutaneous mucormycosis and subcutaneous phycomycosis. Lab Invest 1962;11:1091-102.

- 97.- Lazo A, Winer H, Metes J .: Craniofacial Nucormicosis: -39
Computed Tomographic and Angiographic Findings in two
cases. Radiology. 1981;139:623-6.
- 98.- Kilpatrick C Tress B, King J.: Computed Tomography of
Rhinocerebral mucormycosis. Radiology. 1984;26:71-3.
- 99.- Anaissie E, Shikhdani A.: Rhinocerebral mucromycosis
with Internal Carotid Oclussion: Report of two cases
and review of the literature. Laryngoscope. 1985;95:
1107-13.
- 100.- Murphy JD, Bornstein S: Nucormycosis of the lung. Ann
Intern Med. 1950;33:442.
- 101.- Gale A, Kleitsch W.: Solitary Pulmonary Nodule Due to
Phycomycosis. Chest. 1972;62:752-5.