

Endocardită determinată de *Candida albicans* cu forme L

Maria Dan^{*1}, Grigore Tinică¹, Liliana Colar¹, Alexandru Ciucu¹, Dumitru Buiuc²

(1) Centrul de Cardiologie Iași, (2) Universitatea de Medicină și Farmacie « Gr T Popa » Iași

Primit (Received): 01.04.2007 / Acceptat (Accepted) : 11.04.2007

Endocarditis due to cell wall deficient forms of *Candida albicans*

Abstract: The patient TM, wearer of a bicuspid valve prosthesis, has been diagnosed with infectious endocarditis due to *Candida albicans*. The yeast has been isolated both from blood and excised valve. After mycological diagnosis, the patient has been treated with fluconazole in accordance with antifungal susceptibility testing, but 3 blood cultures made obvious cell wall deficient forms irreversible to normal growth. The smears performed from reversion media exhibit yeast-like cells but no growth has been detected in subcultures on solid media. Thus, it has been impossible to do the identification and the susceptibility testing for the isolated strains. The patient has died due to multiple septic embolisms.

Keywords: *fungal endocarditis, L forms, prosthetic valve*

Rezumat: Pacientul TM, cu proteză valvulară mitrală, a fost diagnosticat cu endocardită infecțioasă determinată de *Candida albicans*. Levura a fost izolată din sânge și din fragmentul de valvă. După comunicarea izolatului din hemocultură, pacientul a primit fluconazol, conform antifungigramei, iar 3 seturi de hemoculturi recoltate ulterior au izolat forme L ireversibile la creșterea normală. Frotiurile efectuate din mediile de reversie au evidențiat forme levurice, însă acestea nu au crescut pe medii solide, astfel că nu am putut efectua identificarea lor și evaluarea susceptibilității la antifungice. Pacientul a prezentat embolii septice multiple și a decedat.

Cuvinte cheie: *endocardită fungică, forme L, proteză valvulară*

Introducere: Incidența endocarditelor infecțioase continuă să crească în ciuda progreselor terapeutice, iar mortalitatea este extrem de ridicată mai ales în cazul endocarditelor infecțioase pe valve protezate cu debut precoce (60 zile-6 luni) (1).

Raportare de caz

Pacientul TM, în vârstă de 49 ani, s-a internat în ianuarie 2006 la Centrul de Cardiologie Iași pentru febră, otalgie dreaptă și congestie faringiană. Din antecedente reținem: stenoză mitrală severă, comisurotomizată în 1995, restenozată în 2001 și complicată cu fibrilație atrială permanentă, protezarea valvei mitrale cu proteză Edwards Mira nr. 25 în decembrie 2005 la Centrul de Cardiologie Iași. La examenul ORL nu au fost observate modificări patologice, exsudatul faringian nu a izolat streptococi β-hemolitici, bacili gram-negativi, levuri. Datorită sindromului febril au fost recoltate 2 hemoculturi. Ambele au izolat *Candida albicans*, iar pacientul a fost tratat cu fluconazol, conform antifungigramei. În trei seturi de hemoculturi recoltate după o săptămână de terapie cu fluconazol, linezolid, rifampicină și teicoplanină, am observat forme L (figura nr. 1A). Examenul ecocardiografic a evidențiat o vegetație voluminoasă la nivelul protezei valvulare și tromboză de urechiușă stângă, iar fluconazolul a fost înlocuit cu voriconazol, la indicația medicului specialist infecționist.

Starea generală a pacientului s-a degradat, iar computer-tomografiile craniocerebrală și abdominală au evidențiat leziuni cerebrale, splenice și renale sugestive pentru embolii septice. S-a intervenit chirurgical, iar din fragmentul de proteză s-a izolat *Candida albicans* cu același antibiotip cu al izolatului din hemoculturi. Microscopic, s-au observat frecvente levuri cu blastoconidii și pseudohife asociate

* Dr. Maria Dan, Laboratorul de Microbiologie, Centrul de Cardiologie Iași, Bdul. Carol I nr.50, 700503 – Iași, Romania, email: m2maria2000@yahoo.com

reacției inflamatorii, ceea ce demonstrează creșterea în profunzimea țesutului și exclude contaminarea. Ulterior, starea pacientului s-a agravat, prezentând accident vascular cerebral hemoragic masiv și stop cardio-respirator.

Discuții

Protezele intracardiace sunt inerent mai receptive la colonizarea bacteriană/fungică decât valvele cardiace native. Endocarditele fungice pe valve protezate sunt mai grave și de obicei sunt rezultatul candidemiilor nosocomiale (2, 3). Printre factorii de risc asociați endocarditelor fungice se numără și protezarea cardiacă, stimulatoarele cardiace, cateterismul intravenos prelungit, antibioticoterapia, terapia imunosupresivă (4). În cazul pacientului nostru, endocardita a debutat în primele 30 de zile după operația de protezare valvulară.

Diagnosticul endocarditelor infecțioase reprezintă o provocare, deoarece semnele și simptomele asociate infecției sistemice pot masca semnele endocarditei (4). Criteriile clinice au prognostic pozitiv nesatisfăcător pentru infecția fungică sistemică (5). În cazul comunicat, pacientul a fost internat pentru sindrom febril și otalgie, iar hemoculturile pozitive au impus efectuarea ecocardiografiei care a evidențiat vegetații la nivelul protezei valvulare.

Pentru hemoculturi am utilizat seturi de medii *Hemoline Performance Duo* (bioMérieux) cu citire vizuală a creșterii. În seturile de hemoculturi recoltate după o săptămână de terapie cu fluconazol, rifampicină și teicoplanină, am evidențiat forme L prin colorație cu *acridine orange* (figura nr. 1A), motiv pentru care am repicat hemoculturile pe medii osmotice protectoare (6). Frotiurile efectuate din mediile de reversie au evidențiat forme levurice (figura nr. 1C), însă acestea nu au crescut pe medii

solide, astfel că nu am putut efectua identificarea și nici antibiograma lor. Reversia morfologică a formelor L, dar fără creștere pe medii convenționale a mai fost semnalată și de alți cercetători (7). În general, reversia apare mai rapid la formele L induse *in vitro* față de formele L apărute spontan *in vivo*, cultivate din diferite situsuri de infecție. Fungii cu perete defectiv cultivă doar pe medii pentru microorganisme cu perete defectiv (7).

Literatura menționează că sub acțiunea anumitor substanțe (5-fluorouracil, amfotericină B, micostatin) sau uneori ca un eveniment natural/spontan, fungii se pot transforma în microorganisme cu perete defectiv (7,8). Creșterea anumitor fungi (*e.g. Aspergillus* spp.) poate fi stimulată în prezența antibioticelor (penicilină, kanamicină, eritromicină), producându-se concomitent și variante cu perete defectiv.

Recunoașterea fungilor cu perete defectiv în produsele patologice reprezintă o provocare deoarece în majoritatea cazurilor bacteriile cu perete defectiv apar ca sfere înmugurite sau ca „pseudohife” ramificate. Spre deosebire de formele L bacteriene, fungii în stadiul de formă L pot dezvolta corpi L gigantici (mai mari decât cei ai bacteriilor) sau minuscule hife însoțite de înmuguriri ovoidale sau triunghiulare care au tendința la dizolvare în colorația Gram. Dacă reușește colorația, formațiunile sunt gram-negativ și rămân astfel până la reversia completă.

În concluzie, particularitatea cazului prezentat constă în evidențierea formelor L fungice, care pot explica în parte gravitatea cazului și prognosticul nefavorabil. Sunt necesare studii viitoare care să clarifice condițiile particulare de apariție a acestor microorganisme cu perete defectiv și rolul lor în patologia infecțioasă actuală.

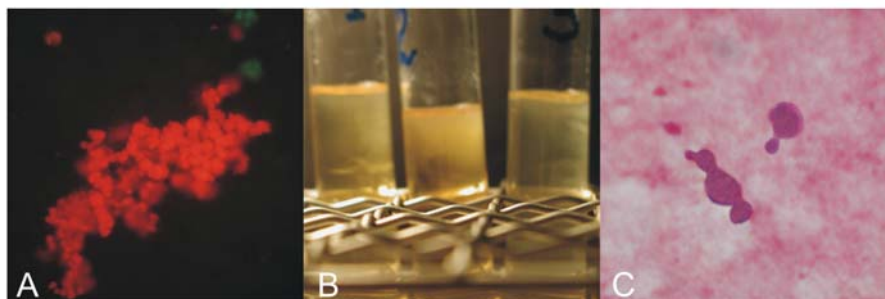


Figura nr. 1: A. frotiu din hemocultură, colorația cu *acridine orange* (400x); B. mediile de reversie; C. frotiu din mediul de reversie, colorația Gram (1000x)

Bibliografie

1. Seifert H, Wisplinghoff H – **Blood stream infections and endocarditis**. In Topley & Wilson Microbiology & Microbial Infections, 10th edn, 2006.
2. Fink AM - Endocarditis after valve replacement surgery. Early recognition and treatment are essential to averting deadly complications. **American Journal of Nursing** 2006; 106(2):40-51.
3. Richard MJ, Edwards JR, Culven DH *et al.* – Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. **Critical Care Medicine** 1999; 27:887-898.
4. Iliescu VA, Dorobantu LF, Stiru O *et al.* - Fungal native aortic valve endocarditis. Combined medico-surgical treatment. **Chirurgia** 2007; 102(1):103-106.
5. Rosen J, Frans E, Wilmer A *et al.* – Comparison of pre-mortem clinical diagnosis in critically patients and subsequent autopsy findings. **Mayo Clinic Proceedings** 2000; 75:562-567.
6. Dan M. Bacteriemiiile și urmările lor în funcție de categoriile de receptivitate la infecție ale gazdei; **Teză de doctorat**; Universitatea de Medicină și Farmacie “Gr. T. Popa” Iași; 2006.
7. Mattman L H - **Cell wall deficient forms. Stealth Pathogens**. CRC Press, 3rd ed 2001; 257-269.
8. Kesavan C, Joyee A G - 5-Fluorouracil altered Morphology and Inhibited Growth of *Candida albicans*. **Journal of Clinical Microbiology** 2005; 43 (12): 6215-6216.