

Endocarditis por *Aspergillus fumigatus* en válvula nativa con hemocultivo positivo y galactomanano negativo. Descripción de un caso y revisión de la literatura

Javier Pemán¹, Rebeca Ortiz¹, Faisa Osseyran², Carmen Pérez-Bellés¹, Marisa Crespo², Melitina Chirivella³, Juan Frascuet¹, Anastasio Quesada⁴, Emilia Cantón⁵ y Miguel Gobernado¹

Servicios de ¹Microbiología, ²Anestesia-Reanimación, ³Anatomía Patológica y ⁴Cardiología, ⁵Unidad de Microbiología Experimental, Centro de Investigación, Hospital Universitario La Fe, Valencia

Resumen

La endocarditis infecciosa causada por *Aspergillus* es infrecuente y se presenta en pacientes con cirugía cardíaca previa o en inmunodeficientes. Por lo general, el aislamiento del moho se realiza post-mortem, si bien el cultivo de la válvula o, en muy pocos casos, el hemocultivo permiten su aislamiento. Describimos un caso de endocarditis infecciosa por *Aspergillus fumigatus* sobre válvula nativa mitral, con aislamiento de *Aspergillus* en la vegetación valvular y en el hemocultivo. A pesar del recambio valvular y de recibir una terapia combinada con voriconazol y caspofungina, el paciente falleció con aspergilosis diseminada confirmada en la necropsia. El presente sería el tercer caso descrito de endocarditis infecciosa por *Aspergillus* con hemocultivo positivo. Paradójicamente, la determinación del antígeno de galactomanano fue negativa.

Palabras clave

Endocarditis fúngica, *Aspergillus fumigatus*, Válvula nativa, Voriconazol, Caspofungina

Native valve *Aspergillus fumigatus* endocarditis with blood culture positive and negative for galactomannan antigen. Case report and literature review

Summary

Native valve endocarditis caused by *Aspergillus* spp. is an uncommon disease with a high mortality rate. Generally, *Aspergillus* is isolated from affected valve in post-mortem or biopsy specimens. However, its isolation from blood cultures is exceedingly rare. We report a case of fungal endocarditis in a native mitral valve with the isolation of *Aspergillus fumigatus* both in valve vegetation and in blood culture bottles. The patient underwent valve replacement and antifungal treatment with voriconazole and caspofungin, but he died on post-operative day 45 with disseminated aspergillosis confirmed by necropsy. Paradoxically, galactomannan antigen detection in serum was negative. This is the third case of *Aspergillus* endocarditis with positive blood culture reported in the literature.

Key words

Fungal endocarditis, *Aspergillus*, Native valve, Voriconazole, Caspofungin

Dirección para correspondencia:

Dr. Javier Pemán
Servicio de Microbiología
Hospital Universitario La Fe
Av de Campanar, 21. 46009 - Valencia
Fax: (+34) 961 973 177
E-mail: pemán_jav@gva.es

Aceptado para publicación el 10 de enero de 2007

©2007 Revista Iberoamericana de Micología
Apdo. 699, E-48080 Bilbao (Spain)
1130-1406/01/10.00 €

La endocarditis fúngica es una entidad infrecuente que representa entre el 2-4% de todos los casos de endocarditis infecciosa. Se observa principalmente en pacientes sometidos a cirugía cardíaca previa o, en menor frecuencia, en pacientes con otros factores de riesgo, como inmunodeficiencia, adicción a drogas por vía parenteral, neoplasias, recepción de órganos sólidos, diabetes mellitus, nutrición parenteral, tratamiento con corticoides o con antibióticos de amplio espectro [10,14,21,22].

Caso clínico

Varón de 58 años de edad, ex-fumador de 20-30 cigarrillos al día, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en tratamiento domiciliario con oxígeno y broncodilatadores inhalados. Durante los dos meses previos a su ingreso, presentó varios episodios autolimitados de dolor abdominal y amaurosis fugaz que no requirieron hospitalización. El último de ellos se acompañó de un cuadro de dolor en miembro inferior derecho por lo que acude al servicio de Urgencias. En la anamnesis no se recogen hábitos tóxicos, pero, en el último año, el paciente había recibido dos ciclos mensuales de terapia con corticoides por vía oral (metil-prednisolona) y otro más de la misma duración mediante inhalador (fluticasona), todos ellos coincidiendo con reagudizaciones de su enfermedad respiratoria. En la exploración física se apreció un pulso débil en la arteria femoral y frialdad en la extremidad inferior derecha. En la angio-TAC abdominal se observaron una obstrucción en una rama de la arteria mesentérica e infartos renales bilaterales; en la angiografía abdominal, un aneurisma micótico en la rama ileocecal de la arteria mesentérica y en la ecocardiografía, una vegetación en la válvula mitral (Figura 1). A la vista de estos hallazgos se realizó cirugía valvular urgente con implante de una prótesis metálica.

La válvula nativa y la vegetación fueron enviadas a Microbiología y Anatomía Patológica para su examen microscópico y cultivo. En la tinción de Gram de la vegetación se observaron estructuras ramificadas y tabicadas compatibles con hongo filamentososo, que fueron confirmadas mediante tinción con blanco de calcoflúor (Figura 2), iniciándose el tratamiento con voriconazol (250 mg/día). En el examen histológico de la biopsia valvular se apreciaron infiltrados inflamatorios subendoteliales de células mononucleadas junto con abundantes colonias de hongos, de hifas tabicadas y ramificadas en ángulo agudo, PAS y Gomori-Grocott positivas (Figura 3). A las 48 h, en el cultivo de la vegetación se aisló, de forma única, un hongo filamentososo verde grisáceo y aterciopelado que fue identificado como *Aspergillus fumigatus*, sensible a voriconazol (concentración mínima inhibitoria: 0,5 mg/l) y a caspofungina (concentración mínima eficaz: 0,25 mg/l).

A pesar del tratamiento administrado, el paciente presentó fiebre mantenida e inestabilidad hemodinámica durante el postoperatorio. En dos hemocultivos, procesados mediante el sistema BacT/ALERT 3D (bioMérieux, España) y en un cultivo de orina también se aisló *A. fumigatus*; sin embargo, dos determinaciones séricas de antígeno de galactomanano mediante ELISA Platelia *Aspergillus* (Bio-Rad, Francia), fueron negativas (ID < 0,5).

Debido a la mala evolución del paciente, a los 10 días de tratamiento con voriconazol se añadió caspofungina (70+50 mg/día). A pesar de la doble terapia antifúngica, el paciente falleció 45 días después de su ingreso.

En la necropsia practicada se observó una enfermedad trombotica arterial múltiple reciente, con masas fibrinosas y gran cantidad de hongos con la apariencia de *Aspergillus*, afectando a la arteria ileocólica, arterias renales y cerebrales, acompañadas de infartos múltiples, de

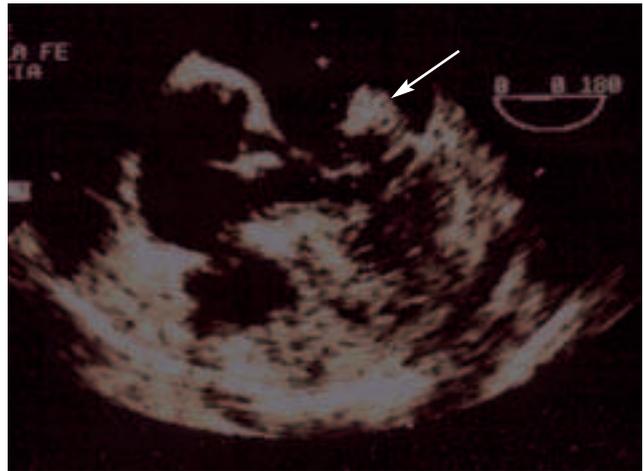


Figura 1. Ecografía transtorácica cardíaca mostrando una vegetación sobre la válvula mitral (flecha).



Figura 2. Examen microscópico directo de la vegetación mediante la tinción con blanco de calcoflúor donde se observan estructuras tabicadas y ramificadas compatibles con un hongo filamentososo (x200).

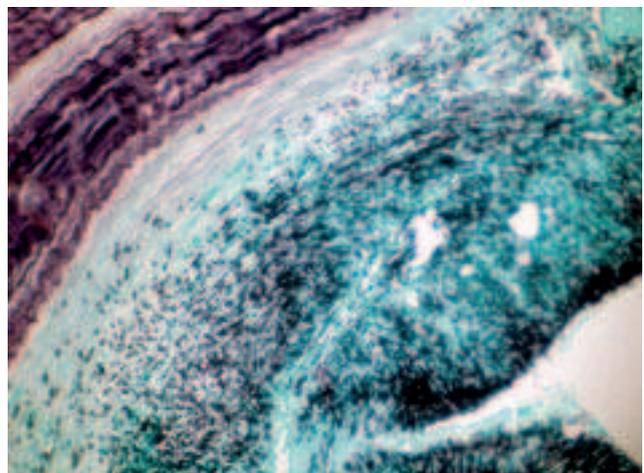


Figura 3. Examen histopatológico de la biopsia valvular mediante la tinción de Gomori-Grocott. Se aprecian abundantes hifas tabicadas y ramificadas en ángulo agudo (x200).

hasta 7 cm, en esas localizaciones. Sin embargo, los cortes del tejido perivalvular mitral no mostraron masas micóticas recientes.

A. fumigatus es un hongo filamentoso de distribución universal, siendo el agente causal más frecuente de las infecciones invasoras, tanto pulmonares como sistémicas, provocadas por hongos filamentosos [3,16]. A diferencia de otros hongos filamentosos, como *Fusarium* spp. o *Scedosporium* spp., el aislamiento significativo de *Aspergillus* spp. en un hemocultivo es excepcional. Su aislamiento representa el 0,5-2% de todas las fungemias y suele ser secundario a la invasión tisular; mientras no se demuestre su verdadera implicación patológica el aislamiento de *Aspergillus* en sangre debe ser considerado como una contaminación [3,5]. Esta limitación de la técnica del hemocultivo queda patente incluso en las endocarditis fúngicas por *Aspergillus*, donde es excepcional aislar el hongo en los viales del hemocultivo, a pesar de ser la endocarditis el paradigma de infección intravascular.

Para la presente revisión se ha realizado una búsqueda en MEDLINE/PubMed de endocarditis fúngica sobre una válvula cardiaca nativa empleando las palabras *Aspergillus* y endocarditis. Hasta la fecha, se han publicado 65 casos clínicos y tan sólo dos con hemocultivo positivo [8,21] (Tabla).

Los tres pacientes revisados tenían entre 58 y 67 años (edad media 61,6 años) y dos de ellos eran varones. Estos datos no discrepan con los publicados por Nadir et al. [15], en los que refieren que la endocarditis fúngica es más frecuente en hombres, con una ratio hombre/mujer de 2/1, aunque la edad media de su serie en pacientes adultos es menor (44 años).

En nuestro caso, y también en los otros dos pacientes con hemocultivo positivo, la endocarditis afectó a la válvula mitral. Asimismo, esta localización es la más frecuentemente referida en otros trabajos, como en la serie de Gumbo et al. [8], donde el 44% de las endocarditis fúngicas afectan a esta válvula. En dos de los tres casos de endocarditis fúngica con hemocultivo positivo (uno de ellos el nuestro), *A. fumigatus* fue la especie implicada, como también lo fue en la mayoría de las series publicadas de endocarditis fúngica por *Aspergillus* [8,19,20].

Respecto a los factores de riesgo para desarrollar endocarditis fúngica, una de las pacientes tenía una leucemia en remisión completa y estaba tratada con antineoplásicos, y nuestro paciente, diagnosticado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, había recibido ciclos discontinuos de corticoides sistémicos e inhalados. El tercero de los pacientes revisados no era inmunodeficiente ni manifestaba otros factores de riesgo para desarrollar endocarditis infecciosa. Estos datos coinciden con lo observado

en los pacientes de Gumbo et al. [8] que presentaban, en el 67% de los casos, algún tipo de inmunodeficiencia.

Por otra parte, el fenómeno embólico se presentó como uno de los signos clínicos más relevantes en los tres pacientes revisados, al igual que en la serie de Gumbo et al. (69%) [8]. No obstante, la fiebre, síntoma habitual de la endocarditis fúngica, sólo se manifestó en uno de los tres casos mencionados, a diferencia de lo descrito en el 74% de los pacientes de Gumbo et al. [8]. En cualquier caso, cabe reseñar, que los signos clásicos de la endocarditis infecciosa (manchas de Roth, hemorragias subungueales en astilla, nódulos de Osler, etc.), son observados con mucha menor frecuencia en la endocarditis fúngica que en la bacteriana [15]. Sin embargo, los hallazgos ecográficos suelen ser una constante en la endocarditis fúngica aspergilar, donde el 78% de los pacientes presentan vegetaciones valvulares visibles en la ecocardiografía transtorácica [4].

En dos de los tres casos revisados, los sistemas empleados para detectar hemocultivos positivos revelaron crecimiento en las muestras de sangre sembradas e incubadas en los caldos enriquecidos con tripticasa de soja. En el tercer caso, en ningún momento los sistemas automáticos de detección dieron señal positiva de crecimiento; sin embargo, al observar visualmente las botellas, siete de ellas mostraban crecimiento macroscópico de un hongo filamentoso [21]. Esta circunstancia demuestra la escasa sensibilidad de los sistemas automatizados de hemocultivo para detectar el crecimiento de *Aspergillus*, una de las causas posibles de la excepcional obtención de hemocultivos positivos en pacientes con endocarditis fúngica aspergilar. No hay que olvidar que en la endocarditis fúngica los hongos son recuperados de los frascos de hemocultivo en menos del 50% de los casos y que la sensibilidad de esta técnica para el aislamiento de las especies de *Aspergillus* es todavía inferior (10%) [2,15]. En nuestro paciente, el examen microscópico directo de la vegetación, con Gram y blanco de calcoflúor, que se realizó nada más llegar al laboratorio, jugó un papel diagnóstico relevante permitiendo instaurar el tratamiento antifúngico inmediato.

Sin embargo, la detección de galactomanano realizada en dos ocasiones en este mismo paciente fue negativa (ID 0,15 y 0,18), al igual que en el caso publicado por Kotanidou et al. [10], aunque en este último no se especifica la técnica serológica utilizada. La detección de galactomanano mediante enzimoensayo (Platelia *Aspergillus*®) es ampliamente utilizada porque ha demostrado su utilidad en el diagnóstico precoz de la aspergilosis invasora en pacientes hematológicos adultos en los que se considera como negativo todo resultado con ID < 0,5 [9,11]. El galactomanano es un polisacárido de *Aspergillus* y sus niveles séricos se correlacionan con la progresión de la

Tabla. Resumen de los tres casos de endocarditis fúngica por *Aspergillus* con hemocultivo positivo.

Edad / sexo	Válvula afectada	Especie aislada	Factores de riesgo/ Enfermedad de base	Cuadro clínico	Tratamiento antifúngico	Tratamiento quirúrgico	Hemocultivos + / -	Evolución	Referencia
60 / ♀	Mitral	<i>A. terreus</i>	Leucemia linfoblástica aguda	Fiebre, disnea, FA, SS válvula mitral, embolismo aórtico	Anfotericina B	Sí	7 / 12	Exitus	[21]
67 / ♂	Mitral	<i>A. fumigatus</i>	Sin factores de riesgo para aspergilosis invasora / bronquiectasias	Cefalea, abscesos cerebrales, embolismo ocular y en MSI	Anfotericina B	Sí	1 / 2	Exitus	[8]
58 / ♂	Mitral	<i>A. fumigatus</i>	Ciclos discontinuos de corticoterapia / bronquitis crónica	Amaurosis fugaz, embolismo en MMII	Voriconazol + caspofungina	Sí	2 / 2	Exitus	Hospital Univ La Fe

FA: fibrilación auricular; SS: shock séptico; MSI: miembro superior izquierdo; MMII: miembros inferiores.

enfermedad y la carga fúngica en los modelos animales de aspergilosis pulmonar. Sin embargo, presenta una cinética imprevisible en sangre, ya que es rápidamente depurado por las células del sistema retículo endotelial [1,6] y es una de las razones más aceptadas para explicar la menor sensibilidad de esta técnica en pacientes inmunocompetentes, como podría ser el caso de nuestro paciente en el momento de la determinación [12]. Las dificultades diagnósticas de la endocarditis fúngica obligan a perfeccionar las técnicas y sistemas de cultivo existentes y a desarrollar nuevos métodos diagnósticos, como los basados en la biología molecular o en la detección de otros componentes no antígenicos fúngicos como el 1 \rightarrow 3,β-D-glucano (Fungitell, Associates of Cape Cod, EE.UU.), actualmente en investigación en algunos laboratorios [7,13,18].

Los tres pacientes incluidos en la presente revisión recibieron un tratamiento combinado quirúrgico (valvuloplastia) y farmacológico (anfotericina B en dos de los casos y voriconazol más caspofungina en el tercero). La combinación terapéutica es la más indicada en los pacientes con endocarditis fúngica y, si se asocia a un diagnóstico precoz y a un adecuado sistema inmunitario, podría ser determinante en la evolución favorable de esta grave enfermedad. Sin embargo, el pronóstico de la endocarditis por *Aspergillus* sigue siendo sombrío. La mortalidad cruda de la endocarditis fúngica por hongos filamentosos, independientemente del tratamiento recibido, es del 80-96% [19] y los tres casos con hemocultivo positivo comentados en esta revisión tuvieron un desenlace fatal.

Hasta la fecha, no existe un claro consenso en relación con el antifúngico de elección y la dosis a administrar en la endocarditis fúngica aunque, tradicionalmente, la

anfotericina B desoxicolato ha sido el fármaco más utilizado. Sin embargo, a causa de su pobre penetración en el interior de la vegetación, se precisan elevadas dosis que incrementan también su toxicidad. La introducción de las formulaciones lipídicas de anfotericina B ha permitido conseguir una mejor distribución del fármaco en el foco de la infección con menores efectos tóxicos. A pesar de ello, estas nuevas formulaciones no han conseguido mejorar la evolución de los pacientes con endocarditis fúngica, por lo que, en caso de utilizarse, se recomienda administrarla conjuntamente con 5-fluorocitosina que penetra con mayor facilidad en la vegetación [8].

En la actualidad, el voriconazol puede considerarse el fármaco de elección en la endocarditis por *Aspergillus*, pues ha demostrado ser más activo que la anfotericina B frente a este patógeno en otras localizaciones y alcanza buenas concentraciones en los tejidos [17]. Sin embargo, debido a la gravedad de la infección, el tratamiento combinado de voriconazol con caspofungina es una interesante alternativa terapéutica junto al tratamiento quirúrgico de la endocarditis fúngica; aunque, en nuestro caso, el paciente falleció a pesar de ser tratado con ambos fármacos.

En resumen, aunque en el paciente estudiado se reproducen algunas de las características clínicas, diagnósticas y evolutivas de la endocarditis fúngica por *Aspergillus*, la ausencia de cirugía previa, junto con la positividad del examen microscópico directo y del hemocultivo y de la negatividad del antígeno galactomanano, a pesar de la diseminación multiorgánica confirmada en la necropsia, confieren a este caso un interés especial que podría ayudar a una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica de futuros enfermos con sospecha de endocarditis fúngica.

Bibliografía

- Becker MJ, de Marie S, Fens MH, Verbrugh HA, Bakker-Woudenberg IA. Effect of amphotericin B treatment on kinetics of cytokines and parameters of fungal load in neutropenic rats with invasive pulmonary aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 428-434.
- Del Palacio A, Cuetara MS, Pontón J. El diagnóstico de laboratorio de la aspergilosis invasora. *Rev Iberoam Micol* 2003; 20: 90-98.
- Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 781-803.
- Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994; 96: 200-209.
- Duthie R, Denning DW. *Aspergillus* fungemia: report of two cases and review. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 598-605.
- Francis P, Lee JW, Hoffman A, Peter J, Francesconi A, Bacher J, Shelhamer J, Pizzo PA, Walsh TJ. Efficacy of unilamellar liposomal amphotericin B in treatment of pulmonary aspergillosis in persistently granulocytopenic rabbits: the potential role of bronchoalveolar D-mannitol and serum galactomannan as markers of infection. *J Infect Dis* 1994; 169: 356-368.
- Grijalva M, Horvath R, Dendis M, Erny J, Benedik J. Molecular diagnosis of culture negative infective endocarditis: clinical validation in a group of surgically treated patients. *Heart* 2003; 89: 263-268.
- Gumbo T, Taege AJ, Mawhorter S, McHenry MC, Lytle BH, Cosgrove DM, Gordon SM. *Aspergillus* valve endocarditis in patients without prior cardiac surgery. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 261-268.
- Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 609-622.
- Kotanidou AN, Zakyntinos E, Andrianakis I, Zervakis D, Kokotsakis I, Argyrakos T, Argiropoulou A, Margariti G, Douzinas E. *Aspergillus* endocarditis in a native valve after amphotericin B treatment. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1453-1455.
- Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* 2004; 190: 641-649.
- Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 349-357.
- Mennink-Kersten MASH, Ruegebrink D, Wasei N, Melchers WJG, Verweij PE. In vitro release by *Aspergillus fumigatus* of galactofuranose antigens, (1 \rightarrow 3)-β-D-glucan, and DNA, surrogate markers used for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1711-1718.
- Millar BC, Jugo J, Moore JE. Fungal endocarditis in neonates and children. *Pediatr Cardiol* 2005; 26: 517-536.
- Nadir E, Rubinstein E. Fungal endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2004; 6: 276-282.
- Nucci M, Marr KA. Emerging fungal diseases. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 521-526.
- Paterson DL. New clinical presentations of invasive aspergillosis in non-conventional hosts. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 Suppl 1: 24-30.
- Pazos C, Pontón J, del Palacio A. Contribution of (1 \rightarrow 3)-β-D-glucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: a comparison with serial screening for circulating galactomannan. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 299-305.
- Pierrotti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest* 2002; 122: 302-310.
- Rubinstein E, Lang R. Fungal endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16(Suppl B): 84-89.
- Schett G, Casati B, Willinger B, Weinlander G, Binder T, Grabenwoger F, Sperr W, Geissler K, Jager U. Endocarditis and aortal embolization caused by *Aspergillus terreus* in a patient with acute lymphoblastic leukemia in remission: diagnosis by peripheral-blood culture. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3347-3351.
- Shoar MG, Zomorodian K, Saadat F, Hashemi MJ, Tarazoei B. Fatal endocarditis due to *Aspergillus flavus* in Iran. *J Pak Med Assoc* 2004; 54: 485-486.