

CASO CLÍNICO

RINOSINUSITE FÚNGICA INVASIVA: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO ACUTE INVASIVE RHINOSINUSITIS: CASE REPORT

Pedro Marques*, Margarida Santos*, Fernando Vales*, Laudelina Pais Clemente*, M. Pais Clemente*

SUMÁRIO:

A Rinosinusite Fúngica Invasiva é uma entidade patológica, cuja incidência tem vindo a aumentar, nomeadamente nas situações relacionadas com estados de imunodepressão. Esta pode ter várias formas de apresentação, baseadas em histopatologias distintas que, por sua vez, levam a prognósticos e tratamentos diferentes, podendo, deste modo, ser consideradas de maior importância do que a espécie fúngica em questão.

Dadas as complicações deste quadro, com especial atenção para as formas mais graves e invasivas, torna-se determinante um diagnóstico precoce para o sucesso terapêutico.

Neste trabalho os autores apresentam uma revisão sobre o tema, a propósito de um caso clínico de Sinusite Fúngica Invasiva - Mucormicose, num doente do sexo feminino, 57 anos, com Aplasia Medular e Diabetes Mellitus, diagnosticado e tratado nos Serviços de Otorrinolaringologia e de Hematologia Clínica do Hospital de S. João.

PALAVRAS CHAVE: Rinosinusite Fúngica Invasiva, Mucormicose, Imunodepressão.

ABSTRACT:

Invasive Fungal Sinusitis is a disease which incidence has been rising, because of the intimate affinity with different types of immunologically compromised patients. This pathologic entity has different forms of presentation according to each specific type of histopathology. These different presentations have distinct treatment and prognosis.

Due to the complications of the disease, the diagnosis must be done as soon as possible to achieve a better therapeutic result.

The authors present a review about Acute Fungal Sinusitis - Mucormycosis, about a patient aged 57 years old, with aplastic bone marrow and diabetes, diagnosed and treated in the Haematology and Otolaryngology Departments of Hospital de S. João - Porto

KEYWORDS: Invasive Fungal Rhinosinusitis, Mucormycosis, Immunologically compromised.

Pedro Marques

Serviço de Otorrinolaringologia - Hospital de S. João
Alameda Prof. Hernani Monteiro
4200-451 Porto, Portugal
Telefone : 22-551 23 00
Fax: 22-208 01 61
E-mail: pmsmarques@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Os fungos são microorganismos eucariotas que se encontram no ar, solo, plantas e matéria em decomposição.

Aderem às partículas de poeira, são inalados e depositam-se na mucosa nasal e paranasal, onde o ambiente quente e húmido que aí se encontra é o ideal para a sua proliferação.

Mais de 100.000 espécies de fungos têm sido descritas, no entanto, apenas cerca de 0.1% são reconhecidas como patogénicas para o homem.

Porém, as infecções por estes microorganismos têm vindo a aumentar como consequência de diferentes estados de imunossupressão, quer primários, quer secundários¹.

É devido a este facto, nomeadamente no que diz respeito ao aumento de situações de

* Faculdade de Medicina do Porto, Serviço de ORL do Hospital de S. João.

imunodeficiência adquirida, que esta patologia se torna relevante e merece ser realçada.

Na Rinosinusite Fúngica (RF) pode existir invasão dos tecidos e destruição de estruturas adjacentes.

É, apesar de tudo, referida uma grande variação no que diz respeito a taxas de incidência, encontrando-se na literatura europeia, altas taxas de ocorrência².

No que diz respeito às espécies identificadas, as *Aspergillus spp*, nomeadamente o *Aspergillus Fumigatus*, são as mais frequentes.

Outras espécies como as da família Mucor, Dematiaceae spp, Fusarium spp, também são frequentes¹.

De acordo com o tipo, extensão e agressividade da doença, a RF pode ser dividida em invasiva e não invasiva.

Estas, podem ainda ser subdividida em 5 entidades, de acordo com a histopatologia^{3,4}, o que se reflecte em apresentações clínicas distintas:

- RF Não-invasiva;
 - "Fungus Ball" (Micetoma)
 - Fúngica Alérgica
- RF Invasiva.
 - Aguda
 - Crónica
 - Granulomatosa (Saprofítica)

Estas formas de apresentação, representam por vezes estados imunológicos alterados, correspondendo, assim, a prognósticos e formas de tratamento diferentes.

Assim, mais do que o microorganismo específico em questão, torna-se importante avaliar a entidade histopatológica subjacente³.

No que diz respeito à RF invasiva, como o próprio nome indica, a partícula fúngica pode ser visível, tanto na cavidade sinusal com nos tecidos adjacentes, o que confere uma maior gravidade à patologia.

É uma doença rapidamente progressiva, de carácter fulminante, que ocorre, quase exclusivamente, em indivíduos imunocomprometidos^{5,6} e em diabéticos com deficiente controlo glicémico, o que ocorre em 70% dos casos⁷.

Uma das formas de RF invasiva aguda é causada por microorganismos da família Mucoraceae (Rhizopus, Mucor, Absidia), que habitualmente fazem parte da flora respiratória habitual³.

Sem o controlo e reversão do estado de imunodepressão a doença é uniformemente fatal e, mesmo se a situação imunológica melhorar, a mortalidade e morbidade são significativas⁸.

Por estes motivos, o diagnóstico deve ser feito precocemente tendo em vista um melhor prognóstico.

Classificação	Estado Imunológico	Prognóstico	Tratamento
Agentes Invasivos	Comprometido	Reservado	Reversão do estado de Imunossupressão; cirurgia; Agentes antifúngicos
Invasiva Crónica	Normal	Razoável	Cirurgia; Agentes antifúngicos
"Fungus ball"	Normal	Excelente	Cirurgia
Saprofítica	Normal	Excelente	Remoção
Alérgica	Atópico	Excelente	Cirurgia; corticosteróides; agentes antifúngicos

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO DA SINUSITE FÚNGICA DE ACORDO COM O ESPECTRO IMUNOLÓGICO (ADAPTADO DE CUMMINGS ET AL³).

CASO CLÍNICO

R.M.L.M., 57 anos, sexo feminino, raça caucasiana, natural e residente em Lousada.

Doente transferida, em Fevereiro de 2002, do Hospital Padre Américo - Penafiel para o serviço de Hematologia Clínica do Hospital de S. João, com um quadro de hemorragias, equimoses fáceis e emagrecimento com 2 meses de evolução.

A avaliação analítica revelava pancitopenia moderada e trombocitopenia grave tendo, a biópsia medular demonstrado uma Aplasia Medular.

Por este motivo, iniciou quimioterapia de acordo com o protocolo de aplasia medular deste hospital: imunoglobulina de coelho antitímocitos humano EV, metilprednisolona EV, G-CSF e ciclosporina P.O..

Durante este período a doente desenvolveu Diabetes Mellitus secundário a corticoterapia prolongada, fazendo insulinoaterapia devido a dificuldades de controlo da glicemia.

Em Novembro de 2003, é reinternada no Hospital de S. João com o diagnóstico de Pneumonia Adquirida na Comunidade.

No 11º dia deste internamento a doente refere queixa de cefaleia hemicraneana direita.

No 13º dia de internamento, a doente mantém queixas de cefaleias e apresenta edema hemifacial direito, com predomínio na região periorbitária, edema do palato, anorexia, astenia e hipertermia (38°C). (Figura 1)

No 15º dia, é observado pela primeira vez no serviço de Otorrinolaringologia.

À rinoscopia anterior apresentava massa de tecidos moles de coloração escura na fossa nasal direita.

A Tomografia Computorizada (TC) (Figuras 2 e 3), revelou obliteração da fossa nasal, seio maxilar e células etmoidais anteriores direitas por estrutura com densidade de tecidos moles e celulite periorbitária direita com espessamento do músculo recto medial.

O TC cerebral excluiu atingimento intracraniano.



FIGURA 1: QUEIMOSE DO OLHO DIREITO EM DOENTE COM MUCORMICOSE DOS SEIOS PERINASAIS.



FIGURAS 2 E 3: MUCORMICOSE DOS SEIOS PERINASAIS -IMAGENS DE TAC.

Dada a patologia de base da doente, a situação clínica e o resultado dos exames complementares, foi feito o diagnóstico provisório de Mucormicose tendo, iniciado tratamento com Anfotericina B Lipossómica (6mg/kg/dia).

No 20º dia de internamento, a doente apresenta edema palpebral e quemose à direita e lesão necrótica do palato duro, homolateral. (Figura 4)

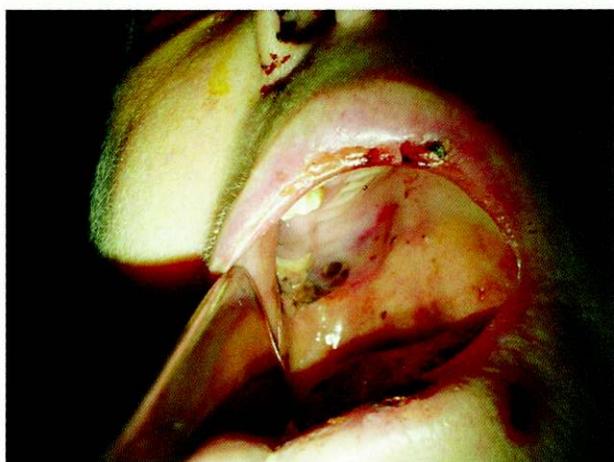


FIGURA 4: LESÃO NECRÓTICA DO PALATO EM DOENTE COM MUCORMICOSE DOS SEIOS PERINASAIS.

O exame oftalmológico confirmou quemose marcada à direita (fundo de saco inferior direito), limitação da abdução do OD com diplopia na dextroversão, reflexos pupilares normais e exame de fundo do olho normal.

A doente, deste modo, apresentava um diagnóstico clínico e imagiológico de Mucormicose dos seios perinasais com necrose do palato e atingimento orbitário, sem invasão cerebral.

Durante o internamento a doente desenvolveu uma insuficiência renal, devido a terapêutica imunossupressora para a aplasia medular e anfotericina B.

No 30º dia de internamento é submetida a desbridamento do seio maxilar via Caldwell-Luc, meatotomia média e etmoidectomia anterior à direita, por via endonasal. (Figura 5 e 6)



FIGURA 5: IMAGEM DE VIA DE CALDWELL-LUC PARA ABORDAGEM DO SEIO MAXILAR DIREITO EM DOENTE COM MUCORMICOSE DOS SEIOS PERINASAIS.



FIGURA 6: ASPECTO MACROSCÓPICO DA PEÇA OPERATÓRIA.

O estudo bacteriológico e micológico da peça operatória revelou-se negativo.

O exame histo-patológico mostrou retalhos de mucosa de tipo respiratório, sem sinais de malignidade e extensamente necro-hemorrágica.

Mostrou ainda hifas de fungos com características compatíveis com mucor e colónias bacterianas.

A pesquisa de microorganismos por colorações especiais de histoquímica (PAS e PAS-D) foi positiva.

No pós-operatório, a doente foi submetida a lavagem nasal frequente, guiadas por endoscopia.

Completo o tratamento antifúngico sistêmico até perfazer 42 dias, data em que teve alta hospitalar, com melhoria clínica e remissão das alterações anteriormente referidas.

Em Fevereiro de 2004, a doente volta a referir dor da hemiface direita, edema da pálpebra superior.

Apresenta, novamente, quemose e ptose palpebral direitas. Por este motivo é reinternada.

O exame objectivo revela recidiva de mucormicose a nível nasal e perinasal à direita.

O TC mostrou espessamento da mucosa do seio maxilar direito e preenchimento incompleto do seio esfenoidal, frontal e células etmoidais ipsilaterais.

Foi reiniciada terapêutica antifúngica com Anfotericina B lipossômica, que fez durante 20 dias, e realizado desbridamento cirúrgico sob controlo endoscópico e lavagens nasais com aplicação tópica de Anfotericina B.

Cerca de 1 mês após a data de internamento, teve alta com melhoria clínica clara, sem sinais visíveis de infecção fúngica.

Em Maio de 2004, apresenta novamente sinais de mucormicose, com atingimento do etmóide posterior direito, com extensão à órbita.

O TC mostrou "...preenchimento de todo o seio maxilar, células etmoidais e fossa nasal direitas, com centro hiperdenso (...) Densificação da gordura intra-orbitária na vertente medial e inferior e do tecido celular subcutâneo. (...)" Por este motivo realizou cirurgia de Caldwell-Luc e microcirurgia nasal direita (etmoidectomia anterior e posterior) e novo tratamento, durante 20 dias, com Anfotericina B.

Alguns dias depois teve alta, clinicamente bem.

Desde Maio de 2004 a Abril de 2005, tem sido seguida na Consulta externa de Otorrinolaringologia do Hospital de S.João, sem recidiva da doença. (Figura 7)

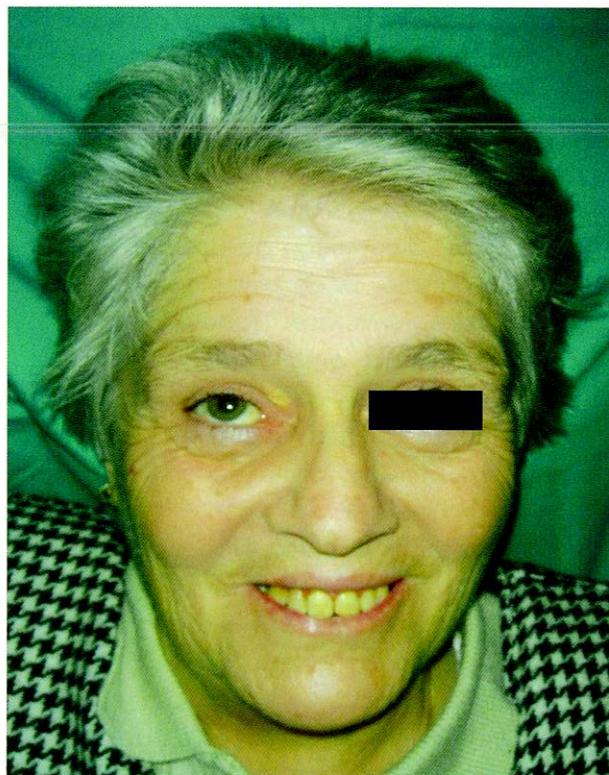


FIGURA 7: DOENTE APÓS TRATAMENTO DE MUCORMICOSE (ABRIL DE 2005).

DISCUSSÃO

A mucormicose dos seios perinasais é uma infecção oportunista sendo a infecção fúngica aguda fatal mais frequente no indivíduo.

O microorganismo mais frequentemente envolvido nestes casos é o *Rhizopus Oryzae*^{3,7}.

Na situação de mucormicose rinocerebral esta espécie está presente em 90% dos casos⁷.

Os doentes com imunodepressão, relacionados com patologias do sistema hematopoiético, estão particularmente expostos a esta situação, principalmente quando submetidos a quimioterapia que pode originar aplasia medular, ou quando submetidos a transplante de medula.

O elemento determinante é a neutropenia, em especial < 500/ml, e a corticoterapia prolongada⁹.

Outros doentes de alto risco, parecem ser aqueles com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e diabéticos insulino-dependentes.

A condição imunológica do indivíduo constitui um factor determinante, mas não é o único, pois qualquer diminuição da barreira de defesas do organismo, pode permitir a ocorrência de um quadro infeccioso. (Tabela 2)

A mucormicose encontra-se assim fundamentalmente em indivíduos debilitados, podendo ocorrer não apenas na sua forma localizada, mas também na forma disseminada, principalmente pulmonar.

Nos casos de doentes diabéticos, a afinidade do *Rhizopus Oryzae* para com estes é devido à sua mais fácil proliferação em ambiente ácido e rico em glicose⁵.

Doentes diabéticos com mau controlo glicémico, nomeadamente com acetoacidose, apresentam uma taxa de crescimento de mucormicose mais rápida¹¹.

Histopatologicamente, o quadro característico é o de invasão vascular.

Uma vez dentro dos tecidos, o fungo torna-se angioinvasivo, com uma predileção para a lâmina elástica interna das artérias¹².

Posteriormente invade o sistema venoso e linfático. Esta invasão leva a trombose dos vasos o que, por sua vez, conduz a fenómenos isquémicos e necrose hemorrágica, de evolução centrífuga¹³.

Este facto leva à formação de um meio ácido, que vai possibilitar um crescimento fúngico ainda mais exuberante e, assim, o aumento dos fenómenos isquémicos, com necrose, originando um ciclo vicioso^{3,5,14}. (Figura 8)

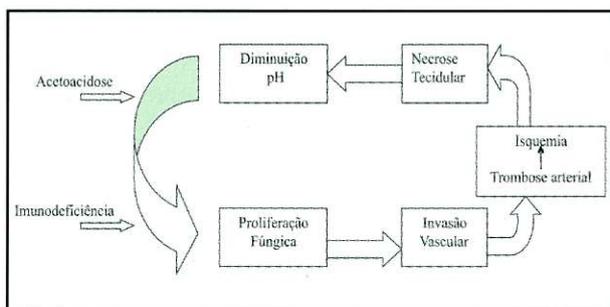


FIGURA 8: PROCESSO FISIOPATOLÓGICO DO DESENVOLVIMENTO DE MUCORMICOSE.

Defesas do Hospedeiro	Mecanismos de falência das defesas
Barreiras mucocutâneas	Feridas, Queimaduras, cateteres EV, ulcerações, outras infecções ¹⁰
Imunidade celular	Doenças crónicas (ex: diabetes, neoplasias, nomeadamente as que envolvem o sistema imune e Discrasias sanguíneas), Desnutrição, Corticoterapia, HIV, Quimioterapia
Fagocitose	Granulocitopenia
Polimorfonucleares	Doenças granulomatosas crónicas
Monócitos	Deficiência de Mieloperoxidase
Imunidade humoral: Complemento e Imunoglobulinas	Deficiências congénitas
Flora bacteriana comensal	Antibióticos

TABELA 2: DEFESAS DO HOSPEDEIRO CONTRA FUNGOS E MECANISMOS DE FALÊNCIA DAS MESMAS (ADAPTADO DE THRASHER E KINGDOM').

Situações em que também coexiste acidose metabólica (ex: Insuficiência Renal Crônica, Diarreia), também predis põem ao crescimento destas espécies.

Além disso, certos indivíduos, nomeadamente diabéticos, têm uma actividade fagocítica diminuída por parte dos leucócitos polimorfonucleares, o que permite uma taxa de crescimento fúngico aumentada⁵.

Clinicamente, é de suspeitar de RF invasiva no caso de doentes imunocomprometidos com febre (44%)⁷ e sintomas da área dos seios perinasais (edema periorbitário(34%), dor facial, obstrução nasal, epistáxis, entre outros) ou cefaleias^{3, 7, 15}.

Os sinais clínicos mais frequentemente associados são o défice de nervos craneanos (especialmente diminuição da acuidade visual (30%), oftalmoplegia(39%) e paralisia facial), proptose, quemose, edema facial, ulcera do palato, coma, estupor^{3, 5, 7, 14}.

No caso de sintomas neurológicos é de suspeitar de invasão endocraneana¹⁵.

A anestesia/hipostesia da mucosa nasal ou da região malar é também um sintoma importante que pode levantar a suspeita de mucormicose, nomeadamente em doentes diabéticos com mau controlo glicémico^{3, 11, 14}.

Apesar de toda esta aparente exuberância clínica que pode apresentar uma evolução em horas ou dias, é importante estar atento aos sintomas iniciais, já que podem ser subtis^{11, 16}.

O exame objectivo permite a observação de alterações características da mucosa (ulcerações, granulações, descolorações, presença de crostas ou áreas necróticas)^{3, 5, 7, 14, 15}.

Qualquer alteração justifica a realização de exame histo-patológico e/ou cultura micológica¹⁵.

As alterações patológicas tendem a prevalecer na zona dos cornetos inferior e médio, com compromisso dos seios maxilares e etmoidais^{7, 17}.

Além da mucosa nasal, o exame deve incluir uma visualização da mucosa do palato e faringe, dado ser possível a invasão desta a partir dos seios perinasais^{3, 5}.

Alguns dos organismos em questão, podem ainda dar origem a lesões da pele do nariz, regiões malares ou lábio superior.

Pode também existir invasão de estruturas adjacentes, nomeadamente órbita, palato, base do crâneo, podendo, assim, levar a alterações visuais e oftalmoplegia, trombose do seio cavernoso ou alterações meningoencefálicas¹⁵.

São considerados sinais clínicos indicativos de mau prognóstico a hemiplegia, necrose facial e deformidades nasais⁵.

No que diz respeito ao estudo radiológico, ele assenta, fundamentalmente, na TC e na Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

Assim, sempre que o diagnóstico de rinosinusite fúngica é considerado, deve ser realizado um exame de TC com o objectivo de avaliar a extensão da doença.

Na fase inicial podem ser apenas visíveis sinais inflamatórios inespecíficos da mucosa.

Numa fase mais avançada, podem ser visualizados sinais de necrose, erosão óssea ou de inflamação de estruturas vizinhas^{5, 12}.

A TC é também importante para avaliar a resposta ao tratamento.

A RMN, nos casos de doença invasiva parece ser mais sensível do que a TC para detectar a extensão a estruturas vizinhas, nomeadamente à região intracraniana e às estruturas vasculares (ex: artéria carótida ou seio cavernoso).

A infiltração dos planos de gordura periantrais, parece representar a evidência imagiológica mais precoce de doença invasiva¹⁸.

Relativamente ao estudo analítico, as restantes alterações parecem ser apenas devido à patologia subjacente.

Nos casos de sinusite fúngica, os exames de aspirados nasais, com coloração específica e cultura, podem aumentar o grau de suspeição se forem positivos, mas a biópsia das lesões torna-se mandatária para confirmar o diagnóstico.

Histologicamente há abundante tecido necrosado, infiltração de PMN's e hifas, atingindo a mucosa, submucosa e vasos sanguíneos.

A coloração com Hematoxilina-Eosina, PAS ou Metenamina de Prata permite a demonstração da presença de hifas não-septadas nos tecidos, características das espécies de *Mucor*^{5,12}.

Apesar deste quadro histopatológico ser característico, outras formas de rinosinusite podem acompanhar-se de necrose vascular ou óssea.

Elas podem ser infecciosas (ex: *Pseudomonas Aeruginosa*, tuberculose, sífilis, rinoscleroma), inflamatórias e ainda granulomatosas (ex: sarcoidose, doença de Wegener)¹⁵.

É, assim, importante fazer o diagnóstico diferencial.

O diagnóstico definitivo é feito por cultura e/ou identificação histológica dos microorganismos micóticos em biópsias cirúrgicas.

O tratamento precoce é necessário e deve ser iniciado na suspeita de infecção fúngica, mesmo sem diagnóstico definitivo, dado que um atraso no início do tratamento antifúngico está associado a um aumento da morbidade e mortalidade.

Este deve ser acompanhado por desbridamento cirúrgico. Mas, apesar destas duas formas de intervenção, sem a correcção do estado imunológico do doente o prognóstico é mau.

No que diz respeito à terapêutica farmacológica, a utilização da Anfotericina B, é um dos factores mais importantes para a melhoria do prognóstico da doença.

No caso de doentes diabéticos, o controlo da doença leva a um aumento da taxa de sobrevivência de 37% para 79%.

Nestes casos a terapêutica cirúrgica combinada com Anfotericina B e correcção da acetoacidose conduziu a uma taxa de sobrevivência de 89%¹.

Portanto, quando se suspeita de rinosinusite fúngica invasiva aguda, após a realização de biópsia deve ser iniciado o tratamento anti-fúngico, nomeadamente com Anfotericina B (1 a 1,5 mg/kg/dia ou mais).

Não está provado que esta terapêutica exerça um efeito directo na regressão da doença,

mas ajuda a prevenir a difusão hematogénica das partículas fúngicas¹⁵.

A toxicidade da Anfotericina B parece ser, apesar de tudo, um factor importante, nomeadamente nos doentes com alterações metabólicas.

Em alternativa e graças à sua menor toxicidade renal, a Anfotericina B lipossómica e a Anfotericina-Complexo lipídico, podem administrar-se em doses mais elevadas (5mg/kg/dia), mas não está comprovado que tenham maior eficácia¹⁹.

O Itraconazol e a Voriconazol também podem ser escolhas viáveis.

Alguns efeitos laterais, como febre, arrepios, cefaléias, náusea e vômitos têm sido descritos em até 80% dos doentes e a presença de hipocaliémia é referida em 20% dos casos⁵.

Alguns destes sintomas podem se assemelhar aos sintomas causados pela extensão intracraniana da doença.

Como sinais indicadores para a finalização do tratamento, os sintomas e sinais clínicos como febre, cicatrização, negatificação de culturas e diminuição da leucocitose, parecem ser os melhores indicadores.

Dado ser um agente fungostático e não fungicida, o tratamento deve prolongar-se por semanas a meses⁵.

Dado que a doença se desenvolve em território isquémico, a utilização de oxigénio hiperbárico é uma opção, apesar de ainda não estar comprovada a sua eficácia mas, em situações "life-threatening" pode ser adicionada ao regime terapêutico^{3,5,14}.

Nesta patologia, o desbridamento cirúrgico desempenha um papel fundamental, uma vez que o fungo cresce, predominantemente, em tecido desvitalizado ou necrótico.

As áreas de tecido isquémico devem ser removidas, dado que a trombose vascular impede que os agentes químicos alcancem os tecidos com doença^{5,12}.

A exérese orbitária pode ser necessária no caso da existência de sinais de trombose da

artéria da retina, necrose do apex orbitário ou invasão ocular.

No caso de amaurose, a remoção do olho, dado ser uma estrutura sem função e ser uma porta de entrada para a extensão intracraniana, parece melhorar o prognóstico⁵.

Esta intervenção deve ser, no entanto, restrita a estes casos, dado que noutras situações não melhora o prognóstico da doença.

No caso de extensão intracraniana, deve ser ponderada uma intervenção combinada com Neurocirurgia¹⁵.

Corrigir, dentro do possível, a patologia subjacente a esta infecção oportunista parece ser determinante para o sucesso do tratamento.

Assim uma glicemia estável em doentes diabéticos, a administração de factores de crescimento hematopoiéticos em neutropénicos ou mesmo infusão de granulócitos¹, parece melhorar o prognóstico^{15,20}.

No que diz respeito ao prognóstico, mais do que a idade, o sexo, a lateralidade da doença ou a espécie em questão, parece ser a doença subjacente o factor mais importante:

Doentes sem estado de imunossupressão subjacente apresentam uma taxa de sobrevivência de cerca de 75%, enquanto que doentes diabéticos e com doenças sistêmicas apresentam valores próximos de 60% e 20%, respectivamente⁵.

CONCLUSÕES

Um comprometimento do estado imunológico de um indivíduo é uma situação grave, que permite a ocorrência de infecções oportunistas.

Assim, quando ocorrem infecções fúngicas, estas apresentam um carácter de gravidade muito superior ao que é habitual.

No caso da RF Invasiva, nomeadamente da Mucormicose rinosinusal, ela é uma situação de evolução fulminante, com índices de mortalidade e morbilidade muito elevados. Deste modo torna-se imperativo, aos primeiros sinais de suspeita desta situação, realizar o estudo anátomopatológico das lesões visíveis e iniciar com urgência o tratamento.

Este deve incluir tratamento médico com anti-fúngico, desbridamento cirúrgico e, provavelmente o mais importante, a reversão da situação de imunodeficiência do doente. No caso de doentes diabéticos é essencial a normalização glicémica.

Sobressai assim a necessidade de uma abordagem multidisciplinar (Otorrinolaringologia, Hematologia, Endocrinologia, Neurocirurgia, Oftalmologia, Anátomo-patologia, Microbiologia, entre outros), para uma correcta avaliação e orientação da situação. Apesar de todos os esforços que têm vindo a ser feitos neste domínio, os resultados continuam a ser desanimadores, parecendo clara a necessidade de mais estudos nesta doença.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Thrasher RD, Kingdom TT; "Fungal Infections of the head and neck: an update"; *Otolaryngol Clin N A*; 36:577-594; 2003
- 2 Grigoriu D, Brambule J, Delacretaz J, Savary, M; "La sinusite maxilar fungique"; *Dermatologica*; 159: 180-186; 1979
- 3 Cummings C.; "Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery", 4th edition, Volume 2; 5th chapter; Elsevier Mosby; 2004
- 4 Ferguson BJ; "Definitions of fungal rhinosinusitis"; *Otolaryngol Clin N A*; 33: 227-235; 2000
- 5 Blitzer A, Lawson W; "Fungal Infections of the nose and paranasal sinuses"; *Otolaryngol Clin N A*; 26(6): 1007-1035; 1993
- 6 Scott MH, Miyamoto C, Cornelius RS, Thomas AT; "Invasive fungal sinusitis in the acquired immunodeficiency syndrome"; *Otolaryngol Clin N A*; 33(2): 335-347; 2000
- 7 Lee KJ; "Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery", 8th edition; McGraw-Hill; 2004
- 8 Snow Jr. JB, Ballenger JJ; "Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery", 16th edition, chapter 34; BC Decker; 2003
- 9 Choi SS, Milmoeg J, Dinndorf PA, Quiñones RR; "Invasive Aspergillus sinusitis in pediatric bone marrow transplant patients. Evaluation and management"; *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 121; 1188-1192; 1995
- 10 Mirza JF, Montone KT, Stadtmayer EA, Lanza DC; "A schematic approach to pre-existing sinus disease for the immunocompromised individual"; *Am J Rhinol*; 12; 93-98; 1998
- 11 Artis WM et al; "A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic ketoacidosis: transferring and iron availability"; *Diabetes*; 31: 1109; 1982
- 12 Kupferberg SB; "Fungal Sinusitis: Current trends in diagnosis and treatment"; *Medscape General Medicine* 2(1), 2000 (<http://www.medscape.com/viewarticle/408752>)
- 13 Deshazo RD, O'Brien M, Chapin K, Soto-Aguillar M, Gardner L, Swain R; "A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis
- 14 Schaefer SD, "Rhinology and sinus disease - a problem orientated approach", 1st edition, Mosby, 1998
- 15 Coste A, Bretagne S, Jankowski R, "Mycosis rinosinuales", *Encyclopedia Médico-chirurgicale*; 20-455-A-10, 2003
- 16 Rizk SS, "Aggressive combination treatment for invasive fungal sinusitis in immunocompromised patients"; *Ear, Nose & Throat Journal*, April 2000
- 17 Gillespie MB, O'Malley BWJR, Francis HW, "An approach to fulminant rhinosinusitis in the immunocompromised host"; *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 124: 520-526; 1998
- 18 Silverman CS, Mancuso AA, "Periantral soft-tissue infiltration and its relevance to the early detection of invasive fungal sinusitis: CT and MR findings", *Am J Neuroradiol*; 19(2): 321-325; 1998
- 19 Klossek J, Kauffman-Lacroix C, Dufour X; "Sinusites fongiques: classification, méthodes diagnostiques et prise en charge"; *J Mycol Med* ; 11 : 216-221 ; 2001
- 20 Goering P, Berlinger NT, Weisdorf DJ; "Aggressive combined modality treatment of progressive sinus fungal infections in immunocompromised patients"; *Am J Med*; 85:619-623; 1988