

CASO CLÍNICO

RINOSINUSITE AGUDA NECROTIZANTE A FUNGOS -A PROPÓSITO DE 3 CASOS CLÍNICOS- ACUTE FUNGAL RHINOSINUSITIS - 3 CASE REPORT

Maria Caçador*, Ana Paula Santos*, Hugo Estibeiro**, Teresa Tendeiro***, Miguel Magalhães****, João Olias*****

RESUMO:

A rinosinusite aguda necrotizante a fungos é uma doença rara, muito agressiva e frequentemente fatal, afectando essencialmente doentes imunocomprometidos. Habitualmente o diagnóstico é tardio, numa fase de invasão orbitária ou cerebral, com reduzidas hipóteses de sobrevivência. Apresentam-se três casos de rinosinusite aguda necrotizante a *Rhizopus* e *Aspergillus* diagnosticados numa fase muito precoce e tratados com sucesso. Realça-se o quadro clínico e radiológico iniciais incomuns e o aspecto endoscópico das lesões.

O diagnóstico requer um elevado índice de suspeição baseando-se a terapêutica na correcção da imunodeficiência de base (se possível), no imediato e rigoroso desbridamento cirúrgico e instituição de terapêutica antifúngica endovenosa.

PALAVRAS CHAVE: Rinosinusite a fungos, Rinosinusite aguda necrotizante

SUMMARY:

Acute Necrotising fungal Rhinosinusitis is one of the most acutely fatal fungal infection known to man, afflicting primarily immunocompromised individuals.

A systematic approach to the susceptible patient with early evaluation and biopsy of suspicious lesions leads to an earlier diagnosis. Complete surgical resection of non viable tissue, the reversal of the immunodeficiency and the use of systemic high doses of antifungal drugs can improve survival.

We present 3 cases in oncologic patients with early diagnosis and cure.

KEY WORDS: Fungal rhinosinusitis, Acute necrotising fungal rhinosinusitis

Maria Caçador

Praceta António Enes nº 14,-4º dto.

2795-019 Linda-a-Velha

Tel.: 96 982 52 83

INTRODUÇÃO

A rinosinusite aguda necrotizante a fungos é uma doença rara caracterizada por uma clínica de extrema agressividade e quase sempre fatal.

A inespecificidade dos sintomas iniciais e a ausência de sinais radiológicos característicos fazem com que o diagnóstico precoce se baseie num elevado grau de suspeita clínica, perante um doente susceptível, e numa abordagem sistematizada.

Apresentam-se 3 casos clínicos de doentes, seguidos no Serviço de ORL do IPOFG de Lisboa, em que foi possível uma actuação precoce com cura, discutindo-se os aspectos mais importantes do diagnóstico e terapêutica.

CASO 1

Doente do sexo masculino, 56 anos de idade, com diagnóstico de leucémia mielóide aguda secundária a síndrome mielodisplásico,

* Internista do Internato Complementar de ORL do Hospital Egas Moniz

** Assistente hospitalar Graduado de ORL do IPOFG de Lisboa

*** Assessora do Laboratório de Bacteriologia - Departamento de Patologia Clínica do IPOFG de Lisboa

**** Chefe de Serviço de ORL do IPOFG de Lisboa

***** Director do Serviço de ORL do IPOFG de Lisboa

feito em Janeiro de 2004. Efectuou, quimioterapia de indução (Idarrubicina e ARA-C), com remissão, e dois ciclos de consolidação.

Na fase de aplasia medular verificou-se bacteriemia a *Streptococcus sp.* e *Enterococcus faecalis* e pneumopatia de provável etiologia fúngica (*Aspergillus*).

Foi submetido a alotransplante de medula óssea em Agosto de 2004.

Em Setembro de 2004 é observado no Serviço de ORL por dor retro-ocular e infra-órbitária esquerda, de intensidade moderada, por vezes de carácter pulsátil, com hidrorreia.

Não referia alterações visuais ou neurológicas.

O exame endoscópico nasal revelou coloração castanha-escura da cabeça do corneto médio esquerdo, de aspecto necrótico, não dolorosa ao toque. (fig. 1)



FIGURA 1 - ENDOSCOPIA FOSSA NASAL ESQUERDA (CASO 1).

Procedeu-se a biópsia quase excisional, sob anestesia local.

A tomografia computadorizada (TC) mostrava preenchimento do etmóide esquerdo por lesão com densidade de tecidos moles, espessamento da mucosa do seio maxilar esquerdo em quadro, sem níveis hidro-aéreos, e ligeiro espessamento da mucosa de revestimento do pavimento do seio maxilar direito.

Sem imagens sugestivas de erosão óssea. (fig. 2)

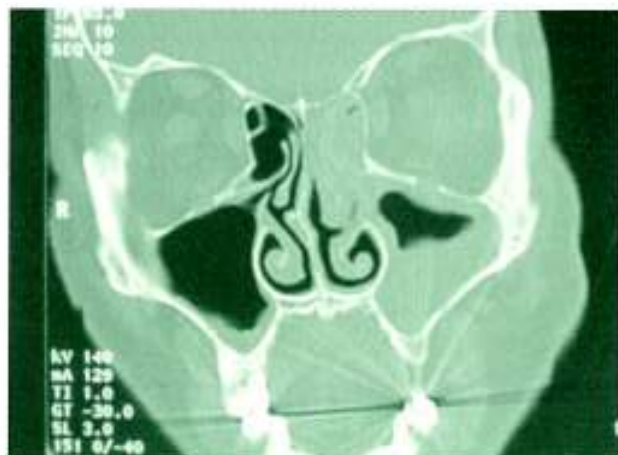


FIGURA 2 - TC - CORTE CORONAL (CASO 1).

O exame micológico e anátomo-patológico permitiu o diagnóstico de rinosinusite aguda necrotizante por *Rhizopus arrhizus*. (fig. 3)

Iniciou terapêutica endovenosa e lavagens nasais com Anfotericina B.

Por ausência de melhoria clínica e endoscópica foi submetido, 2 dias depois, a desbrida-

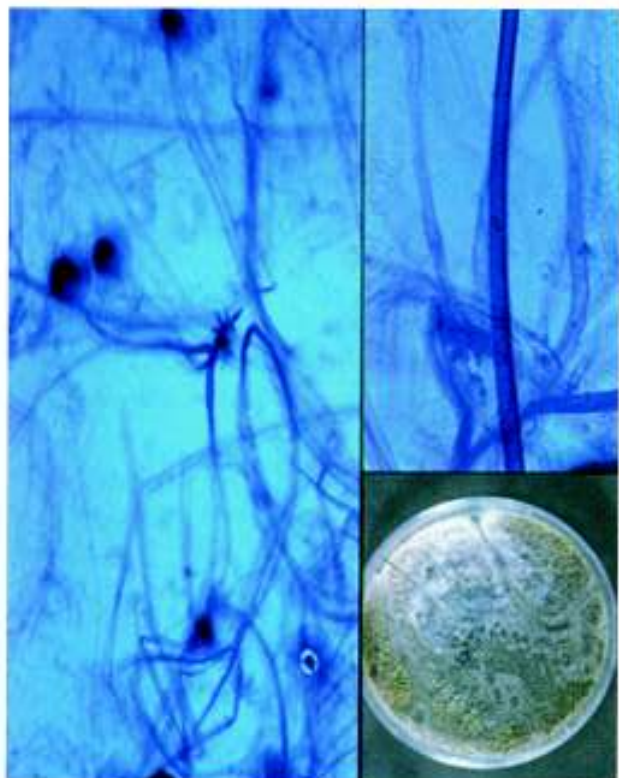


FIGURA 3 - IMAGEM DA COLÓNIA EM PLACA DE PETRI E ASPECTO MORFOLÓGICO DO FUNGO - RHIZOPUS ARRHIZUS.

mento cirúrgico através de etmoidectomia total esquerda e Caldwell-Luc.

Reduziu-se a terapêutica imunossupressora, que realizava desde o transplante de medula, associando-se ainda caspofungina e.v..

Constatou-se resolução rápida das queixas naso-sinusais com posteriores controlos endoscópicos, anátomo-patológicos e micológicos negativos.

Com a redução da imunossupressão verificou-se recidiva da doença hematológica tendo sido submetido em Abril de 2005 a quimioterapia de indução e infusão de células de dador.

CASO 2

Mulher de 33 anos de idade com diagnóstico de carcinoma ductal da mama direita em 2001, submetida a quimioterapia neoadjuvante, mastectomia radical com esvaziamento ganglionar axilar e radioterapia pós-operatória.

Medicada com tamoxifeno per os, desde essa data.

Em Janeiro de 2004 após diagnóstico de leucémia mielóide aguda M3 foi submetida a quimioterapia de indução (AIDA + Idarrubicina) com boa resposta.

Em Setembro de 2004 é internada no IPOFG de Lisboa para quimioterapia de consolidação, com indução de aplasia medular.

Durante esta fase é observada no nosso Serviço por dor ligeira, tipo ardor, localizada à fossa nasal esquerda, com irradiação ao globo ocular homolateral, num quadro subfebril.

Sem obstrução nasal, rinorreia, epistáxis, alterações visuais ou queixas neurológicas.

A endoscopia da fossa nasal revelou a presença de uma pequena área de coloração castanha, no bordo livre do corneto médio esquerdo com acentuação do padrão vascular da mucosa limitrofe. (fig. 4)

Efectuou-se biópsia excisional "alargada", sob anestesia local.



FIGURA 4 - ENDOSCOPIA FOSSA NASAL ESQUERDA (CASO 2).

A TC das fossas nasais e seios peri-nasais revelava apenas um ligeiro espessamento da mucosa de revestimento da parede interna e pavimento do seio maxilar esquerdo e de algumas células do etmóide anterior.

Sem níveis hidro-aéreos ou imagens sugestivas de erosão óssea. (fig. 5)



FIGURA 5 - TC - CORTE CORONAL (CASO 2). O PREENCHIMENTO DA FN POR LESÃO COM DENSIDADE DE TECIDOS MOLES DEVE-SE À PRESENÇA DE TAMPONAMENTO NASAL COM SPONGOSTAN® DURANTE A BIÓPSIA EXCISIONAL.

O exame anátomo-patológico demonstrou a presença de infiltração tecidual por hifas, com áreas de necrose. (fig. 6)

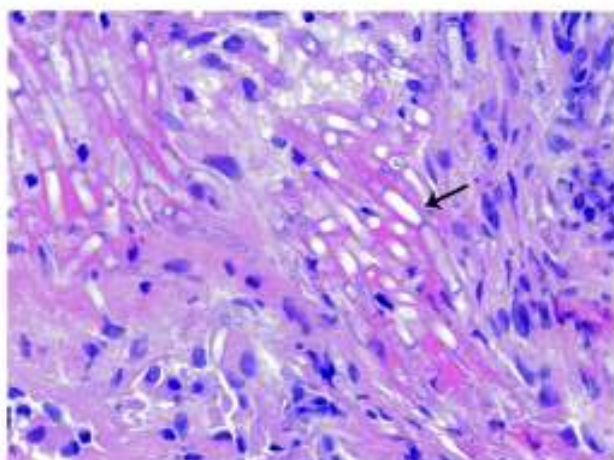


FIGURA 6 - HEMATOXILINA-EOSINA - HIFAS SEGMENTADAS NA MUCOSA NASAL (SETA) (CASO 2).

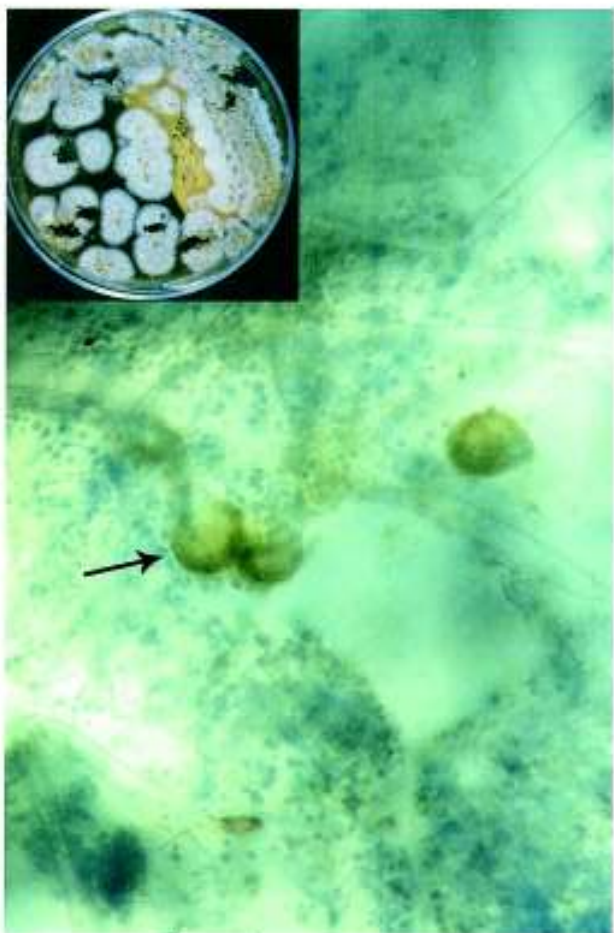


FIGURA 7 - COLÓNIAS TÍPICAS DE ASPERGILLUS NIDULANS EM CAIXA DE PETRI (CASO 2). OBSERVAÇÃO MICROSCÓPICA DO FUNGO COM IDENTIFICAÇÃO DE CABEÇA ASPERGILAR (SETA).

O exame micológico permitiu a identificação de *Aspergillus Nidulans*. (fig. 7)

Iniciou terapêutica com voriconazol, por via endovenosa, com rápido controlo alérgico.

Ao fim de 6 meses de seguimento não apresenta clínica ou aspectos endoscópicos sugestivos de persistência ou recidiva da doença infecciosa.

CASO 3

Doente do sexo masculino, 14 anos de idade, seguido no IPOFG de Lisboa desde Novembro de 2000, por leucémia linfoblástica aguda de células T, tendo efectuado quimioterapia de indução e radioterapia profiláctica sob o sistema nervoso central.

Em 2001 é submetido a transplante de medula óssea, tendo desenvolvido doença do enxerto vs hospedeiro crónica (com envolvimento intestinal e pulmonar) e pneumopatia fúngica a *Aspergillus Niger*.

Em 2003 efectuou novo transplante de medula óssea associado a terapêutica imunossupressora (corticoterapia e tacrolimus) e fotoforese extra corpórea com irradiação dos leucócitos com radiação ultra-violeta.

Em Fevereiro de 2005 é observado na urgência do hospital da área de residência por fotofobia e tumefacção do canto interno do olho direito e edema da pálpebra superior, tendo sido efectuado o diagnóstico (clínico e radiológico) de celulite pré-septal e medicado em ambulatório com amoxicilina e ácido clavulânico *per os*.

Por persistência das queixas e aparecimento de síndrome febril é observado no Serviço de ORL do IPOFG.

A observação endoscópica da fossa nasal direita revelou tumefacção da cabeça do corneto médio, com mucosa de superfície irregular, serpiginiforme, de coloração amarelada e edema marcado da mucosa do meato médio e da região pré-turbinal. (fig. 8)



FIGURA 8 - ENDOSCOPIA FOSSA NASAL DIREITA (CASO 3).

A TC mostrava massa com densidade de tecidos moles de limites mal definidos na porção mais anterior e interna da órbita, preenchimento total do etmóide e seio maxilar direitos, este último com níveis hidro-aéreos.

Sem sinais de erosão óssea. (fig. 9)

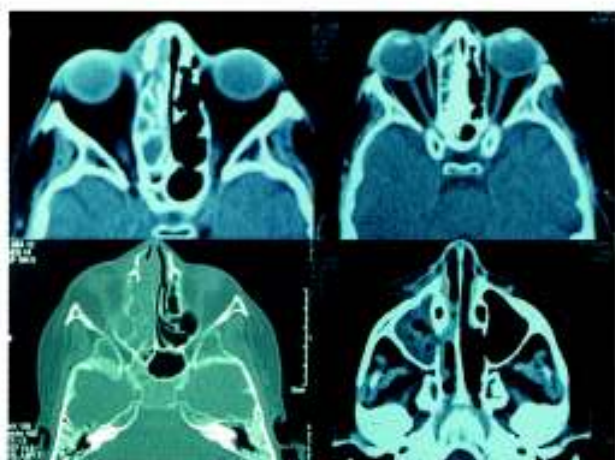


FIGURA 9 - TC - CORTES SAGITAIS (CASO 3).

Procedeu-se a turbinectomia média parcial, etmoidectomia e Caldwell-Luc à dta, sob anestesia geral.

O exame anátomo-patológico e micológico confirmou o diagnóstico de Rinosinusite Aguda Necrotizante a *Rhizopus arrhizus*.

Iniciou terapêutica antifúngica com Anfotericina B lipossômica e redução da imunossu-

pressão, tendo-se verificado resolução das queixas naso-sinusais em poucos dias.

Infelizmente constatou-se um agravamento da sintomatologia intestinal relacionada com a doença do enxerto vs hospedeiro.

DISCUSSÃO

Rinosinusite é um dos diagnósticos mais frequentes na prática clínica (clínica geral e ORL) pretendendo referir-se à presença de uma inflamação da mucosa nasal e seios perinasais.

Sob este termo estão englobados um largo espectro de doenças, causadas por diferentes agentes infecciosos (vírus, bactéria e fungos) com clínica e prognósticos díspares.

Do mesmo modo, sob o termo de rinosinusite fúngica, estão englobadas várias entidades patológicas distinguíveis pela clínica, características histopatológicas e prognóstico.

Nos casos de micetoma e sinusite alérgica a fungos não se verifica invasão dos tecidos pelo fungo, explicando-se as alterações histopatológicas por um mecanismo de reacção de tipo alérgico ao contacto dos fungos com a mucosa.

Habitualmente em doentes imunocomprometidos, estas situações são caracterizadas pelo aspecto recidivante após terapêutica cirúrgica.

Nas formas em que se verifica invasão directa dos tecidos pelos fungos, dependente do grau de imunocompetência do doente, verificam-se diferentes aspectos clínicos e histopatológicos.

Assim, na rinosinusite granulomatosa crónica invasiva a fungos, os fungos estão encapsulados em granulomas, não se verificando necrose dos tecidos.

Apresenta um curso clínico indolente, insidioso, de bom prognóstico se correctamente diagnosticado e tratado.

Por outro lado, em doentes imunocomprometidos a reacção tecidular à presença dos fungos é menos eficaz, podendo-se verificar uma forma clínica lenta e recorrente, rinosinusite crónica invasiva; ou uma forma aguda,

muito rápida, agressiva e habitualmente fatal, a rinosinusite aguda necrotizante.

A rinosinusite aguda necrotizante é uma doença pouco frequente e que raramente afecta indivíduos saudáveis.

A maioria dos casos ocorrem em diabéticos em cetoacidose e em doentes oncológicos com neutropénia, especialmente se a contagem de neutrófilos for inferior a $500 \text{ cél}/\mu\text{l}$ e/ou se submetidos a terapêuticas imunossupressoras (corticóides; derivados da ciclosporina).

É mais frequente em doentes com neoplasias hematológicas do que com tumores sólidos, afectando cerca de 2% dos doentes submetidos a transplante de medula¹.

Foram descritos ainda casos em doentes com insuficiência renal em diálise, medicados com desferoxamina por sobrecarga de ferro².

Os agentes patogénicos mais frequentemente envolvidos pertencem à classe dos *Zygomycetes* e à ordem dos *Mucorales*, tendo sido isolados fungos dos géneros *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor* e *Absidia*.

Ao termo frequentemente utilizado na prática clínica de Mucormicose deve-se portanto preferir o termo Zygomycose.

Outros fungos podem estar envolvidos nesta entidade clínica e histopatológica, nomeadamente, como no 2º caso clínico, o *Aspergillus*.

Desconhece-se o exacto mecanismo patogénico que permite a invasão tecidular por estes fungos, habitualmente comensais.

Nos diabéticos descompensados pensa-se que a hiperglicémia e a acidose favorecem a multiplicação destes fungos.

A neutropénia e/ou imunodeficiência "natural" ou induzida quimicamente nos doentes neoplásicos e/ou submetidos a transplantes, explicariam a invasão tecidular por ineficácia dos mecanismos defensivos.

A relativa raridade da rinosinusite aguda necrotizante a fungos nos doentes com SIDA provavelmente reflecte a eficácia dos neutrófilos em prevenir o crescimento dos fungos³.

Uma vez nos tecidos, estes fungos apresentam um grande angiotropismo, com invasão das paredes dos vasos e subsequente enfarte dos tecidos vizinhos.

A necrose tecidular com respectiva acidose do meio favorece a multiplicação do fungo.

Alguns autores³ chamaram a atenção para a marcada invasão perineural por parte destes organismos.

Nas fases tardias, a clínica é patognomónica, com necrose tecidular de progressão muito rápida, com invasão da órbita ou craniana (forma rinocerebral), quase sempre fatal.

Pelo contrário, a clínica inicial é muito pouco característica ou específica.

Ferguson² refere como sintomas mais frequentes o quadro subfebril, edema periorbitário ou facial, diminuição da acuidade visual, dor nasal/facial e sensação de anestesia facial.

O sinal mais frequente na fase inicial consiste na presença de áreas ulceradas ou de necrose da mucosa nasal, especialmente no corneto médio, mas também do septo nasal e corneto inferior¹.

Na fase tardia a semiologia passa a reflectir o envolvimento da órbita, dos pares cranianos ou da invasão intracraniana.

A imagiologia (TC/RMN) fundamental nas fases avançadas da doença, para avaliação da extensão da doença, não permite o diagnóstico numa fase inicial, podendo apresentar imagens perfeitamente normais das fossas nasais/seios perinasais ou apenas espessamento da mucosa, sem erosões ósseas, não distinguindo estes doentes de doentes com "banais" sinusites virais ou bacterianas.

Del Gáudio et al⁴ refere como sinal imagiológico mais consistente de rinosinusite aguda necrotizante a fungos, em fase inicial, o espessamento marcado da mucosa da cavidade nasal unilateralmente.

O diagnóstico é baseado na demonstração da presença de fungos invadindo a mucosa nasal/seios perinasais, induzindo necrose tecidular intensa, e no isolamento e identificação desses fungos.

É portanto fundamental a realização de biópsia das áreas suspeitas.

A identificação de fungos em exsudados nasais não tem significado diagnóstico, dada a possibilidade de colonização das vias aéreas superiores por estes organismos.

No exame histológico, utilizando coloração com hematoxilina/eosina (fig. 6) e especialmente com nitrato de prata (fig. 10), é possível a identificação de hifas nos tecidos, habitualmente com infiltração por neutrófilos, a visualização de muitas áreas necróticas e a confirmação da ausência de granulomas.

A identificação e classificação do fungo exige a sua cultura a partir dos tecidos, habitualmente em meio de Sabouraud com gentamicina e cloranfenicol, e a análise da sua morfologia à microscopia óptica (fig. 11, 12, 13).

A terapêutica desta doença baseia-se na correcção da imunodeficiência ou alteração metabólica de base, na terapêutica antifúngica endovenosa em altas doses e no desbridamento cirúrgico de todos os tecidos não viáveis.

A correcção da imunodeficiência de base pode não ser possível ou pode, como nos casos clínicos 1 e 3, vir a ter consequências nefastas sobre o doente.

Contudo, todos os autores consideram ser impossível a cura desta situação infecciosa sem o controlo deste factor.

Como terapêutica antifúngica endovenosa utiliza-se sobretudo a anfotericina B em altas doses e por longos períodos.

Dada a sua nefrotoxicidade pode recorrer-se à forma lipossômica e a novas drogas (por ex. caspofungina, **voriconazol**).

Dada a raridade desta situação falta ainda avaliar a real eficácia *in vivo* destas novas drogas, e definir a duração do tratamento.

O desbridamento cirúrgico, precoce e completo, de toda a mucosa macroscopicamente comprometida é essencial, podendo ser efectuada por via endoscópica ou por via externa, consoante a localização das lesões e a experiência do cirurgião.

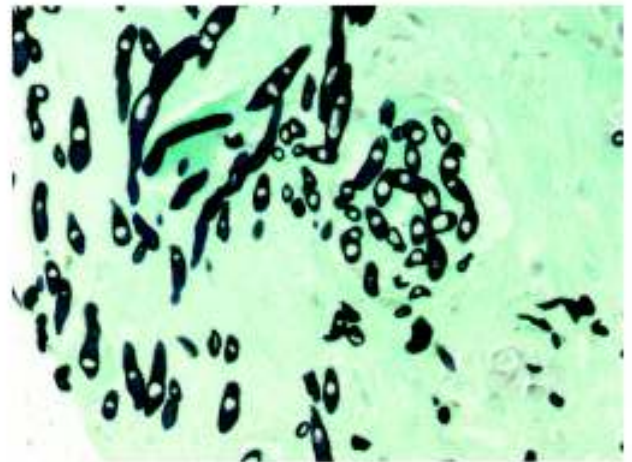


FIGURA 10 - COLORAÇÃO COM NITRATO DE PRATA PERMITINDO A VISUALIZAÇÃO DE HIFAS INFILTRANDO OS TECIDOS.

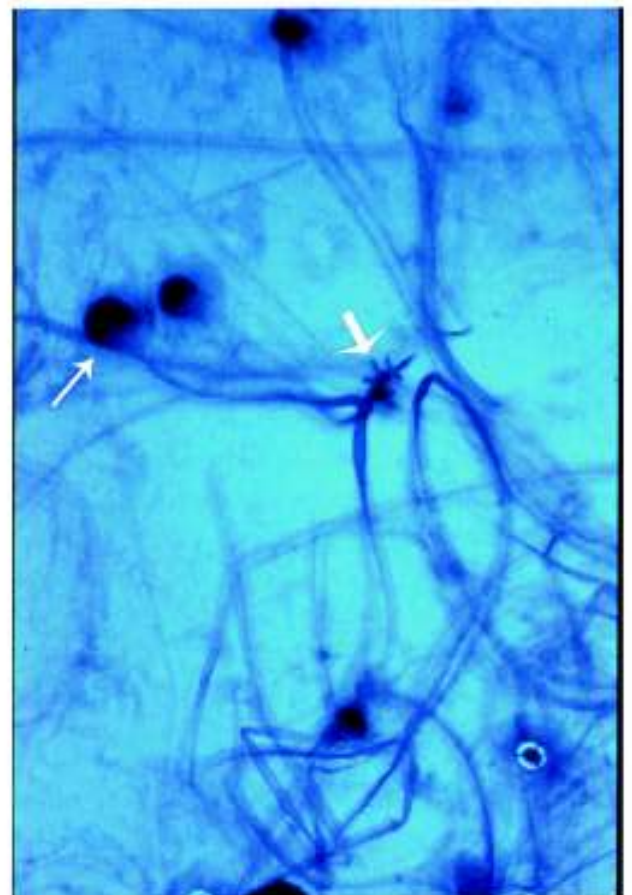


FIGURA 11 - ASPECTO MORFOLÓGICO DO RHIZOPOS ARRHIZUS, É CARACTERÍSTICO A PRESENÇA DE HIFAS, NÃO SEPTADAS, A PRESENÇA DE RIZÓIDES ACASTANHADOS E ESPORÂNGIOS ESFÉRICOS. SETA LARGA - RIZÓIDES. SETA FINA - ESPORÂNGIOS.

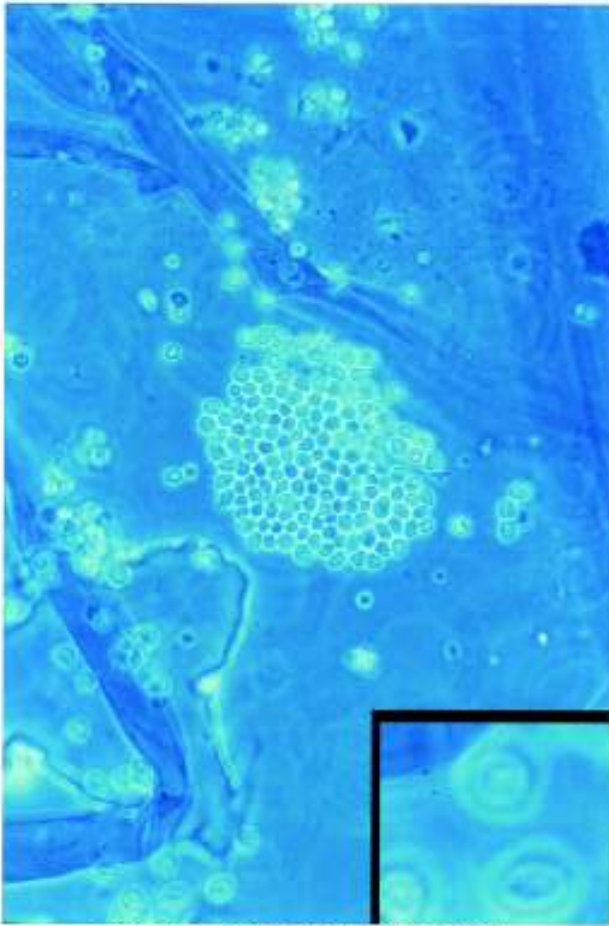


FIGURA 12 - MICROSCOPIA ÓPTICA (40X) - ESPORÂNGIOSPOROS DE RHIZOPUS ARRHIZUS COM AS SUAS CARACTERÍSTICAS ESTRIAS LONGITUDINAIS.

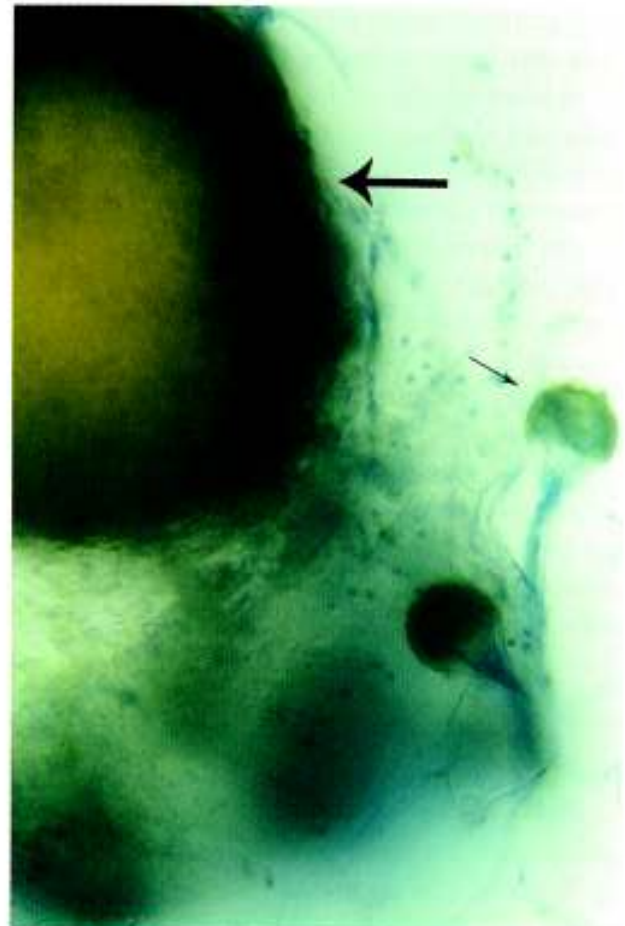


FIGURA 13 - ASPECTO MORFOLÓGICO DO ASPERGILLUS NIDULANS (CASO 2) SENDO IDENTIFICADOS PELA PRESENÇA DA CABEÇA ASPERGILAR CARACTERÍSTICA E PELA PRESENÇA DE CLEISTOTECAS CONTENDO ASCOS E ASCOPOROS. SETA LARGA - CLEISTOTÉQUIA, SETA FINA - CABEÇA ASPERGILAR.

Nas fases clinicamente muito avançadas, o grau de ressecção poderá implicar mutilações estéticas e funcionais muito intensas.

Mesmo com a instituição da terapêutica apropriada o prognóstico é globalmente reservado, dependendo da fase clínica da doença e da possibilidade de correcção da imunodeficiência ou alteração metabólica de base.

A forma rinosinusal é a que apresenta uma maior sobrevida com cerca de 60% a 90% nos diabéticos e 20% a 50% nos doentes com neoplasia hematológica.

Se se verificar envolvimento orbitário, abscesso extra-sinusal, ou erosão óssea o prognóstico é ainda mais sombrio, com uma sobrevida de cerca de 40%.

Nos casos descritos em que se verificou invasão intracraniana a mortalidade foi de 100%¹.

Os três casos clínicos por nós apresentados, por terem sido diagnosticados em fase muito precoce, tiveram cura, apesar de nos casos 1 e 3 se ter constatado agravamento da doença de base.

CONCLUSÃO

A rinosinusite aguda necrotizante a fungos é uma doença rara caracterizada por uma infiltração micótica da mucosa nasal e dos seios

perinasais que, na ausência de tratamento, é rapidamente fatal.

A doença ocorre primariamente em doentes imunocomprometidos, com resposta neutrofílica ausente ou muito alterada, e em diabéticos em cetoacidose.

O diagnóstico requer biópsia da mucosa nasal/seios perinasais com demonstração de invasão tecidual por fungos e envolvimento e identificação dos mesmos.

A possibilidade de sobrevivência depende essencialmente do diagnóstico precoce, altura em que não existem sintomas ou sinais clínicos característicos e a imagiologia pode ser normal.

Compete ao otorrinolaringologista, perante um doente de risco, valorizar as mínimas queixas naso-sinusais (febrícula persistente com duração superior a 48 horas sob antibioterapia, algias faciais, áreas de analgesia facial) e

efectuar sempre cuidadosa observação endoscópica das fossas nasais.

Todas as alterações mucosas deverão ser biopsadas e, mesmo na ausência delas, deverá-se efectuar biópsia da mucosa do corneto médio se a clinica for sugestiva¹.

Após confirmação do diagnóstico, mesmo ainda sem confirmação do fungo em questão, deverá ser instituída terapêutica "agressiva".

A terapêutica baseia-se na correcção da imunodeficiência ou da alteração metabólica de base, no desbridamento cirúrgico cuidadoso e na instituição de terapêutica antifúngica endovenosa.

Apesar do prognóstico sombrio a cura é possível, exigindo a atenção e motivação de equipas multidisciplinares envolvendo ORL, internistas, infecciosologistas, oncologistas, patologistas clínicos e anátomo-patologistas.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Gillespie M., O'Malley B.: An Algorithmic Approach to the Diagnosis and Management of Invasive Fungal Rhinosinusitis in the Immunocompromised Patient. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 33, nº 2: 323-334, 2000.
- 2 Ferguson B.: Mucormycosis of the Nose and the Paranasal Sinuses. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 33, nº 2: 349-365, 2000.
- 3 Frater J., Hall G., Procop G.: Histologic Features of Zygomycosis - Emphasis on Perineural Invasion and Fungal Morphology. *Arch Pathol Lab Med*, 125, 375-378, Março 2001.
- 4 DelGaudio JM., Swain RE., Kingdom TT., Muller S., Hudgins PA.: Computed tomographic findings in patients with invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 129(12), 1355-1356, Dec 2003.