

Zigomicose após transplante hepático em adultos: relato de três casos

Zygomycosis following liver transplantation in adults: report of three cases

Ajacio Brandão^{1,3}, Claudio Augusto Marroni^{1,3}, Carlos Thadeu Cerski^{1,2},
Ana Luiza Gleisner¹, Maria Lúcia Zanotelli¹ e Guido Cantisani^{1,2}

Resumo *Relatam-se três casos de zigomicose após transplante hepático em uma série de 300 pacientes. O diagnóstico foi anatomopatológico (dois casos à necropsia e um à cirurgia). A doença manifestou-se de diferentes formas: rinomaxilar, gastrointestinal e, em um paciente, comprometeu a anastomose da artéria hepática. Neste caso, retirada cirúrgica da região comprometida e uso de anfotericina-B possibilitaram a cura.*

Palavras-chaves: *Zigomicose. Infecção fúngica. Transplante hepático. Transplante renal.*

Abstract *We report three cases of zygomycosis following liver transplant in a series of 300 patients. Diagnosis was determined via anatomicopathological examination (on necropsy in two cases and during surgery in one case). The disease had different manifestations: rhinomaxillary, gastrointestinal and, in one case, it compromised the liver artery anastomosis. In this case, surgical removal of the affected region and use of amphotericin B achieved resolution.*

Key-words: *Zygomycosis. Fungal infection. Liver transplantation. Renal transplantation.*

Em pacientes submetidos a transplante hepático as infecções são as principais causas de óbito no primeiro ano²⁰. As infecções bacterianas e virais são as mais frequentes, porém as fúngicas sistêmicas se revestem de particular importância por determinarem altas taxas de mortalidade^{15 16 17}. Os fungos mais comumente identificados são

Candida sp e *Aspergillus sp*^{13 14 16}. Em receptores de órgãos, a incidência de zigomicose oscila entre 1% e 9%^{7 21}.

O objetivo deste trabalho é registrar a ocorrência de três casos consecutivos de zigomicose em adultos, dois após transplante hepático e um após transplante duplo, hepático e renal.

RELATO DOS CASOS

Caso 1. Paciente feminina, 59 anos, com cirrose pelo vírus da hepatite C e hepatocarcinoma, submetida a transplante hepático em 2000. A imunossupressão foi feita, inicialmente, com prednisona e ciclosporina Neoral. No início do acompanhamento ambulatorial, a paciente referiu queixas vagas e inconstantes de cefaléia, tosse seca e obstrução nasal. Nessa ocasião, a radiografia dos seios nasais foi normal. Aproximadamente 6 meses após o transplante,

apresentou rejeição celular aguda leve, razão pela qual introduziu-se micofenolato mofetil. Em virtude de discreta melhora nas provas hepáticas (fundamentalmente elevação das aminotransferases) e à histologia, aumentou-se a dose de prednisona. A partir de então, a paciente desenvolveu diabetes melito insulínico dependente. Cerca de um ano após o transplante, apresentou icterícia com perfil colestatístico. Ampla investigação, que inclui exames laboratoriais, biópsia hepática e

1. Grupo de Transplante Hepático do Hospital Dom Vicente Scherer da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. 2. Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. 3. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.
Endereço para Correspondência: Dr. Ajacio Brandão. Centro Clínico, Hospital São Francisco. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Rua Annes Dias 285, 90020-090 Porto Alegre, RS.
Fax: 51 3214-8211.
e-mail: txhepatico@santacasa.tche.br
Recebido para publicação em 15/1/2003
Aceito em 8/9/2003

exames de imagem, não identificou a causa da icterícia. Realizou-se, então, conversão ciclosporina Neoral/ tacrolimus. A paciente passou a referir cefaléia e tosse produtiva, mantendo-se apirética. A radiografia de tórax foi normal (assim como todas as realizadas durante a internação) e a tomografia computadorizada dos seios maxilares foi compatível com sinusite (sem evidências de destruição óssea ou de tecidos moles). O tratamento inicial consistiu de amoxicilina/clavulanato e, posteriormente, de ciprofloxacina. Realizaram-se punção e limpeza dos seios maxilares e introduziu-se, empiricamente, cefepima. Posteriormente identificou-se *Pseudomonas sp* no exame cultural da secreção maxilar.

Em nenhuma oportunidade a paciente apresentou secreção nasal purulenta ou lesões necróticas no palato, na mucosa nasal ou septal. Em continuidade, desenvolveu infecção por citomegalovírus (tratada com ganciclovir) e, por suspeita de infecção fúngica sistêmica, prescreveu-se fluconazol intravenoso. Houve piora do quadro clínico, com perda da função renal, disfunção de múltiplos órgãos e órbito em 01/11/2001. A necropsia identificou a presença de zigomicetos nos pulmões, coração (Figura 1A), estômago, rim direito, bexiga e tireóide, além de recidiva de hepatite viral pelo vírus da hepatite C. Durante a necropsia não foram estudados a rinofaringe nem os seios da face.

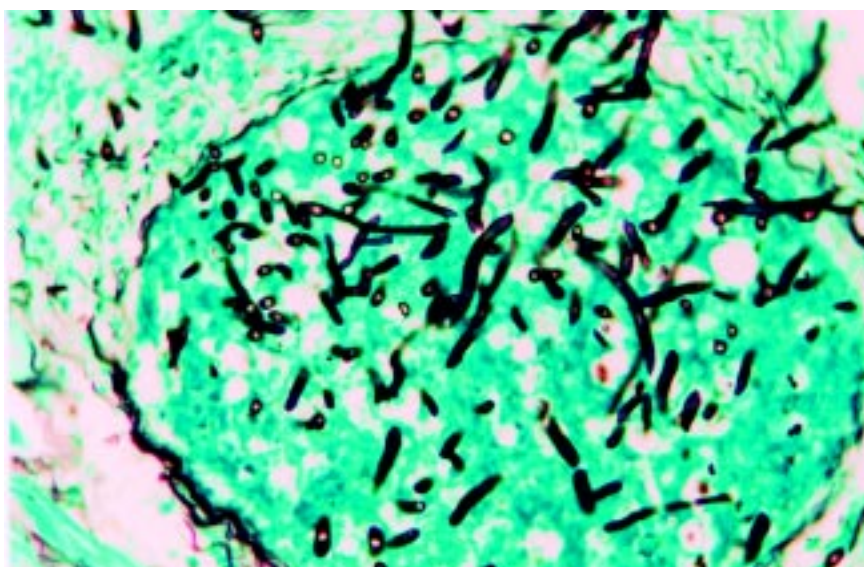


Figura 1A – Paciente 1. Artéria coronariana com trombo oclusivo no qual identificam-se numerosas hifas de zigomicose. Grocott 400 X.

Caso 2. Paciente masculino, 62 anos, submetido a transplante hepático em 1997 por apresentar cirrose, de etiologia multifatorial: hemocromatose, vírus da hepatite C e álcool. O esquema imunossupressor consistiu de ciclosporina e prednisona. Gradualmente perdeu a função renal, entrou em programa de hemodiálise e, em 05/12/01, submeteu-se a transplante renal. A imunossupressão foi feita com prednisona, ciclosporina Neoral e micofenolato mofetil. Apresentou necrose tubular aguda, tendo recebido alta com função renal alterada. Uma semana após, foi hospitalizado por dor na fossa ilíaca esquerda e leucocitose. A investigação inicial foi inconclusiva. Posteriormente apresentou pneumoperitônio. À laparotomia exploradora, constataram-se necrose e perfuração do fundo gástrico. Foram realizadas gastrectomia parcial e gastroenteroanastomose. O exame anatomopatológico foi compatível com úlcera perforada, de etiologia não explicitada. Alguns dias depois, o paciente desenvolveu novo episódio de

abdome agudo. À laparotomia, identificaram-se isquemia e necrose do coto proximal do estômago, isquemia e necrose de aproximadamente 1m do jejun proximal e isquemia e necrose do cólon sigmóide. Apesar dos procedimentos cirúrgicos pertinentes, ocorreu falência de múltiplos órgãos, e o paciente foi ao óbito em 15/01/02.

A necropsia indicou zigomicetos no pulmão, no pâncreas e no retroperitônio (Figura 1B). A revisão de novos cortes da peça de gastrectomia revelou a presença de zigomicetos.

Caso 3. Paciente masculino, 55 anos, com diabetes melito controlado por dieta, submetido a transplante de fígado por cirrose pelo vírus da hepatite B e hemocromatose. O esquema imunossupressor consistiu de tacrolimus, prednisona e micofenolato mofetil. Durante a internação, realizou avaliações semanais protocolares com ecodoppler colorido abdominal, que sempre mostraram permeabilidade dos vasos. Um mês após o transplante, ecodoppler colorido

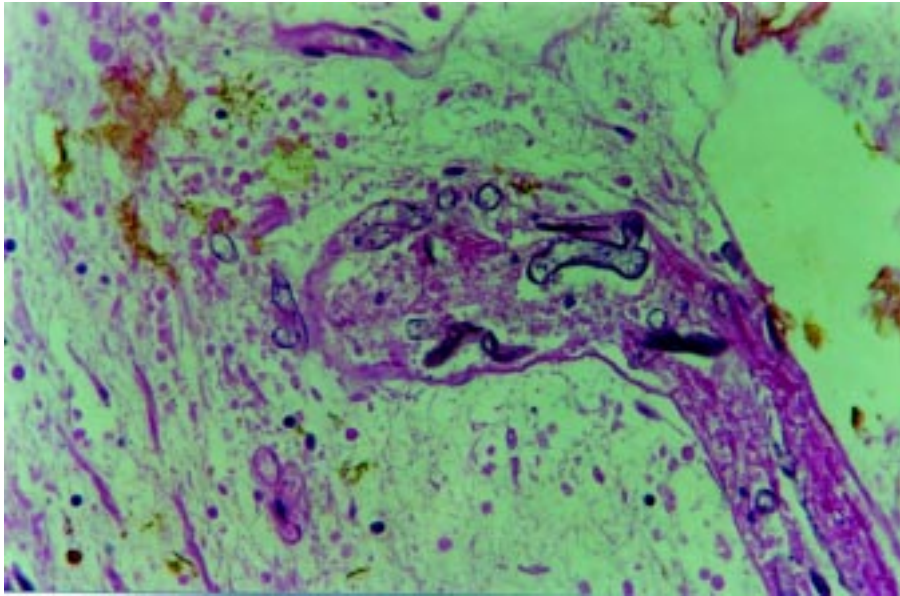


Figura 1B – Paciente 2. Arteriola retroperitoneal com trombose oclusiva e hifas de zigomicose. HE 400X.

identificou trombose da artéria hepática, confirmada por angiografia. O paciente permanecia assintomático e com provas hepáticas normais. À laparotomia, identificaram-se processo inflamatório periarterial e trombose segmentar com espessamento da parede arterial. Foram realizadas ressecção do segmento e

reanastomose arterial término-terminal. O estudo anatomopatológico identificou inflamação crônica microabscedada da parede arterial, com hifas de zigomicetos (Figura 1C). Instituiu-se tratamento com anfotericina-B (1mg/kg, durante 50 dias). O paciente teve alta assintomático.

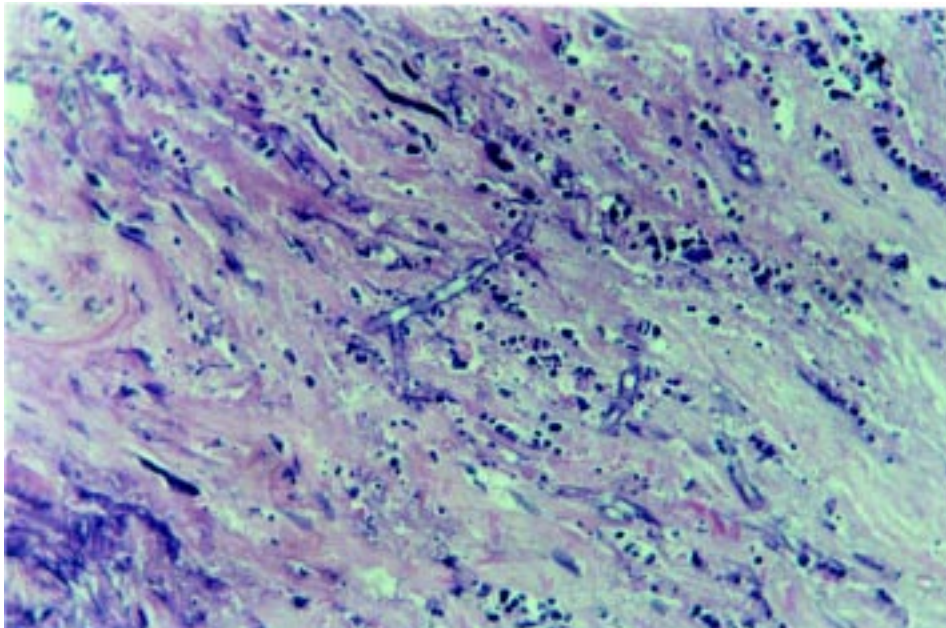


Figura 1C – Paciente 3. Parede de artéria hepática em zona de anastomose, com hifas de zigomicose. HE 400X.

DISCUSSÃO

A zigomicose (mucormicose) refere-se a um grupo de infecções causadas por fungos sapróbios da classe zigomicetos, caracterizados por produzirem hifas hialinas largas, grosseiramente irregulares, asseptadas (cenocíticas) ou com poucos septos e ramificações ocorrendo irregularmente em ângulos de cerca de 90°¹⁸. A propagação fúngica se dá através de invasão vascular e produz uma reação inflamatória, com o conseqüente desenvolvimento de trombos, oclusão dos vasos e aparecimento de isquemia, infarto e necrose tecidual¹⁸. A zigomicose tem várias apresentações clínicas: rinomaxilar/cerebral, pulmonar, gastrointestinal, cutânea e disseminada, sendo a primeira a mais freqüente¹⁹. A forma disseminada pode ocorrer depois de qualquer uma das citadas. A mortalidade associada com a zigomicose é de aproximadamente 75%¹⁰.

Em transplantados hepáticos, considera-se a zigomicose infecção infreqüente^{10 18}. Em nosso hospital, a identificação de três casos em uma série consecutiva de 300 transplantados resultou na freqüência de zigomicose de 1%.

Presume-se que o principal modo de transmissão dos zigomicetos seja pela via respiratória, através da inalação de esporos presentes no meio ambiente. A transmissão também ocorre pelas vias percutânea e oral¹⁸.

A primeira paciente provavelmente apresentou a forma rinomaxilar da zigomicose, manifestada como sinusite não responsiva ao tratamento habitual. Em pacientes com manifestação rinomaxilar, sinusite parece ser manifestação clínica inicial comum. Entre outros sintomas, os pacientes podem apresentar dor ocular, edema facial unilaterial, diminuição da visão e oftalmoplegia¹¹. O encontro de lesões necróticas escuras no palato ou na mucosa nasal ou septal parece não ser tão comum, mas, se presentes, altamente compatíveis com o diagnóstico¹¹. Deve-se suspeitar de zigomicose rinomaxilar quando, em paciente de risco, identifica-se, à tomografia computadorizada ou à ressonância magnética dos seios da face, destruição óssea e do tecido mole (o que não ocorreu neste caso)^{8 11 19}.

O paciente do caso 2 desenvolveu a forma gastrointestinal, um tipo de apresentação rara. De nosso conhecimento, apenas 3 casos foram descritos após transplante hepático^{1 12 21}, sendo incomum também depois do transplante renal²². Na forma

intestinal, acredita-se que a infecção seja secundária à ingestão de esporos fúngicos^{18 21}. O comprometimento da mucosa, submucosa e vasos em geral é fatal, sendo raro firmar-se o diagnóstico em vida^{18 19}. Os sítios mais envolvidos são estômago, cólon e íleo. Dor abdominal inespecífica caracteriza o quadro inicial. Com a evolução do processo, há necrose da parede gastrointestinal, perfuração e peritonite, determinando um quadro de abdome agudo^{18 19}.

O paciente do caso 3 apresentou infecção da zona de anastomose arterial com conseqüente trombose, sem manifestações clínicas ou laboratoriais. Não ficou definida a fonte de contaminação. Em um outro caso de obstrução da artéria hepática por *Mucor sp*, registrado em uma criança 24h após retransplante de fígado, também não ficou comprovada a fonte de infecção⁶. Contudo, como nesse caso a ferida operatória estava desvitalizada e necrótica, os autores sugeriram que tenha havido contaminação direta e subseqüente invasão vascular⁶.

Entre outros, são fatores de risco para infecção fúngica em transplantados hepáticos^{2 16}: retransplante hepático, volume de sangue, plaquetas ou plasma fresco transfundido, tempo de internação em unidade de cuidados intensivos, tempo de hospitalização, hemocromatose, insuficiência renal e complicações biliares e vasculares precoces. Especificamente para a infecção por zigomicetos, foram apontados vários fatores predisponentes: diabetes melito, principalmente em pacientes que desenvolvam cetoacidose^{4 5}, colestase²³, rejeição aguda⁵, infecção bacteriana^{4 5}, infecção por citomegalovírus ou por *Candida sp*¹⁰ e desnutrição¹⁰. Nos casos aqui relatados, os prováveis fatores associados ao aparecimento de zigomicose foram: diabetes melito, episódios de rejeição, infecção por *Candida sp* e citomegalovírus, hemocromatose, insuficiência renal, colestase e desnutrição.

O reconhecimento da zigomicose e o sucesso terapêutico dependem do alto índice de suspeição, do diagnóstico precoce, do pronto início da terapia antifúngica, da redução da imunossupressão, da correção de distúrbio metabólico e da remoção cirúrgica de tecido necrótico. Anfotericina-B, tanto na formulação convencional (1 a 1,5mg/k/dia) quanto na lipídica (3 ou 5mg/k/dia), é a única droga eficaz^{3 9 10 11 19}. A última formulação, pelo seu alto custo, tem sido restrita a paciente não tolerante à anfotericina-B convencional.

AGRADECIMENTO

Ao Dr. Luiz Carlos Severo, pelos comentários e sugestões.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alonso V, Hubscher S, McMaster P, John AC. Invasive gastrointestinal zygomycosis in a liver transplant recipient: Case report. *Transplantation* 73:145-147, 2002.
- Brandhagen DJ, Alvarez W, Therneau TM, Kruckeberg KE, Thobodeau SN, Ludwig J, Porayko MK. Iron overload in cirrhosis - HFE genotypes and outcome after liver transplantation. *Hepatology* 31:456-460, 2000.

3. Çagatay A, Öncü S, Çalangu S, Yildirmak T, Özsüt H, Eraksoy HH. Rhinocerebral mucormycosis treated with 32 gram liposomal amphotericin B and incomplete surgery: a case report. *BMC Infectious Disease* 1:22, 2001.
4. Carpenter CF, Subramanian AK. Images in clinical medicine: Cutaneous zygomycosis (mucormycosis). *The New England Journal of Medicine* 341:1891, 1999.
5. Chen YS, Chen LS, Liu PP, Chiang YC, Sun CK, Eng HL. Successful treatment of invasive mucormycosis following liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 28:1708-1709, 1996.
6. del Pont JM, De Cicco L, Gallo G, Llera J, De Santibanez E, D'Agostino D. Hepatic arterial thrombosis due to *Mucor* species in a child following orthotopic liver transplantation. *Transplant Infectious Disease* 2:33-35, 2000.
7. Fisher J, Tuazon CU, Geelhoed GW. Mucormycosis in transplant patients. *The American Journal of Surgery* 46:315-322, 1980.
8. Hendrickson RG, Olshaker J, Duckett O. Rhinocerebral mucormycosis: A case of a rare, but deadly disease. *The Journal of Emergency Medicine* 17:641-645, 1999.
9. Hunstad DA, Cohen AH, St. Geme III JW. Successful eradication of mucormycosis occurring in a pulmonary allograft. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 18:801-804, 1999.
10. Jiménez C, Lumbreras C, Aguado JM, Carmelo L, Pasiero G, Amado A, Morales JM, Sánchez G, García I, del Palacio A, Moreno E. Successful treatment of mucor infection after liver or pancreas kidney transplantation. *Transplantation* 73:476-480, 2002.
11. Kristin E, Mondy KE, Haughey B, Custer P, Wippold II FJ, Ritchie D, Mundy L. Rhinocerebral mucormycosis in the era of lipid-based amphotericin B: a case report and a literature review. *Pharmacotherapy* 22:519-526, 2002.
12. Mazza D, Gugenheim J, Baldini E, Mouiel J. Gastrointestinal mucormycosis and liver transplantation: a case report and review of literature. *Transplant International* 12:297-298, 1999.
13. Migueléz M, Lumbreras C, Herrero JA, Aguado JM, del Palacio A, Colina F, Gómez R, Lizasoain M, Moreno E, Rodríguez-Noriega A. Infección fúngica profunda en receptores de un trasplante de hígado: análisis de 21 casos. *Medicina Clínica* 110:406-410, 1998.
14. Patel R, Portela D, AD Badley, WS, Harmsen, Larson-Kelle JJ, Ilstrup DM, Keating MR, Wiesner RH, Krom RAF, Paya CV. Risk factors of invasive *Candida* and non-*Candida* fungal infections after liver transplantation. *Transplantation* 62:926-934, 1996.
15. Paya CV. Fungal infections in solid-organ transplantation (review). *Clinical Infectious Disease* 16:677-688, 1993.
16. Rabkin JM, Oroloff SL, Corless C, Benner KG, Flora KD, Rosen H, Olyaei AJ. Association of fungal infection and increased mortality in liver transplant recipients. *The American Journal of Surgery* 179:426-430, 2000.
17. Rakela J, Douglas DD, Kalathil S, Mulligan DC. Survival following liver transplantation. *In: Maddrey WC, Schiff E, Sorrel MF (eds) Transplantation of the Liver, 2nd edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p. 469-477, 2001.*
18. Ribes JA, Vanover-Sams C, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clinical Microbiology Reviews* 13:236-301, 2000.
19. Richardson MD, Warnock DW. Fungal infections. Diagnosis and management. 2nd edition, Blackwell Science Ltd, Oxford, 1997.
20. Rubin RH. Infectious disease problems. *In: Maddrey WC, Schiff E, Sorrel MF (eds) Transplantation of the Liver, 2nd edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p. 275-295, 2001.*
21. Singh N, Gayowski T, Yu VL. Invasive gastrointestinal zygomycosis in a liver transplant recipient: Case report and review of zygomycosis in solid-organ recipients. *Clinical Infectious Disease* 20:617-620, 1995.
22. Tinmouth J, Baker J, Gardiner G. Gastrointestinal mucormycosis in a renal transplant patient. *The Canadian Journal of Gastroenterology* 15:269-271, 2001.
23. Webb M, Dowdy L, Bundschu C, Nery J, Schiff E, Tzakis A. Cerebral mucormycosis after liver transplantation. *Clinical Transplantation* 12:596-599, 1998.