

ZIGOMICOSIS RINO-SINUSO-ORBITAL POST-TRAUMÁTICA

(Post-traumatic rhino-sinus-orbital zygomycosis)

Rosa Runco de Laborda^{1,2}; Raquel Salim¹ & M. del C. Boente³

1. Cátedra de Micología, Instituto de Microbiología "Dr. Luis C. Verna", Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, UNT, Ayacucho 491, (4000) S.M. de Tucumán, R. Argentina.
2. Laboratorio de Micología del Hospital del Niño Jesús, Pje. Hungría 750, (4000) S.M. de Tucumán, R. Argentina.
3. Servicio de Dermatología del Hospital del Niño Jesús, Pje. Hungría 750, (4000) S.M. de Tucumán, R. Argentina.

Palabras Clave: Zygomycosis, rino-sinus-orbital

Key words: Zygomycosis, rhino-sinus-orbital

RESUMEN

Se describe un caso de zigomicosis rino-seno-orbital en un paciente sin antecedentes de inmunodeficiencia que presenta exoftalmía izquierda y lesiones infiltrativas edematosas en párpado inferior; nariz y región malar homolateral de rápida evolución.

El hallazgo de abundantes hifas hialinas anchas, no tabicadas y tortuosas en biopsia cutánea de fistula infraorbitaria y en secreción nasal, junto a la obtención de cultivos puros de *Rhizopus oryzae*, confirmaron el diagnóstico.

La extracción del 2º molar superior izquierdo se interpretó como factor local de implantación traumática del agente etiológico y el reconocimiento de los síntomas clínicos iniciales fue crucial para el diagnóstico precoz.

Esta micosis no constituye un grave problema de salud, no obstante, en Tucumán debe tenerse presente su existencia.

INTRODUCCION

La zigomicosis es una enfermedad poco común, aguda, invasora y destructiva, generalmente fatal, producida por diversas especies de la familia *Mucoraceae* del orden *Mucorales*. Entre éstas, se reportan con mayor frecuencia en la literatura: *Rhizopus oryzae*, *Rh.rhizopodiformis*, *Absidia corymbifera* y *Rhizomucor pusillus*. Recientemente se han encontrado como agentes de zigomicosis: *Cunninghamella bertholletiae*, *Saksenaea vasiformis* y *Apophysomyces elegans* (14, 17).

Los *Mucorales* son hongos saprotrofos que se en-

SUMMARY

The present paper reports a case of a rhino-sinus-orbital zygomycosis in a patient without immunodeficiency symptoms showing a rapid development of left exophthalmie and edematous infiltrative lesions in the lower eye-lid, nose and homolateral left malar region.

The occurrence of abundant broad, hyaline non-septate, tortuous fungal hyphae in nasal discharge and in the resected tissue of the infraorbital fistula along with the isolation in pure cultures of *Rhizopus oryzae*, confirmed the diagnosis.

The extraction of the 2nd left upper molar was interpreted as the local factor for the traumatic implantation of the etiological agent while the recognition of first clinical symptoms was decisive for early diagnosis.

This mycosis does not constitute a serious health problem, nevertheless in Tucumán, its existence must be taken into consideration. Maybe, the lack of recognition contributes to underestimate the real incidence of the infection.

encuentran en el suelo, en los abonos y los desechos orgánicos o sobre las frutas, y son la causa más frecuente del enmohecimiento del pan. El hombre adquiere la infección por la inhalación, la ingestión de sus propágulos de dispersión o bien, cuando éstos son introducidos por una herida traumática de la piel o epitelios (cirugía, quemaduras u otras formas de traumatismos que resultan en heridas abiertas (5, 7, 8, 9, 11, 15, 16, 17, 19).

A pesar que el número de especies responsables de la enfermedad humana es limitado, las que causan enferme-

dad invasiva, pueden poner en peligro la vida del paciente no obstante su bajo potencial de virulencia (15). En la mayoría de los casos actúan como oportunistas y afectan a pacientes inmunocomprometidos que padecen enfermedades primarias como cetoacidosis diabética, insuficiencia renal, leucemia, linfomas, SIDA, pacientes en tratamiento con quimioterapia y también los que sufrieron algún traumatismo o quemaduras graves (2, 3, 8, 9, 15, 16, 17). Sin embargo, se han descrito algunos casos en individuos sanos en los que no se ha encontrado ningún factor predisponente (1, 4, 6, 10, 12, 13, 18, 19, 20, 23). Los índices de curación o mortalidad son desconocidos ya que esta enfermedad no es comunicada y es difícil de diagnosticar (3, 9, 17).

Los síndromes clínicos producidos por este grupo de hongos, son virtualmente idénticos y por ello el diagnóstico y la terapéutica de esta micosis son independientes del tipo de patógeno involucrado (17).

Las manifestaciones clínicas dependen del grado de inmunocompromiso del paciente y de la puerta de entrada del agente (5, 7, 11, 14, 19, 21). Clásicamente han sido divididas en 4 formas: rinocerebral, pulmonar, cutánea y diseminada (17).

La forma rinocerebral es el síndrome más común, comprometiendo a pacientes diabéticos en cetoacidosis y raramente afecta a individuos sanos (4, 16). El término es usado para describir una variedad de condiciones tanto de los senos nasales y paranasales como de órbitas y sistema nervioso central, y se usa sólo cuando hay compromiso cerebral. Si éste es solamente de los senos paranasales, maxilares y las órbitas, se usa el término zigomicosis paranasal o rino-orbital, aunque estas patologías podrían ser el inicio de formas de zigomicosis rinocerebral en evolución (14).

El cuadro clínico comienza en las fosas nasales o el paladar, desde donde se disemina hacia los senos paranasales y a través de la lámina cribosa puede llegar a las meninges y al cerebro (16). Alternativamente la invasión puede producirse vía senos etmoidales y región retro-orbitaria. Los agentes causales pasan a los vasos sanguíneos, especialmente las arterias, produciéndose trombosis y necrosis tisular. El examen de las fosas nasales puede mostrar secreciones espesas, sanguinolentas, con coágulos y zonas de color rojo o negro en la mucosa turbinal. Cuando la enfermedad invade zonas inferiores pasando a la cavidad oral, el paladar se perfora y puede hallarse una lesión necrótica negra que es un signo diagnóstico muy importante (12, 17, 23). Cuando, por el contrario, la infección se extiende a través de los senos nasales, hacia planos más superiores, se involucra a la órbita produciendo celulitis orbitaria y proptosis (14, 17).

Los hallazgos radiológicos no son específicos, pero permiten conocer la extensión de la infección. La destruc-

ción difusa de los huesos de la cara y la cabeza es típica. La tomografía axial computarizada (TAC), resulta más útil para planificar la intervención quirúrgica que para establecer un diagnóstico (14, 17).

La resección quirúrgica amplia de los tejidos necróticos y la corrección de las condiciones predisponentes, son fundamentales para el control de esta micosis, así como su tratamiento farmacológico con anfotericina B (17).

Como la invasión de los vasos sanguíneos es la principal manifestación patológica de la zigomicosis, las áreas de vasculitis con trombosis, hemorragia y necrosis son claves importantes en el diagnóstico de la enfermedad (8, 17). La rápida progresión de la infección y el daño tisular asociado, son los rasgos distintivos de la misma (2, 21).

El diagnóstico debe ser rápido y requiere la obtención de una biopsia de la mucosa nasal, sinusal o palatina, según sea su localización.

La zigomicosis ha sido descrita en personas sanas que padecieron algún tipo de traumatismo localizado (2, 5, 7, 10, 11, 19, 21). Los pacientes post-traumáticos se encuentran en riesgo de desarrollar esta micosis, porque la alteración de la barrera normal del huésped origina la mayor oportunidad para las infecciones fúngicas, sumándose el inmunocompromiso secundario al shock y el uso prolongado de antibióticos (2, 5, 19).

Los propósitos de este trabajo fueron: 1) describir un caso de zigomicosis rino-sinuso-orbital por *Rhizopus oryzae*, en un paciente en estado inmunológico normal, que aparentemente adquiere la infección por un traumatismo localizado, 2) destacar la importancia de la sospecha clínica en el diagnóstico temprano, 3) enfatizar el valor del aporte del laboratorio micológico y documentar el resultado exitoso.

CASO CLINICO

Paciente de sexo masculino de 47 años de edad, sin antecedentes de inmunodeficiencia, consulta por síndrome febril prolongado, edema de hemicara izquierda con proptosis, fístula infraorbitaria y secreción serohemática permanente por fosa nasal.

Sus antecedentes comenzaron 1 mes atrás, pocos días después de la extracción del 2º molar superior izquierdo presentando fiebre de 38°C, aliento fétido, tumefacción, dolor en región malar izquierda y obstrucción nasal homolateral con abundante secreción serohemática que en poco tiempo se hace francamente hemática.

Realizó múltiples consultas ambulatorias siendo tratado empíricamente con antibióticos antibacterianos durante 10 días aproximadamente. El paciente se agrava instalándose en forma brusca un cuadro rino-sinuso-orbitario. Ingresó al hospital siendo dado de alta 10 días después con diagnóstico de celulitis periorbitaria y tratamiento con

antibacterianos.

El paciente se observó como moderadamente enfermo, lúcido, en buen estado de nutrición, sin antecedentes de hipertensión arterial, diabetes ni emilismo. Presentaba asimetría facial con tumefacción de zona malar que se prolongó hasta la región periauricular y maseterina, no dolorosa a la palpación. Se observó exoftalmia izquierda con motilidad ocular extrínseca comprometida hacia el lado superior. A nivel del párpado inferior presentaba una fistula infraorbitaria con secreción purulenta y anestesia superficial a nivel del surco nasogeniano izquierdo, rinorrea purulenta maloliente y obstrucción de la fosa nasal homolateral con restos hemáticos. Se observó también una fistula bucoantral necrótica negra adyacente al 1º molar superior izquierdo con fuerte olor fétido y secreción citrina. No se palparon adenopatías.

Se efectuó una biopsia cutánea del lecho de la fistula infraorbitaria y se extrajo material del fondo de la misma para cultivos e histopatología.

El estudio histopatológico reveló un infiltrado inflamatorio con predominio de neutrófilos a nivel de dermis y tejido celular subcutáneo, observándose hifas anchas, no septadas a nivel de los vasos de la dermis profunda.

El laboratorio de Micología informó la observación de hifas hialinas, no tabicadas, tortuosas, compatibles con un *Zygomycete* y el desarrollo de cultivos puros de *Rhizopus oryzae*.

Con el diagnóstico de zigomicosis, reingresa al hospital para completar estudios y realizar tratamiento por vía parenteral. Fue tratado inmediatamente con anfotericina B endovenosa en una dosis inicial de 4 mg/día. La TAC reveló opacidad del seno maxilar izquierdo y engrosamiento de los tejidos periorbitales homolaterales sin compromiso cerebral.

Los datos del laboratorio bioquímico fueron inespecíficos, con leucocitosis neutrofílica moderada y glucemia basal dentro de límites normales, con una curva de sobrecarga alterada.

Se realizó debridamiento quirúrgico amplio de las áreas afectadas. En un primer tiempo se efectuó antrotomía maxilar izquierda, etmoidectomía de celdas anteriores y se amplía la ventana intersinusal. En un segundo tiempo se realizó etmoidectomía de celdas posteriores, apertura amplia de seno esfenoidal, extracción del cornete medio y comunicación naso orbitaria amplia.

Una nueva TAC de control mostró engrosamiento de la mucosa de ambos senos maxilares con presencia de líquido libre en los mismos, condicionando niveles hidroaéreos. Opacidad confluyente en celdas etmoidales izquierdas, hemiseno esfenoidal y seno frontal del mismo lado. Resección quirúrgica de la pared inferior del seno maxilar izquierdo. Nivel líquido en seno esfenoidal derecho. Franca alteración de la estructura ósea de las paredes restantes del

mismo, como de la pared interna de la órbita homóloga (lámina papirácea del etmoides). No se observaron tabiques de celdas etmoidales izquierdas (resección quirúrgica). Alteración de la estructura ósea del piso de la fosa temporal derecha. Engrosamiento de los tejidos blandos del piso de la órbita izquierda y alteraciones de los tejidos grasos de la fisura orbitaria inferior. No se observaron alteraciones endocraneales.

Las dosis diarias de anfotericina B, fueron aumentadas hasta llegar a 1.144 mg a los 30 días desde su ingreso.

Durante el tratamiento los niveles de glucemia se elevaron necesitando hipoglucemiantes orales.

Se continuó con limpieza diaria de la cavidad nasal y senos paranasales. A los 30 días desde su ingreso y ante la falta de respuesta al tratamiento médico quirúrgico, se solicitó su derivación a un centro de mayor complejidad para establecer un plan terapéutico adaptado a las condiciones clínicas del paciente.

En el Hospital Muñiz (Buenos Aires) la terapia con anfotericina B (50 mg i.v. 3 días a la semana) fue continuada hasta completar un segundo curso de 1.100 mg. La evolución fue favorable. Actualmente el paciente está clínicamente curado y es controlado periódicamente en Tucumán.

ESTUDIO MICOLÓGICO

En el laboratorio de Micología se efectuó toma de muestra directa del fondo de la fistula infraorbitaria y del orificio fistuloso bucoantral adyacente al 1º molar. Se recibió además una muestra de secreción nasal consistente en un exudado de color rojo oscuro con trozos de tejidos necróticos y fétidos y una biopsia cutánea del lecho de la fistula infraorbitaria en solución fisiológica estéril.

El examen directo de los materiales clínicos con KOH al 20%, mostró abundantes trozos de filamentos hialinos, anchos, no tabicados, tortuosos, con un diámetro que osciló entre 6 y 10 µm, compatibles con un *zygomycete*.

Las muestras de secreción nasal y exudados de fistulas fueron sembradas en Sabouraud glucosa-agar con y sin antibacterianos y se incubaron a 28°C y 37°C.

El material de biopsia fue dividido en dos partes: una, en formol al 10%, fue enviada para histopatología y la otra (lavada en solución fisiológica estéril), fue cortada con tijera en pequeños trozos y sembrada directamente en igual medio de cultivo, incubándose a igual temperatura.

El desarrollo fue visible a los tres días en todos los tubos sembrados. El micelio aéreo, algodonoso, al principio de color blanco, con los días fue adquiriendo color gris. Microscópicamente, las colonias estaban formadas predominantemente por hifas cenocíticas con estolones de los que nacen rizoides y esporangióforos marrones, consistentes con la morfología del género *Rhizopus*. Los

esporangióforos, ramificados a veces, contenían esporangioconidios estriados, subglobosos de 5-10 x 4-6 µm.

Los cultivos fueron identificados como *Rh. oryzae*. Se trata de una especie muy común en climas tropicales y subtropicales, que se desarrolló bien a 37 - 40°C, pero no crece a 45°C.

DISCUSION

La lista de hongos oportunistas que ponen en peligro la vida del hombre ha aumentado últimamente con la aparición de hongos patógenos inusuales (emergentes) (14).

Los miembros del género *Rhizopus* son los agentes más comunes de mucormicosis siendo *Rh. oryzae* el más predominante. Aproximadamente el 60% de los casos diagnosticados por cultivos y casi el 90% de las formas rinocerebrales son causados por esta especie (17).

El personal del laboratorio debe mantener un alto grado de sospecha cuando se aisle *Rhizopus* de una muestra clínica ya que no siempre es un contaminante.

Si bien estos hongos tienen un bajo potencial de virulencia, pueden causar enfermedades que comprometen la vida del paciente, por lo que se debe realizar todos los esfuerzos para cultivar al agente causal y establecer un diagnóstico temprano aún en personas sin factores de riesgo, en los que la probabilidad de una infección zigomicótica debiera ser considerada.

Su incidencia no se conoce exactamente, ya que los casos no son documentados. El que describimos es la segunda infección seria causada por *Rhizopus* y el 5º documentado (comunicación personal del Dr. C. Rodriguez) (22). De acuerdo con esta frecuencia, la zigomicosis no constituye un grave problema de salud en Tucumán. No obstante, debe considerarse su existencia para establecer un diagnóstico temprano y adecuado cuando la enfermedad se presente.

Quizás la falta de reconocimiento de la infección contribuya a un subregistro de la incidencia real de esta enfermedad. Es deseable que los casos sean documentados mediante un registro de los mismos, así como del tratamiento y la evolución de los pacientes para aumentar la información de los médicos, quienes todavía subestiman la morbimortalidad en relación a ésta y otras infecciones fúngicas invasivas oportunistas.

El traumatismo de piel o epitelios puede ser un hecho poco considerado en la iniciación de muchos casos de mucormicosis. Si bien en el caso que nos ocupa, desconocemos la fuente de infección, creemos que la puerta de entrada más probable del agente etiológico fue la rotura de la barrera mucosa producida por la extracción dentaria y que interpretamos como factor local de implantación traumática.

En nuestro paciente no se identificaron condiciones

predisponentes. La disminución de las defensas por el traumatismo, sumado al posterior tratamiento con antibacterianos pueden interpretarse como factores desencadenantes (3, 17). Hay evidencias de que el tratamiento con antimicrobianos aumenta el riesgo y permite a la zigomicosis emerger como una infección dominante, pudiendo haber favorecido la patogenicidad de *Rhizopus* en nuestro paciente.

Consideramos que el diagnóstico clínico correcto requiere el conocimiento de las patologías de esta micosis. Un alto grado de sospecha y el reconocimiento de los síntomas clínicos iniciales, son cruciales y constituyen el mayor desafío, tanto para el clínico como para el laboratorio. El éxito del diagnóstico depende, además, de la estrecha colaboración entre ambos. Este caso fue detectado por el micólogo de laboratorio, quien relacionó la presencia de secreción nasal negra, de la fístula palatina necrótica y de exoftalmos con la enfermedad, alertando al médico sobre la posibilidad de una micosis.

La presencia de una secreción nasal negra no debe descartarse simplemente como sangre seca. Puede reflejar necrosis tisular y puede ser un signo importante de una infección profunda.

En este caso, como la enfermedad no fue reconocida inmediatamente, el diagnóstico fue demorado; las biopsias y los cultivos se realizaron solamente cuando se descartó la etiología bacteriana. Es en estos casos en que, sin demoras, se debe considerar la posibilidad de la biopsia de tejidos para los cultivos micológicos. Resulta importante recomendar la realización de un examen micológico previo a cualquier tratamiento antimicrobiano.

Los resultados histológicos y micológicos nos permitieron descartar una simple colonización. La biopsia es la muestra más representativa ya que puede dar al médico información rápida y suficiente para comenzar el tratamiento, porque permite la demostración del hongo en el tejido, lo cual en primera instancia, es más significativo que su aislamiento en cultivos (16). Sin embargo es importante tener presente que los exámenes microscópicos negativos no eliminan la posibilidad de zigomicosis.

Como es difícil aislar los agentes del tejido infectado, hemos cortado con tijeras la muestra de biopsia en lugar de molerla en mortero, para asegurarnos una menor destrucción hifal y mayores posibilidades de desarrollo fúngico en los cultivos.

El diagnóstico presuntivo deberá realizarse en todos los casos en que se observen hifas anchas no tabicadas en los tejidos, que junto a los hallazgos clínicos permitan iniciar la terapéutica adecuada lo más rápidamente posible.

Seguramente éste se sumará a los muy pocos casos publicados de sobrevivencia a la zigomicosis.

La infección es tan agresiva, que su pronóstico depen-

de de la detección precoz, la cual puede significar menos invasión y destrucción tisular y por lo tanto una menor necesidad de exéresis extensa de tejidos.

En conclusión queremos destacar que:

- 1.- La mucormicosis puede ocurrir en individuos sanos.
- 2.- El reconocimiento temprano de las manifestaciones clínicas iniciales es crucial para el tratamiento exitoso.
- 3.- La biopsia es necesaria para demostrar histopatológicamente al hongo y brindar información rápida para comenzar el tratamiento.
- 4.- El clínico debe considerar la sospecha de zigomicosis en todos los pacientes con enfermedad rino-orbital independientemente del estado inmunológico del mismo.

- 5.- Una infección de progresión rápida asociada a daño tisular debe promover la sospecha clínica.
- 6.- Resulta importante documentar los casos y aumentar la información de los médicos acerca de la morbimortalidad de esta enfermedad.
- 7.- La estrecha colaboración entre el médico y el profesional del laboratorio es fundamental para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la enfermedad.

AGRADECIMIENTOS.

Agradecemos especialmente al Dr. Eduardo Piontelli L, por su generosa y desinteresada asistencia en la identificación a nivel de especies de la cepa aislada.

REFERENCIAS

- 1.- Blodi, F.C. & Wadsworth, J.A.C. (1969). Lethal orbitocerebral phycomycosis in otherwise healthy children. *Am. J. Ophthalmol.* 67:698-705
- 2.- Braun, J.J.; Gentile, A.; Bourjat, P.; Koenig, H. (1996). Mucormycosis - Actinomycosis and caseous dental sinusitis associated with sinusal foreign body. *Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac.* 113:289-293
- 3.- Burton, C.; Oberle, A. & Kwon-Chung, J. (1995). Mucormycosis caused by *Rhizopus microsporus* var *microsporus*: cellulitis in the leg of a diabetic patient cured by amputation. *J. Clin. Microbiol.* 33:3341-3344
- 4.- Castelli, J.B. & Pallin, J.L. (1978). Lethal rhinocerebral phycomycosis in a healthy adult: a case report and review of the literature. *Otolaryngology* 86:696-703
- 5.- Cocanur, C.S.; Miller-Crotchett, P.; Reed, R.L.; Johnson, P.C.; Fisher, R.P. (1992). Mucormycosis in trauma patients. *J. Trauma* 32:12-15
- 6.- De Biscop, J.; Mondie, J.M.; Venries de la Guillaumie, B.; Peri, G. (1991). Mucormycosis in an apparently normal host. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 19:275-278
- 7.- Fortun, J.; Cobo, J.; Canal, J.; Martínez-San Millán, J. (1995). Post-traumatic cranial mucormycosis in an immunocompetent patient. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 53:1099-1102
- 8.- Gonzalez, A.; del Palacio, A.; Cuetara, M.; Gómez, C.; Carabias, E.; Malo, Q. (1996). Zygomycosis: review of 16 cases. *Enf. Infecc. Microbiol. Clin.* 14:233-239
- 9.- Hopkins, R.; Rothman, M.; Flore, A.; Glodblum, S. (1994). Cerebral mucormycosis associated with intravenous drug use: three case reports and review. *Clin. Infect. Dis.* 19:1133-1137
- 10.- King, J. & Dunphy, D. (1972). Fatal phycomycosis without underlying disease. *J. Iowa State Med. Soc.* 62:485-488
- 11.- Marshall, D.; Brownstein, S. & Jackson, W. (1997). Post-traumatic corneal mucormycosis caused by *A.corymbifera* *Ophthalmology* 104:1107-1111
- 12.- Pennisi, A.; Parenti, D.; Stevens, A.; Guest, S. (1985). Paranasal sinus mucormycosis in an immunologically competent host. *Am. J. Otolaryngol.* 6:471-473
- 13.- Radner, A. & Witt, M. (1995). Acute invasive rhinocerebral zygomycosis in an otherwise healthy patient: case report and review. *Clin. Infect. Dis.* 20:163-166
- 14.- Richardson, M. & Warnock, D. (1997). *Fungal Infection Diagnosis and Management* 2nd Ed. Blackwell Sci. Great Britain
- 15.- Rinaldi, M.G. (1989). Zygomycosis. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 3:19-41
- 16.- Rodney, D.; Hunter, G. & Di Tomasso, J. (1993). Mucormycosis: emerging prominence of cutaneous infections. *Clin. Infect. Dis.* 19:67-76
- 17.- Sugar, A.M. (1992). Mucormycosis. *Clin. Infect. Dis.* 14(Suppl 1):S126-129
- 18.- Tyson, J. (1992). Recurrent mucormycosis of the paranasal sinuses in an immunologically competent host. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 107:115-119
- 19.- Vainrub, B.; Macareno, A.; Mandel, S.; Musher, D. (1998). Wound zygomycosis (mucormycosis) in otherwise healthy adults. *Am. J. Med.* 84:546-548
- 20.- Washburn, R.G.; Kennedy, D.W. & Begley, M. (1988). Chronic fungal sinusitis in apparently normal hosts. *Medicine (Baltimore)* 67:231-247
- 21.- Winn, R.E.; Ramsey, P. & Adams, E.D. (1982). Traumatic mucormycosis. *Clin. Res.* 30:382-388
- 22.- Yanicelli, M.; Waisman, J.; Runco de Laborda, R.; Latapie, C.; Recupero, C. (1987). Primer caso de mucormicosis por *Rhizopus* spp. en Tucumán. *Rev. Fac. Medicina* 23-27
- 23.- Zak, M. (1985). Successfully treated spheno-orbital mucormycosis in an otherwise healthy adult. *Ann. Ophthalmol.* 17:344-348.