

FICOMICOSE ÓRBITO-RINO-CEREBRAL ASSOCIADA À CETACIDOSE DIABÉTICA. REGISTRO DE UM CASO

Marcello F. de FRANCO (1) e Kiyoshi IRIYA (2)

RESUMO

Os Autores publicam, entre nós, o primeiro caso de Ficomiose órbito-rino-cerebral fazendo considerações sobre a patogenia do processo. As lesões anátomo-patológicas encontradas na necropsia foram características da entidade e limitadas aos seios paranasais, globo ocular direito e cérebro. A inflamação é do tipo necrotizante e se acompanha de trombarterites determinadas pela tendência de o fungo infiltrar as paredes vasculares.

No presente caso, a condição predisponente desta micose oportunista foi o diabetes mellitus descompensado.

Apesar da não realização de cultura, o caso foi interpretado como pertencente ao grupo das Mucormicoses (Ficomicoses determinadas por fungos da ordem *Mucorales*) devido às características da lesão histopatológica e à forma de disseminação da moléstia.

INTRODUÇÃO

Ficomiose é o nome dado atualmente a um grupo de micoses profundas, determinadas por fungos pertencentes à classe *Phycomycetes*.

As micoses deste grupo costumam ser classificadas segundo o órgão, órgãos ou sistemas comprometidos: ficomicose gastrintestinal, pulmonar, órbito-rino-cerebral, subcutânea e septicêmica¹⁶.

Os primeiros casos humanos relatados correspondem à forma órbito-rino-cerebral da doença, causados por ficomicetos da ordem *Mucorales*, quase sempre pertencentes aos gêneros *Rhizopus*, *Mucor* e *Absidia*. Por este motivo a doença foi inicialmente denominada de Mucormicose, como a descreveu PALTAUF em 1885¹¹. Em 1964, ROW & PAYNE¹³ citam mais 150 casos relatados na literatura.

Como na histopatologia a morfologia de todos os ficomicetos é semelhante, não permi-

tindo a diferenciação das várias famílias e gêneros, foi somente com o cultivo sistemático do material obtido das lesões que se avançou no conhecimento e classificação destas micoses (Quadro I).

Desta forma, LARRIBAUD & col.⁸ propõem dividi-las em dois grandes grupos: 1 — *Mucormicoses* — foi o grupo inicialmente descrito e que comumente se apresentam sob as formas órbito-rino-cerebral, pulmonar e gastrintestinal. Em nosso meio, MONTENEGRO & col.¹⁰, descreveram os dois primeiros casos da forma intestinal da doença.

É este grupo das ficomicoses que mais frequentemente se desenvolve em pacientes com resistência diminuída por diversos fatores, como subnutrição, doenças do sistema retículo-endotelial (leucemias e linfomas), emprêgo indiscriminado de antibióticos, grandes doses

(1) Instrutor de Ensino (Departamento de Patologia da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu) — Serviço do Prof. Mario Rubens G. Montenegro. São Paulo, Brasil

(2) Instrutor de Ensino (Departamento de Anatomia e Fisiologia Patológicas da Faculdade de Medicina da Universidade de S. Paulo — Serviço do Prof. Constantino Mignone. São Paulo, Brasil

QUADRO I

Classificação dos *Phycomycetes*

Classe	<i>Phycomycetes</i>		
Ordem	{ <i>Mucorales</i> <i>Entomophthorales</i>		
Família		{ <i>Mucoraceae</i> <i>Mortierellaceae</i>	Ordem <i>Mucorales</i>
Gêneros	{ <i>Entomophthoraceae</i> <i>Rhizopus</i> <i>Mucor</i> <i>Absidia</i> <i>Entomophthora</i> <i>Basidiobolus</i> <i>Mortierella</i> — Fam. <i>Mortierellaceae</i>		— Ordem <i>Entomophthorales</i>
		{ 	Família <i>Mucoraceae</i>
			{

de corticóides ou medicação anti-neoplásica, radioterapia prolongada, e principalmente, em mais da metade dos casos, complicando o diabetes mellitus descompensado, em cetacidose. 2 — *Basidiobolomicoses* — abrangendo as infecções por fungos da ordem *Entomophthorales*, causadas principalmente pelos gêneros *Entomophthora* e *Basidiobolus*. As formas mais comuns deste grupo são a subcutânea e a nasal; o granuloma nasal causado pela *Entomophthora coronata* foi recentemente descrito pela primeira vez, na espécie humana, por BRAS & col.⁴, e no Brasil por ANDRADE & col.².

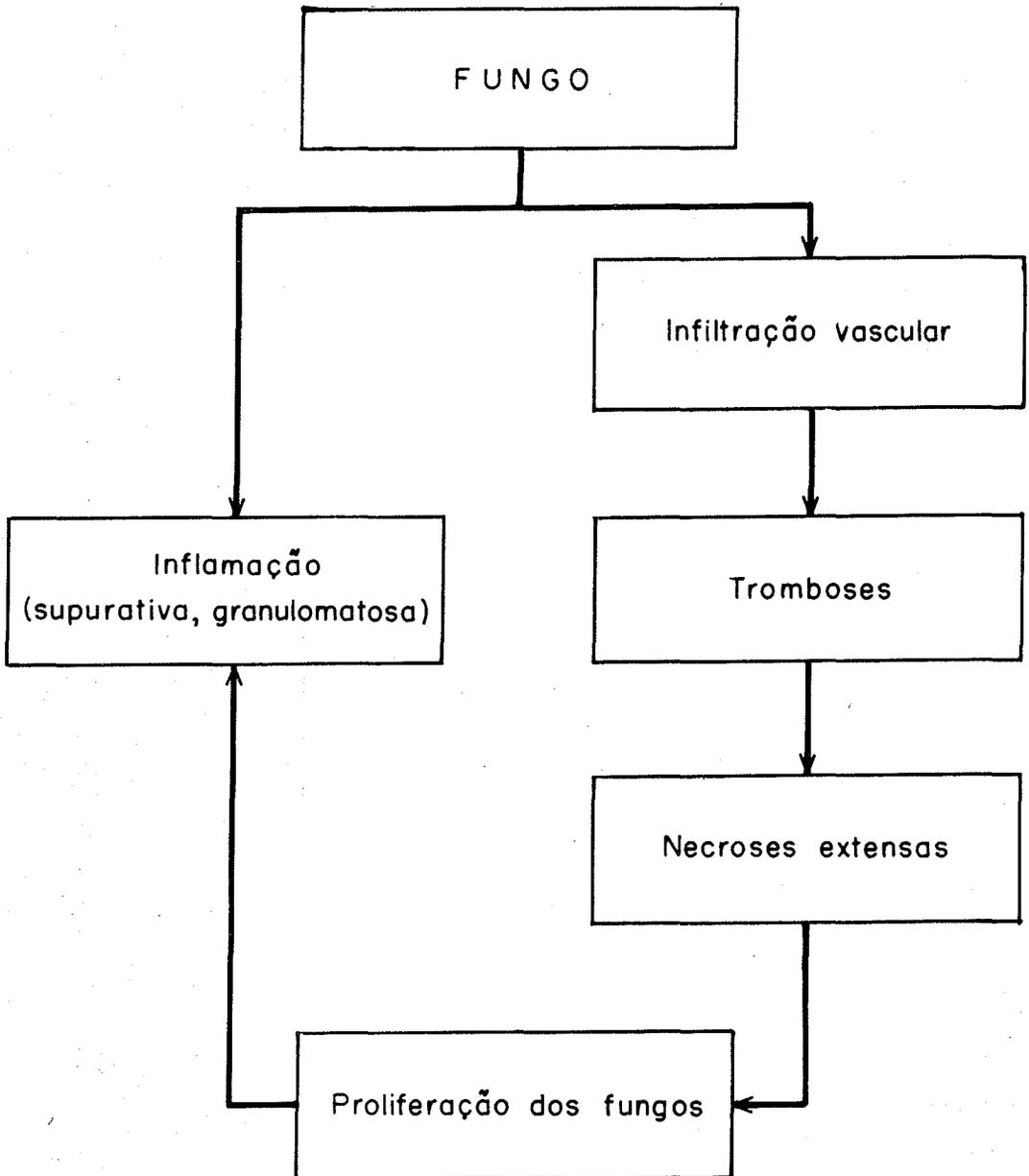
Tôdas estas micoses são determinadas por fungos saprófitas, termofílicos, comumente encontrados em substâncias orgânicas de origem vegetal ou animal, como no solo, estêrco, frutas, compotas, de maneira geral crescendo abundantemente em ambiente rico em açúcares e nitrogênio. Na espécie humana, êles têm sido isolados freqüentemente do tracto respiratório alto e das fezes de indivíduos normais. Êles são considerados como “fungos oportunistas”¹⁷ porque na maioria das vêzes, a atividade patogênica destes cogumelos está intimamente relacionada com condições especiais

do hospedeiro, como já foi citado mais especificamente para o grupo das Mucormicoses.

Uma vez patogênicos, êles determinam processo inflamatório agudo, piogênico, rapidamente evolutivo, com extensas áreas de necrose, nas quais os fungos são encontrados em grande quantidade. A reação inflamatória observada é relativamente pequena, predominando as áreas de necrose, utilizadas pelos fungos como verdadeiro “meio de cultura”. O caráter necrotizante do processo, em parte explicado pela própria ação lícita do agente, é principalmente devida à tendência que êles apresentam de invadir as paredes vasculares, determinando vasculites, que logo lesam o endotélio, com a formação de trombose (Quadro II).

Nos tecidos, os ficomicetos se mostram como organismos grandes, com micélios longos, ramificados, não septados (coenocíticos), de 4 a 50 μ de espessura, por até 200 μ de comprimento, muito variáveis na forma e no tamanho; apresentam, em grau maior do que outros fungos, intensa afinidade pela hematoxilina. O diagnóstico etiológico dos diferentes gêneros e espécies, só poderá ser estabelecido por meio de cultura.

QUADRO II
Patogenia das lesões



O presente trabalho registra o primeiro caso de ficomicose, na forma órbito-rino-cerebral, em nosso meio.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente de 23 anos, masculino, preto, procedente da Bahia, que refere há 1 mês emagrecimento e diurese aumentada. Nos últimos dias, apresentou processo pulmonar, que tratado regrediu. Foi trazido ao Hospital por ter desenvolvido obnubilação mental progressiva. Quando da admissão apresentava-se em mau estado geral, em coma superficial, com frequência cardíaca de 96 bat./min., pressão arterial de 130 x 85 mm/Hg, afebril. Estava desidratado, com respiração de Kussmaull. Foi internado com o diagnóstico de coma diabético (glicosúria e cetonúria ++++). Com o tratamento insulínico, melhorou rapidamente da cetose e da desidratação. Dois dias antes do óbito, porém, passou a apresentar picos febris elevados e protrusão inflamatória do globo ocular direito, tendo o exame especializado mostrado: ptose palpebral, protrusão do globo ocular, hiperemia conjuntival, diminuição da transparência da córnea e limitação dos movimentos oculares; não se conseguiu observar o fundo de olho, bem como o grau da oftalmoplegia. Logo após os fenômenos oculares notaram-se sinais de irritação menígea, ausência de reflexos profundos e coma profundo.

Esteve internado por oito dias, tendo sido medicado com: Staphycilin (1 g de 4 em 4 horas, por via endovenosa) e Estreptomina (1 g de 12/12 horas, por via intramuscular).

Os hemogramas revelaram leucocitose com intenso desvio à esquerda; a glicemia esteve sempre elevada, com nível máximo de 440 mg/100 ml. O sedimento urinário foi normal. O exame do líquido céfaloraquidiano mostrou intensa celularidade, com 70% de neutrófilos, grande número de hemácias e glicose de 65 mg/ml.

RELATÓRIO DA NECROPSIA

(S.S. 74510/65 — Do Departamento de Anatomia e Fisiologia Patológicas da Faculdade de Medicina da U.S.P.).

Achados macroscópicos — as alterações mais importantes foram vistas no encéfalo, globo ocular

direito e seios paranasais. Aberta a calota craniana notou-se intensa congestão da dura-mater ao nível da região frontal direita, que neste ponto estava aderida ao encéfalo; este pesou 1.350 g estando aumentado de volume, com sinais externos de intenso edema, ao lado de congestão dos vasos da leptomeninge. A palpação, todo o hemisfério cerebral direito, especialmente o polo frontal, tinha consistência bastante diminuída e a coloração era mais escura. Aos cortes foram observadas extensas áreas de necrose do tecido nervoso, afetando predominantemente o polo frontal direito e grande extensão do centro semi-oval e núcleos da base à direita, bem como áreas do centro semi-oval e núcleos da base à esquerda (Fig. 1); estas alterações se estendiam até aproximadamente ao nível de uma secção frontal passando pelo colículo inferior. As áreas necróticas tinham consistência amolecida, friável, coloração vermelho-acastanhada, limites imprecisos. Macroscopicamente, como havia oclusão trombótica recente das artérias cerebrais anteriores, estes achados foram interpretados como extensos amolecimentos cerebrais isquêmicos.

A abertura da cavidade orbitária direita, verificou-se necrose de toda a musculatura extrínseca do globo e do tecido gorduroso retrobulbar; as áreas necróticas tinham consistência pastosa, coloração castanho-escura, em meio a exsudato purulento. O globo ocular propriamente dito, foi aberto não apresentando alterações macroscópicas.

No interior do seio etmoidal direito havia grande quantidade de exsudato pastoso, pardo-cinza, sendo a mucosa intensamente congesta. Os demais seios não foram examinados.

No restante da necropsia, de importância, existiam, nos pulmões, inúmeras áreas confluentes de condensação broncopneumônica. *Achados microscópicos* — A histopatologia demonstrou que todas as alterações observadas para o lado do encéfalo, cavidade orbitária direita e seio etmoidal direito foram conseqüentes à mucormicose. Ao nível do seio etmoidal direito, o processo inflamatório era granulomatoso, com formação de estruturas epitelióides, envolvendo grande número de fungos (Fig. 2). Observou-se também reação mais exsudativa, necrótica, por vezes assumindo o aspecto de processo purulento.

Todos os tecidos retrobulbares mostraram-se amplamente necróticos, difusamente infiltrados por grande número de fungos. A necrose era do tipo isquêmico envolvendo inclusive o nervo óptico, com resposta inflamatória pouco intensa, e de caráter neutrofilico. A membrana córioretiniana estava bastante espessada, com grande número de micélios ficomicóticos, induzindo pouca inflamação.

Chamou a atenção extenso comprometimento da artéria oftálmica direita e ramos, com os cogumelos infiltrando toda a espessura da parede arterial, determinando lesão endotelial, com trombose (Fig. 3).

Este processo de tromboarterite micótica se propagava às artérias da porção anterior do polígono de Willis (Fig. 4) de modo que as alterações cerebrais mais importantes foram extensas

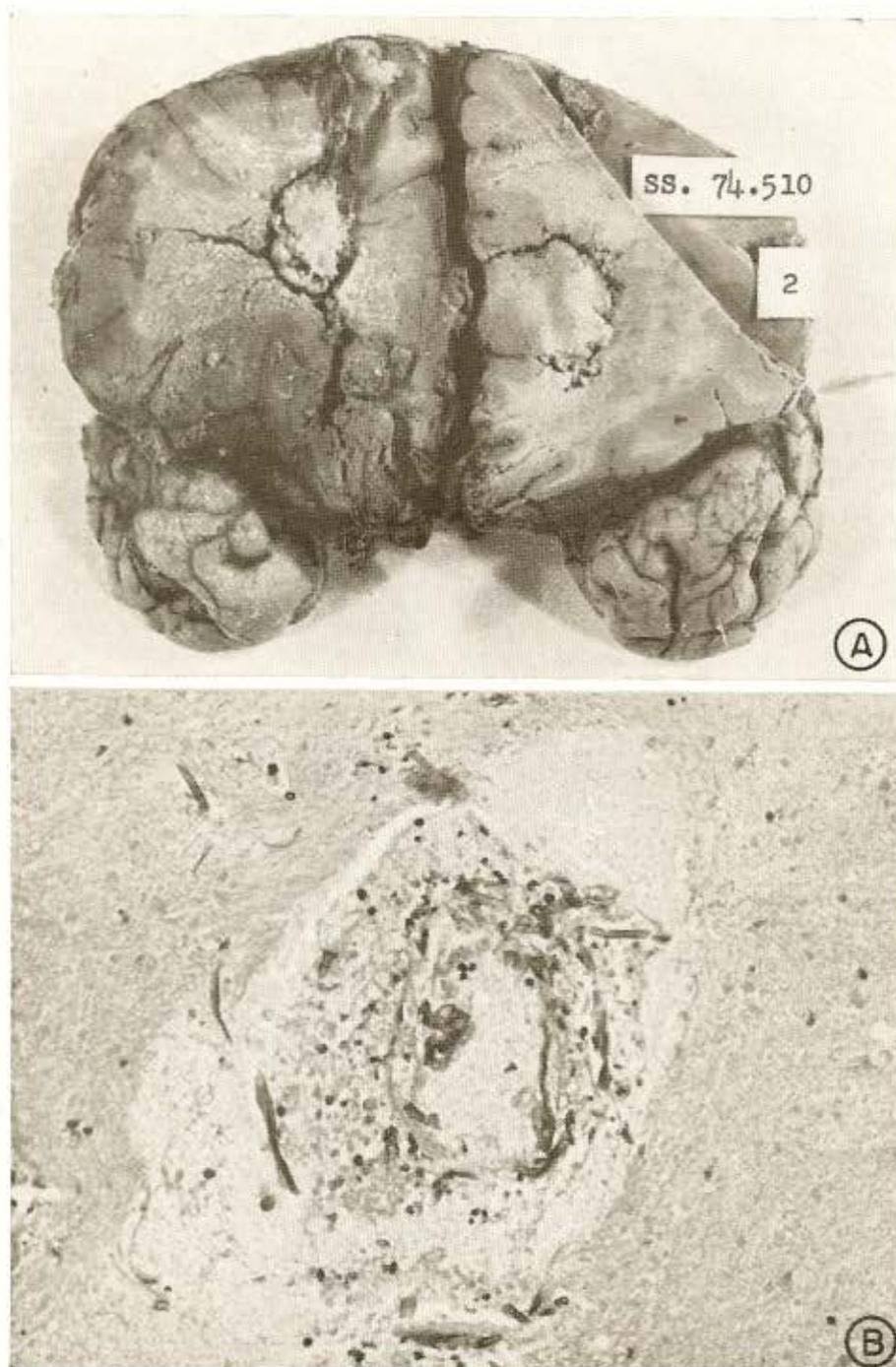


Fig. 1 — A — Secção frontal do cérebro — necrose extensa bilateral dos lobos parietais, predominantemente à direita. B — Aspecto histológico da necrose isquêmica do tecido nervoso, com vasculite, a partir da qual grande número de fungos invade a necrose. H.E., 200 X

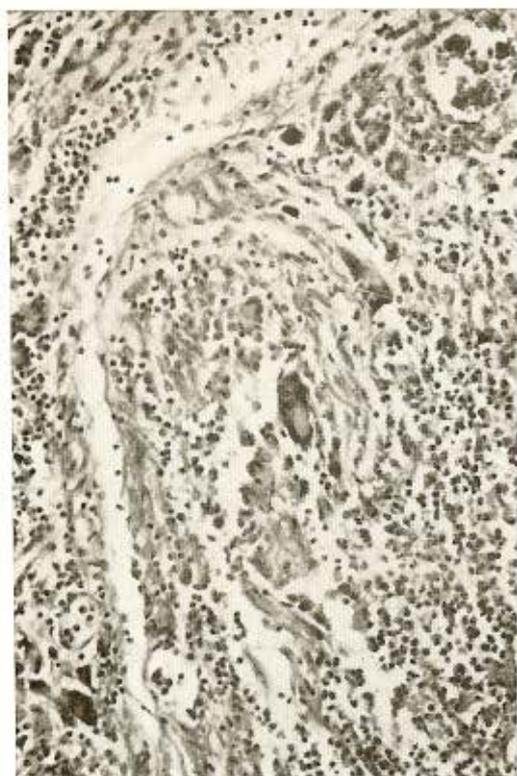


Fig. 2 — Seio etmoidal direito — granuloma tuerculóide, sem parasitas. H.E., 200 X

áreas de necrose isquêmica do parênquima nervoso; em todas as áreas lesadas havia grande número de fungos, com resposta inflamatória relativamente pequena, focal, neutrofilica e predominantemente perivascular (Fig. 1). Em correspondência havia leptomeningite inespecífica fibrinopurulenta.

Nas lesões, o fungo apresentou a morfologia classicamente descrita: micélios grosseiros, frequentemente volumosos, não septados, ramificantes, bem corados pela hematoxilina, não se tendo encontrado formas de reprodução.

Por fim, a necropsia não demonstrou alterações histopatológicas sugestivas ou típicas de diabetes mellitus, nada se observando de particular nos rins e pâncreas. No fígado, foram encontrados raros granulomas antigos esquistossomóticos.

DISCUSSÃO

O paciente do presente caso apresentou sintomatologia inicial indicativa de diabetes mellitus descompensado, e na evolução passou a apresentar proptusão do globo ocular direito, com características inflamatórias, acom-

panhada de oftalmoplegia; logo após, desenvolveu graves alterações neurológicas, tendo falecido em coma profundo.

O diagnóstico definitivo de ficomicose, na sua forma órbito-rino-cerebral só foi estabelecido após o exame histopatológico. Numa análise retrospectiva, porém, o confronto dos dados é extremamente sugestivo da doença: paciente diabético, que quando descompensado passa a apresentar importantes alterações oculares, em geral unilaterais, com proptusão do globo, e sintomatologia neurológica grave, sem localização definida, com sinais de leptomeningite^{3, 7, 9, 12, 14, 15}.

Os achados anátomo-patológicos mostraram lesões inflamatórias, do tipo granulomatoso epitelióide, apenas ao nível do seio etmoidal, sugerindo que o processo teve origem nos seios paranasais. Realmente, admite-se que a doença inicia-se ao nível do tracto respiratório alto principalmente nariz, onde o fungo tem vida saprofítica, podendo tornar-se patogênico por alterações nas condições de resistência do hospedeiro. Por propagação direta, o processo estende-se aos seios paranasais, podendo posteriormente invadir a órbita e o cérebro.

No presente caso, a favor desta via de disseminação, observou-se a presença de lesão de caráter granulomatoso apenas no seio etmoidal, achado que se contrapõe às lesões supurativas, mais recentes ao nível da órbita e sistema nervoso central.

O comprometimento orbitário foi unilateral, porém, à direita, ao contrário do comumente descrito⁶. A proptusão do globo ocular foi explicada pela intensa celulite retrobulbar e uma oftalmoplegia pela miosite e neurite necrotizantes características do processo. A literatura tem referido diferentes vias através das quais o processo pode se propagar dos seios paranasais à órbita: ducto nasolacrimal¹, veia angular⁵ e vasos etmoidais anteriores⁶.

As lesões do sistema nervoso central foram extensas, bilaterais e predominantemente necróticas, relacionadas com o processo de trombarterite micótica.

O cérebro pode ser atingido pelo processo a partir do comprometimento orbitário, via nervo óptico e vasos oftálmicos ou, então, diretamente dos seios paranasais, através da placa cribiforme (Quadro III)¹.

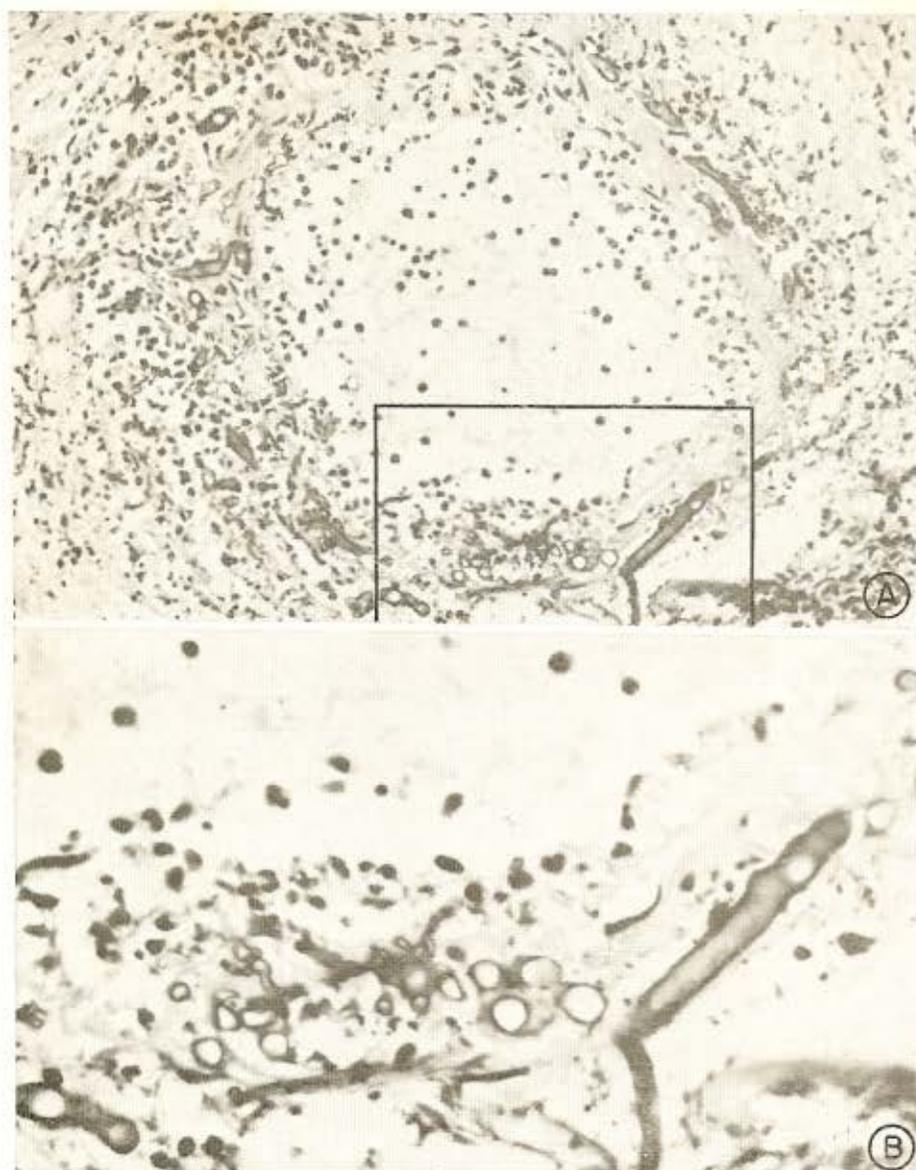


Fig. 3 — Lesão vascular. A — Aspecto da trombarterite micótica, com presença de numerosos fungos infiltrando a parede. H.E., 200 X. B — Detalhe da morfologia do fungo na parede. H.E., 450 X

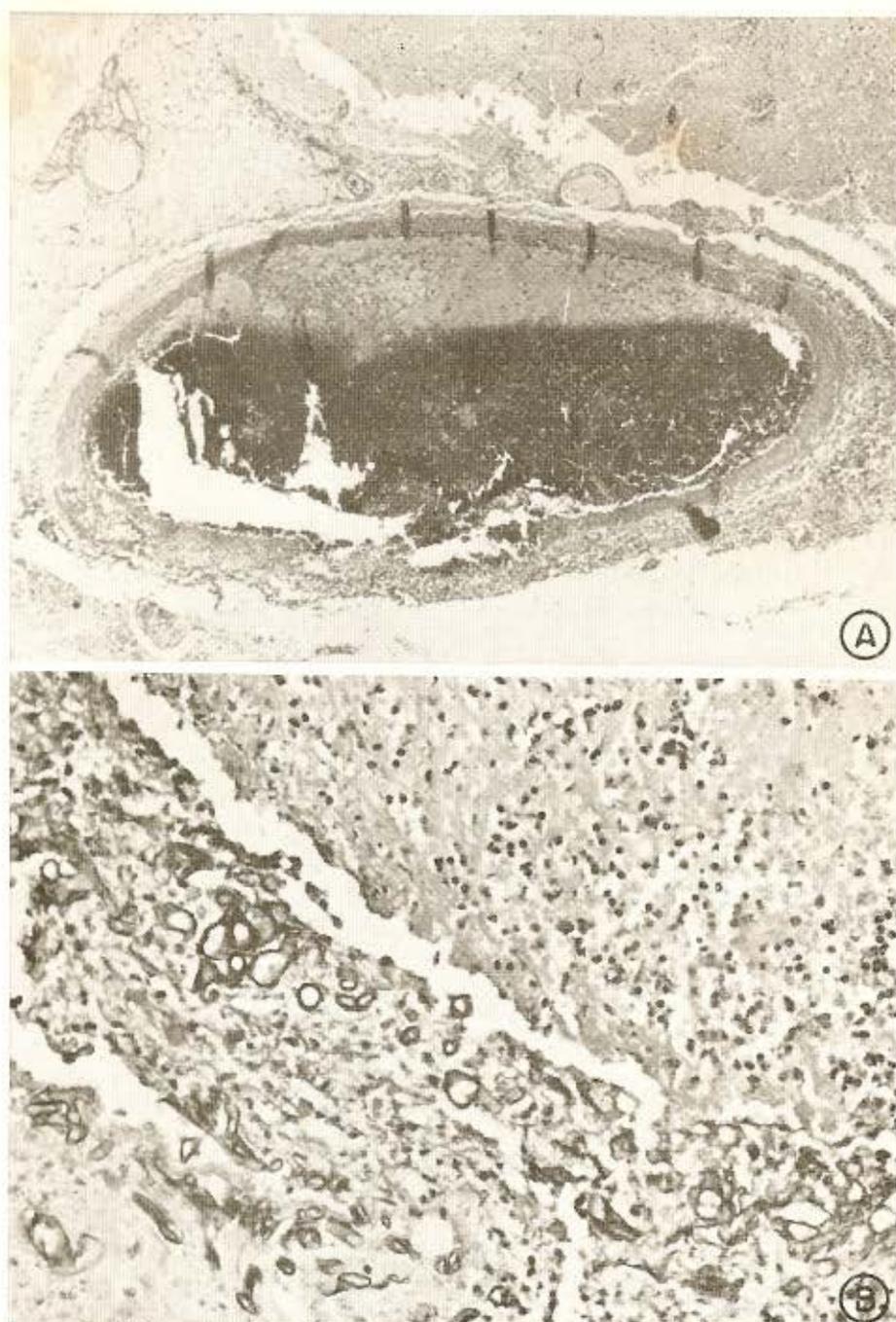
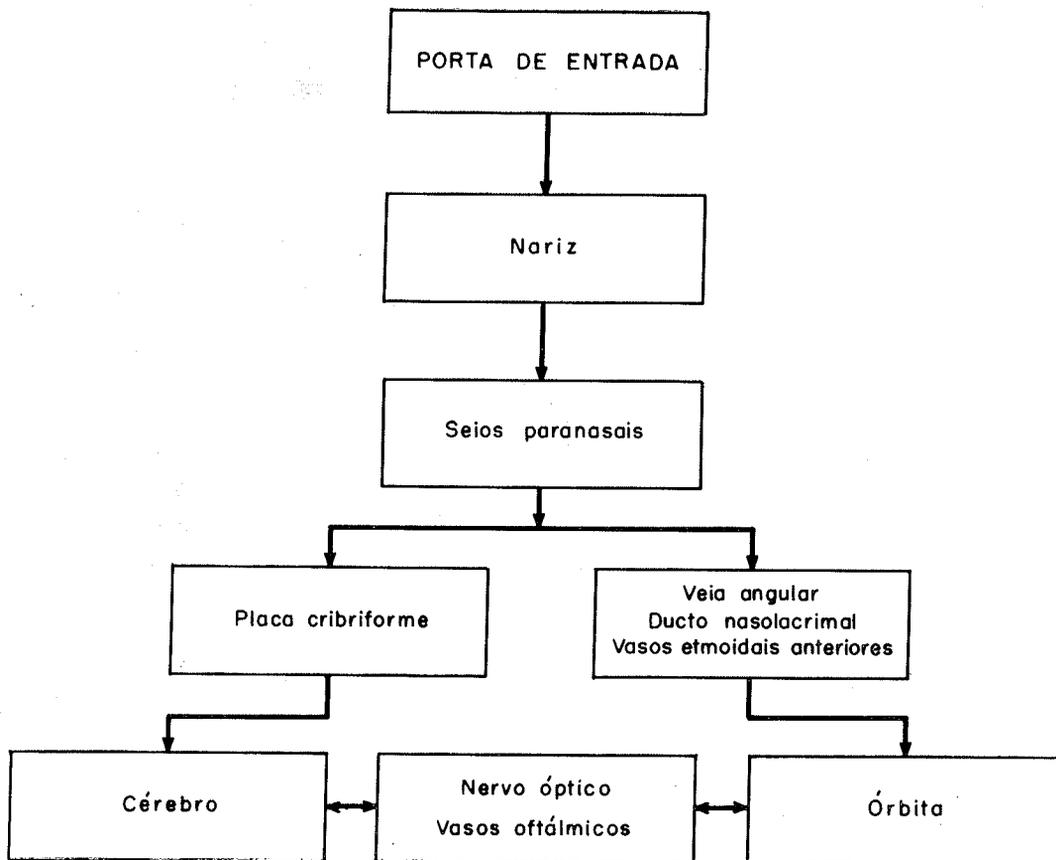


Fig. 4 — A — Artéria cerebral média direita: oclusão trombótica recente, determinada pelo processo de arterite. H.E., 20 X. B — Detalhe do processo, com muitos parasitas, afetando ramificação arterial próxima. H.E., 200 X.

QUADRO III

Ficomiose — Forma órbito-rino-cerebral vias de disseminação



Embora não tenha sido realizada cultura, achamos que o caso pode ser enquadrado dentro do grupo das Mucormicoses, pelas seguintes razões: 1) Em todos os casos relatados da forma órbito-rino-cerebral das ficomicoses a cultura revelou fungos da ordem *Mucorales*; 2) Na histopatologia das lesões não se observou em torno do agente, o fenômeno de "Splendore-Hoeppli" encontrado nos casos de ficomicoses devido aos gêneros *Entomophthora* e *Basidiobolus*, conforme recente trabalho de WILLIAMS¹⁸.

Existem vários dados na literatura que indicam alguns dos mecanismos pelos quais a cetacidose diabética aumenta ou possibilita a patogenicidade dos ficomicetos, e que se acham reunidos no trabalho de ABRAMSON & col.¹:

o diabetes aloxânico com cetose em coelhos e camundongos permite o crescimento invasivo de *Rhizopus* previamente instilados, fato não observado em diabetes crônico sem cetose; a atividade fagocitária *in vitro* dos neutrófilos, bem como a resposta inflamatória ao nível dos tecidos, estão diminuídas em pacientes com cetacidose; os soros de diabéticos com cetose são incapazes de inibir o crescimento *in vitro* do *Rhizopus*, ao contrário de soros normais.

Apesar de todos estes fatos, a raridade da ficomicose em relação com a frequência do diabetes mellitus com cetacidose está a indicar que outros fatores patogênicos ainda não identificados certamente estão implicados no desenvolvimento da infecção.

SUMMARY

Orbitorhinocerebral Phycomycosis in association with diabetic ketoacidosis. Report of a case.

Report of the first Brazilian case of orbitorhinocerebral Phycomycosis in a 26 years old diabetic negro male.

The patient was admitted in diabetic ketoacidosis and after one week, when the metabolic disturbance was being corrected, developed protrusion of the right eye, accompanied by inflammatory orbital signs. Rapidly the patient went into deep coma and died.

Necropsy revealed granulomatous lesions with destruction of the ethmoidal sinus, plus suppurative involvement of the right retrobulbar fat tissues with necrosis of the optic nerve and extrinsic musculature; extensive ischemic necrosis was observed involving both frontoparietal lobes; the anterior cerebral arteries were occluded by thrombosis.

Fungi morphologically identified as Phycomycetes, probably of the Mucorales group, invaded profusely the affected areas. There was extensive vascular involvement by micelia.

The pathogenesis of this form of the disease is discussed.

REFERENCES

1. ABRAMSON, E.; WILSON, D. & ARKY, R. A. — Rhinocerebral phycomycosis in association with diabetic ketoacidosis. Report of two cases and a review of clinical and experimental experience with Amphotericin B therapy. *Ann. Intern. Med.* 66:735-742, 1967.
2. ANDRADE, Z. A.; ARAUJO-PAULA, L.; SHERLOCK, I. A. & CHEEVER, A. W. — Nasal granuloma caused by *Entomophthora coronata*. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 16:31-33, 1967.
3. BAUER, H.; AJELLO, L.; ADAMS, E. & USEDA HERNANDEZ, O. — Cerebral Mucormycosis: pathogenesis of disease; description of fungus, *Rhizopus oryzae*, isolated from fatal case. *Amer. J. Med.* 18:822, 1955.
4. BRAS, G.; GORDON, C. C.; EMMONS, C. W.; PRENDEGAST, K. M. & SUGAR, M. — A case of phycomycosis observed in Jamaica: infection with *Entomophthora coronata*. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 14:141-145, 1965.
5. De WEESE, D. D.; SCHLEUNING II, A. J. & ROBINSON, L. B. — Mucormycosis of the nose and paranasal sinuses. *Laryngoscope* (St. Louis) 75:1398-1407, 1965.
6. GINSBERG, J.; SPAULDING, A. G. & LAING, V. O. — Cerebral phycomycosis (Mucormycosis) with ocular involvement. *Amer. J. Ophthalm.* 62:900-906, 1966.
7. LACAZ, C. da S. — *Compêndio de Micologia Médica*. São Paulo, Sarvier e Editôra da Universidade de São Paulo, 1967.
8. LARRIBAUD, J.; MAREY, J.; DISCAMPS, G. & PAZÁT, R. — Un cas de rhinophycomycose. *Presse Méd.* 77:1011-1012, 1969.
9. MARTIN, F. F.; LUKEMAN, J. M.; RANSONA, R. F. & GEPPERT, L. J. — Mucormycosis of the central nervous system associated with thrombosis of the internal carotid artery. *J. Pediat.* 44:437-442, 1954.
10. MONTENEGRO, M. R.; BRITO, T. de; LOMBARDI, J. & LACAZ, C. da S. — Mucormycose intestinal. Registro de dois casos. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. São Paulo* 14:59-64, 1959.
11. PALTAUF, A. — Mycosis mucorina. Ein Beitrag zur Kenntniss der menschlichen Fadenpilzkrankungen. *Virchows Arch. Path. Anat.* 102:543-564, 1885.
12. PARKHUST, G. F. & VLAHIDES, G. D. — Fatal opportunistic fungus disease. *J. Amer. Med. Ass.* 23:131-133, 1967.
13. ROWE, P. B. & PAYNE, W. B. — Rino-cerebral mucormycosis. *Med. J. Aust.* 11:961-962, 1964.
14. SMITH, M. E.; BURNHAM, D. K. & BLACK, M. B. — Cerebral mucormycosis; report of a case. *A.M.A. Arch. Path.* 66:468, 1958.
15. STRAATSMA, B. R.; ZIMMERMAN, L. E. & GASS, D. M. — Phycomycosis. A clinico-pathologic study of fifty-one cases. *Lab. Invest.* 11:963-985, 1962.
16. SYMMERS, W. St. C. — Histopathologic aspects of the pathogenesis of some opportunistic fungal infections, as exemplified in the pathology of Aspergillosis and the Phycomycetoses. *Lab. Invest.* 11:1073-1090, 1962.
17. UTZ, J. P. — The spectrum of opportunistic fungus infections. *Lab. Invest.* 11:1018-1025, 1962.
18. WILLIAMS, A. O. — Pathology of Phycomycosis due to *Entomophthora* and *Basidiobolus* species. *A.M.A. Arch. Path.* 87:13-20, 1969.

Recebido para publicação em 22/4/1970.