

11236

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

2 ej



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional

I. M. S. S.

**“MUCORMICOSIS
RINOCEREBRAL”**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE OTORRINOLARINGOLOGIA

P R E S E N T A :

DR. JULIO EDDIE CONTRERAS LAGUNA



MEXICO, D. F.

1990



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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

I	INTRODUCCION	1
II	CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS HONGOS	3
III	CLASIFICACION DE LOS HONGOS	6
	A) MYXOMICOTINA	
	B) EUMYCOTINA	
IV	MUCORALES	10
	A) Familia Mucoracea	
V	MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA MUCORMICOSIS	17
	a) Mucormicosis Pulmonar.	
	b) Mucormicosis Cutánea.	
	c) Mucormicosis Gastrointestinal.	
	d) Mucormicosis Diseminada.	
VI	MUCORMICOSIS RINOCEREBRAL	22
	a) Historia.	
VII	FACTORES PREDISPONENTES	25
VIII	PATOGENESIS	32
IX	SINTOMAS Y SIGNOS	34
X	TRATAMIENTO	38
XI	CONCLUSIONES	44
XII	BIBLIOGRAFIA	46

" Después de una tercera guerra mundial solo sobrevivirán las cucarachas y los hongos."

I. INTRODUCCION

Cuando los médicos nos iniciamos en la práctica hospitalaria comenzamos a vivir la realidad de muchas enfermedades que antes - habíamos estudiado en las aulas de nuestras universidades. También es ahí, donde descubrimos otros padecimientos desconocidos - por nosotros y además de que aún existen infecciones agresivas y fatales que todavía no podemos combatir.

Recuerdo que cuando iniciaba mi especialidad, se internó en el hospital un paciente diabético descompensado, que presentaba lesiones necróticas en la nariz, paladar y ojo, de pocos días de evolución. El diagnóstico fue Mucormicosis Rinocerebral, la cual siguió avanzando terminando con la vida del paciente.

Como resultado de esta experiencia, revisé libros que hablaban de esta patología, desconocida para mí hasta ese momento. Me sorprendió saber que esta infección es provocada por una clase de hongos pertenecientes al orden de los Mucorales, que normalmente son inocuos al hombre y que cuando existen condiciones del huésped, que favorezcan su desarrollo, son las micosis más devastadoras y fatales que existan. Estas condiciones son principalmente la ceto-acidosis del diabético o en pacientes inmunodeprimidos.

La intención de este trabajo fue la de realizar una revisión de la literatura, para poder tener un conocimiento más amplio de esta micosis. Pretendo que el lector conozca la magnitud de esta enfermedad y que al término de esta tesis, comprenda que el diagnóstico temprano puede ser decisivo en el pronóstico de la enfermedad.

II. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS HONGOS.

Es necesario conocer un poco de las características generales de los hongos, para poder adentrarnos más a esta enfermedad micótica. No pretendo profundizar mucho en este tema, por lo extenso y complejo que es.

Los hongos constituyen un grupo de organismos vivos desprovistos de clorofila. Se parecen a las plantas verdes, con raras excepciones, tienen paredes celulares definidas, son generalmente inmóviles, aunque pueden tener células reproductoras móviles y se reproducen por medio de esporas. No poseen tallos, raíces ni hojas, tampoco tienen un sistema vascular desarrollado como los vegetales más desarrollados. Son por lo general filamentos y multicelulares; sus núcleos pueden observarse con relativa facilidad, sus estructuras somáticas, salvo algunas excepciones, muestran poca diferenciación.

Los filamentos que constituyen el cuerpo de un hongo se alargan por crecimiento apical, pero la mayor parte del organismo es potencialmente capaz de crecimiento y un pequeño fragmento de cualquier parte del hongo es suficiente para comenzar un nuevo individuo. (2)

NUTRICION Y CRECIMIENTO: Los hongos obtienen su alimento como parásitos comiendo al lado del otro, alimentándose de organismos vivos, o como saprófitos atacando sustancias orgánicas muertas.

Los hongos que viven sobre sustancia muerta son incapaces de infectar los organismos vivos, se llaman saprobios obligados; - aquellos que según las circunstancias, pueden causar enfermedad o vivir sobre sustancia orgánica muerta, se llaman saprobios facultativos y los que sólo pueden vivir sobre protoplasma vivo, se les nombra parásitos obligados. (1,2,3)

Los hongos requieren alimento ya elaborado, pues son incapaces de procesar el propio. Cuando disponen de carbohidratos en cualquier forma, preferentemente: glucosa, sacarosa o maltosa, la mayoría de los hongos pueden sintetizar sus propias proteínas, - utilizando fuentes inorgánicas u orgánicas de nitrógeno y diversos elementos minerales esenciales para su crecimiento.

REPRODUCCION : Se conocen dos tipos generales de reproducción: sexual y asexual. La reproducción asexual, a veces llamada somática o vegetativa, no incluye la unión de núcleos, células sexuales u órganos sexuales. La reproducción sexual, en cambio, está caracterizada por la unión de dos núcleos.

ESTRUCTURAS SOMATICAS : El talo de los hongos está formado típicamente por hifas o filamentos microscópicos cuyas ramas dispuestas en todas direcciones, se extienden sobre o dentro del substrato utilizado como alimento. Se denomina a cada uno de estos filamentos con el nombre de hifa. La hifa está constituida por una pared tubular delgada, transparente, en el interior está llena o revestida por un estrato de protoplasma de espesor variable.

Según la especie de que se trate, el protoplasma puede ser continuo o interrumpido a intervalos irregulares por tabiques o paredes transversales llamados septos. En las formas septadas, el protoplasma de uno y otro lado del tabique se conecta por filamentos de sustancia viva que pasa a través de un poro central del septo. (1,2,3)

La masa de hifas que constituye el talo de un hongo se llama micelio. El micelio de los hongos parásitos, crece sobre la superficie, o más a menudo, dentro del huésped ya sea extendiéndose entre las células o bien penetrando en ellas.

Si el micelio es intracelular, el alimento se absorbe a través de la pared o membrana de la célula del huésped. Si el micelio penetra dentro de las células, las paredes de las hifas se ponen en contacto directo con el protoplasma del huésped.

Las hifas intercelulares de muchos hongos, obtienen su nutrimento a través de los haustorios, los cuales se consideran como órganos especializados de absorción.

Las hifas de los hongos saprófitos se ponen en íntimo contacto con el substrato y obtienen alimento por difusión directa a través de sus paredes, ocasionando la descomposición de la sustancia orgánica.

III. CLASIFICACION DE LOS HONGOS

Al revisar las clasificaciones de los hongos en varios textos experimentados en ellos, he encontrado que existen dificultades, - las cuales principalmente se deben a las distintas interpretaciones sobre la estructura, desarrollo y fisiología de los hongos. Daré una clasificación más general y solamente ampliaré los detalles en la clase de los Zigomicetes, a la cual pertenecen los - - mucorales, que son los hongos causantes de la Mucormicosis Rinocebrebral.

DIVISION MICOTICA : Se conocen 2 subdivisiones: la Myxomicotina o sea los mucilaginosos verdaderos y la Eumycotina, los hongos verdaderos.

A) MYXOMICOTINA : Esta subdivisión comprende una sola clase, los myxomicetes. En estos el talo crece a modo de un verdadero plasmodio, en el que con el citoplasma acelular se multiplican los núcleos siempre diploides. Los Myxomicetes se pueden subdividir en siete órdenes: Prosteliales, Ceratiomixales, Liceales, Triquiiales, Equinosteliales, Estemonitales y Fisarales.

B) EUMYCOTINA : Estos son los verdaderos hongos. Los organismos incluidos en esta subdivisión están, con pocas excepciones, provistos de paredes celulares y tienen estructura típicamente filamentosa, aunque se presentan algunos tipos unicelulares. Se reproducen tanto sexual como asexualmente y se subdividen en ocho clases :

a) Clase Chytridiomycetes.- Hongos con una variedad de talos cuyas células móviles poseen un solo flagelo posterior de tipo látigo. Hay aproximadamente unas 500 a 600 especies, viven como saprófitos y parásitos en el agua, en la tierra húmeda, en parte parasíticamente sobre plantas fanerógamas y hongos superiores.

b) Clase Hyphochytridiomycetes.- Son un grupo de hongos muy pequeños acuáticos cuyas células móviles poseen un único flagelo anterior en "cepillo". Esto los caracteriza como clase propia que debió de desarrollarse paralelamente a la de los Chytridiomycetes, con los que tienen también analogías de algún otro tipo.

c) Clase Oomycetes.- Son hongos con un micelio cenocítico generalmente bien desarrollado, cuyas células móviles poseen dos flagelos dirigidos en dirección opuesta: uno de tipo "látigo", el otro de tipo "cepillo". El producto de la reproducción sexual es una espora de resistencia que se forma a partir de la oosfera fecundada.

d) Clase Plasmodiophormycetes.- Hongos parásitos con talos multinucleados, no celulares (desprovistos de paredes celulares) que viven en las células de sus hospedantes. Esporas de resistencia producidas en masa, pero no en cuerpos fructíferos diferenciados. Las células móviles poseen dos flagelos anteriores de tipo "látigo".

a) Clase Tricomycetes.- Hongos con un talo cenocítico filamentosos simple o ramificado, adherido al tracto digestivo o a la cutícula externa de artrópodos vivos. Reproducción asexual por una variedad de esporas. Todos los trichomicetes viven asociados con animales, en el orden de los Ameboidales se encuentran ectoparásitos de los insectos acuáticos y de los crustáceos marinos.

f) Clase Ascomycetes.- Es la clase más amplia, abarcan alrededor del 30% de todas las especies de hongos conocidas. (3). Son hongos que forman esporas dentro de estructuras especiales en forma de "saca", llamados ascos (odre) como resultado de cariogamia y meiosis.

g) Clase Basidiomycetes.- Hongos que forman esporas resultantes de cariogamia y meiosis, sobre superficie de estructuras especiales llamadas basidios (gr. basidon = pequeña base).

h) Clase Zygomycetes.- A esta clase pertenecen los hongos que producen la Mucormicosis Rinocerebral. Las características principales de esta clase de hongos son las siguientes: son saprófitos o parásitos con un micelio cenocítico o septado bien desarrollado. La base primaria para la colocación de este hongo dentro de una clase es el tipo de espóra, la cual es producida por reproducción sexual, la espóra sexual de estos hongos es la zigospóra, resultado de la gametangia. La estructura especializada de la hifa, vista en base a cada espóra es un suspensor. La zigospóra, nace entre dos suspensores, pero en estas especies un suspensor es mayor que el otro.

Al inicio, las porciones terminales de los suspensores son la gametangia, las cuales se fusionan para formar una zigospora madura. (5,3)

Hay tres órdenes de la clase de los Zygomycetes: Los - Mucorales, Entomophthorales y Zoopagales .

IV. MUCORALES

A esta orden de los Zygomycetes pertenecen las familias que son patógenas en estados especiales del hombre. Unos pocos mucorales son parásitos débiles que crecen sobre frutas y otros productos vegetales, a los cuales les causan enfermedades. La gran mayoría de los mucorales son saprófitos que viven en substratos tales como el estiércol de los animales, sustancias animales y vegetales en descomposición en medios nutritivos de laboratorio y en el moho del pan. (6)

Los mucorales son saprófitos normales en el hombre, en cultivos de secreciones nasales, cavidad oral y excremento, colocados en el medio de cultivo de Sabourands, frecuentemente se desarrolla este hongo. (4)

El hombre tiene una resistencia natural fuerte a la infección por estos organismos. Las infecciones locales severas y sistémicas son encontradas casi exclusivamente en pacientes con su resistencia suprimida o inmunodeficiencias. (5,6,9)

Tomando como base la clasificación que da el Dr. Dexter H. Howard (Department of Microbiology and Immunology, UCLA School of Medicine), se establecen 14 familias de los mucorales, 4 de las cuales son conocidas como patógenas. De las cuatro la Mucoraceae es la más importante. (Ver Tabla # 1).

T A B L A # 1

MIEMBROS PATOGENOS DE LOS MUCORALES

F A M I L I A	E S P E C I E	S I N O N I M O
Mucoraceae	Rhizopus oryzae	R. arrhizus
	R. rhizopodiformis	R. cohnii, R. equinus.
	R. microsporas	
	Absidia corymbifera	A. ramosa.
	Mucor circinelloides	
	M. pusillus	Rhizomucor pusillus
	M. miehei	" miehei
Mortierellaceae	Mortierella wolfii	
Cunninghamiaceae	Cunninghamella elegans	
Saksenaeaceae	Saksenaea vasiformis	
Syncephalastraceae	Syncephalastrum sp.	

Los tres géneros patógenos en la familia Mucoracea son el Rhizopus, Absidia y Mucor. La distinción entre estas especies está basada en la morfología del ciclo asexual, características fisiológicas y la producción de la zigospora. La importancia de las consideraciones morfológicas son:

- 1) Presencia y localización de los rizoides. El micelio de algunas especies produce rizoides, los cuales se forman especialmente en los puntos donde el micelio se pone en contacto con una superficie dura. Los rizoides se adhieren al substrato y aseguran al hongo.
- 2) Longitud y ramificación de los esporangióforos.
- 3) Diámetro del esporangio y forma de la columela; el esporangio cuando se desarrolla en condiciones favorables contiene miles de esporas.
- 4) Persistencia de la pared celular del esporangio.
- 5) Presencia y forma de apófisis.
- 6) Diámetro de la esporangiospora y superficie. Las características fisiológicas para distinguir las especies incluyen, la temperatura máxima para desarrollarse y la asimilación de las fuentes de carbono. Estas características se observan en la tabla # 2. (5,2,3)

T A B L A # 2

HALLAZGOS MORFOLOGICOS USADOS PARA DISTINGUIR POTENCIALMENTE
LOS GENEROS PATOGENOS EN LOS MUCORACEAE

GENERO	RIZOIDES	APOFISIS	COLUMELA
Mucor	Ninguno	Rara	Forma no distinguible.
Absidia	No directamente debajo de la - angiospora.	Definida	Forma de pera.
Rhizopus	Directamente debajo de la angiospora.	Definida	Ovoide.

FISIOLOGIA : El Dr. Paul Sypherd (Department of Microbiology, University of California-Irvine School Medicine) refiere lo siguiente en relación a la fisiología de estos hongos. Los géneros involucrados en la mucormicosis humana pueden reproducirse sexualmente por zigosporas. Sin embargo, las esporangiosporas asexuales indudablemente hay que considerarlas por la diseminación del hongo en el aire y el modo de infección al hombre.

La primera forma celular de este hongo en la infección humana es una pequeña espora aérea y solo ocasionalmente algunas personas fallan a la respuesta de esta invasión, debido a una fagocitosis reprimida. (5)

El entendimiento de la química de las esporas y la bioquímica de su germinación, es necesaria para entender la invasión micótica. Hay una extensa literatura en relación a la química de la espora del hongo y de la germinación de la espora, pero desafortunadamente muchos de estos estudios no nos dan un cuadro coherente de los eventos que son importantes para el entendimiento de la infección de los mucoraceos.

Sin embargo, se puede tener un cuadro incompleto para poder penetrar en algunos procesos de la germinación de la espora de estos hongos.

Se piensa que la angiospora es una célula metabólicamente - inerte, equilibrada para la capitalización en una oportunidad para germinar y crecer, pero exenta esencialmente de energía significativa y de un metabolismo sintético. Cuando la germinación de la espora es iniciada, usualmente por la inhibición del agua, hay un incremento en la capacidad respiratoria y un aumento de oxígeno, continuando con la síntesis de RNA, DNA y de las proteínas.

En la mayoría de las personas sanas, probablemente el huésped determina compuestos que inhiben algunos eventos tempranos en la germinación de la espora. Tales compuestos podrían estar constituidos por las células fagocíticas. (5,2)

La mayoría de los hongos encontrados en las enfermedades humanas requieren de oxígeno para su crecimiento. Sin embargo, muchos de los ficomicetes menores, incluyendo aquellos que son agentes de la mucormicosis, son capaces de crecer en ausencia de oxígeno y bajo condiciones microaerofíticas. El crecimiento en ausencia de oxígeno está relacionado al dimorfismo que muestran algunos miembros del género mucor. (5,3)

El dimorfismo en *Mucor Rouxii* y *M. racemosus* ha sido estudiado en detalle bioquímicamente. La habilidad del mucor para sufrir la morfogénesis, depende de una compleja relación entre el dióxido de carbono y el oxígeno, recientemente se ha reportado también sobre una "hormona" volátil. Debido a que las hifas invariablemente son encontradas en los tejidos infectados, probablemente una "hormona" extracelular juegue un papel importante en la fase de fermentación.

El fracaso para encontrar células de fermentación en un apreciable número de tejidos, sugiere que la forma de fermentación es manejada por las defensas del huésped y que las hifas tienen los rasgos necesarios para la invasividad.

La pared celular juega un "rol" prominentemente en el dimorfismo micótico y los cambios en la pared celular durante la transición fermento-hifa han sido estudiados extensamente en el *Mucor roxii*. Notables diferencias en la química y ultraestructura han sido encontrados entre las paredes del fermento y la hifa. Hay también diferencias en el contenido de la proteína y lípidos entre las 2 formas.

V. MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA MUCORMICOSIS

Habiendo conocido las características morfológicas y fisiológicas de los mucorales patógenos al hombre, es conveniente mencionar las diferentes formas de presentación de la mucormicosis.

Esta ficomicosis es encontrada en pacientes con acidosis diabética principalmente, en los cuales corre un curso rápido y fatal la mayoría de las veces; también se presenta en pacientes con leucemia, linformas, quemaduras severas, niños con desnutrición importante y otras enfermedades debilitantes. La infección aparece como secuela de una terapia inmunosupresiva, uso de citotóxicos, corticoesteroides y antibióticos de amplio espectro.

A continuación mencionaré las manifestaciones clínicas de la mucormicosis en una forma general.

a) MUCORMICOSIS PULMONAR : La mucormicosis pulmonar es de dos tipos: Primaria y Hematógena. La primaria es particularmente en pacientes con leucemia y linformas, es seguida por la inhalación de esporas, o secundaria a la aspiración de material infectado de la enfermedad rinofacial. (7,1,11) El hongo se desarrolla en el bronquio, penetrando en las paredes de este, e infectando el tejido hiliar. Los hongos entonces invaden la arteria pulmonar y la vena, causando trombosis, dando por resultado una infartación pulmonar. Los hongos se diseminan en el aveolo y el bronquio, produciendo una bronquitis micótica y neumonía.

El inicio puede ser súbito, con dolor severo en el tórax, - irritación pleural y esputo. (13,7) Coincidiendo estos síntomas con el inicio de la infartación. En algunos casos el inicio puede ser incidioso. La fiebre y leucocitosis están siempre presentes. El estudio radiológico demuestra datos de neumonía no específica y de infartación. La enfermedad es generalmente progresiva y fatal. (11,13) Baker en su reporte de 10 casos de mucormicosis pulmonar, encontró una duración de micosis de 3 a 30 días. Todos los pacientes fallecieron. El organismo encontrado fue - del género Rhizopus. (13)

El diagnóstico se hace por medio de la demostración del hongo en las lesiones o en el material de las lesiones. El cultivo del ficomiceto del esputo, no es diagnóstico debido a que estos organismos son contaminantes comunes.

La experiencia en el manejo de los pacientes con mucormicosis pulmonar es muy limitado, debido a que en la mayoría de los casos se diagnostican post-mortem. La anfotericina B es el único antimicrobiano con eficacia antimicótica para la mucormicosis. La cirugía temprana y agresiva, para la enfermedad localizada ofrece la mejor oportunidad de recuperación. De los 18 sobrevivientes reportados en la literatura, 11 fueron manejados - con cirugía solamente, 6 casos se han reportado curados con anfotericina. (11)

Definitivamente el diagnóstico temprano puede permitir una terapia apropiada, incrementando con esto la supervivencia de estos pacientes.

b) MUCORMICOSIS CUTANEA : Esta forma de infección se encuentra en pacientes con quemaduras severas y en diabéticos descontrolados con lesiones en piel. Existen pocos casos reportados en la literatura con evidencia histológica. La fiebre y los cambios observados en el sitio de la quemadura, nos pueden dar indicios de una superinfección por mucorales en piel. Muchos investigadores han encontrado la infección del mucor por el uso de vendas de tensoplast sobre sitios de heridas quirúrgicas. Las lesiones cutáneas semejan al eczema gangrenoso, la cual es vista en muchos pacientes inmunocomprometidos. Estas son diagnosticadas por la demostración de la invasión del tejido. (5)

El diagnóstico temprano es esencial para evitar la morbilidad y mortalidad.

El tratamiento quirúrgico y médico a base de Anfotericina en forma oportuna tiene un mejor pronóstico.

c) MUCORMICOSIS GASTROINTESTINAL : La mucormicosis gastrointestinal es rara, aún en pacientes con leucemia y linfomas. Las anomalías intrínsecas del tracto digestivo, preceden a la enfermedad, como: colitis amibiana, tifoidea, pelagra y Kwashiorkor.

Existen antecedentes en la literatura de un paciente que desarrolló ulceraciones mucormicóticas en el íleon terminal, después de haber recibido una terapia a base de esteroides y antibióticos para una peritonitis por anaerobios. El órgano más afectado es el estómago.

La mucormicosis puede extenderse del lumen del intestino a la vesícula, hígado, páncreas o al bazo, causando perforación u obstrucción intestinal.

Los mucorales pueden encontrarse ya sea en colonias o invadiendo úlceras gástricas. Cuando hay invasión las lesiones se extienden y una marcada induración alrededor se desarrolla, formando una superficie negra en la úlcera. La invasión está asociada a un mal pronóstico, en contraste a uno excelente cuando solo la colonización está presente.

El diagnóstico depende de la biopsia. Los cultivos de heces son de valor.

d) MUCORMICOSIS DISEMINADA : En esta forma existe una afectación de varios órganos. Se presenta también en pacientes inmunocomprometidos, principalmente en pacientes con leucemia y linfomas. En la revisión de la literatura encontramos un reporte de Mayer y cols., describiendo la mucormicosis diseminada en 26 pacientes con leucemia y linfomas. (7)

La micosis se encuentra diseminada ampliamente en bazo, páncreas, riñón, hígado y duodeno. Se ha encontrado que el pulmón es el órgano más afectado. La infección del tejido se caracteriza por la infartación del parenquima circunvecino. Puede haber compromiso cerebral, diseminándose el hongo por vía hematógica.

La trombosis de la vena renal y de la arteria hepática (resultando un cuadro clínico similar a la hepatitis) son otras manifestaciones poco comunes de esta. (5,7)

VI. MUCORMICOSIS RINOCEREBRAL

El motivo de este trabajo como lo señalé al inicio, es hacer una revisión de esta forma clínica de la Mucormicosis. Esta forma (Mucormicosis Rinocerebral) ha sido descrita excelentemente en muchas revisiones y reportes de la literatura médica mundial. Se ha demostrado también que esta infección oportunidsta es la micosis más agresiva y fatal conocida. Se ha comprobado que esta enfermedad tiene un número limitado de sobrevivientes, además, de acuerdo a los últimos reportes vemos que esta infección se ha incrementado y cada vez hay más casos detectados.

Como se ha visto la Mucormicosis Rinocerebral es causada por hongos pertenecientes a la clase de los Zigomicetos, a la orden de los Mucorales y pertenecientes a la familia Mucoraceae. De acuerdo a la revisión de la literatura, las especies que se han encontrado involucradas a esta infección son las pertenecientes a los géneros: Mucor, Rhizopus y Absidia. (9,5,6,7)

Normalmente estos hongos no son patógenos al hombre, frecuentemente son cultivados de la cavidad oral, nariz y excremento en individuos sanos. Sin embargo, pueden causar una enfermedad aguda y fatal. Para que esto suceda se han encontrado factores que condicionan a que la infección se presente.

El principal factor que se ha encontrado en los reportes de la Mucormicosis Rinocerebral, es la Diabetes Mellitus descontrolada. Hay que señalar que la hiperglicemia de la Diabetes per se, no es el factor que favorece la infección sino la acidosis y la cetosis que presenta el diabético descontrolado. Existen -- otros factores de los que hablaremos más adelante y ampliaré más acerca de la fisiología del diabético.

a) HISTORIA : En 1884 Lichtheim fue el primero en probar la patogenicidad de el Mucor corymbifer y de el Mucor rhizopodiformis en conejos, a los cuales les inyectaba intravenosamente las esporas de estos hongos, apareciendo absceso extensos y eventualmente la muerte de los animales. Lindt en 1886 demostró similarmente la patogenicidad en conejos, del Mucor pusillus y M. ramosus.

(9)

La primera descripción bien documentada de Mucormicosis en un humano fue hecha por Paltauf en Alemania en 1885, el caso que reportó fue de una Mucormicosis diseminada, involucrando varios órganos. La enfermedad no recibía mucha atención en los Estados Unidos, hasta que Gregory y cols, reportan tres casos con una revisión de la literatura. En 1955, Bauer y cols., efectuaron experimentos, produciendo una Mucormicosis fulminante en conejos, los cuales eran convertidos en diabéticos con Alloxane. (8) El primer reporte de cura de la enfermedad fue en 1955, por Harris, describiendo un paciente pediátrico que sobrevivió, pero quedando con un déficit neurológico.

Muchos reportes aparecen entre 1957 a 1959, en los cuales sugieren una terapia de apoyo y la debridación quirúrgica de las lesiones en un esfuerzo para obtener curación. Chick y cols., demuestran en 1959, la eficacia de la Anfotericina B - contra el Rhizopus ensayado en ratas y conejos. (6)

VII. FACTORES PREDISPONENTES

Los factores que se han encontrado están en relación y que se les consideran predisponentes a la infección por Mucorales son:

- 1) La Diabetes Mellitus descontrolada.
- 2) Acidosis debida a cualquier causa.
- 3) Terapia antibiótica.
- 4) Terapia con ACTH y con hormonas adrenocorticales.
- 5) Leucemia .
- 6) Mieloma múltiple.
- 7) Kwashiorkor.
- 8) Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. (9,19,16)

a) DIABETES MELLITUS MAL CONTROLADA : En la mayoría de los reportes de la literatura mundial, se ha encontrado a la diabetes mellitus como el principal factor predisponente a la Mucormicosis Rinocerebral. La diabetes como tal, no es la causa de la infección, sino cuando en los pacientes diabéticos se presenta la cetacidosis, como resultado de un mal control de la enfermedad.

Este factor ha sido estudiado y confirmado por varios investigadores. Baker y Elder, (12) así como Bauer y cols, (8) realizaron estudios en conejos, los cuales fueron llevados a un estado similar a la cetoacidosis diabética, que se presenta en el hombre por medio de alloxan. Se les inocularon esporas de rhizopus intratraquealmente, reproduciendo la mucormicosis. Con estos estudios demostraron que lo que condicionaba la infección no era la hiperglicemia, sino la cetosis, acidosis y a los cambios del metabolismo de los leucocitos. (8)

La cetoacidosis se presenta en los pacientes diabéticos cuando existe una deficiencia severa de insulina. Esta deficiencia - da por resultado un incremento en la lipólisis y de los ácidos - grasos, que posteriormente son depositados en el hígado. Bajo la influencia del aumento en la secreción del glucagón, el hígado - adopta un estado cetogénico y los ácidos grasos libres son transformados dentro de la mitocondria, donde la B-oxidación y la subsecuente formación de cetona ocurre. (26)

La combinación de la hiperglicemia y la cetonemia dan por resultado las alteraciones vistas en la cetoacidosis diabética.

Como la cetosis va progresando, fundamentalmente ocurre un deterioro importante del paciente, desde letargia a coma profundo. Todos los grados de disfunción del SNC, pueden presentarse.

La cetosis induce a vómito, y puede también producir depleción del volumen intracelular. Las manifestaciones clínicas incluyen: piel seca, sequedad de las mucosas y hundimiento de los globos oculares. (26)

Todos los hallazgos clínicos y de laboratorio de la depleción del volumen intracelular, se manifiestan en la cetosis diabética incluyendo, la disminución de la filtración glomerular, - reflejado por el incremento del nitrógeno de la urea sanguínea y la concentración de creatinina. (26)

La depleción severa del volumen intravascular puede causar un colapso vascular. Una acidosis severa también produce una - disminución de contractilidad cardiaca, fundamentalmente hay un descenso de la perfusión tisular. Una respiración rápida y profunda (respiración de Kussmaul), es debida a la compensación por la acidosis metabólica.

El diagnóstico de la cetoacidosis debe basarse en la triada de hiperglicemia, cetonemia y acidosis química.

La evaluación inicial debe incluir la medición de los niveles de glucosa, medición de la cetona sérica y del PH y PCO_2 . Si la glucosa es mayor de 250 mg./dL, la cetona serica es fuertemente positiva en la sangre no diluida y el PH arterial es menor de 7.25, el diagnóstico está establecido.

De acuerdo a estudios en laboratorio, se ha demostrado que la cetosis es un factor importante en el crecimiento invitro de los - Mucorales. Dubos (9), demostró que los cuerpos cetónicos protegen parcialmente al bacilo de la tuberculosis de los efectos bactericidas de los ácidos láctico y acético. Probablemente esto sucede con estos hongos.

Martín y cols., encontraron que los leucocitos de los pacientes diabéticos, producen menos ácido láctico que las personas normales, (9) Bauer (8), observó una degeneración nuclear en los leucocitos polimorfonucleares en conejos con un estado agudo de diabetes aguda por alloxan, la mucormicosis no es debida a la disminución de la respuesta neutrofilica. (9) Esta puede ser debida a la baja temperatura corporal y a la ausencia de fagocitosis de los macrófagos por las esporas.

La acidosis y el shock con colapso vascular juegan un papel importante. Los tejidos en este estado pueden encontrarse desvitalizados, por lo cual, el desarrollo de los hongos es favorecido.

(12)

b) TERAPIA ANTIMICROBIANA : Con el advenimiento de los antibióticos de amplio espectro y el manejo prolongado de estos, en pacientes con infecciones agudas o crónicas, pueden favorecer la proliferación de esta micosis. Torack, reportó una serie de trece casos de infecciones por hongos, en pacientes que se encontraban en tratamiento con antibióticos.

Los antibióticos más comunes estaban incriminados en este estudio. Los hongos encontrados fueron: monilia en 10 casos, Aspergillus en 3 casos y Mucor en 3. (9)

Han sido postulados muchos mecanismos posibles de acción de este factor.

1) La estimulación del desarrollo; la auromicina, neomicina y la bacitrina estimulan la proliferación de la monilia in vitro.

2) Potencialización de la virulencia; Selisman, indica que existe un incremento en la virulencia del hongo en monos que se les ha dado auromicina y terramicina.

3) La alteración de la flora bacteriana normal permite la proliferación del hongo.

4) La toxicidad de los tejidos puede ser otro factor. (9,19)

c) TERAPIA CON ACTH Y HORMONAS ADRENOCORTICALES : Otro factor que juega un papel en la proliferación de la mucormicosis es la terapia con ACTH y hormonas adrenocorticales. Estudios en simios tratados con cortisona, se ha visto que presentan una disminución de su resistencia a la infección por Absidia ramosa, - promoviendo así la invasión de los hongos. (19)

Se piensa que la cortisona estabiliza la membrana lisosomal dentro de las células fagocíticas, impidiendo la fusión de los lisosomas y los fagosomas, contenidos en las esporas micóticas. Esto permite el establecimiento de la infección y la subsecuente proliferación de las hifas en los tejidos. (19)

Se han sugerido los siguientes modos de acción de los corticoides:

- 1) Disminución de la adherencia de los leucocitos al endotelio vascular.
- 2) Disminución de la fagocitosis.
- 3) Disminución del flujo sanguíneo por el incremento del tono arterial.
- 4) Depresión de la proliferación fibroblástica.
- 5) Inhibición y bloqueo de la reacción antígeno-anticuerpo. (9)

d) LEUCEMIA : La infección por hongos es una complicación frecuente en personas con condiciones hematológicas malignas. No es raro que esto suceda, ya que la protección del huésped depende de la funcionalidad de las células que en estas condiciones se encuentran afectadas.

La protección contra estas infecciones micóticas está mediada por la proliferación y función de las células T, estando estas, deterioradas en los pacientes con alteraciones hematológicas como en la leucemia. (19)

El tratamiento quimioterapéutico ha transformado mucho el pronóstico de los pacientes con enfermedades hematológicas malignas, pero también tiene un efecto profundo en los mecanismos de protección del huésped. (19)

Se ha observado que la mucormicosis se presenta más frecuentemente en la leucemia linfocítica crónica, principalmente en los estadios tardíos. (19)

VIII. P A T O G E N E S I S

La invasión de los mucorales al enfermo, ocurre principalmente por la inhalación de las esporas y también por la ingestión de las mismas. Depositadas las esporas en las fosas nasales y en la boca, la diseminación de la infección puede seguir 3 rutas:

- 1) Sistema vascular.
- 2) Los pasajes naturales.
- 3) Diseminación local del tejido. (9)

La primera ruta de invasión de los hongos, ha sido para muchos observadores un acertijo, ya que no se ha encontrado una respuesta al porque, los mucorales tienen una predilección notable por los - vasos sanguíneos. El hongo crece profusamente a lo largo de la lámina elástica interna de las arterias, penetrando a la luz de los - vasos y provocando posteriormente trombosis. Esto va a producir in farto local, causando posteriormente necrosis del tejido, por la in terrupción del aporte sanguíneo. Más tarde hay invasión a las ve-- nas y linfáticos para diseminarse por extensión directa desde estos vasos. (4,9)

En la Mucormicosis Rinocerebral la infección que normalmente se inicia en la nariz y senos paranasales, se disemina al globo ocu lar por vía de las arterias etmoidales, esfenopalatina, lacrimal, - vena angular y también por la extensión directa de los senos parana sales. Los hongos comunmente ascienden al vértice de la órbita y - através de la pared lateral del seno cavernoso invaden y obstruyen la arteria carotida interna. (6)

Con el progreso de la infección orbitaria se presenta disminución de la función de los pares craneales, II, III, IV y V. (6)

La más seria complicación de esta micosis, es la invasión intracraneal. Las vías por donde se diseminan los hongos son: la fisura orbitaria superior, lámina cribiforme del etmoides, arteria oftálmica y, poco común, por la arteria carotida. (4)

La invasión intracraneal puede estar precedida por el compromiso del V y VII par craneal. (6,4)

El tercer modo de diseminación de los hongos, es por invasión local de los tejidos, no hay duda que se presente en todas las formas de Mucormicosis, pero es especialmente notable en la Rinocerebral.

IX. S I N T O M A S Y S I G N O S

Como se ha señalado la Mucomircosis Rinocerebral se presenta la mayoría de las veces, en pacientes con cetoacidosis diabética, por lo cual es común que muchos de estos pacientes se ingresen a los hospitales para el control de su problema metabólico y que el diagnóstico de la infección sea en forma tardía o como un hallazgo.

Cualquier paciente diabético que se presente con ceto-acidosis y con depresión de su estado de conciencia, y no se recupere después de corregir su anormalidad metabólica, deberá ser investigado para descartar una mucormicosis. (9)

La mayoría de los signos y síntomas iniciales, se presentan en la nariz, senos paranasales y cara. La enfermedad puede anunciarse por una descarga nasal sanguinolenta o negruzca. A la exploración intranasal se observan: costras necróticas en el septum y los cornetes, las cuales pueden ser confundidas como costras hemáticas. También en este estadio temprano podemos encontrar perforación del septum (4,6) y necrosis parcial o total del paladar.

Un cuadro aparente de sinusitis aguda puede estar presente, con celulitis facial y una discreta sensibilidad sobre los senos maxilares. Puede haber en ese momento necrosis de la piel de la cara y en el paladar.

Los hallazgos tempranos que encontramos en el ojo son: una proptosis media, edema periorbitario, entumecimiento, visión borrosa, incremento de la lagrimación e inflamación local.

Sin embargo al progresar la enfermedad, el paciente puede presentar: oftalmoplegia completa, hemorragia conjuntival, dilatación de las pupilas, exoftalmos y ceguera, todos estos síntomas son compatibles con el Síndrome del ápice orbitario, el cual está en relación con el compromiso de la mucormicosis con los vasos de la órbita, principalmente con la arteria retinal central. (5,6)

La presencia de dolor retrororbitario, congestión orbitaria severa, edema, ptosis, exoftalmos y la ceguera, son datos de trombosis del seno cavernoso. La trombosis del seno cavernoso está en relación a la extensión directa de la micosis del polo posterior de la órbita al seno cavernoso. (4)

Al realizar el exámen de fondo de ojo se pueden encontrar: dilatación de las venas retinales o trombosis de las mismas y pueden ser vistas las hifas del hongo dentro del vitreo. (1)

La diseminación de la infección al cerebro, puede estar precedida por la involucración del V y VII par craneal. La presencia de anestesia de las áreas inervadas por la primera y segunda rama del n. trigémino y una parálisis facial homolateral, indica el compromiso del VII par craneal. (6)

La progresión de la letargia se incrementa y sobreviene el coma, a los pocos días la muerte del paciente se presenta. (1,6)

La siguiente tabla muestra los síntomas y signos que más se observaron en una revisión de 13 pacientes por Pillsbury y cols. (6)

T A B L A # 3

SINTOMAS / SIGNOS	# DE PACIENTES	(%)
Dolor de cabeza	13	(100)
Fiebre	13	(100)
Letargia	13	(100)
Inflamación facial	13	(100)
Necrosis intranasal	13	(100)
Disminución de la visión	12	(92)
Deshidratación	11	(85)
Parálisis facial	10	(77)
Oftalmoplegia externa	10	(77)
Descarga nasal	9	(69)
Oftalmoplegia interna	7	(54)

X. TRATAMIENTO

La Mucormicosis Rinocerebral usualmente es fatal sin una terapéutica específica. Antes de 1955, no existían reportes de sobrevivientes a esta enfermedad. Antes de la aparición de la anfotericina B, los pacientes con Mucormicosis eran tratados con yodos, nistatina o ciclohexamida (20,19), con malos resultados en todos ellos.

Las bases para poder obtener un éxito en el tratamiento de la Mucormicosis son: 1) el diagnóstico temprano de la enfermedad, - 2) terapia antimicótica sistémica, 3) debridación quirúrgica amplia y 4) fundamentalmente el control de la diabetes.

Desafortunadamente, los pocos casos que se han diagnosticado efectivamente antemortem, impiden cualquier evaluación crítica de los relativos méritos de estos diferentes abordajes terapéuticos. Lo más importante de este dilema, es la importancia de implantar procedimiento diagnósticos agresivos en cualquier paciente diabético o inmunosuprimido, en el cual se tenga una sospecha leve de Mucormicosis. (5)

A causa de que los cultivos antemortem son frecuentemente negativos, las biopsias o fragmentos de las lesiones sospechosas, - también para cultivo deberán hacerse. Si el resultado de la biopsia inicial es negativo, la repetición de biopsias pueden ser necesarias para confirmar el diagnóstico.

TERAPIA ANTIMICOTICA : Hasta el momento la Anfotericina B, es el único agente confiable para la Mucormicosis y también para - otras micosis sistémicas. La anfotericina B, fué aislada a finales de la década de los cincuentas y el primer caso de curación con esta droga fue reportado por Gass, en 1961. (4,19)

En 1967 Abramson y cols., (18) reportaron a 4 pacientes que fueron tratados con anfotericina solamente, obteniendo la curación de los mismos. Battock y cols., (20) en 1968, presentaron dos casos, los cuales fueron tratados con anfotericina B en días alternos, debridación quirúrgica de los tejidos afectados e irrigación de los senos paranasales con anfotericina B.

Pruebas in vitro de cepas de mucoraceas con anfotericina B han producido resultados variables y no han sido necesariamente correlacionados con la respuesta clínica del paciente. (5)

Watson y Neame, (5) encontraron que la concentración mínima inhibitoria de Anfotericina B, para 6 cepas de Rhizopus fue de - 30 a 60 g/mL, mientras que una cepa fue sensible a 2500 Mg/mL y dos cepas resistieron a 5000 Mg/mL. Similarmente Howarth y -- cols., (5) encontraron que la concentración mínima inhibitoria de la anfotericina B contra cinco cepas de Rhizopus fue de 5.0 Mg/mL y contra una cepa de mucor de 0.1 Mg/mL.

Algunos de estos resultados contradictorios, pueden reflejar la ocurrencia natural de la variación de las especies y cepas, a la susceptibilidad de la anfotericina B, mientras que -

otras pueden ser debidas a la diferencia de métodos y a la forma del organismo usado. La forma en germinación del hongo, la cual es equivalente a la que se encuentra in vitro, parece ser más - sensible a la anfotericina B invitro, que en la forma de espora, de acuerdo a los estudios de sensibilidad. (5)

El promedio de la administración de la anfotericina B en - pacientes con Mucormicosis, depende de la severidad de la infección y de la condición clínica general del paciente.

La mayoría de los autores señalan que para iniciar el manejo con anfotericina B, hay que realizar una prueba de hipersensibilidad a la droga, administrando intravenosamente 1 mg. por una hora, si no se presentan reacciones adversas, se incrementará la dosis, de 10 a 15 mg. son dados cada 12 hrs., hasta una dosis - diaria de 0.7 a 1.0 mg/kg/día. Cada dosis intravenosa se da por 6 hrs. La dosis total está en una variación de 2 a 4 g. (5,18)

La dosis diaria de 0.7 a 1.0 mg/kg/día, usualmente se continúa hasta que la condición del paciente se estabilice o mejore y entonces se podrá dar la misma dosis cada segundo día.

Frecuentemente la dosis de la anfotericina B, está limitada por sus efectos colaterales, estos son: nefrotoxicidad, hipokalemia y supresión de la médula ósea, los cuales, usualmente son reversibles. (5,18,20)

La depuración de creatinina endógena, es la prueba que se considera de valor para determinar la filtración glomerular. Esta prueba es el mejor indicador del efecto de depresión, de la anfotericina B en la función renal.

Podemos dejar que la creatinina sérica, se incremente hasta 3.0 mg/dL. Si la creatinina aumenta más de 3.0 mg/dL, en ese momento hay que suspender la droga hasta que la función renal del paciente se estabilice o mejore. (5,20)

Si la función renal no es monitoreada muy de cerca, el daño renal puede suceder en forma irreversible.

Ultimamente algunos investigadores aseguran que una nueva droga llamada, 5-fluorocitosina (5,Fc), puede tener un efecto si nérgico con la anfotericina B y combinando estas dos drogas, permitirá disminuir la dosis de la anfotericina, evitando así la - nefrotoxicidad. (19)

Battock sugiere el tratamiento con anfotericina B en días alternos, para reducir el peligro de la toxicidad renal.

QUIRURUGICO : La importancia del tratamiento quirúrgico, en forma temprana, debe considerarse de mucha importancia en la terapeutica del paciente con Mucormicosis Rinocerebral.

Si la debridación del tejido desvitalizado y necrótico se efectúa adecuadamente y tempranamente, será un factor determinante en la supervivencia del paciente. (20,19)

El tipo de procedimiento quirúrgico que se realice, estará dictado por la extensión de la infección en el paciente.

Los procedimientos que se usan para la Mucormicosis Rinocebrebral incluyen: drenaje de los senos y abscesos, Caldwell Luc, esfenoidectomía, etmoidectomía, maxilectomía, septectomía, palatpectomía y enucleación o evisceración del contenido necrótico de la órbita. (6,19,20)

CONTROL DE LA DIABETES FUNDAMENTALMENTE : La primera meta de la terapia en la Mucormicosis Rinoencefalítica es el control de la acidosis diabética.

El control metabólico y la hidratación pueden disminuir la diseminación de la enfermedad.

Como se señaló en páginas anteriores, es de suma importancia en estos pacientes el control de la acidosis, debido a que la acidosis permite la invasión de los hongos a las paredes de los vasos sanguíneos, produciendo trombosis y la embolización micótica a distancia de la luz de los vasos. Resultando un compromiso de la perfusión del tejido, causando una hipoxia local y una acidosis más profunda. (19)

Hay que recordar que los primeros casos de curación de esta micosis sistémica, se lograron básicamente con el control de la diabetes. Por lo cual es necesario un buen manejo de las alteraciones metabólicas del paciente, la terapia antifúngica y la debridación quirúrgica, para obtener logros en la batalla sobre esta agresiva y fatal enfermedad.

OTROS MANEJOS : En los últimos años se ha mencionado la asociación de la terapia con oxígeno hiperbárico con la terapia antifúngica y quirúrgica. Couch y cols. (22), sugieren el manejo con oxígeno hiperbárico, combinándolo al ya establecido, refiriendo éxitos en su reporte. El mecanismo del oxígeno hiperbárico en estos pacientes no es claro. (23)

XI. C O N C L U S I O N E S

La Mucormicosis Rinocerebral es una infección micótica poco común, pero frecuentemente fatal. Es causada por hongos del género Mucor, Absidia o Rhizopus, pertenecientes al orden de los Mucorales.

Se presenta en personas inmunocomprometidas, principalmente en pacientes con cetoacidosis diabética.

Los Mucorales difieren de otros hongos, por su marcada tendencia a invadir los vasos sanguíneos produciendo trombosis, infartación y necrosis de los tejidos.

La infección usualmente inicia en la cavidad nasal, senos paranasales o paladar, extendiéndose a la región retro-orbitaria, para diseminarse posteriormente al cerebro .

La proporción de su extensión o diseminación es variable, pero siempre es muy rápida.

Las bases para obtener un éxito en el tratamiento de la Mucormicosis son: el diagnóstico temprano, terapia antimicótica sistémica, debridación quirúrgica amplia de las lesiones y fundamentalmente el control de la diabetes.

Afortunadamente esta infección es rara, pero debemos tenerla siempre en cuenta en pacientes que pueden ser susceptibles a desarrollarla.

Ante la sospecha de esta infección, es mejor iniciar el manejo médico, ya que de esto dependerá la sobrevida del paciente.

XII. BIBLIOGRAFIA

1. Rippon, J.W. : Medical Mycology. 4a. Edición. Cap. 21 : 430-445. 1982.
2. Alexopoulos, C. : Introducción a la Micología. 2a. Edición: 330-400. 1966.
3. Müller, E. y Loeffler, W. : Manual de Micología. 2a. Edición: Cap. 3: 75-90. 1976.
4. Eisenberg L., Wood T., Boles R. : Mucormycosis. Laryngoscope. 87: 347-356. 1977.
5. Lehrer, R.I., Howard, D.H.: Mucormycosis. Ann Intern Med. 93: 93-108. 1980.
6. Pillsbury, H.C., Fischer, N.D.: Rhinocerebral Mucormycosis. Arch. Otolaryngol. 103 : 600-604. 1977.
7. Baker, R.D. : Mucormycosis - a new disease?. J.A.M.A. 163: 805-808. 1957.
8. Bauer, H., Ajello L. : Cerebral Mucormycosis : Pathogenesis of the Disease: Description of fungus, Rhizopus Orizae, Isolated from Fatal Case. Am. J. Med. 18 : 822-831. 1955.
9. Long, E.L. & Weiss, D.L. : Cerebral Mucormycosis. Am. J. Med. : 625-635. April 1959.
10. Succar, M.B., Nichols, R.D. : Rhinocerebral Mucormycosis. Arch Otolaryngol. (105): 212-214. 1979.
11. Bigby, T.D., Serota, M.L. : Clinical Spectrum of Pulmonary Mucormycosis. Chest. (89): 435-439. 1986.
12. Elder, T.D., Baker, R.D. : Pulmonary Mucormycosis in Rabbits with Alloxan Diabetes. A.M.A. Archives of Pathology: 159-167. Nov. 1955 .

13. Baker, R.D. : Pulmonary Mucormycosis. Am. J. Path. 287-307. June 1955.
14. Richardson, M.D., Warnock, D.W. : Mechanisms of resistance to fungal infection in the non-compromised host. Fungal - Infection in the compromised Patient : 1-41. 1982.
15. Artis, W.M., Fountain J.A. : A Mechanism of Susceptibility to Mucormycosis in Diabetic Ketoacidosis: Transferrin and Iron Availability, Diabetes. (31): 1109-1113. Dec. 1982.
16. Cuadrado, L.M., Guerrero A. : Cerebral Mucormycosis in two Cases of Acquired Immunodeficiency Syndrome. Arc. Neurol. (45) : 109-111. Jan. 1988.
17. Huddle, K.R.L., Hale M.J., Joseph, C.A. : Rhinocerebral Mucormycosis in Diabetic Keto-acidosis : S.A.M.J. (72): 713-714. 1987.
18. Abramson, E., Wilson, D. : Rhinocerebral Phycomycosis in Association with Diabetic Ketoacidosis: Report of Two Cases and with Amphotericin B Therapy. Annals of Internal Medicine. (66): 735-742. 1967.
19. Ochi, J.W., Harris, J.P. : Rhinocerebral Mucormycosis : Results of Aggressive Surgical Debridement and Amphotericin B. Laryngoscope. (98) : 1339-1342. 1988.
20. Battock, D.J., Grauz, H. : Alternate-Day Amphotericin B in The Treatment of Rhinocerebral Phycomycosis (Mucormycosis). Annals of Internal Medicine. (68) 122-137. Feb. 1967.
21. Abedi, e., Sismanis, A., Choi, K. : Twenty-Five Years Experience Treating Cerebro-Rhino-Orbital Mucormycosis: Laryngoscope. (94) : 1060-1062. Aug. 1984.
22. Couch, L., Theilen, f., Mader, J.T. : Rhinocerebral Mucormycosis with Cerebral Extension Successfully Treated with - Adjunctive Hiperbaric Oxygen Therapy. Arch. Otolaryngol. Head and Neck Surg. (114) : 791-794. Jul: 1988.

23. Pollock, R.A., Pratt, R.C. : Nasal Mucormycosis: Early de-
tectopm and treatment without radical surgery or amphoteri-
cin B. Southern Medical Journal. (68) 1279-1281.
Oct. 1975.
24. Parfrey, N.A. : Improved Diagnosis and Prognosis of Mucor-
mycosis. Medicine. (63) : 113-123. 1986.
25. Aziz, S., Merrel, R.C. : Mucormycosis in Patients with -
Multiple-Organ Failure, Arch. Surg. (119) : 1189-1191.
Oct. 1984.
26. Kokko, J.P., Tannen, R.L. : Fluids and Electrolytes. W.B.
Saunders : 688-698. 1988.