

# Mucormicose: infecção oportunística grave em paciente imunossuprimido. Relato de caso

Silvio Alencar Marques<sup>I</sup>

Rosângela Maria Pires de Camargo<sup>II</sup>

Luciana Patrícia Fernandes Abbade<sup>III</sup>

Mariângela Esther Alencar Marques<sup>IV</sup>

Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Mucormicose (zigomicose) é infecção oportunística grave causada por fungos da ordem Mucorales, que compreende nove gêneros, sendo principais: *Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Rhizomucor* spp. e *Absidia* spp. Os Mucorales são fungos ubíquos que causam doença, principalmente, em pacientes com déficit na capacidade de resposta imune. A mucormicose é mais comum em pacientes em cetoacidose diabética ou com diabetes mal controlada, em quimioterapia por doença linfoproliferativa ou outra neoplasia, sob corticoterapia, nos pós-transplantados de órgãos sólidos, grandes queimados, pacientes com hemocromatose e mesmo em pacientes sem fator predisponente aparente.<sup>1-3</sup> O número de casos é crescente, favorecido pela maior prevalência de algumas das condições acima, pelo maior tempo de sobrevida daqueles em terapêutica imunossupressora e pela maior longevidade da população em geral.<sup>3</sup>

As manifestações clínicas são variáveis e podem 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%).<sup>3-6</sup>

O raciocínio fisiopatogênico proposto, ao menos para justificar a incidência maior da mucormicose em paciente em cetoacidose diabética e naqueles sob uso de quelantes de ferro, é a disponibilidade plasmática aumentada do íon Fe<sup>+</sup> nesses pacientes. O ferro é necessário para a proliferação e expressão de virulência de microorganismos patogênicos, particularmente para fungos Mucorales. Como exemplo, paciente tratados com quelantes de ferro apresentam incidência aumentada de mucormicose. E, nos pacientes em cetoacidose, o pH ácido promove a dissociação do Fe<sup>+</sup> de sua proteína transportadora (transferritina), aumentando a fração livre a ser incorporada à

célula fúngica.<sup>7,8</sup> Deficiência funcional de macrófagos e neutrófilos em pacientes diabéticos e naqueles sob corticoterapia e, por neutropenia quando em quimioterapia são fatores predisponentes adicionais.<sup>9</sup>

O comprometimento rinocerebral caracteriza-se por quadro febril, toxêmico, rapidamente evolutivo 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 de 65% e 90% respectivamente.<sup>1,4</sup> O início mais comum da forma rinocerebral é de infecção nos seios paranasais. Manifesta-se por edema da face e periorbital e 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 sistema nervoso central (SNC), coma profundo e óbito em 48-72 horas. Nem todos os fenômenos descritos estão presentes ou seguem a sequência descrita.<sup>4</sup>

A mucormicose primariamente cutânea pode se apresentar de forma indolente ou extremamente agressiva, com necrose e destruição tecidual precoce. A tendência para necrose tecidual precoce na mucormicose decorre da característica dos Mucorales de invadir vasos, promover a formação de trombose, com consequente isquemia, infarto e sofrimento tecidual. Além da ocorrência possível em pacientes com os predisponentes citados acima, há associação da mucormicose cutânea com o uso de drogas ilícitas em pacientes com infecção pelo HIV, pacientes com queimaduras graves e naqueles em uso de cateter arterial ou venoso.<sup>5,10,11</sup> De extensa série de casos, os com mucormicose cutânea são os que apresentam mais frequentemente a ausência de predisponentes e os mais baixos índices de letalidade (15%).<sup>3,5</sup>

O diagnóstico precoce é chave para a redução da morbidade e dos índices de letalidade. O presente relato des-

<sup>I</sup>Professor livre-docente do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (Unesp).

<sup>II</sup>Bióloga. Responsável pelo Laboratório de Micologia Médica do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (Unesp).

<sup>III</sup>Professora assistente doutora do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (Unesp).

<sup>IV</sup>Professora livre-docente do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (Unesp).

creve as manifestações clínico-dermatológicas e evolutivas de quadro grave, salientando as alterações semiológicas que favoreceram o diagnóstico clínico e discute as opções de tratamento.

## RELATO DE CASO

Trata-se de paciente masculino, 27 anos de idade, negro, lavrador, com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES) há dois anos. Apresentava evidências laboratoriais de LES associados a comprometimento dermatológico específico, pneumonite e glomerulonefrite lúpica membranosa, em tratamento com corticoterapia sistêmica, e que há dois meses desenvolveu quadro vesicobolhoso generalizado. A erupção vesicobolhosa foi diagnosticada por histopatologia e imunofluorescência como variedade bolhosa do LES e o paciente foi acompanhado ambulatorialmente com 60 mg de prednisona e 100 mg de dapsona (diamino-difenil-sulfona) diários.

Após 30 dias de tratamento o paciente desenvolveu hemólise pela sulfona e quadro compatível com hepatite medicamentosa, sendo internado na enfermaria de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, São Paulo. A sulfona foi suspensa e o paciente foi mantido com 80 mg/dia de prednisona e cuidados gerais. A evolução não foi satisfatória e o paciente desenvolveu sinais de franca insuficiência renal e hepática, evoluindo para diálise peritonial. No vigésimo dia de internação, detectou-se edema periorbital bilateral, mais intenso à esquerda, seguido, após um dia, de sinais de necrose cutânea no canto interno da órbita à esquerda e na asa nasal do mesmo lado. As lesões tornaram-se muito mais expressivas no dia seguinte (Figura 1). O paciente tornou-se febril com discreta alteração do estado geral. O diagnóstico presuntivo foi realizado nesse mesmo dia, a lesão submetida à biópsia e o paciente de imediato foi transferido para unidade de terapia intensiva e medicado com dose inicial de 25 mg de anfotericina B associada às medidas de ordem geral e redução da corticoterapia. Em dois dias, a dose diária de anfotericina B elevou-se para 75 mg/dia, mas o paciente evoluiu com sinais de comprometimento do SNC e órbita no oitavo dia do início da manifestação inicial de edema periorbital.

Os exames laboratoriais alterados, principais, quando do diagnóstico clínico de mucormicose, revelavam: hemoglobina = 7,5 g/dl (valor de referência = 11-18 g/dl), hematócrito = 21% (35% a 55%), glóbulos brancos = 3.500 células (cels)/mm<sup>3</sup> (4.000 a 11.000 cels mm<sup>3</sup>), neutrófilos = 500 cels mm<sup>3</sup> (2.000 a 8.000 cels mm<sup>3</sup>), plaquetas = 73.000 cels mm<sup>3</sup> (140.000-440.000 cels mm<sup>3</sup>) desidrogenase láctica = 557 mUI/ml (100-240 mUI/ml), gama-GT = 860 U/l (8-78 U/l), fosfatase alcalina = 754 U/l (36-126 U/l), bilirrubinas totais = 25,7 mg% (0,2-1,3mg%), Bc = 23,80 mg% (0,0-0,3%), ureia = 234 mg% (15-40mg%), creatinina = 5,8 mg% (0,6-1,4 mg%).

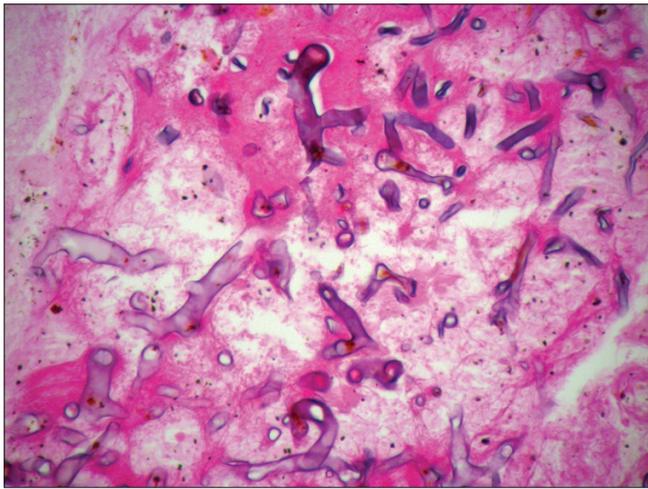
O exame necroscópico mostrou intenso comprometimento específico pela mucormicose tanto meníngeo quanto parenquimatoso do SNC, além de necrose cutânea, necrose de palato e de seios paranasais. Além das alterações específicas da mucormicose, diagnosticou-se candidíase esofágica e gastrointestinal; nefrite lúpica membranosa, hepatite medicamentosa, impregnação biliar sistêmica e peritonite fibrinosa. Os achados anatomopatológicos relativos à mucormicose consistiram de edema e necrose tecidual com presença de hifas largas tortuosas, com ramificação em ângulo reto e raras septações, visíveis na coloração pela hematoxilina e eosina (HE) e na coloração pela prata ou PAS (*periodic-acid-Schiff*). A infecção fúngica era proeminente no interior e ao redor de vasos de pequeno e médio calibre com formação de trombos e riqueza de elementos fúngicos, em contrapartida à escassez de infiltrado inflamatório (Figuras 2, 3 e 4).

## DISCUSSÃO

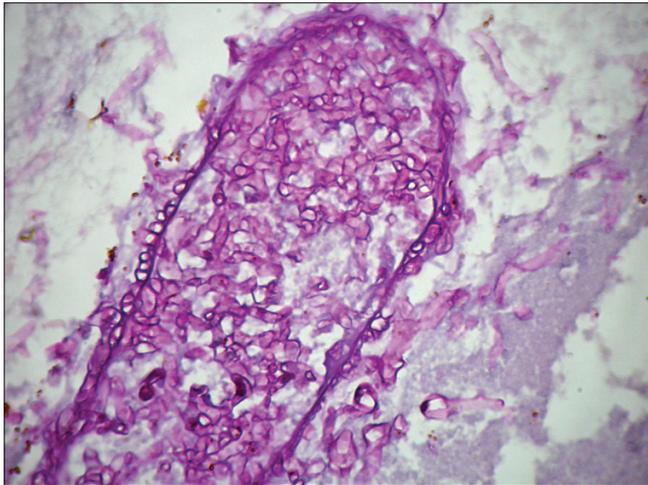
Mucormicose, também referida como zigomicose, é causada por fungos da classe dos Zigomicetos, ordem Mucorales. A classe dos Zigomicetos compõe-se de duas ordens, os Mucorales e os Entomofitorales. Os Entomofitorales apresentam dois



Figura 1. Mucormicose. Lesões vesicobolhosas e necrose cutânea da pálpebra e asa do nariz.



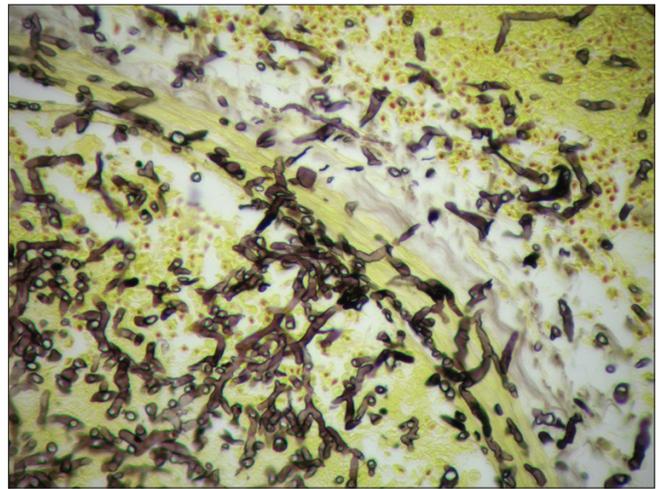
**Figura 2.** Mucormicose. Inúmeras hifas largas, tortuosas, não septadas, com ramificação em ângulo reto, em meio a fibrina, no interior de arteriola da leptomeninge. Hematoxilina e eosina, 400 X.



**Figura 3.** Mucormicose. Hifas em grande quantidade no interior e parede de vaso da leptomeninge. PAS (*periodic-acid-Schiff*), 200 X.

gêneros principais, também capazes de causar doença humana em paciente imunocompetente: *Conidiobolus coronatus*, que causa doença subcutânea centrofacial (conidiobolomíose), e *Basidiobolus ranarum*, que causa doença subcutânea, em geral nos membros inferiores, e/ou doença visceral (basidiobolomíose). Ambas são raras no Brasil e mais incidentes na região nordeste do país.<sup>12,13</sup>

A mucormicose é considerada infecção oportunística emergente dado o crescente número de pacientes que, por diversas razões, apresentam condições clínicas e imunológicas favorecedoras às infecções oportunísticas. Os Mucorales são agentes infecciosos oportunistas por excelência, sendo que, em revisão de 929 casos ou série de casos relatados, algum tipo de predisponente esteve presente em 90,4% dos relatos.<sup>3</sup> Enquanto há associação clássica com diabetes mal controlada e com cetoacidose, presentes em até 50% dos relatos, há de



**Figura 4.** Mucormicose. Hifas no intra e extravascular de artéria meníngea com trombose e dilatação da parede. Prata, 200 X.

se salientar o número crescente e emergente de casos de mucormicose em pacientes com doença linfoproliferativa e pós-transplantados.<sup>14-16</sup>

O contágio por uma das espécies dos gêneros *Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Rhizomucor* spp. e *Absidia* spp. se dá a partir de fontes do meio ambiente, como solo, vegetais em decomposição, plantas e esterco de animais. A via inalatória é via principal 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. O mau prognóstico é a regra e impõe-se a capacitação para o diagnóstico precoce.

O sinal inicial, para a forma rinocerebral, é o edema periorbital com dor ocular ou a presença de eritema e edema doloroso do palato. A evolução para necrose cutânea ou mucosa se dá em horas, precedida ou não por formação de vesicobolha de conteúdo serosanguinolento.<sup>4</sup> Logo se associam febre de variável intensidade, dor local e cefaleia, sinais de toxemia e alteração do estado geral. Esse, talvez, seja o limite de tempo em que o diagnóstico presuntivo possa significar melhor prognóstico.

A suspeita clínica é indicativa de início de tratamento.<sup>1</sup> Não se pode aguardar resultado de biópsia ou de cultura. Não existe referência sobre a sensibilidade do exame micológico direto, a fresco, como ferramenta diagnóstica, mas, pela profundidade da infecção tecidual, deve ser método pouco sensível dada a dificuldade de se obter material adequado para o exame. O cultivo do agente é obtido a partir da semeadura de fragmento de biópsia em agar Sabouraud-dextrose em temperatura ambiente. A identificação da espécie causal nem sempre é possível, sendo estimada em 30% dos cultivos positivos a partir de fragmentos obtidos de espécimes cirúrgicos.<sup>17</sup>

Os exames tomográficos ou por ressonância são auxiliares diagnósticos extremamente valiosos, ao evidenciar a localização,

extensão da infecção e guiar a abordagem cirúrgica possível. Os exames de imagem devem ser realizados de imediato quando da suspeita clínica e posteriormente na evolução e como controle de cura.<sup>14,18</sup>

A abordagem terapêutica apoia-se na tentativa de reverter ou atenuar o quadro predisponente, promover o desbridamento cirúrgico e dar início imediato à terapêutica antifúngica. Por se tratar de enfermidade incomum não há na literatura ensaios clínicos aleatórios. As propostas apoiam-se em relatos de caso e na experiência clínica dos serviços. O fármaco mais utilizado é a anfotericina B, clássica ou lipossomal, em doses altas diárias. Sugere-se a dose de 1,0 mg/kg por dia para a anfotericina B clássica (desoxicolato de sódio) e 5-7,5 mg/kg por dia para a anfotericina B lipossomal.<sup>1</sup> A eficácia da associação de antifúngicos, por exemplo, anfotericina B mais um triazólico ou a caspofungina, ainda há de ser demonstrada. 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.<sup>1,19</sup>

Do exposto, há que se ter em mente a importância crescente da mucormicose como evento possível em pacientes com diabetes mal controlados e pacientes em imunossupressão, e do diagnóstico precoce como fundamental para a melhora da sobrevivência.

## INFORMAÇÕES:

### Endereço para correspondência:

Silvio Alencar Marques  
Departamento de Dermatologia e Radioterapia  
Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista  
Campus de Botucatu (Unesp)  
Distrito de Rubião Júnior, s/nº  
Botucatu (SP)  
CEP 18618-970  
Tel./Fax. (14) 3882-4922  
Cel. (14) 9671-0241  
E-mail: smarques@fmb.unesp.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada

Conflitos de interesse: nenhuma declarada

## 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;48(12):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, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):634-53.
4. Bonifaz A, Macias B, Paredes-Ferreira F, Arias P, Ponce RM, Araiza J. Palatal zygomycosis: experience of 21 cases. *Oral Dis*. 2008;14(6):569-74.
5. Arnáiz-García ME, Alonso-Peña D, González-Vela Mdel C, García-Palomo JD, Sanz-Giménez-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.
6. Adam RD, Hunter G, DiTomasso J, Comerci G. Mucormycosis: emerging prominence of cutaneous infections. *Clin Infect Dis*. 1994;19(1):67-76.
7. Howard DH. Acquisition, transport, and storage of iron by pathogenic fungi. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(3):394-404.
8. Ibrahim AS, Spellberg B, Edwards J. Iron acquisition: a novel perspective on mucormycosis pathogenesis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21(6):620-5.
9. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(2):236-301.
10. Sanchez MR, Ponge-Wilson I, Moy JA, Rosenthal S. Zygomycosis and HIV infection. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(5 Pt 2):904-8.
11. Piazza RC, Thomas WL, Stawski WS, Ford RD. Mucormycosis of the face. *J Burn Care Res*. 2009;30(3):520-3.
12. Bittencourt AL. Entomofitomicoses. Revisão. *Medicina Cutânea Ibero-Latino-Americana*. 1988;XVI(2):93-100.
13. Vianna LMZ, Lacerda MVG, Moraes MAP. Case report of subcutaneous entomophthoromycosis with retroperitoneal invasion. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38(4):348-50.
14. Horgler M, Hebart H, Schimmel H, et al. Disseminated mucormycosis in haematological patients: CT and MRI findings with pathological correlation. *Br J Radiol*. 2006;79(945):e88-95.
15. 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.
16. 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.
17. Tarrand JJ, Lichterfeld M, Warraich I, 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.
18. Herrera DA, Dublin AB, Ormsby EL, Aminpour S, Howell LP. Imaging findings of rhinocerebral mucormycosis. *Skull Base*. 2009;19(2):117-25.
19. Reed C, Ibrahim A, Edwards JE Jr, Walot I, Spellberg B. Deferasirox, an iron-chelating agent, as salvage therapy for rhinocerebral mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(11):3968-9.

Data de entrada: 27/1/2010

Data da última modificação: 20/4/2010

Data de aceitação: 20/4/2010

**RESUMO DIDÁTICO**

1. Mucormicose (zigomicose) é micose oportunística causada por fungos da ordem Mucorales, gêneros *Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Rhizomucor* spp. e *Absidia* spp., entre outros.
2. Mucormicose é enfermidade mais incidente em diabéticos em cetoacidose, pacientes com doenças linfoproliferativas, pós-transplantados e naqueles sob corticoterapia prolongada.
3. O subtipo clínico rinocerebral é o mais frequente e manifesta-se, em geral, por edema e dor periorbital, necrose cutâneo-mucosa e rápida evolução para comprometimento do sistema nervoso central.
4. O diagnóstico precoce é fundamental para que as chances de sobrevida sejam maiores.
5. Terapia antifúngica com anfotericina B, desbridamento cirúrgico precoce e reversão dos predisponentes sistêmicos são as condutas recomendadas.