

CASO CLÍNICO

Endocardite fúngica com embolização central e periférica: um caso clínico

Sílvia Ribeiro^{a,*}, António Gaspar^a, António Assunção^b, José Pinheiro Torres^c, Pedro Azevedo^a, Luís Basto^a, Paulo Pinho^c, Adelino Correia^a

^a Serviço de Cardiologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

^b Serviço de Cirurgia Vasculard, Hospital de Braga, Braga, Portugal

^c Serviço de Cirurgia Cardiorácica, Hospital de São João, Braga, Portugal

Recebido a 6 de abril de 2011; aceite a 15 de dezembro de 2011

Disponível na Internet a 16 maio 2012

PALAVRAS-CHAVE

Endocardite fúngica;
Insuficiência aórtica;
Isquemia arterial
aguda

KEYWORDS

Fungal endocarditis;
Aortic regurgitation;
Acute arterial
ischemia

Resumo Doente do género masculino, de 50 anos de idade, ex-toxicodependente, admitido no Serviço de Cardiologia por endocardite fúngica da válvula aórtica complicada de insuficiência aórtica grave, enfartes cerebrais e pseudoaneurisma da artéria ilíaca comum direita. Enquanto aguardava transferência para o serviço de cirurgia cardiorácica, o doente apresentou isquemia arterial aguda do membro inferior esquerdo, tendo realizado tromboembolectomia femuro-distal esquerda. Posteriormente, foi submetido à substituição da válvula aórtica por prótese biológica. Após catorze dias de internamento foi internado no Serviço de Cirurgia Vasculard, tendo o internamento de 4 meses sido complicado com amputação da perna esquerda. Quatro meses após a alta, o doente recorreu ao serviço de urgência por febre e dor abdominal. Foi-lhe diagnosticada recorrência de endocardite fúngica complicada por enfartes esplénicos e renais e êmbolo no tronco celiaco. O doente foi transferido de urgência para o Serviço de Cirurgia Cardiorácica. Antes da intervenção cirúrgica apresentou paragem cardiorrespiratória.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Fungal endocarditis with central and peripheral embolization: Case report

Abstract A 50-year-old man with a history of drug addiction was admitted to the cardiology department for aortic valve fungal endocarditis complicated by severe aortic regurgitation, cerebral infarcts and right common iliac artery pseudoaneurysm. While awaiting transfer to the cardiothoracic surgery department, the patient presented acute arterial ischemia of the left leg, and distal left patellofemoral embolectomy was successfully performed. The patient was then transferred to the cardiothoracic center and the aortic valve was replaced by a bio-prosthetic valve. After fourteen days he was referred for vascular surgery, where the four-month

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: silviamartinsribeiro@gmail.com (S. Ribeiro).

hospitalization was complicated by left leg amputation. Four months after discharge, the patient was admitted to the emergency department for recurrent fungal endocarditis complicated by multiple renal and splenic infarcts and celiac trunk embolization. He was transferred to the cardiothoracic surgery department, but suffered cardiac arrest before surgical intervention.
© 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A endocardite fúngica é uma entidade nosológica rara, com uma mortalidade elevada apesar da terapêutica médica e cirúrgica combinadas¹⁻⁴. São fatores de risco a cirurgia valvular e antibioterapia prévias, toxicod dependência, cateteres intravasculares e estado de imunossupressão^{3,4}. As espécies de *Candida* são os agentes etiológicos mais frequentes. A intervenção cirúrgica precoce, logo após o início de antibioterapia antifúngica, nomeadamente a anfotericina B, é o tratamento de eleição^{1,4}. A sua recorrência é frequente, encontrando-se na literatura referências tão elevadas quanto 30-40%³.

Caso clínico

Doente do género masculino, de 50 anos de idade, com antecedentes médicos de tabagismo, toxicod dependência e hepatite C crónica, recorreu ao serviço de urgência por astenia, febre e cefaleia com um mês de evolução e dor abdominal desde há 2 dias. Ao exame objetivo o doente apresentava febre e a auscultação cardíaca evidenciou um sopro diastólico agudo, em decrescendo, grau III/VI, ao nível do bordo esquerdo do esterno. O doente não apresentava sinais de insuficiência cardíaca. O estudo analítico demonstrou insuficiência renal aguda (Cr 2,5 mg/dl, Ureia 60 mg/dl, valores normais em análises efetuadas uma semana antes), elevação da proteína c-reativa (77,5 mg/L) e anemia normocítica e normocrómica (Hb 11,2 g/dl). Realizou tomografia computadorizada (TC) abdominal que evidenciou esplenomegalia, não se visualizando áreas de enfarte, e hidroureteronefrose direita condicionada por aneurisma da artéria ilíaca comum direita com 42 mm de maior diâmetro. Efetuado ecocardiograma transtorácico no qual se observou uma vegetação de 15 mm na cúspide não

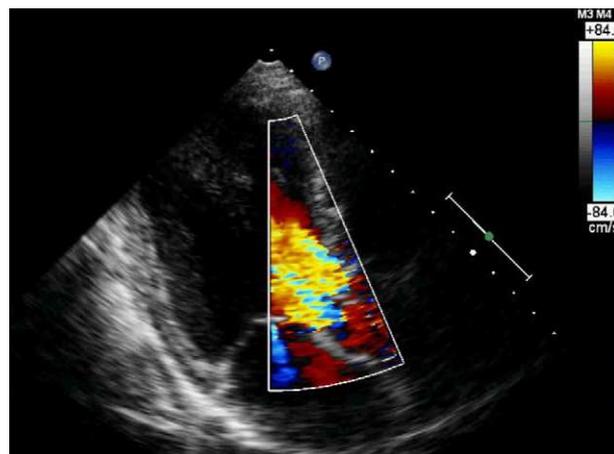


Figura 2 Ecocardiograma transtorácico modo Doppler, incidência paraesternal - longo eixo, demonstra insuficiência aórtica severa.

coronariana da válvula aórtica (**Figura 1**) e insuficiência aórtica severa (**Figura 2**), com compromisso moderado a grave da função sistólica do ventrículo esquerdo (fração de ejeção de 35%), achados confirmados por ecocardiograma transesofágico. O doente foi internado no Serviço de Cardiologia, tendo iniciado antibioterapia empírica com vancomicina e meropenem. Foi decidido não introduzir aminoglicosídeo atendendo à taxa de filtração glomerular baixa, estimada em 20 ml/min/1,73m². No 2.º dia de internamento verificou-se lentificação cognitiva do doente, sem alterações neurológicas focais, tendo-se requisitado ressonância magnética (RM) cerebral, na qual foi possível observar múltiplos enfartes cerebrais recentes. As hemoculturas isolaram *Candida albicans* (*C. albicans*) sensível à anfotericina lipossômica, tendo-se iniciado terapêutica

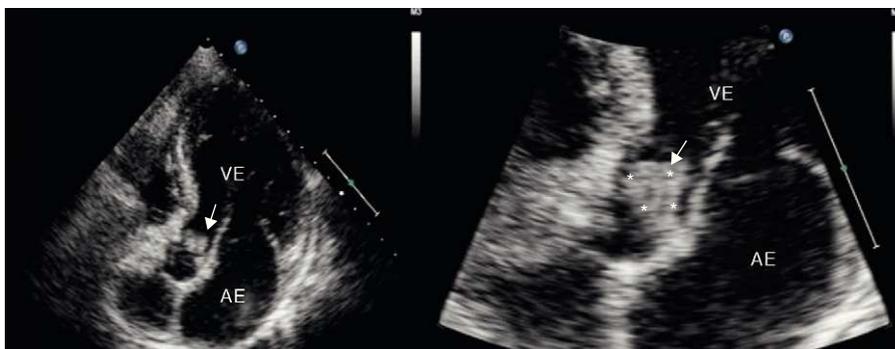


Figura 1 Ecocardiograma transtorácico, incidência apical de 5 câmaras, evidencia vegetação ao nível da válvula aórtica (seta). AE: aurícula esquerda; VE: ventrículo esquerdo.

antifúngica e contactado o centro cirúrgico no sentido de transferir o doente para substituição valvular aórtica. Enquanto aguardava transferência, o doente iniciou dor súbita intensa no membro inferior esquerdo, com arrefecimento e perda de pulsos, constituindo um quadro de isquemia aguda do membro, de provável causa cardioembólica (vegetação micótica). Foi transferido para o centro de cirurgia vascular com urgência, onde realizou tromboembolotomia arterial femuro-distal esquerda. Posteriormente foi transferido para o centro de cirurgia cardiotorácica onde se procedeu à substituição da válvula aórtica por prótese biológica. O exame microbiológico da válvula aórtica e do êmbolo retirado da artéria femoral esquerda demonstraram crescimento de *C. albicans*. O ecocardiograma transtorácico pós-operatório evidenciou prótese aórtica normofuncionante, tendo sido transferido para o Serviço de Cardiologia deste hospital 14 dias depois. Durante o internamento apresentou febre e subida dos marcadores de inflamação. Repetiu o ecocardiograma transtorácico que confirmou a presença de prótese normofuncionante, sem evidência de vegetações. Realizou angio-ressonância magnética abdominal e dos membros inferiores, tendo sido identificado: volumoso pseudoaneurisma do eixo arterial ilíaco direito com oclusão da artéria ilíaca externa distal ao pseudoaneurisma; múltiplas tumefações compatíveis com abscessos na região inguinal e coxa esquerdas (local da abordagem cirúrgica vascular prévia); e abcecação do compartimento muscular ântero-lateral da perna esquerda (Figura 3). Atendendo à existência de foco infeccioso e ao ecocardiograma transtorácico sem evidência de endocardite, decidiu-se não repetir o ecocardiograma transesofágico. O paciente foi transferido para o Serviço de Cirurgia Vascular, tendo sido submetido a tratamento cirúrgico: aneurismectomia total com realização de pontagem femuro-femoral cruzada esquerda-direita com veia grande safena direita invertida, associado a exploração e drenagem dos abscessos na coxa e na perna esquerdas. O exame microbiológico do pseudoaneurisma evidenciou crescimento de *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*). Durante o internamento no Serviço de Cirurgia Vascular o doente manteve febre intermitente e deterioração progressiva do estado geral. Repetiu hemoculturas que demonstraram crescimento de *S. epidermidis*, tendo iniciado antibioterapia de largo espectro com vancomicina e meropenem. Realizou TC pélvico e das coxas identificando-se 2 novos pseudoaneurismas: na artéria ilíaca interna esquerda e na artéria femoral superficial esquerda. O paciente foi novamente submetido a tratamento cirúrgico: durante o procedimento constatou-se a rápida progressão da situação clínica, havendo rotura do pseudoaneurisma femoral esquerdo, com extensa infiltração hemorrágica e abcecação da coxa. Procedeu-se a laqueação das artérias ilíaca interna esquerda e femoral superficial esquerda, associado a desbridamento alargado de tecidos desvitalizados e de coleções purulentas. Em tempo cirúrgico deferido procedeu-se a amputação transfemoral aberta, por ter havido progressão para gangrena da perna. Durante o internamento prolongado no Serviço de Cirurgia Vascular, de cerca de 4 meses, o doente manteve sempre terapêutica antifúngica e foi submetido a reamputação transfemoral e a vários desbridamentos cirúrgicos de abscessos do coto. Após o encerramento parcial do coto o doente obteve alta, clinicamente estável, tendo-se decidido não manter antifúngico



Figura 3 Angio-RM a demonstrar pseudoaneurisma do eixo arterial ilíaco direito (seta preenchida) e abscesso da perna esquerda (seta aberta).

devido à hepatite C crónica que o doente apresentava e à possível toxicidade hepática dos antifúngicos.

Cerca de 4 meses após a alta, o doente foi admitido no serviço de urgência por febre e dor abdominal. Realizou TC abdominal que evidenciou múltiplos enfartes renais e esplênicos e trombo/êmbolo no tronco celiaco



Figura 4 TC abdominal, a evidenciar êmbolo no tronco celíaco (seta fina), enfartes renais (seta larga) e esplênicos (asterisco).

(Figura 4). Realizou ecocardiograma transtorácico que demonstrou vegetação de 8 mm ao nível da prótese aórtica e insuficiência aórtica moderada. Foi transferido para o centro de cirurgia cardiotorácica para cirurgia emergente, tendo apresentado paragem cardiopulmonar antes de entrar no bloco. As hemoculturas que o doente realizou no serviço de urgência evidenciaram crescimento de *C. albicans*.

Discussão

A endocardite fúngica envolve doentes numa faixa etária relativamente nova, com uma idade média de cerca de 40 anos de idade, embora os doentes com endocardite de prótese valvular sejam mais velhos^{2,5}. A sua marca ecocardiográfica são vegetações de grandes dimensões, estando inerente a esta característica um elevado risco de embolização central e periférica. A embolização, incluindo oclusão de artérias dos membros, alterações neurológicas e insuficiência cardíaca são as suas complicações mais frequentes¹. A intervenção cirúrgica precoce, logo após o início de antifúngico, é o tratamento de eleição.

Na literatura existe alguma indefinição quanto à terapêutica antifúngica a utilizar e sobretudo quanto à sua duração.

A incidência de infeção fúngica de próteses valvulares, apesar de rara, é maior do que a de válvula nativa, sendo o fungo mais frequentemente envolvido a *Candida*. Boland et al., da clínica Mayo, apresentaram uma série de endocardites de prótese valvular de etiologia fúngica no espaço de 40 anos; foram descritos 21 casos, com uma mortalidade de 57%, com isolamento de *C. albicans* na maior parte dos casos; a maior parte dos doentes eram imunocompetentes; a válvula aórtica a mais frequentemente afetada; 43% dos doentes apresentaram a endocardite um ano após implantação de válvula; todos os doentes receberam terapêutica antifúngica, em 95% dos casos a anfotericina B⁵.

Um dos primeiros estudos prospetivos sobre endocardite foi o estudo italiano de endocardite de Falcone et al., um estudo multicêntrico que envolveu 903 casos de endocardite. A endocardite por *Candida* foi diagnosticada em 15 doentes; cerca de 66,6% dos doentes foram tratados com caspofungina isoladamente ou em combinação com outros

antifúngicos. A evidência em estudos *in vitro* da redução da atividade da anfotericina B e da sua difícil penetração nos coágulos e vegetações em detrimento da maior atividade da caspofungina, tornam a última um antifúngico promissor. Este estudo demonstrou também, de acordo com a metanálise de Steinbach et al., que independentemente do antifúngico utilizado, a pedra basilar da terapêutica da endocardite fúngica é a cirurgia precoce⁶.

Mais recentemente, Smego et al., apresentaram uma metanálise sobre a utilização de fluconazol em doentes não candidatos a substituição valvular. Concluíram que nestes doentes a utilização de fluconazol isoladamente está associada a uma elevada prevalência de recorrência ou morte (42%) e como tal não deve ser utilizada isoladamente. Contudo, doentes tratados com fluconazol em associação com outro antifúngico apresentaram cura ou melhoria clínica em 88 e 68% dos doentes com endocardite fúngica de válvula nativa ou prótese, respetivamente. Nesta metanálise, os melhores resultados foram obtidos com a terapia supressiva crónica com fluconazol durante pelo menos 6 meses⁷.

As recomendações de 2009 da sociedade americana de doenças infecciosas preconizam nas situações de endocardite infecciosa por *Candida* a cirurgia de substituição valvular associada à terapêutica antifúngica, especificamente a terapêutica com anfotericina B lipossómica (3-5 mg/kg/dia) associada ou não a flucitosina (25 g/kg 4 vezes ao dia), dando como alternativa o uso de anfotericina B desoxicolato (0,6-1 mg/kg/dia) associada ou não à flucitosina ou uma equinocandina (de que é exemplo a caspofungina numa dose de 50-150 mg por dia). Recomendam que a terapêutica antifúngica deve ser mantida por 6 semanas após substituição valvular e deve ser mantida durante mais tempo em caso de abscessos perivalvulares ou outras complicações. Nos doentes que não possam ser submetidos a substituição valvular, a terapêutica de supressão a longo prazo com fluconazol 400-800 mg (6-12 mg/kg) por dia é recomendada. Para a endocardite fúngica de prótese valvular as recomendações são as mesmas. Contudo, nas situações em que a prótese não é substituída, a terapêutica supressiva para toda a vida é recomendada.⁸

No caso concreto deste doente foi decidido não prolongar a terapêutica antifúngica devido ao risco elevado de toxicidade hepática num doente já com patologia hepática previamente conhecida.

Conclusões

A endocardite fúngica é uma patologia rara, embora com uma incidência crescente. Apresenta uma elevada taxa de mortalidade, sendo as bases do seu tratamento uma intervenção cirúrgica precoce associada a um curso longo de antibioterapia anti-fúngica.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Karchemer AW. Infective Endocarditis (Chapter 63). In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E, editores Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Filadélfia: WB Saunders Company; 2008. p. 1713–34.
2. Richardson JV, Karp RB, Kirklin JW, et al. Treatment of infective endocarditis: a 10-year comparative analysis. *Circulation*. 1978;58:589–97.
3. Pierrotti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest*. 2002;122:302–10.
4. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2009;30:2369–413.
5. Boland JM, Chung HH, Robberts FJ, et al. Fungal prosthetic valve endocarditis: Mayo Clinic experience with a clinicopathological analysis. *Mycoses*. 2011;54:354–60. doi: 10.1111/j.1439-0507.2010.01884.x. Epub. 2010 Apr 6.
6. Falcone M, Barzaghi N, Carosi G, et al. Candida infective endocarditis: report of 15 cases from a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:160–8.
7. Smego Jr RA, Ahmad H. The role of fluconazole in the treatment of Candida endocarditis: a meta-analysis. *Medicine*. 2011;90:237–49.
8. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:503–35.