

Rinossinusite Fúngica Invasiva em Pacientes Pediátricos Imunocomprometidos

Michael Yim, Tulio A Valdez e Binoy M Chandy

Contexto

As infecções fúngicas invasivas são mais prevalentes em diabéticos ou imunocomprometidos, e a detecção e tratamento precoce são essenciais para contornar a morbidade e mortalidade elevadas e associadas a esta doença. Vários casos de doença fúngica invasiva foram relatados em hospedeiros imunocompetentes^{1,2}; no entanto, este capítulo terá um enfoque nos processos das doenças mais comuns, observadas em doentes pediátricos imunocomprometidos. Há dados limitados sobre rinossinusite fúngica invasiva (RFI) especificamente na população pediátrica; a grande maioria dos estudos publicados sobre RFI é composta por pacientes adultos. Não existem estudos atuais que comparam diretamente a sinusite fúngica invasiva entre crianças e adultos. Portanto, mais pesquisas precisam ser realizadas a fim de delinear as diferenças, ou determinar se há ou não alguma diferença na RFI em pediatria e em adulto.

Histórico

As infecções fúngicas das cavidades paranasais podem ser comumente divididas em duas categorias distintas: não invasivas e invasivas. O primeiro relato de um fungo como causador de sinusite foi publicado em 1791 por um cirurgião francês com o nome de Plaignaud em um hospital em Paris. Ele descreveu os resultados de um “tumor fúngico” da cavidade sinusal maxilar em um soldado de 22 anos. Quase 100 anos depois, em 1897, Oppe descreveu pela primeira vez um caso de infecção pelo *Aspergillus sp* resultando em sinusite esfenoidal, causando erosão óssea e invasão intracraniana. Em 1965, Hora foi o primeiro a delinear o processo da doença em duas grandes categorias, com uma forma não invasiva de sinusite fúngica que se comporta como sinusite bacteriana crônica, e uma forma invasiva, que tinha a aparência de malignidade causando erosão óssea. McGill, em 1980, descreveu a forma fulminante da sinusite invasiva que ocorre em pacientes imunocomprometidos³.

A classificação de rinossinusite fúngica tem sido um tema em evolução ao longo dos últimos 10-15 anos, com os esforços recentes voltados para a criação de uma nomenclatura padronizada e caracterização de sinusite fúngica invasiva em três categorias:

- Rinossinusite Fúngica Invasiva Aguda (Fulminante) (RFIAF)
- Rinossinusite Fúngica Crônica Invasiva (RFCI)
- Rinossinusite Fúngica Granulomatosa Invasiva (RFGI)

Rinossinusite Fúngica Invasiva Aguda (Fulminante) (RFAI)

A característica principal desta categoria é a apresentação aguda e início muito agressivo e progressão rápida dos sintomas, ou seja, em menos de 4 semanas. Isto é comumente visto em imunodeprimidos, crianças com neutropenia, neoplasias hematológicas, diabetes descontrolado, quimioterapia ou imunossupressão para receptores de órgãos transplantados. O exame histopatológico mostra invasão de hifas nos vasos sanguíneos, o que leva à vasculite, hemorragia e infarto. Isto também tem sido referido como rinossinusite fúngica necrosante, uma vez que apenas o tecido necrótico será evidente ao exame físico, associado a inflamação mínima. Os microorganismos mais comumente identificados são o *Aspergillus sp*, ou fungos da classe zigomicetos³.

Rinossinusite Crônica Fúngica Invasiva (RFCI)

Este é um processo lentamente destrutivo que ocorre tipicamente ao longo de um período de tempo maior do que 12 semanas. Frequentemente observado em hospedeiros imunocomprometidos, no entanto, difere patologicamente como hifas fúngicas, infiltrando maciçamente os tecidos com muito menos invasão vascular, e as alterações inflamatórias gerais são mínimas. O *Aspergillus fumigatus* é o microorganismo mais comumente encontrado nesta categoria³.

Rinossinusite Fúngica Granulomatosa Invasiva (RFGI)

O fator diferenciador chave para RFGI é que ela é encontrada em hospedeiros imunocompetentes. Encontrada principalmente no Sudão, mas também frequentemente relatada na Índia e no Paquistão. Tem um período de tempo similar à RFCI e tem sido descrito ter mais de 12 semanas, com proptose secundária ao efeito de massa. O exame histopatológico mostra uma resposta granulomatosa não caseosa com fibrose e o *Aspergillus flavus* é o microorganismo mais comum³.

Fisiopatologia

Os esporos de fungos que causam a doença fúngica invasiva geralmente são saprófitas - eles tiram sua nutrição do material orgânico em decomposição. Eles são onipresentes no ambiente e geralmente não causam quaisquer sintomas clínicos em indivíduos imunocompetentes. Em pacientes com neutropenia, a resposta imunitária está prejudicada e observa-se a invasão de tecidos por hifas fúngicas. Acredita-se que a concha média é exposta à maior densidade de fluxo de ar, e, assim sendo, é muitas vezes a primeira estrutura afetada. A invasão vascular pode levar à trombose e necrose tecidual, que pode levar a sequelas mais graves, como trombose do seio cavernoso ou invasão da artéria carótida causando pseudoaneurisma, eventualmente causando infarto cerebral, hemorragia e morte.

Apresentação Clínica

Uma revisão sistemática recente mostrou que o sintoma mais comum relatado na literatura foi o edema facial em cerca de dois terços de todos os casos, seguido de perto por febre, congestão nasal, e alterações orbitais incluindo oftalmoplegia e proptose. A dor facial e a cefaleia também foram relatadas em quase metade do casos⁴. Habitualmente, o *Aspergillus sp* e o *Mucoraceae sp* são os patógenos mais comuns isolados, embora outros estudos tenham relatado a *Alternaria sp* sendo esta um achado cada vez mais comum⁵. Os relatos mostraram sintomas orbitais e neurológicos, com o envolvimento de nervos cranianos, que é mais comumente asso-

ciados com *Mucoraceae sp* em comparação com *Aspergillus sp*. Na linhagem de fungos *Mucoraceae sp* observa-se o aspecto de hifas largas septadas com grau de ramificação diferente de 900, enquanto que o *Aspergillus sp* é caracterizado por hifas estreitas septadas com ramificações de 450^{6,7}. A **Tabela 1** relaciona as espécies fúngicas mais comumente envolvidas.

Tabela 1. Espécies de Fungos Mais Prevalentes

Mucorales
<i>Rhizopus arrhizus</i>
<i>Rhizomucor spp</i>
<i>Absidia spp</i>
<i>Aspergillus species spp</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Aspegillus Niger</i>
Dematiaceous
<i>Curvularia clavata</i>
<i>Alternaria spp</i>
<i>Bipolaris Hawatiensis</i>
Leveduras
<i>Candida spp</i>

Propedêutica

O diagnóstico de RFI pode ser um desafio, e os clínicos devem sempre ter um adequado limiar de suspeita de doença fúngica invasiva em pacientes imunocomprometidos com queixas de sinusite, mesmo se a aparência for benigna, na cabeceira do leito, na endoscopia nasal ou nos exames de imagem. O padrão-ouro de diagnóstico para RFI permanece o exame anatomopatológico, embora, às vezes não seja uma opção ideal, uma vez que poderia atrasar a intervenção apropriada, levando assim a um aumento da morbidade e mortalidade em tal processo de doença agressiva. As amostras do anatomopatológico de congelação obtidas no intraoperatório de múltiplos locais da biópsia tem um valor preditivo positivo elevado, especificamente para espécies de *Aspergillus sp* e *Mucoraceae sp*, embora se observe uma taxa de falso negativo maior sobre as amostras congeladas de *Mucoraceae sp*, possivelmente, devido ao fato de ter uma estrutura menos organizada tornando-o mais difícil de identificar sem o uso de corantes especiais em comparação com *Aspergillus sp*^{6,8}. Para as biópsias endoscópicas as áreas mais comumente envolvidas são as conchas médias, seguidas pelo septo, palato, e concha inferior em ordem decrescente⁹. Outras pesquisas que podem ser realizadas são os testes sorológicos para *Aspergillus galactomanana* e fungitell. O teste sorológico da galactomanana resulta da detecção de um antígeno liberado na aspergilose invasiva e pode estar presente 5-8 dias antes do desenvolvimento dos sintomas clínicos. Este exame é, no entanto limitado, pois é específico para apenas *Aspergillus sp*¹⁰. O ensaio Fungitell detecta (1-3) -Beta-D-glucana, que é um componente da parede celular de todos os fungos com exceção do *Cryptococcus* e dos zigomicetos. Ele pode ter uma sensibilidade tão elevada como 93% na detecção de doença fúngica invasiva^{11,12}. Nenhum dos dois testes de laboratório acima foi estudado especificamente para o uso em casos de RFI e, portanto, sua utilidade é questionável.

Imagem

A identificação de métodos não invasivos de diagnóstico para RFI é muito importante, tanto no sentido da detecção precoce da doença, quanto para evitar intervenções invasivas desnecessárias. As duas modalidades de imagem mais comumente utilizadas para RFI são a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM). Os resultados da TC na RFI foram inicialmente relatados como destruição óssea, que é uma manifestação tardia no processo da doença, portanto, os esforços recentes têm sido direcionados para descobrir alterações precoces, que incluíram manifestações extrasinusais como espessamento unilateral grave da mucosa da cavidade nasal.

Os achados típicos da TC incluem, portanto, opacidade homogênea nas cavidades envolvidas, realce de contraste homogêneo, extensão extrasinusal e erosão óssea, dependendo da extensão da doença. Os achados da RM incluem hipointensidade em imagens ponderadas em T1 e T2 com aumento mínimo em estudos contrastados, obliteração da gordura periantral e reforço da imagem de acometimento da leptomeninge, com extensão intracraniana. Ao contrário, imagens de TC de sinusite fúngica alérgica normalmente apresentam opacificação heterogênea, com áreas de hiperatenuação, falta de realce do contraste, e expansão das cavidades envolvidas e remodelação e afinamento das paredes ósseas das cavidades paranasais. Resultados de sinusite fúngica alérgica na RM pode incluir intensidade baixa, intermediária e sinal alto misto em T1 e característica de baixa intensidade ou sinal de vazio nas imagens ponderadas em T2, com o sinal do vazio que está sendo atribuído a um elevado teor de proteínas e baixo teor de água livre da mucina alérgica^{13,14}. Um estudo mostrou sensibilidade semelhante entre TC e RM, mas a RM foi mais sensível na detecção e diagnóstico de RFIA¹⁵. É provável que ambos os métodos de imagem sejam usados na maioria dos pacientes pois, apesar da RM ser mais sensível, a TC é normalmente necessário para o planejamento cirúrgico e orientação intraoperatório.

Tratamento

Dadas as taxas de mortalidade historicamente elevadas na rinossinusite fúngica invasiva, uma abordagem multidisciplinar agressiva é normalmente utilizada com debridamentos cirúrgicos em série e terapia antifúngica sistêmica concomitante. Os avanços recentes levaram ao desenvolvimento da formulação lipídica de anfotericina, bem como novos imidazólicos, em particular o voriconazol que tem substituído o itraconazol como a droga de escolha. Ambos, anfotericina e imidazólicos têm como alvo o ergosterol, um componente chave da parede celular fúngica¹⁶. A caspofungina é uma equinocandina, que tem sido mais utilizada, e tem como alvo a biossíntese da parede celular.

O tratamento cirúrgico consiste tipicamente de debridamento de tecido afetado em graus variados, geralmente com a remoção de todo o tecido desvitalizado até que as margens saudáveis e com sangramento sejam atingidas. As evidências recentes parecem mostrar que a excisão cirúrgica agressiva é fundamental; após a confirmação do diagnóstico por biópsia, a ressecção radical é normalmente realizada (por exemplo, sinusectomia maxilar com maxilectomia medial, etmoidectomias, septectomia, etc), seguido por idas repetidas à sala de operações a cada dois dias para a vigilância contínua, biópsias, e debridamentos até que a doença seja erradicada.

Tão importante quanto, se não mais, do que o tratamento clínico e cirúrgico é a reversão da neutropenia. De fato, um grande estudo retrospectivo mostrou que a recuperação da contagem absoluta de neutrófilos, foi o melhor indicador de sobrevida¹⁵⁻¹⁷. A colaboração com outras equipes clínicas, incluindo Hematologia/ Oncologia/Doenças Infecciosas é fundamental no desenvolvimento de uma proposta terapêutica eficaz.

Prognóstico e sobrevida

Historicamente os resultados de sobrevida foram muito ruins para sinusopatia fúngica invasiva, em parte devido à diferenças fisiopatológicas e de evolução da doença, raridade global da doença, e falta de padronização em algoritmos e protocolos de tratamento. É importante a lembrança que os diabéticos sobrevivem 2 vezes mais, comparado com os hospedeiros não-diabéticos imunocomprometidos, provavelmente devido a diferenças da gravidade dos processos da doença de base.

Apesar do exposto acima, a cirurgia tem sido um preditivo independente para a melhora da sobrevida em pacientes com RFIA. Os dados são conflitantes em relação a resultados com base na intervenção endoscópica versus as abordagens cirúrgicas externas, com um autor alcançando excelentes resultados por meio de abordagens externas, especificamente na população pediátrica, enquanto outros relatam nenhuma diferença ou resultados melhores com intervenção endoscópica^{4,5,18}. Isto se deve provavelmente a diferenças na técnica cirúrgica, bem como no grau de debridamento, e, portanto, mais estudos com maiores conjuntos de dados e melhor padronização das intervenções cirúrgicas devem ser realizados.

A detecção precoce pode, por vezes, ajudar na redução da extensão da doença e da morbidade em longo prazo, embora nenhuma diferença na sobrevida global foi encontrada, possivelmente, devido ao processo de doença subjacente mais do que à RFI.

Os doentes com envolvimento das cavidades sinusais etmoidais e intracraniano, em particular, têm sido mostrados como tendo significativamente maior risco de morte por RFIA. Isto é provavelmente devido à propensão para a propagação direta do etmoide para região intracraniana ou órbita. Dada a elevada probabilidade de mortalidade dentro de 6 meses para pacientes com invasão RFI nas áreas acima referidas, a discussão com os pacientes em relação a resultados realistas e a cuidadosa consideração de um extenso debridamento cirúrgico devem ser garantidas¹⁹.

Estudos limitados têm demonstrado que as taxas de sobrevida não estão necessariamente correlacionadas com o tipo de fungo isolado (*Aspergillus sp* vs *Mucoraceae sp*), mas em vez disso, correlaciona-se com o processo da doença subjacente que conduz a um estado de imunodepressão (ver **Tabela 2**) bem como a extensão da invasão pelos fungos²⁰.

Tabela 2. Condições de Risco Alto para RFI Pediátrica

Anemia aplástica
Leucemia congênita
Leucemia
Diabetes mal controlada
AIDS
Terapia com corticoide
Quimioterapia

Referências bibliográficas

1. Kim IA, Thompson CF, Kedeshian PA, Palma-Diaz F, Suh JD. Invasive fungal sinusitis in a healthy athlete due to long-term anabolic steroid use. *The Laryngoscope*. Aug 2014;124(8):1756-1759.
2. El Naderi S, Rodriguez C, Devars Du Mayne M, Badoual C. [Invasive fungal rhinosinusitis in an apparently immunocompetent patient]. *Annales de pathologie*. Dec 2013;33(6):410-413.
3. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, et al. Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. *The Laryngoscope*. Sep 2009;119(9):1809-1818.
4. Turner JH, Soudry E, Nayak JV, Hwang PH. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: a systematic review and quantitative synthesis of published evidence. *The Laryngoscope*. May 2013;123(5):1112-1118.
5. Ardeshirpour F, Bohm LA, Belani KK, Sencer SF, Lander TA, Sidman JD. Surgery for pediatric invasive fungal sinonasal disease. *The Laryngoscope*. Apr 2014;124(4):1008-1012.
6. Ghadiali MT, Deckard NA, Farooq U, Astor F, Robinson P, Casiano RR. Frozen-section biopsy analysis for acute invasive fungal rhinosinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. May 2007;136(5):714-719.
7. DelGaudio JM, Clemson LA. An early detection protocol for invasive fungal sinusitis in neutropenic patients successfully reduces extent of disease at presentation and long term morbidity. *The Laryngoscope*. Jan 2009;119(1):180-183.
8. Taxy JB, El-Zayaty S, Langerman A. Acute fungal sinusitis: natural history and the role of frozen section. *American journal of clinical pathology*. Jul 2009;132(1):86-93.
9. Gillespie MB, O'Malley BW, Jr., Francis HW. An approach to fulminant invasive fungal rhinosinusitis in the immunocompromised host. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. May 1998;124(5):520-526.
10. Pini P, Bettua C, Orsi CF, et al. Clinical performance of a commercial real-time PCR assay for *Aspergillus* DNA detection in serum samples from high-risk patients: comparison with a galactomannan enzyme immunoassay. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. Aug 1 2014.
11. He S, Hang JP, Zhang L, Wang F, Zhang DC, Gong FH. A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of serum 1,3-beta-d-glucan for invasive fungal infection: Focus on cutoff levels. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. Jul 28 2014.
12. Sulahian A, Porcher R, Bergeron A, et al. Use and limits of (1-3)-beta-d-glucan assay (Fungitell), compared to galactomannan determination (Platelia *Aspergillus*), for diagnosis of invasive aspergillosis. *Journal of clinical microbiology*. Jul 2014;52(7):2328-2333.
13. Aribandi M, McCoy VA, Bazan C, 3rd. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. Sep-Oct 2007;27(5):1283-1296.
14. Reddy CE, Gupta AK, Singh P, Mann SB. Imaging of granulomatous and chronic invasive fungal sinusitis: comparison with allergic fungal sinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. Aug 2010;143(2):294-300.
15. Groppo ER, El-Sayed IH, Aiken AH, Glastonbury CM. Computed tomography and magnetic resonance imaging characteristics of acute invasive fungal sinusitis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. Oct 2011;137(10):1005-1010.
16. Seyedmousavi S, Mouton JW, Melchers WJ, Bruggemann RJ, Verweij PE. The role of azoles in the management of azole-resistant aspergillosis: From the bench to the bedside. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy*. Jul 5 2014.
17. Parikh SL, Venkatraman G, DelGaudio JM. Invasive fungal sinusitis: a 15-year review from a single institution. *American journal of rhinology*. Mar-Apr 2004;18(2):75-81.
18. Kasapoglu F, Coskun H, Ozmen OA, Akalin H, Ener B. Acute invasive fungal rhinosinusitis: evaluation of 26 patients treated with endonasal or open surgical procedures. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. Nov 2010;143(5):614-620.
19. Monroe MM, McLean M, Sautter N, et al. Invasive fungal rhinosinusitis: a 15-year experience with 29 patients. *The Laryngoscope*. Jul 2013;123(7):1583-1587.
20. Valera FC, do Lago T, Tamashiro E, Yassuda CC, Silveira F, Anselmo-Lima WT. Prognosis of acute invasive fungal rhinosinusitis related to underlying disease. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. Dec 2011;15(12):e841-844.