



O diabetes mellitus como fator imunossupressor predisponente da mucormicose: um relato de caso

Diabetes mellitus as an immunosuppressive factor predisposing to mucormycosis:
a case report

Diabetes mellitus como factor inmunosupresor que predispone a la mucormicosis:
presentación de un caso

Anna Rita de Cascia Carvalho Barbosa¹, Wilson Cunha Júnior¹.

RESUMO

Objetivo: Relatar um estudo de caso de mucormicose em uma paciente diabética com diagnóstico tardio e consequente evolução desfavorável. **Detalhamento do caso:** Paciente do sexo feminino, 48 anos de idade, hipertensa, diabética, dislipidêmica e obesa. Inicialmente com quadro inespecífico de cefaleia e dor na cavidade oral, passou por atendimento com dentista que fez diagnóstico errôneo de infecção dentária, sendo iniciado amoxicilina com clavulanato. Porém, após alguns dias evoluiu com piora clínica, buscando atendimento médico. Já se apresentava com quadro avançado e sinais de infecção sistêmica, sendo então, encaminhada para leito de terapia intensiva, onde foi aventada hipótese de infecção fúngica. Devido gravidade e extensão da doença foi optado não realizar abordagem cirúrgica, mantendo-se apenas o tratamento medicamentoso. Após alguns dias paciente evoluiu a óbito. **Considerações finais:** A mucormicose é uma doença grave e potencialmente fatal. É uma infecção oportunista, estando no grupo principal, os portadores de diabetes mellitus descompensado. O diagnóstico exige um alto índice de suspeição e início imediato do tratamento, pois o atraso no diagnóstico acarreta evolução desfavorável.

Palavras-chave: Mucormicose, Diabetes Mellitus, Infecção Oportunista.

ABSTRACT

Objective: To report a case study of mucormycosis in a diabetic patient with late diagnosis and consequent unfavorable evolution. **Case details:** 48-year-old female patient with hypertension, diabetes, dyslipidemia and obesity. Initially, she presented with a non-specific headache and pain in the oral cavity. She was seen by a dentist who misdiagnosed her as having a dental infection and started her on amoxicillin with clavulanate. However, after a few days, her condition worsened and she sought medical attention. She already presented with an advanced condition and signs of systemic infection, and was then referred to an intensive care bed, where a fungal infection was hypothesized. Due to the severity and extent of the disease, it was decided not to perform surgery, but to continue with drug treatment. After a few days, the patient died. **Final considerations:** Mucormycosis is a serious and potentially fatal disease. It is an opportunistic infection, with the main group being people with decompensated diabetes mellitus. Diagnosis requires a high level of suspicion and immediate treatment, as a delay in diagnosis leads to an unfavorable outcome.

Keywords: Mucormycosis, Diabetes Mellitus, Opportunistic Infections.

RESUMEN

Objetivo: Reportar un caso clínico de mucormicosis en una paciente diabética con diagnóstico tardío y consecuente evolución desfavorable. **Detalles del caso:** Paciente femenina de 48 años con hipertensión, diabetes, dislipidemia y obesidad. Inicialmente con cefalea inespecífica y dolor en la cavidad bucal, acudió al dentista que hizo un diagnóstico erróneo de infección dental y le pautó amoxicilina con clavulanato. Sin embargo, al cabo de unos días, su estado empeoró y acudió al médico. Ya se encontraba en estado avanzado y presentaba signos de infección sistémica, por lo que fue derivada a cuidados intensivos, donde se planteó

¹ Santa Casa de Misericórdia de Franca. Franca – SP.

la hipótesis de una infección fúngica. Debido a la gravedad y extensión de la enfermedad, se decidió no intervenir quirúrgicamente y continuar con el tratamiento farmacológico. Al cabo de unos días, la paciente falleció. **Consideraciones finales:** La mucormicosis es una enfermedad grave y potencialmente mortal. Se trata de una infección oportunista, cuyo principal grupo son las personas con diabetes mellitus descompensada. El diagnóstico requiere un alto nivel de sospecha y un tratamiento inmediato, ya que un retraso en el diagnóstico conduce a un resultado desfavorable.

Palabras clave: Mucormicosis, Diabetes Mellitus. Infecciones Oportunistas.

INTRODUÇÃO

A mucormicose é uma doença rara e altamente agressiva, causada por fungos da ordem Mucorales apresentando no total, nove gêneros, sendo os principais: *Rhizomucor spp.*, *Rhizopus spp.*, *Mucor spp.*, e *Absidia spp.* (SKIADA A, et al., 2020). Eles podem ser encontrados em resíduos orgânicos em decomposição, pão, frutas, fezes de animais, matéria vegetal e alimentos contaminados, sendo que os principais meios de contaminação do homem são por inalação de esporos, inoculação por ruptura de barreira da pele e/ou mucosa ou até mesmo ingestão de produtos contaminados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Estes agentes são patógenos oportunistas, raramente levando doença em pacientes imunocompetentes, estando, portanto, associados a pessoas com déficit na resposta imune, sendo mais comum em pacientes com diabetes mal controlada seguida naqueles que estão em tratamento quimioterápico, sob corticoterapia, grandes queimados e pós-transplantados de órgãos sólidos (HASSAN MIA e VOIGT K, 2019). Com relação à epidemiologia, a taxa de mortalidade pode chegar até 100% de acordo com a doença subjacente do paciente e da forma de apresentação da mucormicose. É a terceira infecção fúngica invasiva mais comum, representando 8,3-13% das infecções fúngicas encontradas nas autópsias, sendo precedida apenas pela aspergilose e candidose (SKIADA A, et al., 2020). Os casos de mucormicose vêm apresentando um aumento importante na última década devido maior sobrevivência dos pacientes sob uso de imunossupressores, uso indiscriminado de antibióticos e maior longevidade da população (VASUDEVAN B, et al., 2021).

As apresentações clínicas são variáveis, de acordo com o órgão acometido, sendo elas rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal, cutânea e disseminada. A forma rinocerebral, normalmente ocorre no paciente que é diabético com cetoacidose, sendo que no Brasil corresponde à principal manifestação descrita da micose, apesar das publicações serem incompletas e não demonstrarem o agente etiológico (HASSAN MIA e VOIGT K, 2019). A doença é rapidamente progressiva e o diagnóstico geralmente é tardio, deste modo, a identificação e o início precoce do tratamento devem ser realizados ainda na suspeita clínica tendo como pré-requisitos reconhecimento de fatores de risco, avaliação imediata das manifestações clínicas e alto índice de suspeição (SKIADA A, et al., 2020).

Este trabalho teve como objetivo relatar um estudo de caso de mucormicose em uma paciente diabética com diagnóstico tardio e consequente evolução desfavorável.

DETALHAMENTO DO CASO

Este é um estudo de caso apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), número do parecer: 6.556.690, (CAAE 75587823.4.0000.5438), tendo a concordância do responsável pela paciente com a assinatura do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Paciente do sexo feminino, 48 anos de idade, hipertensa, diabética, dislipidêmica e obesa. Segundo relato da acompanhante a paciente havia iniciado no dia 31 de maio de 2023 com dor em cavidade oral associada a quadro de cefaleia não bem caracterizada, porém, de alta intensidade, optou por buscar o odontologista o qual fez o diagnóstico de infecção dentária e iniciou amoxicilina com clavulanato. Contudo, no dia 03 de abril de 2023 a paciente evoluiu com afasia, parestesia em hemiface esquerda e dimídio direito associadas a presença de lesão isquêmica com delimitação hemiface esquerda acometendo regiões nasal, palato duro, maxilar, zigomático e periorbitária (**Figura 1**).

Evoluiu com intensificação dos sintomas e procurou serviço médico na unidade de pronto atendimento no dia 6 de abril, sendo encaminhada à Santa Casa de Franca, serviço terciário, no dia 7 de abril de 2023 com suspeita de acidente vascular cerebral (AVC) fora de janela, hipótese diagnóstica esta, feita pelos médicos do primeiro atendimento.

Figura 1 - Imagem da lesão na admissão.



Fonte: Barbosa ARCC e Cunha Júnior W, 2024.

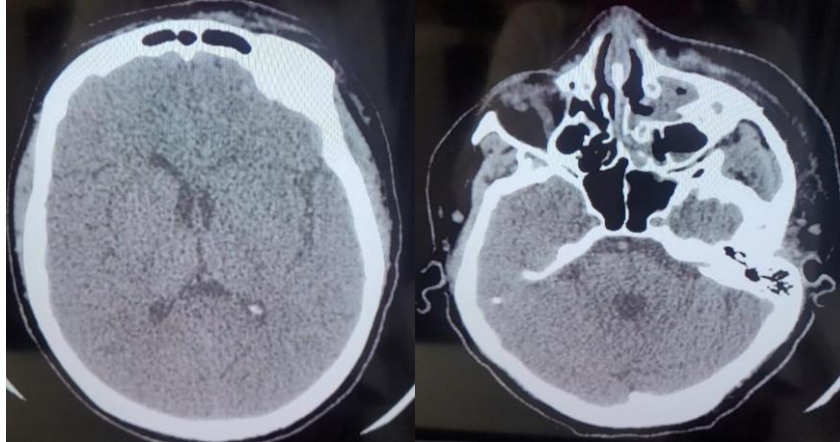
Ao exame físico apresentava-se com afasia grave, ptose palpebral a esquerda associada à pupila médio-fixa sem demais alterações pertinentes. Evoluiu algumas horas depois com rebaixamento do nível de consciência associado a desconforto respiratório, foi transferida da sala amarela para a vermelha, sendo optado por realizar intubação orotraqueal. Ademais, posteriormente apresentou hipotensão arterial refratária a volume com necessidade de iniciar noradrenalina para melhor controle hemodinâmico.

Os exames laboratoriais apresentaram leucócitos de 30.200 com 9% bastões, absoluto de 2.718, sendo então levantada hipótese diagnóstica de infecção de corrente sanguínea com embolização séptica. Ainda em leito de emergência foram coletadas hemoculturas e prescrito antibioticoterapia de amplo espectro, conforme protocolo vigente na instituição, cefepime e vancomicina, encaminhada para leito de unidade de terapia intensiva (UTI).

No dia 8 de abril, após estabilização hemodinâmica, foi submetida a tomografia computadorizada de crânio e seios da face sem contraste que demonstrou lesões hipodensas corticossúbcorticais, localizadas nos lobos frontal e parietal esquerdos. Ademais, material hipoatenuante com focos gasosos de permeio, no interior das cavidades paranasais notadamente a esquerda e obliteração do infundíbulo esquerdo, recessos frontais e eseno-etmoidais (**Figura 2**).

Neste mesmo dia foi avaliada pelo otorrinolaringologista de plantão que realizou nasofibroscopia evidenciando palidez de septo contralateral com extensa área necrótica em septo e cornetos inferiores e meatos à esquerda, após, foi feita então a hipótese de sinusite fúngica invasiva e associada anfotericina B ao esquema terapêutico. Outra consideração pertinente é que a paciente manteve picos glicêmicos desde a admissão da UTI sendo necessária insulina endovenosa em bomba de infusão contínua. Outrossim, não apresentava outro fator causal para a doença, sendo identificado diabetes mellitus mal controlado e confirmado após resultado de hemoglobina glicada no valor de 10,2%.

Figura 2 – Tomografia computadorizada de crânio e seios paranasais.



Fonte: Barbosa ARCC e Cunha Júnior W, 2024.

Com o passar dos dias a paciente evoluiu com progressão da lesão (figura 3), piora hemodinâmica com altas doses de drogas vasoativas e comprometimento renal. Foi trocada vancomicina por teicoplanina e ajustada dose da anfotericina B.

No dia 11 de abril foi realizada biópsia de palato, septo nasal e comissura labial isquêmica, sendo discutida proposta de abordagem cirúrgica, porém, devido gravidade clínica e lesão extensa com necessidade abordagem mutilante a equipe médica juntamente com os familiares da paciente decidiram não realizar o procedimento. No sexto dia de internação hospitalar, apesar das medidas realizada a paciente evoluiu a óbito.

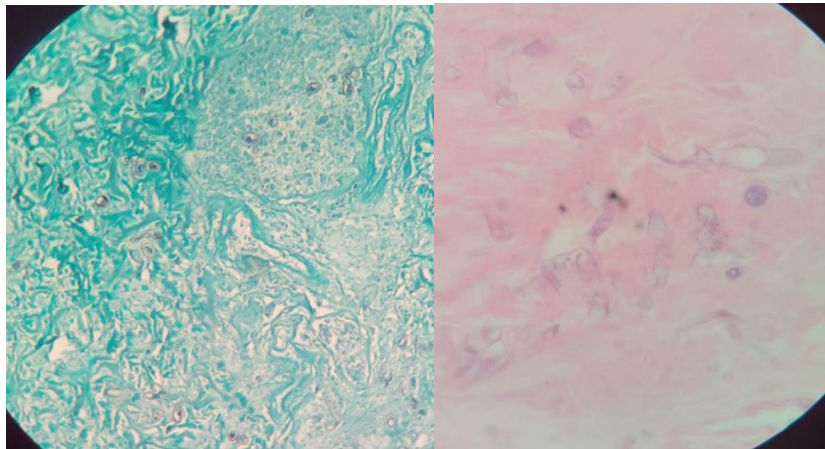
Figura 3 - Imagem da progressão da lesão.



Fonte: Barbosa ARCC e Cunha Júnior W, 2024.

Mais tardiamente após a análise, recebemos o resultado do exame anatomopatológico o qual identificou na microscopia fragmentos de mucosa nasal com extensa necrose associado a hifas fúngicas irregulares, espessas não septadas com angulações a 90°, compatível com a hipótese clínica de mucormicose (**Figura 4**).

Figura 4 - Lâminas do anatomopatológico evidenciando os mucorales.



Fonte: Barbosa ARCC e Cunha Júnior W, 2024.

DISCUSSÃO

A mucormicose é uma infecção oportunista emergente devido número crescente de pacientes acometidos com apresentação clínica variável, dependendo do estado imunológico e das comorbidades do hospedeiro. Sabe-se que os fungos mucoreanos possuem capacidade de invadir e difundir-se rapidamente em tecidos profundo gerando intenso processo inflamatório com progressão para necrose tecidual. Deste modo, apresenta-se como uma infecção angioinvasiva que promove trombose vascular e necrose tecidual generalizada que frequentemente se dissemina promovendo consequências fatais ou mutilantes (HASSAN MIA e VOIGT K, 2019). O presente caso clínico ilustra bem a sua gravidade.

A mucormicose é conhecida como “doença do fungo negro”, denominação esta utilizada erroneamente, uma vez que os agentes são fungos hialinos e apenas as lesões quando evoluem para necrose podem ficar com aspecto enegrecido (PAI V, et al., 2021). Os mucorales tem como público-alvo paciente imunocomprometido, particularmente diabéticos que apresentam a síndrome descompensada, sendo esta associação clássica presente em até 50% dos relatos (HERRERA EM, et al., 2021). A explicação para tal é devido Diabetes Mellitus (DM) ser um conjunto de desordens metabólicas que ocorrem em consequência a um estado hiperglicêmico crônico, sendo esse um facilitador da proliferação do patógeno, em especial para a espécie *Rhizopus* que é capaz de produzir cetona redutase, enzima que permite o crescimento do fungo em ambientes com altas taxas de glicose (FERNADES KT e BASTOS ASM, 2022).

As manifestações clínica dependem da localização anatômica em que há o acometimento. A mucormicose rinocerebral (MRC) é a apresentação mais comum tendo como colonização a principio a mucosa nasal e disseminando-se rapidamente para os seios perinasais, palato e órbita, podendo continuar através do etmoide e dos vasos orbitários até o crânio (STEINBRINK JM e MICELO MH, 2021). No caso apresentado neste relato a paciente já se apresentava com comprometimento extenso da face, seios e intracraniana. Apresenta-se inicialmente com quadro semelhante a uma sinusite aguda tendo como sinal clínico edema peri orbital associado a dor ocular. A MRC tem evolução clínica rápida e progressiva podendo ter sinais e sintomas como febre, dor facial, cefaleia, ulceração nasal e palatina. Todavia, necrose da pele e do palato, paralisia de nervos cranianos e cegueira são complicações recorrentes, estando presentes em fases finais da doença. A disseminação intracraniana é anunciada por sinais de trombose do seio cavernoso, hemiparesia, alteração mental e convulsões focais (PAI V, et al., 2021).

O diagnóstico geralmente é tardio e a doença tende a progredir rapidamente. Deste modo, a suspeita clínica deve ser indicativa de início de tratamento, não sendo recomendado aguardar resultado de biópsia ou de cultura (BALDIN C, et al., 2018). Exames de imagens como a TC ou a ressonância magnética são instrumentos valiosos que auxiliam na identificação da localização e extensão da infecção, além de serem métodos importantes para guiar a abordagem cirúrgica quando pertinente (DARWISH RM, et al., 2022).

Portanto, devem ser realizados de modo mais precoce possível na suspeita clínica, e posteriormente na evolução como controle de cura. Ademais, paciente com suspeita de mucormicose devem ser encaminhados imediatamente para uma unidade com o mais alto nível de atendimento, uma vez que o início tardio da terapia está associado ao aumento da mortalidade (CORNELLY OA, et al., 2019).

O diagnóstico definitivo requer avaliação histológica e cultura. Quanto à análise histopatológica, ela baseia-se no achado de hifas não septadas ou com poucas septações de diâmetros irregulares e estruturas com ramificação em 90° no tecido obtido de biópsia e/ou secreção respiratória, conforme identificado neste estudo de caso. Ademais, devido presença de necrose necessita de amostra de mais de um local, pois muito dos resíduos necróticos não contém microrganismos (REID G, et al., 2020). A identificação da espécie causal raramente acontece, estando presente em aproximadamente 30% dos cultivos positivos (GUAN WJ, et al., 2020).

A abordagem terapêutica apoia-se na tentativa de reverter ou atenuar o quadro predisponente, promover o debridamento cirúrgico e dar início imediato à terapêutica antifúngica. A primeira etapa no tratamento da mucormicose é a compensação da doença de base, no caso desta paciente, controle dos níveis glicêmicos (FERNADES KT e BASTOS ASM, 2022). Com relação a terapia antifúngica, ela deve ser instaurada urgentemente, sendo o fármaco mais utilizado, conforme relatos de casos e experiências clínicas dos serviços, a anfotericina B lipossomal intravenosa, com dose inicial de 5mg/kg/dia, podendo aumentar até 10mg/kg/dia (BRUNET K e RAMMAERT B, 2020). Quando o paciente não responde ao tratamento inicial, a terapia de resgate deve ser realizada com posaconazol ou isavuconazol por via intravenosa nas doses de 300 mg/kg a cada 12 horas, seguido de 300 mg a cada 24 horas. Vale ressaltar que a escolha da anfotericina B lipossomal se dá por conta da menor toxicidade quando comparada a anfotericina B desoxicolato, está última só deve ser utilizada na ausência de outras opções terapêuticas. Com relação ao tempo de tratamento, este é variável e personalizado, podendo ser necessário de semanas a meses de tratamento, a depender da resposta clínica do paciente (CHIKLEY A, et al., 2019).

Quanto a abordagem cirúrgica da infecção fúngica invasiva, o debridamento tem como principal objetivo eliminar o máximo de tecido desvitalizado, além de promover uma melhor drenagem sinusal (SMITH C e LEE SC, 2022). Contudo, os resultados são individualizados variando de acordo com a extensão cirúrgica e a resposta de cada organismo. Portanto, como a paciente do caso chegou com quadro já avançado e a ressecção cirúrgica apesar de ser parte definidora do sucesso do tratamento levou-se em consideração riscos e benefícios da abordagem, uma vez que a mesma se encontrava com altas doses de droga vasoativa e apresentava área extensa de acometimento fúngico com comprometimento do sistema nervoso central, sendo optado por não realizar o procedimento e manter apenas o tratamento clínico. Acerca do prognóstico, as comorbidades de base dos pacientes são fatores que devem ser considerados, visto que impactam na agressividade da doença. Dentre esses fatores estão a idade avançada, presença de malignidades hematológicas, doenças crônicas não controladas como diabetes e hipertensão, uso de esteroides e/ou oxigenioterapia hospitalar durante o tratamento da COVID-19. (FATHIMA AS, et al., 2021).

Porém, indo de encontro a essas considerações, em nosso caso temos uma paciente adulto-jovem sem doenças malignas conhecidas tendo de concordante apenas o diabetes mal controlado. Outro ponto importante a se considerar é que na identificação da doença já havia um quadro extremamente avançado com comprometimento do sistema nervoso central, o que corroborou com o desfecho célere e desfavorável. Ademais, segundo a literatura, a apresentação rinocerebral tende a evoluir com coma profundo e óbito em poucos dias (CORNELLY OA, et al., 2019). Diante do exposto, observamos que a mucormicose deve ser considerada uma doença grave e potencialmente fatal. É uma infecção oportunista, acometendo principalmente os pacientes imunossuprimidos, estando no grupo principal os portadores de diabetes mellitus descompensado, pois devido às características da própria síndrome, o sistema imune fica debilitado e susceptível a processos infecciosos, como os fúngicos. O diagnóstico exige um alto índice de suspeição e início imediato do tratamento, pois o atraso no diagnóstico é um dos fatores ligados à evolução desfavorável. No presente caso a paciente buscou atendimento tardiamente, corroborando para o desfecho clínico.

REFERÊNCIAS

1. BALDIN C, et al. PCR-Based Approach Targeting Mucorales-Specific Gene Family for Diagnosis of Mucormycosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 2018; 56(10): 00746-18.
2. BRUNET K e RAMMAERT B. Mucormycosis treatment: Recommendations, latest advances, and perspectives. *Journal de Mucologie Medicale*, 2020; 30 (3): 101007.
3. CHIKLEY A, et al. Mucormycosis of the Central Nervous System. *Journal of Fungi*, 2019; 5(3): 59.
4. CORNELLY OA, 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. *The Lancet. Infectious diseases*, 2019; 19 (12): 405-421.
5. DARWISH RM, et al. Mucormycosis: The hidden and forgotten disease. *Journal of applied microbiology*, 2022; 132(6): 4042-4057.
6. FATHIMA AS, et al. Mucormycosis: A triple burden in patients with diabetes during COVID-19 Pandemic. *Health Sciences Review. Health Sci Rev (Oxf)*, 2021; 1(3): 100005.
7. FERNADES KT e BASTOS ASM. Mucormicose em pacientes portadores de diabetes mellitus: uma revisão de literatura. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, 2022; 8 (8): 398-404.
8. GUAN WJ, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The Journal of Emergency Medicine*, 2020; 58(4): 711-712.
9. HASSAN MIA e VOIGT K. Pathogenicity patterns of mucormycosis: epidemiology, interaction with immune cells and virulence factors. *Medical Mycology*, 2019; 57 (2): 245–256.
10. HERRERA EM, et al. Mucormicose rinocerebral em alta? O impacto da epidemia mundial de diabetes. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2021; 96 (2): 196 -199.
11. VASUDEVAN B, et al. Mucormycosis: the scathing invader. *Indian Journal of Dermatology*, 2021; 66 (4): 393-400.
12. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Mucormicose (fungo negro). 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/mucormicose>. Acessado em: 01 de dezembro de 2023.
13. PAI V, et al. Rhino-orbito-cerebral Mucormycosis: Pictorial Review. *Insights into Imaging*, 2021; 12 (1): 167.
14. REID G, et al. Mucormycosis. *Seminars in respirator and critical care medicine*, 2020; 41 (1): 99-114.
15. SKIADA A, et al. Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: an update. *Journal of fungi*, 2020; 6 (4): 265.
16. SMITH C e LEE SC. Current treatments against mucormycosis and future directions. *PLoS Pathogens*, 2022; 18 (10): 1010858.
17. STEINBRINK JM e MICELI MH. Mucormycosis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2021; 35 (2): 435–452.