
1 Clode N, Calhaz C, Graça JLM. Normas de Atuação na Urgência de Obstetrícia e Ginecologia do Hospital Santa Maria. 2 ed. Santa Maria, RS; 2012.

2. Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JÁ, Schimidt AP, Galão AO et al. Rotinas em obstetrícia. 6 ed. Porto Alegre : Artmed, 2011.

3. Baxley E. Advanced Life Suport in Obstetrics - Also. 2000-2001.

4. Sass N, Oliveira LG et al. Obstetrícia. 1 ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2013.

5. Zugaib M, Francisco RPV. Zugaib Obstetrícia, 2 ed. Barueri, SP: Manole, 2012.

MUCORMICOSE RINOCEREBRAL: RELATO DE CASO

RHINOCEREBRAL MUCORMYCOSIS: CASE REPORT

Andrei Fornanciar Antunes, *Wilson de Oliveira Filho,** Rodrigo Ryoji Takatani,***
Juliana da Costa Matos**** Carmem Cecília Fornanciar Antunes*****

Resumo

Relatamos um caso de mucormicose rinocerebral com diagnóstico por necropsia em paciente com doença hematológica prévia. A mucormicose (zigomicose) caracteriza-se como uma infecção rara, altamente invasiva, causada por fungos da ordem Mucorales (gêneros Rhizopus, Mucor, Rhizomucor, Absidia, Apophysomyces, Saksenaea, Cunninghamella, Cokeromyces e Syncephalastrum). Esse tipo de infecção é usualmente associado a estados de imunossupressão como as doenças hematológicas, cetoacidose diabética, transplante de órgãos e hemocromatose. A apresentação clínica mais frequente é a mucormicose rinocerebral.

Palavras-chave: Mucormicose, Rinocerebral, Doença Hematológica.

Abstract

We report a case of rhinocerebral mucormycosis diagnosed by autopsy in patient with history of hematological disease. Mucormycosis (zygomycosis) is a rare but highly invasive fungal infection caused by Mucorales order members (Rhizopus genus, Mucor, Rhizomucor, Absidia, Apophysomyces, Saksenaea, Cunninghamella, and Cokeromyces Syncephalastrum). This infection is usually associated with hematological diseases, diabetic ketoacidosis, organ transplantation and hemochromatosis. The most common clinical presentation is rhinocerebral mucormycosis.

Keywords: Mucormycosis, Rhinocerebral, Hematological Disease.

Introdução

A Mucormicose (zigomicose) é uma infecção oportunista grave causada por fungos da ordem Mucorales, que compreende nove gêneros, sendo considerados como principais: *Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Rhizomucor* spp. e *Absidia* spp. São estes fungos ubíquos os causadores da doença, principalmente, em pacientes com déficit na capacidade de resposta imune. A ocorrência da mucormicose é mais comum

*Médico Assistente da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital e Pronto-Socorro 28 de Agosto

** Supervisor da Residência Médica em Terapia Intensiva do Hospital Universitário Getúlio Vargas

***Médico Intensivista Assistente do Hospital e Pronto-Socorro 28 de Agosto

**** Médica Nefrologista Assistente do Hospital e Pronto-Socorro 28 de Agosto

*****Acadêmica da Escola de Medicina da Universidade Gama Filho MUCORMICOSE

RINOCEREBRAL: RELATO DE CASO

as infecções fúngicas encontradas em autópsias de pacientes hematológicos.

Apresenta manifestações clínicas variáveis, podendo se manifestar por comprometimento rinocerebral, com frequência de 44% a 49% dos casos relatados; comprometimento cutâneo primário localizado ou generalizado (10% a 19%); pulmonar (10% a 11%); disseminado (6% a 11%) e gastrointestinal (2% a 11%).^{4,5}

Os pacientes hematológicos podem encontrarse coinfectados com espécies de *Aspergillus* sp., *Candida* sp., citomegalovírus e bactérias, sendo as duas últimas o motivo de inicialmente haver uma resposta à antibioticoterapia.⁴

O comprometimento rinocerebral caracteriza-se por quadro febril, toxemia, evolução rápida e grave, com índices de letalidade acima de 40%, sendo que pacientes com doença linfoproliferativa e pós-transplantados de medula óssea apresentam índices de letalidade que variam de 65% e 90%, respectivamente.^{1,6}

A forma rinocerebral, frequentemente, tem início como infecção nos seios paranasais, seguido de invasão vascular, manifestando-se por edema da face e periorbital, com rápida evolução para necrose cutânea, necrose de palato, dor ocular, ptose palpebral, proptose ocular, midríase parálitica, paralisia facial, invasão do seio cavernoso, do parênquima do

em pacientes com: cetoacidose diabética ou diabetes mal controlado, em quimioterapia por doença linfoproliferativa ou outra neoplasia, sob corticoterapia, pós-transplantados de órgãos sólidos, grandes queimados, com hemocromatose e mesmo em pacientes sem fator predisponente aparente.^{1, 2, 3}

Depois da aspergilose e da candidose, a mucormicose é a infecção fúngica invasiva mais comum, representando de 8,3 a 13,0% de todas

sistema nervoso central (SNC), coma profundo e óbito em aproximadamente 48 a 72 horas.^{7,8}

O diagnóstico precoce é o principal responsável pela redução dos índices de morbidade e letalidade.

O presente relato descreve as manifestações clínico-dermatológicas e evolutivas de quadro grave em uma paciente com doença hematológica de base.

Relato de Caso

Paciente do sexo feminino, 57 anos, parda, com diagnóstico de Hipoplasia Medular série Granulocítica em acompanhamento regular com a Hematologia desde agosto de 2011, em uso de Prednisona 50mg/dia e Noripurum® duas ampolas IV por semana. Relato de hipertensão arterial sistêmica e osteoporose em acompanhamento regular ambulatorial. Negava antecedentes de diabetes melito. Evoluindo há aproximadamente sete dias com quadro de dor aguda intensa em cavidade oral. Procurou atendimento médico e, sendo observada uma lesão puntiforme e enegrecida em palato duro, foi internada para investigação diagnóstica e tratamento na Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (FHEMOAM), localizada em Manaus.

Foi realizada limpeza local com coleta de material para análise, e iniciado terapia

antimicrobiana de amplo espectro compreendendo associação de Meropenem, Vancomicina e Anfotericina B.

Não apresentou melhora do quadro clínico, evoluindo com exacerbação da lesão em cavidade oral, estendendo-se para palato mole, seguido de perfuração desta região em contiguidade com seios da face. Notava-se área de hiperemia acometendo região zigomática e asa de nariz à direita. Após seis dias do início da terapêutica, apresentou alteração do estado mental, rebaixamento do nível de consciência, instabilidade hemodinâmica e comprometimento da função renal.

Por indisponibilidade de leito em centro de terapia intensiva na FHEMOAM, foi transferida para o Hospital e Pronto-Socorro 28 de Agosto (HPS28), sendo admitida na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) deste serviço com importante comprometimento do sensório (8 pontos na escala de coma de Glasgow - AO=2/RV=2/RM=4). Apresentava extensa lesão necrótica facial, envolvendo lábio superior e nariz (figura 1). Notava-se, ainda, infiltrado em todo palato anterior e posterior, com lesão perfurativa (figura 2), optando-se então por intubação orotraqueal para proteção de vias aéreas. Realizado ressuscitação volêmica vigorosa, sem resposta hemodinâmica satisfatória, fez-se necessário a introdução de drogas vasoativas e manutenção do esquema antimicrobiano inicial.



Figura 1: Mucormicose. Lesão necrótica acometendo nariz e lábio superior



Figura 2: Mucormicose. Lesão perforativa em palato

No segundo dia de internação na UTI, por comprometimento do sistema carotídeo observouse surgimento de anisocoria com direito.

midríase fixa à direita e proptose de globo ocular direito. Realizou-se tomografia computadorizada de crânio com contraste endovenoso, que revelou ausência da opacificação do Seio Cavernoso Direito, bem como da Artéria Carótida Interna Direita, nas suas porções petrosa e cavernosa; exoftalmia associada a espessamento da musculatura ocular extrínseca; espessamento mucoso dos seios frontal e etmoidal, com velamento quase total das células etmoidais e nível hidroaéreo no seio maxilar; áreas hipodensas na região núcleo-capsular direita e lobo temporal direito, correspondendo a insulto vascular isquêmico

A paciente evoluiu com progressiva deterioração do quadro clínico, culminando com óbito no décimo dia de internação na Unidade de Terapia Intensiva.

Após autorização familiar, o cadáver foi encaminhado para necrópsia, sendo a análise macroscópica e microscópica, compatível com Mucormicose disseminada.

Discussão

A Mucormicose é considerada um tipo de infecção oportunista emergente, dado o crescente número de pacientes que apresentam, por diferentes razões, condições clínicas e imunológicas predisponentes. A primeira descrição de Zigomicose em humanos é atribuída a Platauf em 1885, em um paciente com câncer.^{1,9}

Enquanto há associação clássica com diabetes mal controlada e cetoacidose, presentes em até 50% dos relatos, deve-se salientar o número crescente e emergente de casos de Mucormicose em pacientes com doenças linfoproliferativas e pós-transplantados.^{10,11}

O contágio por uma das espécies dos gêneros *Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Rhizomucor* spp. e *Absidia* spp. ocorre a partir de fontes do meio ambiente, como solo, vegetais em decomposição, plantas e esterco de animais. A via inalatória é a principal via de contágio, sendo que as formas rinocerebrais e pulmonares somam entre 54% e 60% dos casos. Admite-se o contágio por solução de continuidade da pele, contaminação de cateteres e pós-punção com agulhas, mesmo no ambiente hospitalar.¹²

O sinal inicial, para a forma rinocerebral, é o edema peri orbital com dor ocular ou a presença de eritema e edema doloroso do palato. A evolução para necrose cutâneomucosa se dá em horas, precedida ou não pela formação de lesão vesicobolhosa de conteúdo serosanguinolento.⁵ Posteriormente, se pode observar febre com intensidade variável, dor local e cefaléia. Sinais de toxemia e alteração do estado mental podem estar presentes.^{13, 14,15}

Havendo suspeita clínica é mandatório tratamento imediato.¹ Não se recomenda aguardar resultado de biópsia ou de cultura devido à gravidade do quadro. A identificação da espécie causal nem sempre é possível, sendo estimada em 30% dos cultivos positivos, a partir de fragmentos obtidos de espécimes cirúrgicos.¹⁶

A característica histopatológica marcante da Mucormicose é a invasão vascular pelos fungos, podendo levar a completa oclusão arterial com consequente isquemia tecidual.¹⁷

Exames imagenológicos como tomografia computadorizada ou ressonância magnética são auxiliares diagnósticos extremamente valiosos, pois evidenciam a localização, auxiliam a determinar a extensão da infecção, guiam a abordagem cirúrgica pertinente, além de autorizarem o início de tratamento precoce com altas doses de antifúngicos. Estes exames devem ser realizados de imediato quando da suspeita clínica, e posteriormente na evolução e como controle de cura.^{9, 18}

A Tomografia Computadorizada é considerada superior à Ressonância Nuclear Magnética ao demonstrar o envolvimento orbital, principalmente, o espessamento do músculo reto medial, o aumento da densidade do ápice orbitário e alargamento do nervo óptico.^{19, 20}

As propostas de tratamento se sustentam em relatos de casos e na experiência clínica dos serviços. O fármaco mais utilizado é a Anfotericina B, clássica ou lipossomal, em altas doses diárias. Sugere-se a dose de 1,0 mg/kg/dia para a Anfotericina B clássica (Desoxicolato de sódio) e 5-7,5 mg/kg/dia para a Anfotericina B lipossomal.¹ A eficácia da associação de antifúngicos, por exemplo, Anfotericina B mais um triazólico ou a Caspofungina, carece ainda de maiores estudos. O uso do Posaconazole, derivado triazólico de segunda geração, e do Deferasirox, quelante de ferro, este ainda que em aparente paradoxo, são considerados como opção de resgate para pacientes refratários ou intolerantes à Anfotericina B.^{1,21}

Em conclusão, o diagnóstico precoce de doença localizada, bem como associação com terapia antifúngica agressiva e procedimento cirúrgico é recomendado para a sobrevida dos pacientes. Contudo, em casos de infecção disseminada, o prognóstico se mantém desfavorável.

Referências

1. Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Edwards J, Ibrahim AS. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin Infect Dis* 2009;1743-51.
2. Elinav H, Zimhony O, Cohen MJ, Marcovich AL, Benenson S.. Rhinocerebral mucormycosis in patients without predisposing medical conditions: a review of the literature. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(7):693-7.
3. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41(5): 634-53.
4. Bittencourt SC, Guazzelli LS, Severo LC. Capítulo 7 - Zigomicose. *J Bras Pneumol* 2010 Fev;36(1):134-41.
5. Marques SA, de Camargo RMP, Abbade LPF, Marques MEA. Mucormicose: infecção oportunística grave em paciente imunossuprimido. *Relato de caso. Diagn Tratamento* 2010;15(2):64-8.
6. Bonifaz A, Macias B, Paredes-Ferreira F, Arias P, Ponce RM, Araiza J. Palatal zygomycosis: experience of 21 cases. *Oral Dis* 2008;14(6):56974
7. Arnáiz-García ME, Alonso-Peña D, González-Vela Mdel C, García-Palomo JD, SanzGiménez-Rico JR, Arnáiz-García AM. Cutaneous mucormycosis: report of five cases and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 62(11):e434-41.
8. Adam RD, Hunter G, DiTomasso J, Comerci G. Mucormycosis: emerging prominence of cutaneous infections. *Clin Infect Dis* 1994;19(1):67-76.
9. Paultauf A. Mycosis mucorina. *Arch Path Anat* 1885;102:543.
10. Horger M, Hebart H, Schimmel H, Vogel M, Brodoefel H, Oechsle K et al. Disseminated mucormycosis in haematological patients: CT and MRI findings with pathological correlation. *Br J Radiol.* 2006;79(945):e88-95.
11. Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis* 2009;15(9):1395-401.
12. Tarrand JJ, Lichterfeld M, Warraich I, Luna M, Han XY, May GS, Kontoyiannis DP et al. Diagnosis of invasive septate mold infections. A correlation of microbiological culture and histologic or cytologic examination. *Am J Clin Pathol* 2003;119(6):854-8.
13. Chan LL, Singh S, Jones D, Diaz EM Jr, Ginsberg LE. Imaging of mucormycosis skull base osteomyelitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:828-831.
14. Gamba JL, Woodruff WW, Djang WT, Yeates AE. Craniofacial mucormycosis: assessment with CT. *Radiology* 1986; 160:207-212.
15. Terk M R, Underwood D J, Zee C, et al. MR imaging in rhinocerebral and intracranial mucormycosis with CT and pathologic correlation. *Magn Reson Imaging* 1992;10:81-87.
16. Kara IO, Tasova Y, Uguz A, Sahin B. Mucormycosis-associated fungal infections in patients with haematologic malignancies. *Int J Clin Pract* 2009;63(1):134-9.
17. Cunha MA, Nery AF, Lima FP, Junior JD, Neto JM, Calado NB et al. Rhinocerebral zygomycosis in a diabetic patient. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011 Mar-Apr 44(2):257-9.
18. Ribes, JA, Vanover-Sams, CL; Baker, DJ. Zygomycetes in Human Disease. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(2):236-301.

Antunes et al

-
19. Herrera DA, Dublin AB, Ormsby EL, Aminpour S, Howell LP. Imaging findings of rhinocerebral mucormycosis. *Skull Base* 2009;
20. Jha R, Gude D, Chennamsetty S, Kotari H. Intracranial hypertension: An unusual presentation of mucormycosis in a kidney transplant recipient. *Indian J Nephrol* 2013 MarApr; 23(2): 130-132.
21. Reed C, Ibrahim A, Edwards JE Jr, Walot I, Spellberg B. Deferasirox, an ironchelating agent, as salvage therapy for rhinocerebral mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(11):3968-9.