

ENDOCARDITĂ FUNGICĂ DE VALVĂ MITRALĂ - PREZENTARE DE CAZ

Brîndușa ȚILEA¹, Carmen CHIRLAC¹, I.ȚILEA², H. SUCIU³

1. Clinica Bolii Infecțioase I, UMF Târgu Mureș, 2. Clinica Medicală III - Compartiment Cardiologie, UMF Târgu Mureș, 3. Clinica Chirurgie Cardiovasculară, UMF Târgu Mureș, IBCvT Târgu Mureș

Rezumat

Endocardita infecțioasă (EI) reprezintă o boală inflamatorie și proliferativă a endocardului care afectează predominant aparatul valvular. Evoluția tehnicilor microbiologice a permis izolarea de noi germeni. Etiologia fungică este destul de neașteptată și mai puțin frecventă atunci când EI apare pe valve native dar are cel mai sumbru prognostic.

Prezentăm un caz de endocardită fungică a valvei mitrale native la un pacient aparent fără factori de risc cu un sindrom infecțios cu debut de cca. 18 - 20 de zile anterior internării. Investigațiile paraclinice au evidențiat hemoculturi pozitive pentru *Candida albicans*, iar ecocardiografia transtoracică a relevat o formațiune oscilantă localizată la nivelul valvei mitrale posterioare.

Evoluția sub tratament antifungic conform antifungigramei a fost lent favorabilă, după stabilizarea hemodinamică pacientul fiind protezat mecanic valvular mitral. Examenul histopatologic din piesa de exereză a confirmat diagnosticul.

Endocardita fungică reprezintă o entitate patologică asociată cu o mortalitate ridicată; când în etiologia unei endocardite se suspectează implicarea micotică considerăm necesară introducerea rapidă a terapiei antifungice, respectiv înlocuirea în timp util a valvei afectate și țesutului adiacent cu o proteză mecanică valvulară.

Cuvinte cheie: endocardită infecțioasă, etiologie fungică, diagnostic, tratament medical și chirurgical.

Summary

Infective endocarditis (IE) is an inflammatory and proliferative disease of the endocardium that mainly affects valvular structures. Scientific advances of microbiological techniques allow isolating new germs. Fungal aetiology is uncommon and appears less frequently when vegetation appears on native valves.

We present a case of nativemitral valve fungal endocarditis (FE) in a patient with no apparent risk factors with a history of infectious syndrome started 18 -20 days before admission. Laboratory findings revealed blood cultures positive for *Candida albicans* and transthoracic echocardiography revealed an oscillating mass over posterior mitral leaflet.

During adequate antifungal therapy, case evolution was slowly favourable; when haemodynamic status was stable the patient underwent mitral valve replacement. Pathologic exam confirmed diagnosis.

Fungal endocarditis is a serious disease associated with a high mortality and whenever the diagnosis is suspected, antifungal therapy must be started and appropriate surgery (prosthetic valve replacement) should be considered.

Key words: infective endocarditis, fungal aetiology, diagnosis, medical and surgical treatment.

Endocardita infecțioasă (EI) reprezintă o boală inflamatorie și proliferativă a endocardului care afectează predominant aparatul valvular, produsă de către o varietate de patogeni. În ciuda tuturor progreselor înregistrate în managementul bolilor infecțioase și a patologiei cardiovasculare, incidența EI se menține constantă comparativ cu era preantibiotică, fiind de 14-31 cazuri /1 milion persoane/an (1, 3, 7, 9). În ultimii ani s-a renunțat la clasificarea anterioară a EI în subacută, acută sau cronică, aceasta putând fi clasificată - recomandările Societății Europene de Cardiologie (1) în funcție de:

- activitate: activă și vindecată
- recurență: recurență sau persistentă - dacă simptomele reapar în mai puțin de un an după eradicare respectiv dacă aceasta nu s-a putut realiza (8)
- acuratețea diagnosticului: certă sau probabilă

- circumstanțe speciale: pe protezele valvulare (precoce/tardivă), cauzată de sondele de pace-maker și la pacienți consumatori de droguri intravenoase
- după zona afectată: mitrală, aortică, tricuspidă, pulmonară, partea dreaptă sau stângă a inimii
- după agentul cauzal: bacteriană, fungică, etc.

Profilul **epidemiologic** al EI a suferit unele modificări în ultimii ani. Cunoscută în trecut ca o boală ce afecta adulții tineri cu valvulopatie reumatismală, EI afectează astăzi pacienți mai vârstnici, necunoscuți cu boală valvulară, ca rezultat posibil al amplerii procedurilor invazive diagnostice.

Factorii de risc implicați în apariția EI sunt:

- valvulopatie congenitală sau dobândită (inclusiv bicuspidie aortică și/sau prolaps de valvă mitrală)

- prezența protezelor valvulare
- endocardite în antecedente
- imunosupresie (de ex. după transplant de organ)
- cardiomiopatia hipertrofică obstructivă
- defect de sept ventricular
- cardiopatie congenitală cianogenă
- leziuni de shunt (congenital sau chirurgical cu excepția DSA tip ostium secundum)
- coarctarea de aortă

Agenții patogeni. Orice microorganism patogen este, teoretic apt să producă o EI. În 90% din cazuri intervin bacteriile, fungii 2-6% din cazuri, Rickettsia și Chlamydia. Agenții fungici cei mai implicați în etiologia EI sunt: **Candida albicans**, speciile de **Candida non-albicans**, **Torulopsis glabrata** și speciile de **Aspergillus**. Endocardita fungică apare în situații speciale, factorii predispozanți majori fiind intervențiile chirurgicale cardiovasculare de înlocuire valvulară și consumul de droguri cu administrare intravenoasă. Cei mai frecvenți fungi implicați în endocardita pe proteză valvulară sunt: Candida albicans, speciile Aspergillus și speciile de Candida non-albicans, în timp ce EI fungică la consumatorii de droguri este cel mai adesea produsă de speciile Candida non-albicans, în special Candida parapsilosis. EI fungică ce apare în urma tratamentului antimicrobian parenteral prelungit se datorează predominant Candida albicans și Torulopsis glabrata. Pacienții cu imunodepresie severă dezvoltă ocazional EI în care sunt incriminate speciile de Candida, Aspergillus sau de fungi-miceli oportuniste (1, 3,5).

Diagnosticul cert al EI se sprijină pe două elemente: existența de hemoculturi pozitive și evidențierea vegetațiilor cu ajutorul ecocardiografiei. Ecocardiografia transtoracică (TTE), reprezintă o tehnică imagistică corectă, cu o sensibilitate de 60%, observațiile obținute fiind esențiale în managementul bolii. Ecocardiografia transesofagiană (TEE) are o sensibilitate superioară(90-95%) comparativ cu TTE în diagnosticarea vegetațiilor, complicațiilor distructive și a abceselor ce apar în EI. TEE reprezintă tehnica de elecție în monitorizarea pacienților protezați valvular mecanic (5,6) Important pentru diagnosticul EI sunt criteriile Duke (1, 10):

Diagnostic “cert”: stabilit de morfopatolog (dovezi histologice active într-o leziune endocardică) sau identificarea de microorganisme într-o vegetație sau în abces) sau clinic: două criterii majore sau unul major și trei minore sau cinci criterii minore.

- **criterii majore:** hemocultură pozitivă (>1) sau patogeni tipici; vegetații, abcese sau dehiscențe ale protezelor valvulare vizibile ecografic; noi regurgități valvulare;
- **criterii minore:** predispoziție la boli cardiace sau folosirea de droguri intravenoase, febră peste 38°C, evenimente embolice, semne embolice/ imunologice (hemoragii conjunctivale, leziuni Janeway, noduli Osler, pete Roth, etc.), serologie care reflectă EI, hemoculturi pozitive care nu susțin EI.

Diagnostic posibil: nici cert, nici respins.

Diagnostic respins: diagnostice alternative ferme pentru simptome sugestive ale EI, dispariția simptomelor la mai puțin de 4 zile de tratament antibiotic, nici o dovadă patologică de EI la intervenție chirurgicală sau la autopsie.

Nu există un marker de laborator specific pentru EI. Anomaliile de laborator includ: leucocitoză cu granulocitoză, deviere la stânga (sau leucopenie, mai ales în sepsis), elevare: viteza de sedimentare a hematiilor, proteina C reactivă și a nivelului de gamaglobuline; anemie feriprivă, prezența de complexe imune circulante, factorul reumatoid, hematuria și proteinuria. Cel mai important test de laborator însă este hemocultura. EI provoacă de regulă o bacteriemie, fungemie continuă, astfel încât hemoculturile sunt sensibile la detecția agentului etiologic (1, 2,5).

Tratamentul endocarditei fungice este controversat (1, 2, 5, 9). Momentan cea mai acceptată strategie terapeutică în infecția cu Candida albicans este administrarea de Amfotericină B (0,5-1mg/kg/zi i.v.) cu sau fără 5-Flucytosine (100-150mg/kg/zi p.o.) pentru o perioadă de 6 săptămâni, urmată de administrarea orală de Fluconazol 400mg/zi i.v., 200mg/zi p.o. pe o perioadă de luni de zile (6 luni). În EI cu Aspergillus se recomandă utilizarea de Caspofungin (70mg i.v.; 50mg i.v.) sau Voriconazol (4-6mg/kg i.v.) pe o perioadă de minim 6 săptămâni.

Prezentare de caz

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 60 ani, de sex masculin, pensionar, din mediu urban. Afirmativ fără antecedente cardiovasculare acute/cronice sau altă patologie cronică. Se internează (aprilie 2005) în Clinica Medicală III - Compartiment Cardiologie Târgu Mureș pentru următoarele acuze subiective: febră (cu 18 zile anterior internării), fatigabilitate, dispnee de efort, durere toracică atipică cu agravare progresivă în zilele premergătoare internării, polakiurie, disurie. De menționat faptul că pacientul a urmat la

domiciliu un tratament antibiotic recomandat de medicul de familie cu Ciprofloxacina tablete, pe o perioadă de 10 zile pentru suspiciunea unei infecții de tract urinar, neconfirmată.

Obiectiv la internare: pacient normostenic, poziție forțată, palid, suferind, cu tegumente curate, calde, transpirate, $t = 38,2^{\circ}\text{C}$, sclere subicterice, limbă saburală, depozite albicioase aderente, faringe difuz hiperemic. Pulmonar prezenta dispnee moderată, ortopnee, tuse seacă, raluri de stază bazal bilateral. La examenul obiectiv cardiovascular: tahicardie (AV = 90/min), zgomot I diminuat la focarul mitral, suflu holosistolic de regurgitare gr. III/6 cu iradiere axilară stângă, suflu diastolic mitral, TA = 145/95 mmHg iar la palparea abdomenului-hepatosplenomegalie moderată.

Investigații paraclinice la internare evidențiau următoarele: VSH: 84 mm/1h, L: 19.000/mm³,

Hgb: 9g%, frotiu periferic: S: 80% , Ly:15%, Mo:2%, PCR: 600mg/dl, fibrinogen: 640 mg/l, creatinină: 0,72mg%, uree: 60mg%, ALAT: 52U/L, ASAT: 48 U/L, FA: 280U/L, BiT: 1,4mg%. S-au recoltat 4 hemoculturi pe medii aerobe, anaerobe și pentru fungi. Electrocardiograma a evidențiat ritm sinusal, tahicardie sinusală (AV:90bpm), AQRS intermediar, fără modificări în repaus; radiografia pulmonară relevă o siluetă cardiacă fără modificări, stază hilară și bazală. Ecocardiografia transtoracică și transesofagiană au evidențiat o masă hiperecogenă, voluminoasă, oscilantă localizată la nivelul valvei mitrale posterioare, cu dimensiuni de circa 15x10mm. Examinarea ecografică a abdomenului a relevat: lob stâng hepatic:16 cm, lob drept hepatic:15 cm, hiperecogen, splină cu diametru longitudinal de 13 cm, fără alte modificări.

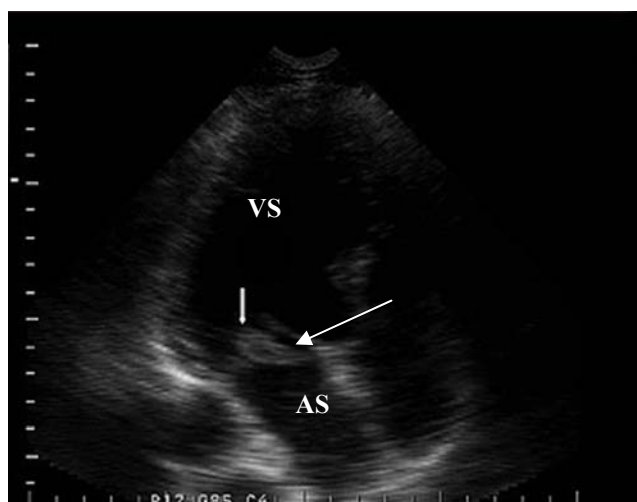


Figura nr. 1 – Vegetație valva mitrală posterioară (sistolă)

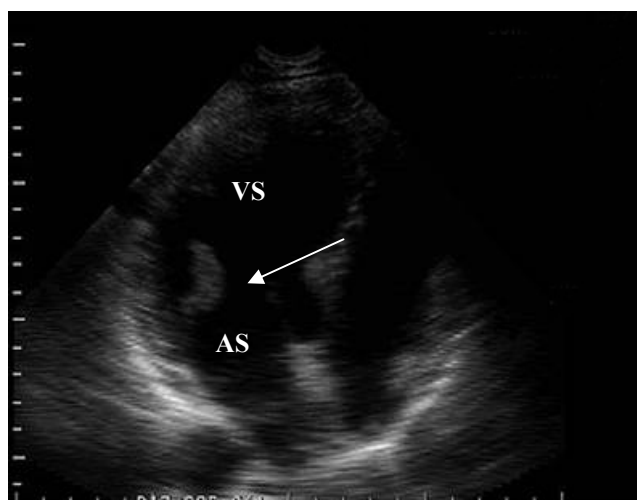


Figura nr. 2 – Vegetație valva mitrală posterioară (diastolă)

Pacientul se internează cu următorul diagnostic: endocardită infecțioasă acută de etiologie neprecizată, insuficiență mitrală valvulară secundară, hipertensiune arterială esențială stadiul I, insuficiență ventriculară stângă NYHA II, candidoză orală, pneumonie interstițială, hepatopatie cronică de etiologie neprecizată.

Se instituie tratament antibacterian cu: **Penicilina G:** 3x4MU/zi i.v. (7 zile), **Vancomicina:** 2x1g/zi i.v. (7 zile), **Diclofenac:** 2x100mg/zi PO, **Ketoconazol:** 150mg/zi p.o. (5 zile), antitermice, simptomatice cu evoluție staționară, cu persistența febrei 38°C în primele 5 zile de la internare.

Hemocultura (sistem VITEK) s-a pozitivat pentru *Candida albicans* în a 5-a zi de la internare.

Antifungigrama: tulpină sensibilă la Amfotericină B, Ketoconazol, Caspofungin. Conform antifungigramei se instituie tratament cu **Amfotericină B** 3mg/kg/zi i.v., 16 zile (din ziua a 6-a de internare), **Ceftriaxon** 2x2g i.v./zi 16 zile (din ziua a 6-a de internare) constatându-se remiterea sindromului infecțios la 4 zile după inițierea terapiei antifungice etiologice.

Pacientul a beneficiat de reevaluare clinică zilnică, monitorizare ecocardiografică și biologică la 7, 10, 14 zile, dar dezvoltă o insuficiență mitrală severă (pacientul fiind stabil clinic și hemodinamic) motiv pentru care se decide intervenția chirurgicală în a 18-a zi de la internare de către un consiliu format din cardiolog, infecționist, chirurg cardiovascular datorită afectării valvulare severe și a pericolului embolic major. Intraoperator se constată: o valvă mitrală posterioară (VMP) distrusă aproape în totalitate, masă pediculată, friabilă cu dimensiuni de 16x9mm, valva mitrală anterioară (VMA) prezintă o structură mixomatoasă, afectată parțial, cordaje rupte. Se optează pentru protezare valvulară mecanică cu proteză SORIN Bileaflet (SB) 25.

Examenul histopatologic efectuat din piesa de exereză confirmă EI cu *Candida albicans*, cu afectare de cordaje tendinoase, însă fără implicarea VMA.

Postoperator pacientul a evoluat favorabil, s-a continuat tratamentul cu **Ceftriaxon** 2x2 g/zi i.v. 5 zile, **Amfotericină B** 3mg/kg/zi i.v. 5 zile, ulterior **Ketoconazol** 2x200 mg/zi i.v. 14 zile, urmat de 200 mg/zi p.o. 30 de zile zilnic, continuat cu regim 3/7 încă 60 de zile, anticoagulare eficientă cu **Acenocumarol** (INR: 2,9-3,2), antiagregare plachetară **Aspenter** 150 mg/zi.

Pacientul s-a externat la 62 de zile de la internare cu stare generală bună, afebril, fără acuze subiective cu următoarele recomandări: control clinic inițial săptămânal, în prima lună, ulterior la 3, 6 luni, control INR inițial săptămânal, ulterior lunar, control ecocardiografic la 1, 3, 6 luni care

evidențiază proteză normofuncțională, fără lichid în pericard.

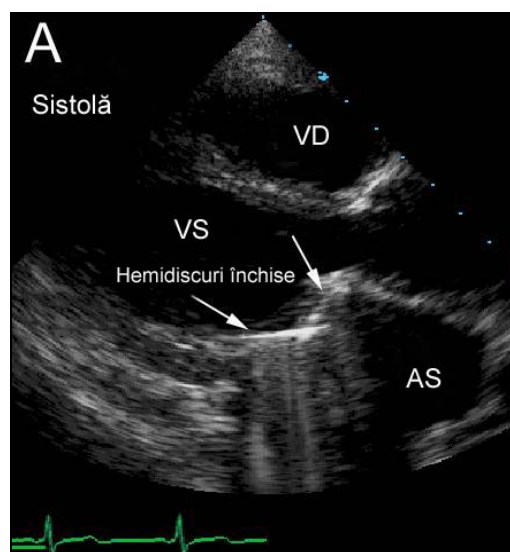


Figura nr. 3 – Control TTE la 1 lună de la externare, proteză SB25 cu funcționalitate normală

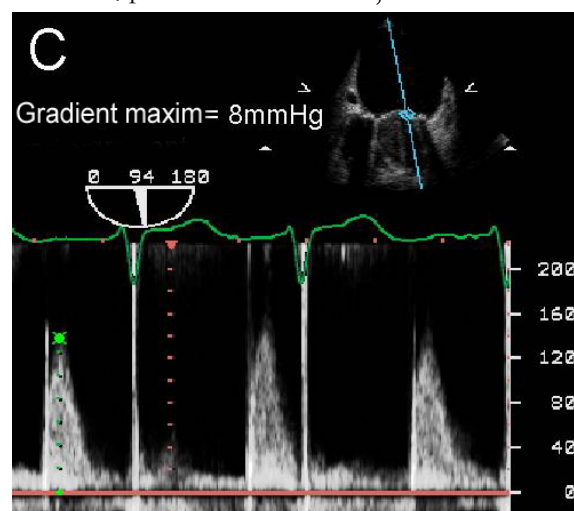


Figura nr. 4 – Control TEE la 1 lună de la externare, proteză SB25 normofuncțională, gradient maxim 8 mmHg (normal pentru tipul de proteză)

Discuții

Bolile degenerative valvulare constituie un factor predispozant în producerea EI la vârstnici.

Bacteriile sunt în general responsabile în producerea EI; totuși incidența endocarditelor produse de fungi a crescut în ultimele decenii. *Candida albicans* și *Aspergillus* spp. sunt cei mai frecvenți agenți patogeni izolați. Endocardita produsă de *Candida albicans* are o incidență scăzută, dar cu o evoluție deosebit de severă și un prognostic rezervat. Endocardita fungică în mod tipic generează vegetații voluminoase care pot produce frecvent embolii periferice (33-83%). Distrucția tisulară ca urmare a infecției poate fi

limitată la cuspele valvulare sau poate să depășească valvele, afectând cordajele tendinoase, mușchii papilari, provocând insuficiență valvulară care conduce la insuficiență cardiacă acută progresivă. În ciuda progreselor terapeutice medicale, tratamentul chirurgical este cel mai recomandat datorită faptului că terapia antifungică în EI produsă de speciile de *Candida* sau de alți fungi este de obicei insuficientă. Momentul optim intervenției chirurgicale este în general înaintea deteriorării hemodinamice severe sau a expansiunii infecției la țesutul perivalvular. Nu există dovezi categorice care să demonstreze că recurgerea la chirurgia de urgență la pacienții cu infecție progresivă sau deteriorare hemodinamică îmbunătățește rezultatele.

În cazul prezentat, valva mitrală a fost cea afectată iar intervenția chirurgicală de urgență a fost necesară din cauza progresiei insuficienței cardiace; totuși prezența endocarditei fungice cu vegetații voluminoase constituie un motiv suficient pentru recurgerea la intervenție chirurgicală.

Endocardita infecțioasă (EI) reprezintă o boală inflamatorie și proliferativă a endocardului care afectează predominant aparatul valvular. Evoluția tehnicilor microbiologice a permis izolarea de noi germeni. Etiologia fungică este destul de neașteptată și mai puțin frecventă atunci când EI apare pe valve native dar are cel mai sumbru prognostic.

Prezentăm un caz de endocardită fungică a valvei mitrale native la un pacient aparent fără factori de risc cu un sindrom infecțios cu debut de cca. 18 - 20 de zile anterior internării. Investigațiile paraclinice au evidențiat hemoculturi pozitive pentru *Candida albicans*, iar ecocardiografia transtoracică a relevat o formațiune oscilantă localizată la nivelul valvei mitrale posterioare.

Evoluția sub tratament antifungic conform antifungigramei a fost lent favorabilă, după stabilizarea hemodinamică pacientul fiind protezat mecanic valvular mitral. Examenul histopatologic din piesa de exereză a confirmat diagnosticul.

Concluzii: endocardita fungică reprezintă o entitate patologică asociată cu o mortalitate ridicată; când în etiologia unei endocardite se suspectează implicarea micotică considerăm necesară introducerea rapidă a terapiei antifungice, respectiv înlocuirea în timp util a valvei afectate și țesutului adiacent cu o proteză mecanică valvulară.

Cuvinte cheie: endocardită infecțioasă, etiologie fungică, diagnostic, tratament medical și chirurgical.

În concluzie endocardita infecțioasă fungică:

- este o afecțiune severă, cu simptome nespecifice, având mortalitate ridicată;
- cu *Candida albicans* are un prognostic rezervat în situația în care nu se respectă momentul optim pentru intervenția chirurgicală;
- apare la pacienți cu factori predispozanți (la cazul prezentat verosimil o degenerescență mixomatoasă a valvei mitrale, nediagnosticată anterior);
- are o morbiditate semnificativă cu multiple evenimente embolice, afectare perivalvulară, regurgitare valvulară și insuficiență cardiacă. Tratamentul agresiv cu Amfotericină B, debridarea radicală a tuturor țesuturilor, înlocuirea valvulară, utilizarea cronică de agenți antifungici sunt cele mai acceptate strategii terapeutice.

Bibliografie

1. Camm AJ, Luscher TF, Serruys PW - The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine *Blackwell publishing*, 2006; 22: 671-683
2. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E et al - Task Force Members on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 267-276
3. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C et al - For the Association pour l'Etude et la Prevention de l'Endocardite Infectieuse Study Group. Changing profile of infective endocarditis. Results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288: 75-81
4. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB et al - Ecocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:1191-1199
5. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E - Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th Edition, *Elsevier Saunders* 2005:
6. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T - Feigenbaum's Echocardiography, 6th Edition, *Lippincott Williams & Wilkins*, 2005; 13: 375-398
7. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE et al - Changing patient characteristics and the effect

- on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 90-94;
8. Renzulli A, Carozza A, Romano G et al - Recurrent infective endocarditis: a multivariate analysis of 21-years of experience. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 39-43;
 9. Vivas C - Endocarditis caused by *Aspergillus niger*: case report. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1322-1323;
 10. Li JS, Sexton DJ, Mick N et al - Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-638;