

Mucormicose naso-sinusal – casos clínicos e revisão da literatura

Nasosinusal mucormycosis – clinical reports and literature review

Ana Casas Novas • Carla Amaro • Susana Ribeiro • Rudolfo Montemor • Cristóvão Ribeiro • Ezequiel Barros

RESUMO

A mucormicose é uma infecção fúngica potencialmente grave, causada por fungo saprófita. Pode tornar-se patogénico, em condições específicas, com evolução frequentemente fatal, particularmente em indivíduos imunocomprometidos. A doença inicia-se com a inalação do fungo para os seios perinasais. O fungo pode invadir o palato, os seios perinasais, o seio cavernoso, as órbitas e cavidade craniana. A chave para uma terapêutica de sucesso inclui, a suspeição clínica e diagnóstico precoces e a estabilização das comorbilidades, em conjunto com uma terapêutica médica e cirúrgica agressivas.

Apresentamos três casos clínicos de mucormicose rino-sinusal em doentes imunocomprometidos (sexo masculino), com idade média de 70 anos, com diagnóstico histopatológico de mucormicose, tratados no último ano (2009), no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de S. José. Todos os doentes foram tratados com anfotericina B lipossómica e dois deles, foram submetidos a desbridamento cirúrgico, o desfecho foi fatal em dois dos doentes.

A mucormicose caracteriza-se por um quadro clínico grave, que exige um diagnóstico preciso e tratamento rápido, já que apresenta mortalidade elevada, não só pelas características da infecção, mas também pelas condições subjacentes aos doentes

Palavras-chaves: Sinusite, fúngica, anfotericina.

Ana Casas Novas

Interna Complementar de Otorrinolaringologia, 4º ano, do Centro Hospitalar Lisboa Central, Hospital Dona Estefânia

Carla Amaro

Interna Complementar de Otorrinolaringologia, 5º ano, do Centro Hospitalar Lisboa Central, Hospital S. José

Susana Ribeiro

Interna Complementar de Otorrinolaringologia, 5º ano, Hospital Santo Espírito da Angra do Heroísmo.

Rudolfo Montemor

Interno Complementar de Otorrinolaringologia, 2º ano Centro Hospitalar Lisboa Central, Hospital S. José

Cristóvão Ribeiro

Assistente Graduado de Otorrinolaringologia, do Centro Hospitalar Lisboa Central, Hospital S. José

Ezequiel Barros

Chefe de Serviço de Otorrinolaringologia, do Centro Hospitalar Lisboa Central, Hospital S. José

Correspondência:

Ana Casas Novas
Rua A – Urbanização Alto Moinhos 14, 2ºDT0
1500-458 Lisboa
anacnovasmail.com

ABSTRACT

Mucormycosis is a life-threatening fungal infection, commonly with fatal evolution. This fungus is a saprophytic organism which can become pathogenic in specific conditions, particularly in immunocompromised patients (diabetes mellitus, especially those with ketoacidosis; solid malignancies, haematologic malignancies, patients undergoing treatment with glucocorticosteroid). The disease process starts with inhalation of the fungus into the paranasal sinus. The fungus may spread to invade the palate, sphenoid sinus, cavernous sinus, orbits or cranially to invade the brain. The keys to successful therapy include suspicion of the diagnosis and early recognition of the signs and symptoms, correction of underlying medical disorders, aggressive medical and surgical intervention.

We report three cases of rhinocerebral mucormycosis in immunocompromised patients (males), mean age 70 years with histopathological diagnosis of mucormycosis, treated in the last year (2009), at the Hospital S. José. All patients were treated with amphotericin B and two of them had surgical debridement of involved tissue. Two died.

Mucormycosis rhino-sinusal is a serious clinical that requires an exact diagnosis and a quick treatment, since it still causes high mortality both the infection characteristics and the underlying medical condition of the patients.

Key words: Sinusitis, fungus, amphotericin.

INTRODUÇÃO

A Mucormicose, também designada por *Zygomycose* e *Phycomycose*, foi pela primeira vez descrita por Paultauf, em 1885.¹

O termo Mucormicose é normalmente utilizado como referência a infecções fúngicas causadas por fungos da classe *Zygomycetes* e da ordem *Mucorales*, sendo o representante mais comum o *Rhizopus oryzae* (responsável por grande maioria das mucormicoses – 60%).² A mucormicose ocorre na maioria dos casos em indivíduos imunocomprometidos; (com diabetes mellitus, principalmente com cetoacidose; neoplasias; transplantados; doentes medicados com corticoterapia sistémica em altas doses). No entanto, embora raramente, a doença pode surgir em indivíduos imunocompetentes. Tem-se constatado um aumento da predisposição para este tipo de

infecções em doentes sob terapêutica com quelantes do Ferro, devido à disponibilidade aumentada de Ferro livre sérico, nestes doentes. O Ferro é necessário para a proliferação e expressão da virulência de microorganismos patogénicos, como fungos *Mucorales*. É frequente nos doentes diabéticos, principalmente em cetoacidose, por aumento da libertação do Ferro das suas proteínas ligantes, na presença de acidose.^{1,3}

Apesar da forma de apresentação mais comum ser a Rinocerebral, a mucormicose pode apresentar formas pulmonares, gastro-intestinais e do Sistema Nervoso Central.¹⁻⁴

Os primeiros sintomas são inespecíficos, com febre, cefaleias e rinorreia. Frequentemente evoluem com edema periorbitário ou facial, com eventual diminuição da acuidade visual, oftalmoplegia e cegueira.

Como é um fungo angioinvasivo, o envolvimento sistémico é rápido. A infecção pode disseminar-se para o SNC, através do apex orbitário, do envolvimento das paredes ósseas dos seios perinasais ou da lâmina crivosa do etmóide. O envolvimento cerebral é caracterizado por alterações do estado de consciência, podendo condicionar convulsões e/ou hemiplegia. Se coexistir envolvimento do Seio Cavernoso é frequente a ocorrência de aneurismas micóticos da Artéria Carótida Interna, normalmente fatais.^{1,3,5}

No exame otorrinolaringológico observam-se crostas de aspecto necrótico no septo nasal, cornetos e palato, por vezes com extensão à pele da face.

A suspeita diagnóstica é estabelecida com base nos sintomas e sinais do doente.

Do ponto de vista imagiológico, a tomografia computadorizada (TC), é o meio auxiliar de diagnóstico mais utilizado, no entanto frequentemente a destruição óssea é observada tardiamente na evolução da doença, tendo já ocorrido necrose de outros tecidos.

A ressonância magnética (RM) é útil na identificação de possíveis extensões intradural e intracraniana. O envolvimento perineural, poderá ser demonstrado na RM com contraste.^{3,4,6}

É possível que doentes em estadios precoces da doença apresentem exames imagiológicos normais, pelo que a abordagem cirúrgica com realização precoce de biopsias, sempre que exista suspeita clínica, é fundamental para o diagnóstico definitivo. O diagnóstico histológico da mucormicose baseia-se no achado de hifas não septadas ou pouco septadas. Estas alterações são distintas das encontradas, por exemplo, na coloração para *Aspergillus*, cuja a hifa é mais estreita e frequentemente septada. O género e a espécie de organismo pode ser determinado por cultura do tecido infectado em meio próprio. No entanto, é raro que se consiga isolar o microorganismo em culturas de sangue, líquido cefalorraquidiano (LCR) ou expectoração.^{4,7}

A chave da terapêutica baseia-se no desbridamento cirúrgico agressivo, que deverá ter como principal objectivo a remoção

do máximo de tecido desvitalizado possível e proporcionar adequada drenagem sinusal. A abordagem por via endoscópica tem demonstrado ser a mais adequada.^{8,9}

Quanto à terapêutica médica, os antifúngicos indicados são: a anfotericina B e a anfotericina B lipossómica.

A anfotericina B, para controle efectivo da doença, deve ser ministrada em doses elevadas, que variam de 0,8 a 1,5 mg/kg/d; com esta dosagem aumenta o risco de efeitos adversos (toxicidade renal e hepática; potencial anémico; febre; alterações electrolíticas). É de salientar, a ineficácia da anfotericina B no envolvimento cerebral, pela incapacidade de penetração deste fármaco através da barreira hematoencefálica.

A anfotericina B lipossómica, com dispersão coloidal, é uma formulação capaz de libertar doses elevadas do fármaco com reduzida nefrotoxicidade devido à alteração na distribuição farmacológica (dose recomendada 5mg/kg/dia, em perfusão). Actualmente é o fármaco de eleição para estes doentes.^{10,11}

Há estudos em curso com novos fármacos em estudo, por exemplo, o Posaconazol, tentando avaliar a sua eficácia terapêutica nestas situações.

O Posaconazol é um antifúngico triazol lipofílico, aprovado em 2005, pela European Medicines Agency (EMA), para a profilaxia das infecções fúngicas em doentes adultos com Leucemia Aguda, Síndromes Mielodisplásicas e transplantados.

Em 2006, a *United States Food and Drug Administration*, aprovou a sua administração em doentes com idade igual ou superior a 13 anos, com os referidos factores de risco.

Apesar de comprovada eficácia no tratamento da mucormicose orbitaria e periorbitária, não é utilizado nestas situações por não existir fórmula EV (necessária para doentes críticos), estando apenas disponível para administração *per os*.

O uso de câmara de oxigénio hiperbárico parece constituir uma terapêutica adjuvante. Está indicado em caso de abscesso cerebral. A sua acção é fungistática, desempenhando um papel importante na neovascularização, pelo aumento da cicatrização dos tecidos pouco perfundidos e acidóticos.

Vão ser apresentados três casos clínicos de doentes com mucormicose.

CASO CLÍNICO 1

Homem de 74 anos, diabético insulino-dependente, transferido de um Hospital Distrital, para a Unidade de Cuidados Intensivos (UCIP) do Hospital S. José.

Solicitada a observação pelo otorrinolaringologista, por suspeita de sinusite.

À observação o doente apresentava lesão necrótica no vestíbulo nasal esquerdo, com extensão ao pavimento dessa fossa nasal e região septal homolateral (Fig 1). Salientava-se eritema da hemiface esquerda, com envolvimento do canto

interno do olho esquerdo, com ligeira proptose. Apresentava ainda, ligeira hemorragia proveniente do pavimento da fossa nasal esquerda.

FIGURA 1

Doente com mucormicose. Tecido necrótico na região da asa do nariz esquerdo e extenso eritema dessa hemiface.



A TC SPN (Fig 2) demonstrava preenchimento do seio maxilar esquerdo, com envolvimento da ambas fossas nasais e aparente destruição septal anterior. O doente encontrava-se ventilado, com glicemias de difícil controlo e valores analíticos alterados. Optou-se por biópsia sob anestesia local, cujo diagnóstico histopatológico foi compatível com infecção fúngica do grupo "Mucor".

FIGURA 2

TC dos Seios Perinasais (corte coronal); preenchimento dos Seios Maxilar esquerdo e Etmoidais bilaterais com material com densidade partes moles.



Perante este diagnóstico foi instituída terapêutica com Anfotericina B lipossômica.

Decorrida uma semana desde a primeira observação pelo otorrinolaringologista, o doente apresentava ulceração do palato que rapidamente (dias) progrediu para perfuração.

Nunca foi possível a extubação deste doente, tendo sido submetido a traqueotomia. O doente faleceu ao fim de 2 meses de internamento.

CASO CLÍNICO 2

Homem, 72 anos, diabético insulínico dependente, com grande descontrolo dos valores de glicemia, no último mês.

A observação pelo otorrinolaringologista foi solicitada devido à existência de lesão de cor violácea escura na asa do nariz direita e TC compatível com sinusite.

À observação constatava-se lesão violácea da asa do nariz direita, com ambas as fossas nasais preenchidas por material de coloração violácea/escuro.

A TC demonstrava preenchimento de ambos seios maxilares e etmoidais, mas sem aparente envolvimento de estruturas adjacentes nomeadamente órbita (Fig.4).

FIGURA 3

TC seios perinasais (corte coronal), preenchimento dos Seios Maxilar direito e Etmoidais bilaterais com material de densidade de partes moles.



Procedeu-se a desbridamento cirúrgico por via endoscópica, sob anestesia geral, com meatotomia média bilateral e etmoidectomia total bilateral.

Os Seios esfenoidal e frontal encontravam-se permeáveis.

Foi constatada mumificação dos tecidos, com grande investimento na remoção de todo o tecido desvitalizado.

Enviou-se o material colhido para análise histopatológica, cujo diagnóstico foi infecção fúngica do grupo "Mucor".

O doente iniciou terapêutica com anfotericina B lipossômica.

Decorrido um mês do desbridamento cirúrgico o doente apresentava um agravamento do estado clínico (Fig 4), vindo a falecer pouco tempo depois.

FIGURA 4
Doente após decorrido um mês do desbridamento cirúrgico.



CASO CLÍNICO 3

Homem, 77 anos, enviado de um Hospital Distrital, com diagnóstico de mieloma múltiplo há 3 anos, tendo terminado quimioterapia há mais de 1 ano.

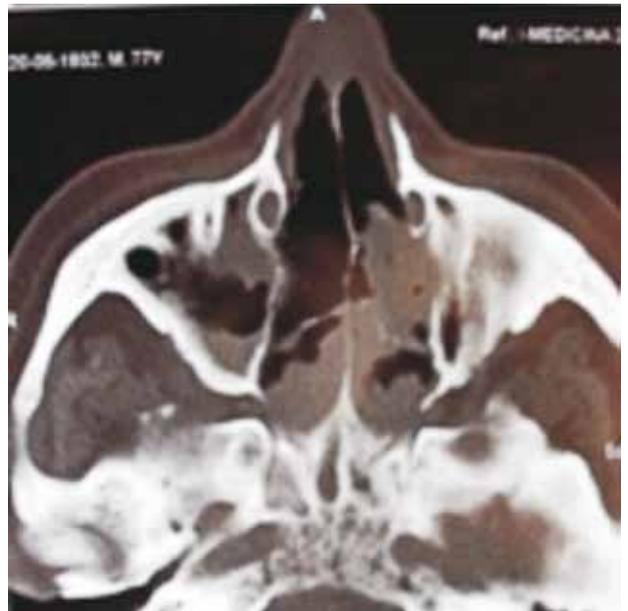
Desenvolveu quadro compatível com sinusite e alguns dias depois, cegueira à esquerda. Realizou TC SPN, cujas imagens de preenchimento dos seios maxilares e etmoidais, bem como a destruição septo nasal, eram igualmente a favor do diagnóstico de mucormicose. (Fig 5.1 e 5.2.)

FIGURA 5.1
TC Seios perinasais (corte coronal), preenchimento dos seios maxilares (pior à direita) e etmoidais bilaterais com material de densidade de partes moles. Destruição septal. Destruição de corneto inferior direito.



À observação o doente não apresentava alterações externas na pirâmide nasal.

FIGURA 5.2
TC Seios perinasais (corte axial), preenchimento dos seios maxilares (pior à direita) e etmoidais bilaterais com material de densidade de partes moles. Destruição septal. Destruição de corneto inferior direito.



Realizou nasofibrolaringoscopia, onde se observava mumificação dos tecidos de ambas as fossas nasais, necrose do corneto inferior direito e médio esquerdo, bem como necrose septal podendo mesmo identificarem-se hifas na endoscopia. (Fig6) etmoidais bilaterais com material de densidade de partes moles. Destruição septal. Destruição de corneto inferior direito.

Perante forte suspeita diagnóstica de mucormicose, o doente iniciou terapêutica com anfotericina B lipossômica. Após estabilização da situação médica, nomeadamente

FIGURA 6
Imagem de nasofibrolaringoscópica, onde se pode observar tecido necrótico e hifas.



estabilização dos valores plaquetários, foi submetido a cirurgia endoscopia naso-sinusal.

Durante a cirurgia procedeu-se ao desbridamento de todo o tecido necrosado, tendo sido mesmo necessário a realização de septotomia.

Realizou-se meatotomia média bilateral e etmoidectomia bilateral.

Os seios frontais e esfenoidais encontravam-se sem alterações. Foi ainda realizada turbinectomia inferior direita e turbinectomia média esquerda.

Constatou-se deiscência da lâmina papirácea à esquerda, com visualização da gordura periorbitária.

O material obtido durante a cirurgia foi enviado para avaliação histopatológica e exame micológico. (Fig 7)

O doente está estável, encontrando-se a fazer terapêutica com anfotericina B lipossômica.

FIGURA 7

Material colhido durante a cirurgia e enviado para análise



DISCUSSÃO

Dos casos apresentados constata-se que tal como descrito na literatura, os doentes eram indivíduos imunocomprometidos. Verificou-se ainda que independentemente da forma terapêutica escolhida, os dois primeiros doentes descritos faleceram passado pouco tempo.

Constatou-se assim, a agressividade desta patologia, salientando-se mais uma vez a necessidade de diagnóstico e intervenção tanto médica, como cirúrgica, o mais precocemente possível.

É importante ter a noção que a mucormicose é uma doença extremamente agressiva, que exige eficácia na terapêutica. Estes doentes, na grande maioria, têm doenças multissistêmicas graves, pelo que a mucormicose, é quase sempre fatal. O desbridamento cirúrgico deverá ser realizado na tentativa de remoção de todo o tecido desvitalizado e quando a cirurgia endoscópica se mostrar insuficiente para esse fim, optar por eventuais vias combinadas, com possível apoio da Neurocirurgia.

Referências Bibliográficas:

1. Amdt S, Aschendorff A, Echternach M, Daemrich T, et al. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis and aspergillosis. *Differential Diagnosis and Treatment. Arch Otolaryngol* 2009;266:71-76
2. Alobida I, Bernal M, Calvo C, Vilaseca I, et al. Treatment of Rhinocerebral mucormycosis by combination of endoscopic sinus debridement and amphotericin B. *Am J Rhinol* 2001;5:327-31.
3. Santana N, Pnheiro G, Keherle H, Faria P, et al. Mucormicose de seios perinasais e órbitas em paciente imunocompetente. Relato de caso e revisão da literatura *Rev Brasil Otorrinol* 2001; 65(5) 727-30
4. Scheinfeld A, A review of antifungals: Posaconazole, micafungin and anidulafungin. *J Drug Dermatol* 2007;6(12): 1249-1251
5. Ameen M, Arenas R, Martinez-Luna E, Zacarias R. The emergence of mucormycosis as an important opportunistic fungal infection: Five cases presenting to a tertiary center for mycology. *Int Dermatol* 2008;46:380-384
6. Covarrubias L, Bartlett R, Barrat D, Wasserman R. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis attributable to *Apophysomyces elegans* in an immunocompetent individual: Case report and review of the literature. *J Trauma* 2001; 50(2):353-57
7. Houser S, Corey J, Allergic fungal rhinosinusitis. Pathophysiology, epidemiology and diagnosis. *Otolaryngol Clin N Am* 2000;33(2):399-409.
8. Leenders A, Daenen S, Jansen R, et al. Amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol* 1998;103:205-12.
9. Knipping S, Holzhausen H, Koesling S, Bloching M. Invasive aspergillosis of paranasal sinuses and the skull base. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264(10):1163-1169
10. Pongas G, Lewis R, Saminis G. Variconazole associated zygomycosis: A significant consequence of evolving antifungal prophylaxis and immunosuppression practices *Clin Microbiol Infect* 2009;15:223-7
11. Margo C, Linden C, Stickland-Marmol L. Rhinocerebral mucormycosis with perineural spread. *Ophtal Plast Reconst Surg* 2007;23(4):326-327
12. Mileschkin L, Slavin M, Seymour J, Mackenzie. Successful treatment of rhinocerebral zygomycosis using liposomal nistatin. *Leuk and Lymph* 2001;42(5):1119-23.
13. Richardson M. Ambisome: Adds to knowledge and familiarity of use. *Acta Biomed* 2006; 64:1795-1802
14. Rapidis A. Orbitomaxillar mucormycosis (Zygomycosis) and the surgical approach to treatment. Perspectives from a maxillofacial surgeon. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(Suppl):98-102