

ISSN: 2340-3438

Edita: Sociedad Gallega de  
Otorrinolaringología.

Periodicidad: continuada.

Web: [www.sgorl.org/revista](http://www.sgorl.org/revista)

Correo electrónico:

[actaorlgallega@gmail.com](mailto:actaorlgallega@gmail.com)

**SGORL PCF**  
Sociedad Gallega de Otorrinolaringología  
y Patología Cervicofacial



# Acta Otorrinolaringológica Gallega

## Caso Clínico

### Mucormicose maxilar em doente imunocompetente:

#### caso clínico

### A rhino-maxillary mucormycosis: case report in an immunopotent patient

Joana Borges da Costa, Catarina Rato, Paula Azevedo, Delfim Duarte,  
Miguel Viana

Serviço de Otorrinolaringologia, Hospital Pedro Hispano

Recibido: 23/10/2018 Aceptado: 9/11/2018

## Resumo

Introdução: A mucormicose (MM) é uma infeção rara, oportunística e potencialmente fatal que afeta pacientes diabéticos ou imunossuprimidos. É habitualmente causada por agentes fúngicos da ordem *Mucorales* e os agentes *Rhizopus* e *Mucor* são os microrganismos responsáveis mais comuns. Trata-se de uma patologia sistémica que se manifesta sob a forma de diferentes síndromes clínicas, sendo que o síndrome rino-orbita-cerebral é uma das formas de apresentação mais frequentes.

Caso Clínico: Reporta-se um caso de MM rino-maxilar numa mulher de 67 anos, saudável e imunocompetente, com queixas de obstrução nasal e rinorreia anterior mucopurulenta unilaterais com um mês de evolução e resistentes a terapêutica antibiótica repetida. Os exames de imagem realizados evidenciaram uma massa com densidade de tecidos moles a ocupar o seio maxilar esquerdo, a envolver a fossa nasal e células etmoidais homolaterais e com erosão das estruturas vizinhas. A doente foi submetida a cirurgia endoscópica nasossinusal e os estudos histopatológico e histoquímico identificaram hifas não-septadas com ramificação de ângulo de 90° compatíveis com *Mucor*. Foi instituído uma terapêutica à base de anfotericina B e posaconazol, tendo-se obti-

Correspondencia: Joana Borges da Costa

Hospital Pedro Hispano

Correo electrónico: [costa.jrb@gmail.com](mailto:costa.jrb@gmail.com)

do uma cura completa da infeção.

Conclusão: A MM é uma infeção rara e grave, com uma taxa de mortalidade entre os 25 e os 62%. Um dos fatores mais importantes de mau prognóstico é o diagnóstico e instituição de tratamento tardios e atendendo que a MM tem vindo a ser cada vez mais reportada em indivíduos saudáveis, urge alertar os profissionais de saúde para esta entidade. É essencial considerar esta patologia em indivíduos saudáveis e imunocomprometidos, cujos sintomas não podem ser explicados por outras causas.

**Palabras chave:** mucormicose, mucor, rinossinusite fúngica

### **Abstract**

Introduction: Mucormycosis (MM) is an uncommon, opportunistic and life-threatening infection that primarily affects diabetic or immunocompromised patients. It's usually caused by fungi's order *Mucorales* and *Rhizopus* or *Mucor* species are the most frequent offending organisms. It's a systemic disease manifested by a variety of syndromes and rhino-orbital-cerebral form is one of the most common presentations.

Case report: We report a case of rhino-maxillary MM in a 67-year-old healthy female that present with left nasal stuffiness and anterior mucopurulent drainage of one-month evolution, without improvement after antibiotic treatment. Anterior rhinoscopy revealed a swollen nasal mucosa with purulent drainage from left middle meatus; a paranasal sinus CT scan showed a left maxillary sinus mass, involving nasal fossa and ethmoidal cells, an erosion of the left medial maxillary sinus wall, middle concha and ethmoidal cells. The patient underwent a surgical debridement and histopathology and histochemistry exams showed the presence of non-septated, 90° angle branched hyphae compatible with *Mucor*. The patient was treated with amphotericin B and posaconazole, with a complete infection cure.

Conclusion: MM is a rare infection that requires a high index of suspicion due to atypical presentations. Moreover, it's usually a fatal disease, specially in immunocompromised patients, with an overall mortality ranging from 25 to 62%. One of the most important poor outcome factors is a delayed diagnosis and treatment and because MM has been increasingly reported in healthy individuals for the last decade, it's important to consider this possibility in healthy patients with resistant symptoms not explained by others causes.

**Keywords:** mucormycosis, mucor, fungic rhinosinusitis

### **Introdução**

A mucormicose (MM) é uma infeção invasiva, oportunista e potencialmente fatal<sup>1</sup>, tipicamente causada por agentes da ordem fúngica *Mucorales*<sup>2</sup> como *Rhizopus* e *Mucor*. O *Rhizopus oryzae* é o microrganismo mais frequentemente isolado em doentes com MM, sendo responsável por cerca de 70% dos casos.<sup>3</sup> Os doentes diabéticos mal controlados em cetoacidose e os doentes algum grau de imunocompromisso, como

os tratados com corticoterapia prolongada, transplantados, neutropénicos, com distúrbios hematológicos malignos e hemodialisados sob tratamento com deferoxamina, estão em grande risco de desenvolver MM.<sup>4,5</sup>

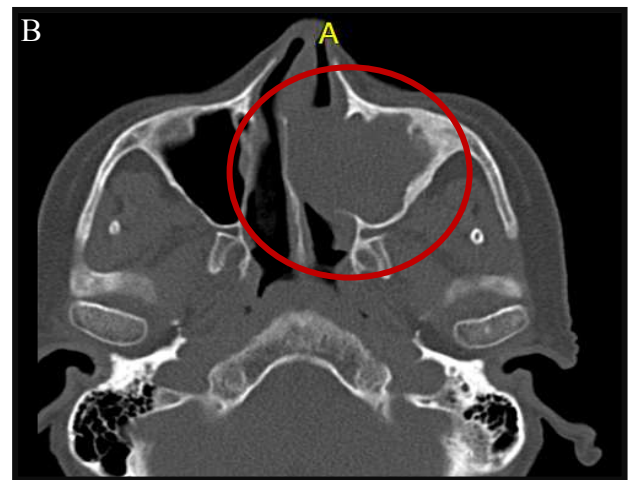
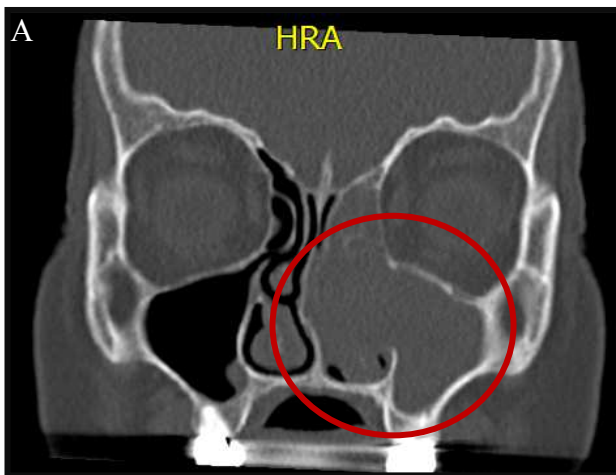
O desenvolvimento da MM parece advir da associação de fatores dos microorganismos e de fatores do hospedeiro. Por um lado, os fungos da ordem *Mucorales* têm especial tropismo para as estruturas vasculares, causando eventos trombóticos e necrose dos tecidos afetados, com conseqüente proliferação e crescimento fúngico.<sup>6</sup> Por outro lado, existem estudos que demonstram que os indivíduos com diminuição do número de células fagocitárias ou disfunção fagocitária estão em maior risco de desenvolvimento de MM.<sup>4</sup> É o caso dos doentes gravemente neutropénicos, uma vez que os neutrófilos são essenciais na inibição da proliferação dos esporos fúngicos, e dos doentes diabéticos em cetoacidose, cujos leucócitos fagocitários são disfuncionais, com capacidade de quimiotaxia e morte intracelular deficitárias.<sup>7</sup>

Os ficomicetes, como são conhecidos os fungos da ordem *Mucorales*, frequentemente colonizam a mucosa da cavidade oral, nasal, seios perinasais e faríngeos/laríngeos.<sup>8</sup> Por conseguinte, uma das formas mais comuns de apresentação da doença é o síndrome rino-orbita-cerebral, uma vez que nos doentes suscetíveis os esporos inalados germinam, as hifas desenvolvem-se e os fungos invadem e lesam os vasos sanguíneos, levando a quadros clínicos semelhantes a rinosinusite aguda ou celulite periorbitária.<sup>8</sup> Por esse motivo, o diagnóstico de MM habitualmente é tardio e após várias tentativas de tratamento convencionais, o que contribui para um prognóstico ainda mais desfavorável.<sup>8</sup>

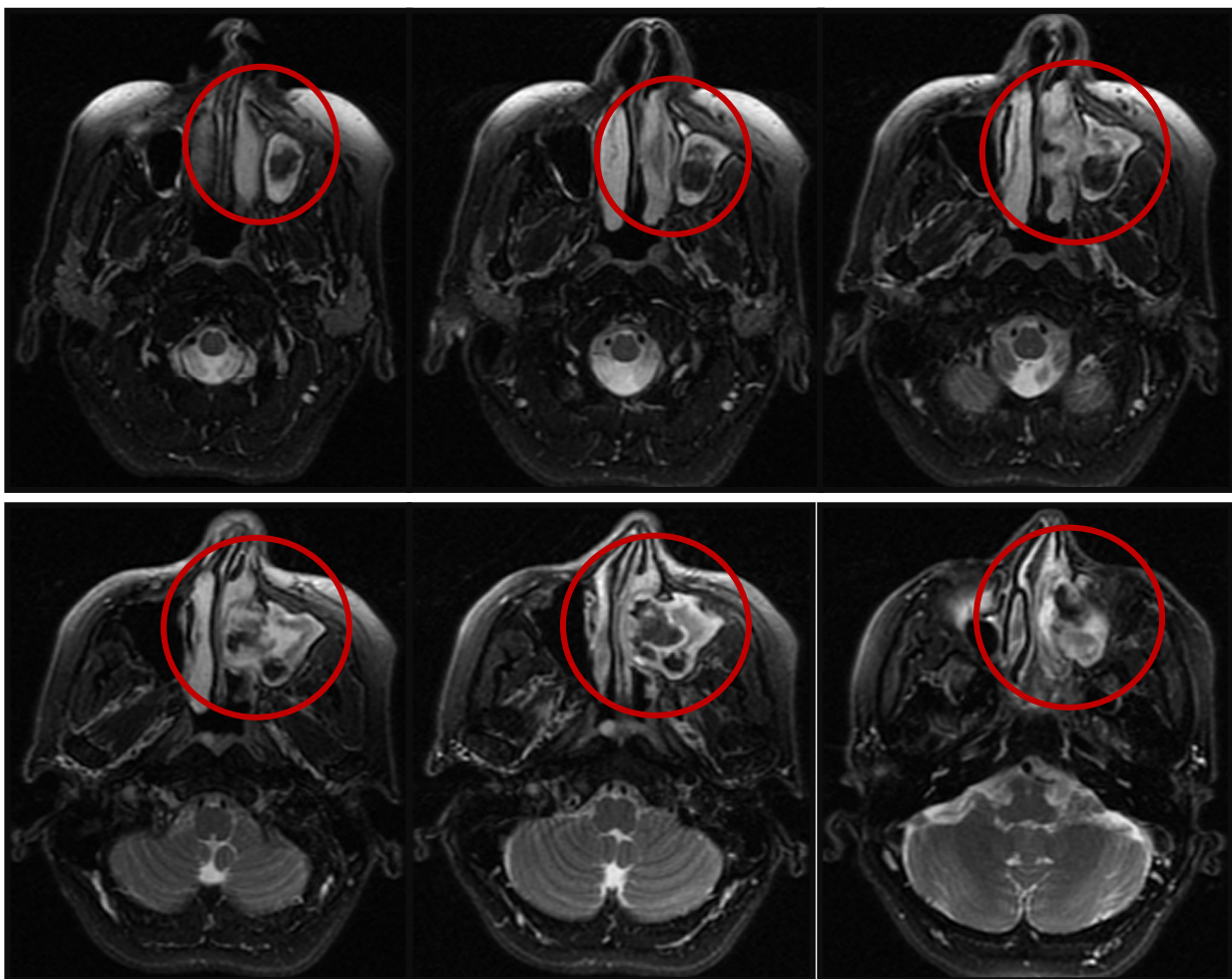
Apresentamos neste artigo um caso de MM numa mulher imunocompetente.

### **Caso Clínico**

Reporta-se um caso de uma mulher de 67 anos, saudável, sem antecedentes conhecidos de diabetes mellitus ou outro estado de imunossupressão, que é enviada à consulta de Otorrinolaringologia (ORL) pela médica assistente por um quadro de obstrução nasal e rinorreia mucopurulenta esquerda com um mês de evolução, resistentes a terapêutica antibiótica repetida. A doente em questão já tinha realizado uma tomografia computadorizada (TC) que mostrava uma massa com densidade de tecidos moles a ocupar o seio maxilar (SM) esquerdo na totalidade, a envolver a fossa nasal e células etmoidais homolaterais e com erosão da parede medial do SM, corneto médio e células etmoidais esquerdas (Figuras 1a e 1b). À observação direta, era possível visualizar edema e congestão da mucosa nasal esquerda e drenagem purulenta a partir do meato médio. Foi realizada uma biópsia do corneto médio, cuja anatomia patológica evidenciou a presença de exsudado leucocitário e mucosa do tipo respiratório, com infiltrado de predomínio linfoplasmocítico e ausência de sinais de malignidade. Para esclarecimento adicional, a ressonância magnética nuclear (RMN) pedida confirmou a presença de uma lesão ocupante de espaço no SM esquerdo, insinuando-se para as cavidades nasais ipsilaterais e desviando os cornetos nasais médio e inferior esquerdos, com captação de contraste à periferia e centro necrótico (Figuras 2 e 3); colocaram-se, nesta fase de estudo, como diagnósticos diferenciais principais as hipóteses de se tratar de um mucocelo, uma coleção abcedada ou um papiloma invertido.



**Figuras 1a** (TC-SPN, corte coronal) e **1b** (axial): massa a ocupar o Seio maxilar esq, com atingimento da fossa nasal e células etmoidais esquerdo.



**Figura 2:** RMN-SPN, sequência de cortes axiais em T2 FAT SAT, a evidenciar lesão hiperintensa ocupante de espaço no Seio Maxilar esquerdo.

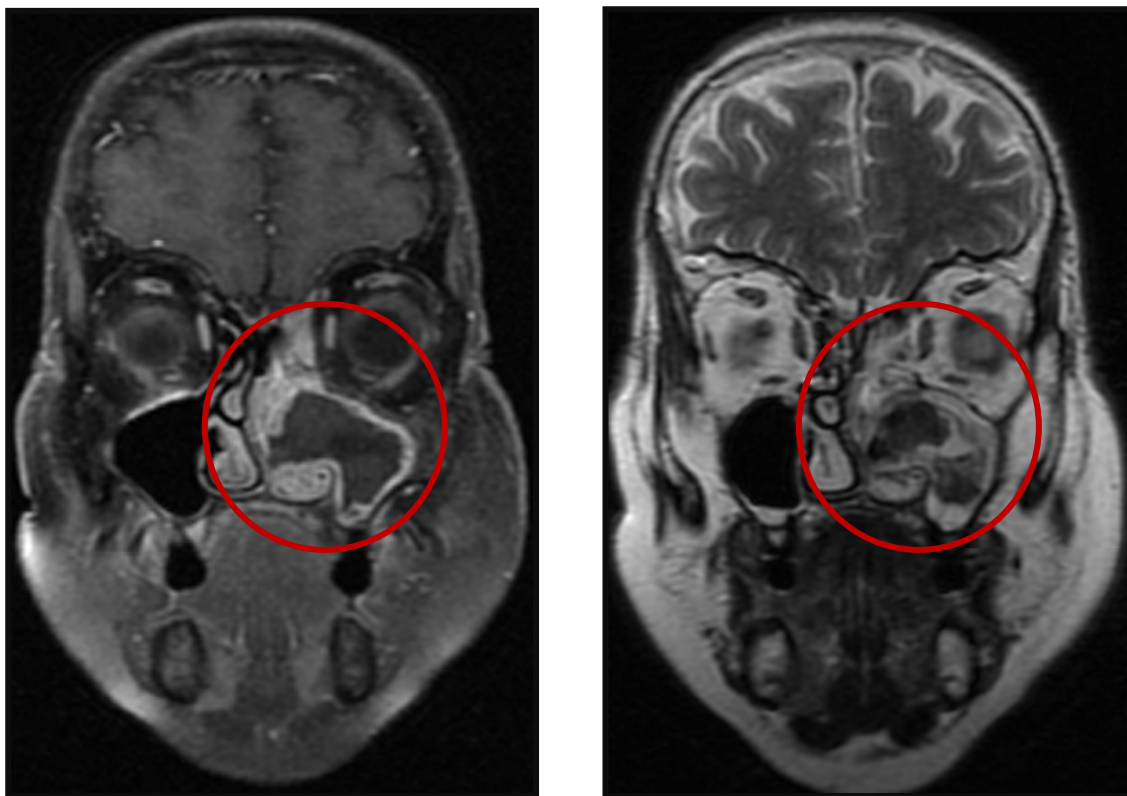
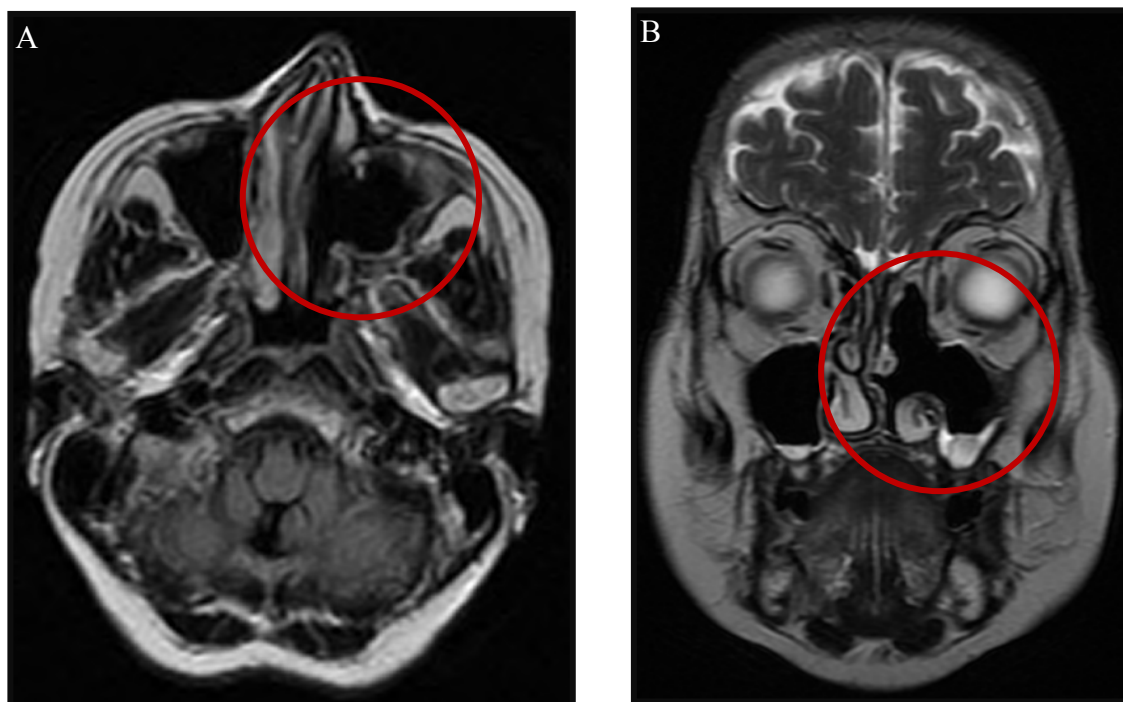


Figura 3: RMN-SPN, cortes coronais em T1 GAD FAT SAT e T2 FSE respetivamente, a evidenciar lesão hipointensa em T1 e hiperintensa em T2.

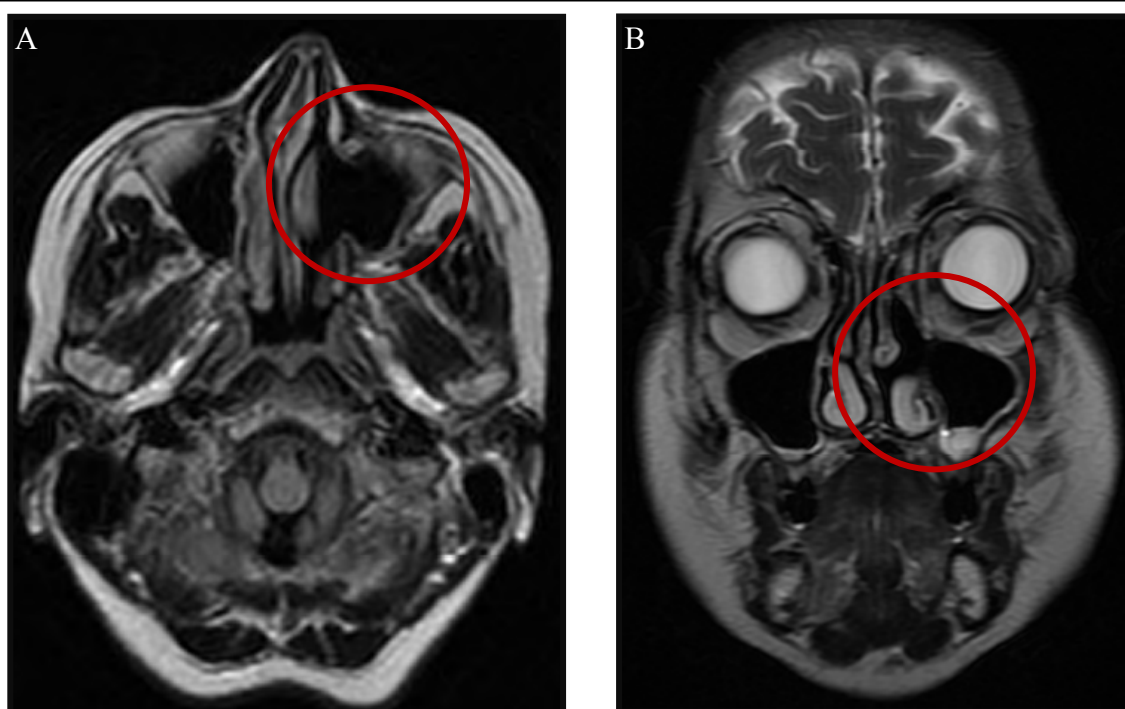
Atendendo a que a doente se mantinha sintomática e sem melhoria clínica com a terapêutica antibiótica oral e corticoide tópica instalada, optou-se por submeter a doente a cirurgia endoscópica nasossinusal esquerda. Durante a intervenção cirúrgica foi realizada unciformectomia e antróstomia maxilar esquerdas com constatação de preenchimento de todo o SM esquerdo com exsudado grumoso de aspeto fúngico; foi realizada ainda etmoidectomia anterior e posterior e abordagem do recesso frontal. O estudo histopatológico do material recolhido durante a cirurgia identificou a presença de pólipos inflamatórios eosinados, exsudado fibrino-leucocitário e microrganismos compatíveis com *Mucor*; o exame histoquímico com ácido periódico de *Schiff* (PAS) e *Grocott* confirmaram hifas não-septadas com ramificação de ângulo de 90° compatíveis com *Mucor*.

Com o apoio dos colegas da Infeciologia, tomou-se a decisão de manter a doente internada e medicada com anfotericina B e ceftriaxone. Durante o internamento, a doente realizou nova RMN de controlo que mostrou sinais de intervenção cirúrgica prévia, revestimento do SM esquerdo menos exuberante do que anteriormente, hiperintensa em T2 e hipointensa em T1, com reforço à periferia, provavelmente causada por processo infeccioso/inflamatório (Figuras 4a e 4b). Ao final de 17 dias de internamento, dada a melhoria clínica e imagiológica, a doente teve alta para ambulatório, tendo completado 4 semanas de tratamento com posaconazol.



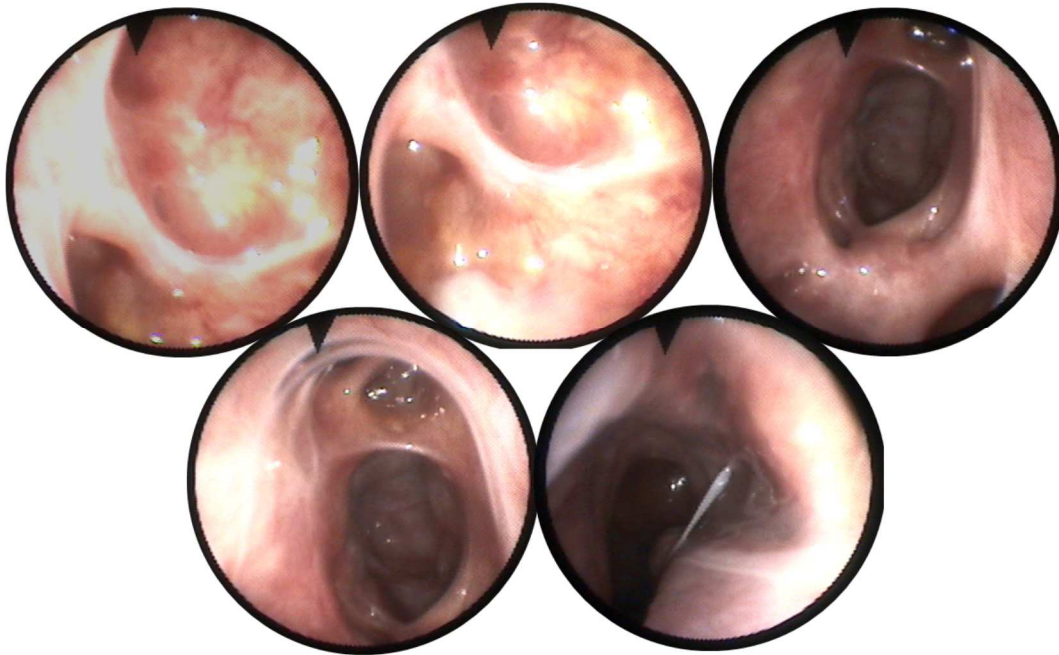
**Figura 4a** (RMN-SPN, corte axial em T2 FLAIR ) e **4b** (coronal em T2 FRFSE ): e respetivamente; revestimento inflamatório/infecioso do seio maxilar esquerdo.

Cerca de 3 meses após a intervenção cirúrgica, a doente mantinha-se sem queixas de obstrução nasal e rinorreia e, para controlo imagiológico da doente, foi realizada uma nova RMN que identificou, comparativamente com o estudo anterior, redução do componente inflamatório/infecioso na região nasossinusal esquerda e menor exuberância do revestimento do SM homolateral (Figuras 5a e 5b).



**Figura 5a** (RMN-SPN, corte axial em T2 FLAIR) e **5b** coronal em T2 FRFSE: Redução do componente inflamatório/infecioso na região nasossinusal esquerda.

A doente manteve seguimento em consulta de ORL durante mais de um ano, com realização de nasofibroskopias rígidas repetidas, que mostraram patência da antróstomia e etmoidectomia, sem sinais de persistência da infeção (Figura 6). Não há registos de recidiva da sintomatologia inicial, tendo a doente sido considerada curada ao fim de 1 ano de seguimento.



**Figura 6:** Nasofibroskopia rígida 6 meses após cirurgia.

### Discussão

A mucormicose (MM) é uma patologia rara e oportunista, que representa a terceira infeção fúngica angio-invasiva mais comum, depois da candidíase e da aspergilose, sendo considerada uma das complicações médicas mais importantes dos doentes imunocomprometidos.<sup>9</sup> É conhecido que a maioria dos doentes que desenvolvem MM apresenta fatores de risco imunológicos. No entanto, nos últimos 30 anos, vários casos de MM em doentes imunocompetentes e saudáveis têm vindo a ser descritos.<sup>10</sup> Estão relatados na literatura pelo menos 212 casos de MM em indivíduos imunologicamente saudáveis, sem fatores de risco e/ou história prévia de doença, 81 dos quais apresentaram uma variante da forma de apresentação rino-orbita-cerebral.<sup>10</sup>

Uma vez que os agentes fúngicos habitualmente responsáveis por quadros de MM estão presentes no meio ambiente, no ar, na água e em alimentos,<sup>11</sup> a inalação dos esporos a partir da atmosfera é a via mais comum para o desenvolvimento de infeções rino-orbita-cerebrais e pulmonares.<sup>12</sup> Nos indivíduos imunocompetentes, a mucosa nasal e dos seios maxilares parece ser a origem predominante da infeção do trato respiratório. Se os esporos inalados forem maiores do que 10µm podem permanecer nas vias aéreas superiores, levando à forma nasal ou perinasal na doença.<sup>11,12</sup> Caso a infeção não seja prontamente diagnosticada e tratada, pode invadir outros vasos sanguíneos e progredir para a base do crânio,

disseminando-se para o sistema nervoso central e dando origem à forma rino-orbito-cerebral.<sup>12</sup>

A mucosa e o endotélio representam barreiras efetivas e fundamentais contra a invasão tecidual e vascular, pelo a MM em indivíduos imunocompetentes e saudáveis é ainda mais rara do que em imunossuprimidos.<sup>13</sup> Atualmente, o desenvolvimento de MM nos pacientes saudáveis parece estar relacionado com a capacidade dos fungos de atacar epitélio que previamente tenha sido lesado por algum fator, como uma infecção, agente citotóxico ou traumatismo direto.<sup>11</sup> É também provável que os esporos do *Mucor* sejam capazes de secretar diversas toxinas e proteases que destroem diretamente as células endoteliais nas mucosas.<sup>11</sup>

Relativamente à doente do caso clínico apresentado, não é possível identificar pela história clínica um fator promotor de lesão epitelial prévio ao aparecimento de sintomas. No entanto, é possível especular que a doente teria por algum motivo uma mucosa nasal ou perinasal danificada, o que favoreceu o crescimento e a proliferação fúngica, com conseqüente invasão vascular e neuronal. O facto da infecção ter sido diagnosticada e tratada com cirurgia e terapêutica sistémica e agressiva de forma relativamente precoce fez com que a infecção se confinasse à fossa nasal e aos seios perinasais, manifestando-se na forma de MM rino-maxilar; caso contrário, era expectável que a invasão de estruturas como a órbita e o compartimento intracraniano tivessem ocorrido, resultando em formas mais disseminadas como a rino-orbitária ou rino-orbito-cerebral.

A MM é uma infecção de mau prognóstico, com uma taxa de mortalidade global descrita que varia entre os 25 e os 62%, podendo chegar aos 76% para as infeções pulmonares e aos 96% para as formas disseminadas.<sup>3</sup> O diagnóstico precoce é essencial dado que, muitas vezes, no momento em que o diagnóstico é feito já existem lesões teciduais significativas e irreversíveis. As manifestações clínicas inespecíficas da MM aumentam a probabilidade de serem consideradas outras patologias, o que potencia os resultados desfavoráveis. Assim, o diagnóstico atempado e a instituição oportuna da terapêutica médica e cirúrgica são críticos para a sobrevivência dos doentes e para a minimização das morbidades, pelo que é essencial considerar a MM tanto em indivíduos saudáveis como imunocomprometidos, cujos sintomas não podem ser explicados por outras causas, de forma a melhorar a história natural desta patologia.

**Declaração de Conflites de Interesses:** Declara-se que não existem conflitos de interesses na realização deste trabalho.

### **Bibliografia**

- 1- Sahota R, Gambhir R, Anand S, Dixit A. Rhinocerebral Mucormycosis: Report of a Rare Case. *Ethiop J Health Sci.* 2017;27(1):85-90.
- 2- Hibbett DS, Binder M, Bischoff JF, et al. A higher-level phylogenetic classification of the Fungi. *Mycol Res.* 2007;111(5):509-547.
- 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):634-653.
- 4- Ibrahim AS, Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Pathogenesis of mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012;54



Suppl 1(Suppl 1):S16-22.

- 5- Sugar AM. Agents of mucormycosis and related species. *Principles and practice of infectious diseases*.2005;2979.
- 6- Reddy SS, Rakesh N, Chauhan P, Sharma S. Rhinocerebral Mucormycosis Among Diabetic Patients: An Emerging Trend. *Mycopathologia*. 2015;180(5-6):389-396.
- 7- Chinn RY, Diamond RD. Generation of chemotactic factors by *Rhizopus oryzae* in the presence and absence of serum: relationship to hyphal damage mediated by human neutrophils and effects of hyperglycemia and ketoacidosis. *Infect Immun*. 1982;38(3):1123-1129.
- 8- Sahota R, Gambhir R, Anand S, Dixit A. Rhinocerebral Mucormycosis: Report of a Rare Case. *Ethiop J Health Sci*. 2017;27(1):85-90.
- 9- Torres-Narbona M, Guinea J, Muñoz P, Bouza E. [Zygomycetes and zygomycosis in the new era of antifungal therapies]. *Rev Esp Quimioter*. 2007;20(4):375-386.
- 10- Mastroianni A. Paranasal sinus mucormycosis in an immunocompetent host: efficacy and safety of combination therapy with Liposomal Amphotericin B and adjuvant rHuGM-CSF. *Infez Med*. 2004;12(4):278-283.
- 11- Kontoyiannis DP, Lewis RE. Invasive Zygomycosis: Update on Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Management. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20(3):581-607.
- 12- Prabhu RM, Patel R. Mucormycosis and entomophthoromycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10 Suppl 1:31-47.
- 13- Mignogna MD, Fortuna G, Leuci S, et al. Mucormycosis in immunocompetent patients: a case-series of patients with maxillary sinus involvement and a critical review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2011;15(8):e533-e540.