

MUCORMICOSE NO TRANSPLANTE PULMONAR

MUCORMYCOSIS IN LUNG TRANSPLANTATION



**Carlos Henrique R
Boasquevisque¹**

**Lucca J Pannaim¹, Erkan
Yildrim², Karen Redmond²,
Andrew Pierre², Tom Waddell²,
Marc de Perrot², Lianne
Singer², Marcelo Cypel², Shaf
Keshavjee²**

¹ Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Brasil

² Universidade de Toronto, Canadá

E-mail: shaf.keshavjee@uhn.ca

Resumo

A mucormicose é a 3^a causa mais frequente de infecção fúngica invasiva, após a candidíase e a aspergilose, com uma incidência de 1,5% no transplante pulmonar. A suspeita inicial baseia-se nos sinais e sintomas apresentados, que variam conforme a forma da doença: 1-rinocerebral, 2-pulmonar, 3- cutânea, 4- gastrointestinal e 5- disseminada. A presença de úlcera necrótica com escara enegrecida (cutânea ou mucosa) é uma lesão característica e deve ser considerada um sinal de alerta em pacientes de risco. A tomografia computadorizada e ressonância magnética são utilizadas para identificar lesões e avaliar a extensão do acometimento. A histopatologia e cultura são essenciais para o diagnóstico. No caso relatado, o tratamento consistiu de desbridamento cirúrgico extenso e administração de antifúngicos, incluindo amfotericina B tópica e amfotericina B lipossomal intravenosa. Posaconazol VO também foi associado. Curativos VAC (Vacuum Assisted Closure) nas áreas desbridadas foram realizados bem como oxigenoterapia hiperbárica. O desfecho foi desfavorável.

Palavras-chave: Mucormicose, Rhizopus microsporus, infecção fúngica, antifúngicos, transplante pulmonar.

Abstract

Mucormycosis is the 3rd most common cause of invasive fungal infection, after candidiasis and aspergillosis. The reported incidence is 1,5% in lung transplantation. The initial suspicion is based on the signs and symptoms presented, which vary according to the form of the disease: 1-rhinocerebral, 2- pulmonary, 3- cutaneous, 4- gastrointestinal and 5- disseminated. The presence of a necrotic ulcer with blackened eschar (cutaneous or mucosal) is a characteristic lesion and should be considered a warning sign in at-risk patients. Computed tomography and magnetic resonance imaging are used to identify injuries and assess the extent of involvement. Histopathology and culture are essential for diagnosis. In the reported case, treatment consisted of extensive surgical debridement and administration of antifungals, including topical amphotericin B and intravenous liposomal amphotericin B. Posaconazole, indicated as rescue therapy and associated with success rates of approximately 60%, was added. VAC (Vacuum Assisted Closure) dressings on the debrided areas were performed as well as hyperbaric oxygen therapy. The outcome was unfavorable.

Key words: Mucormycosis, Rhizopus microsporus, fungal infection, antifungal agents, lung transplant.

Introdução

A mucormicose é a terceira causa mais frequente de infecção fúngica invasiva, após a candidíase e a aspergilose, com uma incidência de 1,5% no transplante pulmonar. Cerca de 80% dos casos ocorrem nos primeiros seis meses após o procedimento. A doença é causada por fungos da classe Zygomycota, ordem Mucorales, responsáveis por infecções angioinvasivas em pacientes imunocomprometidos, com uma mortalidade superior a 60%. Dentro da ordem Mucorales, destacam-se os gêneros *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absidia*, *Apophysomyces*, *Cunninghamella* e *Saksenaea*. Esses fungos são saprófitas, amplamente distribuídos na natureza, sendo frequentemente isolados do solo e de matéria orgânica em decomposição. Estudos recentes sugerem um aumento na incidência dessa infecção, estimando 17 casos por 100.000 admissões hospitalares. O objetivo deste relato é chamar a atenção da comunidade transplantadora para esta infecção fúngica pouco frequente.

Relato do caso

Homem de 43 anos, com silicose avançada, em IRA por pneumonia, foi submetido a um transplante unilateral esquerdo com *bypass* cardiopulmonar. Desenvolveu disfunção primária do enxerto grau 3 e no 3º PO foi instituído suporte ventilatório extracorpóreo por NOVALUNG através dos vasos femorais e ventilação de alta frequência, sem sucesso, obrigando a conversão para ECMO veno-arterial. Foi submetido a retoracotomias por sangramento no 8º, 9º, 12º e 15º PO. Apresentou leucopenia pela azatioprina e no 12º PO foi retransplantado (clamshell), sendo politransfundido; saiu de ECMO e foi iniciada hemodiálise. No 24º PO, desenvolveu necrose na virilha e na toracotomia, sendo desbridado cirurgicamente (FIGURA 1).

Figura 1A e 1B - Escara enegrecida na toracotomia e região inguinal



Confeccionado retalho do músculo sartório para proteção dos vasos femorais direitos. No 30º PO teve o diagnóstico de infecção por *Rhizopus microsporus* (mucormicose) e foi submetido a novo desbridamento cirúrgico radical, anfotericina B tópica, anfotericina liposomal IV, posaconazol VO e diminuição da imunossupressão. Utilizado tratamento em câmara hiperbárica, porém ocorreu convulsão e foi cessado. No 40º PO, ocorreu ruptura da artéria femoral direita e foi submetido a um bypass da artéria femoral comum para a artéria femoral superficial. Foi utilizado curativo tipo VAC na toracotomia e na virilha como medidas adjuvantes (FIGURA 2).

Figura 2A e 2B. Curativo tipo VAC na toracotomia e regiao inguinal



A infecção na toracotomia e região inguinal direita foram controladas e enxertadas com pele no 84º PO (FIGURA 3). Na evolução, ocorreram vários episódios de sepse pulmonar e urinária por *P. aeruginosa* multirresistente. No 104º PO foi realizada CT e RM dos membros inferiores mostrando alterações no trocanter menor, plateau e metáfise tibial direitas e coleção inguinal direita que foi drenada (FIGURA 4). Realizado também aspirado do joelho direito. No 129º PO, o bypass femoral direito ocluiu. Novo desbridamento foi realizado. Resultados de cultura mostraram infecção persistente por *R. microsporus*, sendo a opção terapêutica a desarticulação, não aceita pelo paciente que faleceu no 145º PO.

Discussão

Por ser uma infecção invasiva e de difícil diagnóstico, a mucormicose requer atenção para um manejo rápido e eficaz. A suspeita inicial baseia-se nos sinais e sintomas apresentados, que variam conforme a forma da doença (rinocerebral, pulmonar, cutânea, gastrointestinal, disseminada). A presença de úlcera necrótica com escara enegrecida (cutânea ou mucosa) é uma lesão característica da doença e deve ser considerada um sinal de alerta em

pacientes de risco. Exames de imagem, como tomografia computadorizada e ressonância magnética, são utilizados para identificar lesões e avaliar a extensão do acometimento (FIGURA 5). Adicionalmente, os exames histopatológico e de cultura são essenciais para a confirmação diagnóstica. A análise de biópsias de tecidos afetados permite a identificação de hifas fúngicas largas, não septadas e de ramificação irregular, características dos fungos da ordem Mucorales. Os exames moleculares são ferramentas complementares importantes, em que a detecção de Mucorales em soro, fluidos corporais, tecidos e líquido de lavagem broncoalveolar por reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR) demonstrou alta sensibilidade e especificidade (85% a 100%). Além disso, a presença universal da proteína CotH nos Mucorales a torna um alvo promissor para o diagnóstico molecular da mucormicose. O diagnóstico preciso da mucormicose depende da combinação de exames clínicos, de imagem, histopatológicos e micológicos, sendo fundamental uma abordagem integrada para garantir um tratamento adequado e precoce.

Figura 3A e 3B - Aspecto após tratamento da infecção e enxertia de pele parcial



Figura 4 - Embolização do fungo para o hálux direito



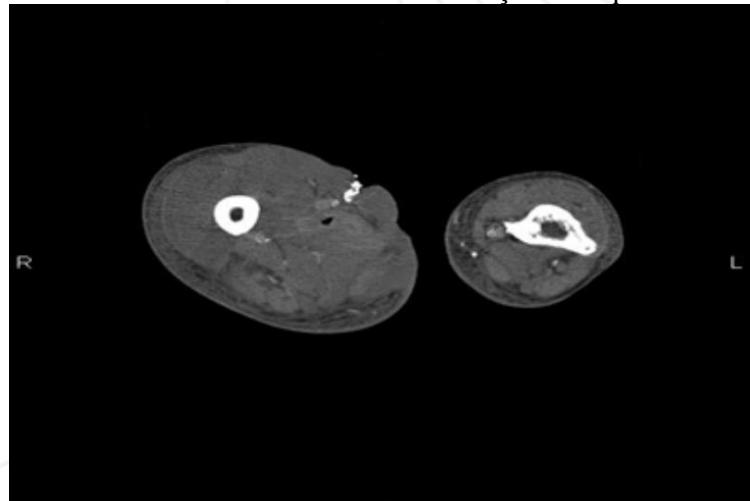
Há anos, as recomendações para o manejo da mucormicose baseavam-se principalmente em consensos de especialistas, estudos limitados ou com viés geográfico,

como as diretrizes europeias. Uma diretriz internacional para o diagnóstico e tratamento da doença, foi desenvolvida pela European Confederation of Medical Mycology em parceria com o Mycoses Study Group Education and Research Consortium.

Neste relato, o tratamento consistiu de desbridamento cirúrgico extenso (FIGURAS 2 e 3) e administração de antifúngicos, incluindo anfotericina B tópica e anfotericina B lipossomal intravenosa. Posaconazol oral, indicado como terapia de resgate, foi associado. Taxas de sucesso de aproximadamente 60% foram relatadas. Como o paciente apresentava a forma cutânea da infecção, também foi utilizada a terapia VAC (vacuum-Assisted Closure), técnica que reduz o tempo de recuperação em comparação ao uso exclusivo de antifúngicos sistêmicos.

Novos fármacos também vêm sendo estudados. Destaca-se o isavuconazol, um azol de última geração, apresenta meia-vida prolongada e ampla distribuição tecidual. Estudos multicêntricos demonstraram que sua eficácia é comparável à da anfotericina B, porém com menor incidência de efeitos adversos.

Figura 5 - TC demonstrando acometimento difuso do membro inferior direito. Notar o aumento de volume do MID em relação ao esquerdo.



É recomendado como terapia de resgate e não requer monitoramento das concentrações plasmáticas da droga.

Ainda que pouco frequente, correspondendo a 1,5% dos casos de infecção fúngica no transplante de pulmão, a mucormicose é a 3^a infecção fúngica mais frequente nestes pacientes, depois da candidíase e aspergilose. Vários fatores predisponentes podem ser identificados no caso aqui relatado: 1- imunossupressão, 2- quebra da barreira da pele que ocorreu com várias toracotomias para o transplante e retransplante realizados e depois para controle de

sangramento intra-torácico, canulação dos vasos femorais direitos para Novalung e ECMO, 3-leucopenia e 4-insuficiência renal. As doenças hematológicas e o diabetes também são fatores predisponentes de destaque.

Como conclusão, os múltiplos procedimentos cirúrgicos (quebra da barreira da pele), imunossupressão intensa, leucopenia, ECMO as disfunções pulmonares persistentes levaram a uma internação prolongada e predisadiram o desenvolvimento de mucormicose, uma infecção fúngica invasiva grave, com comprometimento vascular e desfecho desfavorável.

Referências

- 1. CORNELY, Oliver A. 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*, [S.l.], v. 19, n. 12, p. e405–e421, dez. 2019. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3)
- 2. LIANG, M.; XU, J.; LUO, Y.; QU, J.** Epidemiology, pathogenesis, clinical characteristics, and treatment of mucormycosis: a review. *Annals of Medicine*, [S.l.], v. 56, n. 1, 2024. DOI <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2396570>
- 3. MARTÍN GÓMEZ, M. T.; SALAVERT LLETÍ, M.** Mucormicosis: perspectiva de manejo actual y de futuro. *Revista Iberoamericana de Micología*, [S.l.], v. 38, n. 2, p. 91–100, abr./jun. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.riam.2021.04.003>