

Mucormicose pulmonar num doente transplantado renal

Ana Galvão, Flora R. Sofia, Fernando Macário, Jorge Pratas, Henrique V. Gomes, Alfredo Mota, Mário Campos

Serviço de Nefrologia e Serviço de Urologia e Transplantação Renal
Hospitais da Universidade de Coimbra. COIMBRA.

RESUMO

A mucormicose pulmonar é uma importante e rara infecção fúngica que surge sobretudo em doentes imunodeprimidos. A terapêutica consiste na administração de anti-fúngicos sistémicos e ressecção cirúrgica. A mortalidade é elevada, atingindo 65 %, e as principais causas de morte são a sépsis, a insuficiência respiratória e as hemoptises maciças.

Apresenta-se um doente de sexo masculino de 27 anos de idade, submetido a transplante renal com rim de cadáver em 2000 e tendo iniciado imunossupressão com tacrolimus, micofenolato mofetil e esteróides. Manteve-se

sem problemas clínicos relevantes e função estabilizada do enxerto renal durante 3 anos. Em Novembro de 2003 apareceu com quadro febril, neutropenia e disfunção do enxerto, de que recuperou parcialmente com terapêutica antibiótica empírica. Em Janeiro de 2004 reapareceu com quadro clínico idêntico, tendo feito terapêutica antibiótica e antivírica mas com necessidade de factores de crescimento de leucócitos, eritropoietina e hemodiálise. O estudo da medula revelou uma aplasia abrangendo as 3 linhagens celulares. Após 40 dias a situação hematológica agravou-se, surgiram hemoptises e observou-se uma opacidade radiológica no andar superior do campo pulmonar esquerdo, cujo estudo revelou tratar-se de uma infecção fúngica por mucor. Fez tratamento com anfotericina B lipossómica e lobectomia superior esquerda, vindo a falecer ao 10º dia de pós-operatório.

Recebido em: 07/06/2005

Aceite em: 30/06/2005

PALAVRAS-CHAVE: Mucormicose, Transplantação renal

SUMMARY

Pulmonary mucormycosis in a renal transplanted patient

Pulmonary mucormycosis is an important and uncommon fungal infection affecting immunosuppressed patients. Mortality is high mainly due to sepsis, respiratory insufficiency and massive haemoptysis. The optimal treatment is the use of systemic anti-fungal agents in association with surgery.

We report the case of a male patient, 27 years, transplanted in 2000 with a cadaveric kidney and treated with tacrolimus, mophetil micophenolate and steroids. In the following 3 year period no relevant clinical problems were noticed and renal function was kept stabilised. However, in November 2003 the situation changed and the patient suffered from fever, neutropenia and renal dysfunction. He partially recovered with empirical antibiotic treatment. Two months later, in January 2004, he relapsed with a similar clinical picture and was treated with gancyclovir, leukocyte growth factors, erythropoietin and haemodialysis. A bone marrow study revealed total aplasia. Forty days later the haematological picture aggravated, haemoptysis appeared and a radiological opacity was observed in the upper area of the left lung field. A further evaluation of this opacity revealed *Mucor* spp infection. The patient was then treated with anphotericin B and underwent a lobectomy of the upper left lobe, dying 10 days after surgery.

KEY WORDS: Mucormycosis; renal transplantation.

INTRODUÇÃO

As infecções oportunistas são um risco nos doentes transplantados devido à imunossupressão^{1,2}.

A mucormicose é uma infecção oportunista rara causada por um fungo que pertence à classe do Zygomycete e à espécie de mucor³. Alguns factores de risco incluem a imunossupressão e a Diabetes Mellitus^{1,2}. O prognóstico é reservado e a mortalidade elevada. Estudos efectuados revelaram uma mortalidade de 65% em doentes com mucormicose pulmonar isolada e 96% para a doença disseminada⁴. Esta mortalidade pode diminuir com a terapêutica médica associada à ressecção cirúrgica. As principais causas de morte são a sépsis (42%), a insuficiência respiratória (27%) e as hemoptises maciças (13%)^{4,5}.

Apresentamos um caso de mucormicose pulmonar diagnosticada num doente transplantado renal com 3 anos de evolução, imunodeprimido e neutropénico. Após o diagnóstico foi instituída terapêutica agressiva com anfotericina B lipossómica e ressecção cirúrgica, mas sem sucesso, vindo o doente a falecer com insuficiência respiratória grave.

Este caso revela-nos a importância e a dificuldade no manejo da terapêutica imunossupressora, de forma a manter o equilíbrio entre a manutenção da função do enxerto renal e o menor risco de infecção.

CASO CLÍNICO

Trata-se de um doente de sexo masculino, 27 anos de idade, raça branca, natural e residente em Castelo Branco, com insuficiência renal crónica terminal (IRCT), transplantado renal em 20-08-2000 e internado a 05-01-2004 na Unidade de Transplantes dos Hospitais da

Universidade de Coimbra (H.U.C.) com quadro febril, disfunção do enxerto e leucopenia.

Nos antecedentes pessoais salienta-se o seguimento na Consulta de Nefrologia a partir de Junho de 1996 por apresentar valores analíticos de IRC em análises de rotina (creatininemia: 3,12 mg/dl, azoto ureico: 89,4 mg/dl, clearance da creatinina: 42 ml/min). Tratava-se de uma IRC de causa indeterminada que evoluiu para a fase terminal, tendo iniciado programa regular de hemodiálise no Hospital Distrital de Castelo Branco em 10-01-2000. A 26-04-2000 foi colocado em lista de espera para transplante renal na Unidade de Transplantação Renal dos H.U.C. com grau de urgência U2 e foi submetido a transplante renal com rim de cadáver a 20-08-2000.

O transplante decorreu sem complicações. Apresentava 3 incompatibilidades HLA: 1A, 1B e 1DR com PRA de 0%, o tempo de isquémia fria foi de 20 horas e a terapêutica de indução baseou-se na associação micofenolato mofetil (MMF) (2g), tacrolimus (Tac) (0.2 mg/Kg) e metilprednisolona (8 mg/Kg). Observou-se uma função imediata do enxerto e teve alta 10 dias depois com 1.8 mg/dl de creatininemia e medicado com MMF (2g), Tac (17 mg), prednisona (Pred) (20 mg) e cotrimoxazol (960 mg), como profilaxia, que fez durante 6 meses. Passou a ser seguido em consulta pós-transplante, mantendo uma função renal estabilizada com creatininemia que variava entre 1 e 1.5 mg/dl. Manteve a mesma imunossupressão com níveis séricos de Tac, até Novembro de 2003, com um valor médio de 15 mg/l.

Em Novembro de 2003 apresentou-se na consulta com quadro febril (38°C), aumento da retenção azotada e leucopenia com neutropenia. Analiticamente apresentava creatinina sérica de 5 mg/dl e leucócitos totais de 1.8 G/l com 20% de neutrófilos, tendo ficado internado na Unidade de Transplantes Renais. No interna-

mento fez terapêutica antibiótica empírica com piperacilina e tazobactam, 2.25 g, ev, 8/8h e cotrimoxazol 480 mg, po, 12/12h. Dos exames microbiológicos realizados apenas se isolou, em urocultura, uma *E. coli*, tendo sido a cultura para citomegalovírus (CMV) negativa no sangue e na urina pelo método de Shell Viall. Em virtude do grau de disfunção do enxerto necessitou inicialmente de terapêutica hemodialítica, vindo a recuperar parcialmente a função renal, bem como o número total de leucócitos. À data da alta (duas semanas depois) apresentava-se apirético, com creatininemia de 3.1 mg/dl e leucócitos totais de 2.8 G/l.

Continuou a ser seguido na consulta pós-transplante. O nível de creatinina sérica diminuiu ligeiramente mas verificou-se posterior agravamento em Janeiro de 2004, atingindo os 4.8 mg/dl (figura 1). Durante esse período manteve imunossupressão com MMF (1g), Tac (17-16-15 mg) e Pred (5 mg) com níveis séricos de Tac entre os 12 e os 15.4 mg/l (figura 2).

Em Janeiro de 2004 foi de novo internado na Unidade de Transplantes dos H.U.C. com quadro febril (38-39°C), leucopenia/neutropenia e disfunção do enxerto.

À entrada encontrava-se febril, sem outras alterações ao exame objectivo e analiticamente apresentava creatininemia de 4.8 mg/dl, leucócitos totais de 1.6 G/l com 20% de neutrófilos. A radiografia do tórax não apresentava alterações. Colocada a hipótese de diagnóstico de infecção sistémica viral, nomeadamente pelo CMV, iniciou terapêutica empírica com ganciclovir 150 mg, ev, diário, cotrimoxazol 480 mg, po, 12/12h e manteve MMF 1g, Tac 13 mg e Pred 5 mg. O MMF foi suspenso 1 semana depois, pelo aparecimento de dejectões diarreicas que posteriormente resolveram.

Ao 10º dia de internamento, o doente mantinha picos febris e as culturas microbianas no sangue e na urina revelaram-se de novo nega-

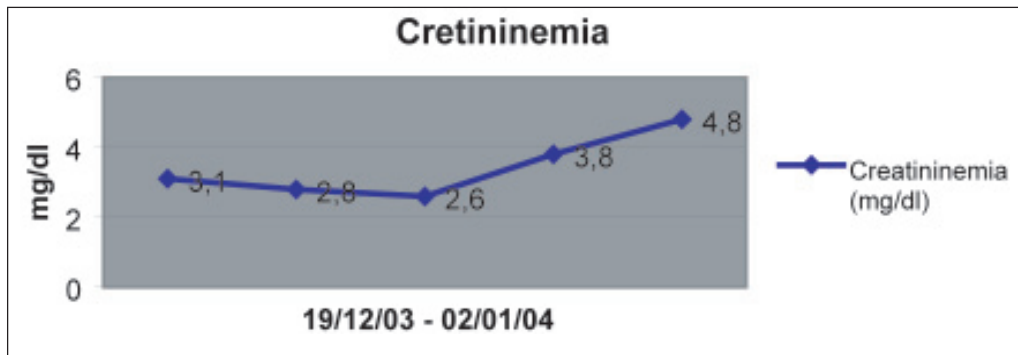


Figura 1. Evolução dos níveis séricos de creatinina de 19/12/03 a 02/01/04

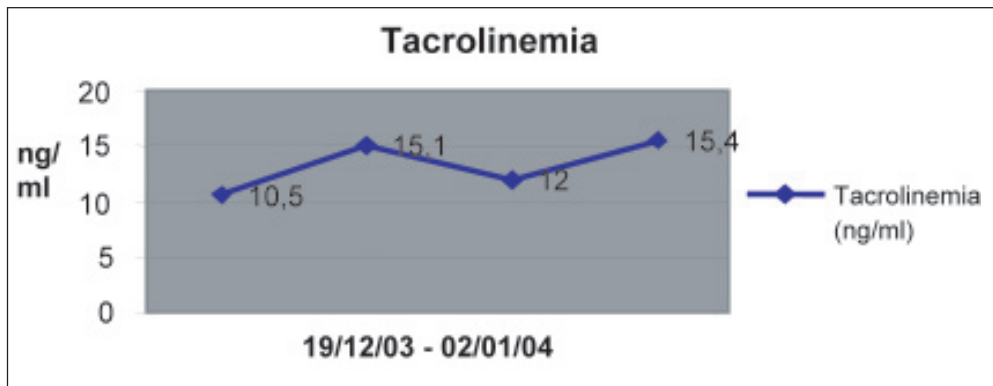


Figura 2. Evolução dos níveis séricos de tacrolimus de 19/12/03 a 02/01/04

tivas, incluindo a pesquisa de CMV pelo método de Shell Vial. Apesar deste facto iniciou Megalotec® 1 mg/Kg, ev, semanal, durante 3 semanas, ciprofloxacina 250 mg, *po*, 12/12h e reduziu-se a dose de tacrolimus para 10 mg mantendo 5 mg de prednisona.

Ao 15º dia de internamento observou-se agravamento hematológico (leucopenia marcada, leucócitos totais 0.7 G/l e neutrófilos 20%, hemoglobina 9 g/l) e disfunção grave do enxerto (creatinina 9 mg/dl) com necessidade de hemodiálise. Nesta fase, e após contacto com

o Serviço de Hematologia dos H.U.C., iniciou terapêutica com factores de crescimento de leucócitos, eritropoietina e reduziu-se a dose de Tac para 5 mg, mantendo 5 mg de Pred. Entretanto, procedeu-se ao isolamento do doente.

Após melhoria das alterações hematólogicas, foi possível fazer um medulograma que revelou uma aplasia englobando as 3 linhagens celulares e uma biopsia do enxerto renal que mostrou “Rejeição Aguda de grau ligeiro a moderado (I-B) sobre um quadro de nefropatia crónica de transplante de grau moderado”. Após

resultado da biopsia e em decisão conjunta com a hematologia, fez pulsos ev de metilprednisolona (500+500+250 mg).

Ao 32º dia observou-se agravamento do quadro febril (38-39.5°C) e foram pedidos novos estudos microbianos que se revelaram negativos, um ecocardiograma que não mostrou alterações e a radiografia do tórax mantinha-se normal. Iniciou então, empiricamente, terapêutica com imipenem e vancomicina, suspendeu o tacrolimus e manteve 5 mg de prednisona. Nesta altura o doente mantinha uma função do enxerto renal estabilizada sem necessidade de hemodiálise (creatinina de 5-6 mg/dl) e leucopenia e anemia corrigidas parcialmente com a terapêutica.

Apesar das medidas instituídas, ao 40º dia o doente sofreu um agravamento do quadro clínico e analítico com aparecimento de pancitopenia marcada e alguns episódios de hemoptises pouca abundantes. A radiografia do tórax feita nesta fase revelou, pela primeira vez, uma opacidade no andar superior do campo pulmonar esquerdo (figura 3) e foram de imediato pedidas broncofibroscopia e T.A.C. torácica. A broncofibroscopia revelou “Lobo superior esquerdo com mucosa inflamada e atapetada por placas de material de necrose e secreções aderentes.

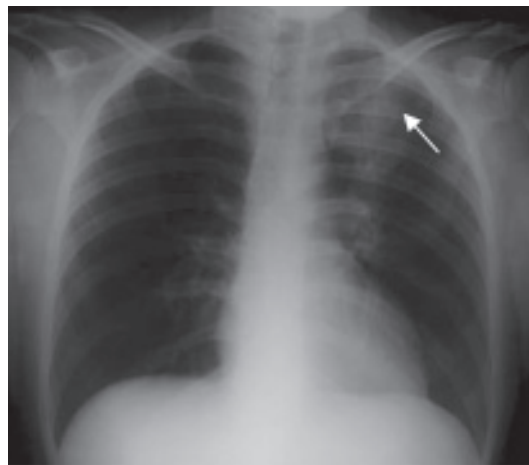


Figura 3. Radiografia do tórax PA mostrando a opacidade no andar superior do hemitórax esquerdo.

Feita biopsia, lavado e aspirado brônquico”. A T.A.C. torácica mostrou “Volumosa opacidade cavitada de contornos irregulares no ápice posterior do lobo superior esquerdo compatível com infecção fúngica e formações nodulares infra-centimétricas dispersas em ambos os pulmões” (figura 4). Realizou ainda T.A.C. abdominal onde se observava “na face posterior do enxerto renal formação hipodensa (3.5 cm) sugestiva de líquido pastoso (abcesso?)” e T.A.C. crânio-encefálica que não mostrou alterações.

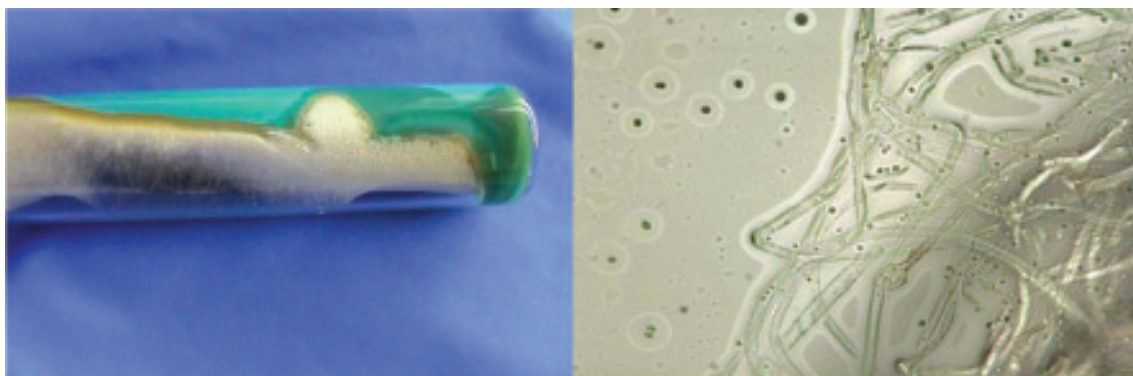


Figura 4. Crescimento do fungo em meio de cultura e imagem das hifas.

Deu-se início à terapêutica com tuberculostáticos: isoniazida 300 mg, pirazinamida 1500 mg e rifampicina 60 mg. Três dias depois o exame directo do lavado broncoalveolar revelava a presença de fungos e a ausência de micobactérias, positivando as culturas para um fungo – mucor (figura 5). Feito assim o diagnóstico de mucormicose pulmonar, iniciou terapêutica com anfotericina B lipossómica 200 mg, *po*, 12/12h e foi contactada a cirurgia cardiotorácica dos H.U.C. que optou por realizar uma lobectomia superior esquerda 1 semana depois.

No pós-operatório a situação clínica complicou-se. Ao 4º dia desenvolveu um hidropneumotórax com insuficiência respiratória tendo sido colocado dreno torácico, ao 7º dia observou-se agravamento da insuficiência respiratória com necessidade de entubação orotraqueal e ventilação assistida. Foi transferido para o Serviço de Medicina Intensiva, onde faleceu 3 dias depois com falência respiratória global.

DISCUSSÃO

As infecções nos doentes transplantados são de difícil diagnóstico, a imunossupressão

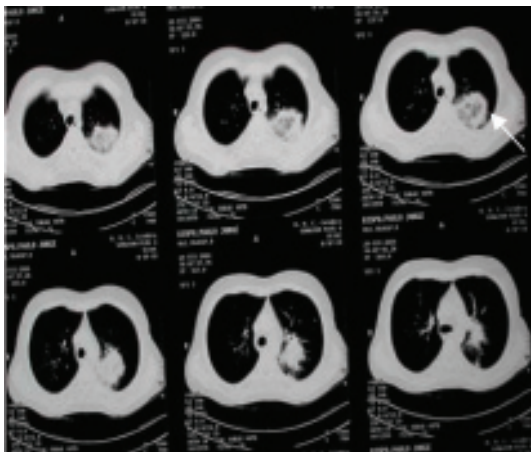


Figura 5. TAC torácica mostrando lesão cavitada.

juntamente com as alterações do sistema imunitário podem dissimular as manifestações clínicas da doença. Nestes doentes há ainda a considerar a possibilidade de existir mais do que um agente causal. Num indivíduo imunodeprimido, a infecção viral, nomeadamente por CMV, pode facilitar uma infecção concomitante por uma bactéria ou um fungo. Um diagnóstico rápido e a instituição precoce da terapêutica são essenciais para um tratamento efectivo e a prevenção de complicações sépticas⁶.

No caso apresentado, o contexto clínico sugere uma imunodepressão acentuada e traduzida pelo aparecimento de um quadro infeccioso logo em Novembro de 2003. Tratava-se, com efeito, de um doente com um nível sérico médio de Tac de 15 mg/l (alvo terapêutico pretendido de 8 a 12 mg/l), tendo sido sempre difícil estabelecer um ajustamento posológico adequado de forma a proporcionar uma boa relação risco/benefício. Este quadro reacendeu-se em Janeiro de 2004 com agravamento progressivo, e desta vez, sem qualquer resposta às terapêuticas instituídas, destacando-se a incapacidade de isolar um agente responsável, incluindo as pesquisas e culturas microbianas que se revelaram sempre negativas. Após 40 dias de internamento apareceu uma lesão pulmonar que nos levou ao diagnóstico de mucormicose, parecendo esta surgir como uma infecção secundária ao quadro clínico inicial.

A mucormicose é uma infecção rara com prognóstico reservado, em que o fungo atinge preferencialmente os lobos pulmonares superiores. A evolução é mais favorável no caso da lesão pulmonar isolada e a terapêutica considerada óptima é a anfotericina B associada à ressecção cirúrgica. A mortalidade torna-se muito elevada quando a infecção está disseminada^{4, 5}.

Neste caso clínico e apesar dos esforços terapêuticos, a evolução desfavorável foi mar-

cada pela possível disseminação da mucormicose. Esta traduziu-se, tanto nas múltiplas lesões em ambos os pulmões, como na lesão observada na face posterior do enxerto renal.

Este caso permite-nos constatar a importância da gravidade das infecções oportunistas em doentes sob imunossupressão, e a necessidade de um rigoroso e equilibrado controlo terapêutico de modo a preservar por um lado, a função do enxerto renal, e por outro, minorar o risco de efeitos secundários. Do equilíbrio entre, função do enxerto e risco de complicações como a infecção, está afinal dependente a vida do doente.

Correspondência:

Dr^a Ana Amélia Galvão
Serviço de Nefrologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto, 3000 Coimbra

REFERÊNCIAS

1. CHOKHOTUA A, YUSSIM A, TOVAR A *et al.* Mucormycosis of the renal allograft: case report and review of the literature. *Transplant Int* 2001; 14: 438-441
2. LEE FY, MOSSAD SB, ADAL KA. Pulmonary Mucormycosis: the last 30 years. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1301-9
3. SUGAR AM. Agents of mucormycosis and related species. In: Mandell GL, ed. *Principles and practice of infectious diseases*, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2685-2691
4. TEDDER M, SPRATT JA, ANSTADT MP, HEGDE SS, TEDDER SD, LOWE JE. Pulmonary mucormycosis; results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1044-50
5. GONZALEZ CE, COURIEL DR, WALSH TJ. Disseminated zygomycosis in a neutropenic patient, successful treatment with amphotericin B lipid complex and granulocyte colony-stimulating factor. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 192-6
6. CHUGH KS, SAKHUJA V, JAIN S *et al.* High mortality in systemic fungal infections following renal transplantation in Third World countries. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 168-172