

# ENDOCARDITE FÚNGICA POR *TRICHOSPORON ASAHII*: RELATO DE UM CASO RARO EM IMUNOCOMPETENTES

## FUNGAL ENDOCARDITIS DUE TO *TRICHOSPORON ASAHII*: A RARE CASE REPORT IN IMMUNOCOMPETENT SUBJECT

### RESUMO

Rafael Petracca Pistori<sup>1</sup>,  
Victor Moreschi Neto<sup>1</sup>,  
Sarah Fagundes Grobe<sup>1</sup>,  
Luka David Lechinewski<sup>1</sup>,  
Francisco Maia da Silva<sup>1</sup>

1. Irmandade Santa Casa de  
Misericórdia de Curitiba, PR, Brasil.

Correspondência  
Rafael Petracca Pistori,  
Praça Rui Barbosa, 694, Centro,  
Curitiba. CEP 80010-030, Irmandade  
Santa Casa de Misericórdia de  
Curitiba-PR, Brasil.  
rafaelpetracca@yahoo.com.br

Recebido em 26/10/2017,  
Aceito em 05/10/2018

**Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com múltiplas trocas valvares aórticas, imunocompetente, com diagnóstico de endocardite fúngica por *T. asahii*. **Relato do caso:** Homem, 63 anos, com história de febre reumática e quatro trocas da valva aórtica que evoluiu com sintomas de insuficiência cardíaca aguda e febre. Não foi encontrada nenhuma evidência de imunossupressão. Os exames laboratoriais demonstraram anemia e plaquetopenia leves, com leucograma normal e elevação de lactato desidrogenase e proteína C reativa. O ecocardiograma revelou insuficiência aórtica importante e múltiplas vegetações na valva aórtica. *T. asahii* foi isolado em duas hemoculturas, sendo iniciada a administração de anfotericina B. O paciente necessitou de cirurgia de emergência para nova troca valvar por deterioração clínica. Em decorrência de complicações intraoperatórias, evoluiu para óbito. **Discussão:** O diagnóstico e o tratamento da endocardite por *T. asahii* não estão bem estabelecidos na literatura. Os antifúngicos disponíveis atualmente são triazóis e anfotericina B, com evidências que sugerem superioridade dos triazóis, mas a cirurgia é necessária por ineficácia desses fármacos isoladamente. **Conclusões:** Faltam dados sobre o tratamento medicamentoso mais eficaz e seguro para a endocardite por *T. asahii*. Neste caso, as trocas valvares prévias agregaram dificuldade técnica ao novo procedimento, que resultou em evolução desfavorável. Não há dados de literatura sobre o momento ideal para troca valvar em pacientes com múltiplas trocas valvares prévias.

**Descritores:** Endocardite; Insuficiência da Valva Aórtica; *Trichosporon*

### ABSTRACT

**Objective:** To present the case report of an immunocompetent patient with multiple aortic valve replacements, diagnosed with fungal endocarditis due to *T. asahii*. **Case report:** A 63-year-old male patient with a history of rheumatic fever and four aortic valve replacements, who progressed with symptoms of acute heart failure and fever. No evidence of immunosuppression was found. Laboratory tests detected mild anemia and thrombocytopenia, with normal leukogram and elevated lactate dehydrogenase and C-reactive protein levels. The echocardiogram revealed severe aortic insufficiency and multiple aortic valve vegetations. *T. asahii* was isolated in two blood cultures, and administration of amphotericin B was initiated. The patient required emergency surgery for a further valve replacement due to clinical deterioration. The patient later died as a result of intraoperative complications. **Discussion:** Diagnosis and treatment of *T. asahii* endocarditis are not well established in the literature. The currently available antifungals are triazoles and amphotericin B, with evidence suggesting superiority of the former, but surgery is required because of the ineffectiveness of these drugs alone. **Conclusions:** There is insufficient data on the safest and most effective pharmaceutical treatment for *T. asahii* endocarditis. In this case, the previous valve replacements added technical difficulty to the new procedure, which resulted in an unfavorable outcome. There is no data in the literature on the optimal timing for valve replacement in patients with multiple prior replacements.

**Keywords:** Endocarditis; Aortic Valve Insufficiency; *Trichosporon*.

## INTRODUÇÃO

A endocardite fúngica continua a ser a forma mais grave de endocardite infecciosa, com alta taxa de mortalidade.<sup>1,2</sup> O diagnóstico e o tratamento dessa patologia ainda são muito desafiadores, com evolução desfavorável na maioria dos casos devido ao diagnóstico tardio. Os fungos mais comumente encontrados como causa de endocardite fúngica são as espécies dos gêneros *Candida* e *Aspergillum*.<sup>3,4</sup>

As espécies de *Trichosporon* são leveduras extensivamente distribuídas na natureza e isoladas na faringe humana e na pele. Alguns estudos relataram micose profunda disseminada associada às espécies de *Trichosporon*. A incidência de tricosporonoses em pacientes com micoses profundas é de aproximadamente 5%.<sup>5</sup> Ressalta-se que este tipo de fungo causa infecção oportunista fatal em hospedeiros imunocomprometidos.<sup>6</sup> Entre os vários tipos de *Trichosporon*, *T. cutaneum* e *T. beigeli* são patogênicos. O nome *T. beigeli*, amplamente utilizado na literatura, foi descaracterizado, já que não houve descrição adequada ou cultura com identificação precisa dessa espécie. Acredita-se que a maioria dos casos de infecção por *Trichosporon* atribuídos previamente ao *T. beigeli* e *T. cutaneum* foram provavelmente causados por *T. asahii*.<sup>5</sup>

*Trichosporon asahii* é uma espécie que pode ser encontrada como parte da flora humana normal, mas que também pode causar infecções superficiais e profundas. Esse fungo tem sido relacionado a infecções com risco de vida, como a endocardite infecciosa, quase exclusivamente em pacientes imunocomprometidos.<sup>6</sup>

## OBJETIVO

Relatar o caso de um paciente imunocompetente, com história prévia de quatro cirurgias de troca valvar aórtica, que evoluiu com endocardite fúngica por *T. asahii*.

## RELATO DO CASO

Paciente masculino, 63 anos, iniciou dispneia quatro dias antes do internamento, associada a ortopneia e dispnéia paroxística noturna, e já apresentava febre aferida de até 39°C, quase diariamente, há dois meses. História prévia de febre reumática e quatro trocas da valva aórtica, em 1997, 2005, 2014 e 2016, sendo a última troca por uma valva biológica devido a trombose da valva metálica anterior. Ex-tabagista de baixa carga tabágica, parou há mais de 30 anos. O exame físico demonstrou um sopro sistólico de três cruzes em seis no foco aórtico, com irradiação para carótida, e hepatomegalia.

Os exames laboratoriais de admissão revelaram anemia, com hemoglobina de 9,2 g/dL e volume globular de 27,1%, dosagem de leucócitos de 8.100/mm<sup>3</sup>, plaquetopenia de 35.000/mm<sup>3</sup>, proteína C-reativa de 220 mg/L, LDH de 2.200 U/L, dosagem de creatinina de 1,2 mg/dL e elevação discreta das transaminases (aproximadamente duas vezes o valor de referência). O eletrocardiograma apresentou bloqueio de ramo direito. O ecocardiograma transtorácico demonstrou uma fração de ejeção de 53%, com aumento do gradiente transvalvar aórtico médio de 17 para 25 mmHg e da velocidade máxima de 2,7 para 3,37 m/s em comparação com exame anterior, além de refluxo importante (PHT 177 ms) e presença de vegetação na face ventricular da valva aórtica de 17x11 mm. Esse último exame ainda demonstrou átrio esquerdo

aumentado (60 ml/m<sup>2</sup>), refluxo tricúspide importante, PSAP 78 mmHg, ventrículo direito com dimensões aumentadas e função sistólica limitrofe, e ventrículo esquerdo com hipertrofia excêntrica de grau moderado e hipocinesia discreta anterior basal e inferior média. O ecocardiograma transesofágico não identificou trombos em apêndice atrial e revelou vegetações na valva aórtica medindo 0,8 x 0,8 mm na cúspide direita, 0,7 x 0,7 mm e 0,8 x 0,5 mm na cúspide esquerda e 0,7 x 0,4 mm na junção entre as cúspides esquerda e não coronariana.

Uma vez feito o diagnóstico de endocardite infecciosa subaguda, vancomicina foi prescrita empiricamente. Foram coletadas duas amostras de hemocultura, que foram positivas para *Trichosporon asahii*. (Figuras 1A e 1B) Após esse resultado, foi associada anfotericina B ao tratamento antimicrobiano. Solicitadas tomografias computadorizadas de crânio e abdome para investigação de abscessos e bolas fúngicas, que resultaram negativas. Evoluiu com piora importante da função renal no quarto dia de terapia com vancomicina e segundo dia de terapia com anfotericina B, com creatinina de 2,9 mg/dL (clearance de creatinina de 22 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) e congestão pulmonar refratária a medicamentos, necessitando de hemodiálise intermitente. Apesar da advertência prévia do cirurgião cardíaco quanto à provável dificuldade técnica do procedimento, devido ao progressivo agravamento da condição clínica, optou-se por substituição da valva aórtica de emergência. (Figura 2)

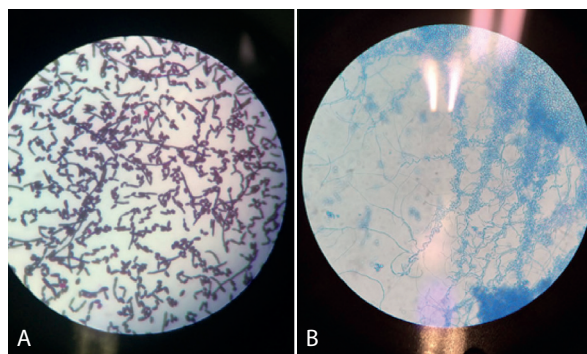


Figura 1. Diagnóstico de endocardite fúngica por *Trichosporon asahii*.

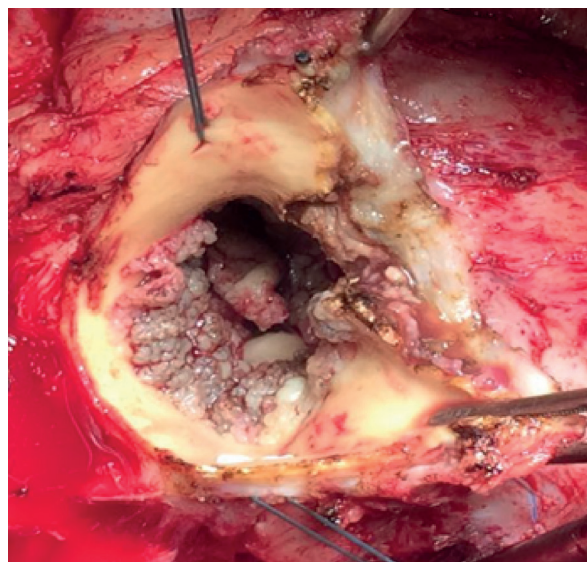


Figura 2. Cirurgia para troca valvar aórtica por endocardite fúngica.

Paciente evoluiu a óbito no intra-operatório devido a complicações cirúrgicas por tecido miocárdico friável, impossibilidade de fixação de nova prótese valvar aórtica e sangramento incontrolável, mesmo com transfusão de plasma fresco e concentrado de hemácias.

## DISCUSSÃO

Os fatores de risco para endocardite fúngica por *Trichosporon spp.* incluem neoplasias hematológicas e outros estados de imunossupressão, nutrição parenteral, uso de drogas injetáveis, recém-nascidos, queimaduras extensas, uso de dispositivos invasivos como acesso venoso central, marcapasso, cardiodesfibrilador implantável e valvas protéticas, e terapia com diálise peritoneal.<sup>4-8</sup>

A habilidade de formar biofilmes em dispositivos implantáveis pode contribuir para a progressão das tricosporonoses invasivas, assim como promover a resistência às drogas antifúngicas e à resposta imune do hospedeiro.<sup>9</sup> Di Bonaventura *et al.* testaram o perfil de suscetibilidade de células planctônicas e de biofilmes de *T. asahii* para anfotericina B, caspofungina, fluconazol e voriconazol. Os biofilmes de *T. asahii* foram resistentes a todos os antifúngicos testados (MIC > 1,024 µg/ml) e foram até 16.000 vezes mais resistentes a voriconazol do que células planctônicas.<sup>9</sup> Os fungos do gênero *Trichosporon spp.* também são capazes de produzir proteinases e lipases que aumentam ainda mais a sua virulência, como a beta-N-acetilhexosaminidase, produzida pelo *T. asahii*.<sup>9</sup> Por fim, as espécies de *Trichosporon spp.* expressam glucuronoxilomanana em suas paredes celulares, um polissacarídeo capaz de atenuar a capacidade fagocítica de neutrófilos e monócitos *in vivo*.<sup>9</sup>

O diagnóstico das infecções por *T. asahii* deve ser feito a partir de culturas do sítio acometido. Hemoculturas são geralmente positivas na infecção disseminada,<sup>5,9</sup> mas foram negativas em aproximadamente 20% dos casos confirmados de endocardite infecciosa.<sup>4</sup> Além das hemoculturas positivas, cultura do líquido positiva para *Trichosporon spp.* ou amostras de biópsia com evidências histopatológicas de elementos fúngicos compatíveis com *Trichosporon spp.* confirmam o diagnóstico de tricosporonose invasiva.<sup>5,9</sup> Em casos de impossibilidade de obtenção de biópsias ou culturas, a detecção de β-D glucano tem sido amplamente utilizada para diagnóstico precoce de infecções fúngicas invasivas; porém, esse teste foi pouco estudado em tricosporonoses.<sup>8,9</sup> A detecção do antígeno glucuronoxilmanana (também conhecido como antígeno capsular de *Cryptococcus*) também pode ser útil para o diagnóstico precoce de tricosporonoses, apesar de dados clínicos limitados sobre sua real utilidade no diagnóstico de tricosporonoses invasivas.<sup>5,8,9</sup> Mais recentemente, métodos de PCR e ensaios de citometria de fluxo têm sido estudados para diagnosticar infecções invasivas por *Trichosporon spp.*, mas ainda não estão padronizados para serem uso rotineiro.<sup>9</sup>

O tratamento farmacológico ideal para as tricosporonoses ainda não está bem estabelecido.<sup>5,7</sup> A maioria dos estudos demonstrou que os triazóis têm os menores valores de concentração inibitória mínima para esses fungos, especialmente o voriconazol.<sup>9</sup> Em uma revisão sistemática,

voriconazol melhorou significativamente o prognóstico dos pacientes com neoplasias hematológicas e tricosporonoses invasivas, corroborando as recomendações recentes da *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*.<sup>8</sup> Alguns estudos relataram que os efeitos terapêuticos dos triazóis (fluconazol e voriconazol) foram melhores do que os da anfotericina B para infecções invasivas por *T. asahii*.<sup>5,8,10</sup> O *T. asahii* também parece ser mais resistente à anfotericina B do que as outras espécies do gênero.<sup>8,9</sup> Outro estudo recomendou a terapia combinada com triazóis e anfotericina B para endocardite fúngica por *T. inkin*.<sup>11</sup> Já as equinocandinas têm pouca ou nenhuma atividade contra *Trichosporon spp.*, e não são recomendadas para tratamento das tricosporonoses.<sup>5,8,9</sup>

Meta-análise de 879 casos de endocardite fúngica demonstrou tendência à redução de mortalidade com o tratamento cirúrgico da valva acometida.<sup>4</sup> Segundo a diretriz europeia para manejo da endocardite infecciosa de 2015, a cirurgia de urgência para troca valvar em pacientes com endocardite fúngica de valvas nativas ou protéticas do lado esquerdo do coração é classe I de recomendação, com nível de evidência C.<sup>6</sup> A troca valvar deve ser associada ao tratamento medicamentoso, já que a terapia antifúngica isolada geralmente é ineficaz.<sup>4,6,12</sup> Endocardite por espécies de *Trichosporon* em valvas nativas ou protéticas de pacientes imunocompetentes é considerada rara, apesar do recente aumento de casos relatados. Os pacientes usualmente desenvolvem grandes vegetações que podem levar a fenômenos embólicos. A troca valvar é mandatória, mas a recorrência de infecção é muito comum e o prognóstico geralmente reservado, independentemente da terapia antifúngica utilizada.<sup>9</sup>

Deve-se ainda considerar a prescrição de derivado azol *ad eternum* após o procedimento cirúrgico, devido à alta taxa de recorrência.<sup>4,6</sup> Um relato de caso de endocardite por *T. asahii* nas valvas mitral e aórtica foi tratado com fluconazol e trocas valvares aórtica e mitral, com sucesso durante o tempo de seguimento.<sup>5</sup>

A gravidade das infecções por *Trichosporon spp.*, o diagnóstico tardio e a ausência de tratamento antifúngico padronizado fazem com que as tricosporonoses tenham uma taxa de mortalidade muito elevada, que varia de 44% a 83%, denotando um mau prognóstico.<sup>5,7,8</sup>

## CONCLUSÕES

A endocardite fúngica por *T. asahii* é relativamente rara, mas tem apresentado incidência crescente nos últimos anos. O diagnóstico geralmente se dá por hemoculturas, mas pode ser desafiador quando elas são negativas, requerendo métodos diagnósticos específicos e muitas vezes indisponíveis. Por isso, deve-se ter um alto grau de suspeição de infecção por *T. asahii* em pacientes com fatores de risco para endocardite fúngica.

O tratamento farmacológico ainda não está bem estabelecido, mas o voriconazol apresentou os melhores resultados em séries de casos, apesar de existirem subtipos de *T. asahii* resistentes aos triazóis. A troca valvar de urgência está indicada nos casos de endocardite fúngica de valvas protéticas para melhora do prognóstico.

Os dados de literatura disponíveis não permitem a padronização dos métodos diagnósticos e de tratamento farmacológico para endocardite por *T. asahii*, o que contribui para o mau prognóstico dessa tricosporonose, com altas taxas de mortalidade. No caso clínico relatado, as múltiplas trocas valvares prévias agregaram dificuldade técnica ao novo procedimento cirúrgico, que resultou em evolução desfavorável. Não há dados de literatura sobre o momento ideal para a troca valvar em pacientes com múltiplas trocas valvares prévias.

Por essas razões, são necessários novos estudos direcionados para a padronização de métodos diagnósticos e de terapia antifúngica específica para endocardite fúngica por *T. asahii*.

---

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

---

## REFERÊNCIAS

1. Badiee P, Amirghofran AA, Ghazi Nour M, Shafa M, Nemati MH. Incidence and outcome of documented fungal endocarditis. *Int Cardiovasc Res J*. 2014;8(4):152-5.
2. Pierrotti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest*. 2002;122(1):302-10.
3. Rubinstein E, Lang R. Fungal endocarditis. *Eur Heart J*. 1995;16(Suppl B):84-9.
4. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ et al; on behalf of the American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:00-00.
5. Izumi K, Hisata Y, Hazama S. A Rare Case of Infective Endocarditis Complicated by *Trichosporon Asahii* Fungemia Treated by Surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;15(5):350-3.
6. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *European Heart Journal*. 2015;36:3075–3123.
7. Fagundes Junior AAP, Carvalho RT, Focaccia R, Fernandez JG, Araújo HBN, Strabelli TMV, et al. *Trichosporon asahii* an emerging etiologic agent of fungal infection and colonization in heart failure patients in intensive care unit. Case report and literature review. *Rev. bras. ter. intensiva*. 2008 ; 20(1): 106-9.
8. de Almeida Júnior JN, Hennequin C. Invasive *Trichosporon* Infection: a Systematic Review on a Re-emerging Fungal Pathogen. *Front. Microbiol*. 2016;7:1629.
9. Colombo AL, Padovan AC, Chaves GM. Current knowledge of *Trichosporon* spp. and *Trichosporonosis*. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(4):682-700.
10. Wolf DG, Falk R, Hacham M, Theelen B, Boekhout T, Scorzett G et al. Multidrug-resistant *Trichosporon asahii* infection of non-granulocytopenic patients in three intensive care units. *J Clin Microbiol*. 2001;39:4 420–5.
11. Ramos JM, Cuenca-Estrella M, Gutierrez F, Elia M, Rodriguez-Tudela JL. Clinical case of endocarditis due to *Trichosporon inkin* and antifungal susceptibility profile of the organism. *J Clin Microbiol*. 2004;42:2341–4.
12. Goiti J, Gallo I. Cirugía de la endocarditis valvular activa. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:259-260.