

FICOMICOSE (MUCORMICOSE) ORBITO-RINO-CEREBRAL

REGISTRO DE UM CASO

C. A. M. GUERREIRO *

J. P. S. NOBREGA **

MONICA P. CARVALHO ***

A ficomicose órbito-rino-cerebral é afecção pouco frequente, cuja importância decorre da evolução rapidamente fatal, se não diagnosticada e tratada precocemente. A cavidade nasal, os seios paranasais, a órbita e o sistema nervoso central (SNC) costumam ser acometidos por fungos pertencentes à classe *Phycomycetes*. O termo mucormicose é restrito à infecção produzida por fungos da ordem *Mucorales*, da qual os agentes mais comuns pertencem aos gêneros *Rhizopus* e *Mucor*^{4,5}. Como a ordem *Entomophthorales* também é patogênica⁶, podendo causar quadro clínico semelhante, e tendo em vista a dificuldade existente na identificação precisa destes fungos, o nome ficomicose parece ser mais apropriado do que mucormicose^{7,8}, embora esta seja a denominação corrente. A maioria dos casos é relatada em pacientes com diabetes mellitus e cetoacidose. Qualquer paciente debilitado pode tornar-se sujeito à invasão por *Phycomycetes*, em especial aqueles com neoplasias, queimaduras, uremia, ou submetidos a tratamento por corticóides e outros imunossupressores^{4,11}.

Além da forma órbito-rino-cerebral, descrevem-se outras formas clínicas desta moléstia como a pulmonar⁹, a gastrointestinal, a cutânea e a disseminada^{2,4,5,7,18}. São citadas ainda endocardite como complicação de cirurgia cardíaca, uma forma de comprometimento do SNC aparentemente por disseminação intravenosa do fungo⁴ e como complicação de traumatismo craniano⁸.

OBSERVAÇÃO

A.M.A. com 15 anos de idade, sexo masculino, branco, brasileiro, internado em 24-11-1977 (Prontuário HC — 2.040.075-K). Cerca de 5 dias antes o paciente começou a queixar-se de cefaléia de grande intensidade acompanhada de edema e vermelhidão no olho direito, dor local e diminuição da acuidade visual; um dia antes da internação tornou-se confuso, agitado e passou a apresentar tonturas e vômitos. O paciente apresentava diabetes mellitus, diagnosticado quatro meses antes, estando em tratamento

Trabalho da Divisão de Neurologia do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. (FMUSP): * Prof. Assistente do Departamento de Neurologia Clínica e Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; ** Médico Assistente do Departamento de Neurologia do HC da FMUSP; *** Patologista do Serviço de Anatomia Patológica do HC da FMUSP.

com hipoglicemiantes orais. Por ocasião da internação o exame físico revelou: hipertermia (39°C), poliadenopatia cervical, edema e sinais inflamatórios no terço médio da hemiface direita, tumefação e eritema da pálpebra e discreta proptose do olho direito. No exame neurológico foram constatados confusão mental, desorientação, agitação, oftalmoplegia completa com anisocoria por midríase paralítica à direita; fundos oculares normais; sensibilidade corneana abolida à direita; sinais de irritação meníngea. Exame otorrinolaringológico — Eritema na região nasogeniana direita com reação inflamatória intensa de toda fossa nasal, levando a estreitamento do vestibulo com presença de secreção purulenta nesse local; lesão no paláto duro (0,5x1,0cm) próxima aos pilares à direita. Exames complementares — Líquido cefalorraqueano (LCR) em punção suboccipital: 4.266 células por mm³ (60% de neutrófilos e 40% de monócitos); 75mg de proteínas; 265mg de glicose; bacterioscopia e cultura negativas. Radiografia de seios de face: velamento do seio maxilar direito e de células etmoidais mais anteriores. Eletrencefalograma: sinais de sofrimento cerebral no hemisfério direito, um pouco mais acentuado na região fronto-temporal direita. Angiografia cerebral carotídea: oclusão da artéria carótida direita na altura do sifão carotídeo. Mapeamento cerebral normal. Tomografia computadorizada cerebral: moderada dilatação ventricular.

Tendo em vista a hipótese diagnóstica de mucormicose e a importância do início precoce do tratamento nesta afecção, já no primeiro dia de internação foi instituída terapêutica com Anfotericina-B por via intravenosa associada a outros antibióticos, tendo em vista provável meningite bacteriana associada à mucormicose. Foi estabelecido controle do diabetes.

Frente aos resultados dos exames, em dezembro de 1977 o paciente foi submetido a sinusectomia maxiloetmoidal direita, sendo enviado material para cultura a qual foi negativa para fungos; o exame anátomo-patológico revelou ficomicetose (Figs. 1 e 2).

Com a confirmação do diagnóstico de mucormicose foi mantida a terapêutica com Anfotericina-B em doses que variaram de 25 a 40mg por aplicação, em dias sucessivos ou alternados, na dependência da função renal. Em 27 de fevereiro de 1978 foi atingido o total de 2 gramas, ocasião em que foi suspensa a administração da Anfotericina-B tendo em vista já ter ocorrido normalização do LCR.

Durante a internação o paciente apresentou crises de agitação psicomotora, polifagia e úlcera de córnea direita, tendo havido controle do diabetes com doses de manutenção de 100 unidades de insulina NPH por dia. Recebeu alta em 06 de março de 1978 para seguimento ambulatorial, ocasião em que apresentava, como seqüela, oftalmoplegia e amaurose à direita. Revisto pela última vez em junho de 1978 ocasião em que apresentava quadro clínico e neurológico estabilizado.

COMENTARIOS

A mucormicose, em especial a forma órbito-rino-cerebral, é afecção extremamente grave e de rápida evolução para óbito se não forem tomadas medidas terapêuticas precoces. Em geral está associada a outra patologia sistêmica, diabetes mellitus mais frequentemente, sendo a cetoacidose condição que favorece o desenvolvimento do fungo², como no paciente em questão.

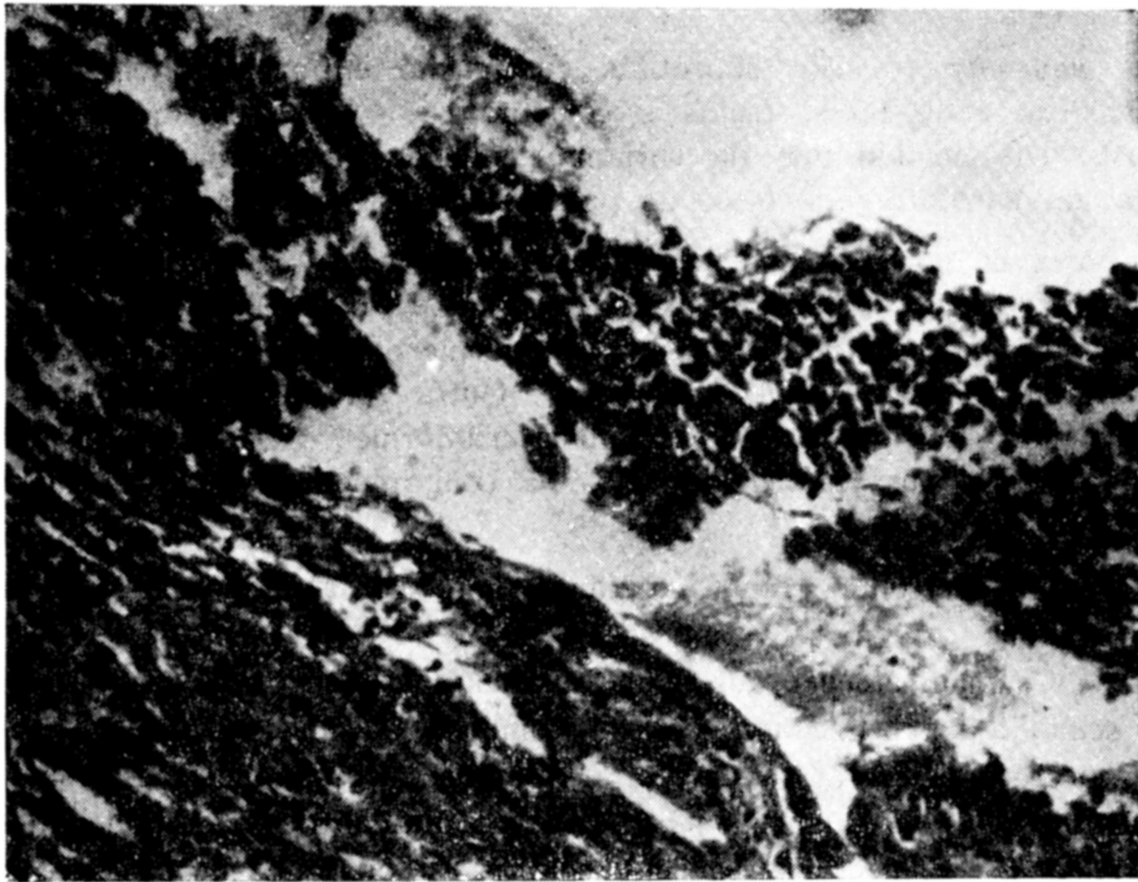


Fig. 1 — Caso A.M.A. Corte histológico do seio etmoidal direito: necrose do epitélio de revestimento, notando-se a presença dos fungos nas proximidades (HE 60).

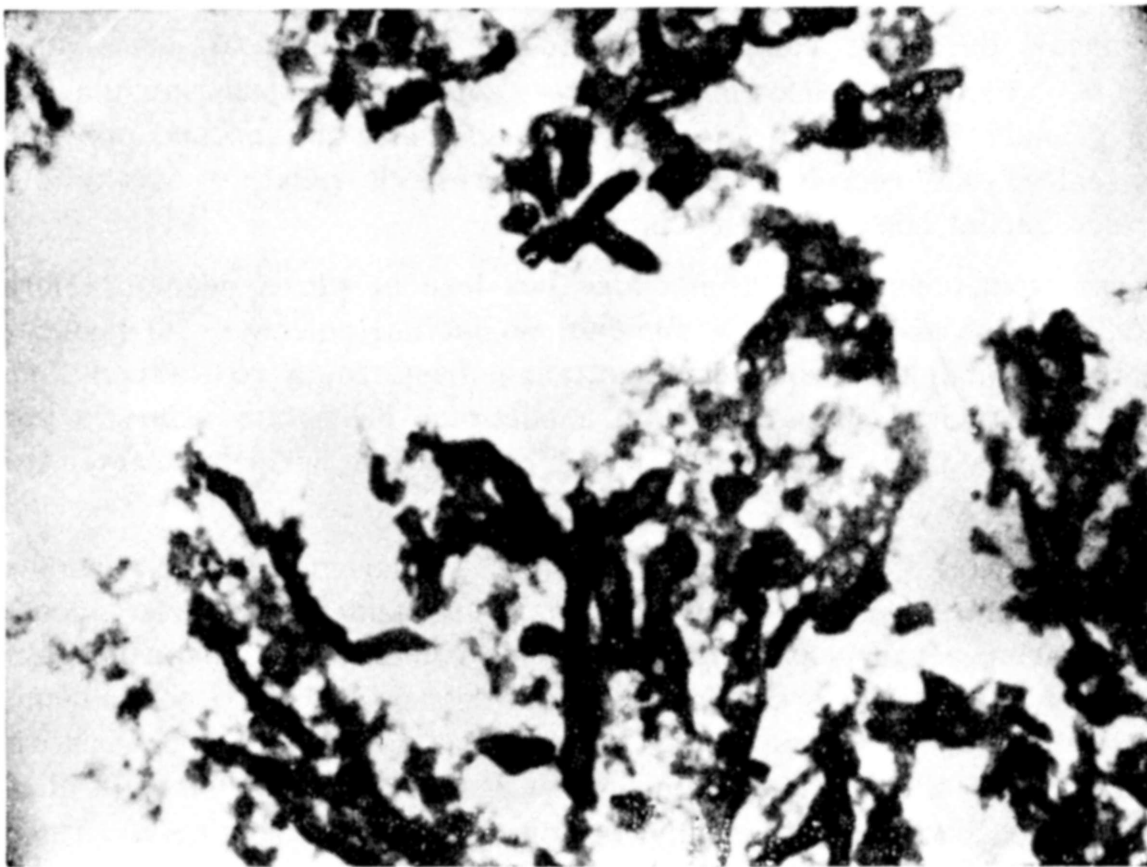


Fig. 2 — Caso A.M.A. Detalhe da morfologia do fungo, notando-se micélios longos ramificados, não septados, com grande variação na forma e tamanho e grande afinidade pela hematoxilina (HE 160x).

Os *phycomycetes* são saprófitas comumente encontrados em substâncias orgânicas do solo, fezes, frutas e compostas^{1,2,3,5,7}. Crescem em ambientes aeróbico, rico em hidratos de carbono, podendo ser cultivados a partir de material da nasofaringe e fezes de pessoas sadias^{1,2,3,4,5,7,8}.

A porta de entrada costuma ser a cavidade nasal da qual o fungo atinge os seios paranasais e, através da veia angular, ducto nasolacrimal e vasos etmoidais, alcança a órbita^{4,5}; nesta, pelo comprometimento do nervo óptico e vasos oftálmicos pode atingir o cérebro. Outra via admitida está relacionada à invasão dos seios paranasais pela placa cribiforme⁵. Quando a disseminação do fungo se faz por via hematogênica há comprometimento de várias porções do SNC¹⁸.

O fungo apresenta grande afinidade por artérias², produzindo lesão da camada íntima. Segue-se trombose e infarto^{4,7} e invasão de veias e linfáticos^{7,18}. Chamam atenção, no exame anátomo-patológico, extensas áreas infartadas, sendo a necrose consequente à trombose vascular ou supuração. Pode ocorrer necrose hemorrágica devido a trombose venosa, inclusive trombose do seio cavernoso¹⁰. Frequentemente as artérias oftálmicas⁵ e carótida interna^{1,18} são acometidas. Esta última artéria encontrava-se obstruída no paciente descrito. Estes aspectos vasculares justificam a subitaneidade da instalação do quadro clínico em muitos casos¹.

O quadro clínico clássico foi descrito, em 1943, por Gregory, Golden e Haymaker^{2,3,4}. Ele costuma instalar-se em paciente com diabetes descompensado, sinusite, celulite orbitária, oftalmoplegia e meningoencefalite. A maioria dos sinais iniciais deve-se a comprometimento da cavidade nasal, seios paranasais e face^{4,14}. Frequentemente inicia-se por corrimento nasal sanguinolento, de aspecto granular^{4,7}. Obstrução nasal, dor nos seios paranasais, perfuração do septo nasal⁴, lesão necrótica de corneto, necrose de pálato¹⁷ e celulite facial⁴ podem ser encontrados em fases ulteriores.

O comprometimento ocular inicia-se por leve proptose, edema periorbitário, ptose palpebral, visão borrada e aumento do lacrimejamento⁷. O paciente pode apresentar oftalmoplegia completa, exoftalmo, hemorragia conjuntival⁷, midríase parálitica e cegueira, compatíveis com a síndrome de fissura orbitária por comprometimento da base da órbita e vasos orbitários e, principalmente, trombose da artéria central da retina.

A mucormicose pode determinar sintomas e sinais dos mais variados quanto ao acometimento do SNC. Entre os mais frequentemente observados encontram-se cefaléia, paralisia de nervos cranianos oculomotores, distúrbios sensitivos no território do trigêmio e comprometimento de nervo facial¹⁴. Também podem verificar-se alterações do estado de consciência, deficit motor e sensitivo focal contralateral ao olho afetado, afasia e crises convulsivas¹⁸. Eventualmente ocorrem sinais de irritação meníngea com quadro de meningite primária ou secundária a outros agentes infecciosos.

A etiologia da meningite no caso relatado não pode ser determinada através dos exames feitos no LCR. Na literatura são escassos os informes sobre os

achados no LCR. Yanagisaw e col.¹⁸ descrevem um paciente que teve como complicação uma meningite por germe Gram-negativo.

O diagnóstico, em que pese tratar-se de afecção rara, é altamente sugestivo quando, em paciente diabético, ocorre síndrome de ápice da fissura orbitária, sinusite, lesões em cornetos ou pálato, meningoencefalite com ou sem sinais focais.

O diagnóstico clínico é complementado pelo estudo radiológico dos seios da face, sendo considerados de importância para o diagnóstico de mucormicose os seguintes dados: destruição óssea focal parasinusal, ausência de nível líquido na posição ereta e espessamento nodular de partes moles nos limites dos seios paranasais ^{1,4,18}. Deve-se ressaltar que o comprometimento é geralmente unilateral ¹. Achado já descrito em muitos casos ^{1,18}, é a trombose da artéria carótida interna também apresentada por este paciente.

O crescimento do fungo em meio específico nem sempre é observado. Quando ocorre deve ser valorizado ainda que possa ser igualmente obtido em material proveniente de pessoas normais. O diagnóstico definitivo só é estabelecido quando se identifica o ficomiceto em material de biopsia ^{3,4,7,9,18}.

Apesar do amplo diagnóstico diferencial, salientam-se algumas patologias por comprometimento orbitário: candidíase, aspergilose ^{1,4}, doenças granulomatosas como tuberculose, neoplasias primárias ou metastática de faringe, seios e órbitas e trombose de seio cavernoso ⁴.

Como a doença evolui de maneira rápida, o prognóstico depende fundamentalmente da adoção da terapia adequada, de modo agressivo e precoce. Inicialmente o prognóstico desta doença era sombrio com uma mortalidade de aproximadamente 90% ^{3,4}; ainda hoje, apesar dos avanços terapêuticos, são elevadas a morbidade e a mortalidade e as estatísticas mais recentes mostram mortalidade ao redor de 50% ⁴.

A terapia deve basear-se no controle da moléstia de base, geralmente diabetes; debridamento cirúrgico dos focos nasais e paranasais e eventualmente, das partes moles comprometidas, sendo muitas vezes, necessárias repetidas e extensas ressecções; utilização da Anfotericina B por via intravenosa nas doses convencionais e na dependência da tolerância de cada paciente.

No caso registrado, o estabelecimento da terapêutica adequada pode justificar a evolução satisfatória observada, ressaltando-se a pronta correção da cetoacidose e a administração da Anfotericina-B.

RESUMO

Registro de caso de mucormicose órbito-rino-cerebral em paciente diabético e em cetoacidose, com quadro clínico característico e que apresentou boa evolução graças ao tratamento iniciado precocemente. É feito um resumo dos principais registros da literatura a respeito da patologia.

SUMMARY

Orbit-rhino-cerebral phycomycosis: a case report.

The case of a 15 years old white man, diabetic in cetoacidosis, with a orbit-rhino-cerebral phycomycosis is reported. The illness had an acute onset and the treatment was iniciated early with Amphotericin-B and unilateral osteotomy of maxillary and ethmoidal sinus. With this treatment the patient did well with residuals of ophthalmoplegia and amaurosis on the right. Interesting investigation aspects are the occluded internal carotid on the same side of the affected orbit and the CAT-SCAN finding of moderated ventricular dilatation (two month after hospital admission). Mycology, pathophysiology, histopathology, clinical aspects, diagnosis and therapy are discussed, comparing the findings of this case with available literature. An increased number of survivors can be expected with earlier recognition and more aggressive therapy. Treatment of the underlying debilitating disease, Amphotericin-B and surgical debridement of necrotic tissue, are frequently necessary such as observed in the case reported. The favorable results obtained with the proposed management are stressed.

REFERENCIAS

1. ADDLESTONE, R. B. & BAYLIN, G. J. — Rhinocerebral mucormycosis. *Radiology* 115:113, 1975.
2. BERGER, C. J.; DISQUE, F. C. & TOPAZIAN, R. G. — Rhinocerebral mucormycosis: Diagnosis and treatment. *Oral Surg.* 40:27, 1975.
3. BLATRIX, C.; VERGEZ, A.; GESLIN, P.; DESTOMBES, P.; SEGRETAINE, G.; CHAOUAT, G. & ISRAEL, J. — Mucormycose naso-orbito-cérébrale: a propos d'une observation typique. *Prèsse méd.* 78:2113, 1970.
4. EISENBERG, L.; WOOD, T.; BOLES, R. — Mucormycosis. *Laryngoscope* 87:347, 1977.
5. FRANCO, M. F. & IRIYA, K. — Ficomiose órbito-rino-cerebral associada a cetoacidoze diabética. Registro de um caso. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 12:354, 1970.
6. GILBERT, E. F.; KHOURY, G. H. & PORE, R. S. — Histopatological identification of *Entomophthora* phycomycosis *Arch. Path.* 90:583, 1970.
7. GROOTE, C. A. — Rhinocerebral phycomycosis. *Arch. Otolaryng.* 92:288, 1970.
8. IGNELZI, R. J. & VANDERARK, G. D. — Cerebral mucormycosis following open head trauma. Case report. *J. Neurosurg.* 42:593, 1975.
9. MEDOFF, G. & KOBAYASHI, G. S. — Pulmonary mucormycosis. *New Engl. J. Med.* 286:86, 1972.
10. POCH, G. F. FRUGONI, R.; ARA, C.; BREGLIA, M. & PASCUCELLI, H. — Tromboflebitis del seno cavernoso por mucormicosis. *Prensa méd. argent.* 56:1304, 1969.

11. POLLOCK, R. A.; PRATT, R. C.; SHULMAN, J. A.; & TURNER, J. S. — Nasal mucormycosis: early detection and treatment without radical surgery or Amphotericin-B. *Sth. méd.* 68:1279, 1975.
12. SANDLER, R.; TALLMAN, C. B.; KEAMY, D. G. & IRVING, W. R. — Successfully treated rhinocerebral phycomycosis in well controlled diabetes. *New Engl. J. Med.* 285:1180, 1971.
13. RAO, V. R. K.; PILLAI, S. M.; MATHEWS, G.; & RADHAKRISHNAN, V. V. — Cerebral mucormycosis — A case report. *Neuroradiology* 15:291 (1978).
14. STEPHAN, T.; BUSIS, S. N.; ARENA, S.; KHURANA, R. C. & DANOWSKI, T. S. — Rhino-cerebral Phycomycosis (Mucormycosis). *Laryngoscope* 83:173, 1973.
15. TABACHNICK, T. T. & LEVINE, B. — Mucormycosis of the craniofacial structures. *J. oral Surg.* 33:464, 1975.
16. VERGEZ, A.; BLATRIX, P.; POINTUD, P. & SALVANET, A. — Mucormycose orbito-cerebrale (Nouvelle observation). *Ann. Oculist. (Paris)* 204:285, 1971.
17. WITTIG; E. O.; CAT, I.; ABDALA, H. & KASTING, G. — Meningencefalite a mucormicose: relato de um caso. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 31:151, 1973.
18. YANAGISAWA, E.; FRIEDMAN, S.; KUNDARGI, R. S.; SMITH, H. W. — Rhinocerebral phycomycosis. *Laryngoscope* 87:1319, 1977.

Clinica Neurológica — Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo — Caixa Postal 3461 — 01000 São Paulo, SP — Brasil.