

## ENDOCARDITA CANDIDOZICĂ

Brîndușa Țilea<sup>1</sup>, Carmen Chiriac<sup>1</sup>, I. Țilea<sup>2</sup>, H. Suciuc<sup>3</sup>, Anca Georgescu<sup>1</sup>, Cristina Gârbovan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinica Boli Infecțioase I, UMF Târgu Mureș, România

<sup>2</sup> Clinica Medicală III - Compartiment Cardiologie, UMF Târgu Mureș, România

<sup>3</sup> Clinica Chirurgie Cardiovasculară, UMF Târgu Mureș, IBCvT Târgu Mureș, România

### Cuvinte cheie

endocardita candidozică,  
diagnostic, tratament

Endocardita candidozică reprezintă o boală inflamatorie și proliferativă a endocardului care afectează predominant aparatul valvular. Etiologia fungică este destul de neașteptată și mai puțin frecventă atunci când endocardita 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. 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.

### Keywords

candidal endocarditis,  
diagnosis, treatment

### Candidal endocarditis

Candidal endocarditis is an inflammatory and proliferative disease of the endocardium that mainly affects valvular structures. Fungal aetiology is uncommon and appears less frequently when vegetation appears on native valves.

We present a case of native mitral valve fungal endocarditis in a patient with no apparent risk factors with a history of infectious syndrome. 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.

Endocardita candidozică reprezintă o afecțiune severă care, în mod clasic, a fost asociată cu o mortalitate și recurență extrem de ridicată, putând fi implicate atât valvele native, cât și cele prostetice. Cei mai frecvenți agenți fungici implicați în infecțiile cardiace, atât la adulți cât și la copii sunt speciile de *Candida* spp.

Combinând terapia medicală cu intervenția chirurgicală, ratele de supraviețuire au fost în mod obișnuit sub 50%. Cea mai lungă rată de supraviețuire este de 67%<sup>(1,2)</sup>. Incidența ridicată a endocarditei candidozice a fost raportată în asociere cu:

- **chirurgia pe cord deschis**, care reprezintă

unul din cei mai frecvenți factori de risc în endocardita fungică, cu o incidență de 0,23-1% din toate procedurile cardiace. *Candida spp.* este implicată în mai mult de jumătate din aceste cazuri<sup>(12,13)</sup>.

- **endocardita fungică a valvelor artificiale** a fost comunicată în procente care variază, 9,6-4,3%. Atât debutul precoce (până la 60 de zile după implantarea protezei), cât și debutul tardiv au fost descrise. Muehrcke și colab. raportează o incidență de 7% a endocarditei fungice într-un studiu care a cuprins 184 pacienți cu endocardită; 75% din totalul cazurilor având etiologie cu *Candida spp.* [12] Gilbert și colab. au analizat 34 cazuri de endocardite pe valve prostetice, tratate cu succes, evidențiind *Candida spp.* în 88% din totalul cazurilor<sup>(6)</sup>. Această incidență ridicată este posibil legată de prognosticul mai bun al endocarditei produse de *Candida* comparativ cu cea produsă de alți fungi.
- **utilizatorii de droguri intravenoase** reprezintă categoria cu cea mai ridicată incidență a endocarditei fungice, *Candida spp.* fiind întâlnită în 50-60% din cazuri<sup>(4)</sup>.
- **nou născuții** pot dezvolta endocardită în cadrul candidozei diseminate neonatale. Mayayo și colab. au prezentat 17 cazuri de endocardită fungică la prematuri care au fost publicate, evidențiind faptul că toate infecțiile au fost induse de *Candida spp.*<sup>(10)</sup>

## Factorii de risc

Factorii predispozanți ai endocarditei candidozice includ: chirurgia cardiacă, valvele artificiale, utilizatorii de droguri intravenoase (în special heroina), nou născuții, imunosupresia iatrogenă (chimioterapie), terapia intravenoasă prelungită și/sau antibioticoterapie, afectări prealvulare preexistente, implantări de pace-maker, catetere intravenoase utilizate timp îndelungat. De cele mai multe ori sunt prezenți 2 sau mai mulți dintre acești factori de risc. Unele aspecte epidemiologice mai rare au fost descrise în inducerea unei endocardite fungice cum ar fi: implantarea unei valve cardiace artificiale contaminate în timpul procesului de fabricare a valvei, posibila contaminare în timpul intervenției chirurgicale, de la mânuși.<sup>(3,9,13)</sup>

**Agentii fungici** cei mai implicați în endocardita infecțioasă sunt:

- *Candida albicans* este responsabilă pentru

majoritatea cazurilor de endocardită, inclusiv la copii.

- *Candida parapsilosis* – mai frecvent întâlnită la utilizatorii de droguri intravenoase.
- *Candida guilliermondi*, *Candida krusei*, specii neobișnuite non-albicans sunt prezente mai des la utilizatorii de droguri iv și la persoanele imunodeprimăte<sup>(4,16,17)</sup>.
- *Torulopsis glabrata*
- *Aspergillus*

## Manifestări clinice

Semnele clasice ale endocarditei bacteriene sunt descrise și în cazurile de endocardită cu *Candida*. În ordinea frecvenței acestea sunt: febra, sufluri cardiace care se modifică, splenomegalia, emboliile periferice și semnele clinice legate de acestea, insuficiența cardiacă congestivă, corioretinita, leziuni cutanate (peteșii, papule, pustule, leziuni ulcerative sau noduli). Cu toate acestea dintre cele prezentate mai sus, clasic sunt asociate cu endocardita candidozică, în special: emboliile în vasele mari ale creierului, rinichiului, membrilor și organelor mezenterice. O altă manifestare clinică importantă întâlnită frecvent la utilizatorii de droguri este corioretinita, debutul simptomelor putând fi atât insidios, cât și brusc<sup>(3,7,8)</sup>.

Valvele cel mai frecvent afectate sunt valva aortică și mitrală.

Criteriile de **prognostic** nefavorabil includ fungemia persistentă în ciuda terapiei antifungice, emboliile periferice și/sau insuficiența cardiacă în momentul diagnosticului.

## Strategii diagnostice specifice

Alături de anomalii nespecifice hematologice și biochimice asociate clasic cu endocardita infecțioasă (anemia, leucocitoza, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor, examene de urină patologice) următoarele teste sunt importante în diagnosticul endocarditei cu *Candida*:

1. **Hemoculturile.** Sensibilitatea hemoculturilor în detectarea candidozei invazive este în general scăzută, cu toate acestea localizarea intravasculară a infecției modifică această regulă. Comparativ cu alți agenți fungici capabili să producă o endocardită, speciile de *Candida* sunt cel mai frecvent izolate. În câteva studii retrospective s-au raportat incidențe între 83-95% de hemoculturi pozitive cu *Candida spp.*

2. **Ecocardiografia.** Progresul ecocardiografiei bidimensionale a crescut semnificativ posibilitatea de a detecta vegetațiile valvulare. Ecocardiografia transesofagiană este o metodă mult mai sensibilă în special în cazurile de endocardite pe valve protetice. Aceasta are o sensibilitate de 100% comparativ cu cea transtoracică (60%), în identificarea vegetațiilor, complicațiilor distructive și a abceselor.
3. **Serologia pentru Candida** are doar un rol limitat în diagnosticul formelor invazive de candidoză în general, și în particular de endocardită cu Candida.
4. **Examenul histopatologic** – identificarea microorganismului într-o vegetație sau abces. [3,5,15]

## Tratament

Endocardita cu Candida prezintă o rată de mortalitate ridicată. Tratamentul medical singur eșuează de obicei. Recomandarea majoră este înlocuirea chirurgicală a valvei infectate, asociată cu tratamente antifungice prelungite. Pacienții nechirurgicali sunt tratați cu terapie orală supresivă prelungită, dar această abordare trebuie utilizată doar în cazurile extreme, care sunt considerate netratabile.

**Chirurgia.** Tentativele de a trata endocarditele candidozice doar cu agenți antifungici au fost invariabil nereușite. Cele mai bune rate de supraviețuire raportate, ale acestei infecții, sunt mai mult de 50% la 5 ani, acestea obținându-se prin combinarea de regimuri antifungice agresive preoperator cu îndepărtarea radicală a țesutului infectat și înlocuirea valvulară ulterior, ideal utilizând valvă biologică. Au fost raportate rezultate satisfăcătoare, abordări mai puțin agresive, doar cu excizia vegetației fungice.<sup>(12,13,17)</sup>

**Terapia etiologică.** Foarte puțini autori au raportat succese terapeutice în tratamentul endocarditei fungice fără o abordare chirurgicală. Într-adevăr evoluția cronică a candidozei determină ca eradicarea acestei infecții să fie dificilă fiind necesară în general o terapie antifungică de lungă durată, momentan controversată. Totuși cea mai acceptată strategie terapeutică în endocardita cu Candida albicans este următoarea:

**Amfotericina B** are două dezavantaje în tratamentul endocarditei candidozice, prima este legată de slaba penetrare la nivelul vegetației, iar a doua de limitarea terapiei datorită profilului toxic. Cu toate acestea Amfotericina B singură sau în combinație

cu 5-Flucytozina este considerată „standardul de aur” în faza inițială a tratamentului. Studiile experimentale pe șoarece cu endocardită candidozică au demonstrat faptul că Amfotericina B este mult mai eficientă în reducerea densității fungice a vegetațiilor comparativ cu Fluconazolul. Dozele zilnice sunt de 0,5-1mg/kg corp/zi iv pentru o perioadă de 6 săptămâni. Acest tratament trebuie să fie urmat de un azol (Fluconazol), pe o perioadă îndelungată până la 6 luni și după intervenția chirurgicală.<sup>(6,11,14)</sup>

**Combinatii lipidice ale Amfotericinei B.** Nu există date certe despre utilizarea preparatelor lipidice de Amfotericină B în terapia endocarditei cu Candida. Au fost descrise câteva cazuri tratate cu succes utilizând această combinație (două cu complex lipozomal de Amfotericină B (ABLC) și două cu AMF-liposomală-Ambisome).<sup>(1,6)</sup>

**5-Flucytozina.** Datorită dificultăților menționate mai sus în eradicarea endocarditei cu Candida, o alternativă atractivă o reprezintă sinergismul dintre Amfotericina B și 5-Flucytozina, rolul acesteia din urmă în terapia endocarditei candidozice nefiind clar definit.

**Azoli.** Experiența cu Ketoconazol este foarte limitată și farmacologia acestuia nu îl recomandă; de asemenea nu există date utile despre potențialul efect al Intraconazolului. Caracteristicile Fluconazolului îl fac foarte atractiv în terapia endocarditei fungice; cu toate acestea pe modelele experimentale Amfotericina B este mult superioară acestuia în ceea ce privește reducerea densității fungice a vegetației în special la debutul terapiei. Există câteva raportări de cazuri care demonstrează utilitatea Fluconazolului (200-400mg/zi inițial iv, ulterior per os) ca terapie pe termen lung după regimuri variate cu Amfotericină B. Fluconazolul a fost de asemenea utilizat și ca monoterapie în câteva cazuri, singur sau după tratament cu Amfotericină B când s-au evidențiat rezultate bune.<sup>(4,6,8)</sup>

## 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. Se internează (aprilie 2006) 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 14 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 prezintă dispnee moderată, ortopnee, tuse seacă, raluri de stază bazal bilateral. La examenul obiectiv cardiovascular: tahicardie ( $AV = 90/\text{min}$ ), 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: 84mm/1h, L: 19000/mm<sup>3</sup>, Hb: 9g%, frotiu periferic: S:80%, Ly:15%, Mo:2%, PCR: 600mg/dl, fibrinogen: 640mg/dl, 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 sinus, tahicardie sinusă ( $AV: 90\text{bpm}$ ), 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 1 – Vegetație VMP (sistolă)



Figura 2 – Vegetație VMP (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 iv (7 zile), **Vancomicina:** 2x1g/zi iv (7 zile), **Diclofenac:** 2x100mg/zi po, **Ketoconazol:** 150mg/zi po (5 zile), antitermice, simptomatice cu evoluție staționară, cu persistența febrei  $38^{\circ}\text{C}$  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** 1mg/kg/zi iv, 16 zile (din ziua a 6-a de internare), **Ceftriaxon** 2x2g iv/zi 16 zile (din ziua a 6-a de internare) constatându-se remiterea sindromului infecțios la 6 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* 2x2g/zi iv 5 zile, *Amfotericină B* 1mg/kg/zi iv 10 zile, ulterior *Ketoconazol* 2x200mg/zi iv 14 zile, urmat de 200 mg/zi po 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* 150mg/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 peste o lună, ulterior la 3, 6 luni, control INR inițial, ecocardiografic la 1, 3, 6 luni care evidențiază proteză normofuncțională, fără lichid în pericard.

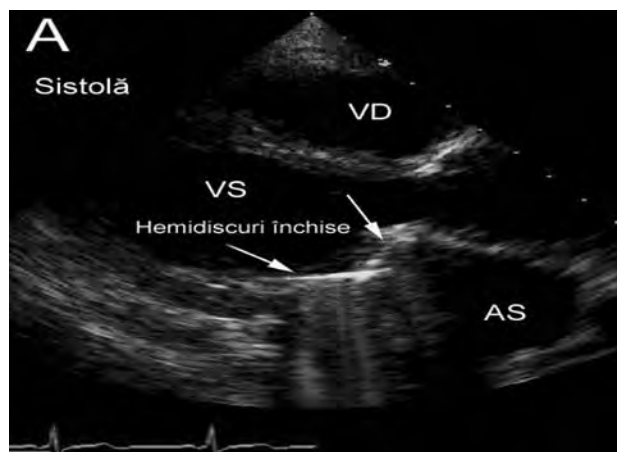


Figura 3 – Control TTE la 1 lună de la externare, proteză SB25 cu funcționalitate normală

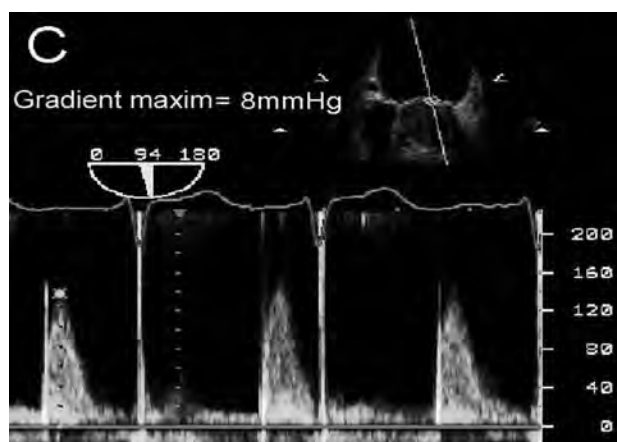


Figura 4 – Control TEE la 1 lună de la externare, proteză SB25 normofuncțională, gradient maxim 8 mmHg (normal pentru tipul de proteză)

## Discuții

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

Bacteriile sunt în general responsabile în producerea endocarditei; 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 endocardita 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.

## Concluzii

Endocardita candidozică:

- este o afecțiune severă, cu simptome uneori nespecifice, având mortalitate ridicată;
- 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, posibil și terapia antibacteriană administrată anterior internării);
- 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 selectivă:

1. **Aspesberro F, M Beghetti, I Oberhansli, B Friedly** – Fungal endocarditis in critically ill children. *Eur J Pediatr*, 1999; 158:275-280
2. **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
3. **Camm AJ, Luscher TE, Serruys PW** - The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine Blackwell publishing, 2006; 22: 671-683
4. **Darwazah A, G Berg, B Faris** – Candida parapsilosis: an unusual organism causing prosthetic heart valve infective endocarditis; *J Infect*; 1999; 38:130-131
5. **Feigenbaum H, Armstrong WE, Ryan T** - Feigenbaum's Echocardiography, 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 13: 375-398
6. **Gilbert HM, ED Peters, SJ Lang, BJ Hartman** – Successful treatment of fungal prosthetic valve endocarditis: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1996; 22:348-354
7. **Hoehn 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
8. **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
9. **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
10. **Mayayo E, J Moralejo, J Camps, J Guarro** – Fungal endocarditis in premature infants: case report and review. *Clin Infect Dis*; 1996; 22:366-368
11. **Melgar GR, RM Nasser, SM Gordon, BW Lytle, TF Keys, DL Longworth** – Fungal prosthetic valve endocarditis in 16 patients. An 11-year experience in tertiary care hospital. *Medicine (Baltimore)*; 1997; 76:94-103
12. **Muehrcke DD** – Fungal prosthetic valve endocarditis. *Seminars in Thoracic & Cardiovascular Surgery*; 1995; 7:20-24
13. **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
14. **Rex JH, TJ Walsh, JD Sobel, SG Filler, et. al** – Practice guidelines for the treatment of candidiasis; *Clin Infect Dis*; 2000; 30:662-678
15. **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
16. **Vivas C** - Endocarditis caused by *Aspergillus niger*: case report. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1322-1323
17. **Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E** - Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th Edition, Elsevier Saunders 2005