

Az orrmelléküregek mucormycosisa

Iszlai Zoltán dr.¹ ■ Kiss-Tóth Emőke dr.¹ ■ Karosi Tamás dr.²

¹Miskolci Egyetem, Egészségtudományi Kar, Miskolc

²Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház,
Fül-orr-gégészeti és Fej-nyaksebészeti Osztály, Miskolc

A mucormycosis mind a mai napig a legagresszívabb formában terjedő gombás betegség az emberben. A legnagyobb számban jelenleg is a *Rhizopus*, *Lichtheimia* és *Mucor* gombafajták felelősek a megbetegedések kialakulásáért. A szövettani mintavétel elérése sok esetben nehézkes, emiatt a meglévő adatok nem informatívak, a rizikófaktorok jelenléte mellett a mucormycosis prevalenciája jóval nagyobbak tűnik. Az idő folyamán a besorolási rendszerek, kivizsgálási protokollok, gyógyszeres, illetve sebészi kezelési módszerek fejlődtek, azonban fontos kiemelni, hogy a cukorbetegség és az ezzel járó ketoacidosisok számának folyamatos növekedése, a COVID-19-járványok ismétlődése elnépesedő társadalmunkban kedvezett a mucormycosis, illetve ezen belül az orrmelléküregeket is érintő rhinoorbitocerebrális mucormycosis elterjedésének. A közlemény célja a betegség részletes bemutatása, melynek hatékony kezelése sok esetben a pontos, mihamarabbi diagnózis felállításától a célzott, gyógyszeres terápiával a sok esetben agresszív szemléletű sebészi débridement-en keresztül vezet.

Orv Hetil. 2024; 165(48): 1878–1887.

Kulcsszavak: mucormycosis, amfotericin B, sebészi débridement

Mucormycosis of the paranasal sinuses

Until nowadays, mucormycosis is the most aggressive fungal disease spreading in humans. Currently the *Rhizopus*, *Lichtheimia* and *Mucor* species are responsible for the development of diseases in the greatest number. The prevalence of mucormycosis appears to be much higher because in many cases achieving histological sample is difficult and the presence of risk factors is getting higher. While the classification systems, examination protocols, pharmaceutical and surgical treatment methods have developed, it is important to highlight that the continuous increase in the number of diabetes and the accompanying ketoacidosis, the recurrence of the COVID-19 epidemics in our overpopulated society had a high benefit factor in the spread of the disease, especially the one which affects the paranasal sinuses: the rhino-orbito-cerebral form. The purpose of this publication is to provide a detailed presentation of the disease, in which the effective treatment depends in many cases on the establishment of an accurate, early diagnosis, through a targeted drug therapy and, in several cases, an aggressive surgical debridement is indispensable.

Keywords: mucormycosis, amphotericin B, surgical debridement

Iszlai Z, Kiss-Tóth E, Karosi T. [Mucormycosis of the paranasal sinuses]. Orv Hetil. 2024; 165(48): 1878–1887.

(Beérkezett: 2024. augusztus 7.; elfogadva: 2024. szeptember 2.)

Rövidítések

AMB = amfotericin B; CAM = (COVID-19-associated mucormycosis) COVID-19-hez társult mucormycosis; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CT = (computed tomography) komputertomográfia; FESS = funkcionális endoszkópos sinussebészet; GMS = (Grocott's methenamine silver) Grocott-féle ezüst-meténamin (festési módszer); HIV = humán immundeficiencia-vírus; IGS = (image-guided surgery) képalkotó-vezérelt sebészet; LAMB = lipidalapú amfotericin B; LIFE = (Leading International Fungal Education); MR = mágneses rezonancia; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képalkotás; PAS = (periodic acid Schiff) perjódsvavas Schiff-reakció (festési módszer); PCR =

(polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; RNS = ribonukleinsav; ROCM = rhinoorbitocerebrális mucormycosis; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2

A mucormycosis a leginvazívabb és leggyorsabban terjedő gombás fertőzés az emberben. Az első esetet 1876-ban írta le Németországban Fürbinger, amikor egy rosszindulatú tumoros folyamat miatt meghalt betegnek a jobb tüdőfele haemorrhagiás jeleket mutatott, spórás beszűrődésekkel. Később jelent meg az első tudományos

publikáció, mely *Paltauf* nevéhez kötődik: ő 1885-ben a betegségnek a „Mycosis mucorina” nevet adta, ebből ered a mucormycosis elnevezés is [1–3]. A legelterjedtebb forma a rhinocerebrális mucormycosis, vagy más néven zygomycosis, mely az orrüreget, az orrmelléküregeket, illetve az agyszövetet fertőzi meg.

Mivel opportunista kórokozóról van szó, mely kezdetől fogva immunkomprimált szervezetet támad, gyors és agresszív növekedése következtében jól kifejtett, fulmináns, és életet veszélyeztető állapotot hoz létre az egyénben [4]. A rohamosan növekvő esetszámok miatt szükségessé válik folyamatosan újabb kezelési sémák, illetve kivizsgálási protokollok kialakítása, melyek a gyors felismerés mellett nagymértékben hozzájárulhatnak a betegek gyógyulási esélyeihez [5].

Epidemiológia

A legújabb kutatások szerint a legtöbb eset Európában jegyzik (34%), melyet Ázsia (31%) és Észak-, illetve Dél-Amerika követ (28%), illetve fontos kiemelni a folyamatosan növekvő esetszámot olyan fejlődő országokban, mint Kína és India [6, 7].

A gombaspórák bejutása az emberi szervezetbe több úton történhet, ezek közé sorolható az inhaláció, a lenyelés, illetve a közvetlen megtapadás. *Jeong és mtsai* [8] szerint világviszonylatban a legtöbb megbetegedésért a *Rhizopus*, *Lichtheimia* és *Mucor* gombafajták felelősek, ez a sorrend jellemző Európára is [8, 9]. *Dolatabadi és mtsai* Iránban a mucormycosis növekedési tendenciáját 9,7%-ról 23,7%-ra becsülik, mely 2008-tól 2014-ig követhető [10].

Tekintettel a fenti adatokra, a valós incidencia/prevalencia arány jóval nagyobbak tűnik, mivel a pontos diagnózis felállításához szükséges szövettani mintavétel elérése nehézkes, emiatt a kórokozó sok esetben nem kerül kimutatásra. A pontos esetszám világviszonylatban 910 000/év a LIFE (Leading International Fungal Education) portál szerint [11]. A SARS-CoV-2 által indukált immunválasz hozzájárulhat a mucormycosis terjedéséhez, ezt COVID-19-hez társult mucormycosisnak (CAM) nevezik, mely a második hullám idején Indiában szokatlanul nagy esetszámokkal járt [12].

Társbetegségek, elősegítő tényezők

A mucormycosis legfőképpen a csökkent immunitással rendelkező egyéneket veszélyezteti, akikre jellemző a cukorbetegség, neutropenia, szervtranszplantáció vagy malignus kórképek jelenléte [13]. *Binder és mtsai* szerint cukorbetegség esetén fontos kiemelni a ketoacidosis mint közös rizikófaktort a mucormycosis megjelenésekor [14].

Malignus hematológiai kórképek esetében nagy a mucormycosis prevalenciája az Egyesült Államokban és Európában is. A neutropeniás fázisban lévő, akut myeloid leukaemiával, myelodysplasiás szindrómával, akut lym-

phoblastos leukaemiával diagnosztizált, illetve haemato-poeticus őssejtek transzplantációján átesett betegek nagyobb eséllyel vannak kitéve a mucormycosisnak [15–18].

A másodlagos formában kialakuló mucormycosis penetráló trauma következtében ritka, azonban annál komolyabb szövődményekkel járhat. Ezekben az esetekben a legjobb megoldás a mihamarabbi agresszív szemléletű sebészti débridement, melynek segítségével a kórokozó szétterjedése csökkenthető [19–23].

A magas vasszérumszint fontos szerepet játszik a mucormycosis kialakulásában. *Boelaert és mtsai* megfigyelték, hogy deferoraminterápia mellett megnőtt a mucormycosis prevalenciája. Diabeteses ketoacidosisban, veseelégtelenségben, hemodialízis esetén, illetve transzfúzió során a deferamin a kialakult magas vasszérumszint kezelésére szolgál oly módon, hogy elvonja a vasat. A magas vasszint elengedhetetlen a *Rhizopus* species növekedésében, illetve szaporodásában, ezzel volt magyarázható a mucormycosis prevalenciájának megnövekedése, melynek során a betegek mortalitási rátája elérte a 80%-ot [24].

Rizikótényezőként szerepelhet az intravénás droghasználat, HIV-infekció, kis születési súly, krónikus alkoholizmus, májbetegség, malnutritio, szervátültetés, égések, peritoneális dialízis, autoimmun kórképek jelenléte és a kemoterápia is [7, 8, 25].

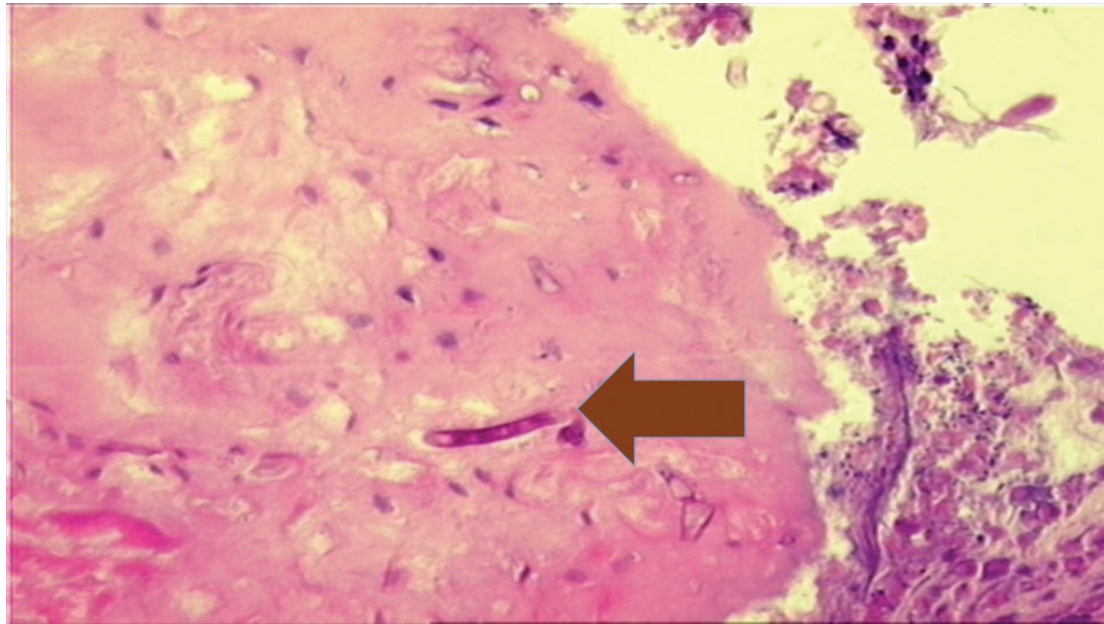
Kórokozók

A betegség kialakulásáért a legnagyobb arányban a *Rhizopus*, *Lichtheimia* és *Mucor* gombanemzetségek felelősek [8], részletesebb felsorolásuk esetén azonban két altörzset kell megkülönböztetnünk: a Mucoromycotina és az Entomophthoromycotina altörzset. A Mucoromycotina (*Apophysomyces* spp., *Cunninghamella* spp., *Lichtheimia* spp., *Mucor* spp., *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Saksenaea* spp.) és Entomophthoromycotina (*Basidiobolus* spp., *Conidiobolus* spp.) altörzsek gombafajtái felelősek az emberi megbetegedésekért. A Mucoromycotina által okozott fertőzéseket mucormycosisnak, az Entomophthoromycotina által okozottakat pedig zygomycosisnak nevezzük [26].

A fenti gombafélék megjelenése specificitást mutat a különböző szervrendszerek érintettsége esetén is: amennyiben rhinoorbitocerebrális érintettség jelentkezett, nagyrészt a *Rhizopus* spp.-t mutatták ki; tüdőszövetet ért mucormycosis esetén a *Cunninghamella* spp., bőrmucormycosis esetén a *Saksenaea* spp., ketoacidosis jelenlétében a *Rhizopus* spp., kortikoszteroidterápia mellett a *Lichtheimia* spp. mutat dominanciát [8, 27].

Szövettani kép

A mucormycosist okozó gombafajták széles, nem szep-tált hyphákat alkotnak, melyekre jellemző, hogy elágazásuk nem szabályos, hematoxilin-eozin festést követően



1. ábra | A mucormycosis miatt operált 56 éves férfi beteg Luc-Caldwell-féle behatolásból eltávolított anyagának szövettani képe (hematoxin-eozin festéssel), melyen jól megfigyelhető a nem szeptált hypha (vörös nyíl)

könnyen felismerhetők (1. ábra). Amennyiben pontosabb morfológiai tulajdonságokat vizsgálunk, PAS- vagy GMS-festések ajánlottak.

Szövettanilag fontos elkülöníteni az invazív és a nem invazív gombás fertőzéseket. Mivel a mucormycosisra jellemző az agresszív, fulmináns jelleg, megfigyelhető az érfalak hyphás inváziója, szöveti bevérzések, vasculitis és a thrombosis jelei. A kialakult gyulladásos válaszreakció nem ismert pontosan, jelen lehet azonban egy akut neutrophil infiltrátum, melyre jellemző a centrifugálisan terjedő gyulladásos reakció [28–30]. A folyamat invazívnek tekinthető, amennyiben hyphák láthatók a mucosa vagy a submucosa rétegeiben, továbbá az ér- és csontinvázió jelen van. *Lakshmi és mtsai* véleménye alapján 400×-os mikroszkópos nagyítás mellett a betegség enyhének minősíthető, amennyiben a hyphák kevesebb mint 4 mikroszkopikus mezőben láthatók, közepes súlyosságúnak, ha 5–7 mezőben figyelhetők meg, és a folyamat súlyos azokban az esetekben, amikor a hyphák több mint 8–10 mikroszkopikus mezőben láthatók [31].

A mucormycosis formái és felosztásuk

A mucormycosis megjelenési formái, illetve az alkalmazott klasszifikáció változott az évek során, és jelenleg az anatómiai lokalizáció szerint történik: 1) rhinocerebrális, 2) pulmonális, 3) bőr, 4) gastrointestinalis, 5) disszimált, 6) nem típusos megjelenésű.

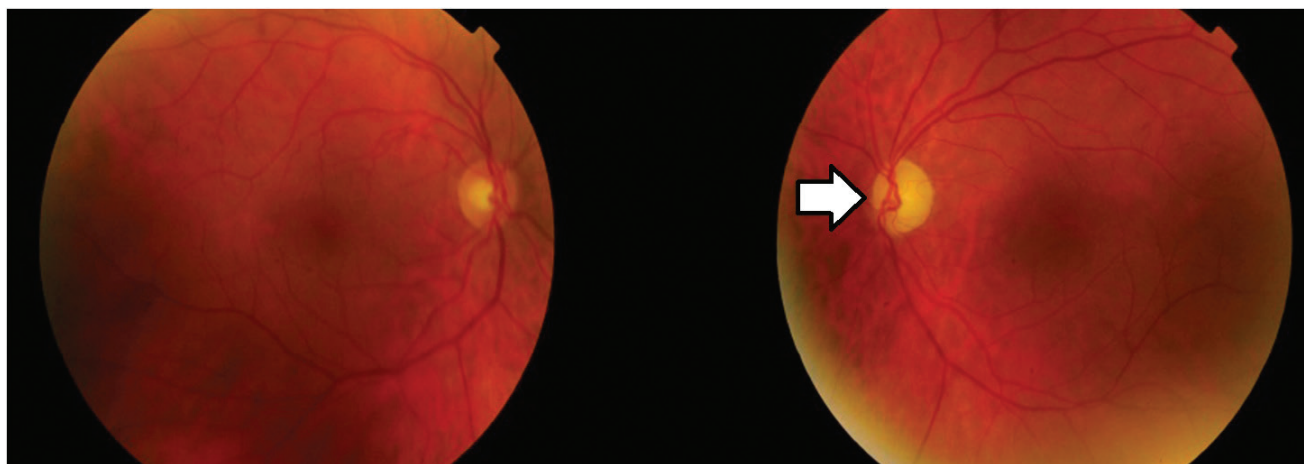
A *Divakar és mtsai* által készített metaanalízis kimutatta, hogy Indiában a mucormycosis összp prevalenciája jelentős mértékben a rhinoorbitocerebrális mucormycosis (ROCM) irányába tolódik el (58%). A megmaradt formák csupán töredékét képezik ennek a nagy eset-

számnak, és ez megfigyelhető a világ egyéb részein is [9, 15, 26, 32–35].

A legvalószínűbb terjedési útvonal az orrnyálkahártyán való megtapadás után az orrmelléküreg-rendszer, majd a szemgödör. Amennyiben az agyszövet vagy a sinus cavernosus érintett, ezek az orbita csúcsán keresztül fertőződnek meg. A smolder, illetve a lágy részek érintettsége nagy valószínűséggel a fossa pterygoplatinán keresztül valósul meg, mely egyben a fertőzés legfontosabb „reservoir”-ja is [36]. Agyszövet érintettsége esetén jellemző, hogy az agy bármely területét érintheti, azonban predilekciós területnek számítanak a frontális és a temporalis lebenyek, melyek a legnagyobb számban a lamina papyraceán keresztül terjednek [37]. A legfőbb tünetek közé soroljuk az exophthalmust és az ophthalmoplegiát (2. ábra), az orrfolyást, az orrdugulást, az arcfájdalmat, a periorbitalis oedemát, a bőrnekrózist és az arcidegbénulást [38].



2. ábra | Fizikális vizsgálat során jól látható ugyanazon betegnél a bal oldali szem enyhe exophthalmusa, illetve fölfelé nézéskor ennek mozgásban történő elmaradása (főhérs csillag), ptosis és enyhe oedemája (fekete nyíl), illetve a belső szemzug kezdődő gyulladása, értágulattal együtt (fehér nyíl)



3. ábra | A bal oldali szemfenék vizsgálata során megfigyelhető a retina jól kirajzolódott hypertoniás vascularis elváltozása (fehér nyíl)

A rhinocerebrális mucormycosis *Nithyanandam és mtsai* [39] által kialakított klinikai stádiumbeosztása az érintett anatómiai régiók, illetve az ezekhez kötődő tünetek és a fizikális vizsgálat során megfigyelt elváltozások alapján történik:

I. stádium: sinonasalis betegség, melyhez társul fejfájás, orrfolyás, arcfájdalom és izzadás, láz. A megfigyelt elváltozások során látható az orrpörkösödés, orrkagyló-nekrózis, a szájpad nekrozisa vagy perforációja, illetve az arc bőrének erythemája.

II. stádium: rhinoorbitalis betegség, mely esetekben a vezető tünet a látásvesztés és/vagy a diplopia. Ezekben a formákban a chemosis, proptosis, ptosis és ophthalmoplegia dominál.

III. stádium: orbitocerebrális betegség arcidegbénulással. Sinus cavernosus thrombosis és hemiplegia kialakulhat, melyek mellett megfigyelhető a megváltozott mentális állapot is [39, 40].

Egy korábbi beosztás szintén három csoportot különített el: (1) granulomatosus invazív gombás rhinosinusitis, (2) krónikus invazív gombás rhinosinusitis és (3) akut fulmináns invazív gombás rhinosinusitis. Fontos kiemelni, hogy a „rhinosinusitis” mint terminus az orrüreg fontosságát emeli ki a betegség kialakulásában. Amennyiben a folyamat kizárólag az orrüregre lokalizált, a betegek túlélési esélyei lényegesen jobbak [41–43]. *Gavito-Higuera és mtsai* szerint amennyiben az orrmelléküregek nyálkahártyájában a hyphák kimutathatók, a betegség invazív formájával állunk szemben, a hyphák hiánya esetén a folyamat nem invazív [44].

Diagnózis

Amennyiben a kialakult tünetek felkeltik a mucormycosis gyanúját, mihamarabbi részletes anamnéziszfelvétel, fül-, orr-, gégészeti szakvizsgálat, orrendoszkópia és szövettani mintavétel szükséges, melyekkel ellentétben az orrból történő tenyésztés hatékonysága a kórokozó kimutatásában elenyésző. Az orrendoszkópia során található nyál-

kahártya-elváltozások esetében megfigyelhető a csökkent vérzékenység, elszíneződés, fekete színű pörkösödés, mely alatt nekrotikus, gennyes, bűzös váladék húzódik meg.

Fertőzés esetén a középső orrkagylón (67%), az orrsövényen (24%), a lágy szájpadon (19%) és az alsó orrkagylón (10%) figyelhetők meg a fenti elváltozások. Amennyiben a beavatkozás sürgős, a biopszia elvégzését érdemes egybekötni a diagnosztikus endoszkópiával. Már a felvételt követően ágy mellett, nasalis dekongesztáns használatával, felszíni érzéstelenítést követően (oximetazolin vagy fenilefrin hatóanyagú spray, illetve 1 vagy 2 ml lidokain injekciója a gyanús terület alá) tanácsos a vizsgálatot elvégezni. Vérzés esetén orrtamponálás, kauterizáció szóba jön [42, 45–47].

Az intraorbitalis terjedés eseteiben a kialakult gyulladás, illetve szemüregi nyomás miatt megfigyelhetők szemfenékvizsgálat során a retina jól kirajzolódott hypertoniás érelváltozásai (3. ábra), továbbá előrehaladott formákban kétoldali arteria ophthalmica elzáródás is kialakulhat [48]. Immunkomprimált betegek esetében a tünetek nem specifikusak (orrfolyás, orrdugulás, fejfájás, láz), aspecifikus arcüreggyulladást utánoznak vagy teljesen hiányoznak, így a diagnózis felállítása sok esetben késik, ami hozzájárulhat a betegség progressziójához [49].

A szövettani vizsgálatok során a hyphák jelenléte megfigyelhető, azonban az alábbi vizsgálatok szintén képesek kimutatni a mucormycosis jelenlétét:

1) *KOH (kálium-hidroxid)-oldat*: a szövettani anyagot 20%-os KOH-oldatba helyezve a hyphák elrendeződése jobban megfigyelhető (a folyamat szubjektivitása kérdéses).

2) *Calcofluor-festés*: egy másik kimutatási forma a „Calcofluor-fehér” festés, mely a gomba kitinvázához kapcsolódik, ezáltal a fluoreszcens-mikroszkópos vizsgálat segítségével a fehér háttérben a kórokozók zöld vagy kék színben mutatkoznak.

3) *Táptalajon történő tenyésztés:* amennyiben tenyésztés mellett döntünk, a legsebzesebb körben elterjedt táptalajforma a dextróz-agar, melyen a gomba 25–37 °C-on akár 72 óra alatt kitenyészthető [50–52].

4) *Molekuláris úton* a klinikai vizsgálatok során szerzett mintákból legfőképp a valós idejű PCR segítségével a 18S riboszomális RNS gént használják fel a kórokozó kimutatására [53].

5) *Szerológiai vizsgálatok* esetében a legnagyobb számban elterjedt tesztek közé soroljuk a galaktomannán- és β -glükán-teszteket, melyek pozitivitása kizárja a mucormycosist [54].

Képkeltő vizsgálatok

Mind a komputertomográfia, mind a mágnesesrezonancia-vizsgálatok elengedhetetlen részét képezik a ROCM diagnózis felállításának.

Komputertomográfia (CT)

A standard CT-vizsgálatok elégségesek, hogy azonosítsák a hyperdens gócot az orrmelléküregekben, azonban a csonterosió, illetve a szemszögödör érintettségének felismerésére nélkülözhetetlen a csont- és lágyrész-algoritmusok használata (4. ábra). A nyálkahártya-érintettség diffúz vagy nodularis megvastagodásban mutatkozik meg a CT-felvételeken, ezzel ellentétben ha a folyamat a csontszövetet érinti, az a refrakció, erózió vagy destrukció képét mutatja [55].

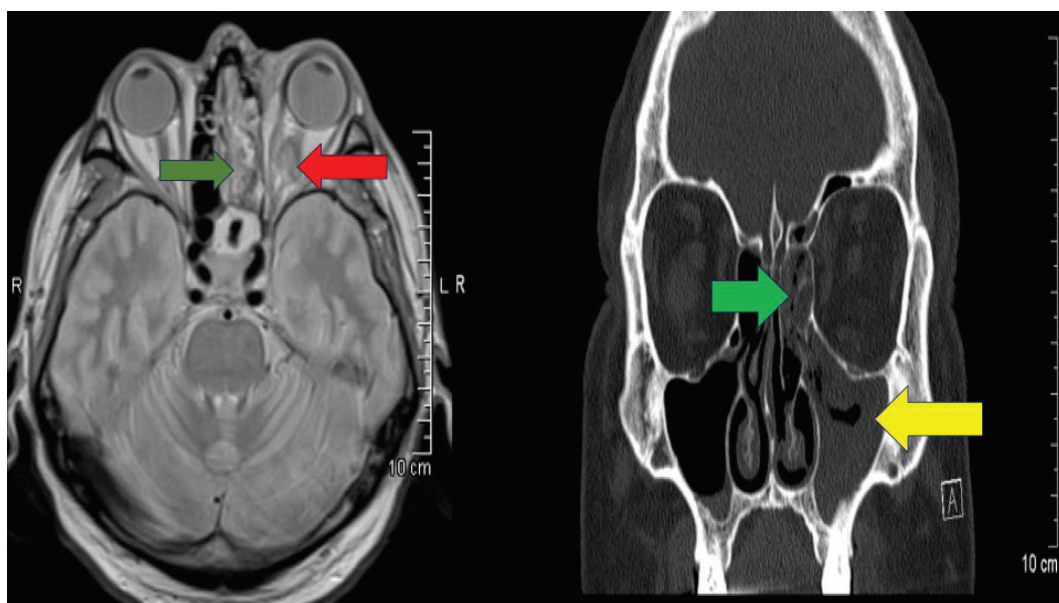
A periantrális zsírszövet, szemszögödör, fossa pterygopalatina, ductus nasolacrimalis, saccus lacrimalis érintettség,

ge, csontthány, illetve orrszögödör-fekélyesedés megfelel annak a 7 változós CT-alapú modellnek, melyet *Middlebrooks és mtsai* dolgoztak ki az akut gombás sinusitis jelenlétének igazolására. Bármely 2 elváltozás egyidejű jelenléte az alkalmazott rendszerben 100%-os specifikitású [56].

Mágneses rezonancia (MR)

Az orrmelléküregek MR-vizsgálata pontosabb, amennyiben intraorbitalis terjedésről van szó, továbbá a T1-, illetve T2-súlyozott kontrasztanyag MRI hasznos információkkal szolgál a szemszögödör érintettségéről, esetleges száraz gangraena jelenlétéről [57, 58]. A *Diego és mtsai* által készített retrospektív tanulmányban minden beteg esetében sinusitis, illetve szemészeti tünetek voltak megfigyelhetők. A páciensek 80%-ában izointenzív laesiók voltak láthatók a T1-súlyozott MR-felvételeken. Ezzel szemben a T2-súlyozott felvételek esetében nagyobb volt a szórás, csupán 20%-ban volt megfigyelhető a hiperintenzitás. Immunszupprimált betegeknél az orrüreg, arcüreg, rostasejtek, illetve szemszögödör gyulladásos jelei megerősítik a mucormycosis diagnózist.

A rhinocerebrális mucormycosis esetében a gyors lefolyás miatt a sinus cavernosus, érstruktúrák, illetve intracranialis képletek érintettsége figyelhető meg az MR-felvételeken, melyek kiértékelése hasznosnak bizonyult a sebészeti határvonalak tisztázásában [59]. A rhinocerebrális mucormycosis késői szakaszában megfigyelhetők az érszövődmények, ezek közé soroljuk a vénás és artériás elváltozásokat (sinus cavernosus thrombosis, artériás thrombosis és aneurysmák tágulatok). Ezekben az ese-



4. ábra

A beteg MR-, illetve arckoponya-CT-felvétel műtéti beavatkozás előtt. Az MR-felvétel megfigyelhető a bal oldali ethmoiditis (zöld nyíl) mellett a retrobulbaris gyulladásos folyamat (piros nyíl), mely a szemszögödör csúcsának irányába terjed. A CT-felvétel bal oldali pansinusitis képét mutatja, jól látható a bal oldali ethmoiditis (zöld nyíl), illetve a sinusitis maxillaris (sárga nyíl)

CT = komputertomográfia, MR = mágneses rezonancia

tekben a sinus cavernosus thrombosisa a legnagyobb számban jelenik meg, mely a T1-szekvenálásokon hipointenzív, a T2-szekvenálások esetében pedig intenzív, inhomogén posztkontraszt-sűrűsödést mutat [60].

SARS-CoV-2-infekción átesett felnőtt betegek csoportjában *Saneesh és mtsai* megfigyelték, hogy a CT- és MR-felvételeken az orrmelléküregek tekintetében az egyoldaliság dominál. A CT-felvételek nagy fokban hozzá tudnak járulni a betegség kezdetleges formájának felismeréséhez, illetve ennek stádiumbesorolásához. Az MR-felvételeken jobban vizsgálható a szemgödör és az intracranialis terjedés. A tanulmány szerint 60%-ban a nyaki struktúrák, 50%-ban a fossa pterygopalatina érintettsége volt megfigyelhető [61].

Az intracranialis terjedés eseteiben a képalkotó vizsgálatokon látott elváltozások nem specifikusak, ennek ellenére a korai diagnózisra a legnagyobb hangsúlyt kell fektetni a jelentős mortalitás, illetve morbiditás miatt. A behatolási út a legtöbb esetben a lamina papyracea és a sinus cavernosus thrombosisa. A gombás tályog a legtöbb esetben multiform megjelenésű, és elhelyezkedése a corticomedullaris egyesülés, illetve a basalis ganglionok magasságában figyelhető meg [62].

Kezelés

A rhinocerebrális mucormycosis terápiájának három fő alappillére van: a hajlamosító tényezők helyreállítása/visszafordítása, a gombaellenes terápia amfotericin B segítségével és a jól időzített sebészeti beavatkozás. Mindezek figyelembevételével is a hatékonyság növelése érde-

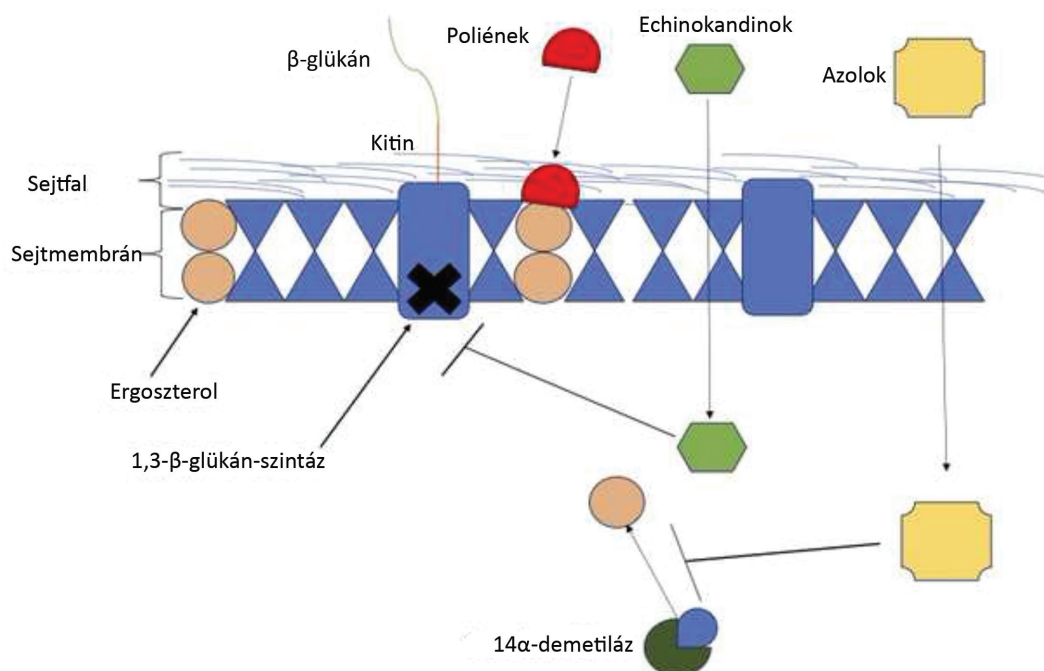
kében a korai diagnózis felállítása létfontosságú, melyhez a multidiszciplináris szemlélet jelentősen hozzájárulhat [63, 64].

Gyógyszeres kezelés

Smith és mtsai véleménye alapján a mucormycosis gyógyszeres kezelését a következő formákra oszthatjuk: amfotericin B (AMB) és ennek lipidalapú készítményei (LAMB), triazolok (legfőképp pozakonazol és izavukonazol), illetve kombinációs terápia (5. ábra) [65].

Amfotericin B és ennek lipidalapú készítményei

Az AMB az első választandó terápiás készítmény, amennyiben a mucormycosis gyógyszeres terápiáját kívánjuk elindítani. Hatásmechanizmusának alapja, hogy a gombasejtek falában lévő ergoszterolt destabilizálva, ezek széteséséhez vezet. A LAMB-ok terápiás indexei magasabbnak bizonyultak az AMB-hez képest. Amennyiben az agyszövet is érintett, vagy szervátültetett beteg kezelésének terápiáját tervezzük, az ajánlott dózis 10 mg/ttkg/nap. Nagyobb dózis adása javasolt azokban az esetekben, amelyekben válaszreakció nem figyelhető meg, vagy ennek csak részleges formáját látjuk. Progresszió esetén az AMB/LAMB kezelést pozakonazzal szükséges kiegészíteni. Nagy a nephrotoxicitás, illetve az elektrolit-háztartás felborulásának esélye, amennyiben a fenti készítményeket használjuk. Ezekben az esetekben dóziscsökkentés javasolt, melynek ajánlott adagja 5 mg/ttkg/nap. Ez a dózis a CAM eseteiben is követendő terápiás adagnak mutatkozott [66–69].



5. ábra

A mucormycosis gyógyszeres kezelése során legtöbbször alkalmazott hatóanyagok mechanizmusa. Megfigyelhető, hogy míg a polién a gombasejt felszínén fejti ki aktivitását, addig az azolok, illetve echinokandinok intracellulárisan hatnak, gátolva az ergoszterol képződését (azolok) vagy a 1,3-β-glükán-szintázt (echinokandinok), a sejtmembrán széteséséhez vezetnek (az ábra Courtney Smith és Soo Chan Lee munkája alapján készült, magyar nyelvre fordítva a szerző által [65])

Triazolok: pozakonazol és izavukonazol

Az azolok a gombasejtbe jutva intracellulárisan gátolják az ergoszterol szintézisét, ezáltal ennek beépülése a sejt-falba nem történik meg, ami a gombasejt széteséséhez vezet [65]. *Marty és mtsai* [70] kutatásai alapján megfigyelhető volt, hogy a triazolok csoportjából a legnagyobb aktivitást a pozakonazol és az izavukonazol érte el. A pozakonazolterápiát a betegek intraoralis formában jobban tolerálják az enyhébb gastrointestinalis tünetek miatt, továbbá salvage-terápia formájában is érdemes választani, amennyiben más kezelési formák hatástalannak bizonyulnak. Az izavukonazol használata azokban az esetekben jön szóba, amelyekben az AMB nem bizonyul elégségesnek, vagy első vonalbeli terápia formájában is alkalmazható a csökkent mellékhatások, illetve toxicitás miatt [71, 72]. A CAM eseteiben az izavukonazol vagy a pozakonazol adása intravénás formában javasolt. Amennyiben ezek hiánya áll fenn, a választandó terápiás forma az itraconazol [69].

Kombinációs terápia

Immunkomprimált populációkban a kombinációs terápiák terjedtek el. *Schwarz és mtsai* megfigyelték, hogy a kombinációs terápia során adott gyógyszerek sok esetben szinergizmust mutatnak, és szélesebb lefedettség érhető el a patogénnel szemben, mint monoterápia során [73]. Egyik formája az AMB adása triazolokkal együtt, melyek közül az izavukonazol bizonyult hatásosabbnak, szinergizmust mutatva a rágcslómodellekben. A másik forma az AMB adása echinokandinokkal együtt: ez képes gátolni az 1,3- β -D-glükán enzimet, mely kulcsfontosságú szerepet tölt be a gombasejtfal szerkezetének fenntartásában. A poliének szinergizmusának egyik legjobb példája a diabeteses ROCM-ben szenvedő betegek körében volt megfigyelhető, amennyiben a polién-kaszpofungin kombináció jóval hatásosabbnak bizonyult a monoterápiával szemben [74, 75].

A jövőt illetően fontos kiemelni a kalcineurinantagonistákat. A kalcineurin elengedhetetlen mucormycosis esetén a gombaspórák növekedésének elősegítésében. A kalcineurint blokkoló gyógyszerek ígéretes eredményeket tudnak produkálni, fontos azonban kiemelni, hogy a T-sejt-aktivitáshoz szükséges kalcineurin direkt blokkolásával a páciensnél csökkent immunválasz alakul ki [76].

Sebészi kezelés

A ROCM sebészi kezelésének egyik legfontosabb jellemzője az agresszív szemlélet, melynek hatásossága nagymértékben függ a mihamarabbi pontos diagnózis felállításától. Nagymértékben segíti a sebészi terv felállítását az olyan anatómiai régiók érintettségének felismerése MRI segítségével, mint a szemgödör vagy a fossa infratemporalis. COVID-19-hez társult ROCM esetén a fossa pterygopalatina és a fossa infratemporalis megnyitása a rutininspekció miatt is kötelező [77, 78].

A sebészi kezelés célja az elhalt szövetek eltávolítása, a gombaspórák sűrűségének csökkentése, illetve ezek által a gombaellenes terápia sikerességének javítása [21, 79]. A műtéti beavatkozások két fő csoportját különböztetjük meg: az endoszkópos és a nyitott műtéteket.

Az endoszkópos formák közé soroljuk a következőket: endoszkópos alsó orrkagyló-reszekció, FESS (funkcionális endoszkópos sinussebészet), endoszkópos Denker-műtét, megalantrostomia, endoszkópos medialis maxillectomia, a fossa canina punkciója, ethmoidectomy, sphenoidotomia, képalakító-vezérelt sebészet (IGS), illetve endoszkópos orbitadekompresszió. Az endoszkópos sinussebészet és a külső feltárással járó műtétek célja megegyezik, ezekhez soroljuk az orrmelléküreg-fertőzések számának és fokának csökkentését, az orrmelléküreg-gyulladásához társuló tünetek enyhítését, az orrlégzés javítását, illetve az orrmelléküregek könnyebb kezelését öblítés vagy esetleges gyógyszeres terápia esetén.

A külső feltárással járó beavatkozások halmazát a Luc-Caldwell-műtét, a nasomaxillaris csontkeret transzlokációja, a laterális rhinotomia, a Weber-Fergusson-műtét, a „mid-facial degloving”, a partialis vagy totalis maxillectomia, illetve a mandibulectomia alkotja [80].

A két műtéti forma hatásossága szerzők szerint megoszlik. Annak ellenére, hogy az endoszkópos műtétek elterjedtek, az ezekben az esetekben megjelenő visszatérő fertőzések számának növekedése aggodalomra ad okot. A műtét előtti pontos terv felállítása, illetve a nyitott és zárt technikák együttes alkalmazása jobb eredményeket adhat olyan agresszív gombás fertőzések esetén, mint a mucormycosis [81].

Prognózis

A ROCM prognózisa változó annak függvényében, hogy a betegség mennyire előrehaladott, mely anatómiai régiókra lokalizálódik, illetve milyen társbetegségek vannak jelen. Amennyiben a szemgödör, az agyszövet, illetve a szájpad is érintett, a prognózis rossz. Nem függ a betegség várható lefolyása a beteg nemétől, továbbá *Sercan és mtsai* tanulmánya alapján a páciens kora sem változtatja meg szignifikánsan a túlélést. Tovább rontja a mortalitási arányt a diabetes és/vagy a malignus hematológiai kórképek jelenléte. Amennyiben a fenti régiók érintettsége mellett a szérumglükózsint meghaladja a 360 mg/dl-t, a szenzitivitás, illetve a specificitás a mortalitás kimenetelére vonatkozóan 83,3%. A betegség-specifikus elhalálozás csökkentése érdekében fontos a mihamarabb elvégzett orrendoszkópos vizsgálat olyan esetekben, amelyekben magas láz mellett szemtünetek, illetve facialis hypoaesthesia is jelentkezik [82–84].

Következtetés

A ROCM diagnózisa, illetve kezelése mind a mai napig komoly problémát jelent világviszonylatban. Az idő során pontosított besorolási rendszerek és diagnosztikus

eljárások, a fejlődő gyógyszeres, illetve sebészi terápiák a betegség gyógyítását és a betegek túlélési esélyeit növelik. Ezzel ellentétben megfigyelhető, hogy elnépesedő társadalmunkban a mucormycosis terjedéséhez nagymértékben hozzájárul a mind nagyobb számban megjelenő cukorbetegség, az immunkomprimált állapotok, illetve a COVID-19-járványok megjelenése, melyek miatt a betegség minél részletesebb és pontosabb ismerete a hatékony kezelés érdekében elengedhetetlen.

Anyagi támogatás: A kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői megosztás: I. Z.: A kézirat megírása, irodalomkutatás. K.-T. E., K. T.: Tudományos útmutatás. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Thornton CR. Detection of the 'big five' mold killers of humans: *Aspergillus*, *Fusarium*, *Lomentospora*, *Scedosporium* and mucormycetes. *Adv Appl Microbiol*. 2020; 110: 1–61.
- [2] Fürbringer P. Observations on pulmonary mucormycosis in humans. [Beobachtungen über Lungenmycose beim Menschen.] *Virchows Arch Pathol Anat*. 1876; 66: 330–365. [German]
- [3] Paltauf A. Mycosis mucorina. A contribution to the knowledge of mycotic diseases. [Mycosis mucorina. Ein Beitrag zur Kenntnis der menschlichen Fadenpilz-krankungen.] *Virchows Arch Pathol Anat*. 1885; 102: 543–564. [German]
- [4] Bhandari J, Thada PK, Nagalli S. Rhinocerebral mucormycosis. 2024 Jan. [Updated 2023 Sep 15.] In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559288/> [accessed: June 10, 2024].
- [5] Dam P, Cardoso MH, Mandal S, et al. Surge of mucormycosis during the COVID-19 pandemic. *Travel Med Infect Dis*. 2023; 52: 102557.
- [6] Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi (Basel)* 2019; 5: 26.
- [7] Prakash H, Ghosh KA, Rudramurthy SM, et al. A prospective multicenter study on mucormycosis in India: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol*. 2019; 57: 395–402.
- [8] Jeong W, Keighley C, Wolfe R, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25: 26–34.
- [9] Skiada A, Pagano L, Groll A, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) working group on zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17: 1859–1867.
- [10] Dolatabadi S, Ahmadi B, Rezaei-Matehkolaei A, et al. Mucormycosis in Iran, a six-year retrospective experience. *J Mycol Med*. 2018; 28: 269–273.
- [11] Bongomin F, Gago S, Oladele RO, et al. Global and multi-national prevalence of fungal diseases – estimate precision. *J Fungi (Basel)* 2017; 3: 57.
- [12] Tayabali K, Pothiwalla H, Narayanan S. Epidemiology of COVID-19-associated mucormycosis. *Curr Fungal Infect Rep*. 2023; 3: 1–20.
- [13] Hassan MIA, Voigt K. Pathogenicity patterns of mucormycosis: epidemiology, interaction with immune cells and virulence factors. *Med Mycol*. 2019; 57(Suppl 2): S245–S256.
- [14] Binder U, Maurer E, Lass-Flörl C. Mucormycosis. From the pathogens to the disease. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20: 60–66.
- [15] Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 634–653.
- [16] Pagano L, Offidani M, Fianchi L, et al. Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica* 2004; 89: 207–214.
- [17] Rueping MJ, Heinz WJ, Kindo AJ, et al. Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65: 296–302.
- [18] Csomor J, Nikolova R, Sinkó J, et al. Mucormycosis. [Mucormycosis.] *Orv Hetil*. 2004; 145: 2507–2513. [Hungarian]
- [19] Cocanour CS, Miller-Crotcett P, Reed RL 2nd, et al. Mucormycosis in trauma patients. *J Trauma* 1992; 32: 12–15.
- [20] Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2005; 18: 556–569.
- [21] Van Sickels N, Hoffman J, Stuke L, et al. Survival of a patient with trauma-induced mucormycosis using an aggressive surgical and medical approach. *J Trauma* 2011; 70: 507–509.
- [22] Paolino KM, Henry JA, Hospenthal DR, et al. Invasive fungal infections following combat-related injury. *Mil Med*. 2012; 177: 681–885.
- [23] Tully CC, Romanelli AM, Sutton DA, et al. Fatal *Actinomyces* var. *kuwaitiensis* infection following combat trauma. *J Clin Microbiol*. 2009; 47: 3394–3399.
- [24] Boelaert JR, de Locht de M, van Cutsem JV, et al. Mucormycosis during deferoxamine therapy is a siderophore-mediated infection. In vitro and in vivo animal studies. *J Clin Invest*. 1993; 91: 1979–1986.
- [25] Sharma A, Goel A. Mucormycosis: risk factors, diagnosis, treatments, and challenges during COVID-19 pandemic. *Folia Microbiol*. 2022; 67: 363–387.
- [26] Kwon-Chung KJ. Taxonomy of fungi causing mucormycosis and entomophthoromycosis (zygomycosis) and nomenclature of the disease: molecular mycologic perspectives. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(Suppl 1): S8–S15.
- [27] Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, et al. A global analysis of mucormycosis in France. The RetroZygo Study (2005–2007). *Clin Infect Dis*. 2012; 54(Suppl 1): S35–S43.
- [28] DermNet. Mucormycosis pathology. Available from: <https://dermnetnz.org/topics/mucormycosis-pathology> [accessed: June 20, 2024].
- [29] Blitzer A, Lawson W, Meyers BR, et al. Patient survival factors in paranasal sinus mucormycosis. *Laryngoscope* 1980; 90: 635–648.
- [30] Gowing NF, Hamlin IM. Tissue reactions to aspergillus in cases of Hodgkin's disease and leukemia. *J Clin Pathol*. 1960; 13: 396–413.
- [31] Lakshmi IS, Kumari BS, Jyothi C, et al. Histopathological study of mucormycosis in post COVID-19 patients and factors affecting it in a tertiary care hospital. *Int J Surg Pathol*. 2023; 31: 56–63.
- [32] Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, et al. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(Suppl 1): S23–S34.
- [33] Diwakar A, Dewan RK, Chowdhary A, et al. Zygomycosis – a case report and overview of the disease in India. *Mycoses* 2007; 50: 247–254.
- [34] Joshi S, Telang R, Tambe M, et al. Outbreak of mucormycosis in coronavirus disease patients, Pune, India. *Emerg Infect Dis*. 2022; 28: 1–8.
- [35] Pagano L, Valentini CG, Posteraro B, et al. Zygomycosis in Italy: a survey of FIMUA-ECMM (Federazione Italiana di Micopato-

- logia Umana ed Animale and European Confederation of Medical Mycology). J Chemother. 2009; 21: 322–329.
- [36] Hosseini SM, Borghei P. Rhinocerebral mucormycosis: pathways of spread. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2005; 262: 932–938.
- [37] Sharma AK, Nagarkar NM, Gandhoke CS, et al. Rhinocerebral mucormycosis (RCM): to study the clinical spectrum and outcome of 61 cases of RCM managed at a tertiary care center in India. Surg Neurol Int. 2023; 14: 15.
- [38] Salehi M, Mahmoudi S, Rezahosseini O, et al. The epidemiological, clinical, mycological, and pathological features of rhinocerebral mucormycosis: a systematic review. Iran J Pathol. 2022; 17: 112–121.
- [39] Nithyanandam S, Jacob MS, Battu RR, et al. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis. A retrospective analysis of clinical features and treatment outcomes. Indian J Ophthalmol. 2003; 51: 231–236.
- [40] Mbarek C, Zribi S, Khamassi K, et al. Rhinocerebral mucormycosis: five cases and a literature review. B-ENT 2011; 7: 189–193.
- [41] Mane RS, Watve JK, Mohite AA, et al. Rhinocerebral mucormycosis: a deadly disease on the rise. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2007; 59: 112–115.
- [42] DeShazo RD, O'Brien M, Chapin K, et al. A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1997; 123: 1181–1188.
- [43] Gillespie MB, O'Malley BW Jr, Francis HW. An approach to fulminant invasive fungal rhinosinusitis in the immunocompromised host. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1998; 124: 520–526.
- [44] Gavito-Higuera J, Mullins CB, Ramos-Duran L, et al. Sinonasal fungal infections and complications: a pictorial review. J Clin Imaging Sci. 2016; 6: 23.
- [45] Singh VP, Bansal C, Kaintura M. Sinonasal mucormycosis: A to Z. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2019; 71(Suppl 3): 1962–1971.
- [46] Lunge SB, Sajjan V, Pandit AM, et al. Rhinocerebrocutaneous mucormycosis caused by *Mucor* species: a rare causation. Indian Dermatol Online J. 2015; 6: 189–192.
- [47] Rhinologic emergencies. Available from: https://www.thieme-connect.de/media/10.1055-b-006-160147/lookinside/10-1055-b-006-160147_chapter027-3.jpg [accessed: June 26, 2024].
- [48] Song YM, Shin SY. Bilateral ophthalmic artery occlusion in rhino-orbito-cerebral mucormycosis. Korean J Ophthalmol. 2008; 22: 66–69.
- [49] Lakatos B, Nikolova R, Ocskay L, et al. Case of a diabetes man cured from rhinocerebral zygomycosis. [Rhinocerebrális zygomycosisból gyógyult diabeteses férfi esete.] Orv Hetil. 2010; 151: 1591–1596. [Hungarian]
- [50] Gupta MK, Kumar N, Dhameja N, et al. Laboratory diagnosis of mucormycosis: present perspective. J Family Med Prim Care 2022; 11: 1664–1671.
- [51] Gupta MK, Chandra A, Prakash P, et al. Fungal keratitis in North India; spectrum and diagnosis by Calcofluor white stain. Indian J Med Microbiol. 2015; 33: 462–463.
- [52] De Hoog GS, Guarro J, Gene J, et al. Eumycota, zygomycota: explanatory chapter and key to the genera. In: Atlas of Clinical Fungi. Amer Society for Microbiology, Washington, DC, 2000; pp. 58–124.
- [53] Springer J, Lackner M, Ensinger C, et al. Clinical evaluation of a Mucorales-specific real-time PCR assay in tissue and serum samples. J Med Microbiol. 2016; 65: 1414–1421.
- [54] Dichtl K, Forster J, Ormanns S, et al. Comparison of β D-glucan and galactomannan in serum for detection of invasive aspergillosis: retrospective analysis with focus on early diagnosis. J Fungi 2020; 6: 253.
- [55] Therakathu J, Prabhu S, Irodi A, et al. Imaging features of rhinocerebral mucormycosis: a study of 43 patients. Egypt J Radiol Nucl Med. 2018; 49: 447–452.
- [56] Middlebrooks EH, Frost CJ, De Jesus RO, et al. Acute invasive fungal rhinosinusitis: a comprehensive update of CT findings and design of an effective diagnostic imaging model. Am J Neuroradiol. 2015; 36: 1529–1535.
- [57] Aribandi M, McCoy VA, Bazan C. 3rd. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. RadioGraphics 2007; 27: 1283–1296.
- [58] Safder S, Carpenter JS, Roberts TD, et al. The „black turbinate” sign: an early MR imaging finding of nasal mucormycosis. Am J Neuroradiol. 2010; 31: 771–774.
- [59] Herrera DA, Dublin AB, Ormsby EL, et al. Imaging findings of rhinocerebral mucormycosis. Skull Base 2009; 19: 117–125.
- [60] Razeq AA, Castillo M. Imaging lesions of the cavernous sinus. Am J Neuroradiol. 2009; 30: 444–452. Erratum: Am J Neuroradiol. 2009; 30: E115.
- [61] Saneesh PS, Morampudi SC, Yelamanchi R. Radiological review of rhinocerebral mucormycosis cases during the COVID-19 pandemic: a single-center experience. World J Radiol. 2022; 14: 209–218.
- [62] Luthra G, Parihar A, Nath K, et al. Comparative evaluation of fungal, tubercular, and pyogenic brain abscesses with conventional and diffusion MR imaging and proton MR spectroscopy. Am J Neuroradiol. 2007; 28: 1332–1338.
- [63] Mallis A, Mastronikolis SN, Naxakis SS, et al. Rhinocerebral mucormycosis: an update. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2010; 14: 987–992.
- [64] Palejwala SK, Zangeneh TT, Goldstein SA, et al. An aggressive multidisciplinary approach reduces mortality in rhinocerebral mucormycosis. Surg Neurol Intern. 2016; 7: 61.
- [65] Smith C, Lee SC. Current treatments against mucormycosis and future directions. PLOS Pathogens 2022; 18: e1010858.
- [66] Sipsas NV, Gamaletsou MN, Anastasopoulou A, et al. Therapy of mucormycosis. J Fungi 2018; 4: 90.
- [67] Espinel-Ingroff A, Chakrabarti A, Chowdhary A, et al. Multi-center evaluation of MIC distribution for epidemiologic cutoff value definition to detect amphotericin B, posaconazole, and itraconazole resistance among the most clinically relevant species of *Mucorales*. Antimicrob Agents Chemother. 2015; 59: 1745–1750.
- [68] Lanternier F, Poiree S, Elie C, et al. Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis. J Antimicrob Chemother. 2015; 70: 3116–3123.
- [69] Rudramurthy SM, Hoenigl M, Meis JF, et al. ECMM/ISHAM recommendations for clinical management of COVID-19 associated mucormycosis in low- and middle-income countries. Mycoses 2021; 64: 1028–1037.
- [70] Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. Lancet Infect Dis. 2016; 16: 828–837.
- [71] Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50: 126–133.
- [72] Graves B, Morrissey CO, Wei A, et al. Isavuconazole as salvage therapy for mucormycosis. Med Mycol Case Rep. 2016; 11: 36–39.
- [73] Schwarz P, Cornely OA, Dannaoui E. Antifungal combinations in mucorales: a microbiological perspective. Mycoses 2019; 62: 746–760.
- [74] Gebremariam T, Gu Y, Singh S, et al. Combination treatment of liposomal amphotericin B and isavuconazole is synergistic in treating experimental mucormycosis. J Antimicrob Chemother. 2021; 76: 2636–2639.

- [75] Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 364–371.
- [76] Park HS, Lee SC, Cardenas ME, et al. Calcium-calmodulin-calcineurin signaling: a globally conserved virulence cascade in eukaryotic microbial pathogens. *Cell Host Microbe* 2019; 26: 453–462.
- [77] Gamaletsou, MN, Sipsas NV, Roilides E, et al. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Curr Infect Dis Rep*. 2012; 14: 423–434.
- [78] Kar T, Dubey B, Biswas S. Surgical approach to rhino-orbital mucormycosis using contrast enhanced MRI as roadmap. *Bengal J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022; 30: 95–103.
- [79] Boelaert JR. Mucormycosis (zygomycosis): is there news for the clinician? *J Infect*. 1994; 28(Suppl 1): 1–6.
- [80] Yadav RR, Singh V, Siva S, et al. Surgical approaches in rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Nat Med Organ J*. 2022; 16: 31–39.
- [81] Manekar VS, Datarkar AN, Karemore S, et al. Outcome of open surgery in disease progression of post-COVID rhinomaxillary mucormycosis treated by functional endoscopic sinus surgery and proposed evaluation scale for maxillary sinus disease and osteomyelitis. *J Maxillofac Oral Surg*. 2023; 22: 464–469.
- [82] Gür H, İsmi O, Vayisoğlu Y, et al. Clinical and surgical factors affecting the prognosis and survival rates in patients with mucormycosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022; 279: 1363–1369.
- [83] Gode S, Turhal G, Ozturk K, et al. Acute invasive fungal rhinosinusitis: survival analysis and the prognostic indicators. *Am J Rhinol Allergy* 2015; 29: e164–e169.
- [84] Arndt S, Aschendorff A, Echternach M, et al. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis and aspergillosis: differential diagnosis and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009; 266: 71–76.

(Iszlai Zoltán dr.,
Miskolc, Szentpéteri kapu 72–76., 3526
e-mail: iszlaizoltan@gmail.com)

„Opprime, dum nova sunt subiti mala semina morbi.”
(Írtsd gyorsan ki, miből vészes kór nőhet, a csírárt.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)