

Douglas S. Paauw

Zakażenia u chorych na cukrzycę*

Infectious emergencies in patients with diabetes

STRESZCZENIE

Niektóre zakażenia są szczególnie charakterystyczne dla cukrzycy, natomiast przebieg kliniczny innych jest cięższy. W niniejszym artykule omówiono takie właśnie zakażenia i przedstawiono zalecenia terapeutyczne dotyczące każdego z nich.

Powszechnie wiadomo, że chorzy na cukrzycę są bardziej narażeni na różnego rodzaju infekcje. Nie ma jednak danych określających ryzyko poszczególnych zakażeń [1–3], a doniesienia na temat częstości nosicielstwa gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*) oraz ryzyka poszczególnych zakażeń gronkowcowych są wręcz sprzeczne.

Słowa kluczowe: zakażenie tkanek miękkich, zakażenie układu moczowego, cukrzyca

ABSTRACT

Several infectious diseases are strongly associated with diabetes, whereas others are more complicated or severe in the presence of diabetes. This article reviews the infectious diseases unique to or more complicated in patients with diabetes and offers therapy recommendations for each.

Patients with diabetes appear to be at greater risk for a number of different kinds of infections. Good data delineating the risk of specific infections are lacking. Conflicting data exist on carriage rates of *Staphylococcus aureus* and risk of specific staphylococcal infections.¹⁻³ This article will cover several serious infections that are strongly associated with diabetes.

*Dotyczy chorych z cukrzycą niewyrównaną

Przedrukowano za zgodą z: *Clinical Diabetes*, 2000; 18, 3
Copyright © 1999 by American Diabetes Association, Inc.
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.
Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, nr 2, 127–132
Tłumaczenie: lek. med. Liliana Krasińska
Wydanie polskie: Via Medica

Key words: soft tissue infections, urinary tract infections, diabetes

Zakażenia tkanek miękkich

Ropne zapalenie mięśni

Ropne zapalenie mięśni (*pyomyositis*) jest bakteryjnym zakażeniem mięśni szkieletowych. Do jego objawów klinicznych należą: gorączka, ból oraz obrzęk zajętych mięśni [4, 5]. Autorzy amerykańscy, którzy opisali najliczniejszą (84 osoby) grupę chorych z omawianym zakażeniem, stwierdzili, że 15% z nich chorowało na cukrzycę [6]. Z innych doniesień klinicznych dotyczących ropnego zapalenia mięśni wynika, że w każdej analizowanej grupie znajdowali się chorzy na cukrzycę [7–10]. Niemal wszystkie przypadki *pyomyositis* (90%) wywołuje gronkowiec złocisty.

Najbardziej przydatną techniką obrazową w przypadku *pyomyositis* jest tomografia komputerowa (TK) lub rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) [11–13]. Rezonans magnetyczny jest niezwykle pomocny w określeniu rozległości zakażenia. Biopsja mięśni pod kontrolą MRI lub TK czy też biopsja otwarta są natomiast badaniami przesądzającymi o rozpoznaniu. W diagnostyce różnicowej obrzękniętej i bolesnej kończyny dolnej należy wziąć pod uwagę cukrzycowy zawał mięśnia, którego objawy są najbardziej zbliżone, a obraz MRI podobny, jak w przypadku *pyomyositis* [14, 15]. Biopsja jest zasadniczym badaniem, które umożliwia różnicowanie tych dwóch chorób.

W terapii *pyomyositis* stosuje się dożylną antybiotykoterapię o spektrum obejmującym gronkowca złocistego. Zazwyczaj lekiem z wyboru jest nafcylina lub cefalosporyna I generacji. W przypadku przewagi szczepów gronkowcowych opornych na metycylinę, empirycznie wprowadza się wanko-

mycynę do czasu uzyskania wyników posiewu i antybiogramu. Rokowanie jest zazwyczaj dobre z minimalnymi odległymi powikłaniami [5].

Martwicze zapalenie powięzi

Martwicze zapalenie powięzi jest głębokim zakażeniem tkanki podskórnej, które prowadzi do zniszczenia powięzi i tkanki tłuszczowej. Śmiertelność jest bardzo wysoka, a chorzy na cukrzycę stanowią 20–30% wszystkich przypadków [12, 16–18].

Martwicze zapalenie powięzi typu I częściej występuje u chorych na cukrzycę i jest zazwyczaj wywołane mieszaną florą bakteryjną tlenową oraz beztlenową. Do najczęstszych mikroorganizmów wywołujących zakażenie należą: gronkowiec złocisty, paciorkowce grupy A, pałeczka okrężnicy oraz wiele bakterii beztlenowych. Źródłem zakażenia jest zazwyczaj zadrażnienie na nodze lub owrzodzenie; infekcja może się szybko rozprzestrzeniać wzdłuż powięzi.

Typowym wczesnym objawem martwiczego zapalenia powięzi jest ból, bardziej nasilony niż wynikałoby to ze zmian, stwierdzanych podczas badania przedmiotowego. Spowodowane jest to faktem, że zakażenie przebiega w tkankach położonych głębiej i w początkowym etapie choroby rzadko obejmuje skórę. Charakterystyczna jest tkliwość zajętego obszaru, zazwyczaj stwierdza się objawy zakażenia układowego, w tym gorączkę, tachykardię oraz niedociśnienie. Objawy fizyczne, które pojawiają się późno, to pęcherze na skórze, zgorzel, owrzodzenia oraz przebarwienia skóry. Trzszczenie spowodowane gromadzeniem się gazu jest późnym objawem, który stwierdza się u około połowy chorych (częściej u chorych na cukrzycę). W jednym z badań gaz na zdjęciu radiologicznym uwidoczono u 17 spośród 21 chorych z omawianym zakażeniem i współistniejącą cukrzycą [19]. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zazwyczaj podwyższoną leukocytozę z przesunięciem rozmazu w lewo. Często podwyższone jest także stężenie fosfokinazy kreatynowej.

Ostateczne rozpoznanie stawia się podczas zwiadowczej interwencji chirurgicznej. W przypadku klinicznego podejrzenia najbardziej przydatne jest obrazowanie za pomocą TK lub MRI. W przypadkach, gdy prawdopodobieństwo martwiczego zapalenia powięzi jest niskie, można potwierdzić brak zajęcia tkanek głębokich za pomocą MRI lub TK. Jeśli określone na podstawie objawów klinicznych prawdopodobieństwo zakażenia jest wysokie, interwencja chirurgiczna odgrywa podwójną rolę — diagnostyczną i terapeutyczną.

Leczenie martwiczego zapalenia powięzi polega na rozległym chirurgicznym opracowaniu zmiany z usunięciem tkanek martwiczych. Antybiotykoterapię opiera się na wynikach posiewu i barwienia metodą Grama materiału pobranego podczas zabiegu. Do tego czasu wdraża się leczenie empiryczne, w skład którego powinna wchodzić klindamycyna oraz penicylina o szerokim zakresie działania, oporna na β -laktamazę, na przykład piperacylina i sulbaktam. U chorych uczulonych na penicyliny, do klindamycyny można dodać antybiotyk z grupy pochodnych fluorochinolonu. W badaniach na zwierzętach wykazano wyższość klindamycyny nad penicyliną w leczeniu zapalenia powięzi wywołanego paciorkowcami grupy A [20].

Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego

Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego, zwane także zapaleniem inwazyjnym, jest zakażeniem, które występuje niemal wyłącznie u chorych na cukrzycę [21]. Ponad 90% przypadków, o których donoszono w piśmiennictwie, dotyczyło chorych z cukrzycą jako współistniejącym czynnikiem ryzyka [22, 23]. Większość przypadków złośliwego zapalenia ucha zewnętrznego występuje u chorych na cukrzycę typu 2. Jedną z przyczyn predyspozycji do tego zakażenia wśród otyłych chorych na cukrzycę typu 2 może być mikroangiopatia cukrzycowa [23]. Innym uznanym obecnie czynnikiem ryzyka jest przepłukiwanie zewnętrznego przewodu słuchowego niesterylną wodą (woda z kranu) [21, 22, 24].

Najczęstszym objawem klinicznym jest ból ucha, który występuje u ponad 90% chorych [22, 25]. Ból, opisywany jako przeszywający i pulsujący, nie reaguje na zwykłe środki przeciwbólowe i nasila się w nocy. Częstym objawem jest tkliwość i obrzęk okolicy wokół małżowiny usznej, zwykle dochodzi do ropnego wycieku z ucha. W przewodzie słuchowym zewnętrznym wytwarza się ziarnina, co może wywołać okluzję przewodu, uniemożliwiając uwidocznienie błony bębenkowej i spowodować niedosłuch typu przewodzeniowego niewielkiego stopnia.

Ustalenie rzeczywistego rozpoznania niejednokrotnie opóźnia się o kilka miesięcy, dlatego że wczesne objawy choroby przypominają proste zapalenie ucha zewnętrznego. U około 1/3 chorych dochodzi do porażenia jednego z nerwów czaszkowych, najczęściej nerwu VII [26], które ujawnia się zazwyczaj po kilku miesiącach trwania złośliwego zapalenia ucha zewnętrznego.

Diagnozę stawia się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego i wyników badań radio-

logicznych. Obrazowanie TK i MRI pozwala na lokalizację zapalenia kości będącego przyczyną złośliwego zapalenia ucha zewnętrznego, przy czym to drugie badanie jest dokładniejsze w rozpoznawaniu nieprawidłowości w tkankach miękkich [27]. Żadna z powyższych metod obrazowania nie jest przydatna do oceny stopnia zaawansowania choroby, ponieważ nieprawidłowości w tych badaniach mogą utrzymywać się pomimo poprawy klinicznej, a we wczesnych stadiach choroby nie są one widoczne w badaniu TK. Badania radioizotopowe z wykorzystaniem Galu 67 są natomiast na tyle dokładne, że mogą te wczesne zmiany ujawnić [28]. Wychwył znacznika szybko się normalizuje, gdy choroba ustępuje, dlatego omawianą metodę wykorzystuje się do monitorowania procesu zdrowienia. Obrazowanie układu kostnego przy użyciu radioaktywnego technetu umożliwi wykrycie zapalenia kości podstawy czaszki, zanim zmiany staną się uchwytnie w badaniach TK czy MRI [29]. Badanie to nie jest jednak przydatne do oceny regresji zakażenia, ze względu na wychwył znacznika nawet po kilku miesiącach od ustąpienia choroby.

Najczęstszym patogenem jest pałeczka ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*), dlatego należy empirycznie zastosować odpowiednie leczenie, a następnie potwierdzić wybór terapii na podstawie wyników posiewów ziarniny i martwiczej tkanki z przewodu słuchowego oraz antybiogramu. Tradycyjnie już przeciwko *Pseudomonas* stosuje się penicylinę łącznie z aminoglikozydem przez 4–6 tygodni. Z kolei ceftazydim, cefalosporyna III generacji, okazał się skuteczny w monoterapii [30]. Lang i wsp. badali 23 chorych na złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego [31]. Wszyscy zostali miejscowo zaopatrzeni chirurgicznie oraz otrzymywali ciprofloksacynę doustnie w dawce 1,5–2,25 g dziennie przez 6 tygodni. Wyleczono 21 osób (91%). Śmiertelność z powodu złośliwego zapalenia ucha zewnętrznego wynosi 10–20% i jest największa w przypadku równoczesnego zajęcia nerwów czaszkowych [22, 26].

Zakażenia układu moczowego

Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek

Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek występuje częściej u chorych na cukrzycę [32]. Podobnie też, prawdopodobieństwo bakteriiurii i nawrotów zakażenia układu moczowego jest większe u tych chorych [33], a w przypadku zapalenia pęcherza leczenia nie należy ograniczać do 3 dni, ze względu na częste współistnienie bezobjawowego zakażenia górnego odcinka układu moczowego.

Etiologia bakteryjnych zakażeń układu moczowego różni się nieco u chorych na cukrzycę i u innych pacjentów; najczęstszą przyczyną w obu grupach jest *E. coli*, natomiast *Klebsiella* i ziarniki Gram-dodatnie częściej wywołują omawiane zakażenia w przypadku cukrzycy [34].

Według obowiązujących zaleceń, w zapaleniu pęcherza moczowego u chorych na cukrzycę antybiotyki należy stosować przez 7 dni [35]. Chorych z odmiedniczkowym zapaleniem nerek, którzy wymiotują, są odwodnieni i mają hiperglikemię, należy hospitalizować i poddać dożylniej antybiotykoterapii z równoczesnym wyrównaniem cukrzycy.

Zgorzel nerkowa

W przypadku dwóch różnych schorzeń, zgorzelinowego odmiedniczkowego zapalenia nerek oraz zgorzelinowego zapalenia miedniczek nerkowych, w nerkach może się pojawić gaz. Obie choroby ściśle wiążą się z cukrzycą. Ponad 90% przypadków zgorzelinowego odmiedniczkowego zapalenia nerek występuje u chorych na cukrzycę, podczas gdy cukrzycę stwierdza się w połowie przypadków tego zapalenia [36]. Są to schorzenia niezwykle poważne, obarczone wysoką śmiertelnością.

Zgorzelinowe odmiedniczkowe zapalenie nerek jest zakażeniem mięszkowym, w którym dochodzi do martwicy i produkcji gazu. Może ono objąć tkankę okołonerkową. Zakażenia powodują najczęściej bakterie Gram-ujemne, przy czym najczęstszym patogenem jest *E. coli* [36]. Objawów klinicznych nie można odróżnić od objawów występujących w przypadku niezgorzelinowego odmiedniczkowego zapalenia nerek (gorączka, dreszcze, nudności, wymioty oraz ból w okolicy lędźwiowej). W przypadku pierwszego schorzenia w około 50% przypadków można jednak wyczuć guzowaty opór w okolicy nerki oraz (rzadko) obecność trzeszczeń [37]. Śmiertelność jest najwyższa u chorych, u których wystąpiła trombotopenia i niewydolność nerek [38].

Ponieważ rozpoznanie zgorzelinowego odmiedniczkowego zapalenia nerek na podstawie objawów klinicznych jest trudne, wielu autorów zaleca wykonywanie zdjęcia radiologicznego jamy brzusznej przedstawiającego nerki, moczowody oraz pęcherz moczowy u wszystkich chorych na cukrzycę, którzy zgłaszają się z objawami odmiedniczkowego zapalenia nerek [32, 36, 39, 40]. W 85% przypadków umożliwia to wykrycie gazu w nerce [36]. Badanie TK jest bardziej dokładne i przydatne przy potwierdzeniu lokalizacji gromadzącego się gazu oraz przy określaniu rozległości zmian w tkankach otaczających.

W leczeniu zgorzelinowego odmiedniczkowego zapalenia nerek stosuje się antybiotykoterapię oraz drenaż chirurgiczny. Śmiertelność w przypadku terapii ograniczonej jedynie do antybiotyków wynosi 70–80% [36, 39–41] i zmniejsza się do 20–30% przy zastosowaniu drenażu bądź nefrektomii [36, 39–42]. Obiecującą, mniej inwazyjną metodą leczenia jest przeszskórny drenaż pod kontrolą TK. W niedawnym badaniu, dotyczącym 25 chorych leczonych w ten sposób, w 92% przypadkach uzyskano wyleczenie z zachowaniem funkcji nerki w 80% przypadków [43].

Zgorzelinowe zapalenie miedniczki nerkowej charakteryzuje występowanie gazu tylko w układzie zbiorczym nerki. Objawy kliniczne są podobne jak u osób z niepowikłanym odmiedniczkowym zapaleniem nerek: gorączka, nudności, wymioty oraz bóle brzucha. Podłożem tego schorzenia zwykle jest przeszkoda w odpływie moczu. Zwykłe zdjęcie RTG wykáže gaz kontrastujący miedniczkę nerkową. Sama antybiotykoterapia może być skuteczna, jeżeli nie ma przeszkody w odpływie moczu. Jeżeli taka przeszkoda istnieje, konieczne jest jej usunięcie.

Inne zakażenia

Mucormycosis rhinocerebralis

Mucormycosis rhinocerebralis (grzybica nosowo-mózgowa) jest niezwykle rzadką infekcją grzybiczą, spotykaną u chorych na cukrzycę typu 1 (ok. 50% przypadków *mucormycosis*) [44], zazwyczaj u osób z kwasicą ketonową [45], nawet w przypadkach, gdy kwasica ketonowa była pierwszym objawem cukrzycy.

Zakażenie zaczyna się zazwyczaj w okolicy nosowo-ocznnej i rozprzestrzenia się do mózgu przez zatoki przynosowe i blaszkę sitową lub wstecznie przez oczodół. Do wczesnych objawów klinicznych należą: ból oka, ból głowy oraz uczucie niedrożności nosa. Do objawów fizykalnych należą: obrzęk wokół gałki ocznej, wytrzeszcz oraz ciemne, martwicze zmiany błony śluzowej podniebienia i nosa.

Zakrzepica zatoki jamistej jest częstym powikłaniem *mucormycosis rhinocerebralis*. U chorych z silnym bólem głowy, porażeniem gałki ocznej, utratą wzroku i znieczulicą rogówki. Czasami może wystąpić porażenie nerwu twarzowego. Innym poważnym powikłaniem jest zakrzepica tętnicy szyjnej wewnętrznej, występująca w około 30% przypadków [46, 47]. U chorych z porażeniem połowicznym, będącym następstwem zakrzepicy tętnicy szyjnej wewnętrznej, ryzyko zgonu jest szczególnie duże [48].

Rozpoznanie stawia się na podstawie badania biopsyjnego. Aby uzyskać materiał zawierający komórki grzyba, konieczne jest wykonanie głębokich biopsji. Materiał powierzchniowy może się okazać jedynie tkanką martwiczą. Wyniki posiewów są często ujemne. W jednym z badań tylko u 15% chorych uzyskano dodatnie wyniki posiewów [49]. Badania TK i MRI są przydatne w celu ustalenia rozległości procesu.

O wyleczeniu chorego decyduje intensywna terapia amfoterycyną B oraz opracowanie chirurgiczne. Zaleca się stosowanie amfoterycyny w dawce 1–1,5 mg/kg/d. maksymalnie do 2–3 g/d. Ostatnio z powodzeniem stosuje się liposomalną amfoterycynę B [50, 51] podawaną zarówno dożylnie, jak i dokanałowo.

Chirurgiczne usunięcie tkanek martwiczych jest niezwykle istotnym składnikiem leczenia. Ostatnio wprowadzono endoskopowe metody chirurgiczne przy opracowywaniu zatok przynosowych w przypadku *mucormycosis rhinocerebralis* [52]. Mogą one umożliwić ograniczenie zabiegów chirurgicznych. W celu osiągnięcia kontroli zakażenia konieczne są także intensywna terapia kwasicy ketonowej i kontrola stężeń glukozy.

Zgorzelinowe zapalenie pęcherzyka żółciowego

Zapalenie zgorzelinowe jest rzadką odmianą ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego. Cukrzyca jest czynnikiem ryzyka tego schorzenia. W najobszerniejszej opublikowanej pracy na ten temat cukrzycę potwierdzono u 38% chorych. W mniejszym badaniu, którego wyniki podano niedawno, stwierdzono, że 55% pacjentów ze zgorzelinowym zapaleniem pęcherzyka żółciowego chorowało na cukrzycę [53].

Schorzenie to charakteryzuje się obecnością gazu w świetle, ścianach pęcherzyka żółciowego lub tkankach okołopęcherzykowych. Śmiertelność jest dużo wyższa w przypadku zgorzelinowego niż niezgorzelinowego ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego. Częstość zgonów chorych ze zgorzelinowym zapaleniem pęcherzyka poniżej 60 roku życia wynosi 15%, podczas gdy chorych z ostrym niezgorzelinowym zapaleniem pęcherzyka jedynie 1,4% [54]. U osób z zapaleniem zgorzelinowym występuje zwiększone ryzyko martwicy i perforacji pęcherzyka żółciowego. Najczęstszymi izolowanymi patogenami są *Clostridium sp.* (46%), a wśród nich *Clostridia welchi* oraz *E. coli* (33%) [54].

Rozpoznanie stawia się na podstawie diagnostyki radiologicznej. Zdjęcie jamy brzusznej zazwy-

czaj odbiega od normy, chociaż może być prawidłowe [55]. Badanie ultrasonograficzne czasami pozwala wykryć zgorzelinowe zapalenie pęcherzyka. Zdarzają się wyniki fałszywie ujemne, ponieważ gaz w pęcherzyku utrudnia jego uwidocznienie. Badanie TK jest prawdopodobnie najbardziej czułym badaniem radiologicznym, zwykle potwierdzającym rozpoznanie na podstawie zdjęcia przeglądowego jamy brzusznej czy USG.

Leczeniem z wyboru jest cholecystektomia, również laparoskopowa [56]. Antybiotykoterapia powinna obejmować florę beztlenową oraz bakterie Gram-ujemne. Skuteczne są także penicyliny odporne na β -laktamazę (Zosyn, Timentin, Unasyn).

PIŚMIENNICTWO

- Smith J.A., O'Connor J.J., Willis A.T.: Nasal carriage of staphylococcus aureus in diabetes mellitus. *Lancet* 1966; ii: 776–781.
- Lipsky B.A., Pecoraro R.E., Chen M.S., Koepsell T.D.: Factors affecting Staphylococcal colonization among NIDDM outpatients. *Diabetes Care* 1987; 10: 483–490.
- Boyko E.J., Lipsky B.A., Sandoval R., Keane E.M., Monahan J.S., Pecoraro R.E., Hamman R.F.: NIDDM and prevalence of nasal staphylococcal aureus colonization. *Diabetes Care* 1989; 12: 189–195.
- Singer S., Rosenberg A.E.: Weekly clinicopathological exercise: Case 29-1997: A 54 year old diabetic woman with pain and swelling of the leg. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 839–845.
- Collazos J., Fernandez A., Martinez E., Mayo J., de la Viuda J.M.: Pneumococcal pyomyositis: case report, review of the literature and comparison with classic pyomyositis caused by other bacteria. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156:1470–1474.
- Walling D.M., Kaelin W.G.: Pyomyositis in patients with diabetes mellitus. *Rev. Infect. Dis.* 1991 13: 797–802.
- Bonafede P., Butler J., Kimbrough R., Loveless M.: Temperate zone pyomyositis. *West. J. Med.* 1992; 156: 419–432.
- Brown R.L.: Pyomyositis in patients with diabetes. *Postgrad. Med. J.* 1989; 86: 79–89.
- Gibson R.K., Rosenthal S.J., Lukert B.P.: Pyomyositis: increasing recognition in temperate climates. *Am. J. Med.* 1984; 77: 768–772.
- Schlech W.F. III, Moulton P., Kaiser A.B.: Pyomyositis: tropical disease in a temperate climate. *Am. J. Med.* 1981; 71: 900–902.
- Sentochnik D.E.: Deep soft tissue infections in diabetic patients. *Inf. Dis. Clin. North Am.* 1995; 9: 53–64.
- Claudepierre P., Saint-Marcoux B., Larget-Piet B., Allain J., Montazel J.L., Chevalier X.: Clinical images: value of magnetic resonance imaging in extensive pyomyositis. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 1760–1763.
- Fam A.G., Rubenstein J., Saibil F.: Pyomyositis: early detection and treatment. *J. Rheumatol.* 1993; 20: 521–524.
- Sagar M., Bowerfind W.M., Wigley F.M.: A man with diabetes and a swollen leg. *Lancet*, 1999; 353: 116–118.
- Hall R.L., Callaghan J.J., Maloney E., Martinez S., Harrelson J.M.: Pyomyositis in temperate climate. *J. Bone Joint Surg.* 1990; 72A: 1240–1244.
- Gozal D., Ziser A., Shupak A., Ariel A., Melamed Y.: Necrotizing fasciitis. *Arch. Surg.* 1986; 121: 233–235.
- Pessa M.E., Howard R.J.: Necrotizing fasciitis. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1985; 161: 357–361.
- Freeman H.P., Oluwole S.F., Ganepola G.A., Dye E.: Necrotizing fasciitis. *Am. J. Surg.* 1981; 142: 377–383.
- Fisher J.R., Conway M.J., Takeshita R.T., Sandoval M.R.: Necrotizing fasciitis: importance of roentgenographic studies for soft tissue gas. *JAMA* 1979; 241: 803–806.
- Stevens D.L., Gibbons A.E., Bergstrom R., Winn V.: The eagle effect revisited: efficacy of clindamycin, erythromycin, and penicillin in treatment of streptococcal myositis. *J. Infect. Dis.* 1988; 158: 23–32.
- Smitherman K.O., Peacock J.E.: Infectious emergencies in patients with diabetes mellitus. *Med. Clin. North Am.* 1995; 79: 53–76.
- Rubin J., Yu V.L.: Malignant external otitis: insights into pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and therapy. *Am. J. Med.* 1988; 85: 391–398.
- Cahndler J.R.: Malignant external otitis. *Laryngoscope* 1968; 78: 1257–1294.
- Rubin J., Yu V.L., Kamerer D.B., Wagener M.: Aural irrigation with water: a potential pathogenic mechanism for inducing malignant external otitis? *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1990; 99: 117–119.
- Amorosa L., Modugno G.L., Pirodda A.: Malignant external otitis: review and personal experience. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 1996; 52: 3–16.
- Doroghazi R.M., Nadol J.B., Hyslop N.C., Baker A.S., Axelrod L.: Invasive external otitis: report of 21 cases and review of the literature. *Am. J. Med.* 1981; 71: 603–614.
- Gherini S.G., Brackmann D.E., Bradley W.G.: Magnetic resonance imaging and computerized tomography in malignant external otitis. *Laryngoscope* 1986; 96: 542–548.
- Stokkel M., Boot I., Van Eck-Smit B.: SPECT gallium scintigraphy in malignant external otitis: initial staging and follow-up. *Laryngoscope* 1996; 106: 338–340.
- Slattery WH, Brackmann DE: Skull base osteomyelitis: malignant otitis externa. *Otol. Clin. North. Am.* 29:795-806, 1996.
- Johnson M.P., Ramphal R.: Malignant external otitis: report on therapy with ceftazidime and review of therapy and prognosis. *Rev. Infect. Dis.* 1990; 12: 173–179.
- Lang R., Goshen S., Kitzes-Cohen R., Sade J.: Successful treatment of malignant external otitis with oral ciprofloxacin: report of experience with 23 patients. *J. Infect. Dis.* 1990; 161: 537–540.
- Patterson J.E., Andriole V.T.: Bacterial urinary tract infections in diabetes. *Inf. Dis. Clin. North Am.* 1997; 11: 735–750.
- Forland M., Thomas V.L.: The treatment of urinary tract infections in women with diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 499–506.
- Stamm W.E., Hooton T.M.: Management of urinary tract infections in adults. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1328–1334.
- Lye W.C., Chan R.K., Lee E.J., Kumarasinghe G.: Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus. *J. Infect. Dis.* 1992; 24: 169–174.
- Evanoff G.V., Thompson C.S., Foley R., Weinman E.J.: Spectrum of gas within the kidney: emphysematous pyelonephritis and emphysematous pyelitis. *Am. J. Med.* 1987; 83: 149–153.
- Bonoan J.T., Mehra S., Cunha B.A.: Emphysematous pyelonephritis. *Heart Lung*, 1997; 26: 501–503.
- Wan Y.L., Lo S.K., Bullard M.J., Chang P.L., Lee T.Y.: Predictors of outcome in emphysematous pyelonephritis. *J. Urol.* 1998; 159: 369–373.
- Michaeli J., Mogle P., Perlberg S., Helmen S., Caime M.: Emphysematous pyelonephritis. *J. Urol.* 1984; 131: 203–208.
- Klein F.A., Smith M.J.V., Vick W., Schneider V.: Emphysematous pyelonephritis: diagnosis and treatment. *S. Med. J.* 1986; 79: 41–46.
- Zabbo A., Montie J.E., Popowniak K.L., Weinstein A.J.: Bilateral emphysematous pyelonephritis. *Urology* 1985; 25: 293–296.
- Huang J.J., Tseng C.C.: Emphysematous pyelonephritis: clinical radiologic classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 797–805.
- Chen M.T., Huang C.N., Chou Y.H., Huang C.H., Chaing C.P., Liu G.C.: Percutaneous drainage in the treatment of emphysematous pyelonephritis: 10 year experience. *J. Urol.* 1997; 157: 1569–1573.

44. Josh N., Caputo G.M., Weitekamp M.R., Karchmer A.W.: Primary care: infections in patients with diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1906–1912.
45. Khanna S.K., Sourmekh B., Bradley J.S., Billman G., Kearns D.B., Spear R.M., Peterson B.M.: A case of fatal rhinocerebral mucormycosis with new onset diabetic ketoacidosis. *J. Diabetes Complications* 1998; 12: 224–227.
46. Rinaldi M.G.: Zygomycosis. *Inf. Dis. Clin. North Am.* 1989; 3: 19–41.
47. Ferry A.P.: Cerebral mucormycosis: ocular findings and review of the literature. *Surv. Ophthalmol.* 1961; 6: 19–27.
48. Butugan O., Sanchez T.G., Goncalvez F., Venosa A.R., Miniti A.: Rhinocerebral mucormycosis: predisposing factors, diagnosis, therapy, complications and survival. *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol.* 1996; 117: 53–55.
49. Kline M.W.: Mucormycosis in children: review of the literature and report of cases. *Pediatric Inf. Dis.* 1985; 4: 672–676.
50. Raj P., Vella E.J., Bickerton R.C.: Successful treatment of rhinocerebral mucormycosis by a combination of aggressive surgical debridement and the use of systemic liposomal amphotericin B and local therapy with nebulized amphotericin: a case report. *J. Laryngol. Otol.* 1998; 112: 367–370.
51. Saltoglu N., Tasova Y., Zorludemir S., Dundar I.H.: Rhinocerebral zygomycosis treated with liposomal amphotericin B and surgery. *Mycoses* 1998; 41: 45–49.
52. Avet P.P., Kline L.B., Sillers M.J.: Endoscopic sinus surgery in the management of mucormycosis. *J. Neuroophthalmol.* 1999; 19: 56–61.
53. Tellez L.G., Rodriguez-Montes J.A., deLis S.F., Martin L.G.: Acute emphysematous cholecystitis: report of twenty cases. *Hepato-gastroenterology* 1999; 46: 2144–2148.
54. Mentzer R.M., Golden G.T., Chandler J.G., Horsley J.S.: A comparative appraisal of emphysematous cholecystitis. *Am. J. Surg.* 1975; 129: 10–15.
55. Gill K.S., Chapman A.H., Weston M.J.: The changing face of emphysematous cholecystitis. *Br. J. Rad.* 1997; 70: 986–990.
56. Banwell P.E., Hill A.D., Menzies-Gow N., Darzi A.: Laparoscopic cholecystectomy: safe and feasible in emphysematous cholecystitis. *Surg. Laparosc. Endosc.* 1994; 4: 189–191.