

## **ENDOCARDITA MICOTICĂ DE VALVĂ MITRALĂ. PREZENTARE DE CAZ**

**IOAN ȚILEA<sup>1</sup>, KLARA BRÎNZANIUC<sup>2</sup>, BRÎNDUȘA ȚILEA<sup>3</sup>, HORĂȚIU SUCIU<sup>4</sup>, MIHAELA OPRIȘ<sup>1</sup>, FLORIN GOMOTÂRCEANU<sup>4</sup>, MIHAELA ISPAS<sup>1</sup>, CRISTINA MARIA TĂȚAR<sup>5</sup>, DAN DOBREANU<sup>1</sup>**

- 1. Facultatea de Medicină, UMF Târgu Mureș, Centrul de Boli Cardiovasculare, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș, România**
- 2. Disciplina Anatomie și Embriologie, Facultatea de Medicină, UMF Târgu Mureș, România**
- 3. Facultatea de Medicină, UMF Târgu Mureș, Spitalul Clinic Județean Târgu Mureș**
- 4. Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș, România**
- 5. Facultatea de Medicină, UMF Târgu Mureș, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș, România**

### **Rezumat**

*Introducere: Endocardita micotică reprezintă o boală inflamatorie, 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.*

*Prezentare de caz: Raportăm un caz de endocardită micotică a valvei mitrale native la un pacient aparent fără factori de risc. Investigațiile paraclinice au evidențiat hemoculturi pozitive pentru Candida albicans, iar examinările ecocardiografice transtoracică/transesofagiană au obiectivat o formațiune mobilă localizată la nivelul valvei mitrale posterioare.*

*Pacientul a beneficiat de tratament antifungic conform antifungigramei, iar evoluția a fost lent favorabilă. După stabilizarea hemodinamică s-a intervenit chirurgical, pacientul beneficiind de înlocuire valvulară mitrală cu proteză mecanică valvulară tip St. Jude bileaflet 29. Examenul histopatologic din piesa de exereză a confirmat diagnosticul etiologic.*

*Discuții: Endocardita fungică reprezintă o entitate patologică asociată cu o mortalitate ridicată, acești agenți patogeni fiind implicați în mai puțin de 10% din cazurile de endocardită infecțioasă. Speciile de Candida sunt identificate în majoritatea cazurilor; la pacienții cu intervenții chirurgicale valvulare în antecedente pot fi evidențiați și alți agenți oportuniști.*

*Concluzii: 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:** endocardita candidozică, diagnostic, tratament.

## Mitral valve mycotic endocarditis. Case presentation

### Abstract

*Background: 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.*

*Case report: 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/transesophageal echocardiography revealed an mobile structure over posterior mitral leaflet.*

*During adequate antifungal therapy, case evolution was slowly favourable; when haemodynamic status was stable the patient underwent mitral valve replacement with a 29 bileaflet St. Jude prosthesis. Pathologic exam confirmed etiology.*

*Discussions: Fungal endocarditis is a serious disease associated with a high mortality. Fungi are responsible for less than 10% of cases of infective endocarditis. Although the majority of these are caused by Candida species, infections with opportunistic mold are seen in patients with previous valve operations. Additional experience is needed to optimize antifungal selection, particularly as relates to combination antifungal therapy and the role of newer azoles, such as posaconazole; the echinocandins, such as caspofungin; or the allylamine terbinafine in synergy.*

*Conclusions: whenever the diagnosis is suspected, antifungal therapy must be started and appropriate surgery (prosthetic valve replacement) should be considered.*

**Keywords:** candidal endocarditis, diagnosis, treatment.

Endocardita micotică 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 protetice. Cei mai frecvenți agenți fungici implicați în infecțiile cardiace, atât la adulți cât și la copii sunt speciile de Candida.

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% [1,2]. 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 [12,13].
- 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 protetice, tratate cu succes, evidențiind Candida spp. în 88% din totalul cazurilor [6]. 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 [4].

- 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. [10]
- Factorii de risc

Factorii predispozanți ai endocarditei micotice includ: chirurgia cardiacă, valvele artificiale, utilizatorii de droguri intravenoase (în special

heroina), nou născuții, imunosupresia iatrogenă (chimioterapie), terapia intravenoasă prelungită și/sau antibioticoterapia, afectări preexistente, purtătorii de dispozitive intracardice, 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 contaminate în timpul procesului de fabricare a valvei, posibila contaminare în timpul intervenției chirurgicale, de la mănuși. [3,9,13]  
Agenții fungici cei mai implicați în endocardita infecțioasă sunt:

- *Candida albicans* responsabilă pentru majoritatea cazurilor de endocardită, inclusiv la copii.
- *Candida parapsilosis* – mai frecvent întâlnită la utilizatorii de droguri intravenoase.
- *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, specii neobișnuite non-*albicans* sunt prezente mai des la utilizatorii de droguri iv și la persoanele imunodeprimare [4,16,17].
- *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, embolii periferice și semnele clinice legate de acestea, insuficiența cardiacă congestivă, coriorietinită (în special la utilizatori de droguri iv), leziuni cutanate (peteșii, papule, pustule, leziuni ulcerative sau noduli). Clasic sunt asociate cu endocardita candidozică: emboliile în vasele mari ale creierului, rinichiului, membrelor și organelor mezenterice [3,7,8]. Valvele cele 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*:

- 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.
- ecocardiografia bidimensională 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 absceselor.
- Serologia pentru *Candida* are doar un rol limitat în diagnosticul formelor invazive de candidoză în general și în particular de endocardită cu *Candida*.
- Examenul histopatologic – identificarea microorganismului într-o vegetație sau abces. [3,5,15]

#### Tratament

Endocardita cu *Candida* prezintă o rată crescută de mortalitate. Tratamentul medical singur eșuează de obicei. Recomandarea majoră este înlocuirea chirurgicală a valvei infectate, asociată cu tratamente antifungice prelungite. Pacienții nechirurgicali beneficiază de 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 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 valve biologice. Au fost raportate rezultate satisfăcătoare, abordări mai puțin agresive, doar cu excizia vegetației fungice. [12,13,17]

Terapia etiologică. Puțini autori au raportat succese terapeutice în tratamentul endocarditei fungice fără o abordare chirurgicală. 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 singură sau în combinație cu 5-Flucytozina este considerată „standardul de aur” în faza inițială a tratamentului. Aceasta prezintă două dezavantaje în tratamentul endocarditei candidozice, legate de slaba penetrare la nivelul vegetației, respectiv de limitarea terapiei datorită profilului toxic. 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. [6,11,14]
- Combinații 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 liposomal de Amfotericină B (ABLC) și două cu AMF-liposomală-Ambisome). [1,6]
- 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.
- Azolii. Experiența cu Ketoconazol este limitată și farmacologia acestuia nu îl recomandă; de asemenea nu există date utile despre potențialul efect al Intraconazolului. 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 utilizat și ca monoterapie în câteva cazuri, singur sau după tratament cu Amfotericină B când s-au evidențiat rezultate bune. [4,6,8]

#### Prezentare de caz

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 63 ani, de sex masculin, pensionar, din mediu urban, afirmativ fără antecedente cardiovasculare acute/cronice sau altă patologie. Se internează (mai 2010) pentru următoarele acuze: 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, pe o perioadă de 14 zile pentru suspiciunea unei infecții neconfirmate de tract urinar.

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/mm<sup>3</sup>, Hgb: 9g%, frotiu periferic: S: 80% , Ly:15%, Mo:2%, PCR: 600mg/dl, fibrino-gen: 640 mg/l, creatinină: 0,72mg%, uree: 60mg%, ALAT: 52U/L, ASAT: 48 U/L, FA: 280 U/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 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, mobilă, 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.



Fig. 1 – Vegetație valvă mitrală posterioară (sistolă)



Fig. 2 – Vegetație valvă mitrală posterioară (diastolă)

Pacientul se internează cu următorul diagnostic: endocardită infecțioasă de valvă mitrală de etiologie neprecizată, insuficiență mitrală valvulară secundară, insuficiență ventriculară stângă NYHA III, candidoză orală, pneumonie interstițială, hepatopatie cronică de etiologie neprecizată.

Se instituie tratament antibacterian cu: Penicilina G: 3x4MU/zi i.v. (7 zile), Vancomicină: 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 1mg/kg/zi iv, 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 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 St. Jude Bileaflet 29.

Examenul histopatologic efectuat din piesa de exereză confirmă endocardita infecțioasă 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 1mg/kg/zi i.v. 10 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 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.

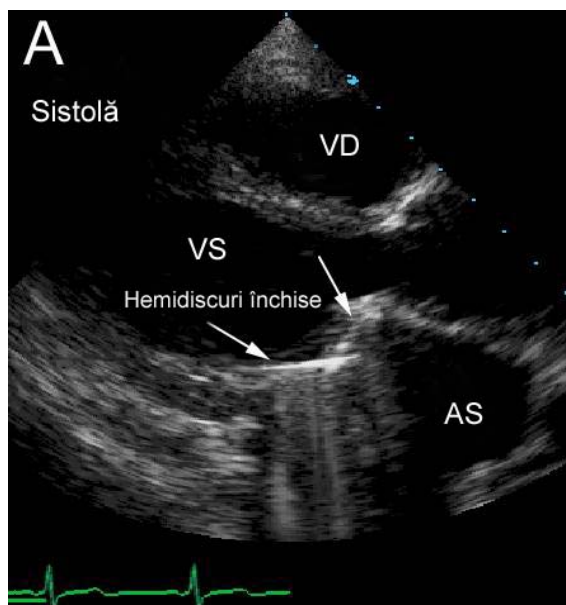


Fig. 3 – Control TTE la 1 lună de la externare, proteză St. Jude 29 cu funcționalitate normală

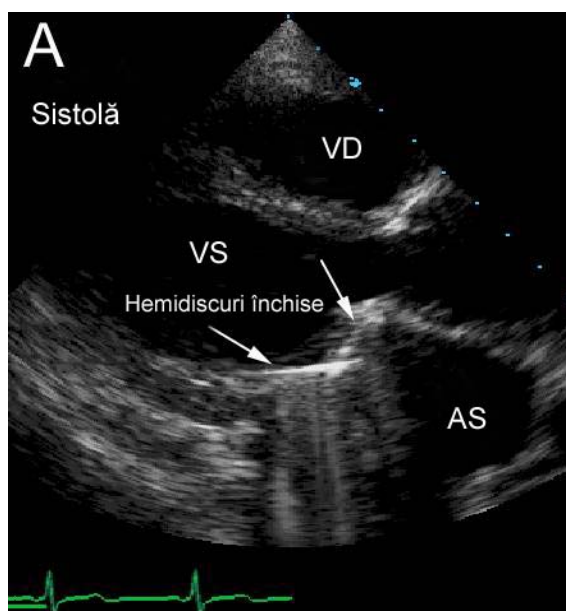


Fig. 4 – Control TTE la 1 lună de la externare, proteză St. Jude 29 normofuncțională, gradient maxim 8 mmHg (normal pentru tipul de proteză)

#### Discuții

Bacteriile sunt în general implicate în etiologia endocarditei infecțioase; totuși incidența

endocarditelor micotice 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%). 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.

Concluzii: 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.

La cazul prezentat, valva mitrală a fost cea afectată iar intervenția chirurgicală de urgență a fost necesară din cauza progresiei insuficienței cardiace.

Această lucrare este efectuată în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POS DRU), finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POS DRU/89/1.5/S/64109.

Conflicte de interes: autorii declară că nu au conflicte de interes sau finanțări pentru această lucrare.

#### Bibliografie

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 TF, 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 WF, 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. 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
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: