

Mucormicose Rino-Órbito-Cerebral Associada com Trombose do Seio Cavernoso: Relato de Caso

Rhino-orbitocerebral Mucormycosis Associated with Cavernous Sinus Thrombosis: Case Report

Daniel Martiniano Haber*, **Atílio Maximino Fernandes****, **Dalisio De Santi Neto*****,
Renata Rennó Schiavetto****.

* Médico Otorrinolaringologista. Otorrinolaringologista do Hospital São Joaquim - UNIMED de Franca e da Santa Casa de Franca - SP.

** Médico Otorrinolaringologista. Responsável pelo Serviço de Rinologia do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital de Base / FAMERP.

*** Médico Patologista. Médico Patologista do Serviço de Anatomopatológica do Hospital de Base / FAMERP.

**** Médica. Residente 3º ano do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital de Base / FAMERP.

Instituição: Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital de Base / Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP.
Franca / SP – Brasil.

Endereço para correspondência: Daniel Martiniano Haber – Rua Antônio Torres Penedo, 421, Sala 4 – Bairro São Joaquim – Franca / SP – Brasil – CEP: 14406-352 – Telefone: (+55 16) 3701-3010 ou Fax: (+55 16) 3711-7777 – E-mail: danihaber@uol.com.br ou danielhaber@bol.com.br
Artigo recebido em 30 de Setembro de 2007. Artigo aprovado em 21 de Maio de 2008.

RESUMO

Introdução:

A Mucormicose é uma infecção oportunista rara causada por fungos da ordem dos Mucorales, sendo o Rhizopus o gênero mais comum (70% dos casos). Esta é uma infecção fúngica invasiva aguda que pode apresentar-se na forma disseminada, cutânea, pulmonar, gastrointestinal e rino-órbito-cerebral (forma mais comum). Nesta última, as queixas mais comuns são de rinorréia unilateral, febre e cefaléia. Quando há envolvimento orbitário as queixas podem ser de quemose, diplopia e diminuição da acuidade visual. A infecção pode disseminar-se para o Sistema Nervoso Central através do ápice orbitário, da placa cribiforme ou causar trombose em artérias que irrigam o Sistema Nervoso Central. A Mucormicose é uma emergência médica e o tratamento consiste na cirurgia para debridamento agressivo e no uso de antifúngicos sistêmicos. Mesmo com a terapêutica adequada à taxa de mortalidade chega a até 40% dos casos. Uma possível complicação intracraniana da Mucormicose é a Trombose de Seio Cavernoso que é uma infecção rara e com alta taxa de mortalidade. Na Trombose de Seio Cavernoso as queixas iniciais são de cefaléia, dor retro-orbital, edema periorbitário, proptose, diplopia e diminuição da acuidade visual.

Relato do Caso:

Nós relatamos o caso de uma paciente com 43 anos de idade com antecedentes de diabetes mellitus e uso drogas imunossupressoras para transplante renal, que desenvolveu quadro de Rinossinusite Bacteriana Aguda e Rinossinusite Fúngica Invasiva Aguda associada à Trombose de Seio Cavernoso. mucormicose, trombose de seios, imunossupressão.

Palavras-chave:

SUMMARY

Introduction:

Mucormycosis is a rare opportunistic infection caused by Mucorales fungi, and the Rhizopus is the most common one (70% of the cases). It is an acute invasive fungal disease whose form is disseminated, cutaneous, pulmonary, gastrointestinal and rhino-orbitocerebral. The latter is the most common form and its symptoms comprise of unilateral sinusitis, fever and headache. Once established in the orbit the symptoms can be chemosis, diplopia and reduced vision. The infection can spread to the brain via the orbital apex, orbital arteries or via the cribriform plate. Mucormycosis is a medical emergency and the treatment consists of a surgery to an aggressive debridement and in the use of antifungal therapy. Despite the appropriate management, the mortality rate can reach 40% of the cases. One possible intracranial complication of Mucormycosis is the Cavernous Sinus Thrombosis which is a rare and fatal infective disease. The initial symptoms of Cavernous Sinus Thrombosis are headache, retro-orbital pain, periorbital edema, proptosis, diplopia and reduced vision.

Case Report:

We describe the case of 43-year-old woman with medical history of diabetes mellitus and use of immunosuppressant drugs after kidney transplantation. The patient developed Acute Bacterial Sinusitis and Rhino-orbitocerebral Mucormycosis associated with Cavernous Sinus Thrombosis.

Keywords:

mucormycosis, sinus thrombosis, immunosuppression.

INTRODUÇÃO

A primeira descrição de mucormicose foi realizada por PAULTAUF em 1885 (1). Esta é uma doença necrotizante causada por fungos da classe dos Zigomicetos e da ordem dos Mucorales. Destes, os gêneros mais comumente encontrados são *Rhizopus* (cerca de 70% dos casos), *Absidia*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Apophysomyces*, *Saksenaea*, *Cunninghamella*, *Cokeromyces* e *Syncephalastrum* (2). Estes agentes são comumente isolados do solo e de tecidos animais e vegetais em decomposição. Podem viver em associação saprofítica com indivíduos normais, sendo habitual o seu cultivo em material de vias aéreas superiores, boca e fezes de pessoas saudáveis (2,3). A principal via de infecção é a inalatória. Entretanto, pode haver transmissão traumática em pacientes politraumatizados, principalmente com a espécie *Apophysomyces elegans*. Não há relatos de transmissão pessoa-pessoa (4).

A mucormicose é uma doença rara e oportunista que, na maioria das vezes, ocorre em indivíduos com imunidade comprometida, como em transplantes de órgãos sólidos, leucemia, linfoma, mieloma, diabetes mellitus, queimaduras extensas, insuficiência renal, cirrose hepática, quimioterapia antineoplásica, uso crônico de corticóides ou terapia imunossupressora (5). Raramente há o desenvolvimento da mucormicose em outros estados de imunossupressão como na AIDS ou em pacientes imunocompetentes (6).

Antes da década de 60 a mucormicose era quase sempre fatal, mas com a descoberta da Anfotericina B e sua ampla utilização associada ao debridamento cirúrgico, a taxa de mortalidade foi reduzida à cerca de 40% (2). Esta evolução potencialmente fatal se deve a uma característica específica destes fungos que é o tropismo vascular, inicialmente invadindo as artérias causando trombose e lesões isquêmicas. Posteriormente ocorre invasão de veias e de linfáticos (7).

A mucormicose pode se apresentar na forma pulmonar, cutânea, disseminada, gastrointestinal e rino-órbito-cerebral, sendo esta última à forma mais comum (8). Na mucormicose rino-órbito-cerebral as queixas mais comuns são de rinorréia purulenta ou sanguinolenta, na maioria das vezes unilateral, febre, cefaléia e mal estar geral. Quando ocorre envolvimento orbitário as queixas são edema palpebral, diplopia e diminuição da acuidade visual. No exame físico pode ser observada rinorréia uni ou bilateral, proptose, quemose, celulite periorbitária, alteração da motricidade intrínseca e extrínseca ocular e amaurose. A nasofibrolaringoscopia pode demonstrar lesões necróticas na mucosa nasal (3,5).

A infecção pode disseminar-se para o Sistema Nervo-

so Central (SNC) através do ápice orbitário, da placa cribiforme ou causar trombose em artérias que irrigam o SNC. O envolvimento do SNC é caracterizado por alteração do nível de consciência, convulsões e/ou hemiplegia e com pior prognóstico (9).

Uma possível complicação intracraniana da mucormicose é Trombose do Seio Cavernoso (TSC). A primeira descrição desta afecção foi realizada por Duncan em 1821 (10). Trata-se de uma infecção rara que pode ser de etiologia bacteriana (mais comum) e/ou fúngica. Quando causada por bactérias, apresentava 80% de mortalidade e 75% de morbidade na era pré-antibiótica e 13% e 23%, respectivamente, atualmente (11). Na Mucormicose e na TSC o diagnóstico deve ser precoce e a terapêutica agressiva.

Nós relatamos o caso de uma paciente que desenvolveu um quadro de Rinossinusite Bacteriana Aguda e Mucormicose rino-órbito-cerebral associada à TSC.

RELATO DO CASO

Paciente sexo feminino, 43 anos de idade, negra, há 10 meses procurou o Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital de Base de São José do Rio Preto com queixa de rinorréia purulenta pela narina esquerda, cefaléia, mal estar geral e febre (não aferida) há 7 dias. Relatou que há 1 dia passou a apresentar edema periorbitário progressivo e doloroso em olho esquerdo, dor retro-orbital à esquerda, diplopia e diminuição da acuidade visual no mesmo olho. Como antecedentes a paciente relatou Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Glomerulonefrite Crônica com Transplante Renal há 2 anos. Após esta cirurgia a paciente desenvolveu quadro de diabetes mellitus e fazia uso de hipoglicemiantes orais (Metformina e Glibenclamida) e imunossupressores (Prednisona 10mg/dia, Tracolimus 2mg de 12/12h e Micofenolato Mofetil-MMF 500mg de 12/12h). Além destas medicações, também fazia uso de antihipertensivos (Captopril e Atenolol).

Ao exame físico a paciente apresentava-se consciente, orientada, em regular estado geral, afebril, taquicárdica (FC=107bpm), com pressão arterial de 130 x 75 mmHg e eupnéica (FR=21ipm). À rinoscopia anterior apresentava secreção hialina em narina direita e secreção purulenta (sem odor fétido) pela narina esquerda. O exame ocular revelou edema periorbitário com calor e hiperemia em olho esquerdo, quemose, proptose, diminuição da acuidade visual, ptose palpebral, oftalmoplegia e pupila midriática fixa no mesmo olho. A nasofibrolaringoscopia revelou secreção purulenta em cavidade nasal esquerda e área de necrose localizada na cabeça de concha média esquerda. Os exames laboratoriais revelavam leucocitose com 13.300



Figura 1. Tomografia Computadorizada em corte axial com seta indicando velamento das células etmoidais anteriores e posteriores e do seio esfenoidal esquerdo.



Figura 2. Tomografia Computadorizada em corte coronal com seta indicando velamento das células etmoidais anteriores e do seio maxilar esquerdo.

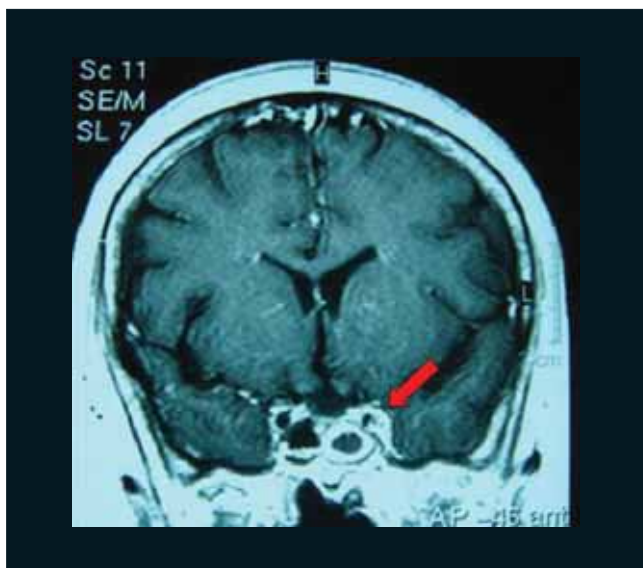


Figura 3. Ressonância Nuclear Magnética em corte coronal com seta mostrando espessamento e realce do contraste na parede lateral do seio cavernoso esquerdo.

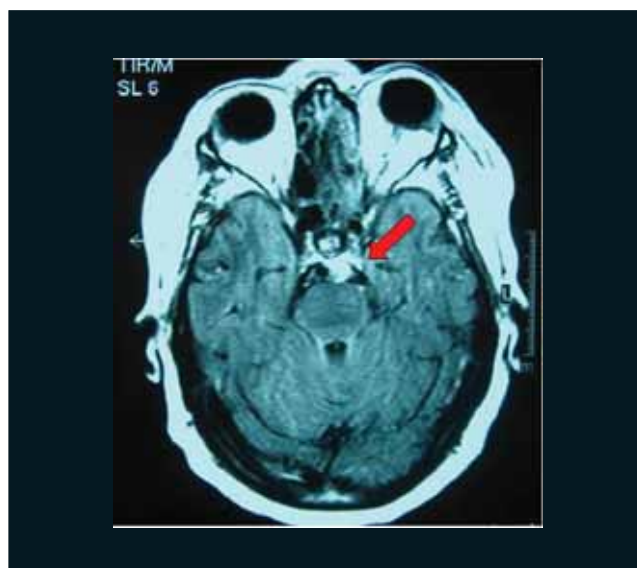


Figura 4. Ressonância Nuclear Magnética em corte axial com seta mostrando espessamento e realce do contraste na parede lateral do seio cavernoso esquerdo.

leucócitos (VN=11.000) com predomínio de segmentados (86%), glicemia de 167 mg/dl e creatinina de 0,9 mg/dl (VN=0,6 a 1,0). Foram também solicitadas 2 hemoculturas cujo resultado foi negativo.

Diante deste quadro foi feita a hipótese diagnóstica de Rinossinusite Bacteriana Aguda e Rinossinusite Fúngica Invasiva Aguda associada à Trombose do Seio Cavernoso à esquerda e a paciente foi internada com Ceftriaxone 3g/dia, Anfotericina B com dose inicial de 0,5mg/Kg/dia, Heparina 5000UI endovenosa de 4 em 4 horas e a dose dos imunossupressores foi modificada pelo Serviço de Transplante Renal.

Foi solicitada Tomografia Computadorizada (TC) de Seios da Face e avaliação oftalmológica. A TC revelou sinusopatia inflamatória com velamento do seio maxilar, células etmoidais e seio esfenoidal em cavidade nasal esquerda (Figuras 1 e 2). O exame não revelou alterações nos músculos extrínsecos ou no nervo óptico esquerdo. A avaliação oftalmológica fez a hipótese diagnóstica de trombose da artéria central da retina com amaurose em olho esquerdo. A paciente foi também submetida à Ressonância Nuclear Magnética com estudo angiográfico que mostrou sinais indiretos de Trombose do Seio Cavernoso com espessamento e realce do contraste na parede lateral do seio cavernoso esquerdo (Figuras 3 e 4).

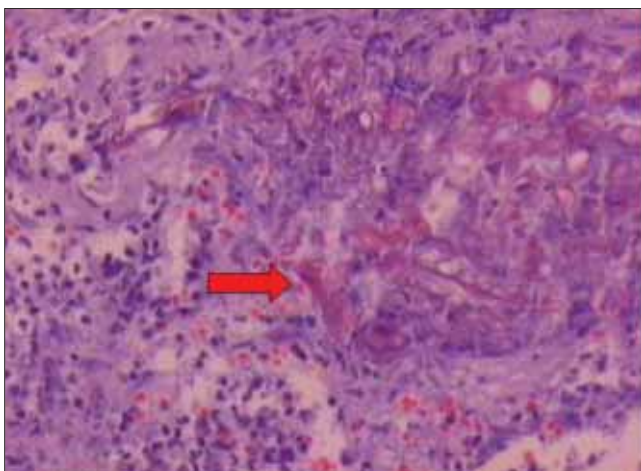


Figura 5. Seta indicando hifas fúngicas (Mucormicose) aglomeradas em meio a área necrótica da mucosa nasal (HE - 200x).

Ainda no 1º dia de internação a paciente foi levada ao centro cirúrgico e submetida à cirurgia endoscópica nasal com remoção de áreas necróticas da concha média esquerda, meatotomia média e Caldwell-Luc em seio maxilar, etmoidectomia e esfenoidectomia esquerda. O material necrótico foi enviado para avaliação patológica e a secreção do seio maxilar esquerdo foi enviada para cultura.

No 1º pós-operatório a paciente encontrava-se com melhora do estado geral, mas as queixas e o exame ocular permaneciam inalterados. A nasofibrosopia revelou moderada quantidade de secreção purulenta e ausência de áreas de necrose em cavidade nasal esquerda.

No 2º pós-operatório a avaliação anatomopatológica revelou mucormicose com extensa necrose em concha média esquerda (Figuras 5 e 6) e na cultura da secreção do seio maxilar houve crescimento de *Staphylococcus aureus*. Diante disto, foi discutido com o serviço de Transplante Renal optado pela suspensão da Ceftriaxone e pela introdução de Vancomicina. A dose das medicações era diariamente ajustada de acordo com a função renal (creatinina e clearance de creatinina). A paciente fez uso de Vancomicina por 21 dias e de Anfotericina B durante 28 dias, totalizando uma dose total do antifúngico de 1,215g.

Durante todos os 31 dias de internação a paciente foi avaliada diariamente com nasofibrosopia e em nenhuma ocasião foi observado novas áreas de necrose nas cavidades nasais. Mesmo assim, a paciente permanece com amaurose, oftalmoplegia, ptose palpebral em olho esquerdo. No 31º dia de internação a paciente recebeu alta hospitalar e atualmente continua em acompanhamento com o nosso serviço sem evidências de recorrência da doença.

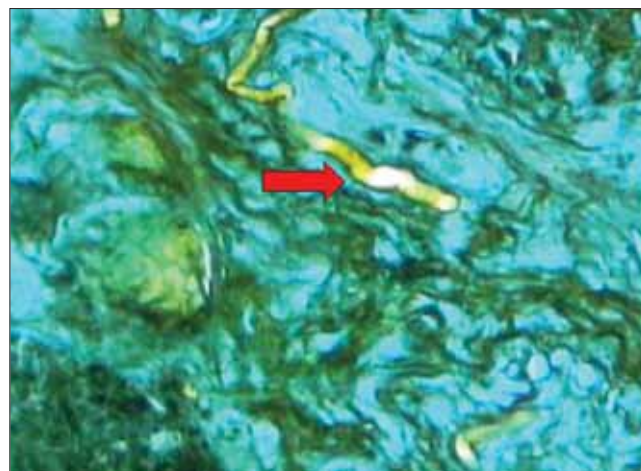


Figura 6. Seta indicando hifa fúngica em evidência na preparação especial impregnada pela prata (Grocott - 200x).

DISCUSSÃO

A Mucormicose é a infecção fúngica aguda mais fatal para o ser humano, com mortalidade de 15 a 34% (12). A forma rino-órbito-cerebral é a forma mais comum da Mucormicose, e ocorre predominantemente em pacientes com diabetes mellitus mal controlados. Outras populações que possuem maior risco de desenvolver a doença são os pacientes com imunossupressão após transplante de órgãos, pacientes com doenças hematológicas malignas, queimaduras extensas, uso crônico de corticoesteróides ou com insuficiência renal crônica (5). Neste caso a paciente apresentava como fatores de risco o diabetes mellitus, o uso crônico de corticoesteróides e de imunossupressores. A presença de Mucormicose na ausência dos fatores citados acima é pouco comum (6).

A forma rino-órbito-cerebral da mucormicose apresenta-se clinicamente com febre baixa, rinorréia uni ou bilateral, dor facial unilateral, alteração da acuidade visual e da movimentação ocular, como no caso relatado (2, 3, 5). Quando presente na cavidade nasal ou nos seios paranasais a mucormicose pode disseminar-se para a órbita através do ducto nasolacrimal, deiscências naturais na lâmina papirácea ou através dos orifícios de artérias e veias na parede orbitária. O comprometimento dos vasos orbitários pode produzir quemose e proptose (9). A invasão fúngica pode comprometer o globo ocular e a artéria da retina produzindo amaurose (2).

As queixas iniciais de Trombose do Seio Cavernoso são de dor retro-orbital, edema periorbital, quemose, proptose, ptose palpebral e diplopia. Estes sintomas são inespecíficos e podem estar presentes em outras afecções como na celulite orbitária. Entretanto, a presença de sepse, paralisia

de pares cranianos e envolvimento ocular bilateral são sinais importantes para o diagnóstico de TSC (13). O diagnóstico de TSC é feito com a associação dos sinais clínicos e achados radiológicos através da Tomografia Computadorizada e ou da Ressonância Nuclear Magnética, sendo esta última mais sensível para o diagnóstico. Este exame pode revelar sinais diretos de TSC como alterações na intensidade do sinal, no tamanho e no contorno do seio cavernoso e sinais indiretos como espessamento e realce do contraste na parede lateral do seio cavernoso (14), como pode ser observado no caso relatado. Na maioria das vezes, a TSC ocorre devido às infecções nos seios paranasais, principalmente o etmóide e o esfenóide(15). O agente que mais comumente causa a TSC é o *Staphylococcus aureus*, mas esta afecção também pode ser causada por outras bactérias ou fungos (11). A perda visual precoce favorece a suspeita de comprometimento da artéria de retina pela Mucormicose, já a amaurose causada pela TSC ocorre mais tardiamente(3,7).

O caso relatado trata de uma paciente com transplante renal, portadora de diabetes mellitus e que fazia uso de corticoesteróides cronicamente e de imunossupressores e que desenvolveu um quadro de Rinossinusite Bacteriana Aguda e Rinossinusite Fúngica Invasiva Aguda (Mucormicose) associadas à Trombose de Seio Cavernoso. Neste caso não há como definir se a TSC foi de etiologia bacteriana, como na maioria dos casos, ou fúngica (11). A paciente foi tratada clinicamente com antifúngicos sistêmicos (Anfotericina B), antibióticos endovenosos (inicialmente Ceftriaxone e após Vancomicina) e com heparinização e com cirurgia endonasal e Cadwell-Luc com debridamento das áreas de necrose da mucosa nasal. A paciente evoluiu com amaurose e oftalmoplegia em olho esquerdo e continua em acompanhamento sem novas intercorrências.

CONCLUSÃO

Os sintomas nasossinusais devem ser sempre valorizados nos pacientes imunossuprimidos, como nos casos de transplantes de órgãos, devido à maior potencial de gravidade das doenças neste grupo de indivíduos.

Na suspeita de Rinossinusite Fúngica Invasiva Aguda (Mucormicose) o tratamento deve ser realizado de forma rápida e agressiva, através da cirurgia para remoção das áreas de necrose da mucosa nasal, e da utilização de antifúngicos sistêmicos endovenosos. Mesmo assim, há uma elevada taxa de mortalidade e morbidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paulltauf A. Mycosis mucorina. Virchows Arch [A]. 1885, 102-543.
2. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. Surv Ophthalmol. 1994, 39(1):3-22.
3. Bray WH, Giangiaco J, Ide CH. Orbital apex syndrome. Surv Ophthalmol. 1987, 32(2):136-40.
4. Garcia-Covarrubias, L., R. Bartlett, D. M. Barratt, and R. J. Wassermann. Rhino-orbitocerebral mucormycosis attributable to *Apophysomyces elegans* in an immunocompetent individual: case report and review of the literature. J. Trauma. 2001, 50:353-7.
5. Pereira VG, Pereira MAA, Cruz JOB, Haron ES. Mucormicose rino-orbitária: Relato de um caso. Rev Hosp Clin Fac Med S. Paulo. 1982, 37(3):140-6.
6. Cuadrado LM, Guerrero A, Lopez Garcia Asenjo JA, et al. Cerebral mucormycosis in two cases of acquired immunodeficiency syndrome. Arch Neurol. 1988, 45:109.
7. Van Johnson E, Kline LB, Julian BA. Bilateral cavernous sinus thrombosis due to mucormycosis. ArchOphthalmol. 1988, 106(8):1089-92.
8. Prabhu RM, Patel R. Mucormycosis and entomophthoramycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. Clin Microbiol Infect. 2004, 10 (suppl 1):31.
9. Ferry AP. Cerebral mucormycosis (phycomycosis). Ocular findings and review of the literature. Surv Ophthalmol. 1961, 6:1.
10. Duncan A. Contributions to morbid anatomy. Edinburgh Med Surg J. 1821, 17:321-36.
11. Yarrington CT. Cavernous sinus thrombosis revisited. Proc R Soc Med. 1977, 70:456-9.
12. Fairley C, Sullivan TJ, Bartley P, et al. Survival after rhino-orbital-cerebral mucormycosis in an immunocompetent patient. Ophthalmology. 2000, 107:555.
13. Keane JR. Cavernous sinus syndrome. Analysis of 151 cases. Arch Neuro. 1996, 53:967-71.
14. Schuknecht B, Simmen D, Yuksel C, et al. Tributary venous occlusion and septic cavernous sinus thrombosis: CT and MR findings. Am J Neuroradiol. 1998, 19:617-26.
15. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. N Engl J Med. 2005, 352:1791-8.