

Relato do primeiro caso de Endocardite por *Granulicatella* sp. em transplantado renal

First Report of *Granulicatella* sp. Endocarditis in a Kidney Transplant Patient

Autores

Flávio Jota de Paula¹
Precil Diego Miranda de
Menezes Neves¹
Ramaiane Aparecida Bridi¹
Alice Tung Wan Song¹
Elias David-Neto¹

¹ Universidade de São Paulo.

RESUMO

Granulicatella e *Abiotrophia* são gêneros de cocos gram-positivos fastidiosos comensais das floras oral, genitourinária e intestinal. Relatamos o primeiro caso de endocardite infecciosa por *Granulicatella* sp. em paciente transplantado renal. Paciente do sexo masculino, 67 anos, foi admitido no hospital para investigação de febre, dor abdominal e diarreia. Ao exame físico encontrava-se desidratado. Exames laboratoriais identificaram piora de função renal (creatinina: 15,5mg/dL – níveis basais: 3mg/dL), acidose metabólica e distúrbios eletrolíticos. *Cryptosporidium* sp foi identificado como causa da diarreia e tal germe foi tratado com nitazoxanida. À admissão, hemoculturas, urocultura e coprocultura negativas além de ecocardiograma normal. A despeito do tratamento antimicrobiano, paciente persistiu febril. Um ecocardiograma transtorácico posterior foi realizado, revelando endocardite em válvula mitral, sendo então identificada em hemocultura *Granulicatella* sp. Apesar do tratamento com penicilina e ampicacina, o paciente evoluiu com quadro de choque séptico de foco pulmonar e óbito. Endocardite infecciosa por *Granulicatella* sp. deve ser suspeitada em casos de endocardite com hemoculturas negativas.

Palavras-chave: endocardite; endocardite bacteriana; transplante de rim.

ABSTRACT

Granulicatella and *Abiotrophia* are genera of fastidious Gram-positive cocci commensal of the oral, genitourinary, and intestinal flora. We report the first case of infective endocarditis caused by *Granulicatella* sp. in a kidney transplant recipient. A 67-year-old male kidney transplant recipient was admitted to the hospital for investigation of fever, abdominal pain, and diarrhea. On physical examination, he was dehydrated. Laboratory tests identified impaired renal function (creatinine level of 15.5 mg/dl; reference, 3.0 mg/dl), metabolic acidosis, and electrolyte disturbances. *Cryptosporidium* sp. was identified as the cause of the diarrhea, and the infection was treated with nitazoxanide. On admission, cultures of blood, urine, and stool samples were negative. Echocardiography results were normal. Despite the antimicrobial treatment, the fever persisted. A transthoracic echocardiogram revealed infective endocarditis of the mitral valve, and *Granulicatella* spp. were isolated in blood cultures. Although the patient was treated with penicillin and amikacin, he evolved to septic shock of pulmonary origin and died. Infective endocarditis caused by *Granulicatella* sp. should be suspected in cases of culture-negative endocarditis.

Keywords: endocarditis; endocarditis, bacterial; kidney transplantation.

Data de submissão: 3/3/2017.
Data de aprovação: 16/4/2017.

Correspondência para:

Precil Diego Miranda de
Menezes Neves.
Universidade de São Paulo.
Avenida Doutor Arnaldo, 455,
Cerqueira César.
São Paulo, SP. Brasil.
CEP: 01246-903
E-mail: precilmed61@yahoo.
com.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20170059

INTRODUÇÃO

Os gêneros *Granulicatella* e *Abiotrophia* são cocos Gram-positivos fastidiosos anteriormente classificados como estreptococos nutricionalmente variantes (NVS).¹⁻⁵ Essas bactérias pertencem à flora comensal da cavidade oral, trato geniturinário e trato intestinal, e podem produzir graves infecções em pacientes imunocompetentes e imunossuprimidos.^{1,2} O presente artigo relata o primeiro caso de endocardite infecciosa causada por *Granulicatella* sp. em paciente receptor de transplante renal.

RELATO DE CASO

Um homem de 67 anos de idade com hipertensão arterial, dislipidemia, doença coronariana e insuficiência renal crônica recebeu um transplante renal de doador falecido em 2008. No primeiro ano pós-transplante, o paciente foi tratado três vezes por reativação invasiva de infecção por citomegalovírus (esofagite, colite e replicação viral no sítio do transplante). Mais tarde o paciente desenvolveu disfunção do transplante e apresentou creatinina basal de 3,4 mg/dl (taxa de filtração glomerular estimada pela equação do estudo MDRD de 19 ml/min/1,73m²).

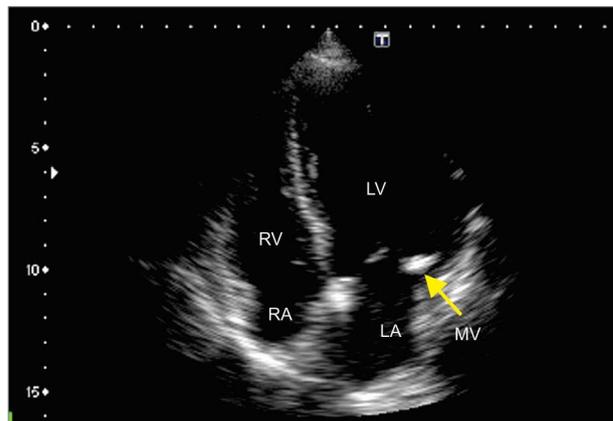
Seis anos após o transplante, ainda em terapia imunossupressora com prednisona, tacrolimus e everolimus, ele foi atendido no pronto-socorro com histórico de duas semanas de diarreia aquosa (20 movimentos por dia), juntamente com dor abdominal, perda de apetite, náusea, vômitos e episódios de febre de até 38,6°C. Ao exame físico o paciente estava desidratado e taquicárdico (frequência cardíaca 120 batimentos por minuto), com pressão arterial em 125/95 mmHg, dor abdominal difusa e ausência de sinais de peritonite.

Os exames laboratoriais tiveram os seguintes resultados: creatinina 15,5 mg/dl (valor de referência 3,0 mg/dl); ureia 149 mg/dl; acidose metabólica grave (pH 7,16; HCO₃ 3,6 mmol/L; excesso de base -24,2 mmol/L); sódio 141 mEq/L; potássio 3,2 mEq/L; cloro 111 mEq/L; cálcio iônico 4,3 mg/dl; fósforo 9,2 mg/dl; magnésio 1,91 mg/dl; proteína C-reativa 57,2 mg/L; hemoglobina 8,2 g/dl; contagem de leucócitos 7350 células/mm³; e contagem de plaquetas 185.000 células/mm³. A urinálise revelou ausência de hematúria, leucocitúria e proteinúria. Foi iniciado tratamento antimicrobiano empírico com ciprofloxacina e metronizadol. As culturas de sangue, urina e fezes deram negativo. Ecocardiografia transtorácica inicial foi normal.

O paciente recebeu hidratação endovenosa e teve os distúrbios do equilíbrio ácido-base corrigidos. *Cryptosporidium* sp. foi detectado nas mostras de fezes por ELISA, e o paciente foi tratado com nizatzen (500 mg 12/12 h) por sete dias, levando à remissão da diarreia e à recuperação parcial da função renal (creatinina 6 mg/dl), sem uremia ou outros distúrbios hidrolíticos. Contudo, a febre persistia. O regime antimicrobiano foi trocado para piperacilina e tazobactam.

A investigação também incluiu reação em cadeia da polimerase e detecção de antigenemia, ambas negativas para citomegalovírus, e endoscopia digestiva alta, que revelou uma úlcera esofágica. A biópsia mostrou se tratar de uma metaplasia intestinal sem sinais de infecção. Uma ecocardiografia transtorácica, realizada dez dias antes da primeira, exibiu espessamento do folheto posterior da valva mitral e um filamento móvel aderido à superfície atrial, compatível com vegetação (Figura 1).

Figura 1. Ecocardiografia transtorácica exibindo espessamento do folheto da valva mitral (seta amarela), compatível com vegetação endocárdica.



Hemoculturas incubadas em meio de ágar chocolate exibiu crescimento identificado como de *Granulicatella* sp. O paciente iniciou então tratamento com penicilina G a 12.000 UI/dia (dose corrigida para função renal) com gentamicina a 200 mg/dia. Após sete dias de tratamento, o paciente repentinamente manifestou delírio, angústia respiratória e hipotensão, progredindo para níveis reduzidos de consciência e parada cardíaca em assístole. Ele não respondeu à reanimação.

DISCUSSÃO

Para cultivar *Granulicatella* sp. e *Abiotrophia* sp., é necessário suplementar o meio de cultura com

cisteína ou formas ativas de vitamina B6 (ex.: piridoxina). Esses estreptococos também podem ser identificados por apresentarem satelitismo.^{4,6} Apesar de pertencerem à microbiota normal da cavidade oral, trato geniturinário e gastrointestinal,^{2,4} os NVS estão associados a graves infecções que produzem níveis significativos de morbidade e mortalidade, tais como endocardite, infecções oculares, pneumonia, infecções do sistema nervoso central e osteomielite em pacientes imunocompetentes e imunossuprimidos.⁶

Estima-se que os NVS sejam atualmente responsáveis por 5-6% de todos os casos de endocardite infecciosa.^{4,7} Quando causada por *Granulicatella* sp., a evolução clínica da endocardite tende a ser mais indolente, com a doença geralmente se apresentando em sua forma subaguda ou crônica.¹ Apesar de tipicamente afetar indivíduos com histórico de cardiopatia, as casuísticas mostram que a endocardite infecciosa pode ocorrer em pacientes sem tal histórico.^{2,3,6} O sítio mais comum de infecção é a valva aórtica,¹ seguida da valva mitral. A ecocardiografia transtorácica bidimensional é capaz de diagnosticar a doença em 64% dos casos.³

Como citado anteriormente, a *Granulicatella* spp. Pode ser encontrada na flora normal do trato gastrointestinal. No caso apresentado, parece que a barreira da mucosa intestinal foi rompida por conta da infecção por *Cryptosporidium*, que provocou a diarreia, ou por conta da úlcera esofágica, dado que a primeira ecocardiografia não revelou a vegetação (ainda que a ecocardiografia transesofágica só tenha sido realizada mais tardiamente). Casos de bacteremia devido a *Granulicatella* sp. foram associados a fatores predisponentes como mucosite e neutropenia^{2,5} e a relatos de infecção abdominal.⁸

Os NVS podem ser identificados através de análises bioquímicas após cultura em meio enriquecido com tios ou formas ativas de vitamina B6 (ex.: piridoxina). O método padrão ouro para identificação de NVS é o sequenciamento do gene 16S rRNA de amostras de sangue ou valva.^{2,7} No caso em questão, tivemos dificuldades em realizar o diagnóstico porque o paciente estava imunossuprimido e apresentava culturas persistentemente negativas. Infelizmente, não conseguimos identificar a espécie causadora da infecção. A endocardite infecciosa por *Granulicatella* é causada principalmente pela espécie *G. adiacens*, seguida pela *G. elegans*.^{7,9}

Nosso paciente teve um triste desfecho, e a causa do evento final que levou ao óbito era desconhecida.

Ele estava recebendo o tratamento recomendado pela Sociedade Europeia de Cardiologia e pela American Heart Association.^{10,11} Nossa hipótese é que o paciente pode ter apresentado um distúrbio de condução cardíaca provocado pela vegetação ou por um possível abscesso valvar.

A endocardite infecciosa causada por NVS está associada a uma elevada frequência de efeitos adversos como êmbolo séptico, que ocorre em cerca de um terço dos casos.^{2,4} Vegetações com mais de 15 mm de diâmetro também foram associadas a risco aumentado de embolização e mortalidade no primeiro ano após o diagnóstico.¹ Outras complicações relacionadas incluem insuficiência cardíaca aguda que exige valvuloplastia, além de embolização distal e aneurisma micótico intracraniano, apesar de eventos vasculares e imunológicos raramente ocorrerem.^{1,7} A mortalidade estimada para pacientes com endocardite infecciosa causada por NVS é de 17%.^{1,5}

Em conclusão, a endocardite infecciosa causada por *Granulicatella* sp. é uma patologia rara e grave, que deve ser considerada em casos de endocardite com culturas negativas. Desfechos desfavoráveis podem ocorrer quando o diagnóstico ou tratamento é postergado, especialmente em pacientes imunossuprimidos.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

FJP realizou o atendimento clínico do paciente, fez buscas na literatura e revisou o artigo. PDMMN realizou o atendimento clínico do paciente, fez buscas na literatura, redigiu e revisou o artigo. RAB realizou o atendimento clínico do paciente, fez buscas na literatura, redigiu e revisou o artigo. ATWS realizou o atendimento clínico do paciente, fez buscas na literatura, redigiu e revisou o artigo. EDN realizou o atendimento clínico do paciente e revisou o artigo. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

REFERÊNCIAS

1. Adam EL, Siciliano RF, Gualandro DM, Calderaro D, Issa VS, Rossi F, et al. Case series of infective endocarditis caused by *Granulicatella* species. *Int J Infect Dis* 2015;31:56-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.10.023>
2. Giuliano S, Caccese R, Carfagna P, Vena A, Falcone M, Venditti M. Endocarditis caused by nutritionally variant streptococci: a case report and literature review. *Infez Med* 2012;2:67-74.
3. Perkins A, Osorio S, Serrano M, del Ray MC, Sarriá C, Domingo D, et al. A case of endocarditis due to *Granulicatella adiacens*. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:576-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00646.x>
4. Garibyan V, Shaw D. Bivalvular endocarditis due to *Granulicatella adiacens*. *Am J Case Rep* 2013;14:435-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.12659/AJCR.889206>

5. Jeng A, Chen J, Katsivas T. Prosthetic valve endocarditis from *Granulicatella adiacens* (nutritionally variant streptococci). *J Infect* 2005;51:e125-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2004.10.017>
6. Padmaja K, Lakshmi V, Subramanian S, Neeraja M, Krishna SR, Satish OS. Infective endocarditis due to *Granulicatella adiacens*: a case report and review. *J Infect Dev Ctries* 2014;8:548-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.3855/jidc.3689>
7. Cargill JS, Scott KS, Gascoyne-Binzi D, Sandoe JA. *Granulicatella* infection: diagnosis and management. *J Med Microbiol* 2012;61:755-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.039693-0>
8. Abdul-Redha RJ, Prag J, Sonksen UW, Kemp M, Andresen K, Christensen JJ. *Granulicatella elegans* bacteraemia in patients with abdominal infections. *Scand J Infect Dis* 2007;39:830-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/00365540701299624>
9. Patri S, Agrawal Y. *Granulicatella elegans* endocarditis: a diagnostic and therapeutic challenge. *BMJ Case Rep*. 2016. pii: bcr2015213987. DOI: 10.1136/bcr-2015-213987 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2015-213987>
10. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al.; 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;132:1435-86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000296>
11. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36:3075-128. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>