

موکورمایکوزیس رینوسربرال و درمان آن: گزارش دو مورد

غلامرضا محمدی^۱، علی کاوسی^{۱*}، یسری رازیانی^۲، علی محمد پروینیان نسب^۳

۱- مربی، گروه پرستاری، دانشکده علوم پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران.

۲- دانشجوی کارشناسی پرستاری، دانشکده پرستاری و مامائی بویه گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گرگان، ایران.

۳- مربی، گروه پرستاری، دانشکده پرستاری حضرت زینب لارستان، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۲/۶/۳۰ تاریخ پذیرش: ۹۲/۱۰/۱۲

چکیده

مقدمه و هدف:

عفونت موکورمایکوزیس معمولاً ثانویه بوده و با تضعیف سیستم ایمنی، کتواسیدوز دیابتی، مصرف طولانی مدت آنتی بیوتیک، استروئید و غیره بروز می‌کند.

مواد و روش‌ها:

در این گزارش دو بیمار مبتلا به موکورمایکوزیس معرفی شده است. هر دو بیمار دارای بیماری زمینه ای (دیابت و یا نقص سیستم ایمنی) بودند. علائم آنها بصورت سرماخوردگی و سینوزیت آغاز و همراه با درد و تورم ناحیه صورت بود. دراسمیر یافت های نکروتیک، میسلیموم های شاخه دار بدون دیواره مشاهده شد که مطرح کننده موکور بود. درمان این بیماران شامل درمان طبی با استفاده از آمفوتریسین B و نیز درمان جراحی تخلیه سینوس ها انجام پذیرفت.

نتیجه گیری:

موکورمایکوزیس رینوسربرال باید در هر بیمار دیابتی که به بیمارستان مراجعه می‌کند مد نظر باشد. تشخیص و درمان زودرس عفونت و نیز درمان بیماری زمینه ای از جمله فاکتورهای بسیار مهمی هستند که در بهبود پیش آگهی بیماران موثرند.

کلیدواژه‌ها:

موکورمایکوزیس، رینوسربرال، آمفوتریسین B، بیماری زمینه ای، دیابت.

مقدمه:

و سلولیت چشمی همراه با نکروز، زخم و ترشحات سیاه‌رنگ پیشرفت می‌نماید^(۴). عوامل مساعد کننده ابتلا به بیماری شامل ضعف سیستم ایمنی، هیپاتیت، دیابت کنترل نشده، بدخیمی‌های خونی، سوختگی های شدید، بیماری کلیوی، ایدز و ضعف سیستم ایمنی به دنبال پیوند اعضا، نوتروپنی، مصرف کورتیکواستروئید، شیمی درمانی، آئمی و سوء تغذیه می‌باشد. موکورمایکوزیس اشکال بالینی مختلفی دارد که درگیری رینواربیتوسربرال و به تبع آن سیستم عصبی مرکزی شایعترین شکل بالینی آن است^(۵-۶). موکورمایکوزیس رینواربیتوسربرال یک بیماری قارچی است که متخصصان گوش، گلو و بینی، چشم، مغز و اعصاب و داخلی هر کدام به نوعی با آن برخورد دارند. شناخت این بیماری از این نظر مهم است که تشخیص دیر هنگام آن منجر به فوت بیمار می‌گردد. شروع این بیماری بدون سر و صدا و تشخیص آن مشکل می‌باشد^(۷). اولین علامت داخل بینی، عفونت می‌باشد که معمولاً غیراختصاصی و شامل پرخونی توربینیت‌ها و انسداد بینی می‌باشد. تشخیص در این مرحله نیازمند ظن بالینی قوی است. در افراد واجد خطر بالا رینیت مقاوم ممکن است اولین علامت درگیری با موکورمایکوزیس باشد.

درحال حاضر عفونت‌های قارچی به علت افزایش بیماران با نقص ایمنی، درمان‌های شیمی درمانی، آنتی بیوتیک‌های طولانی مدت و بقا بیشتر بیماران روز به روز درحال افزایش است. موکورمایکوزیس یک عفونت قارچی کشنده در انسان می‌باشد^(۱) که اولین بار در سال ۱۸۸۵ توسط Paltauf شرح داده شد و در سال ۱۹۹۵ توسط Harris اولین مورد موکورمایکوزیس که زنده مانده بود گزارش گردید. موکورمایکوزیس معمولاً توسط اعضاء خانواده موکوراسه (Mucoraceae) ایجاد می‌شود و زیرگروه‌های آن عبارت از Mucor، Rhizopus و Absidis می‌باشند^(۲-۳). این ارگانیسم‌ها به طور عمده از راه هوا منتقل می‌گردند، به سهولت رشد کرده و به فراوانی در طبیعت یافت می‌شوند. بر روی نان، میوه‌ها، مخمرها، گرد و غبار، خاک، موادغذائی فاسد و در بخش‌های مختلف بیمارستان وجود دارند. اسپور آنها در هوا پراکنده می‌شوند و لیکن این اسپورها معمولاً بیماری را نیستند و تنها در صورت عوامل مستعد کننده زمینه ای تولید بیماری می‌کنند. عفونت از حفرات بینی و سینوس‌های پاراناژال و یا حلق و کام شروع شده و به صورت رینوسینوزیت و یا فارنژیت



قرص دیکلوفناک قرار گرفت. درضمن در اسهال بافت‌های نکروتیک نیز، میسلیم‌های شاخه‌دار بدون دیواره مشاهده شد که مجدداً مطرح کننده موکور بود. در چند روز ابتدای بستری، کلیندامایسین و مروپنم نیز شروع شد که پس از انجام بررسی‌ها و تشخیص قطعی، قطع گردید. قند خون بیمار هر ۶ ساعت کنترل گردید، و طبق پروتکل انسولین دریافت می‌کرد. بعد از عمل جراحی، روزانه بینی بیمار با آندوسکوپ بررسی شده و با محلول آمفوتریسین B شستشو داده می‌شد. یک ویال آمفوتریسین B در یک لیتر نرمال سالین حل شده و روزانه ۳ بار در روز و هر بار ۲۰ میلی لیتر از این محلول داخل بینی ریخته می‌شد. سرانجام بیمار بعد از ۴۳ روز بستری شدن با حال عمومی خوب مرخص شد.

بیمار دوم- بیمار خانم ۴۱ ساله که با شکایت سردرد در ناحیه تمپورال و آهیانه سمت راست، تورم و سفتی در ناحیه گونه راست، احتقان یک طرفه بینی، گرفتگی گوش راست از حدود ۱ هفته قبل مراجعه کرده است که با تشخیص اولیه سینوزیت در بخش عفونی بیمارستان شهدای ۵ آذر گرگان بستری شد. ابتدا پژوهشگر با رضایت شخصی بیمار، مبادرت به انجام مصاحبه و گرفتن شرح حال در بخش نموده و بیمار در طی مصاحبه عنوان کرده بود که حدود دو ماه قبل دچار علائم سرماخوردگی شده است که خود به خود بهبود یافت. بیمار سابقه ۱۳ سال دیابت و ۱۴ سال پرفشاری خون را ذکر می‌کند. که تحت درمان با داروهای ضد دیابت (انسولین رگولار) و ضد فشارخون (لازیکس، انالاپریل، متورال) در بخش قرار گرفت. قند خون بیمار هر ۶ ساعت کنترل گردید. و طبق پروتکل انسولین دریافت می‌کرد. در سونوگرافی انجام شده بر روی کبد، طحال و کلیه‌ها مشخص شد که همگی بزرگتر از حد طبیعی می‌باشند. در بررسی CT SCAN بیمار، درگیری سینوس‌های اتموئید و آگزیلاری سمت راست مشاهده شد. پس از نمونه‌برداری و کشت نمونه‌های قارچی در محیط آزمایشگاهی و با تأیید تشخیص موکورمایکوزیس توسط پاتولوژیست، ۴ بار عمل جراحی تخلیه سینوس‌ها (دبریدمان) بر روی بیمار انجام شد و روزانه بینی بیمار با آندوسکوپ بررسی شده و با محلول نرمال سالین هر ۲ ساعت شستشو داده می‌شد. در این بیمار نیز اسهال بافت‌های نکروتیک، میسلیم‌های شاخه‌دار بدون دیواره مشاهده شد که مطرح کننده موکور بود. ضمناً بیمار تحت درمان دارویی آمفوتریسین B و آنتی بیوتیک‌ها ("سفالزولین"، "پسودوفدرین"، "کلیندامایسین" و "سفتریاکسون") قرار گرفت. برای کاهش درد و رفع احتقان بینی بیمار به ترتیب از استامینوفن و پسودوافدرین استفاده شد. بیمار مدت زمانی معادل ۳۸ روز با حال عمومی خوب ترخیص شد.

بحث:

در بسیاری از کشورهای در حال رشد، معضل افزایش ارگاناسم‌های قارچی مقاوم به درمان‌های روتین از یک سو و فقدان ابزار لازم برای تشخیص قطعی از سوی دیگر، ارزیابی و درمان بیماران در خطر پیشرفت به بیماری‌های قارچی مهاجم را با مشکل مواجه ساخته است. این در حالیست که روز به روز به تعداد بیماران نقص ایمنی افزوده می‌شود^(۸). توصیه می‌شود در صورت شک به هرگونه عفونت قارچی مهاجم بیمار از نظر تمام فاکتورهای خطر و مصرف داروهای تضعیف کننده ایمنی و گلوکوکورتیکوئیدها و دیابت مورد سؤال قرار گیرد. سپس معاینه دقیق

پیشرفت بیماری سبب بروز ایسکمی، ترومبوز، نکروز شاخک‌های بینی و ایجاد ترشحات خونی از بینی می‌گردد و شاخک‌های بینی نیز سیاهرنگ می‌شوند. بتدریج پیشرفت بیماری سمت مرحله تهاجمی رفته و علائمی چون پتوز (Ptosis)، پروپتوز، سلولیت اربیت، افتالموپلژی و درگیری زوج‌های پنجم و هفتم اعصاب مغزی بروز خواهد نمود. از دیگر علائم می‌توان کاهش قدرت بینایی (در صورت عدم درمان بروز کوری حتمی است) و تغییر در سطح هوشیاری را نام برد^(۵-۸).

اهمیت ویژه موکورمایکوزیس به علت مرگ و میر بالای آن است به طوری که ۷۵-۸۰ درصد منجر به مرگ می‌شود و نوع منتشر در ۹۵ درصد موارد مرگ و میر انتشار جهانی دارد^(۴). دیابت شایع ترین علت مستعد کننده ایجاد موکورمایکوزیس است که احتمالاً مرتبط با افزایش قندخون و اسیدوز در افراد دیابتی با کنترل ضعیف می‌باشد. در این بیماری تهاجم عروقی ارگاناسم و ترومبوز عروقی و نکروز بافت‌های درگیر ایجاد می‌شود. بیماری می‌تواند با سینوزیت، اسکار بدون درد نکروتیک سیاه‌کام یا بینی، درد صورت، ادم دور چشم، افتادگی پلک، اشک ریزش، کوری و درگیری عصب بینائی و احتقان بینی مشخص شود^(۹).

تشخیص براساس علائم بالینی و وجود بیماری زمینه‌ای است. تشخیص قطعی نیازمند بیوپسی بافت مبتلا می‌باشد. درمان صحیح شامل اصلاح اختلال متابولیک و درمان طبی است. با وجود درمان با آمفوتریسین B و دبریدمان، مرگ و میر در این بیماران چشمگیر است^(۱۰). هدف از این گزارش بیان دو مورد نادر موکورمایکوزیس رینوسربرال در بیماران دیابتی بود.

گزارش مورد بیمار:

بیمار اول- خانم ۴۷ ساله‌ای که از دو هفته پیش دچار درد، تورم و پتوز سمت چپ صورت به همراه احتقان بینی به بیمارستان شهدای ۵ آذر شهرستان گرگان مراجعه نموده و طی مصاحبه و شرح حالی که با رضایت شخصی بیمار از وی گرفته شده بود، مشخص گردید بیمار سابقه دیابت را به مدت ۵ سال ذکر می‌کند که تحت درمان با داروهای ضد دیابت بوده است. به همین دلیل با شک به موکورمایکوزیس در بخش عفونی بستری گردید. به گفته بیمار یک ماه پیش دچار کتواسیدوز دیابتی شده است. بیمار سابقه جراحی سینوس‌ها (دبریدمان) یکبار در تهران و ۳ بار در گرگان را دارد. با دستور پزشک در بخش از سینوس‌های بیمار نمونه برداری و برای کشت به آزمایشگاه ارسال شد که با تأیید پاتولوژیست، تشخیص موکورمایکوزیس برای بیمار قطعی شد. CT SCAN و MRI نیز برای سینوس‌های اسفنوئید، اتموئید و آگزیلاری بیمار انجام شد که در MRI، علائم التهابی و مخاط متورم در سینوس‌های ماگزیلاری، اتموئید و اسفنوئید چپ دیده شد. در معاینه اعصاب مغزی مشخص گردید که بیمار دچار فلج زوج‌های ۲-۳-۴-۶ اعصاب مغزی و درگیری زوج‌های ۷-۸ اعصاب مغزی می‌باشد. به طوری که دید چشم چپ بیمار به کلی از بین رفته و دارای محدودیت حرکتی به همراه فلج فاسیال همان طرف بوده و مردمک سمت چپ نسبت به نور واکنشی را نشان نمی‌دهد. با توجه به علائم بالینی و بیماری زمینه‌ای، بیمار تحت دبریدمان وسیع سینوس‌های سمت چپ و درمان دارویی با آمفوتریسین B به مقدار ۱/۳ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن روزانه و

بیماران دچار رینوسینوزیت مزمن ناشی از موکور اقدام به شستشوی داخل بینی با محلول آمفوتریسین B با مقدار ۱۰۰ میکروگرم در میلی لیتر دو بار در روز (۲۰ میلی لیتر در هر سوراخ بینی) نموده و بیان داشتند که به نظر می رسد تجویز آمفوتریسین B داخل بینی از عوامل کمکی در درمان باشد^(۱۷). از داروهای ضد قارچ سیستمیک مانند آمفوتریسین B لیپوزومال^(۹) و Echinocandin FK۴۶۳^(۱۸) برای درمان با موفقیت موکورمایکوزیس استفاده شده است و از اکسیژن هیپرباریک، نیستاتین لیپوزومال و GM-CSF نیز نتایج مطلوبی گزارش شده است^(۹).

دبریدمان ضایعه نیز از اهمیت خاصی برخوردار است و نیاز به دوز کلی آمفوتریسین B را کاهش می دهد. این کار معمولاً باید چندین نوبت تکرار گردد تا تمام بافت های مشکوک خارج شوند^(۱۶-۱۷) برای دو بیمار مورد بحث در این گزارش نیز انجام شد. البته در بعضی مطالعات جراحی آندوسکوپیک سینوس ها بدون جراحی باز در ترکیب داروهای ضد قارچ با نتایج خوب گزارش شده است^(۲۰). همچنین گزارش های نادری از پاسخ مطلوب درمانی با به کار بردن درمان مدیکال به تنهایی موجود است^(۲۱).

در پایان لازم به ذکر است که بهترین روش مقابله با عفونت های این قارچ انجام پیشگیری از طریق استفاده کمتر و بجا از داروهای سرکوب کننده ایمنی، کنترل دقیق بیماری های زمینه ای (مثلاً دیابت)، پرهیز از مواجهه این بیماران با گیاهان و میوه های فاسد و استفاده از سیستم های فیلتراسیون مناسب در بیمارستان می باشد. این نکته در مقالات دیگر مورد تأیید قرار گرفته است^(۲۲-۲۴).

نتیجه گیری:

در حال حاضر عفونت های قارچی نظیر موکورمایکوزیس به علت افزایش بیماران با نقص ایمنی، درمان های شیمی درمانی، بیماران با دیابت کنترل نشده و غیره روزه روز در حال افزایش است. عفونت موکورمایکوزیس به عنوان کشنده ترین عفونت قارچی شناخته شده در انسان شهرت دارد. موفقیت در درمان بیماران مبتلا به موکورمایکوزیس وابسته به عواملی چون تشخیص زودرس، درمان بیماری زمینه ای، دبریدمان مناسب و درمان دارویی می باشد.

تشکر و قدردانی:

بدین وسیله از تمامی مسئولین و پرستاران عزیز علی الخصوص پرستاران محترم بخش عفونی مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر گرگان که نهایت همکاری را برای ارائه این مقاله داشته اند، صمیمانه سپاسگزاری می کنیم.

انجام شود و در صورت درگیری هر عضو، رادیوگرافی مناسب نیز انجام شود. در صورت دسترسی به روش های تشخیص غیر مستقیم، حتما استفاده شود و سپس با توجه به آنچه گفته شده بیمار به سطوح قطعی، محتمل و ممکن تقسیم گردد.

عفونت های قارچی به طور عمده از راه هوا منتقل می گردند و از طریق سیستم تنفسی وارد سینوس های افراد مبتلا می شود. بریجیش و همکاران در مطالعه خود نشان داده اند که هرگاه مخاط دستگاه تنفس فوقانی به وسیله عفونت های باکتریایی، آلرژی و یا عفونت های ویروسی تحت تأثیر قرار گیرد، شرایط مساعدی برای عفونت های فرصت طلب قارچی فراهم می شود^(۱۲). سایر فاکتورهای مستعد کننده ی عفونت قارچی شامل جراحی های متعدد روی سینوس ها، درمان طولانی مدت با آنتی بیوتیک های متعدد، انواع نقایص ایمنی، کتواسیدوز دیابتی و غیره است^(۵). در این گزارش یکی از بیماران سابقه چندین بار جراحی در سینوس ها را ذکر کرده بود که شاید یکی از عوامل بروز عفونت موکورمایکوزیس در وی، همین علت باشد.

۴۰ تا ۵۰ درصد بیمارانی که مبتلا به موکورمایکوزیس هستند دیابت ملیتوس دارند که نیمی از آنها هنگام مراجعه دچار کتواسیدوز هستند. به نظر می رسد کتواسیدوز دیابتی و نقایصی که در نوتروفیل های افراد دیابتی ایجاد می گردند زمینه را برای پیدایش عفونت آماده می سازند^(۱۳). به طوری که در مطالعات پینتو و همکاران نشان داده شده است که ۸۸/۲ درصد بیماران مبتلا به موکورمایکوزیس دارای دیابت ملیتوس و ۵۳/۳ درصد آنها دارای کتواسیدوز دیابتی بوده اند^(۱۴). در این گزارش نیز هر دو بیمار مبتلا به دیابت ملیتوس بودند.

تظاهرات موکورمایکوزیس می تواند از سینوزیت شروع شده و به چشم، عصب بینائی و حتی مغز گسترش یابد و می تواند همراه ادم صورت، درد و افتادگی پلک و از دست دادن بینائی باشد^(۱۵). در هر دو بیمار حاضر در گزارش درگیری سینوس های صورت به همراه درد و ادم صورت اتفاق افتاده بود و در یکی از بیماران نیز پتوز همراه با از دست دادن بینائی در چشم چپ، درگیری اعصاب جمجمه ای ایجاد شده است.

همچنین میزان مرگ و میر در بیماران مبتلا به دیابت کمتر از بیمارانی است که دارای اختلالات سیستم ایمنی می باشند و علت آن نیز درگیری تعداد کمتر از گانها در بیماران دیابتی می باشد^(۱). در این گزارش هر دو بیمار با حال عمومی خوب ترخیص شدند که می توان گفت علت اصلی ترخیص آنها عدم وجود اختلالات سیستم ایمنی همراه با دیابت می باشد.

به دلیل ناشایع بودن بیماری هنوز پروتکل استاندارد برای درمان وجود ندارد. بنابراین درمان های پیشنهادی فعلاً حالت تجربی دارند برطرف کردن عامل زمینه ساز (کنترل قند خون، اسیدوز، و قطع داروهای سرکوب کننده ایمنی تا حد ممکن، شستشوی محل عفونت) اقدام مهمی است که باید در همان ابتدا به آن توجه شود. به همین دلیل قند بیماران مورد بحث در این گزارش به صورت منظم کنترل شد و سینوس های دو بیمار به صورت استاندارد شستشو و در تمام زمان بستری آمفوتریسین B برای مدت طولانی مصرف گردید زیرا آمفوتریسین B مؤثرترین داروی شناخته شده برای موکور است که با دوز بالا شروع می شود^(۱۶). وزیر نظامی و همکاران در مطالعه خود در

References:

1. Kauffman CA, Malani AN. Zygomycosis: an emerging fungal infection with new options for management. *Curr Infect Dis Rep*. 2007; 9(6): 435–40.
2. Finn DG. Mucormycosis of paranasal sinuses. *Ear Nose Throat J*. 1998; 67: 813–22.
3. Dave SP, Vivero RJ, Roy S. Facial Cutaneous Mucormycosis in a full-term infant. *Arch otolaryngol head neck surg*. 2008; 134(2): 206–9.
4. Turunc T, Demiroglu Z, Aliskan H, Colakoglu S, Arslan H. Eleven cases of mucormycosis with atypical clinical manifestations in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Prac*. 2008; 82(2): 203–8.
5. Javadi M, Mohammadi SH. Management and treatment of invasive fungal sinusitis. *RJMS*. 2005; 48(12): 69–74. [In Persian]
6. Javadi M, Mohammadi Sh, Daneshi A. Rhinorbital cerebral mucormycosis :case report. *RJMS*. 2001; 26(8): 397–404. [In Persian]
7. Almyroudis NG, Sutton DA, Linden P, et al. Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. *Am J Transplant*. 2006; 6(10): 2365.
8. Greenberg RN, Scott LJ, Vaughn HH, Ribes JA. Zygomycosis (mucormycosis): emerging clinical importance and new treatments. *Curr Opin Infect Dis*. 2004; 17(6): 517–25.
9. Hadzri MH, Azarisman SM, Fauzi AR, Kahairi A. Invasive rhinocerebral mucormycosis with orbital extension in poorly- controlled diabetes mellitus. *Singapore Med J*. 2009; 50(3): e107–109.
10. Enoch DA, Aliyu SH, Sule O, Lewis SJ, Karas JA. Psoconazole for the treatment of mucormycosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2011; 38(6): 465–73.
11. Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet*. 2005; 366(9490): 1013–25.
12. Berjis N, Hashemi M, Sanei H, Ghasemi Baseer H. Mucormycosis of Subglote and Trachea. *jims*. 2011; 28(116): 1084–87 [In Persian]
13. Gupta S, Koirala J, Khardori R, Khardori N. Infections in diabetes mellitus and hyperglycemia. *Infect Dis Clin North Am*. 2007; 21(3): 617–38.
14. Pinto ME, Manrique HA, Guevara X, et al. Hyperglycemic hyperosmolar state and rhino-orbital mucormycosis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 91(2): e37–9.
15. Pandey A, Bansa IV, Asthana AK, et al. Maxillary osteomyelitis by mucormycosis: Report of four cases. *Int Infect Dis*. 2011; 15(1): 66–9.
16. Javadzadeh Bolouri A, Delavarian Z, Dalirsani Z, Tonkaboni A. Rhinocerebral mucormycosis in a diabetic patient with cranial nerve involvement. *Pakistan J Med Sci*. 2011; 27(4): 911–4.
17. Vazir nezami M, Samieimanesh F, Moghadasi H AD, Gachkar L. Evaluation of intranasal Amphotericin-B effectiveness on chronic rhino sinusitis with or without polyposis. *IJCCOM*. 2006; 11(33): 15–19. [In Persian]
18. Jacobs P, Wood L, Du Toit A, Esterhuizen K. Eradication of invasive mucormycosis—effectiveness of the Echinocandin FK463. *Hematology*. 2003; 8(2): 119–23.
19. Mileschkin L, Slavin M, Seymour JF, McKenzie A. Successful treatment of rhinocerebral zygomycosis using liposomal nystatin. *Leuk Lymphoma*. 2001; 42(5): 1119–23.
20. Alobid I, Bernal M, Calvo C, et al. Treatment of rhinocerebral mucormycosis by combination of endoscopic sinus debridement and amphotericin B. *Am J Rhinol*. 2001; 15(5): 327–31.
21. Mondy KE, Haughey B, Custer PL, et al. Rhinocerebral mucormycosis in the era of lipid-based amphotericin B: case report and literature review. *Pharmacotherapy*. 2002; 22(4): 519–26.
22. Eicken J, Preyer S, Willhelm H. Fatal orbital disorder. *Klin Monatsbl augenheilkd*. 2004; 221(11): 948–52.
23. Guevara N, Roy D, Dutruc-Rosset C, et al. Mucormycosis early diagnosis and treatment *Rev laryngol oto Rhinol (Bord)*. 2004; 125(2): 127–31.
24. Delbrouck C, Jacobs F, Fernandez, et al. Hassid carotid artery occlusion due to fulminant rhinocerebral mucormycosis, *acta otorhinolaryngol*. 2004; 58(2): 135–40.