

Mucormicose pulmonar em paciente imunossuprimido*Pulmonary mucormycosis in an immunosuppressed patient*

Valmir Machado de Melo Filho, Maria Inês Bueno de Andrade Valery, Maria Vera Cruz de Oliveira Castelano
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

Introdução: A mucormicose é um grupo de infecções causada por fungos da ordem *Mucorales* que tem sua distribuição universal no meio ambiente. Ela pode se manifestar por diferentes maneiras. As formas rinocerebral e a pulmonar são as principais. Imunossuprimidos e diabéticos são os principais grupos de risco para desenvolvimento da doença. Este relato trata de um caso de mucormicose pulmonar não associada a COVID em indivíduo imunossuprimido. **Caso Clínico:** Apresenta-se o caso de paciente do sexo feminino, 59 anos, portadora de artrite reumatoide em uso crônico de corticoide e com bronquiectasia já com infecção por micobactéria não tuberculosa há 2 anos, sem tratamento e perda de seguimento. Apresenta quadro de dispneia progressiva, tosse seca, sudorese noturna, emagrecimento e dor ventilatório-dependente. Ao exame físico paciente mostrava em regular estado geral, com murmúrio vesicular reduzido em hemitórax superior direito na ausculta respiratória e necessidade de oxigenoterapia (3 litros/min) via cateter nasal. Evidenciado em tomografia de tórax presença de escavações e micronódulos em todo parênquima pulmonar. Realizado lavado broncoalveolar com crescimento de *Rhizopus sp* e biópsia transbrônquica com presença de infiltrado inflamatório crônico leve. Paciente foi tratada com anfotericina B durante 4 semanas com melhora clínica e radiológica. **Conclusão:** A forma pulmonar da mucormicose é a segunda forma mais frequente da doença e costuma se apresentar com dispneia e dor ventilatório dependente. A TC de tórax é o método mais sensível para detectar alterações sugestivas da doença. O diagnóstico é feito pelo crescimento de patógenos causadores de mucormicose em cultura de material estéril. A anfotericina B é o principal antibiótico para o tratamento. A mucormicose ainda está associada a altos índices de mortalidade.

Descritores: Mucormicose; mucorales; pulmão; imunossupressão.

ABSTRACT

Introduction: Mucormycosis is a group of infections caused by fungi of the order *Mucorales* that has a worldwide distribution. It can manifest in different ways. The rhinocerebral and pulmonary forms are the main ones. Immunosuppressed and diabetics are the main risk groups for the development of disease. This report deals with a case of non-COVID-associated pulmonary mucormycosis in an immunosuppressed individual. **Case Report:** 59-year-old woman with Rheumatoid Arthritis using chronic glucocorticoid therapy and with previous diagnostic of bronchiectasis infected with nontuberculous mycobacterial 2 years ago, without treatment and loss of follow-up. Presents with progressive dyspnea, dry cough, night sweats, weight loss and ventilatory-dependent pain. On physical examination, the patient was in a regular general condition, with reduced breath sounds in the right upper hemithorax on respiratory auscultation and the need for oxygen therapy (3 liters/min) via a nasal cannulae. Chest tomography evidenced the presence of excavations and micronodules throughout the lung parenchyma. Bronchoalveolar lavage was performed with growth of *Rhizopus sp* and transbronchial biopsy with the presence of mild chronic inflammatory infiltrate. Patient was treated with amphotericin B for 4 weeks with clinical and radiological improvement. **Conclusion:** Pulmonary mucormycosis is the disease's second most frequent form and usually presents with dyspnea and ventilatory-dependent pain. Chest tomography is the most sensitive method to detect changes suggestive of the disease. The diagnosis is made by the growth of mucormycosis-causing pathogens in sterile culture. Amphotericin B is the main antibiotic for treatment. Mucormycosis is still associated with high mortality rates.

Keywords: Mucormycosis; mucorales; lung; immunosuppression.

Correspondência:

Valmir Machado de Melo Filho
E-mail: valmir.melof@gmail.com
Data de submissão: 10/01/2022
Data de aceite: 14/08/2022

Trabalho realizado:

Serviço de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual
"Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 11º andar - Vila Clementino -
CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A mucormicose constitui grupo de infecções causadas pelos fungos da ordem *Mucorales*. Dentre eles o *Rhizopus oryzae* é o agente mais comum da infecção. São fungos de distribuição universal. A mucormicose se manifesta por diferentes formas em humanos, sendo mais comum em indivíduos imunodeprimidos (transplantados, neutropênicos, pacientes oncológicos e usuários de glicocorticóides), nos portadores de diabetes e mais recentemente em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2¹⁻³. A mucormicose aparece usualmente como uma infecção cutânea ou subcutânea em sujeitos não imunossupressos após contato com a terra ou com a vegetação. Já no contexto hospitalar a infecção costuma ocorrer através do acesso direto por meio de cateteres intravenosos. O sistema imune tem os macrófagos e neutrófilos como o sistema primário de defesa contra os esporos. No entanto, um sistema imune deficitário permite que esses esporos germinem em hifas e causem a infecção. A doença é caracterizada por infarto e necrose do tecido resultante da invasão da vasculatura pelas hifas^{1-2,4}.

A mucormicose é classificada em 6 (seis) categorias clínicas: rinocerebral, pulmonar, cutânea, gastrointestinal, disseminada e diversa. A forma rinocerebral, mais comum, está mais associada ao quadro de cetoacidose diabética, enquanto a forma pulmonar está mais presente em indivíduos portadores de leucemia durante a quimioterapia ou submetidos a transplante de medula óssea^{1-2,4}.

O presente estudo traz um relato de caso de uma paciente imunossuprimida com mucormicose pulmonar.

RELATO DE CASO

Paciente, 59 anos, sexo feminino, procedente de São Paulo, portadora de artrite reumatoide (AR) há 12 anos em uso crônico

de corticoterapia (prednisona 5 mg/dia) e com prévias bronquiectasias de etiologia não esclarecida e relato de infecções prévias tratadas. Paciente há 2 anos em investigação de quadro de tosse crônica apresentou isolamento em escarro de *Mycobacterium* não tuberculosa (*Mycobacterium in tracellularis/Mycobacterium chimaera*) sendo optado por não tratamento e com perda de seguimento. Desde então a paciente evoluiu com progressão da dispneia, com piora há 4 meses associada a tosse seca. Em 12/2020 paciente apresentou quadro de derrame pleural e foi submetida a drenagem de tórax e recebeu a antibioticoterapia em serviço externo e sem registros disponíveis. No momento da admissão a paciente apresentava quadro de dispneia aos mínimos esforços, tosse seca, perda de peso não intencional de 10 kg, sudorese noturna, febre não aferida e dor torácica ventilatório- dependente. Foi internada para investigação diagnóstica.

Ao exame físico da admissão, encontrava-se em regular estado geral, lúcida e orientada, normocorada, hidratada, anictérica, acianótica. Ausculta pulmonar com presença de murmúrio vesicular reduzido em hemitórax superior direito, sem ruídos adventícios. Necessitou de oxigenoterapia com cateter nasal de 3L/min, mantendo SO₂ 95%. Aparelho cardiovascular e abdome sem alterações. Extremidades sem edemas, pulsos distais presentes, panturrilhas livres. Exame neurológico com nível de consciência preservado, sem déficits motores e/ou focais. Aos exames admissionais: K 3,6 Na 138 Cr 0,66 PCR 13,5 (VR 0,5) Hb 11,3 Ht 34,4 VCM 84 HCM 27,5 RDW 14,2 Leucócitos 9860 Bastonetes 7% Segmentados 74% Plaquetas 284000. Realizada tomografia de tórax (TC) em 30/01/21 na qual se observou pequeno hidropneumotórax à direita, escavações nos lobos pulmonares superior e inferior esquerdo com nódulos e micronódulos por vezes com aspecto de árvore em brotamento nos lobos superior, inferior e

médio. Bandas e estrias fibroatelectásicas esparsas no parênquima pulmonar bilateral. Sem sinais de linfonodomegalias mediastinais. Para complementação da investigação diagnóstica foi realizada broncoscopia com lavado broncoalveolar (LBA) e biópsia em 04/02/21. Broncoscopia normal com presença de secreção em ambos os pulmões. Coletado lavado broncoalveolar para cultura com crescimento de *Rhizopus sp*, além do *Mycobacterium intracellulare* já identificado em cultura prévia. Na biópsia transbrônquica em dois fragmentos do parênquima pulmonar foi observado infiltrado inflamatório crônico leve, fibrose focal e colapso alveolar, sem granulomas e sinais de malignidade.

Devido ao quadro clínico com piora do quadro respiratório e diagnóstico possível de mucormicose pulmonar optou-se pelo tratamento com anfotericina B 250 mg durante 28 dias. Após o tratamento, a paciente evoluiu com melhora do quadro de tosse e dispneia, além de descontinuação da oxigenoterapia. Realizada nova tomografia de tórax após 3 semanas do tratamento havia regressão parcial das opacidades pulmonares nodulares e centrolobulares esparsas, por vezes escavadas,

redução do derrame pleural à direita e do nível hidroaéreo, com colapso persistente da base do lobo inferior direito. Durante a internação foi também iniciado esquema Rifampicina - Isoniazida - Pirazinamida - Etambutol (RIPE) para tratamento da micobacteriose não tuberculosa. No entanto, a paciente apresentou piora da função hepática, e foi suspenso RIPE e trocado por Estreptomicina + Etambutol, associados a Claritromicina.

Durante o seguimento ambulatorial a paciente ainda manteve quadro de dispneia aos mínimos esforços intercalando períodos de tosse seca e produtiva, sem outros sintomas gerais, como emagrecimento. Reintroduzido esquema RIPE devido a pouca disponibilidade do tratamento que paciente vinha em uso. No momento tem boa tolerância aos medicamentos, com pesquisa de micobactérias no escarro negativas e boa evolução clínica. Realizada nova TC de tórax após 6 meses de tratamento com acentuada redução parcial das opacidades pulmonares nodulares e centrolobulares esparsas de aspecto inflamatório, por vezes escavadas, sem derrame pleural à direita e com reexpansão da base do lobo inferior direito, conforme evidenciado nas figuras 1 e 2.



Figura 1 – Tomografias antes do tratamento, 3 semanas após o tratamento e 6 meses após o tratamento.



Figura 2 – Tomografias antes do tratamento, 3 semanas após o tratamento e 6 meses após o tratamento.

DISCUSSÃO

A forma pulmonar é a segunda forma mais frequente da mucormicose e ocorre após inalação dos esporos do fungo para bronquíolos e alvéolos. A apresentação clínica é caracterizada por dispneia e dor ventilatório dependente, podendo estar associada a febre em alguns casos. A invasão vascular pode levar a necrose, cavitação e hemoptise, e disseminação da doença para outras estruturas contíguas como o mediastino e o coração, ou disseminação hematogênica para outros órgãos ⁴. Na radiografia de tórax podem ser identificadas consolidação lobar, nódulos, cavidade e infartos. A TC de tórax é o método mais sensível e pode detectar alterações antes mesmo delas serem visualizadas na radiografia. O sinal do halo encontrado em TC de tórax é característico de angio invasão fúngica, mas o sinal do halo invertido tem na mucormicose uma causa comum ⁵. Um importante diagnóstico diferencial é a aspergilose. A presença concomitante de nódulos pulmonares, derrame pleural, sinusite e profilaxia prévia com voriconazol é mais sugestiva de mucormicose - a distinção entre os dois patógenos é imprescindível para o tratamento adequado ^{2, 6}. No caso relatado observa-se uma paciente imunodeprimida pelo uso crônico de corticoide. Presença de pneumopatia e bronquiectasias além de infecção por micobactéria não tuberculosa, que deu início a quadro de síndrome consumptiva, dor torácica ventilatório dependente, febre e dispneia. A suspeita principal inicial era de micobacteriose, mas, em cultura de secreção houve tanto crescimento da micobactéria não tuberculosa já isolada em exame prévio quanto o crescimento do *Rhizopus* sp, agente da mucormicose. Associada a clínica compatível, a paciente havia apresentado derrame pleural importante com drenagem torácica e em TC de tórax presença de múltiplos nódulos e escavações compatíveis com uma infecção fúngica por mucormicose.

O diagnóstico de mucormicose é feito por cultura de material estéril ou com provas histopatológicas de mucormicose invasora, ou cultura de secreções não estéreis ao se tratar de pacientes com fatores de risco associados a manifestações clínicas e radiográficas da doença. Os agentes causadores da doença podem colonizar as vias aéreas ou são contaminantes em culturas e apenas o isolamento não é capaz de provar a doença, mas se houver compatibilidade clínica o tratamento empírico está indicado. A positividade da cultura acontece em menos de 50% dos casos ^{2,4}.

Os pilares do tratamento da mucormicose são o diagnóstico precoce, a reversão dos fatores de risco (como a cetoacidose diabética, acidose metabólica, neutropenia, etc), o debridamento cirúrgico das lesões necróticas quando presentes e o tratamento antimicótico adequado. O tratamento medicamentoso é feito com antibióticos poliênicos, e pode não ser realizado em indivíduos imunocompetentes com infecção leve e bem delimitada. A anfotericina B é o principal antifúngico disponível para o tratamento da mucormicose. Utiliza-se tanto na sua forma de desoxicolato quanto em sua forma lipídica, menos nefrotóxica. O posaconazol ou isavuconazol podem ser utilizados como terapia de manutenção nos pacientes que responderam à anfotericina B, ou naqueles que não responderam ou não toleraram a droga ^{2, 4, 7}. O tratamento antimicótico é mantido até a melhora dos sinais e sintomas de infecção, desaparecimento ou estabilização dos sinais radiográficos residuais da doença e reversão da imunossupressão prévia. Naqueles em uso de terapia imunossupressora crônica mantém-se profilaxia antimicótica secundária ^{2,4}.

Apesar do diagnóstico precoce e agressivo associado à terapia medicamentosa e cirúrgica, o prognóstico de recuperação da mucormicose é ruim, exceto na sua forma cutânea. A mortalidade da mucormicose

pulmonar segundo últimos estudos fica em torno de 57%, taxa elevada, apesar de nos últimos anos ter havido melhora importante da sobrevida. A mortalidade prévia era de 87%. A associação com mucormicose disseminada está associada a maior risco de morte quando comparado com a forma pulmonar isolada. O tratamento medicamentoso associado com o cirúrgico apresenta melhores índices de sobrevida do que o medicamentoso isolado⁸⁻⁹.

CONCLUSÃO

A mucormicose é uma doença rara que cresce em incidência no contexto da pandemia de COVID-19 e no aumento do número de indivíduos imunossuprimidos crônicos. Há um grande subdiagnóstico da doença visto que o diagnóstico microbiológico e histopatológico

No caso relatado, devido ao quadro sintomático com crescimento de fungo causador de mucormicose em lavado broncoalveolar, realizou-se o diagnóstico de mucormicose e o tratamento com antifúngico durante 4 semanas com melhora tanto clínica quanto radiológica observada na TC de tórax de seguimento. A paciente apresentou desfecho favorável apesar da elevada mortalidade evidenciada na literatura^{2,9}.

é de difícil realização. No entanto, quando suspeitada, faz-se necessária intervenção urgente, visto que a mortalidade associada a mucormicose mantém-se elevada mesmo com tratamento adequado.

REFERÊNCIAS

1. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012;54 Suppl 1:S23-34.
2. Longo DL. *Medicina Interna de Harrison*. 18 ed. Porto Alegre, RS: AMGH; 2013.
3. Yasmin F, Najeeb H, Naeem A, Dapke K, Phadke R, Ashar MS, et al. COVID-19 Associated Mucormycosis: A Systematic Review from Diagnostic Challenges to Management. *Diseases*. 2021;9(4):65.
4. Cornely AO, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SC, Dannaoui E, Hochlegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):e405-e421.
5. Maturu VN, Agarwal R. Reversed halo sign: a systematic review. *Respir Care*. 2014;59(9):1440-49.
6. Chamilos G, Marom EM, Lewis RE, Lionakis MS, Kontoyiannis. Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2005;41(1):60-6.
7. Spanakis EK, Aperis G, Mylonakis E. New agents for the treatment of fungal infections: clinical efficacy and gaps in coverage. *Clin Infect Dis*. 2006;43(8):1060-68.
8. 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.
9. Muthu V, Agarwal R, Dhooria S, Sehgal IS, Prasad KT, Aggarwal AN, Chakrabarti A. Has the mortality from pulmonary mucormycosis changed over time? A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(4):538-49.