

ENDOCARDITE COM HEMOCULTURAS NEGATIVAS E ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS: UM GRANDE DESAFIO

Herval de Lacerda Bonfante*, Heloína Lamha Machado Bonfante**, Carolina Bassoli de Azevedo*,
Lena Márcia de Carvalho Valle**, José Resende de Castro Júnior*

Resumo

A endocardite infecciosa subaguda pode cursar com fenômenos imunológicos e manifestações extracardíacas como anemia e dores musculoesqueléticas que podem simular doenças reumatológicas. É relatado o caso de um paciente com endocardite infecciosa que apresentou sintomatologia semelhante à polimialgia reumática, além de um quadro agudo de nefrite após início da antibioticoterapia. São considerados aspectos do diagnóstico diferencial entre endocardite de Libman-Sacks e endocardite infecciosa.

Palavras-chave: Endocardite Bacteriana Subaguda; Polimialgia Reumática; Fatores Imunológicos; Glomerulonefrites; Endocardite de Libman-Sacks.

Abstract

Subacute Infectious endocarditis can present immunological phenomena and extracardiac manifestations such as anemia and musculoskeletal pain which can mimic rheumatological disease. It is related a case on infectious endocarditis presenting symptomatology similar to Polymyalgia Rheumatica despite acute nephritis after antibiotic. The differential diagnostic features of Libman-Sacks endocarditis versus infective endocarditis are discussed.

Keywords: Endocarditis Subacute Bacterial; Polymyalgia Rheumatica; Immunologic Factor; Glomerulonephritis; Libman-Sacks Disease.

* Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG- Brasil.

** Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (SUPREMA), Juiz de Fora, MG- Brasil.

Trabalho realizado no Serviço de Reumatologia e Cardiologia do Hospital Monte Sinai

Introdução

A endocardite infecciosa (EI) é uma doença grave que ocasiona grande morbidade e uma alta taxa de mortalidade. Na maioria dos estudos, sua incidência varia de 2 a 10 episódios por 100.000 pessoas-ano, alcançando cerca de 20 episódios por 100.000 pessoas-ano na população idosa. Aproximadamente 15.000 novos casos são diagnosticados nos Estados Unidos a cada ano. A mortalidade situa-se entre 15 a 20% e as principais complicações da doença são: insuficiência cardíaca, formação de abscessos intra cardíacos e eventos embólicos¹.

A participação do sistema imunológico na EI é importante e associada a muitas manifestações clínicas, como: mialgia, perda de peso, febre e glomerulopatia, sintomas esses, que podem ser confundidos com polimialgia reumática, uma enfermidade inflamatória caracterizada por dores predominantemente em cintura escapular e pélvica, anemia e aumento da velocidade de sedimentação (VS)^{2,3}.

Várias condições clínicas, além da polimialgia reumática, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da EI, entre elas a endocardite de Libman-Sacks (ELS) e a endocardite marantica (EM). A ELS pode ser manifestação do lúpus eritematoso sistêmico e mais recentemente da síndrome antifosfolípido, embora, tipicamente seja assintomática, pode ocasionar insuficiência valvular severa, eventos embólicos, EI e em alguns casos cursar com febre e artrite⁴. A EM é definida como uma ou mais vegetações intracardíacas não infectadas, estando mais comumente associada com malignidade⁵.

Caso clínico

Paciente de 80 anos, sexo masculino, portador de diabetes mellitus e hipertensão arterial, com início da doença em abril de 2009, apresentando quadro

álgico difuso predominando em cintura escapular e pélvica, além de dor abdominal em crises, principalmente noturna. Teve um emagrecimento de 5 Kg em 4 meses e gradativa obstipação intestinal. Durante este período apresentava exame físico sem grandes alterações, a não ser dor nos sítios citados e em região periumbilical e coluna lombar. No início da doença não havia febre, porém já apresentava alterações laboratoriais: anemia com hemoglobina: 11g/dL (normal 13,5 a 16,5g/dL), VS: 110 mm na primeira hora (normal até 20 mm), hipoproteinemia com albumina: 2,3 g/dL (normal 3,5 a 5,5 g/dL) e fosfatase alcalina: 425 U/L (normal até 100 U/L). A contagem de leucócitos era normal.

Com a finalidade de esclarecer o quadro de dor musculoesquelética e abdominal, foram solicitados: endoscopia digestiva alta, colonoscopia, Raio X de tórax, angiotomografia de artérias mesentéricas, tomografia computadorizada (TC) de abdômen, cintilografia óssea e trânsito intestinal com resultados normais. Após a investigação foi diagnosticado como polimialgia reumática e iniciada prednisona na dose de 10 mg por dia. A melhoria foi significativa nas 2 primeiras semanas, com redução da VS para metade do valor inicial; entretanto, após a 3ª semana, houve decréscimo da resposta terapêutica e nova elevação da VS, quando foi decidido a suspensão da corticoterapia e prosseguimento da investigação diagnóstica.

Após 6 meses do início da doença e com uma melhoria parcial da sintomatologia, embora persistissem dor na cintura escapular e pélvica e VS acelerada, evoluiu com edema nos membros infe-

riores e inicialmente com pequena elevação da temperatura axilar no período vespertino, variando de 37,5°C a 38°C de caráter diário e persistente. Após 1 semana houve elevação progressiva da temperatura atingindo 39°C. Foi solicitada uma TC de tórax que evidenciava um aumento discreto da área cardíaca e a presença de um pequeno derrame pleural bilateral. Devido à presença de febre e ao surgimento de sopro diastólico no foco aórtico (+/4), foi realizado ecocardiograma transtorácico que detectou a presença de uma vegetação de 6 mm na válvula aórtica com regurgitação e ecocardiograma transesofágico que confirmou o diagnóstico (Figura 1 e Figura 2).

Foram realizadas colheitas de urina e sangue para culturas, e iniciado esquema antimicrobiano com a associação de ampicilina/sulbactam e ciprofloxacina, visando a cobertura de *Streptococcus viridans*, *Enterococcus*, gram negativos e bactérias do grupo HACEK (*Haemophilus sp*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella sp.*). A cultura de urina e 5 amostras de hemocultura apresentaram resultados negativos, apesar do paciente não ter utilizado antibióticos previamente.

Após uma semana de antibioticoterapia, não havia febre, mas permanecia o quadro alérgico difuso com elevação da ureia e creatinina, que até ao momento apresentavam valores normais, e a presença de proteinúria em níveis nefróticos, além de hematúria microscópica, caracterizando acometimento glomerular.

Uma nova investigação laboratorial detectou os seguintes resultados: Anticorpo antinuclear (ANA)



Figura 1. Ecocardiograma evidenciando vegetação na válvula aórtica

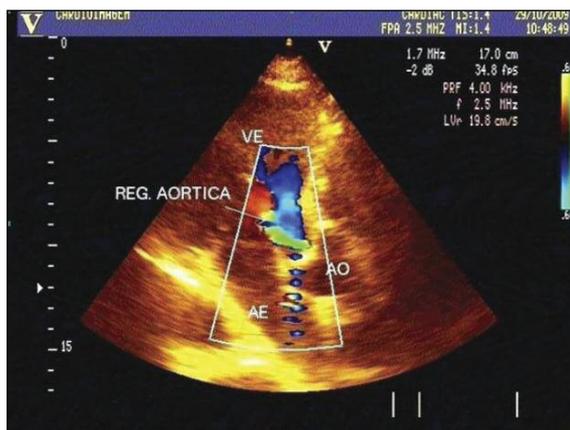


Figura 2. Ecocardiograma evidenciando regurgitação na válvula aórtica

positivo em títulos 1:320, com padrão misto nuclear pontilhado fino, citoplasmático e pontilhado reticular. Imunocomplexos circulantes: 82 mcg/mL (normal até 34 mcg/mL), fator reumatóide negativo, consumo das frações do complemento C3: 75 mg/dL (normal de 77-152 mg/dL) e C4: 3,8 mg/dL (normal de 16-38 mg/dL). VDRL positivo 1:32, anticardiolipina IgG: 89,7 GPL e IgM: 97 MPL (valores considerados de forte reatividade), Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), P-ANCA negativo e C-ANCA positivo 1:20 (valores considerados normais= negativo), Anti Ro, Anti Sm e Anti DNA negativos. A proteinúria de 24 horas evidenciava valores de 8 g (normal até 150mg/24h). A creatinina atingiu valores de 2,8 mg/dL e a ureia de 98 mg/dl.

Após 10 dias do início das manifestações renais, houve melhora gradual dos níveis de ureia e creatinina, com normalização em cerca de 30 dias, não havendo a necessidade da realização de biópsia renal ou tratamento com imunossuppressores.

A sintomatologia de polimialgia reumática teve regressão total após 4 semanas do início da antibioticoterapia, com queda significativa nos valores das provas inflamatórias, confirmando que as manifestações reumatológicas eram secundárias a EI, pois não houve a introdução de qualquer outra medicação.

Exames realizados após 6 meses da resolução do processo indicaram negatificação dos marcadores imunológicos previamente positivos e normalização das provas inflamatórias e das frações do complemento, permanecendo positivo apenas o C-ANCA em título de 1:20. Um novo ecocardiograma realizado evidenciava regressão da lesão na válvula aórtica.

Discussão

O diagnóstico de polimialgia reumática constitui um desafio, pois baseia-se exclusivamente na presença de dor proximal escapular e pélvica, anemia e VS acelerada na ausência de outra possível doença. Não há teste específico que comprove o diagnóstico. Em determinadas situações, pacientes presumivelmente com suspeita de polimialgia reumática, podem após semanas ou meses receberem o diagnóstico correto de sua doença, como relatado por Mourão *et al* que ressaltam a importância da história clínica para se estabelecer o diagnóstico de polimialgia reumática, sendo funda-

mental excluir com segurança outras patologias, que possam apresentar sintomatologia semelhante⁶.

A EI é uma infecção endovascular causada principalmente por bactéria, que acomete não só as válvulas cardíacas como todo o organismo. As manifestações reumatológicas ocorrem em 27% dos indivíduos, principalmente homens, em idade avançada, de origem rural e com degeneração das válvulas cardíacas, sendo a válvula aórtica a mais acometida. Esses sintomas podem retardar o correto diagnóstico da doença^{3,7,8,9}.

Pacientes portadores de EI propensos a desenvolver sintomas similares a polimialgia reumática possuem mais de 50 anos, sua mialgia está associada à rigidez matinal por mais de um mês e ocorre em pelo menos duas das seguintes regiões: cervical, cintura escapular ou pélvica. AVS geralmente está acelerada⁹.

O paciente não apresentou nenhum sinal clássico da EI, entretanto as suas válvulas cardíacas estavam calcificadas devido à idade avançada. O seu quadro algico na cintura escapular e pélvica, a perda de peso, a VS acelerada e a ausência inicial de febre, simularam um quadro de polimialgia reumática, dificultando o diagnóstico^{7,10}.

O diagnóstico de EI foi firmado utilizando os critérios modificados de Duke adaptados de Li *et al*, com a presença de 1 critério maior (ecocardiograma positivo) e 3 menores (lesão prévia de calcificação em válvula aórtica, detectada em ecocardiograma prévio, febre acima de 38° C e fenômenos imunológicos, evidenciado pela glomerulonefrite)¹¹.

Quanto à etiologia da infecção, é provável que o agente infeccioso tivesse acesso ao organismo através do uso de agulhas, por vezes reutilizadas pelo paciente para aplicação diária de insulina. Houve o relato da ocorrência de reação inflamatória em algumas das administrações. A negatividade das 5 hemoculturas colhidas pode ser explicada pela presença de patógenos de difícil cultura. Num estudo realizado por Fournier *et al*, observou-se que os pacientes com EI apresentaram 31% das hemoculturas negativas. Isso se deve a microrganismos de colonização restrita como *Coxiella burnetti* e *Bartonella species*¹². Não foi possível no caso relatado chegar ao diagnóstico etiológico.

A participação do sistema imune é marcante no caso relatado, evidenciado pelas várias alterações laboratoriais encontradas e que serão comentadas a seguir. As frações C3 e C4 do complemento en-

contram-se diminuídas na EI, devido à ativação das vias clássicas e alternativas do sistema complemento como meio de combater a infecção, o que é observado mais comumente quando há uma vasculite associada⁹.

Embora não houvesse positividade do fator reumatóide, esse pode ser encontrado em 35% a 50% na EI subaguda e correlaciona-se com a formação constante de anticorpos e conseqüentemente com a presença prolongada de antigénios microbianos^{2,9}.

A positividade do anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (C-ANCA) está associada às vasculites como a granulomatose de Wegener, mas também pode estar presente na EI subaguda, significando envolvimento cutâneo ou renal da doença. Em geral é acompanhada da presença de outros anticorpos, da elevação de imunocomplexos e da queda de complemento, devido à ativação policlonal do linfócito B. Os exames que mais comumente se alteram com o C-ANCA são: fator reumatóide, FAN, crioglobulinas e anticardiolipina. Os títulos, em geral, se normalizam com a resolução da doença¹³.

Os níveis de imunocomplexos circulantes possuem relação direta com fenómenos extravasculares e com o tempo de duração da doença, atingindo sua normalidade, assim como os demais marcadores sorológicos, com a instituição da antibioticoterapia e cura da doença. A permanência de títulos elevados significa ineficácia do tratamento².

A EI também está associada aos resultados falso positivos de VRDL. Essa elevação ocorre na maioria dos casos, em conjunto com os anticorpos antifosfolipídios, com fator reumatóide e com as queixas de origem reumatológicas¹⁴.

A elevação de anticorpos anticardiolipina IgM e IgG que geralmente está associado a fenómenos trombóticos no lúpus eritematoso sistémico pode ocorrer em 18% dos pacientes com EI, entretanto, não ocasiona patogenicidade¹⁴.

As glomerulopatias são complicações possíveis na EI e podem ser desencadeadas por fenómenos embólicos ou como no caso relatado por imunocomplexos. A glomerulonefrite de origem imune é principalmente de caráter subagudo e ocorre entre 28% a 68% dos casos, com a presença de hematúria macro ou microscópica, edema, redução da função renal, uremia e proteinúria em níveis nefróticos. Além disso, outros achados que indicam tal situação é a redução das frações de complemento, presença do fator reumatóide, crioglobulina, e elevação de imunocomplexos nos exa-

mes laboratoriais. O C-ANCA está intimamente relacionado ao diagnóstico da glomerulonefrite^{2,10}.

Embora alguns estudos, como o trabalho de Koya *et al*, defenda o uso de corticosteróides, optou-se apenas por manter os antibióticos¹⁵. Com a instituição da antibioticoterapia os sintomas tendem a regredir na grande maioria dos casos^{9,10}.

Juanatey *et al* elaboraram um estudo avaliando pacientes com manifestações reumatológicas e concluíram que em alguns casos não se pode diferenciá-los de outros portadores da forma clássica da EI⁹.

Alguns aspectos são relevantes no caso clínico apresentado, entre eles: complexidade de apresentação clínica e laboratorial, semelhança dos sintomas com polimialgia reumática e necessidade do diagnóstico diferencial com ELS. Embora julgamos tratar-se de EI, baseado na evolução clínica com remissão do quadro após início da antibioticoterapia (desaparecimento da febre, remissão do quadro algico e normalização das provas inflamatórias) não podemos deixar de considerar a possibilidade de ELS devido aos seguintes aspectos: contagem normal de leucócitos durante a evolução da doença, altos níveis de anticorpos anticardiolipina e hemoculturas negativas. No trabalho de Lee *et al* é considerada a grande dificuldade do diagnóstico diferencial entre EI e ELS devido a semelhança de apresentação clínica em alguns casos⁴.

Conclui-se que o diagnóstico de EI pode ser difícil e manifestações reumatológicas devem ser incluídas como forma de apresentação clínica, retardando o correto diagnóstico. Na avaliação inicial deve-se incluir uma propedêutica cardíaca e na presença de altos títulos de anticorpos anticardiolipina pensar na possibilidade de ELS.

Correspondência para

Herval de Lacerda Bonfante
Rua Capitão Arnaldo de Carvalho, 693,
Apartamento 301 – Bairro Jardim Glória
CEP: 36036-180 – Juiz de Fora
Minas Gerais- Brasil
E-mail: herval.bonfante@ufjf.edu.br

Referências

1. McDonald JR. Acute infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23: 643-664.
2. João SR, Bertim MR, Junior LM, Junior BNA, França HH. Aspectos Patogênicos e Imunitários da Endocardite Infecçiosa. *Arq Bras Cardiol* 1990; 54: 69-72.
3. Auzary C, Huang DLT, Delabre X, et al. Subacute bacterial endocarditis presenting as polymyalgia

- rheumatic or giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 38-40.
4. Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Revisiting Libman-Sacks endocarditis: a historical review and update. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 36:126-130.
 5. Durie NM, Eisenstein LE, Cunha BA, Plummer MM. Quadrivalvular Marantic Endocarditis Mimicking Acute Bacterial Endocarditis. *Heart Lung* 2007; 36: 154-158.
 6. Mourão AF, Oliveira I, Pinheiro MN, Graça JP. Acidente vascular cerebral isquémico como apresentação dramática de Endocardite Infecçiosa: a importância da história clínica. *Acta Reum Port* 2006; 31: 342-347.
 7. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2009; 30: 2369-2413.
 8. Andrade JAM, Lugon JR. Revisão: Acometimento renal na endocardite infecciosa. *J Bras Nefrol* 2003; 25: 25-33.
 9. Juanatey CG, Gay MAG, Lorca JL, et al. Rheumatic Manifestations of Infective Endocarditis in Non-Adicts a 12 Year Study. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 9-19.
 10. Mansur AJ, Grinberg M, Gallucci SDD, Bellotti G, Jatene A, Pileggi F. Endocardite Infecçiosa: Análise de 300 episódios. *Arq Bras Cardiol* 1990; 54: 13-21.
 11. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-638.
 12. Fournier PE, Thuny F, Richet H, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 131-140.
 13. Chirinos JA, Medina VFC, Garcia S, Lichtstein DM, Bisno AL, Chakko S. Endocarditis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 590-595.
 14. Arsheson RA, Tikly M, Staub H, et al. Infective endocarditis, rheumatoid factor and anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 107-108.
 15. Koya D, Shibuya K, Kikkawa R, Haneda M. Successful recovery of infective endocarditis-induced rapidly progressive glomerulonephritis by steroid therapy combined with antibiotics: a case report. *BMC Nephrology*. 2004; 5: 18.

XVI Congresso Português de Reumatologia

Algarve, Portugal

1 a 5 Maio 2012