

CASO CLÍNICO

OSTEOMIELITE DA BASE DO CRÂNIO: BREVE REVISÃO A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO. SKULL BASE OSTEOMYELITIS: CASE REPORT.

Freire F*, Adónis C**, Caratão J***, Leandro JP****, Gabão Veiga V****.

SUMÁRIO:

Os autores apresentam o caso clínico de um doente diabético com otite externa maligna complicada por osteomielite da base do crânio, com atingimento de vários nervos cranianos e que culminou na morte do doente. Este caso serve de introdução a uma revisão sobre os aspectos mais relevantes e actuais relacionados com a abordagem desta patologia que, nos dias de hoje, e mesmo com a possibilidade do recurso a várias tipos de terapêutica, mantém uma mortalidade muito significativa.

O tratamento destes doentes é muito exigente do ponto de vista clínico e humano, apresentando quanto a nós muitas semelhanças com os cuidados continuados e prolongados que exige um doente neoplásico.

PALAVRAS CHAVE:

Otite externa maligna; Osteomielite da base do crânio; Pseudomonas aeruginosa; Cintigrafia óssea com técnico; Cintigrafia corporal com gálio 67; Ciprofloxacina; Oxigenioterapia hiperbárica.

ABSTRACT:

The case report of a necrotizing (malignant) external otitis in a diabetic patient, complicated with a skull base osteomyelitis and multiple cranial nerve palsies, ending in patient's death, justifies a review of the actual most relevant aspects for handling this particularly challenging disease, that still carries a high mortality rate nowadays, in spite of a more wide range of treatment modalities available.

Dealing with these patients can be hard and demanding from the clinical and human point of view, resembling in many ways to cancer patients in their need for long-term and continuous care.

KEYWORDS:

Necrotizing (malignant) external otitis; Skull base osteomyelitis; Pseudomonas aeruginosa; Technetium bone scan; Gallium-67 scan; Ciprofloxacin; Hyperbaric oxygen therapy.

INTRODUÇÃO

A otite externa maligna, também conhecida por otite externa necrosante, é hoje em dia uma doença perfeitamente definida e para a qual otorrinolaringologistas, internistas e médicos de família, devem estar atentos e sensibilizados, por forma a que um diagnóstico precoce e uma terapêutica correctamente instituída possam dar ao doente as melhores hipóteses de

cura, apesar de uma mortalidade elevada continuar a ser uma característica desta patologia. O caso clínico que apresentamos de seguida espelha este último aspecto, bem como as dificuldades que o tratamento destes doentes envolve, tratando-se de situações muito exigentes do ponto de vista psicológico para os doentes e um desafio à persistência, perseverança, dedicação e permanente actualização dos clínicos.

* Interno do 5º ano do Int. Comp. de ORL do Serviço de ORL do Hospital Frenando Fonseca
** Interna do 4º ano do Int. Comp. de ORL do Serviço de ORL do Hospital Frenando Fonseca
*** Assistente Hospitalar de ORL do Serviço de ORL do Hospital Frenando Fonseca
**** Director do Serviço de ORL do Hospital Frenando Fonseca

CASO CLÍNICO

Identificação

MJS, 55 anos, raça branca, mecânico, casado, uma filha.

Antecedentes pessoais relevantes

Hipertensão arterial medicada mas mal controlada.

Diabetes mellitus não insulino-dependente diagnosticada cerca de 10 anos antes, mal controlada e pouco vigiada, medicado com antidiabéticos orais.

Hábitos alcoólicos acentuados.

Neuropatia e vasculopatia diabética dos membros inferiores, que motivaram, dois anos antes, a amputação por infecção e gangrena do 1º, 2º e 3º dedos do pé esquerdo e do 1º e 2º dedos do pé direito. Retinopatia diabética tendo feito algumas sessões de LASER na consulta de Oftalmologia.

Motivo do 1º internamento

Internado a 25.07.2002 por otalgias intensas e otorreia do ouvido esquerdo, persistentes apesar da terapêutica efectuada em ambulatório.

Níveis de glicemia descompensados.

ANAMNESE

Cerca de um mês antes do 1º internamento, o doente recorreu ao serviço de urgência de outra unidade hospitalar queixando-se de otalgia intensa e otorreia do ouvido esquerdo. Foi-lhe diagnosticada uma otite externa, tendo-lhe sido colocado um "pope wick - Merocell®" no canal auditivo externo (CAE) e receitadas gotas otológicas (desconhecemos a marca e a formulação). Uma semana depois, e atendendo à persistência das queixas, foi referenciado à urgência de Otorrinolaringologia do Hospital Fernando Fonseca (SU-ORL do HFF), seu hospital da área de residência. Verificava-se nessa altura um CAE francamente edemaciado e estenosado, muito doloroso à introdução do espéculo, impossibilitando a visualização da

membrana timpânica. Apresentava uma otorreia pouco abundante e sem cheiro característico.

Tinha igualmente uma tumefacção dos tecidos moles péri-auriculares, nomeadamente nas regiões zigomática e pré-tragal. Após aspiração cuidada, foi-lhe colocado novo "pope-wick" sendo medicado com gotas tópicas de neomicina, polimixina B e dexametasona, para além de ciprofloxacina na dose de 500 mg 12/12h *per os*.

O "pope-wick" foi retirado dois dias depois, prosseguindo-se com a limpeza do CAE e com a terapêutica previamente instituída.

Ao fim de cerca de 7 dias o edema e a otorreia haviam diminuído, embora ainda não se visse a membrana timpânica. Observava-se contudo, a meio do CAE, a existência de tecido de granulação friável e sangrativo, bem como uma excrescência de aspecto esbranquiçado, com aspecto cartilaginoso. Foram feitas biópsias destas lesões, que foram enviadas para exame anatomo-patológico e bacteriológico. Foi igualmente feito um ajuste terapêutico, passando para 750 mg de ciprofloxacina 12/12h *per os*.

O doente completou duas semanas de tratamento com ciprofloxacina, e gotas otológicas, com melhoria apenas transitória das dores, e sem desaparecimento das granulações e do edema do CAE, bem como da tumefacção dos tecidos moles péri-auriculares.

O resultado anatomo-patológico apenas concluiu "fragmento constituído por material fibrillar organizado e exsudado inflamatório" e não havia isolamento de bactérias no estudo bacteriológico.

Laboratorialmente, o doente apresentava níveis de glicémia descompensados, e os indicadores de infecção/inflamação mostravam-se ligeiramente elevados (11 500 leucocitos com 53% neutrofilos, proteína C reactiva (PCR) de 2,1 mg/dl, 40 mm na 1ª hora de velocidade de sedimentação (VS). Atendendo ao diagnóstico clínico de otite externa maligna, decidiu-se

pelo internamento do doente. Foi instituída antibioterapia endovenosa com meropenem, na dose de 1g 8/8h, passando a fazer tratamento local com gotas de gentamicina e dexametasona, limpeza e desbridamento diários e colocação de sucessivos "pope-wicks".

Foi realizada uma tomografia computadorizada (TC) dos ouvidos que revelou, para além de preenchimento do lúmen do CAE por tecido com densidade de partes moles, aspectos compatíveis com oto-mastoidite esquerda (critérios imagiológicos), não se verificando, contudo, sinais de erosão óssea ou destruição ossicular (fig. 1). Ao cabo de cerca de 3 semanas de tratamento o doente apresentava níveis de glicémia controlados, a PCR era normal e não apresentava alterações no leucograma; estava assintomático, embora mantivesse a tumefacção péri-auricular, e a membrana timpânica já se vislumbrava embora o CAE permanecesse tumefacto, mas sem otorreia. O doente teve alta referido à consulta externa, medicado com gotas de gentamicina e dexametasona.

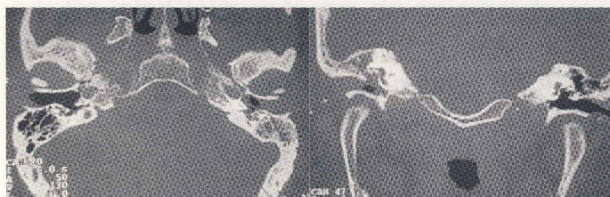


FIGURA 1 - TC AXIAL E CORONAL MOSTRANDO EDEMA E AUMENTO DE VOLUME DAS PARTES MOLES DO CAE À ESQ, BEM COMO O PREENCHIMENTO DO OUVIDO MÉDIO (CAIXA DO TÍMPANO E MASTOIDE) POR DENSIDADE DE PARTES MOLES. A CADEIA OSSICULAR ESTAVA ÍNTEGRA.

Três semanas depois, o doente voltava a referir otorreia, otalgias e cefaleias intensas obtendo alívio temporário apenas com a clonixidina.

Havia alguns dias que se queixava igualmente de trismo. A observação permitia verificar o surgimento de uma parésia facial esquerda correspondendo a um estadio III de House-Brackmann (HB)¹, e o doente encontrava-se febril, não ultrapassando porém os 38°C.

Laboratorialmente verificava-se um franco agravamento, com leucocitose (14 000 leucócitos e 72% neutrófilos), PCR de 10 mg/dl, VS de 110 mm e uma anemia de 8,7 g/dl, normocrômica e normocítica.

O doente foi novamente internado, iniciando nova antibioterapia endovenosa de largo espectro, desta vez com ceftazidima 1g 6/6h, imipenem 500 mg 6/6h e vancomicina 500 mg 12/12h. Foi pedida nova TC: era agora visível um aspecto erosivo da cortical externa da mastoide e do occipital, bem como da parte óssea do CAE (aspecto não valorizado pelos neurorradiologistas) (fig.2), embora o ouvido médio e os restantes limites ósseos se mantivessem sem erosões, mantendo-se preenchidos por densidade de partes moles.

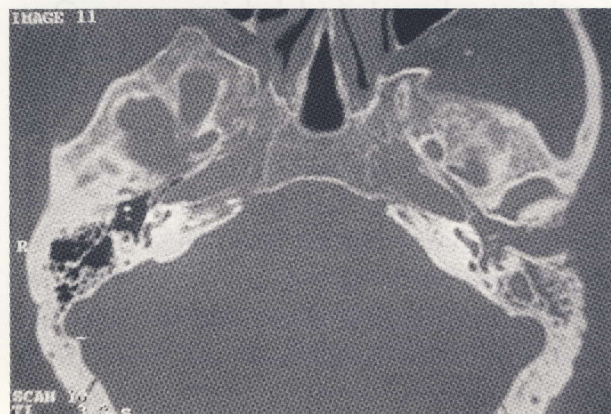


FIGURA 2 - TC AXIAL PONDO EM EVIDÊNCIA EROSÃO DA CORTICA EXTERNA DA MASTOIDE BEM COMO DA PORÇÃO ÓSSEA DO CAE.

O doente foi submetido a uma mastoidectomia radical modificada (persistência do estribo), encontrando-se intra-operatoriamente os tecidos moles juxta-mastoideus muito tumefactos, endurecidos e de aspecto vinoso; a cortical externa da mastoide estava erodida e sangrativa, e todas as cavidades do ouvido médio estavam preenchidas por tecido de granulação exuberante. A membrana timpânica era espessa e de aspecto inflamado. Foi colhido material para estudo histológico e bacteriológico, embora não se encontrassem coleções purulentas.

Existia já uma pequena erosão óssea da parede anterior do CAE, em comunicação com a articulação temporo-mandibular.

Não se efectuou descompressão do nervo facial. A cirurgia completou-se com uma meato-concoplastia. No pós-operatório, a cavidade manteve uma otorreia permanente, que exigiu cuidados diários de limpeza local, cauterização de granulações e instilações de solução de iodopovidona (Bétadine®) alternada com solução tamponada de ácido acético a 2%.

Finalmente, obtiveram-se resultados positivos nas colheitas enviadas para estudo bacteriológico, isolando-se uma **Pseudomonas aeruginosa**, cujo antibiograma revelava ser **resistente** à ciprofloxacina, gentamicina, tobramicina e imipenem, sendo **sensível** à amicacina, aztreonam, ceftazidima e piperacilina/tazo-bactam.

Optou-se de imediato por um ajuste terapêutico, com a concordância dos colegas da Infecçologia, mantendo a ceftazidima e acrescentando a amicacina endovenosa, na dose de 500 mg 12/12h. Foi igualmente solicitado apoio ao Centro de Medicina Hiperbárica do Hospital da Marinha, que prontamente se prestou a colaborar, pelo que o doente iniciou sessões diárias de oxigenioterapia hiperbárica, que realizava todos os dias úteis.

Lentamente o doente voltou a um equilíbrio do ponto de vista metabólico, analiticamente os sinais de inflamação foram diminuindo, com a PCR a normalizar, tal como a fórmula leucocitária; a VS desceu progressiva e lentamente para os 62 mm, e recuperou os níveis de hemoglobina para cerca de 11g/dl.

A otorreia desapareceu e a cavidade de esvaziamento epidermizou. A paralisia facial agravou-se na primeira semana de internamento, passando para um estadio V-VI HB, mantendo-se inalterada até ao fim desse internamento.

O doente melhorou significativamente das queixas álgicas, mantendo-se assintomático a partir da segunda semana do internamento.

Sensivelmente a meio deste internamento, o doente realizou uma gamagrafia corporal com Gálio 67 (fig. 3) que revelou "hiperfixação intensa e extensa da região temporal esquerda, correspondente a processo infeccioso activo".

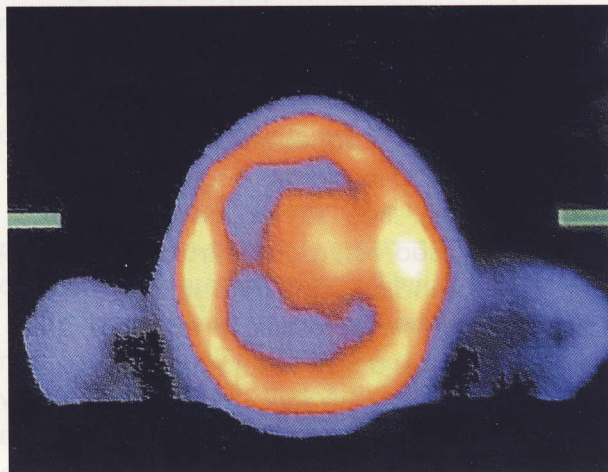


FIGURA 3. CINTIGRAFIA COM GÁLIO 67. CORTE AXIAL DO CRÂNIO ÀS 48H.

Durante este período, o doente submeteu-se a 61 sessões de oxigenioterapia na câmara hiperbárica, sem complicações dignas de registo, antes pelo contrário, referindo melhoria da circulação nas extremidades, nomeadamente nos membros inferiores.

Duas semana antes de ter alta, realizou-se uma Ressonância Magnética Nuclear de crânio, que continuava a evidenciar um infiltrado inflamatório das partes moles epicraneanas da região temporal, com extensão à fossa sub-temporal. Não se verificava contudo qualquer aspecto sugestivo de atingimento intra-craniano.

O doente só teve alta hospitalar ao cabo de 9 semanas de internamento, das quais 7 responderam a antibioterapia combinada com amicacina e ceftazidima. A medicação com amicacina foi interrompida na 8ª semana devido a sinais de deterioração da função renal (a creatininemia recuperou para níveis normais após esta interrupção), pelo que na última semana de internamento o doente esteve medicado apenas com ceftazidima.

Passou-se um período de cerca de 2 meses em que o doente foi seguido em consulta externa. Durante o segundo mês, voltou a queixar-se de cefaleias hemi-cranianas esquerdas, embora uma nova TC de crânio não revelasse alterações em relação aos últimos exames, e o doente se mostrasse pouco receptivo a novo internamento.

Ao cabo deste período, o doente surge com uma disfonia de instalação rápida, acompanhada de aspiração fácil de saliva e alimentos. Verificou-se a existência de uma paralisia flácida da corda vocal esquerda, indicativa de atingimento do nervo vago homolateral.

O doente foi internado pela terceira vez, iniciando antibioterapia endovenosa, desta vez com piperacilina/tazobactam na dose de 4/0,5g 6/6h e gentamicina na dose de 1,4mg/kg/dia (confirmar), tendo por base o antibiograma obtido no internamento anterior, visto que não era possível a colheita de novas amostras (a cavidade de esvaziamento mantinha-se seca). Apesar de o antibiograma evidenciar uma resistência à gentamicina, os colegas da Infecçiology foram da opinião de que esta manteria o efeito sinérgico procurado.

Os exames imagiológicos realizados (RMN e TC crânio e pescoço) mostravam um infiltrado inflamatório difuso do espaço para-faríngeo (ou latero-faríngeo) esq., envolvendo o feixe vasculo-nervoso *ipsi*-lateral bem como o espaço retro-mandibular, não existindo colecções purulentas ou evidência imagiológica de extensão intra-craniana (fig. 4).

O doente estava apirético, mas a sua velocidade de sedimentação atingia agora os 106 mm, embora a PCR fosse normal e apenas se verificasse uma ligeira leucocitose, sem alteração da fórmula (11 500 leucocitos /mm³ com 62% neut.). Verificava-se, contudo, um novo agravamento da anemia crónica atingindo os 9,7 g/dl de Hb. As queixas do doente consistiam essencialmente em cefaleias, que apenas obtinham alívio parcial com tramadol, anti-inflamatórios não-esteróides e paracetamol.

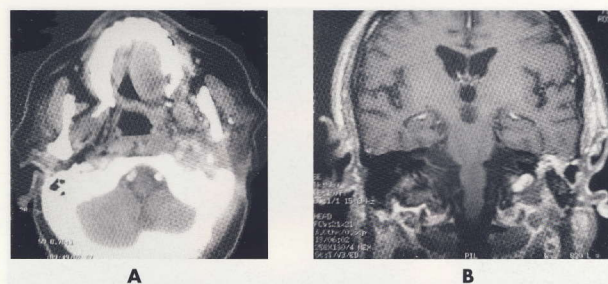


FIGURA 4 -
A. CORTE AXIAL DE TC COM CONTRASTE EVIDENCIANDO FRANCO ENVOLVIMENTO DO ESPAÇO PARA-FARÍNGEO ESQUERDO.
B. CORTE CORONAL DE RMN EM T1 COM GADOLÍNIO MOSTRANDO INFLAMAÇÃO CIRCUNSCRITA AO OSSO TEMPORAL ESQUERDO, SEM EXTENSÃO INTRA-CRANIANA.

Ao 6º dia de internamento o doente refere o surgimento de disfagia, e verifica-se o aparecimento de paralisia dos nervos glossofaríngeo e grande-hipoglosso esquerdos.

O nervo espinhal homolateral mantinha-se aparentemente ileso. A endoscopia nasal diagnóstica realizada nessa altura apenas mostrou um cavum ligeiramente assimétrico, mais proci-dente à esquerda, e edema do torus tubário esquerdo.

Ao fim da primeira semana, não foi possível continuar com a gentamicina endovenosa, por agravamento da função renal, mantendo-se o tratamento com piperacilina e tazobactam.

Reiniciaram-se as sessões de oxigenioterapia hiperbárica, e foi-se observando gradualmente uma estabilização do quadro clínico, com desaparecimento das queixas álgicas a partir da terceira semana e melhoria progressiva dos valores da VS, não descendo, contudo, abaixo dos 71 mm.

Os nervos atingidos não recuperaram a sua função, à excepção do facial que recuperou para um estadio III HB. Na quarta semana de internamento, realizou-se nova cintigrafia de controlo com Gálio 67 (fig. 5), identificando-se uma região focal de hiperfixação intensa correspondendo ao apex petroso, o que testemunhava que a doença se mantinha activa parecendo haver um deslocamento centrípeto da doença.



FIGURA 5 - SEGUNDA CINTIGRAFIA COM GÁLIO 67. NOTE-SE ZONA DE HIPERFIXAÇÃO CORRESPONDENDO ANTOMICAMENTE À REGIÃO DO APEX PETROSO ESQUERDO.

O doente completou 8 semanas de antibioticoterapia endovenosa, tendo realizado durante esse período mais 40 sessões de oxigênio hiperbárico.

Mais uma vez o doente teve alta assintomático, metabólicamente controlado e com os parâmetros laboratoriais de infecção em franca regressão.

Um mês depois, o doente era readmitido queixando-se de cefaleias muito intensas e permanentes com irradiação à hemiface esquerda, de tipo neuropático, o que sugeria envolvimento do trigêmio, e apresentava-se com uma grande quebra do seu estado geral, desnutrido, e com atrofia dos músculos trapézio e esterno-cleido-mastoideu esquerdos, indicando atingimento do nervo espinhal. A antibioticoterapia instituída consistiu em 2 g de aztreonam endovenoso de 6/6h, e o controle da dor só foi conseguido com o recurso a anti-convulsivantes e anti-depressivos tricíclicos (gabapentina, amitriptilina e clonazepam) em doses elevadas, aliados à antibioticoterapia e a anti-inflamatórios não esteróides.

Laboratorialmente voltava a registrar-se um agravamento em todos os parâmetros.

Os exames imagiológicos realizados testemunhavam uma infiltração mais extensa dos espaços para-faríngeo, retro-faríngeo e retro-

mandibular esquerdos, mas igualmente uma extensão intra-craniana do processo, com sinais de inflamação da *dura mater* tanto ao nível do ápex petroso como do buraco lácero posterior, assim como sinais de osteíte da vertente esquerda do clívus, apex petroso, segmento horizontal do canal carotídeo e buraco-lácero posterior. Verificavam-se também sinais sugestivos de trombose do seio lateral e seio sigmóide esquerdos. Era assim evidente uma osteomielite complicada da base do crânio (figs. 5, 6 e 7).

A Neurocirurgia, chamada a pronunciar-se sobre o caso, concluiu não existir indicação cirúrgica.

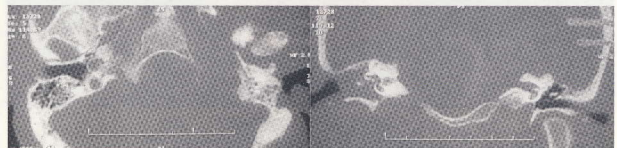


FIGURA 5 - TC CORTES AXIAL E CORONAL EVIDENCIANDO OSTEÓLISE PRONUNCIADA DO LADO ESQUERDO DA BASE DO CRÂNIO, COM PERDA DE DEFINIÇÃO DO BURACO LÁCERO POSTERIOR, APEX PETROSO, CANAL CAROTÍDEO E PORÇÃO ESQUERDA DO CLÍVUS.

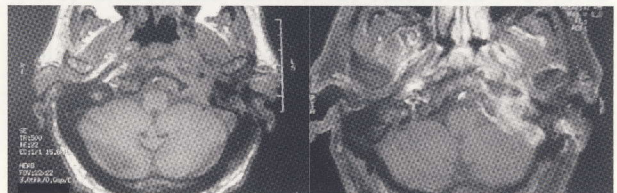


FIGURA 6 - CORTES AXIAIS DE RMN EM PONDERAÇÃO T1 E T1 COM GADOLÍNIO, REVELANDO UM ENVOLVIMENTO EPIDURAL IMPORTANTE À ESQUERDA. NA IMAGEM DA ESQUERDA, SEM CONTRASTE PARAMAGNÉTICO, É EVIDENTE A TROMBOSE DO SEIO SIGMÓIDE (IMAGEM ISO-INTENSA EM T1 E T2).

O doente completou 6 semanas de antibioticoterapia com aztreonam, tendo tido alta a pedido, com a dor controlada.

Duas semanas depois era novamente internado, com agravamento geral do quadro clínico, extremamente debilitado e emaciado, queixando-se adicionalmente de diplopia. Constatou-se

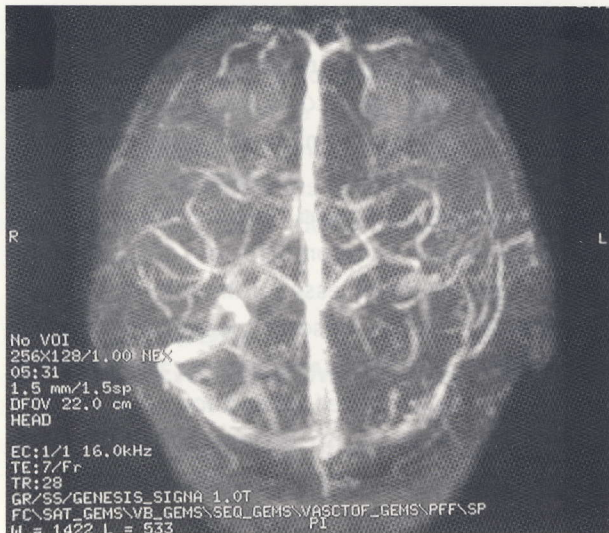


FIGURA 7 - ANGIO RMN COLOCANDO EM EVIDÊNCIA A AUSÊNCIA DE FLUXO NOS SEIOS LATERAL E SIGMOIDE ESQUERDOS, SUGERINDO TROMBOSE A ESSE NÍVEL.

a existência de paralisia do nervo motor ocular externo esquerdo. Apresentava uma febre com padrão típico de "picked fences", e fervores crepitantes em ambos os hemitórax, com hipoxemia e hipercápnia. Iniciou-se antibioterapia com piperacilina/tazobactam, gentamicina e ceftriaxone, para além da palição da dor com morfina.

Realizou nova RMN que mostrou um discreto agravamento comparativamente com o exame anterior, traduzindo-se por um aumento do processo de osteomielite da região do clívus, que ultrapassava agora a linha média, assim como um envolvimento epidural mais exuberante.

O seio cavernoso mantinha-se aparentemente inatingido, atribuindo-se o atingimento do VI nervo craniano ao envolvimento epidural.

O radiograma de tórax revelava a presença de várias hiperdensidades em ambos os campos pulmonares, sugerindo uma provável embolização séptica com ponto de origem na jugular interna.

Optou-se por não submeter o doente a uma intervenção cirúrgica, atendendo ao seu estado debilitado. Dois dias depois, apesar de

aparentemente melhorado da síndrome febril, desenvolveu um quadro de ataxia e descoordenação motora, com diminuição do estado de consciência, acabando por entrar rapidamente em coma e falecer, aproximadamente um ano após o início das queixas.

DISCUSSÃO

O caso dramático deste doente vem lembrar-nos das dificuldades que este tipo de patologia encerra, constituindo um desafio muito exigente do ponto de vista clínico e humano, necessitando de cuidados diferenciados prolongados e onerosos.

No caso específico deste doente, foram várias, quanto a nós, as circunstâncias que contribuíram para um desfecho funesto.

Por um lado, a própria expressão da diabetes neste doente demonstrava já, pela análise dos seus antecedentes, um envolvimento microvascular importante, bem como um sistema imunitário deficiente. Por outro lado, o perfil psicológico do doente, bem como a necessidade de antibioterapias endovenosas prolongadas exigindo cateterizações venosas centrais sucessivas desde muito cedo, devido aos péssimos acessos periféricos, contribuíram para que os internamentos fossem penosos, tendo sido levados ao limite do que o doente suportava. Foi mesmo necessário flexibilizar significativamente o regime de internamento, por forma a conseguir prolongar o mais possível os tempos de antibioterapia.

A terapêutica cirúrgica neste tipo de situações não é consensual. Neste caso concreto, tendo em conta que a doença se encontrava limitada ao osso temporal e estava numa fase particularmente agressiva, com indícios de que a terapêutica médica não estava a ser eficaz, pareceu-nos na altura uma boa opção. A mastoidectomia permitiu, com efeito, um controle da doença a nível local, mas não impediu a sua extensão para a base do crânio. Colocou-se ainda a hipótese de um tratamento cirúrgico

mais agressivo, e.g. uma abordagem transpetrosa da base do crânio como recurso, que poderia parecer tentadora. Não está contudo demonstrado na literatura o benefício deste tipo de cirurgia, visto ser quase impossível uma limpeza correcta e eficaz de toda a região envolvida, e a morbilidade potencialmente associada não é desprezível. A esmagadora maioria dos autores coloca o ênfase na terapêutica antibiótica dirigida e prolongada^{2,3,4,5}, reservando a cirurgia para o desbridamento local e a remoção de sequestros ósseos ou drenagem de abscessos.

Recorremos à oxigenioterapia hiperbárica por existirem relatos de sucesso associados a esta terapêutica. O número de sessões atingiu um número quanto a nós inédito, sendo de registar que não se verificaram efeitos adversos significativos. Estes tratamentos não foram porém suficientes para evitar as recaídas e a progressão da doença.

A virulência da estirpe bacteriana em questão também constituiu um factor decisivo, demonstrada nomeadamente na sua capacidade em desenvolver resistências a antibióticos potentes de várias classes (quinolonas, aminoglicosídeos e carbapenems). De facto, não é nada frequente, na literatura publicada, o isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* com um espectro de resistências tão largo, embora o seu isolamento seja em regra mais precoce.

O isolamento tardio do agente determinou que as terapêuticas iniciais fossem empíricas, e por outro lado, quando finalmente se conseguiu o isolamento, não obtivemos uma graduação da sensibilidade do agente aos diversos antibióticos testados, facto que à *posteriori* se mostrou importante, visto que nunca soubemos se a terapêutica inicial escolhida era a mais eficaz dentro do conjunto de antibióticos disponíveis.

De igual forma, a escolha dos antibióticos a cada recaída não se baseou numa graduação de sensibilidade, apenas na presunção de que era grande a probabilidade de se terem desenvolvido resistências ao antibiótico anteriormente usado.

A terapêutica instituída no primeiro internamento, recorrendo ao meropenem, embora do ponto de vista teórico fosse correcta, visto tratar-se de um β -lactâmico de grande potência e com actividade comprovada contra *Pseudomonas*, teve uma duração de apenas 3 semanas, tendo sido tomados em consideração para a alta critérios essencialmente clínicos.

Contudo, estão descritos casos clínicos de osteomielite da base do crânio, com atingimento de vários pares cranianos, que respondem a terapêuticas na ordem das seis a oito semanas, ou seja, com duração inferior às que o nosso doente fez posteriormente. Por seu turno, as antibioterapias prolongadas a que o doente esteve sujeito estavam correctamente dirigidas, e foram levadas ao máximo fisiológico (essencialmente ditado pela função renal) e psicológico do doente.

Do ponto de vista técnico, debatemo-nos com a dificuldade de não existir no nosso hospital um serviço de medicina nuclear, sendo obrigados a recorrer a serviços externos, cuja resposta, embora pronta e colaborante, não se conseguia em tempo útil, decorrendo mais de um mês entre o pedido do exame e a obtenção do respectivo relatório.

Os métodos imagiológicos mais tradicionais como a TC e a RMN não permitem uma aferição correcta da resposta aos tratamentos, e na impossibilidade de um bom acesso aos meios de medicina nuclear, restavam-nos os critérios laboratoriais, essencialmente a VS, embora esta apresente uma velocidade de normalização lenta. Estas condicinas determinaram que os critérios de cura não pudessem ser taxativamente demonstrados aquando das altas que o doente teve.

Este caso clínico demonstra-nos que mesmo nos tempos que correm, em que nomeadamente o acesso a antibióticos potentes e de largo espectro está muito facilitado, a otite externa maligna continua a ser uma patologia temível e exigente, com uma mortalidade significativa.

Deste modo, julgamos oportuna uma breve revisão sobre este tema, por forma a que o diagnóstico precoce e a terapêutica destes doentes possam ser o mais possível correctos e atempados, criando as condições para que casos como o acima descrito sejam cada vez mais raros.

EPIDEMIOLOGIA DA OTITE EXTERNA MALIGNA

Foram Meltzer e Kelemen quem descreveu o primeiro caso clínico em 1959⁶, embora o termo "otite externa maligna" seja da autoria de Chandler, que no seu artigo de referência em 1968⁷, caracterizou e individualizou esta entidade nosológica, apresentando uma série de 13 casos. Chandler apelidou-a de maligna pelo seu comportamento agressivo (na época a mortalidade atingia os 46%), embora o termo possa ser erróneo, visto não se tratar de uma neoplasia. Trata-se antes de uma infecção grave, em regra causada por *Pseudomonas aeruginosa*, com ponto de partida no canal auditivo externo e em terreno favorável, isto é, em doentes com algum grau de imunodepressão.

É clássica e mais frequente a sua descrição em doentes diabéticos idosos, embora hoje em dia seja importante lembrar outros grupos de risco, nomeadamente os doentes com infecção por VIH e o número crescente de doentes transplantados ou sujeitos a quimioterapia.

FISIOPATOLOGIA

É característica nos doentes diabéticos a existência de microangiopatia, com deficiente vascularização de variados territórios, que associada a um défice da imunidade mediada por células⁸ os coloca em risco acrescido de infecções, nomeadamente ao nível da pele e tecido celular sub-cutâneo.

A *Pseudomonas aeruginosa* é um agente gram-negativo aeróbio, comensal da pele e do tracto gastro-intestinal, causador frequente de

otites externas, embora não seja mais prevalente nos diabéticos. No entanto, na presença de um terreno debilitado, é capaz de desenvolver uma otite externa necrosante, evoluindo em profundidade, com uma especial afinidade pelos vasos (angeíte necrosante), acentuando a isquemia dos tecidos e a sua fragilidade⁴.

Inicialmente envolve a pele e a cartilagem do CAE, podendo progredir através das fissuras de Santorini para estruturas vizinhas como a parótida ou a articulação temporo-mandibular, mas se não for agressivamente tratada estende-se à fossa sub-temporal a ao próprio osso temporal, originando um atingimento progressivo de pares cranianos e o surgimento de uma osteomielite da base do crânio. Geralmente o primeiro nervo craniano a ser afectado é o nervo facial, pela proximidade do buraco estilomastoideu. Esta paralisia pode surgir uma semana após o início das queixas, embora seja mais frequente após um período de cerca de dois meses de doença. Podem seguir-se os nervos IX, X e XI se for envolvido o buraco lácero posterior (síndrome do buraco lácero-posterior), ou o XII se se tratar do buraco condiliano anterior. Pode igualmente surgir atingimento do IV, V (neuralgia) e VI nervos cranianos. Seguem-se as complicações intra-cranianas como a meningite, os abscessos e as trombozes dos seios venosos.

A literatura refere que a mortalidade ainda hoje é elevada, mantendo 20% de mortalidade se não houverem pares cranianos envolvidos, passando para 50% se se verificar uma paralisia facial e 60 a 80% quando outros nervos cranianos são atingidos^{2,3,4,9}.

Os sintomas iniciais são os de uma otite externa particularmente dolorosa, com edema local exuberante e otorreia, podendo ser acompanhada de cefaleias de localização temporal ou occipital. Ao fim de uns dias surgem caracteristicamente granulações com origem habitualmente na parede inferior do CAE, ao nível da junção osteo-cartilaginosa. Quando a necrose é mais extensa, por vezes retiram-se mesmo do CAE sequestros cartilaginosos.

DIAGNÓSTICO

É necessário um grau elevado de suspeição para que o diagnóstico seja precoce^{10,11}, pelo que a presença de uma otite externa renitente à terapêutica habitual, no contexto de um doente diabético ou imunodeprimido, prolongando-se o quadro por mais de duas semanas, deve colocar-nos de sobreaviso. É de uma importância crucial a colheita correcta e repetida de otorreia para estudo bacteriológico.

No nosso serviço utilizamos, com bons resultados e de há uns meses um colector de secreções esterilizado (vulgarmente utilizado nos serviços de pneumologia) interposto entre uma cânula de aspiração esterilizada e a própria aspiração, aspirando no final da colheita cerca de 2cc de soro fisiológico estéril quando a amostra é escassa, por forma a que haja material suficiente para o estudo bacteriológico. O isolamento de uma *Pseudo-monas aeruginosa* é um elemento importante para o diagnóstico, devendo ser o mais precoce possível, e a terapêutica deve ser rapidamente orientada pelo seu teste de sensibilidades. Laboratorialmente, a VS é o exame que melhor se correlaciona com a actividade da infecção, não sendo contudo específica, e o seu retorno a níveis normais é caracteristicamente lento.

Pode-se verificar a coexistência de uma diabetes descompensada e de difícil controlo, só melhorando quando a terapêutica antibiótica começa a ser eficaz, tal como pode existir apenas uma diabetes insipiente e ainda não diagnosticada, sendo necessário doseamentos de glicemia em jejum e por vezes testes de tolerância à glicose.

A biópsia das granulações é importante no sentido de excluir uma verdadeira neoplasia do CAE, que é o diagnóstico diferencial primordial com a otite externa maligna.

No que diz respeito aos exames auxiliares de diagnóstico, as cintigrafias com tecnésio e gálio assumem um papel de destaque para muitos autores, embora não seja um assunto

perfeitamente consensual^{5,9,12}. Isto porque a tomografia computadorizada pode mostrar precocemente o envolvimento das partes moles do CAE, mas revela de forma tardia as alterações de osteólise, uma vez que só a partir dos 50% de desmineralização se conseguem ver alterações em janela óssea.

A ressonância magnética nuclear é superior na análise da invasão e inflamação das partes moles, sendo complementar à TC e assumindo particular interesse a partir do momento em que se suspeita de uma extensão intra-craniana ou do envolvimento de nervos cranianos. Estes dois tipos de exame não têm porém grande utilidade para a definição da remissão, visto que as alterações verificadas se mantêm por tempo considerável mesmo após a resolução da infecção.

Com efeito, é a cintigrafia óssea com tecnésio 99 (tc-99m) que permite distinguir com maior precocidade os casos em que já se verifica envolvimento ósseo apresentando uma sensibilidade muito superior à TC¹³. A grande apetência que o tc-99m apresenta para se fixar em zonas ósseas de maior actividade osteoblástica, tal como acontece no caso de osteomielites agudas ou crónicas, confere-lhe grande sensibilidade para o diagnóstico precoce desta complicação, o que tem implicações directas no tempo de antibioterapia que o doente deverá fazer. Falta-lhe contudo especificidade, pelo que é necessária uma boa correlação com a clínica.

A sua negativação é por outro lado muito tardia, podendo manter-se positiva durante cerca de um ano. A cintigrafia corporal com gálio 67 (ga 67) é utilizada para o seguimento e para a aferição da resposta à terapêutica, visto que o ga 67 não se deposita no osso, mas possui em contrapartida uma grande afinidade para os leucocitos e proteínas de fase aguda, marcando com fidelidade os focos de infecção agudos. Assim que um foco activo é esterilizado, a cintigrafia com ga-67 volta rapidamente ao normal¹⁴.

Este exame apresenta porém o defeito de não proporcionar uma boa resolução espacial. O uso seriado deste tipo de cintigrafias, aliado ao resto da clínica do doente, permite uma monitorização adequada da resposta ao tratamento, e deve orientar a decisão de suspender a terapêutica^{2,5,9,15,16,17}.

TRATAMENTO

Há que distinguir por um lado a otite externa maligna simples, apenas com envolvimento dos tecidos moles e sem atingimento de nervos cranianos, da osteomielite da base do crânio, visto que esta última exige um tratamento mais prolongado.

A terapêutica é essencialmente médica e prolongada, estando a cirurgia relegada para um plano muito secundário, e dependente de casos muito específicos^{2,4,5,9}. O antibiograma é fundamental para decisão da antibioterapia a efectuar, sendo que vários regimes são possíveis, sendo sugerido por vários autores a terapêutica antibiótica dupla com o objectivo de minorar o surgimento de estirpes resistentes.

A ciprofloxacina é um antibiótico relativamente recente, que em doses altas tem habitualmente um espectro adequado, pelo que, aliado a uma boa penetração no osso e em tecidos isquémicos, e pela possibilidade de ser administrada por via oral, constitui com frequência a primeira escolha de muitos autores^{15,18}.

Pode ser associada a uma penicilina anti-pseudomonas (ticarcilina, carbenicilina) por forma a minorar as possibilidades de selecção de estirpes resistentes. A ceftazidima (cefalosporina de terceira geração com muito boa actividade anti-pseudomonas), quando aliada a um aminoglicosido (gentamicina, tobramicina, amicacina) constitui uma alternativa, sendo necessária a monitorização dos níveis do aminoglicosido em pico e em vale, assim como da função renal e da acuidade auditiva. Certos autores advogam como primeira linha um tratamento mais clássico e comprovado, consistindo numa penicilina anti-

pseudomonas aliada a um aminoglicosido (e.g. ticarcilina e tobramicina)^{3,19}.

Outros β -lactâmicos de gerações mais recentes e com actividade comprovada contra pseudomonas como o imipenem, o meropenem ou o aztreonam constituem outras opções possíveis, não existindo contudo tanta experiência nos relatos publicados sobre a matéria.

Alguns autores sugerem um tratamento parentérico inicial, continuado por um período variável com um tratamento *per os* ou intra-muscular (e.g. tobramicina intra-muscular em monoterapia) em ambulatório, até que sejam atingidos critérios de cura.

A duração do tratamento é um factor chave e pouco consensual, preconizando-se uma média de seis a oito semanas de antibioterapia. Concordamos no entanto com os autores que advogam que, sempre que possível, deve ser a negativação das cintigrafias a ditar a interrupção da antibioterapia (existem relatos de 17 semanas de antibioterapia)^{2,3,15,16}.

O papel da oxigenioterapia hiperbárica não é igualmente objecto de consenso⁹, mas como terapêutica complementar pode contribuir para um desfecho favorável, existindo relatos pontuais em que é sugerido o seu papel decisivo^{20,21}.

A sua utilização baseia-se no facto de que a elevação da pressão parcial de oxigénio nos tecidos profundos e no osso aumenta a migração e a capacidade fagocitária dos macrófagos, estimula a divisão dos fibroblastos, a deposição de colagénio, a angiogénese capilar, e a actividade de osteoblastos e osteoclastos, favorecendo desta forma a cicatrização e o combate a infecções profundas. Há quem sugira que, pelo facto de a *Pseudomonas aeruginosa* ser um agente aeróbio, a utilização da oxigenioterapia hiperbárica seria um contra-senso nestes casos.

Por último convém não esquecer que um controlo adequado dos níveis de glicemia constitui um factor adjuvante fundamental na terapêutica destes doentes.

CRITÉRIOS DE CURA

A definição da cura nestes doentes apresenta sérias dificuldades, como aliás já reconhecia o próprio Chandler em 1989¹⁹.

As recidivas são frequentes, sendo que o sintoma mais precoce são as cefaleias persistentes, e existem casos, como o que é descrito neste artigo, em que apesar de uma antibioterapia massiva, dirigida e prolongada, se verifica uma progressão desfavorável e mortal.

Assim, é de extrema importância recordar que um critério puramente clínico, baseado no desaparecimento da otorreia, das dores ou das granulações do CAE, não pode só por si ser interpretado como critério de cura.

A cura deve ser fundamentada num conjunto de argumentos clínicos, imagiológicos (negação das cintigrafias e melhoria evidente na RMN) e laboratoriais (normalização da VS, apesar de lenta), sendo certo que o melhor critério de cura será a ausência de sintomatologia ou sinais clínicos um ano após a interrupção da terapêutica.

CONCLUSÃO

A otite externa maligna constitui um desafio exigente que, mercê das dificuldades que pode encerrar o seu diagnóstico precoce, do terreno debilitado em que se desenvolve, e da própria virulência do agente causador (quase sempre uma *Pseudomonas aeruginosa*) bem como da dificuldade da verificação dos critérios de cura, continua a ser uma doença com um elevado índice de recaídas e com uma mortalidade significativa, inalterada nos últimos vinte anos. Os aspectos que quanto a nós merecem mais destaque, e que fazem do caso clínico descrito um ensinamento, são a importância do diagnóstico precoce, o isolamento precoce do agente infeccioso, uma terapêutica assente numa antibioterapia correcta, dirigida e muito prolongada (podendo facilmente durar meses), e a grande cautela que exige a definição da cura e a interrupção da terapêutica. Os clínicos que exercem actividade assistencial nesta área devem estar cientes da exigência e das dificuldades que encerram estes tratamentos tão prolongados, não apenas do ponto de vista técnico, mas também do ponto de vista psicológico para estes doentes.

BIBLIOGRAFIA

- House W, Brackmann D. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 93: 146-147, 1985.
- Benecke JA Jr. Management of osteomyelitis of the skull base. *Laryngoscope*, 99(12): 1220-1223, 1989.
- Strauss M, Aber R C, Conner G H, Baum S. Malignant external otitis: long-term (months) antimicrobial therapy. *Laryngoscope*, 92(4):397-406, 1982.
- Bokowy C, Cadot M, Lelièvre G. Pathologie acquise de l'oreille externe. *Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Oto-rhinolaryngologie*, 20-070-A-10, 1995.
- Slattery WH 3rd, Brackmann DE. Skull base osteomyelitis. Malignant external otitis. *Otolaryngol Clin North Am*; 29(5): 795-806, 1996.
- Meltzer PE, Kelemen G. Pyocutaneous osteomyelitis of the temporal bone, mandible and zygoma. *Laryngoscope*; 169: 1300-1316, 1959.
- Chandler JR. Malignant external otitis. *Laryngoscope*, 78:1257-1294, 1968.
- Yust I, Radiano C, Tartakovsky B, Tanay A, Shanon E, Segal S. Impairment of cellular immunity in patients with malignant external otitis. *Acta Otolaryngol*; 90(5-6): 398.403, 1980.
- Rubin J, Yu VL. Malignant external otitis: insight into pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Am J*

- Med; 85(3):391-8, 1988.
- 10 Walshe P, Cleary M, McConn WR, Walsh M. Malignant otitis externa-a high index of suspicion is still needed for diagnosis. Abstract. Ir Med J. 95(1): 14-6, 2002.
 - 11 Amarosa L, Modugno G C, Pirodda A. Malignant external otitis: review and personal experience. Acta Otolaryngol Suppl; 521: 3-16, 1996.
 - 12 Balkany T J, Rens B D. Infections of the external ear. Otolaryngology - Head and Neck Surgery, 3rd ed., ed. Cummings CW. Mosby -Year Book, Inc, 1998.
 - 13 Cohen D, Friedman P. The diagnostic criteria of malignant external otitis. J Laryngol Otol; 101(3): 216-21, 1987.
 - 14 Parisier S C, Lucente F E, Som PM, Hirschman SZ, Arnold LM, Roffman JD. Nuclear scanning in necrotizing progressive "malignant" external otitis. Laryngoscope, 92(9 pt 1): 1016-9, 1982.
 - 15 Ceruse P, Colleaux B, Truy E, Morgon AH, Lahneche B. [malignant external otitis. A propos of 7 recent cases]. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac; 110(6): 332-6, 1993.
 - 16 Chandler JR. Malignant external otitis and osteomyelitis of the base of the skull. Am J Otol; 19(2):108-10, 1989.
 - 17 Boringa J B, Hoekstra O S, Roos J W, Bertelsmann FW. Multiple cranial nerve palsy after otitis externa: a case report. Abstract. Clin Neurol Neurosurg; 97(4): 332-5, 1995.
 - 18 Gehanno P. Ciprofloxacin in the treatment of malignant external otitis. Chemotherapy; 40 suppl 1: 35-40, 1994.
 - 19 Chandler JR. Malignant external otitis and osteomyelitis of the base of the skull. Am J Otol; 10(2): 108-10, 1989.
 - 20 Gilain L, Labroue M, Peynegre R. Interêt de l'oxygénothérapie hyperbare dans le traitement de l'otite externe maligne. A propos d'un cas. Ann Otol Laryngol; 110: 50-54, 1993.
 - 21 Mader J R, Love J T. Malignant external otitis-cure with adjunctive hyperbaric oxygen therapy. Arch Otolaryngol; 108: 38-40, 1982.