



RELATO DE CASO

Mucormicose aguda por *Rhizopus* isolado de fragmento de tecido pulmonar de paciente imunocomprometido: relato de caso

Acute Mucormycosis due to Rhizopus isolated in patient's lung tissue fragments: case report

Thays Gabrielle Lins de Oliveira^{1,*}, Genilda Pereira Mendes¹, Idalina Inês Fonsêca Nogueira Cambuim¹

¹Laboratório de Micologia Médica, Hospital Otávio de Freitas, Recife, Pernambuco, Brasil.

INFORMAÇÕES GERAIS

Recebido em: fevereiro de 2017
Aceito em: junho de 2017

Palavras-Chave:
Mucormicose
Cetoacidose
Rhizopus
Pneumopatias

Keywords:
Mucormycosis
Ketoacidosis
Rhizopus
Acute lung injury

RESUMO

O gênero *Rhizopus* é responsável por várias infecções, dentre elas a pulmonar, a qual acomete até 11% dos casos. O objetivo desse estudo é relatar o isolamento do gênero *Rhizopus* sp. de fragmento de tecido pulmonar de um paciente com cetoacidose diabética. Paciente do gênero masculino, 22 anos, queixou-se de dispnéia, dor intensa no hemitórax esquerdo e dorso. Foram solicitados: teste rápido para HIV, duas pesquisas para baciloscopia, exame de radiologia do tórax e uma cultura micológica de fragmento de tecido pulmonar. No exame micológico direto, foram observadas várias hifas hialinas largas de paredes finas e cenocíticas, estolões e rizoides, e, em cultura, houve o desenvolvimento de colônia de crescimento rápido em temperatura ambiente, de coloração inicialmente branca. A micromorfologia da cultura revelou a presença de esporangióforos com esporângios contendo esporangiosporos, o que confirma diagnóstico de mucormicose por *Rhizopus* sp. O paciente foi a óbito devido ao agravamento do quadro clínico.

ABSTRACT

The *Rhizopus* genus is responsible for various infections, including the lung infection, which affects up to 11% of the cases. The aim of this study is to report the isolation of genus *Rhizopus* sp. of lung tissue fragment of a patient having diabetic ketoacidosis. Male patient, 22 years of age, complaining of dyspnea, severe pain in the left hemithorax and back. It was requested: a quick test for HIV, two surveys to smear, radiological examination of the chest and a mycological culture of lung tissue fragments. The direct mycological examination revealed several large hyaline hyphae with thin walls and cenocytic walls, stolons and rhizoids. The culture exam has shown the developing of a fast-growing colony at room temperature, initially white. The micromorphology of the culture has shown the presence of sporangiophores with sporangia containing sporangiospores confirming the diagnosis of mucormycosis by *Rhizopus* sp. The patient died due to the worsening of clinical condition.

CC BY-NC-SA 4.0 2017 RCSFMIT

Introdução

A mucormicose é uma infecção fúngica rara e grave, descrita pela primeira vez por Paultauf, em 1885, e que surge sobretudo em doentes imunocomprometidos.¹ Os Mucorales, por apresentarem tropismo vascular (aderem ao revestimento das células endoteliais dos vasos), provocam no pulmão invasão vascular com trombose,

isquemia, febre, tosse, expectoração amarelada e até mesmo hemoptise. Além disso, ocorrem infartos hemorrágicos, levando a manifestações clínicas, patológicas e radiológicas semelhantes à aspergilose invasiva.^{2,3}

Doentes com mucormicose pulmonar localizada apresentam elevada taxa de mortalidade (65%-76%);^{4,5} em pacientes com a doença disseminada, a mortalidade chega a 96% dos casos.⁴ Após a inalação dos esporos presentes no meio ambiente, o fungo atinge preferencialmente os lobos pulmonares superiores e o prognóstico da infecção é reservado.⁴ A sepse, a insuficiência respiratória e hemoptises maciças são as principais causas que elevam os índices de mortalidade dos pacientes.^{4,6}

* **Correspondência:**
Rua Esdras Farias, 60
Recife - PE - CEP: 51350-600
e-mail: thays.gabilins@hotmail.com

Em pacientes diabéticos, a mucormicose se apresenta de forma distinta, com acometimento endobronquial confinado a uma área isolada do pulmão.⁷ O gênero *Rhizopus* possui uma enzima chamada cetona redutase, que permite o crescimento do fungo em ambientes ricos em glicose. Portanto, pacientes diabéticos, principalmente aqueles com cetoacidose, estão bastante susceptíveis à proliferação do agente.³

O diagnóstico da mucormicose pulmonar é estabelecido com base nas manifestações clínicas, achados radiográficos, isolamento do fungo e pesquisa direta. Esta última requer a demonstração de hifas hialinas típicas, espessas, cenocíticas ou com poucas ramificações em ângulo de 90°, observadas em amostras de tecido pulmonar obtidas por meio de broncofibroscopia óptica com biópsia transbrônquica e por biópsias obtidas por outros meios. Em cultura, observa-se seu crescimento rápido e os mesmos são identificados por aspectos microscópicos como esporangióforos, esporângios e rizoides.⁸

Descrição do caso

Paciente masculino, 22 anos, diabético, agricultor da zona rural de Tacaratu-PE, interno no setor de pneumologia do Hospital Otávio de Freitas após atendimento em emergência, permanecendo internado por 28 dias. Inicialmente, o paciente queixou-se de emagrecimento há alguns meses, dispnéia, febre frequente, tosse produtiva, dor no peito, falta de ar, dor intensa no hemitórax esquerdo (HTE) e dorso.

Durante o internamento, o paciente fez uso de piperacilina/tazobactam por 18 dias, sem melhora dos sintomas. Continuava queixando-se de dificuldades para deambular, dores intensas no HTE, apresentava escarros de coloração amarelada, muitas vezes acastanhada, além

de hemoptises volumosas e taquidispnéia.

Diante do quadro clínico, foi solicitado exame de radiologia do tórax, o qual revelou imagens de consolidações e lesões escavadas no pulmão esquerdo, secreção espessa e amarelada sugestiva de necrose caseosa com origem no lobo superior e segmento apical do lobo inferior. As imagens foram consideradas características de tuberculose e, assim, foi substituído o uso do piperacilina/tazobactam por rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol.

Foram solicitados um teste rápido para HIV, cujo resultado foi negativo, duas amostras de escarro para pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes – também negativas, e uma cultura micológica de fragmento de tecido pulmonar. No exame micológico direto com hidróxido de potássio a 20%, foram visualizadas várias hifas hialinas largas de paredes finas e cenocíticas, algumas apresentando septação terminal e rizoides (**Figura 1a, b**). Na cultura em *Ágar Sabouraud* adicionado de cloranfenicol à temperatura ambiente (25-30°C), houve o desenvolvimento de colônia de crescimento rápido (24 horas) invadindo toda a placa de Petri, de coloração inicialmente branca passando à marrom claro com o passar do tempo (**Figura 1c**). No exame microscópico da colônia, foram observadas hifas de diâmetro largo, asseptadas, nós, estolões e rizoides, esporangióforos simples e/ou ramificados, de hialinos a marrom claro elevando-se nos nós sobre os rizoides. No ápice dos esporangióforos, foram encontrados esporângios escuros globosos, com columela e inúmeros esporangiosporos endógenos, globosos e/ou ovais, confirmando o diagnóstico em 48 horas de mucormicose por *Rhizopus* sp. (**Figura 1d, e**).

O paciente foi a óbito cinco dias após a realização do exame e 28 dias após internamento devido ao agravamento do quadro clínico pela pneumopatia, hemoptise volumosa e choque hipovolêmico.

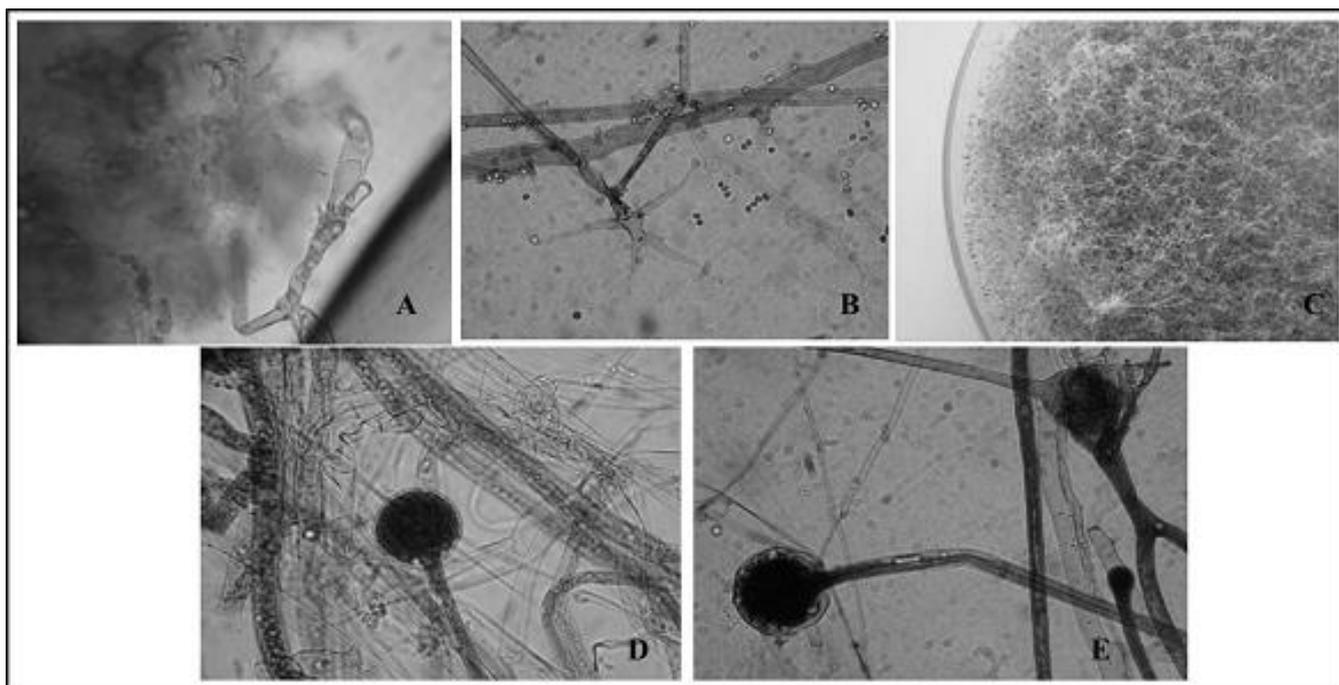


Figura 1. a, b) Hifas hialinas largas cenocíticas de paredes finas e rizoides; c) Colônia de *Rhizopus* sp. crescimento em 24 horas; d, e) Esporangióforos com esporângios contendo esporangiosporos.

Discussão

A mucormicose é uma infecção oportunista, invasiva e letal, causada por fungos filamentosos da ordem Mucorales. Acomete particularmente indivíduos imunocomprometidos através da inalação de esporos. É uma infecção observada em ampla faixa etária de pacientes, com predominância do sexo masculino.⁹ O local de infecção varia de acordo com a condição imunológica do hospedeiro. Portanto, o diagnóstico precoce e tratamentos adequados são cruciais para o prognóstico da doença, devido ao curso agressivo que pode levar à necrose do tecido pulmonar.^{5,10}

As biópsias com avaliação histopatológica e a identificação direta do organismo em cultura ou exame direto continuam sendo o padrão-ouro para o diagnóstico.⁵ Quando a biópsia do pulmão é contraindicada, o que ocorre principalmente em casos nos quais o paciente apresenta hemoptises volumosas, o lavado broncoalveolar é uma boa ferramenta para um diagnóstico relativamente seguro.⁹ A retirada cirúrgica do tecido infectado é considerada um marco para a melhora clínica, pois a taxa de sobrevivência dos pacientes sem tratamento chega a 3%.^{10,11}

O estado de imunodeficiência associada à cetoacidose é um fator de risco presente no momento da infecção. No estudo realizado por Roden *et al.*,⁵ 36% dos 929 casos eram diabéticos, principalmente do tipo 2, com cetoacidose. Segundo Gebremariam *et al.*,¹² pacientes com cetoacidose diabética são mais susceptíveis à mucormicose por expressarem um aumento na concentração da proteína GRP78 (proteína presente no receptor de choque térmico, regulada por glicose). As proteínas CotH, expressas pelos Mucorales, são responsáveis pela adesão e invasão das células endoteliais dos vasos sanguíneos. As mesmas se aderem às proteínas GRP78 do hospedeiro e os Mucorales são endocitados. Portanto, altas concentrações de glicose no sangue favorecem a endocitose dos Mucorales pelas células endoteliais do hospedeiro. Hong *et al.*,¹³ identificaram 64 pacientes com diagnóstico comprovado de mucormicose, 20 (31%) dos quais tinham

o pulmão como sítio de infecção e 43 (67%) apresentavam *diabetes mellitus* como doença preexistente.

As infecções fúngicas são classificadas em três categorias, baseadas em níveis de certeza do diagnóstico: a) infecção fúngica invasiva comprovada; b) provável; ou c) possível. O relato tem o diagnóstico comprovado por apresentar, no exame micológico direto do fragmento pulmonar, características morfológicas do gênero *Rhizopus* sp. Destacam-se as hifas cenocíticas, rizoides e estolões, bem como o cultivo do agente em cultura.¹⁴

Na radiografia, há uma variedade de achados, dentre os mais comuns a consolidação lobar, podendo comprometer o mediastino, massas isoladas e cavitações.⁹ A radiografia do tórax do paciente revelou consolidações e lesões escavadas no pulmão esquerdo (formação cavitária), secreção espessa e amarelada sugestiva de necrose caseosa com origem no lobo superior e segmento apical do lobo inferior.

Os sintomas relatados no caso foram também descritos por Muqetadnan *et al.*¹⁵ em um paciente de 68 anos. Diante dos achados de consolidações no lobo inferior direito, secreção e úlceras na parede brônquica com necrose isquêmica, o paciente foi submetido à pneumonectomia e foram iniciados os antifúngicos anfotericina B e caspofungina. Contudo, a despeito do tratamento, o paciente continuou a apresentar piora progressiva do quadro clínico, indo a óbito cinco meses após o diagnóstico. O paciente do presente estudo foi a óbito 28 dias após o internamento e cinco dias após o diagnóstico que revelou o agente etiológico, não realizando tratamento antifúngico durante o período.

Conclusão

Relatou-se o caso de um paciente com mucormicose pulmonar grave por *Rhizopus* sp., que evoluiu para óbito por hemoptise e choque hipovolêmico, 28 dias após internamento.

Referências

1. Arndt S, Aschendorff A, Echternach M, Daemrich TD, Maier W. Rhino-orbital- cerebral mucormycosis and aspergillosis. differential diagnosis and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266(1):71-6.
2. Connolly JE, McAdams HP, Erasmus JJ, Rosado-de-Christenson ML. Opportunistic fungal pneumonia. *J Thorac Imaging.* 1999;14(1):51-62.
3. Andrade V, Velez J, Xavier B. Mucormicose - caso clínico. *Rev Saúde Amato Lusitano.* 2013;33:16-20.
4. Galvão A, Sofia FR, Macário F, Pratas J, Gomes HV, Mota A, et al. Mucormicose pulmonar num doente transplantado renal. *Rev Port Nefrol Hipert.* 2005;19(4):225-31.
5. 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.
6. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hegde SS, Tedder SD, Lowe JE. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg.* 1994;57(4):1044-50.
7. Bigby TD, Tierney LM, Matthay MA. Clinical spectrum of pulmonary mucormycosis. *Chest.* 1986;89(5):435-40.
8. Severo CB, Guazzelli LS, Severo LC. Curso de atualização - micoses - Capítulo 7- Zigomicose. *J Bras Pneumol.* 2010;36(1):134-41.
9. Garg R, Marak RS, Verma SK, Singh J, Sanjay, Prasad R. Pulmonary Mucormycosis mimicking as pulmonary tuberculosis: a case report. *Lung India.* 2008;25(3):129-31.
10. Hamdi T, Karthikeyan V, Alangaden GJ. Mucormycosis in a renal transplant recipient: case report and comprehensive review of literature. *Int J Nephrol.* 2014;2014:950643. doi: 10.1155/2014/950643
11. Busca A, Limerutti G, Barbui A, De Osa FG, Falda M. The reversed halo sign as the initial radiographic sign of pulmonary zygomycosis. *Infection.* 2012;40(1):77-80.
12. Gebremariam T, Lin L, Liu M, Kontoyiannis DP, French S, Edwards JE, et al. Bicarbonate correction of ketoacidosis alters host-pathogen interactions and alleviates mucormycosis. *J Clin Invest.* 2016;126(6):2280-94.

13. Hong HL, Lee YM, Kim T, Lee JY, Chung YS, Kim MN, et al. Risk factors for mortality in patients with invasive mucormycosis. *Infect Chemother*. 2015;45(3):292-8.
14. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards 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.
15. Muqheetadnan M, Rahman A, Amer S, Nusrat S, Hassan S, Hashmi S. Pulmonary mucormycosis: an emerging infection. *Case Rep Pulmonol*. 2012;2012:120809. doi: 10.1155/2012/120809.