

## Endocardite Fúngica: Um Caso de Sucesso da Terapêutica Médica Isolada

### Fungal Endocarditis: A Successful Case with Medical Therapy Alone

Jéssica Abreu<sup>1</sup> , Daniela Mateus<sup>1</sup> , Ema Leal<sup>2</sup>, Ana Raquel Garrote<sup>2</sup> , Fernando Maltez<sup>2</sup> 

#### Resumo:

A endocardite fúngica é uma condição rara e potencialmente fatal, em geral causada pelas espécies *Candida* e *Aspergillus*. Incide maioritariamente em doentes imunossuprimidos, com história pregressa de endocardite, ou com próteses ou dispositivos intracardíacos. As terapêuticas antifúngicas e cirúrgicas são essenciais pelo intuito curativo e evicção de fenómenos embólicos. São raros os casos de sucesso tratados com terapêutica médica isolada.

Apresentamos um homem de 80 anos, portador de pacemaker, prótese valvular aórtica com endocardite bacteriana prévia (sem intervenção valvular, com substituição do pacemaker), internado por endocardite por *Candida metapsilosis*. Iniciou caspofungina e voriconazol com persistência de candidemia, alterando-se para anfotericina B e flucitosina, com posterior supressão crónica com itraconazol. Substituiu os elétrodos do pacemaker, porém sem intervenção valvular. Apesar de múltiplas intercorrências, teve alta com boa evolução e sem recorrência no seguimento em ambulatório.

Este caso questiona o papel da cirurgia valvular no doente com boa resposta à terapêutica antifúngica isolada, podendo esta última ser considerada tratamento curativo da endocardite fúngica.

**Palavras-chave:** Antifúngicos/uso terapêutico; *Candida*; Endocardite Bacteriana/terapêutica.

#### Abstract:

Fungal endocarditis is a rare and potentially fatal condition, usually caused by *Candida* and *Aspergillus* spp. There is a higher incidence in immunosuppressed patients, patients with previous endocarditis, prosthetic valves or intracardiac devices. Antifungal therapy and surgical approaches are essential as curative intention and to avoid embolic phenomenon. Success cases are rare with medical therapy alone.

We present an 80-years-old male patient with a pacemaker and prosthetic aortic valve, previously treated for

bacterial endocarditis (without valvular intervention, but with pacemaker replacement), who was diagnosed with fungal endocarditis due to *Candida metapsilosis*. Although caspofungin and voriconazole were started there was persistent candidemia, leading to the replacement of antifungal, namely liposomal amphotericin B and flucytosine. Chronic suppression with itraconazole followed. The patient was submitted for electrode replacement, but valve intervention was not performed. During the hospital stay, multiple complications occurred but he was discharged with good evolution and no recurrence on follow-up.

This case raises the question about the role of valvular intervention on patients whose medical therapy alone is sufficient and could be considered for curative intention for fungal endocarditis.

**Keywords:** Antifungal Agents/therapeutic use; *Candida*; Endocarditis, Bacterial/drug therapy.

#### Learning points

1. A endocardite fúngica em doente com imunossupressão pouco significativa é extremamente rara, notando a particularidade deste caso;
2. A terapêutica antifúngica com anfotericina B lipossómica pareceu mais eficaz para o tratamento da endocardite por *Candida metapsilosis*, em comparação a equinocandina iniciada primeiramente, mas o mecanismo desta resposta é desconhecido;
3. O tratamento conservador é pouco eficaz, necessita de monitorização analítica apertada e, conseqüentemente, internamentos prolongados. Porém, mostrou-se uma solução para este doente que não foi sujeito a intervenção cirúrgica.
4. A supressão crónica, atendendo a elevado risco de recidiva, foi iniciada com itraconazol, viabilizando a ausência de recidivas em três anos de seguimento em consulta.

<sup>1</sup>Serviço de Medicina Interna, Hospital de Unidade Local de Saúde Estuário do Tejo, Vila Franca de Xira, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Doenças Infecciosas, Unidade Local de saúde de São José, Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.237>

#### Introdução

A infeção fúngica da superfície endocárdica, de válvulas nativas, protésicas ou de dispositivos intracardíacos é incomum

(1% a 6%)<sup>1</sup> mas associa-se a elevada mortalidade, envolvendo taxas superiores a 50%.<sup>1-3</sup>

A endocardite fúngica ocorre predominantemente em doentes imunodeprimidos ou com fatores de risco como endocardite prévia, presença de material protésico valvular, dispositivos intracardíacos, procedimentos invasivos ou submetidos a cirurgia recente.<sup>1,2</sup> Devido ao aumento progressivo da realização deste tipo de procedimentos invasivos, tem-se notado o aumento da incidência desta patologia.<sup>1</sup>

Os agentes etiológicos mais comumente responsáveis são estirpes de *Candida* spp., nomeadamente de *Candida albicans*.<sup>4</sup>

Uma vez que a clínica é inespecífica, o diagnóstico requer uma elevada suspeita clínica. A presença de febre e de um sopro cardíaco de novo são os sinais mais documentados. Eventos embólicos sépticos ou imunológicos parecem ser mais comuns na endocardite fúngica, comparativamente à bacteriana.<sup>3</sup>

Segundo as recomendações da Sociedade Americana de Doenças Infeciosas (IDSA)<sup>5</sup> e da Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infeciosas (ESCM),<sup>3</sup> o tratamento da endocardite fúngica deve ser combinado (médico e cirúrgico). Estão bem documentadas a eficácia de equinocandinas e anfotericina B como indutores, e de azóis para a supressão crónica. Para os doentes não neutropénicos, uma equinocandina tem sido bem estudada como terapêutica inicial.<sup>5</sup>

A intervenção valvular na endocardite fúngica tem um papel curativo pelo controlo de foco e de complicações sistémicas, motivo pela qual o nível de evidência para cirurgia é comparável ao das endocardites bacterianas resistentes (recomendação forte, nível de evidência C<sup>3,7</sup>).

A mortalidade da endocardite fúngica é elevada e não há evidência de que a terapêutica médica isolada seja superior à combinação com o tratamento cirúrgico. Os autores pretendem demonstrar um caso clínico de sucesso do tratamento de endocardite fúngica com terapêutica médica isolada com boa resposta sem necessidade de cirurgia valvular. Assim, questiona-se a necessidade de terapêutica cirúrgica como padrão de tratamento nos casos de endocardite fúngica que respondem ao tratamento médico.

## Caso clínico

Os autores apresentam o caso de um homem de 80 anos, com história pregressa de hipertensão arterial essencial, fibrilhação auricular permanente sob hipocoagulação, diabetes *mellitus* tipo 2 com neuropatia periférica, portador de pacemaker definitivo e de bioprótese aórtica por estenose valvular grave e síndrome de apneia obstrutiva do sono. Esteve internado um ano antes por endocardite bacteriana da válvula protésica por *Stafilococcus epidermidis* resistente a metilicina (MRSE) com necessidade de substituição valvular e dos elétrodos do *pacemaker*, mantendo seguimento em consulta de Infeciologia e Cirurgia Cardiorrástica.

Referenciado ao serviço de urgência pela consulta de infeciologia, onde referiu um quadro de febre diária vespertina (máximo 38,8° C), associada a calafrios e astenia com sete dias de evolução. Referia, igualmente, lombalgia com irradiação à cintura pélvica bilateral. Não apresentava outra sintomatologia associada, nomeadamente, tosse, dispneia, ortopneia, sintomas urinários ou alterações cutâneas. Não tinha realizado viagens recentes, contacto com animais ou outro contexto epidemiológico. Ao exame físico a destacar sopro sistólico grau III/VI audível em todo o precórdio (acentuado no foco aórtico) e edema bímaleolar com godet ++.

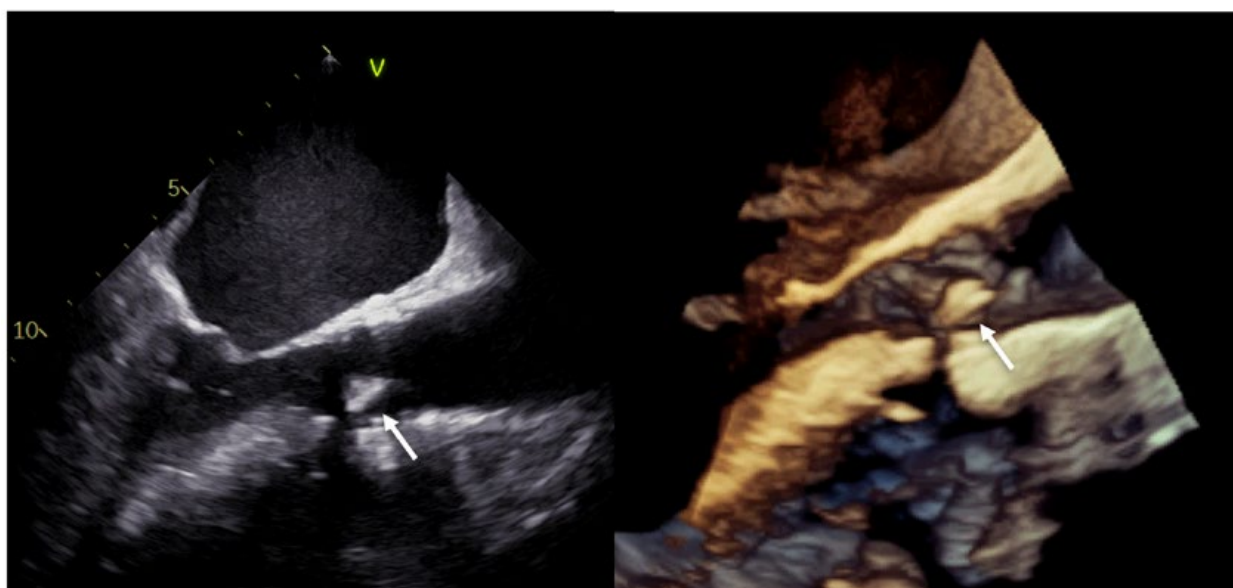
Do estudo complementar, a destacar anemia normocítica e normocrómica (hemoglobina 8,2 g/dL), trombocitopenia (11 7000/mm<sup>3</sup>), velocidade de sedimentação 5 mm/1<sup>a</sup> h e proteína C reativa 58 mg/L. A radiografia torácica não apresentava alterações pleuroparenquimatosas agudas. Iniciou empiricamente ceftriaxona, gentamicina e vancomicina. Em internamento, realizou tomografia computadorizada (TC) lombossagrada que excluiu espondilodiscite e ecocardiograma transtorácico que levantou a suspeita de lesão vegetante da válvula protésica aórtica, confirmada por ecocardiograma transesofágico "prótese biológica de folhetos ligeiramente espessados, observando-se uma imagem sugestiva de vegetação 10,3 x 11,2 mm, associada à sigmoideia não coronária, muito móvel, e uma imagem de menores dimensões, não móvel, associada à sigmoideia coronária direita também sugestiva de vegetação; sem insuficiência valvular" (Figs. 1 e 2).

Dois dias depois obteve-se o isolamento nas hemoculturas de *Candida metapsilosis* sensível à anfotericina B, itraconazol, anidulafungina (E Teste 0,25) com resistência ao fluconazol, pelo que iniciou caspofungina e voriconazol.

As hemoculturas mostraram-se positivas durante mais de cinco semanas de terapêutica antifúngica, pelo que se optou por alterar para anfotericina B lipossómica e flucitosina. Esta última foi interrompida após oito dias por toxicidade hematológica (trombocitopenia grave).

A evolução ecocardiográfica seriada mostrou melhoria gradual do tamanho das lesões vegetantes, sem evidência de complicações locais, nomeadamente abscesso, pseudoaneurisma ou disfunção valvular. Como complicações da endocardite observaram-se somente pequenas lesões de Janeway e focos vasculíticos cerebrais.

Durante as diversas fases do tratamento médico, o caso foi sendo discutido com a cirurgia cardiorrástica sobre a oportunidade de intervenção cirúrgica valvular. Desde cedo se considerou que, perante a idade e comorbilidades do doente, a relação risco/benefício não era adequada perante a sua sobrevida expectável. A ocorrência de múltiplas intercorrências e a resposta prolongada à terapêutica antifúngica reforçaram a opção de protelar, sucessivamente, a intervenção valvular.



**Figuras 1 e 2:** Ecocardiograma transesofágico evidenciando lesão acoplada à válvula aórtica.

Foi mantida a anfotericina B lipossômica durante um total de oito semanas, de modo a permitir, após estabilidade clínica, ao 97º dia de internamento, a substituição do *pacemaker* e respetivos elétrodos por via percutânea.

Iniciou posterior supressão crónica com itraconazol, que se considerou apropriado manter *ad eternum* tendo em conta não ter tido intervenção valvular concomitante.

O doente esteve internado durante 102 dias, tendo apresentado diversas intercorrências, nomeadamente, toxicidade farmacológica (trombocitopenia por toxicidade medular à flucitosina, doença renal crónica agudizada por nefrotoxicidade da vancomicina e/ou gentamicina, com necessidade de técnica dialítica intermitente) e múltiplas infeções nosocomiais (infeção por SARS-CoV-2 com necessidade de suporte ventilatório não invasivo, bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* produtora de *ESBL* - Betalactamases de largo espectro - e por *Enterococcus faecalis*, bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* associada ao catéter de diálise, cistite aguda por *Klebsiella pneumoniae* produtora de OXA 48).

O seguimento foi mantido em ambulatório sem recidiva de doença no espaço de três anos de vigilância, com autonomia e estabilidade das restantes patologias médicas (score 3 segundo a escala de fragilidade clínica).

Na Tabela 1, está representado o resumo clínico deste doente.

## Discussão

A endocardite fúngica é uma entidade rara, afetando sobretudo doentes com fatores de risco. Nos agentes mais frequentes está incluída a *Candida albicans* e algumas subespécies não *albicans* (p.e. *parapsilosis*), que parecem ser patogénios nosocomiais relacionados com colocação de dispositivos invasivos e nutrição parentérica.<sup>5</sup>

A febre é a manifestação clínica mais frequente, embora inespecífica e insidiosa, podendo fazer-se acompanhar de sudorese noturna, mal-estar geral, perda de peso ou clínica sugestiva de insuficiência valvular (precordialgia, dispneia, edema pulmonar). Eventos embólicos sépticos ou deposição de imunocomplexos envolvendo a pele (lesões de Janeway, nódulos de Osler), cérebro, rins ou trato gastrointestinal parecem ser mais comuns, comparativamente, às endocardites bacterianas.<sup>3</sup> Apesar de inespecífico podem apresentar aumento dos parâmetros de fase aguda.

**Tabela 1:** Resumo do quadro clínico relativo à endocardite fúngica.

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ecocardiograma</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imagem sugestiva de vegetação 10,3 x 11,2 mm, associada à sigmoideia não coronária;</li> <li>• Sem disfunção valvular; ligeiro <i>leak</i> periprótese;</li> <li>• Insuficiência mitral moderada; hipertensão pulmonar (PSAP estimada 54 mmHg)</li> </ul> |
| <b>Envolvimento sistémico</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesões de Janeway;</li> <li>• Focos vasculíticos cerebrais</li> </ul>                                                                                                                                                                                     |
| <b>Terapêutica antifúngica</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 31 dias caspofungina + voriconazol (efeito sinérgico);</li> <li>• 64 dias anfotericina B lipossômica + 8 dias flucitosina (efeito sinérgico);</li> <li>• Supressão crónica com itraconazol</li> </ul>                                                     |
| <b>Hemoculturas</b>            | Isolamento de <i>Candida metapsilosis</i> ;<br>Estéreis após 6 semanas                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Intervenção cirúrgica</b>   | Substituição do <i>pacemaker</i> e elétrodos;<br>Não foi realizada substituição valvular                                                                                                                                                                                                           |

O crescimento é lento e a sensibilidade das hemoculturas (50%-75%)<sup>1</sup> é inferior à dos agentes bacterianos, pelo que a colheita de múltiplas amostras de sangue aumenta a possibilidade de identificação destes agentes.

Este caso reporta um doente de idade avançada, com prótese biológica aórtica, endocardite bacteriana prévia por agente multirresistente e portador de dispositivo cardíaco, reunindo diversos fatores de risco para endocardite fúngica. Para o tratamento da endocardite fúngica iniciou caspofungina, que se manteve durante cinco semanas. O fluconazol não foi uma opção alternativa de primeira linha ou como efeito sinérgico devido à resistência documentada (situação reportada pelo Centro de Controlo e Prevenção de Doenças), a rondar os 7% dos casos de resistência, atribuível ao aumento da utilização dos azóis.<sup>6</sup> Por este motivo, associou-se ao voriconazol, já que este mostrou uma atividade sinérgica semelhante à observada com o fluconazol.<sup>6</sup>

A segunda linha terapêutica com anfotericina B lipossómica foi iniciada dada a persistência da candidémia, tendo-se associado a flucitosina pela sua ação sinérgica.

No tratamento da endocardite fúngica, além da terapêutica médica, é aconselhada a cirurgia em regime urgente ou eletivo, com recomendação forte e nível de evidência C, segundo as recomendações europeias.<sup>3,7</sup> Igualmente, no caso de infeção de válvula protésica, as recomendações apresentam robustez, constituindo, assim, um motivo para a referenciação a cirurgia cardiotorácica.<sup>7</sup>

A cirurgia tem intuito curativo e apresenta o mesmo nível de evidência que nas endocardites bacterianas resistentes (recomendação forte, nível de evidência C),<sup>3,7</sup> pelo seu alto risco embólico, complicações e elevada recorrência.

Após substituição valvular, o tratamento antifúngico deve ser mantido por, pelo menos, seis semanas ou por um período superior na presença de abscesso perivalvular ou outras complicações (recomendação forte, baixo nível evidência).<sup>5,7</sup> Neste caso, perante a expectativa de intervenção cirúrgica valvular, apesar da relutância quanto à intervenção por parte da cirurgia cardiotorácica, o tratamento com anfotericina foi prolongado durante dois meses.

Aconselha-se a terapêutica antifúngica, nos casos de endocardite de válvula protésica, com duração de seis semanas,<sup>3-5</sup> fazendo-se acompanhar de monitorização ecocardiográfica e culturas seriadas. Ainda está por determinar de forma consensual, a duração de terapêutica na ausência de intervenção valvular. Contudo, alguns autores recomendam a supressão crónica para prevenção de re-ocorrência,<sup>1,2,5,8</sup> opção que foi seguida neste caso.

Dada a elevada probabilidade de recorrência, é importante o seguimento a longo prazo. No caso em questão com um *follow-up* de três anos pode considerar-se um caso de sucesso.

## Conclusão

A endocardite infecciosa fúngica tem um risco embólico superior ao que se verifica na endocardite bacteriana, pelo que o tratamento cirúrgico é indicação de primeira linha para resolução curativa. Apesar da morbimortalidade elevada em doentes com endocardite fúngica não operados, este caso traduz uma resposta favorável à terapêutica médica isolada, perante diversos fatores de risco e preditores de mau prognóstico. Pondera-se assim se esta estratégia terapêutica com intuito curativo e, em casos selecionados, poderá ser suficiente, reduzindo os riscos inerentes à intervenção cirúrgica valvular. ■

## Declaração de Contribuição

JA – Conceção, aquisição, análise e interpretação e acompanhamento do caso, preparação do manuscrito.

DM – Conceção, análise e interpretação de dados. Preparação do manuscrito.

EL, AG, FM – Análise e interpretação do caso, acompanhamento do caso e consultadoria

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada

## Contributorship Statement

JA - Design, acquisition, analysis and interpretation and monitoring of the case, preparation of the manuscript.

DM - Conception, analysis and interpretation of data. Preparation of manuscript.

EL, AG, FM - Analysis and interpretation of the case, follow-up of the case and consultancy.

All authors approved the final version to be published

## Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

**Correspondence / Correspondência:**

Jéssica Abreu - jessicaaraciabreu@gmail.com

Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde Estuário do Tejo, Vila Franca de Xira, Portugal

Estrada Carlos Lima Costa, nº 2, Povos – 2600-009 Vila Franca de Xira

Recebido / Received: 2024/03/21

Aceite / Accepted: 2024/08/09

Publicado online / Published online: 2024/09/26

**REFERÊNCIAS**

1. Jamil Y, Akinleye A, Mirzaei M, Lempel M, Farhat K, Pan S. Candida endocarditis: Update on management considerations. *World J Cardiol.* 2023;15):469-78. doi: 10.4330/wjc.v15.i10.469.
2. Rivoisy C, Vena A, Schaeffer L, Charlier C, Fontanet A, Delahaye F, et al. Prosthetic Valve Candida spp. Endocarditis: New Insights Into Long-term Prognosis-The ESCAPE Study. *Clin Infect Dis.* 2018;66:825-32. doi: 10.1093/cid/cix913.
3. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.*2023;44:3948–4042. doi: 10.1093/eurheartj/ehad193.
4. Kauffman MD. Candida endocarditis and suppurative thrombophlebitis. UpToDate. [accessed 5 February 2022] Available at: <https://www.uptodate.com/contents/candida-endocarditis-and-suppurative-thrombophlebitis>
5. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62:e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933.
6. Yang Q, Liu Z, Wang Y, Xie J, Zhang K, Dong Y, et al. In vitro synergistic antifungal activities of caspofungin in combination with fluconazole or voriconazole against Candida species determined by the Etest method. *Int J Infect Dis.* 2022;122:982-90. doi: 10.1016/j.ijid.2022.07.056.
7. Wang A, Fosbøl EL. Current recommendations and uncertainties for surgical treatment of infective endocarditis: a comparison of American and European cardiovascular guidelines. *Eur Heart J.* 2022;43:1617-25. doi: 10.1093/eurheartj/ehab898.
8. Sahra S, Javed A, Jahangir A, Thind SK. Pharmacological options for Candida albicans Endocarditis at the roadblock with irrecoverable prosthetics and drug interactions: a case report and review of literature. *BMC Infect Dis.* 2023;23:304. doi: 10.1186/s12879-023-08267-z.