

## RINOSSINUSITE FÚNGICA INVASIVA AGUDA COM DESFECHO FAVORÁVEL

### ACUTE INVASIVE FUNGAL RHINOSINUSITIS WITH FAVORABLE OUTCOME

Suzie Hyeona Kang<sup>1</sup>, Raphaella de Oliveira Migliavacca<sup>2</sup>,  
Otávio Bejzman Piltcher<sup>3</sup>

#### RESUMO

Revista HCPA. 2012;32(3):348-353

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

<sup>2</sup>Serviço de Otorrinolaringologia, Grupo Hospitalar Conceição.

<sup>3</sup>Departamento de Otorrinolaringologia e Oftalmologia, Faculdade de Medicina, UFRGS.

#### Contato:

Suzie Hyeona Kang  
suziekang82@yahoo.com.br  
Porto Alegre, RS, Brasil

A rinossinusite fúngica invasiva aguda é uma patologia que afeta principalmente pacientes imunocomprometidos, tendo morbidade e mortalidade elevadas. Apresentamos um caso de aspergilose invasiva aguda em paciente imunocomprometido, que apresentou bom desfecho pelo diagnóstico precoce e rápida intervenção. Relato de caso: Menina de 13 anos com diagnóstico de leucemia mieloide aguda interna por neutropenia febril após quimioterapia. TC seios da face mostrou opacificação parcial dos seios à esquerda. Leucograma revelou contagem de 880 leucócitos totais. À endoscopia nasal, constatou-se corneto médio isquêmico à esquerda. Levada de urgência ao bloco cirúrgico e realizado debridamento amplo. Anatomopatológico revelou áreas de necrose isquêmica e estruturas fúngicas angioinvasivas, compatíveis com aspergilose. Exame de cultura de fungo confirmou *Aspergillus flavus*. Iniciado tratamento com voriconazol. Paciente realiza acompanhamento com a Oncologia Pediátrica, mantendo-se em remissão oncológica e sem recidiva fúngica. A frequência das infecções micóticas do nariz e seios paranasais vem aumentando nas últimas décadas. Há um quadro febril, com ou sem sintomas nasais, sem resposta a antibióticos. Endoscopia nasal é o exame mais importante. O corneto médio costuma ser mais acometido. Não há sinais patognomônicos na TC, servindo mais como um instrumento de diagnóstico diferencial, planejamento e monitoramento pós-terapêutico. A correção concomitante de qualquer distúrbio metabólico ou imunológico subjacente é o fator prognóstico mais importante. Deve ser introduzida terapia antifúngica associada ao debridamento cirúrgico. O risco de contaminação fúngica pode ser minimizado com cuidados de exposição do paciente neutropênico e com a implantação de unidades de internação com filtros HEPA.

*Palavras-chave:* rinossinusite fúngica; aspergilose; imunossupressão

#### ABSTRACT

Acute invasive fungal sinusitis is a disease that affects primarily immunocompromised patients causing high morbidity and mortality. We present a case of acute invasive aspergillosis in an immunocompromised patient that evolved with a good outcome resulting from early diagnosis and rapid intervention. Case report: a thirteen year-old girl diagnosed with acute myeloid leukemia admitted for febrile neutropenia after chemotherapy. Sinus CT revealed partial opacification of left sinuses. Blood tests showed a number of total leukocytes, count 880. In the nasal endoscopy, we found a left middle turbinate ischemia. Patient was taken to surgical emergency and submitted to extensive debridement. Pathological examination revealed areas of ischemic necrosis and angioinvasive fungal structures consistent with aspergillosis. Examination confirmed *Aspergillus flavus*; Voriconazole was introduced. Follow-

up was performed by pediatric oncology; cancer kept in remission without fungal recurrence. The incidence of fungal infections of the nose and paranasal sinuses has been increasing in recent decades. Fever unresponsive to antibiotics, with or without nasal symptoms, is the most suggestive sign of this disease that typically affects the middle turbinate. Nasal endoscopy is its most effective diagnostic test. There are no pathognomonic signs using CT, which serves more as a post-treatment tool for differential diagnosis, planning, and monitoring. Concomitant correction of any underlying metabolic or immune disorder is the most important prognostic factor. Antifungal therapy should be introduced and associated with surgical debridement. Risk of fungal contamination can be minimized with care of exposure of neutropenic patients, and with the implantation of hospitalization units with HEPA filters.

*Keywords: fungal rhinosinusitis; aspergilosis; immunosuppression*

A rinossinusite fúngica invasiva aguda é uma patologia que afeta principalmente pacientes imunocomprometidos com tempo de evolução menor do que quatro semanas e marcada invasão vascular ao exame histopatológico (1). Acomete pacientes diabéticos, associando-se com cetoacidose diabética e imunocomprometidos com neutropenia severa. *Aspergillus* são responsáveis por mais de 80% das infecções, especialmente *A. fumigatus* (2). É de rápida progressão, com invasão tecidual e vascular com necrose. Apresentamos um caso de aspergilose invasiva aguda em paciente imunocomprometido, que apresentou desfecho favorável pelo diagnóstico precoce e rápida intervenção.

### *Apresentação do caso*

Menina de 13 anos com diagnóstico de leucemia mieloide aguda desde setembro de 2008. As leucemias são a neoplasia mais comum em crianças, correspondendo a cerca de 30% de todas as doenças malignas em pacientes com menos de 14 anos de idade. A leucemia mieloide aguda (LMA) corresponde a 20% das leucemias agudas em crianças (3). O transplante alogênico é tratamento reservado para os pacientes mais jovens, com fatores prognósticos desfavoráveis; entretanto, menos de 40% dos pacientes

possui um doador familiar compatível. Aqueles que não possuem um doador são habitualmente encaminhados para o transplante autólogo ou são tratados com quimioterapia convencional, enquanto a busca por um doador não aparentado é conduzida (4). Neste caso, por incompatibilidade para transplante de medula óssea, a paciente foi submetida a ciclos de quimioterapia. Paciente realizou exame de medulograma em janeiro de 2009, mostrando remissão completa.

Em janeiro de 2009, cinco dias após um ciclo quimioterápico, interna por neutropenia febril, sem outros sintomas. Solicitado então exames de investigação para diagnosticar foco infeccioso e iniciada antibioticoterapia empiricamente. Tomografia computadorizada (TC) de seios da face mostrou opacificação parcial dos seios à esquerda por material de densidade de partes moles, compatível com sinusopatia inflamatória. Nesse momento, paciente apresentava leucograma com 880 leucócitos totais.

Por suspeita de sinusite fúngica invasiva, paciente avaliada pelo Serviço de Otorrinolaringologia, sendo submetida a exame de endoscopia nasal. Constatou-se mucosa de corneto médio isquêmica em fossa nasal esquerda, com presença de edema e secreção nasal espessa.

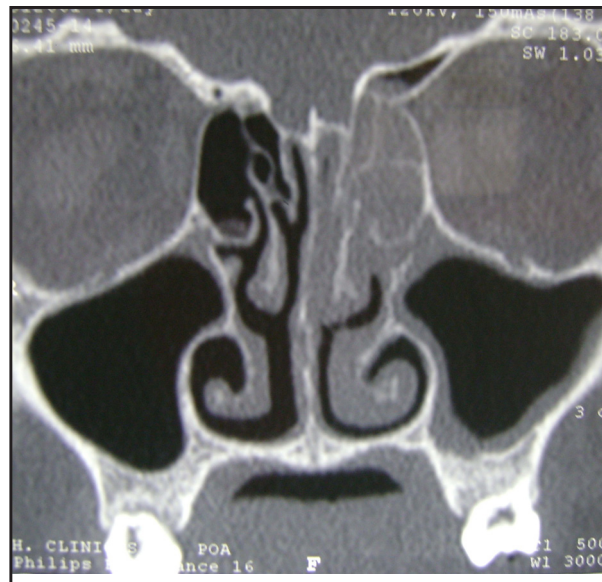


Figura 1 - Velamento de células etmoidais à esquerda e espessamento mucoso de seio maxilar em corte coronal de tomografia de seios da face.



Figura 2 - Velamento de células etmoidais à esquerda e espessamento mucoso em seio esfenoidal em corte axial de tomografia de seios da face.

Paciente levada de urgência ao bloco cirúrgico no mesmo dia. Realizado debridamento amplo de mucosa nasal isquêmica, com remoção de corneto médio e mucosa nasal da parede lateral em fossa nasal esquerda. Resultado de anatomopatológico revelou

corneto com áreas de necrose isquêmica associada à inflamação aguda supurativa e estruturas fúngicas angioinvasivas, compatíveis com aspergilose. Exame de cultura de fungo confirmou *Aspergillus flavus* como germe causador do quadro.

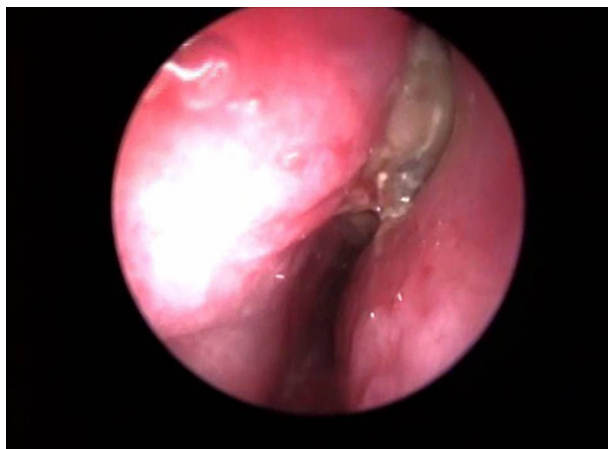


Figura 3 - Aspecto de mucosa isquêmica em corneto médio de fossa nasal esquerda durante cirurgia endoscópica nasal.

Iniciado tratamento com voriconazol, com boa evolução ao longo das 12 semanas de tratamento. A paciente foi novamente submetida a ciclo quimioterápico um mês após início do quadro, sem

sinais de recorrência. Paciente realiza acompanhamento com a Oncologia Pediátrica, mantendo-se com remissão completa do quadro leucêmico e sem recidiva fúngica em consulta seis meses após a intervenção cirúrgica.



Figura 4 - Aspecto saudável de mucosa de corneto médio em fossa nasal esquerda ao exame de endoscopia nasal três meses após intervenção cirúrgica e tratamento medicamentoso.

## DISCUSSÃO

A frequência da doença fúngica invasiva envolvendo os seios nasais e paranasais vem aumentando nas últimas décadas principalmente pelo número crescente de pacientes com quadro de imunossupressão induzida no tratamento das patologias oncológicas (1).

O diagnóstico de doença fúngica comprovadamente invasiva é realizado com a presença de apenas um fungo detectável por análise histológica ou cultura obtida de uma amostra tecidual do local da doença (5).

A apresentação clínica pode se iniciar por uma doença febril, com ou sem sintomas nasais, que não responde a antibióticos intravenosos de amplo espectro. Porém, pacientes com baixas contagens de leucócitos podem não elevar a temperatura (2).

Quando o paciente apresenta sintomas, as queixas mais comuns são obstrução nasal, secreção nasal, epistaxe e dor facial (6). Ao exame físico, podemos encontrar: edema e eritema facial ou periorbital, alterações em nervos cranianos, sintomas que indicam comprometimento da órbita. A endoscopia nasal é o exame mais importante e deve ser feita em todo paciente imunodeprimido com febre persistente de origem desconhecida após 48 horas de antibioticoterapia apropriada de amplo espectro ou com sintomas nasais (2). Geralmente, encontra-se mucosa pálida ou esbranquiçada, por vezes necrótica. O corneto médio costuma ser a região mais acometida (7).

Em relação aos exames complementares, a tomografia sem contraste tem sido o exame mais útil. Pode ser visto expressivo espessamento unilateral da cavidade nasal, sendo o achado inicial mais consistente, porém inespecífico (9). Em fase mais avançada, pode haver disseminação orbital através da lâmina papirácea e invasão intracraniana (10). Exames de imagem não substituem uma endoscopia nasal cuidadosa, exame otorrinolaringológico completo e biópsia quando indicada (7). Não há sinais patognomônicos ao exame de TC, sendo que este serve mais como um instrumento de diagnóstico diferencial, planejamento e monitoramento pós-terapêutico. Exame de ressonância magnética nuclear (RMN) tem papel se houver suspeita de doença intraorbitária ou intracraniana (11).

Para diagnóstico etiológico, exames de pesquisa direta e cultura para fungos, e avaliação histopatológica são realizadas. Na aspergilose invasiva, está disponível a dosagem sérica de galactomanana (8).

Acerca do tratamento, a correção concomitante de qualquer distúrbio metabólico ou imunológico subjacente é o fator mais importante nas chances de

sobrevivência. Deve ser introduzida terapia antifúngica intravenosa por cerca de 6 a 12 semanas associada ao debridamento cirúrgico amplo de todos os tecidos afetados e desvitalizados. Isso reduz a progressão da doença, permitindo tempo para recuperação da medula óssea, além de desacelerar o crescimento do fungo. Entretanto, a cirurgia não prolonga a sobrevida em pacientes neutropênicos que não recuperam suas contagens de leucócitos (2). Para aspergilose, o medicamento voriconazol tem sido a primeira escolha (8).

Geralmente, os desfechos em longo prazo em pacientes com rinosinusite fúngica invasiva aguda são desfavoráveis, causando morbidade pelas sequelas anatomofuncionais. A taxa de mortalidade varia de 10 a 40%, sendo relacionada principalmente à ausência de reconstituição imunológica e à extensão local da doença fúngica (12). No quadro de imunossupressão significativa, qualquer sintoma ou sinal de doença nasossinusal deverá aumentar a suspeita de estar diante de um processo fúngico invasivo (1).

Em relação a profilaxia, pacientes com história prévia de aspergilose que estejam recebendo quimioterapia intensa ou transplante de medula óssea têm benefício no uso profilático de anfotericina B deoxicolato é de 0,7-1,0 mg/kg/dia devido ao risco de recorrência (8).

## COMENTÁRIOS FINAIS

O caso clínico apresentado acima teve uma evolução bem-sucedida devido ao somatório de condutas das várias equipes envolvidas com a paciente: suspeita precoce de um quadro fúngico invasivo, intervenção cirúrgica rápida para o debridamento dos tecidos afetados, identificação anatomopatológica e microbiológica do agente causador e instituição de terapia medicamentosa adequada. A rinosinusite fúngica invasiva aguda é uma doença com significativa morbidade e mortalidade, a não ser que a causa subjacente da deficiência da imunidade seja revertida ou controlada. É um quadro clínico que necessita de avaliação e intervenção urgentes para evitar desfechos desfavoráveis. Se a doença for diagnosticada precocemente, restrita à cavidade nasal, ela terá um melhor prognóstico e impacto positivo na sobrevida dos pacientes. Para prevenção da rinosinusite fúngica invasiva aguda, instituições hospitalares que tratam de pacientes imunodeprimidos devem adotar medidas para diminuição do risco de contaminação fúngica. Esse risco pode ser minimizado com cuidados de exposição do paciente neutropênico e com a implantação de unidades de internação com filtros HEPA.



## REFERÊNCIAS

1. Lanza DC, Dhong HJ, Tantilipikorn P, Tanabodee J, Nadel DM, Kennedy DW. Fungus and chronic rhinosinusitis: from bench to clinical understanding. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2006;196:27-34.
2. Gillespie MB, O'Malley BW. An algorithmic approach to the diagnosis and management of invasive fungal rhinosinusitis in the immunocompromised patient. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33(2):323-34.
3. Viana MB, Cunha KCCMS, Ramos G, Murao M. Leucemia mielóide aguda na criança: experiência de 15 anos em uma única instituição. *J Pediatr.* 2003; 79(6):489-96.
4. Tabak DG. Transplante de medula óssea em leucemia mielóide aguda - Resultados preliminares do Grupo Cooperativo Brasileiro. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2006;28(1):1-4.
5. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edward JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(12):1813-21.
6. Thompson III GR, Patterson TF. Fungal disease of the nose and paranasal sinuses. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):321-26.
7. Gillespie MS, O'Malley SW, Francis HW. An approach to fulminant invasive fungal rhinosinusitis in the immunocompromised host. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124(5):520-6.
8. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002;347:408-15.
9. Aribandi M, McCoy VA, Bazan C 3rd. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. *Radiographics.* 2007;27(5):1283-96.
10. Hunt SM, Miyamoto RC, Cornelius RS, Tami TA. Invasive fungal sinusitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000; 33(2):335-47.
11. DelGaudio JM, Swain RE, Kingdom TT, Muller S, Hudgins PA. Computed Tomography findings in patients with invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:236-40.
12. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, Ponikau J, Buzina W, Kita H, et al. Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. *Laryngoscope.* 2009;119(9):1809-18.

*Recebido: 04/02/2012*

*Aceito: 13/09/2012*