

بررسی تظاهرات بالینی و نتایج درمانی موکورمایکوزیس رینوآوربیتوسربرال در دو مرکز ارجاعی

چکیده

دریافت: ۱۳۹۲/۰۳/۲۴ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۰/۰۸ آنلاین: ۱۳۹۲/۱۲/۱۰

اشرف توانائی ثانی^۱

عبدالمجید فتی^۲

مهناز آریان*^۱

۱- گروه عفونی، بیمارستان امام رضا (ع)،
دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد،
مشهد، ایران.

۲- گروه پارازیتولوژی و قارچ‌شناسی، آزمایشگاه
قارچ‌شناسی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه
پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد،
ایران.

زمینه و هدف: هدف از این مطالعه بررسی تظاهرات مختلف بالینی و نتایج درمانی بیماری موکورمایکوزیس رینوآوربیتوسربرال بود.

روش بررسی: این مطالعه به صورت توصیفی- مقطعی در بیماران مبتلا به موکورمایکوزیس انجام شد. تمامی بیماران مراجعه‌کننده در طی سال‌های ۱۳۷۷ تا خرداد ۱۳۹۱ در صورتی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند انتخاب شدند. علائم بالینی و عوامل مساعدکننده و پارامترهای دموگرافیک، روش تشخیص، برنامه درمانی، میزان بقا، فاکتورهای مرتبط با پیامد بیماران و دوز کلی آمفوتریسین B بیماران بررسی شد.

یافته‌ها: از ۱۲۳ بیمار مورد مطالعه، ۹۲ بیمار قطعی، یک مورد احتمالی و ۳۰ مورد ممکن بود. از ۹۲ بیمار با تشخیص قطعی موکورمایکوزیس ۵۲٪ مرد و ۴۸٪ زن بودند. ۴۲/۴٪ دیابت، ۳۸٪ نقص ایمنی، ۴۱/۳٪ تب، ۵۴/۳٪ زخم بینی و نکروز کام، ۵۹/۷٪ علائم چشمی، ۵۵/۴٪ سردرد، ۲۸/۲٪ علائم سیستم عصبی مرکزی و ۵۳/۲٪ علائم Facial داشتند. زمان متوسط شروع درمان از علائم ۸/۲±۸/۶ روز بود و در ۷۰/۵٪ بیماران از آمفوتریسین B و جراحی، هر دو استفاده شد. متوسط تعداد جراحی‌ها ۱/۵±۱/۸ بود. در پی‌گیری بقای شش ماهه به طور متوسط بقای روزانه ۸۳±۶۰/۳ روز بود و در کل ۳۲/۷٪ از بیماران زنده ماندند.

نتیجه‌گیری: دیابت و بعد از آن نقص ایمنی به‌عنوان شایع‌ترین عوامل مساعدکننده بودند. در رابطه با تاثیر سن و عوامل مساعدکننده و عوارض دارویی بر بقا هیچ تفاوت معناداری از نظر آماری وجود نداشت. الگوی درگیری تصویربرداری بر مرگ بیمارستانی موثر بود. دوز توتال آمفوتریسین B بر بقای بیماران تاثیر دارد. برنامه درمانی و تعداد عمل جراحی با بقا رابطه داشت.

کلمات کلیدی: موکورمایکوزیس، رینوآوربیتوسربرال، آمفوتریسین B.

* نویسنده مسئول: مشهد، بلوار امامت، میرزا
کوچک‌خان ۳۳، پلاک ۶۰، واحد ۱.

تلفن: ۰۵۱۱-۶۰۶۳۳۹۷

E-mail: ariam881@yahoo.com

مقدمه

اخیر بیش‌تر مورد توجه قرار گرفته است. موکورمایکوزیس، عنوانی است که به عفونت‌های ناشی از قارچ‌های گروه موکورال تعلق دارد. بسیاری از جنس‌های موکورال سبب بیماری در انسان می‌شوند اما دو جنس شایع‌تر رایزوپوس و رایزوموکور هستند. موکورال‌ها در محیط کشت معمولی قارچ رشد می‌کنند و به صورت رشته‌های بدون دیواره عرضی با تقسیم زاویه قائمه دیده می‌شوند.^{۱،۲}

موکورمایکوزیس رینوسربروآوربیتال یک عفونت قارچی مهاجم با مرگ‌ومیر قابل‌توجه است که شناخت مشخصات بالینی و روش‌های درمانی آن ناتمام مانده است. به‌طور قابل‌توجهی، بروز کلی موکورمایکوزیس در طی دهه‌های اخیر افزایش یافته است و نقص ایمنی به‌عنوان یک عامل مساعدکننده در مقایسه با دیابت در سال‌های

و درمانی در چکلیست جمع‌آوری گردید و پی‌گیری دو ماهه و شش‌ماهه با تماس تلفنی انجام شد. اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۲ به روش Cox regression آنالیز گردید. $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از ۱۴۴ بیماری که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند هفت مورد آسپرژیلوس، شش مورد غیرقارچ و هشت مورد در بیوسی، آسپرژیلوس و موکور گزارش شده بود که از مطالعه خارج شدند و باقی‌مانده ۱۲۳ بیمار طبق تعریف EORTC/MSG طبقه‌بندی شدند که شامل ۹۲ مورد قطعی، یک مورد محتمل و ۳۰ مورد ممکن بود (نمودار ۱).

آنالیز آماری اطلاعات بیماران در دو بخش با تشخیص موکورمایکوزیس (۱۲۳ بیمار) و با تشخیص قطعی (Proven) آن (۹۲ بیمار) در طی ۱۴ سال انجام شد که در این مقاله ما به ارایه نتایج مطالعه در ۹۲ بیمار با تشخیص قطعی موکورمایکوزیس پرداختیم. ۵۰ بیمار (۵۴/۳٪) در بیمارستان امام‌رضا (ع) و ۳۶ بیمار (۳۹/۱٪) در بیمارستان قائم و شش بیمار (۶/۵٪) در هر دو بیمارستان بستری شده بودند. بالاترین بستری به‌ترتیب در بخش‌های داخلی، عفونی و گوش و حلق و بینی بود.

زمان شروع بیماری در ماه مهر بوده است (به‌طور متوسط ۷±۳/۳)، به‌عبارتی مهرماه بیش‌ترین تعداد بستری را داشتیم. متوسط تعداد بستری ۱/۳۵±۰/۹ و متوسط طول مدت بستری ۳۰/۱±۲۹/۳ روز با حداقل یک روز و حداکثر ۲۳۰ روز بود. متوسط سن ۴۳/۷±۲۰ سال با حداقل یک سالگی و حداکثر ۸۲ سال بود. ۴۸ بیمار (۵۲/۲٪) مرد و ۴۴ بیمار (۴۷/۸٪) زن بودند.

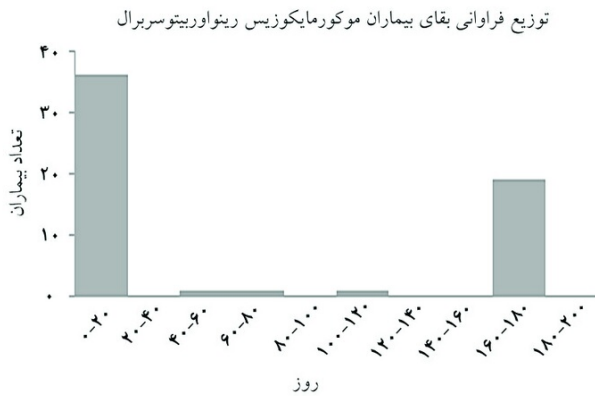
۷۲ بیمار (۸۰٪) شهری و ۱۸ بیمار (۲۰٪) روستایی بودند. هفت بیمار (۱۰/۶٪) کشاورز، ۳۳ بیمار (۵۰٪) خانه‌دار، شش بیمار (۹/۱٪) کارمند، چهار بیمار (۶/۱٪) بیکار بودند و ۱۶ بیمار (۲۴/۲٪) شغل آزاد داشتند. ۳۹ بیمار (۴۲/۴٪) دیابت، ۳۵ بیمار (۳۸٪) نقص ایمنی، یک بیمار (۱/۱٪) نارسایی کلیه داشتند. دو بیمار (۲/۲٪) بدون ریسک فاکتور بودند و یک بیمار (۱/۱٪) سایر عوامل مساعدکننده را داشت. از ۳۲ بیمار با بدخیمی هماتولوژیک، ۱۶ بیمار (۵۰٪) ALL، ۱۲ بیمار

زمینه‌های مساعدکننده بیماری اغلب، دیابت، بدخیمی‌های خونی و درمان با کورتیکواستروئید می‌باشند.^{۳،۴} موکورمایکوزیس تظاهرات بالینی متنوعی دارد که شایع‌ترین آن فرم کلاسیک رینوسریال و اوربیتال می‌باشد. درمان موفق موکورمایکوزیس با تشخیص به‌هنگام، برطرف کردن فاکتورهای مساعدکننده، دبریدمان جراحی کافی و دوز توتال مناسب داروی ضد قارچ سیستمیک به‌نحو موثری حاصل می‌شود. این رو شناخت دقیق تظاهرات بالینی متنوع این بیماری جهت اجرای برنامه درمانی استاندارد به‌موقع و کافی، در کاهش مدت زمان بستری و بهبود پیامد این بیماران موثر می‌باشد.

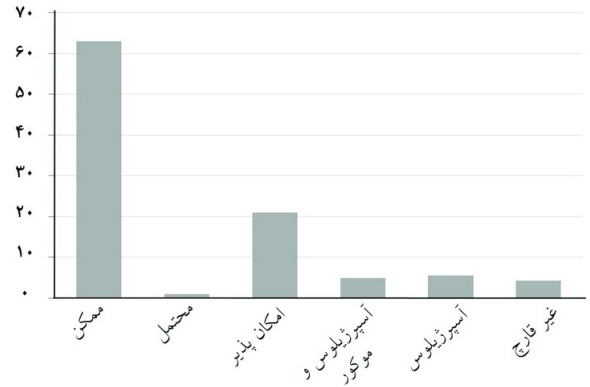
روش بررسی

این مطالعه توصیفی-مقطعی در بیماران بستری در بیمارستان‌های قائم و امام‌رضا (ع) در سال‌های ۹۱-۱۳۷۷ در یک دوره ۱۴ ساله انجام شد. با توجه به بروز نادر این بیماری و جمعیت کم بیماران مبتلا به آن، تمامی بیماران مراجعه‌کننده به محل اجرای طرح در طی سال‌های مذکور در صورتی‌که شرایط ورود به مطالعه را داشتند به‌عنوان حجم نمونه انتخاب شدند.

معیارهای ورود به مطالعه پاتولوژی (اسمیر یا هیستوپاتولوژی) و نشانه‌های بالینی منطبق با موکورمایکوزیس رینواریتوسریال بود. معیارهای خروج از مطالعه عدم تکمیل دقیق پرونده بیمارستانی، بیمارانی که به هر دلیلی اقدامات تشخیصی و درمانی برای آن‌ها انجام نشده و بیمارستان را ترک کردند می‌باشد. اطلاعات بیماران از دو سیستم Hospital Information Systems (HIS) بیماران بستری در بخش‌های داخلی، جراحی و گوش و حلق و بینی و دفاتر ثبت پاتولوژی و قارچ‌شناسی حاصل شد و اطلاعات دیگر از آزمایشگاه‌های مهم شهرستان مشهد جمع‌آوری گردید. شماره پرونده کلیه بیمارانی که تشخیص اولیه یا تشخیص نهایی آن‌ها موکورمایکوزیس بود یادداشت و با مراجعه به مراکز بایگانی در دو بیمارستان، اطلاعات بیماران استخراج شده، به‌علاوه همه موارد طبق معیارهای EORTC/MSG^۳ به سه گروه قطعی (رؤیت ارگانیزم در پاتولوژی بافت آسیب‌دیده)، محتمل (فاکتور میزبانی و فاکتور کلینیکی و فاکتور میکروبیولوژی به‌صورت کشت قارچ) و ممکن (فاکتور میزبانی و فاکتور کلینیکی) تقسیم شدند. پارامترهای تشخیصی، بالینی



نمودار ۲: توزیع فراوانی بقای شش‌ماهه بیماران با تشخیص قطعی موکور-مایکوزیس



نمودار ۱: توزیع فراوانی تعریف تشخیص در بیماران مورد مطالعه

متوسط کراتینین بدو بستری $1/27 \pm 1$ و کراتینین بستری و زمان ترخیص $1/57 \pm 0/81$ بود. متوسط پتاسیم بدو بستری $3/7 \pm 0/7$ و متوسط پتاسیم زمان بستری و ترخیص $3/5 \pm 0/8$ بود. پنج نفر از بیماران دیالیز می‌شدند که از آن‌ها دو بیمار در طی درمان نیاز به دیالیز پیدا کردند.

نمونه‌برداری از تمام بیماران برای پاتولوژی ارسال شده بود که مطابق با موکور بود. در ۱۲ بیمار گستره مستقیم گزارش شده بود که ۹ مورد (75%) آن مثبت و سه مورد (25%) منفی بود. برای ۱۱ بیمار کشت گزارش شده بود که شش مورد ($54/5\%$) مثبت و پنج مورد ($45/5\%$) منفی بود. در سه بیمار اسلاید کشت برای قارچ گزارش شده بود که هر سه مورد موکور بود.

$70/5\%$ بیماران درمان استاندارد آمفوتریسین B و جراحی را دریافت کردند. متوسط زمان شروع درمان از علائم $8/2 \pm 8/6$ بود. متوسط دوز توتال آمفوتریسین B، 1232 ± 1340 mg بود با حداقل صفر و حداکثر 9895 mg بود. متوسط تعداد جراحی‌ها $1/8 \pm 1/5$ با حداقل صفر و حداکثر هشت بود. $57/6\%$ بیماران زنده و 37% در بیمارستان فوت کردند و $5/4\%$ با رضایت شخصی مرخص شدند. در ۵۹ بیمار امکان پی‌گیری بقای دو ماهه فراهم شد و بقای بیماران به‌طور متوسط $22/6 \pm 29$ روز بود. از ۵۸ بیمار که موفق به پی‌گیری بقای شش ماهه شدیم تعداد ۳۶ بیمار بقایی نداشتند، یک بیمار ۵۰ روز، یک بیمار ۷۵ روز، یک بیمار ۱۰۰ روز و ۱۹ بیمار ۱۸۰ روز بقا داشتند (نمودار ۲). متوسط بقای شش‌ماهه $60/3 \pm 83$ روز بود و در

جدول ۱: توزیع فراوانی علائم بالینی بیماران موکورمایکوزیس

علائم بالینی	فراوانی	درصد
تب	۳۸	۴۱/۳
نکروز کام	۶۶	۵۳/۶
علائم چشمی	۵۵	۵۹/۷
سردرد	۵۱	۵۵/۴
علائم CNS	۲۶	۲۸/۲
علائم شنوایی	۲	۲/۱
ترشح بینی	۱۴	۱۵/۲
گرفتگی بینی	۶	۶/۵
اپیستاکسی	۸	۸/۶
علائم مربوط به صورت	۴۹	۵۳/۲

($37/5\%$) AML، دو بیمار ($6/3\%$) آنمی آپلاستیک و دو مورد ($6/3\%$) سایر بدخیمی‌های هماتولوژیک بودند. متوسط قند زمان بستری 216 ± 132 بود. توزیع فراوانی علائم بالینی بیماران در جدول ۱ ذکر شده است. $76/4\%$ علائم سیستمیک، $69/6\%$ علائم درگیری بینی و $67/4\%$ علائم چشمی داشتند.

در ۵۳ بیمار ($67/1\%$) درگیری سینوسی به‌تنهایی و در ۱۲ بیمار ($15/2\%$) درگیری چشم و سینوس و در پنج بیمار ($6/3\%$) درگیری CNS و سینوس و در ۹ بیمار ($11/4\%$) درگیری CNS و چشم و سینوس در تصویربرداری رادیولوژی مشهود بود.

درگیری مغز داشتند بیش تر بود (۸۵-۸۰٪). عوامل مساعدکننده بقا تاثیرگذار نبود ($P=0/664$). بالاترین عامل مساعدکننده در مطالعه ما مربوط به دیابت (۴۲/۴٪) بود که این نتایج با مطالعه‌ای که توسط Rouzbahani در بیمارستان‌های دانشگاهی شیراز انجام شده بود هم‌خوانی داشت. به طوری که در آن مطالعه موکورمایکوزیس با دیابت به عنوان عامل مساعدکننده با ($P<0/05$) بیش‌ترین ارتباط را داشت.^۴ در مطالعه Bhansali زمان شروع علائم تا شروع درمان با آمفوتریسین از ۳-۴۵ روز با متوسط ۱۳/۸ روز می‌باشد^۵ که در مطالعه ما از ۴۰-۰ روز بود. با متوسط زمان شروع درمان از علائم $8/2 \pm 8/6$ که کم‌تر از مطالعه مذکور بود.

در مطالعه ما الگوی درگیری تصویربرداری رادیولوژی بر بقای بیمارستانی بیماران تاثیر داشت ($P=0/024$) به طوری که با درگیری CNS در تصویربرداری، مورتالیتی بیماران افزایش یافت که این خود بیان‌گر اهمیت تشخیص به‌هنگام بیماری است. گرچه شایع‌ترین گونه گزارش شده در مطالعه ما موکور بود و در مطالعه Lanternier^۶ و مطالعات چاپ شده دیگر^{۱۰} R.oryzae (ریزوپوس) به عنوان شایع‌ترین گونه مطرح شده است، این اختلاف در نتایج، به علت ماهیت گذشته‌نگر و تعداد موارد ارسال شده به آزمایشگاه قارچ‌شناسی باشد، از این رو قابل تعمیم به کل موارد نمی‌باشد. درمان موفقیت‌آمیز موکورمایکوزیس رینواوربیتوسربرال بر سه اصل کنترل عوامل مساعدکننده زمینه‌ای، دبریدمان جراحی زودتر و شروع سریع درمان ضد قارچ سیستمیک High dose موثر استوار است.

در مطالعه ما دوز توتال آمفوتریسین B بر بقای بیماران با $P=0/026$ تاثیر داشت. این موضوع در مطالعه Lanternier بر روی ۴۰ بیمار انجام شده که در پاسخ به این موضوع که آیا دوزهای بالاتر آمفوتریسین B لیپوزومال با نتایج بهتر و تحمل قابل قبول‌تری همراه است یا خیر، در حال بررسی است.^۹

در این مطالعه بین توزیع فراوانی بقای بیماران و عوارض دارویی رابطه معناداری وجود نداشت ($P=0/835$). برنامه درمانی بر بقای بیماران با پی‌گیری شش‌ماه موثر بود ($P=0/001$). در مطالعه ما تمام بیمارانی که مداخله جراحی نداشتند با ۱۰۰٪ مرگ‌ومیر همراه بودند و این در حالی بود که بیمارانی که درمان استاندارد جراحی به‌اضافه آمفوتریسین B سیستمیک دریافت کرده بودند، ۳۷/۵٪ بقا داشتند و از طرفی ۸۳/۳٪ افراد زنده در پی‌گیری شش‌ماهه، جراحی به‌اضافه

کل ۳۲/۷٪ (۱۹ نفر) بیماران موکورمایکوزیس رینوسربرواوربیتال زنده ماندند.

بحث

در بسیاری از کشورهای در حال توسعه، معضل افزایش ارگانسیم‌های قارچی مقاوم به درمان‌های روزمره از یک‌سو 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 حالی است که روز به روز به تعداد بیماران نقص ایمنی افزوده می‌شود.^۴

این مطالعه می‌تواند تخمینی از همه موارد موکورمایکوزیس در منطقه ما باشد. در این مطالعه سن بیماران با بقا رابطه معنادار نداشت. تشخیص بیماری براساس علائم بالینی در هیچ سطحی معنادار نشد، به عبارتی با بقای شش‌ماهه، دو ماهه و مرگ‌ومیر بیمارستانی ارتباط نداشت ($P=0/714$). اما از طرفی الگوی درگیری تصویربرداری رادیولوژی بر وضعیت مرگ بیمارستانی موثر بود ($P=0/024$) که بیان‌گر اهمیت تاثیر تشخیص به‌موقع بیماری بر بقا است. همان‌طور که در مطالعه ما دیده شد، علائم سیستمیک در همراهی با علائم گوش و حلق و بینی با ۶۹/۶٪ موارد بیش‌ترین مورد علائم بالینی را شامل می‌شد. به طوری که در ۵۴/۳٪ نکروز کام و بینی، ۱۵/۲٪ ترشح بینی، ۶/۵٪ گرفتگی بینی و ۸/۶٪ ایستاکسی داشتند. در مطالعه Yohaie، ۴۸٪ بیماران نکروز کام و اسکار نکروتیک بینی را داشتند.^۵ درد و تورم صورت در بیش‌تر مطالعات به عنوان اولین و فراوان‌ترین یافته در بیماران موکورمایکوزیس رینوسربرال ذکر شده است. در مطالعه ما علائم مربوط به صورت (۵۳/۲٪) به عنوان یافته قابل توجه در بیماران موکورمایکوزیس رینوسربرال بود که با ۶۳٪ در مطالعه Yohaie، با احتساب موارد Periorbital swelling هم‌خوانی دارد.^۶

در مطالعه Bhansali، درد و تورم Periorbital در ۴۳٪ و ۶۶٪ موارد گزارش شده بود.^۸ در مطالعه ما بعد از علائم گوش و حلق و بینی، علائم چشمی به صورت کاهش بینایی، افتالموپلژی، پروپتوز، Periorbital pain، پتوز، سلولیت اوربیت و Periorbital facial swelling و کموزیس در ۶۷/۴٪ بیماران وجود داشت. در مطالعه ما نیز مطابق با مطالعه Sadrusseini، میزان مرگ‌ومیر در افرادی که

($P=0/033$)، به طوری که متوسط تعداد جراحی در افراد زنده در پی گیری شش ماهه ($2/67$) و در افراد فوت شده ($1/41$) بود که این نقش جراحی و دبریدمان کافی و لازم را به عنوان بخش مهمی از درمان تاکید می کند.

درمان موفقیت آمیز موکورمایکوزیس رینواریتوسریبرال بر سه اصل کنترل عوامل مساعدکننده زمینه ای، دبریدمان جراحی زودتر و شروع سریع درمان ضد قارچ سیستمیک موثر استوار است. در مطالعه ما دوز توتال آموتریسین B بر بقای بیماران تاثیر داشت ($P=0/026$). طراحی موضوع تحقیقاتی آینده نگر مبنی بر ارسال نمونه های بیوپی به گروه قارچ شناسی جهت تعیین گونه و حساسیت ضدقارچ و انجام PCR و برنامه ریزی طرح تحقیقاتی با انجام PCR جهت تعیین گونه بر روی بلوک های آسیب شناسی بیماران در مطالعه دیگری می تواند در آینده به عنوان راهنمای درمان گونه های مقاوم به داروهای ضدقارچ موجود باشد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان نامه تخصصی رزیدنتی با شماره ۹۰۰۶۲۳ با عنوان "بررسی چهره های مختلف بالینی و نتایج درمانی بیماری موکورمایکوزیس رینواریتوسریبرال در بیمارستان امام رضا (ع) و بیمارستان قائم (عج) مشهد" می باشد و از معاونت پژوهشی دانشکده علوم پزشکی مشهد برای کمک های مالی جهت اجرای این مطالعه تقدیر و تشکر می شود.

آموتریسین B را دریافت کرده بودند و نیز نقش عوامل دیگر چون تشخیص به هنگام بیماری، دوز کافی آموتریسین B و دبریدمان جراحی کافی، علاوه بر اجرای برنامه درمان استاندارد می باشد. در مطالعه ما تعداد جراحی با ($P=0/033$) با بقای بیماران رابطه داشت. ما مرگومیر را در سه سطح مرگ بیمارستانی، بقای ۶۰ روز و بقای ۱۸۰ روزه مورد بررسی قرار دادیم.

در مطالعه ما $57/6\%$ زنده و 37% در بیمارستان فوت کردند و $5/4\%$ با رضایت شخصی مرخص شد. در ۵۸ بیمار موفق به پی گیری بقای شش ماهه شدیم که متوسط بقای روزانه در آن ها $60/3 \pm 83$ بود و در کل، یک سوم ($32/7\%$) بیماران با تشخیص قطعی موکورمایکوزیس زنده ماندند و مورتالیتی در پی گیری شش ماهه $67/3\%$ بود (نمودار ۲) که در مقایسه با مطالعه Sadrhusseini در بیمارستان امام خمینی (ره) با مرگومیر کلی $45/5\%$ ، با مورتالیتی کمتری همراه بود. دیابت و بعد از آن نقص ایمنی به عنوان شایع ترین عوامل مساعدکننده موکورمایکوزیس رینواریتوسریبرال می باشند.^۷ الگوی درگیری تصویربرداری بر مرگ بیماران موثر می باشد ($P=0/026$) به طوری که با گسترش تهاجم به CNS در مقایسه با بیمارانی که درگیری CNS نداشتند مرگومیر افزایش می یابد که اهمیت تاثیر تشخیص به موقع را بر پیش آگهی بیماران نشان می دهد. برنامه درمانی و تعداد عمل جراحی با بقا رابطه داشت ($P=0/001$) و

References

1. Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev* 2005;18(3):556-69.
2. Alvarez-Alvarez C, Rodríguez-Conde I, Hortas-Guldrís M, San Miguel-Fraile P. Mucormycosis caused by *Rhizopus oryzae* in a patient with atypical diabetes. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(9):576-7.
3. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Candalda T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813-21.
4. Rouzbahani H, Badiie P, Barkhordar M, Rabiee A, Faramarzi A, Moghadami M, et al. Etiologic causes of invasive fungal sinusitis among patients of university hospitals in Shiraz, Iran. *J Isfahan Med School* 2011;29(153):1.
5. Musharaf Baig M, Niazi AK, Niazi F, Najeeb T. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis: clinical presentation and outcome. *Ann Pak Inst Med Sci* 2009;5(2):108-11.
6. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol* 1994;39(1):3-22.
7. Sadr Hosseini M. Prognosis of rhinocerebral mucormycosis in Emam Hospital, 1996-2003. *Tehran Univ Med J (TUMJ)* 2004(9):729-34.
8. Bhansali A, Bhadada S, Sharma A, Suresh V, Gupta A, Singh P, et al. Presentation and outcome of rhino-orbito-cerebral mucormycosis in patients with diabet. *Postgrad Med J* 2004;80(949):670-4.
9. Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, Elie C, Garcia-Hermoso D, Huerre M, et al. A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005-2007). *Clin Infect Dis* 2012;54 Suppl 1: S35-43.
10. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Agents of mucormycosis and entomophthoromycosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2009.

Presenting features and outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in two referral center in Mashhad

Ashraf Tavanaee Sani M.D.¹
Abdol Majid Fata Ph.D.²
Mahnaz Arian M.D.^{1*}

1- Department of Infectious Diseases, Imam Reza Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

2- Department of Mycology, Imam Reza Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

* Corresponding author: Mirzakuchak Khan St., Vakilabad Blvd., Mashhad, Iran.
Tel: +98-511-6063397
E-mail: arianm881@yahoo.com

Abstract

Received: 14 Jun. 2013 Accepted: 29 Dec. 2013 Available online: 01 Mar. 2014

Background: This study was done to determine presenting features and treatment outcome of Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis (ROCM).

Methods: This cross sectional study was conducted during 14 years (from 1998-2012) in two educational hospitals of Mashhad University of Medical Sciences in patients with rhino-orbital-cerebral mucormycosis. Clinical symptoms, predisposing factors, demographic parameter and treatment outcome were collected by SPSS and analyzed by cox regression model.

Results: A total of 123 cases were (92 proven, 1 probable, 30 possible). From 92 cases of proven rhino-orbital-cerebral mucormycosis, 52% men and 48% women were recorded. The most risk factor were diabet 42.4% and immune deficiency 38%. From which 32 patients have hematologic malignancy (50% ALL, 37.5% AML, 6.3% aplastic anemia, 6.3% other). Mean time of admission in hospital were 30.1±29.3 days (1-230 days). The sign and symptoms were fever 41.3%, nasal ulceration or necrosis of palate 54.3%, orbital sign 59.7%, Headache 55.4%, central nervous system sign 28.2% and facial sign 53.2%. Median time between first symptoms and start of amphotericin B was 8.2±8.6 days. Treatment consist of both surgery and amphotericin B was done in 70.5% of patients. Mean number of surgery were 1.8±1.5. The mean time of mortality was 60.3±83 day. Thirty seven percent of patients survived with a 6 months follow up.

Conclusion: Initial symptoms of sinus invasion by mucormycosis are indistinguishable from other more common causes of sinusitis. We must consider these diseases if there is nasal ulceration or necrosis of palate with fever and orbital sign. Diabet and immune deficiency are the most risk factor for rhino-orbito-cerebral mucormycosis. There is no relationship between age, predisposing factors and adverse effect of drugs with survival. Progression to central nervous system in imaging pattern are related with hospital mortality. Treatment modality and number of surgery affect to mortality P= 0.001, P= 0.033. Survival was affected with the total dose of amphotericin B (P= 0.026).

Keywords: diabetes complication, mucormycosis, outcome, rhinoorbitocerebral.