

Endocardite por Bartonella: um caso de endocardite com culturas negativas

Bartonella endocarditis: a culture-negative endocarditis clinical case report

Aida Cordero*, Vera Escoto**, Luisa Lopes***

Resumo

O diagnóstico de endocardite infecciosa baseia-se na identificação do agente causal e na evidência das alterações valvulares mediante a ecocardiografia. Os casos de hemoculturas negativas constituem um desafio clínico, por apresentarem uma evolução frequentemente subaguda ou crónica e precisarem de outras técnicas para chegar ao diagnóstico etiológico.

Bartonella spp. é uma causa cada vez mais frequente de endocardite com culturas negativas, estando o diagnóstico baseado nos antecedentes epidemiológicos e na confirmação serológica.

Os autores apresentam o caso de uma doente portadora de uma prótese aórtica, com febre e pancitopenia de vários meses de evolução, com hemoculturas negativas. O ecocardiograma transesofágico (TE) revelou a presença de vegetação na válvula mitral no contexto de serologia positiva para *Bartonella*.

É também realizada uma revisão sobre a abordagem da endocardite com hemoculturas negativas e especificamente sobre as causadas pelo género *Bartonella*.

Palavras chave: Endocardite, *Bartonella*, Endocardite com culturas negativas.

Abstract

The diagnosis of infectious endocarditis is based on identification of the causal agent and evidence of valvular alterations seen on cardiac ultrasound. Cases of culture-negative endocarditis are a clinical challenge, because they present frequently with a subacute or chronic evolution and need other techniques for detection of the causative microorganism.

Bartonella sp. is an increasingly more frequent cause of culture-negative endocarditis, and the diagnosis is based on an epidemiological history and serological tests.

The authors present a case of a woman with a prosthetic valve and several months history of fever and pancytopenia, with negative cultures and serology positive for *Bartonella* spp.

A revision of the approach for diagnosis of the culture-negative endocarditis, specifically cases due to *Bartonella* sp., is reported.

Key words: Endocarditis, *Bartonella*, Culture-negative endocarditis.

Introdução

A endocardite infecciosa (EI) não é uma patologia frequente; no entanto, continua a ser uma doença severa e potencialmente fatal.¹

A incidência da endocardite é mais elevada entre os doentes com válvulas cardíacas protésicas e os consumidores de drogas por via parenteral.

Nos últimos anos tem aumentado a EI no idoso, sendo que nos doentes entre a sexta e oitava décadas a incidência atinge 30 casos por 100.000 indivíduos por ano. Isto é devido, em parte, ao aumento da esperança de vida e da prevalência de lesões valvulares degenerativas.²

A febre é o sinal mais frequente e encontra-se em 90 % dos doentes. A deteção de novos sopros

*Interna Complementar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar de Medicina Interna

***Directora de Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina Interna do Hospital Santa Luzia de Elvas

Recebido para publicação a 20.11.06

Aceite para publicação a 04.03.08

cardíacos, esplenomegalia, manifestações mucocutâneas, embolias sistêmicas e insuficiência cardíaca constituem as principais manifestações clínicas, sendo muitas vezes inespecíficas.

No caso do idoso as manifestações atípicas da doença são mais frequentes, condicionando um atraso no diagnóstico e mortalidade mais elevada.³

O tratamento adequado depende da identificação do agente causal, sendo as hemoculturas a prova de laboratório fundamental para isolar o microrganismo.

A presença de culturas negativas supõe um atraso no tratamento, com importantes implicações prognósticas; no entanto, existem técnicas de laboratório mais específicas que permitem chegar ao diagnóstico etiológico.

Caso clínico

Doente de sexo feminino, de 73 anos de idade, internada através do SU por dispneia para mínimos esforços e ortopneia com uma semana de evolução.

Como antecedentes de relevo apresentava bloqueio incompleto de ramo direito, valvulopatia mitroaórtica degenerativa e ICC classe II de NYHA, sendo portadora de uma prótese aórtica biológica Carpentier Edwards desde Janeiro do 2004.

Em Maio de 2005 foi internada no Serviço de Cirurgia do nosso hospital por trombose venosa profunda (TVP) no membro inferior direito, apresentando boa resposta à heparina e mantida posteriormente com anticoagulação oral de forma ambulatoria. Realizou Eco-Doppler de controlo em Junho que evidenciou insuficiência da veia popliteia e safena direita sem sinais de trombose.

Durante este internamento foi constatada a existência de febre sem foco aparente, de 10 dias de evolução, que respondeu à terapêutica empírica com Amoxicilina-Ác.clavulânico. A síndrome febril, apesar dos exames realizados, ficou sem diagnóstico etiológico (*Quadro I*).

Realizou também TC Toraco-Abdominal, que revelou esplenomegalia homogénea (17.8 cm), adenopatias lateroaórticas infracentimétricas e espessamento pré-pilórico.

Após a alta, por manter anorexia, astenia e pancitopenia ligeira foi referenciada para a Consulta de Medicina Interna.

Durante a investigação na consulta foi detectada febre intermitente, adenopatias axilares à esquerda e alteração das imunoglobulinas séricas (electroforese

das proteínas com elevação das gamma de 33%, IgG 2.370 mg/dl, Kappa 455mg/dl e Lambda 266 mg/dl).

A doente não apresentava queixas específicas de nenhum órgão e negava picadas de insectos ou contacto directo com animais, embora morasse num monte.

Por suspeita de provável gamapatia monoclonal, foi realizado RX da calota craniana, que não revelou alterações, e foi solicitada observação na Consulta de Hematologia, onde realizou mielograma e biopsia osteomedular que excluíram doença hematológica.

Foi proposto internamento, em Dezembro de 2005, por a doente apresentar agravamento da dispneia com ferveres inspiratórios nas bases e agravamento da anemia, que a doente recusou. O ecocardiograma transtorácico (TT) realizado dois dias depois, de forma ambulatoria, revelou: aurícula esquerda dilatada (55mm), ventrículo esquerdo com paredes hipertrofiadas e boa função sistólica; prótese aórtica com áreas de fibrocalcificação superiores a 1 cm, indistinguíveis de vegetações, que não existiam no exame anterior e com aumento do gradiente transvalvular (25 mmHg); cálcio abundante no anel mitral com regurgitação ligeira.

A doente finalmente acedeu ao internamento com hipótese diagnóstica de EI sobre válvula protésica.

À entrada apresentava de relevante no exame objectivo astenia marcada, palidez mucocutânea e dispneia para pequenos esforços, na auscultação cardíaca tons rítmicos com sopro sistólico de ejeção no foco aórtico grau II/VI, na auscultação pulmonar ferveres inspiratórios em ambas bases, adenopatias axilares indolores à esquerda, esplenomegalia e edemas maleolares bilaterais. Apirética e com estabilidade hemodinâmica. Analiticamente, apresentava agravamento da pancitopenia (*Quadro II*).

QUADRO I

Exames diagnósticos realizados durante o primeiro internamento, que resultaram negativos

Hemoculturas	Monotest
Urocultura	Serologia para CMV
Huddleson	Serologia para Toxoplasma
Rosa de Bengala	Rx Tórax
Widal	Ecocardiograma TT
Weil-Felix	TC Tóraco-abdominal

QUADRO II

Evolução analítica da doente antes e depois da terapêutica antibiótica

Evolução dos parâmetros analíticos			
	Outubro 05	Dezembro 05	Junho 06
Leucócitos (n/ μ l)	3.100	2.800	4.500
Hb (g/dl)	10.1	9.6	11.6
Plaquetas (n/ μ l)	140.000	80.000	140.000
VSG (mm/h)	70	115	25
LDH	590	610	340
B ₂ -microglobulina (μ g/ml)	13.2	10.6	0.5
Ig G (mg/dl)	2.370	-	1.660
Cadeias K (mg/dl)	455	-	340
PCR (mg/dl)	6.44	9.10	0.4

Foram realizadas colheitas para hemoculturas e iniciou terapêutica antimicrobiana empírica com Vancomicina, Gentamicina e Rifampicina, com discreta melhoria clínica, mas mantendo febre superior a 38.5°C.

Embora se mantivesse sempre hemodinamicamente estável, foram objectivados episódios de postração intensa e desorientação, pelo que realizou TC CE que não revelou alterações. Realizou ainda nova TC toraco-abdominal que excluiu embolização sistémica, mantendo a esplenomegalia homogénea.

O ecocardiograma TE evidenciou prótese em posição aórtica, com espessamento das cúspides sem imagens de vegetações. Válvula mitral com espessamento de ambos folhetos com imagem sugestiva de grande vegetação na face ventricular do folheto posterior com regurgitação mitral moderada (Fig. 1 e 2).

Após 10 dias de terapêutica antibiótica, a doente mantinha a febre e as hemoculturas tinham sido sempre negativas (9 no total), pelo que foram solicitadas serologias para agentes de crescimento difícil (*Chlamydia*, *Coxiella*, *Bartonella* e *Brucella*) e introduzidos o Fluconazol e a Ceftriaxone. A febre desapareceu após 4 dias da alteração terapêutica, sendo também objectivada melhoria clínica e da pancitopenia.

A doente teve alta após completar 4 semanas de Ceftriaxone mais Fluconazol e 2 semanas de Gentamicina, com o diagnóstico de EI sobre válvula nativa com culturas negativas.

Após a alta recebemos as serologia pedidas, tendo-se verificado serologia positiva para *Bartonella spp.* (IgG, A e M > 1:256). A doente foi contactada para fazer Doxiciclina durante 4 meses.

Ao ser novamente interrogada sobre contactos com gatos previamente ao início do quadro febril, foi confirmado pela filha um episódio de uma arranhadela por um gato.

Nas consultas de seguimento continuamos a objectivar melhoria clínica estável e evidente melhoria analítica, com normalização das imunoglobulinas (IgG 1.660 mg/dl) e diminuição do título de Ig específicas para *Bartonella spp.* (Ig G, A e M > 1:128). Não foi repetido o ecocardiograma TE por nova recusa da doente, o ecocardiograma TT não evidenciou abscessos ou fístulas valvulares.

Discussão

Desde a primeira descrição de um caso de endocardite infecciosa, há quase 500 anos,⁴ as opções de diagnóstico e terapêutica foram desenvolvendo-se em paralelo, conseguindo que o prognóstico melhorasse substancialmente.

No entanto, os problemas quanto ao correcto diagnóstico e tratamento continuam sendo actuais: a emergência de novos agentes etiológicos, as mudanças nos hábitos sociais e o incremento das resistências aos antimicrobianos, conseguiram fazer manter as dificuldades no tratamento desta doença, que requer novas abordagens quer no diagnóstico quer na terapêutica.⁵

A endocardite infecciosa subaguda, ao contrário da forma aguda, segue um curso indolente, raramente causa infecção metastática e progride gradualmente excepto se for complicada com um evento embólico importante ou com a ruptura de um aneurisma micótico.⁶

A apresentação clínica pode ser especialmente silenciosa em doentes idosos ou imunodeprimidos, com febre atenuada ou ausente, colocando em ocasiões a necessidade de diagnóstico diferencial com doenças hematológicas ou inclusivamente psiquiátricas⁷.

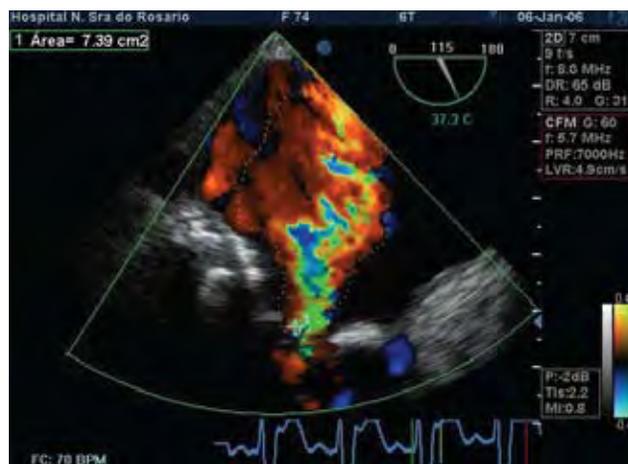
As manifestações reumatológicas da EI (lombalgia, artrite) são mais frequentes nos idosos. Nestes doentes, o aparecimento de um sopro por insuficiência valvular pode ser muito inespecífico dada a elevada prevalência de sopros nos idosos pela degeneração e calcificação do tecido valvular.

O diagnóstico de certeza é realizado com o exame



Vegetação em relação com a face ventricular do folheto posterior da válvula mitral (Ecocardiograma TE).

FIG. 1



Fluxo de regurgitação mitral de grau moderado.

FIG. 2

histológico e microbiológico de vegetações obtidas cirurgicamente. No entanto, podemos admitir o diagnóstico de EI com base nos critérios de Duke (fundamentados nos achados ecocardiográficos e na confirmação do agente causal nas hemoculturas ou nas serologias),⁸ embora estes critérios continuem apresentando limitações.

A ecocardiografia TT não detecta vegetações inferiores a 2 mm de diâmetro e não é adequada para avaliar válvulas protésicas ou detectar complicações intracardíacas. A rentabilidade na população idosa é menor pela maior prevalência de calcificações valvulares e subvalvulares, a maior frequência de EI protésica e deficiente janela acústica pela obesidade ou pneumopatias crônicas.

A ecocardiografia TE detecta vegetações em mais de 90% dos casos e é ótima para a avaliação de válvulas protésicas, detecção de abscessos, perfuração valvular e fístulas. No nosso caso revelou uma vegetação na válvula mitral e não na prótese aórtica, como sugeria o ecocardiograma TT.

Em 5 a 30% dos casos de endocardite as culturas são negativas.⁹ A terapêutica antimicrobiana prévia é a causa mais frequente de culturas negativas subsequentes, inclusivamente após uma pauta curta de antibiótico.

Quando excluídos os indivíduos com história de tratamento antibiótico prévio, a percentagem de EI com culturas negativas é próximo dos 5%.

Estes doentes podem apresentar uma infecção

por microrganismos cujo crescimento em meios habituais é lento ou exigente, como os *Streptococos* que requerem piridoxal (designados como espécies de *Abiothrophia*), microrganismos cocobacilares gram negativos do grupo HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*), *Corynebacterium spp.*, *N. Gonorrhoeae* e anaeróbios. Outros microrganismos podem precisar de meios especiais para o cultivo, como é o caso da *Brucella*, *Legionella* e os fungos (*Cândida*, *Histoplasma* ou *Aspergillus*).

Em última hipótese, podem ser necessárias técnicas de PCR ou serologias para identificar agentes como *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Coxiella burnetii*, *Rickettsia*, *Tropherima whippelli* ou *Bartonella*.¹⁰

Algumas destas bactérias, que causam endocardite com hemoculturas negativas, estão vinculadas a contextos epidemiológicos característicos (*Coxiella burnetii* em Europa, espécies de *Brucella* no Médio Oriente) ou a quadros clínicos (*Tropherima whippelli* causa endocardite larvada, afebril com culturas negativas e diarreia crónica).

A aplicação de métodos moleculares à detecção de microrganismos difíceis de cultivar tem revelado a existência de novas espécies de *Bartonella*, estabelecendo que algumas são a causa de endocardites previamente consideradas idiopáticas.

A espécie isolada mais frequentemente é a *B. quintana*. Outras duas espécies *B. Elizabethae* e *B. Clarridgeiae*, assim como *B. henselae*, foram identifi-

cadras como agentes causais de endocardite subaguda e crónica. Na década passada a *Bartonella* foi considerada responsável de 3% das EI. Em conjunto com a *Coxiella burnetii* é considerada a causa mais frequente de EI com hemoculturas negativas¹¹.

As bactérias do género *Bartonella* são pequenos bacilos gram negativos, aeróbios, não móveis, que se comportam como intracelulares facultativos. Embora anteriormente incluídas na ordem *Rickettsiales*, após estudos genéticos passaram a integrar o subgrupo das proteobactérias, mais próximas ao género *Brucella* que à *Rickettsia*.

A fisiopatologia da infecção pelas diferentes espécies de *Bartonella* é complexa, sendo comum para todas o tropismo pelas hemácias e pelas células endoteliais, assim como a vasoproliferação, por produzir substâncias antiapoptose e liberar factores vasoproliferativos, como o factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF). Além disto, a infecção por *Bartonella spp.* produz diversas interleucinas (IL-6, IL-8, IL-10, etc.), algumas das quais atenuam os efeitos da resposta inflamatória.¹²

Também é comum para todas as espécies a necessidade dum reservatório, sendo o humano para a *B. quintana* e o gato para a *B. henselae*.

As manifestações clínicas (angiomatose bacilar, peliose hepática, doença por arranhadela do gato, “trench fever”, doença de Carrión, bacteriemia, endocardite ou até febre de origem desconhecida) podem variar em função da espécie de *Bartonella* e da situação imunológica do doente¹³.

B. quintana é o agente responsável da “trench fever” ou “febre quintana”, que atingiu um milhão de soldados na Europa, na 1ª Guerra Mundial. Esta doença está associada a pobres condições nutricionais e sanitárias, sendo o piolho humano o vector mais provável. É caracterizada por febre recorrente (cada 5 dias), cefaleias e dores ósseas, especialmente na região pretibial.

Recentemente, tem-se assistido ao reaparecimento deste quadro clínico nas cidades, sendo descrito em doentes vagabundos e alcoólicos, denominado “urban trench fever”¹⁴. É a espécie mais frequentemente implicada na endocardite por *Bartonella* (80%), com uma elevada mortalidade, em parte pelo atraso no diagnóstico e também pelas populações marginais que atinge.

B. henselae causa tipicamente a doença por “arranhadela do gato” (a causa mais frequente de linfadenopatia crónica benigna em crianças e jovens), assim

como a angiomatose bacilar e a peliose hepática em doentes imunodeprimidos. Os doentes habitualmente são proprietários de gatos e foram arranhados ou mordidos por estes ou picados por pulgas.

O primeiro caso de endocardite por *Bartonella henselae* foi descrito em 1993¹⁵ e, ao contrário dos casos por *B. quintana*, aparece mais frequentemente em doentes com valvulopatia prévia.

Dos doentes com EI por *Bartonella* 15% apresentam-se apiréticos, é frequente a esplenomegalia e também é possível encontrar adenopatias no exame objectivo. Têm tendência a infectar a válvula aórtica, produzindo tipicamente uma endocardite não invasiva.

Como em outros casos de EI subaguda ou crónica, o motivo de consulta pode ser apenas queixas de dispneia de agravamento progressivo, consequência da deterioração da função cardíaca.

Os doentes com bacteriemia por *Bartonella spp.* podem estar assintomáticos ou referir febre, dores ósseas nas extremidades inferiores, sudorese profusa e lesões por coceira junto com presença de piolhos. Devem sempre receber terapêutica antibiótica dado o elevado risco de desenvolver endocardite, possibilidade que deve ser excluída.

Com o caso clínico atrás descrito queremos salientar as dificuldades no diagnóstico da EI quando se apresenta de forma subaguda, às vezes apresentando-se como febre de origem incerta ou colocando a necessidade de diagnóstico diferencial com patologias do foro hematológico.

No caso da nossa doente, a investigação inicial foi inconclusiva e as alterações do hemograma e das Ig plasmáticas junto com a esplenomegalia tornaram necessária a realização de mielograma e biópsia osteomedular.

Admitimos que numa doente portadora de prótese valvular fosse mandatário realizar um ecocardiograma TE, para excluir endocardite numa fase mais inicial, mas a necessidade de internamento para a realização deste exame e a recusa persistente da doente, por outro lado, com idade avançada, fez adiar o exame até ao agravamento da função cardíaca, altura em que a própria doente se apercebeu da gravidade da situação, permitindo a realização de exames mais invasivos.

O facto do diagnóstico serológico destas “fastidiosas” bactérias ser tão demorado, torna fundamental explorar os antecedentes epidemiológicos do doen-

te, sendo que, no nosso caso, só após o diagnóstico serológico é que se conseguiu identificar o contacto causal.

Por ser muito difícil de cultivar no soro ou tecidos (podem precisar até 6 semanas), é frequentemente aceite um diagnóstico baseado nos antecedentes epidemiológicos e dados serológicos usando-se a imunofluorescência indirecta (IFA). Os títulos elevados de Ac IgM ($\geq 1:20$), IgG ($\geq 1:256$) ou a elevação 4 vezes superior no título de IgG entre a determinação na fase aguda e durante a convalescência permitem admitir o diagnóstico serológico com uma sensibilidade e especificidade de 89% e 97.7% respectivamente.¹³

A identificação dos genes do RNA ribossómico 16S de *B.henselae* mediante a reacção em cadeia da polimerase (PCR) e cebadores de oligonucleótidos específicos no material de biopsia, obtido de doentes que precisam de substituição valvular é, às vezes, a única forma de obter o diagnóstico etiológico.¹

A infecção pode estimular o aparecimento de Ac. que reagem com *Chlamydia pneumoniae*. É possível que muitas das endocardites por *Chlamydia spp.* diagnosticadas há anos, correspondam na realidade a endocardites por *Bartonella*.

Na endocardite com cultura ou serologia positiva, é recomendado Azitromicina (250 mg/dia) ou Doxiciclina (100mg/dia) durante 4 a 6 meses. Nas primeiras duas ou três semanas é recomendado juntar uma cefalosporina de terceira geração ou um aminoglicósido.

No caso de suspeita (sem confirmação serológica) de endocardite por *Bartonella*, deverá tratar-se a endocardite com negatividade nas culturas, com Ceftriaxone (2g/dia) via endovenosa, junto com um aminoglicósido, durante 6 a 8 semanas.

Se a suspeita for confirmada, será suspensa a Ceftriaxone e introduzido um macrólido ou doxiciclina por um período prolongado. Numa percentagem elevada precisam de cirurgia valvular.

Assim, o diagnóstico de EI coloca um desafio, particularmente nos doentes idosos e com culturas negativas. A *Bartonella* tem sido reconhecida com crescente frequência como agente causal nestes casos de EI por agentes de crescimento exigente ou *fastidious*. Sendo muito difícil de cultivar, os doentes com suspeita de EI com culturas negativas devem ser testados serologicamente, já que nem sempre os antecedentes epidemiológicos são evidentes na colheita da história clínica. ■

Bibliografia

- Breitkopf C, Hammel D, Scheld H, Peters G, Becker K. Impact of a Molecular Approach to Improve the Microbiological Diagnosis of Infective Heart Valve Endocarditis. *Circulation* 2005;111:1415-1421.
- Dhawan VK. Infective endocarditis in elderly patients. *Clin Infect Dis*. 2002; 34:806-812.
- Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002; 88:53-60.
- Millar B, Moore J. Emerging Issues in Infective Endocarditis. *Emerging Infectious Diseases* 2004; 10:1110-1116.
- The Task Force on Infective Endocarditis of European Society of Cardiology. Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis. *European Heart Journal* 2004; 00:1-37.
- Karchmer AW. Endocarditis Infecciosa. In Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 16ª edición. McGraw-Hill 2006:820-830.
- Biddinger P, Isselbacher E, Fan D, Shepard J. Case-2005: A 53-Year-Old Man with Depression and Sudden shortness of Breath. *N Engl J Med* 2005; 352:709-716.
- Brouqui P, Raoult D. Endocarditis Due to Rare and Fastidious Bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(1):177-207.
- Mann P, Nye F, Williams G, Walker A, Amadi A. From trench fever to endocarditis. *Postgrad Med J* 2003; 79:655-656.
- Delgado M, Castillo JC, Anguita M, Mesa D. Endocarditis en situaciones especiales, anciano, portador de prótesis, endocarditis con hemocultivo negativo. *Medicine* 2005; 9(43):2834-2840.
- Raoult D, Fournier PE, Drancourt M et al. Diagnosis of 22 new cases of *Bartonella* endocarditis. *Ann Intern Med* 1996;125:646-652.
- Blanco JR, Raoult D. Enfermedades producidas por *Bartonella spp.* *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(5):313-320.
- Tsukahara M, Tsuneoka H, Iino H, Murano I, Takahashi H, Uchida M. *Bartonella henselae* Infection as a Cause of Fever of Unknown Origin. *J Clin Microbiol* 2000;38:1990-1991.
- Spach D, Kanter A, Dougherty M et al. *Bartonella (Rochalimaea)* quintana bacteriemia in inner-city patients with chronic alcoholism. *N Engl J Med* 1995;332:424-428.
- Goldstein L, Saliba W, Elias M, Zlotnik A, Raz R, Giladi M. *Bartonella* quintana endocarditis in East Africa. *Eur J Intern Med* 2005;16:518-519.