

## معرفی ۶ مورد موکور مایکوژیس رینوسربرال (*Rhinocerebral Mucormycosis*)

دکتر علیرضا ناطقیان<sup>۱</sup>، دکتر عبدال... کریمی<sup>۲</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** با توجه به شیوع کم بیماری‌های عفونی تضعیف کننده ایمنی و مشکلات تشخیصی و درمانی آن در این مقاله به معرفی ۳ کودک و ۳ بزرگسال مبتلا به این بیماری می‌پردازیم.

**مواد و روش‌ها:** خصوصیات فردی و بیماری، یافته‌های بالینی، آزمایشگاهی و رادیولوژیک، نوع درمان و سیر بالینی ۶ بیمار مبتلا به موکور مایکوژیس رینوسربرال بررسی و ارائه گردید. ۳ بیمار فوت کردند و ۳ نفر دیگر بهبود یافتند.

**نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:** شایع‌ترین عامل زمینه‌ساز بیماری، دیابت و سیروز متابولیک مقاوم بود. علائم رینوسربرال در همه بیماران وجود داشت و به نظر می‌رسد بهترین روش تشخیص آن بیوپسی و بهترین روش مقابله استفاده کمتر و به جا از داروهای سرکوب کننده ایمنی است.

**واژگان کلیدی:** موکور مایکوژ، رینوسربرال، نقص ایمنی.

۱- گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ایران

۲- گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

با افزایش طیف بیماری‌های تضعیف‌کننده اینمی و با افزایش طول عمر این بیماران در پرتو روشهای درمانی جدید، آشنایی با میکروارگانیسم‌های فرست‌طلب اهمیت بیشتری یافته (۱) و این در شرایطی است که هنوز برای بسیاری از این عفونتها پروتکل تشخیصی یا درمانی مشخصی وجود ندارد.

از جمله این عفونتها، موکورمایکوز می‌باشد که بیماری‌زائی آن کم و جزو عفونت‌های ناشایع است (۲).

نوتروپنی متفاوت (۲، ۳)، عوامل زمینه‌ساز متفاوت (۲)، گسترش به فضای مجاور و تخریب آنها (۴-۶) موجب گردید که در این مقاله با معرفی مواردی از آن به خصوص در کودکان، چهره بیماری و مشکلات تشخیصی - درمانی مربوطه مورد بحث قرار گیرد.

جدول ۱- مشخصات زمینه‌ای و عوامل خطر ساز برای موکورمایکوزیس در بیماران مورد مطالعه

سن (سال)	%	جنس	بیماری زمینه‌ای	مدت تشخیص بیماری زمینه (سال)	سایر شرایط مستعد کننده
۱۲	۱	مؤنث	تالاسمی ماذور	۱۱	پیوند مغز استخوان ۱/۵ سال قبل از شروع موکورمایکوزیس؛ دریافت داروهای ایمونوساپرسور؛ دیابت نوع جوانان در زمینه تالاسمی؛ تحت درمان با انسولین
۵	۲	مذکر	لوسمی حاد لنفوپلاستیک	۱/۵	تحت شبیه درمانی در مرحله نگهدارنده؛ نوتروپنی
۵	۳	مذکر	آنمی آپلاستیک	۱	Oximetholone Prednisolone نوتروپنی شدید (عدم پاسخ درمانی)
۴۵	۴	مذکر	دیابت غیروابسته به انسولین	۱	عدم کنترل قند خون؛ اسیدوز متابولیک
۵۰	۵	مؤنث	دیابت غیر وابسته به انسولین	۱۲	عدم پاسخ به داروهای خوارکی ضد دیابت از سه ماه پیش شروع انسولین
۵۵	۶	مؤنث	دیابت غیر وابسته به انسولین	۲	عدم کنترل قند خون؛ اسیدوز متابولیک

می شود و ضایعات نکروتیک در سه بیمار وجود داشته است و بهترین تست تشخیص بیوپسی بافت بود و افزایش قند خون وجود داشت.

یافته های بالینی، آزمایشگاهی و رادیولوژی بیماران در جدول شماره ۲ ارائه گردیده نشان می دهد که علائم رینوسبرال در تمام بیماران دیده

جدول ۲ - یافته های بالینی، آزمایشگاهی و رادیولوژیک مبتلایان به مورکور مایکوزیس

ردیف	علائم در بعد مراجعة	مدت علائم تا قبل از مراجعة	علائم غیر طبیعی	یافته های رادیولوژیک و محل درگیری	نحوه تهیه نمونه تشخیصی	گسترش مبثت از نظر موکور <sup>۱</sup>	کشت مبثت از نظر موکور	سایر خصوصیات آزمایشگاهی	قدن خون شدیداً بالا به همراه اسیدوز متابولیک، افزایش ESR
۱	تب، ضنه، گرفتنگی بینی، تورم پیشرونده پلک و گونه چشم	۲ هفته	تورم و حساسیت پلک و گونه چشم	حساست قسمت میانی صورت، ضایعات نکروتیک سیاهرنگ در مخاط بینی، محدودیت حرکت چشمها	سینوس ماقریزیاری چشم به همراه تخریب دیواره سینوس	بیوپسی از مخاط سینوس	-	+	قدن خون شدیداً بالا به همراه اسیدوز متابولیک، افزایش ESR
۲	تب، ترش چرکی از هر دو سمت بینی، تورم قسمت میانی صورت	۱۰ روز	تب	کدورت شدید MRI و CT scan سینوسهای پارanasal: کدورت شدید MRI و CT scan سینوسهای پارanasal: کدورت شدید سینوسهای ماقریزیاری به همراه تخریب دیواره ها و درگیری واضح فضاهای ارتیتال و طرف	یافته های رادیولوژیک و محل درگیری	نحوه تهیه نمونه تشخیصی	گسترش مبثت از نظر موکور <sup>۱</sup>	سایر خصوصیات آزمایشگاهی	بیوپسی از مخاط سینوس

<sup>۱</sup> نشانه هنده تهاجم عروقی توسط قارچ

CRP و ESR	افزایش قند خون، افزایش نسبی در CRP و ESR	پان سینوپنی، افزایش شدید ESR، شواهد نارسائی کبدی، کلیوی و انفاذی آزمایشگاهی
+	بیوپسی ویژه از نظر موکور	کشت مثبت از نظر موکور
-	بیوپسی ویژه از نظر موکور	کشت مثبت از نظر موکور
-	بیوپسی سینوس ماگنیلاردی	گسترش مشبت از نظر موکور
+	بیوپسی سینوس ماگنیلاردی	نحوه تهیه نمونه تشخیصی
		یافته های رادیولوژیک و محل درگیری
		علائم فیزیکی غیرطبیعی
		مدت علامت تا قبل از مراجعه
		علامت در بد و مراجعه
		رددیف

ردیف	مراجعه	بدو	علام در	مدت	علام	تا قبل	علام	سیر بالینی	آزمایشگاهی
۶	راست	نحوه و موضعی پلک و گونه	دو فرم و فرموزی	۱۰ روز	کاهش در راست	امد و حساسیت اطراف چشم راست، پیش از آن دید	منظر تمام سینوسها از همده استفاده	بیوپسی از حفره بینی و سینوس	قد خون بالا، افزایش کشش مثبت خون از نظر انتروپاکتر CRP و ESR

گردید و همه بیماران دبریدمان داشته‌اند. نتیجه نهایی آنکه در خاتمه درمان و در پیگیری شاهد سه مورد مرگ و ۳ مورد بهبودی بودیم.

در جدول شماره ۳ نوع درمان، سیر بالینی و نتیجه درمان بیماران مورد مطالعه ارائه گردیده نشان می‌دهد که آمفوتیریسین برای همه بیماران تجویز

جدول ۳- درمان انجام شده و سیر بالینی در مبتلایان به موکورمایکوزیس

موارد	درمان طبی	اقدامات جراحی	عوارض بیماری	عوارض ناشی از درمان	نتیجه نهائی
۱	<i>Amphotericin-B + Rifampin</i>	دبریدمان کامل سینوس ماگزیلاری چپ و اتموئید	درگیری فضای اربیتال به شکل خفیف در سمت چپ، تخریب دیواره استخوانی سینوس ماگزیلاری چپ	-	پس از ۳ ماه دریافت روزانه (به شکل بستره) و ۳ ماه درمان یک روز در میان آمفوتیریسین؛ بیمار بهبود یافت (بالینی و رادیولوژیک).
۲	<i>Amphotericin -B + Rifampin</i>	دبریدمان کامل سینوس های ماگزیلاری چپ و راست و اتموئید در دو نوبت	درگیری کامل فضای اربیتال در هر دو طرف	هیپوکالمی، اسیدوز توپولر کلیوی نوع دیستال	پس از ۳ ماه دریافت روزانه (به شکل بستره) و ۶ ماه درمان یک روز در میان آمفوتیریسین؛ بیمار بهبود یافت (بالینی، رادیولوژیک و بیوپسی مجدد سینوس به کمک اندوسکوپی)

نتیجه نهایی	عارض ناشی از درمان	عارض بیماری	اقدامات جراحی	درمان طبی	موارد
فوت پس از ۲ هفته درمان	هیپوکالمی شدید، نارسائی کلیه، ادم مغزی بعد از جراحی و کاهش هوشیاری	بروز گلوکوما (بدون درگیری واضح اریتال در بررسی رادیولوژیک)، شوک سپتیک مقاوم به درمان	دربیدمان کامل سینوس‌های ماگزیلاری چپ و راست، واتموئیدال و اسفنوئید	<i>Amphotericin-B + Rifampin + GM-CSF</i>	۳
فوت پس از ۳ هفته درمان	نارسائی کلیه	نارسائی ارگانهای مختلف	دربیدمان سیوس ماگزیلاری راست و مخاط بینی	<i>Amphotericin-B</i>	۴
پس از دونوبت بستری (مجموعاً ۴ ماه درمان) فوت گردید	نارسائی کلیه، افزایش پریکارد، هیپوکالمی شدید	فلج اعصاب کرانیال ۳ و ۷، ترومبوز سینوس کاورنوس، انسداد نسبی شریان کاروتید چپ	دربیدمان سینوس ماگزیلاری	<i>Amphotericin-B</i>	۵
پس از دو ماه درمان مرخص گردید	هیپوکالمی شدید	بروز کوثرنکیویت و باکتریمی با انتروباکتر	دربیدمان بینی، اتموئید کومی کامل، شستشوی سینوس پیشانی	<i>Amphotericin -B + آنتی بیوتیک وسیع الطیف جهت باکتریمی</i>	۶

کورتون یا سایر داروهای سرکوب‌کننده ایمنی و اسیدوز به علل مختلف مثلاً متیل مالونیک اسیدوری (۸، ۹، ۱۲، ۱۳).

گرچه شایع‌ترین فرم موکورمایکوز نوع رینوسبرال می‌باشد ولی درگیری جلدی، ریوی، گوارشی و انواع متفرقه آن مانند اندوکاردیت، پریکاردیت، آبسه مغزی، پریتوئیت (به خصوص Budd-chiari متعاقب دیالیز صفاتی)، سندرم هپاتیت (به خصوص متعاقب پیوند کبد)، اندوفتالمیت، آرتربیت و میوزیت (به خصوص در مبتلایان به ایدز)، پیلونفریت و سیستیت نیز گزارش شده است (۲). گرچه تمامی بیماران مورد بحث در این مطالعه مبتلا به فرم رینوسبرال بودند ولی وقوع فرم هماتوژن را به خصوص در موارد فوت شده نمی‌توان غیرمحتمل دانست زیرا معمولاً تشخیص

بحث تحقیق نشان داد که شایع‌ترین عامل زمینه‌ساز، دیابت و اسیدوز متابولیک مقاوم مربوط به آن و سایر موارد مستعد‌کننده شامل آنمی آپلاستیک، شیمی درمانی و پیوند مغز استخوان بوده است. نوتروپنی یا اختلال عملکرد نوترووفیل جزو شایع‌ترین عوامل زمینه‌ساز می‌باشد زیرا آنها اولین سد دفاعی در مقابل موکور هستند (۲، ۳). سایر عوامل خطرساز عبارتند از: کتواسیدوز دیابتی ناشی از نقص کموتاکسی، بدخیمی‌ها و درمان مربوط به آنها، ایدز (حتی با ورود اسپور از محل تزریق)، مصرف *Deferoxamine* (به صورت یک siderophore در خدمت قارچ)، سپتیسمی، اورمی، اعتیاد تزریقی، پیوند اعضاء، ترومما یا جراحی یا سوختگی (صدمه بافتی)، مصرف

پراکنده‌اند و با افزایش شمار بیماران مبتلا به انواع نقص‌های اینمی در جامعه کنونی، اهمیت عفونت‌های فرصت‌طلب آنها از نظر تشخیص و درمان به موقع اهمیت روزافزونی یافته است (۱).

این انواع قارچ به سادگی روی محیط‌های آزمایشگاهی رشد می‌کنند. خاصیت بیماری‌زنی انواع موکورها نسبتاً کم و عفونت‌های آن ناشایع می‌باشد (۲) به طوری که در فاصله سال‌های ۱۹۷۶ تا ۱۹۹۴، در طول ۱۸ سال در یکی از بیمارستان‌های ارجاعی مادرید اسپانیا تنها ۱۶ مورد گزارش شده است (۵). مروری بر اتوپسی‌های بیمارستان مکزیک و در کاستاریکا فقط ۶ مورد موکورمايكوزیس را در ۸۴۵۷ مورد اتوپسی مشخص نمود (۶). شایع‌ترین راه انتقال بیماری استنشاق اسپور و ورود آنها به دستگاه تنفس فوکانی است. گاهی اوقات تلچیح اسپورها از طریق چسب‌های پانسمان آلوده باعث بیماری جلدی می‌شود. به هر حال انتقال از شخص به شخص رخ نمی‌دهد (۲-۵). گرچه فرم رینوسربال در افراد سالم نیز گزارش شده است ولی معمولاً بیماری یکی از عوامل یا بیماری‌های زمینه‌ساز را دارد (۱۰).

تحقیق نشان داد که در بیماران مورد مطالعه ما نیز تشخیص تماماً از طریق بیوپسی انجام شد و فقط در یک بیمار گستره مثبت دیده شد. متاسفانه حتی در موارد منتشر نیز غالباً کشت خون منفی است. البته برای درگیری ریوی لاواز برونکوآلتوئولار یا بیوپسی (به کمک برونکوسکوپ) ممکن است مفید باشد. کشف آنتی‌بادی‌ها به روش‌های مختلف (*Immunodiffusion, ELISA*) گرچه امکان‌پذیر است ولی حساسیت و ویژگی کافی را نداشته و با سرولوژی مربوط به

این فرم صرفاً در اتوپسی امکان‌پذیر است (۲). در فرم رینوسربال بیماری معمولاً با درد، تورم و حساسیت ناحیه گونه‌ها یا صورت بروز می‌نماید، چنین علائمی در تمامی بیماران مورد بحث نیز دیده شد. اما وجود ضایعات نکروتیک و سیاهرنگ در بینی یا پوست صورت فقط در ۳ بیمار ملاحظه گردید.

گفته می‌شود که با پیشرفت بیماری درگیری مغزی و علائمی همچون سردرد، اختلال هوشیاری و عوارضی مثل درگیری اعصاب جمجمه‌ای، ترومبوز سینوس کاورنوس و ترومبوز شریان کاروتید ممکن است رخ دهد که با مرگ و میر بالائی همراه است. این حادثه در یکی از بیماران مورد مطالعه نیز رخ داد و منجر به مرگ او گردید. از طرفی درگیری اوربیت (به شکل *Orbital apex syndrome*) و اندوفتالمیت نیز ممکن است رخ دهد. انجام سی‌تی اسکن و *MRI* از نواحی مذکور، علاوه بر نشان دادن کدورت سینوس‌ها و عوارض بیماری، گسترش به فضاهای مجاور و تخریب استخوانی را نیز نشان می‌دهد (۲، ۵، ۶، ۷).

گرچه یافتن اسپور یا هایفی در گسترش نمونه‌های تهیه شده و به خصوص رنگ‌آمیزی *Gomori H&E* یا مشاهده این عناصر یا حتی کشت مثبت قارچ حداقل در مورد نقاطی مانند سینوس‌ها یا پوست که می‌تواند صرفاً نشانه کلونیزاسیون (بدون بیماری) باشد؛ تشخیص را قطعی نمی‌کند (۴، ۲).

مفیدترین تست تشخیصی بیوپسی بافت مبتلا است که مشخصه اصلی آن وجود تهاجم عروقی قارچ (در نتیجه ترومبوز و نکروز بافتی به همراه التهاب حاد یا مزمن در نمونه مذکور) می‌باشد (۲). اعضای خانواده زایگومایست در تمام طبیعت

(۳). همین اقدام در مورد دو بیمار با نتیجه نهایی مطلوب و برای چندین ماه منجر به ریشه کنی کامل قارچ گردید. دبریدمان ضایعه نیز از اهمیت خاصی برخوردار است و نیاز به دوز کلی آمفوتربیسین را کاهش می‌دهد. این کار معمولاً باید چندین نوبت تکرار گردد تا تمام بافت‌های مشکوک خارج شوند و برای تمامی بیماران مورد بحث نیز انجام شد. ضمناً در فرم‌های جلدی و ریوی لوکالیزه و منفرد ممکن است رزکسیون جراحی به همراه مدت کمی آمفوتربیسین موجب پاسخ درمانی عالی شود (۲، ۳). در گزارشات اخیر استفاده از انواع جدید آمفوتربیسین (*Lipid complex AMB*) به منظور کاستن از عوارض کلیوی دارو مورد توجه قرار گرفته است (۲، ۳، ۵، ۱۵) که به دلیل گرانی قیمت تاکنون برای مصرف طولانی (که مورد نیاز می‌باشد) مورد استفاده قرار نگرفته‌اند. ترکیب ریفامپین با آمفوتربیسین و همچنین فلوساپیتوژین با آمفوتربیسین نیز در برخی گزارشات دارای اثر سینرژیستیک دانسته شده است (۱۷، ۱۶، ۱۱).

گرچه قارچ‌های موکور ذاتاً به ترکیبات *A zole* مقاوم هستند ولی مواردی از درمان موفقیت آمیز برای فرم رینوسربرال نیز در برخی گزارشات مطرح شده است (۲، ۱۸، ۱۹). درمان با اکسیژن پرشار برای کاهش گانگرن و نکروز و مرگ و میر، موفقیت‌آمیز بوده است. زخم‌های نکروتیکی که به درمانهای دیگر پاسخ نداده باشند را طی ۲۱ جلسه درمانی هر بار ۹۰ دقیقه و با اکسیژن صد درصد و با فشار ۲/۵ اتمسفر مورد درمان قرار داده‌اند. همین روش برای فرم رینوسربرال نیز مفید بوده است (۲، ۱). برای بهبود فاگوسیتوز در این بیماران از تزریقات گاما اترافرون و تزریق *GM-CSF* نیز کمک گرفته شده که از نظر تئوریک ممکن است

عفونت‌های کاندیدائی و آسپرژیلوسی تداخل دارد. از طرفی پاسخ آنتی‌بادی ممکن است در میزان دچار نقص اینمی کافی و قابل اعتماد نباشد. نقش *PCR* در تشخیص موکور مایکو佐سیس هنوز به خوبی مشخص نشده ولی از آن برای تعیین گونه‌های مختلف و یافتن ارتباط اپیدمیولوژیک بین گونه‌های شده از بیمار و منبع احتمالی آلودگی استفاده شده است (۳). به هر حال در آینده روش‌های کشف آنتی‌ژن احتمالاً نقش وسیع‌تری از نظر بیماریابی خواهد داشت (۲) ولی در حال حاضر در دسترس نمی‌باشد.

به دلیل ناشایع بودن بیماری هنوز پروتکل استانداردی برای درمان وجود ندارد. بتایراین درمان‌های پیشنهادی فعلًاً حالت تجربی دارند، برطرف کردن عامل زمینه‌ساز (کترول قند خون، اسیدوز، و قطع داروهای سرکوب‌کننده اینمی تا حد ممکن) اقدام مهمی است که باید در همان ابتدا به آن توجه شود.

بیماران مورد بحث در تمام موارد آمفوتربیسین (با یا بدون ریفامپین) و برای مدت طولانی مصرف کردند زیرا آمفوتربیسین *B* (*AMB*) مؤثرترین داروی شناخته شده برای موکور است که با دوز بالا (۱-۱/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) آغاز می‌شود. طول مدت و دوز کلی دارو بستگی به عوامل مختلفی از جمله بروز عوارض جانبی (تحمل بیمار)، عملکرد کلیه و پیشرفت بیماری دارد ولی حداقل دوز کلی دارو ۳۰-۷۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد.

در بسیاری از موارد ممکن است به دلیل عدم ریشه‌کن شدن کامل قارچ یا احتمال زیاد عود بیماری، دوره‌ای از درمان سرکوب‌کننده را با دوز کمتر یا به صورت یک روز در میان ادامه داد (۲،

صدق می‌کند.  
در پایان لازم به ذکر است که بهترین روش مقابله با عفونت‌های این قارچ انجام پیشگیری از طریق استفاده کمتر و به جا از داروهای سرکوب‌کننده اینمی، کنترل دقیق بیماری‌های زمینه‌ای (مثلًاً دیابت)، پرهیز از مواجهه این بیماران با گیاهان و میوه‌های فاسد و استفاده از سیستم‌های فیلتراسیون مناسب در بیمارستان می‌باشد.

مفید باشند، ولی در یک بیمار مبتلا به آنمی آپلاستیک موفق نبود. نقش تزریق گرانولوسيت در درمان این بیماری هنوز مشخص نیست (۲، ۳).  
با تشخیص و درمان همه جانبی و سریع ممکن است بتوان تا ۷۳ درصد بیماران را نجات داد ولی به طور متوسط میزان بقا را می‌توان در فرم‌های جدی بیماری حدود ۵۰ درصد در نظر گرفت (۴، ۲). این میزان در مورد بیماران مورد مطالعه ما نیز

### References:

1. Elqart ML. Zygomycosis. *Dermatol Clin* 1996; 14: 144.
2. Bernhard L. Zygomycosis. In: Feigin's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5<sup>th</sup> edi. Philadelphia: Saunders; 1998. p. 2354-60.
3. Gonzalez CE, Couriel DR, Walsh TJ. Disseminated mucormycosis in a neutropenic patient, successful treatment with Amphotericin B lipid complex and G-CSF. *Clin Infec Dis* 1997; 24: 192-6.
4. Marisavljeri D, Suvajd N, Javanovic V, et al. Disseminated mucormycosis in patients with acute leukemia. *Srp Arh Celok Lek* 1992; 120: 65-9.
5. Gonzalez A, Del Palacio A, Cuetara MS, et al. Zygomycosis, a review of 16 cases. *Enform Infec Microbial Clin* 1996; 14: 233-9.
6. Fan K, Chew S, Whitman J. Radiologic-pathologic conferences of Massachusetts general hospital: Pulmonary zygomycosis. *Am J Roentgenol* 1996; 167: 947-8.
7. Schuster G, Stern J. Zygomycotic orbital apex syndrome in association with a solitary lung carcinoma. *J Med Veterin Mycol* 1996; 33: 73-5.
8. Rodrquez J, Alvarado F, Gamboa A. Zygomycosis: revision of six cases founded in a Costa Rican hospital. *Revista Iberoamericana de Micología* 1993; 10: 7-9.
9. Whit CB, Barcia PJ, Bass JW. Neonatal zygomycotic necrotizing cellulites. *Pediatrics* 1986; 78: 100-2.
10. Radner A, Wit D, Edwards E. Acute invasive rhinocerebral zygomycosis in an otherwise healthy patient. *Clin Infec Dis* 1995; 20: 163-4.
11. Rubin SA, Chaljub G, Flicker S, et al. Pulmonary zygomycosis: a radiographic and clinical spectrum. *J Thorac Imag* 1992; 7: 85-90.
12. Marino F, Rossano C, Goia F, et al. Systemic mucormycosis in dialysis. *Minerva Urol Nephrol* 1996; 48: 51-4.
13. Oliver R, Vanvorhis C, Boeckh M, et al. Hepatic mucormycosis in a bone marrow recipient who ingested natururopathic medicine. *Clin Infec Dis* 1996; 22: 521-4.
14. Cook B, White B, Blaney M, et al . Survival after isolated cerebral mucormycosis. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989; 11: 330.
15. Weny DE, Wilson WH, Little R, et al. Successful medical management of isolated renal zygomycosis, case report and review. *Clin Infec Dis* 1998; 26: 601-5.
16. Christenson J, Shalit I, Welch F, et al. Synergistic action of amphotericin B and rifampin against rhizopus species . *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1775.
17. Neg C, Dear F. Phycomycotic abscess in a preterm infant. *Arch Dis Child* 1989; 64: 862-3.
18. Koszyca B, Ellis D, Byard W, et al. Fluconazole in the treatment of pulmonary zygomycosis. *Mycosis* 1995; 38: 277-8.
19. Maity K, Sarkar N, Roy K, et al. Subcutaneous mucormycosis treated with Ketoconazole. *Indian J Dermatol* 2000; 45: 22-3.