

CASOS CLÍNICOS

Endocardite a nocardia após cirurgia de substituição valvular mitral: caso clínico e revisão da literatura [21]

ANA T. TIMÓTEO, LUÍSA M. BRANCO, MARGARIDA PINTO, PEDRO BICO, RUI C. FERREIRA

Serviço de Cardiologia, Hospital Santa Marta, Lisboa, Portugal
Departamento de Microbiologia, Hospital Santa Marta, Lisboa, PortugalRev Port Cardiol 2010; 29 (02): 291-297**RESUMO**

A *Nocardia* é responsável por diversos tipos de infecção quer em receptores imunocompetentes, quer imunocomprometidos e pode afectar qualquer órgão. A endocardite a *Nocardia spp* é muito rara e tem mau prognóstico.

Segundo o nosso conhecimento e após revisão da literatura, foram reportados apenas 12 casos de endocardite a *Nocardia*, a maioria tratada com substituição valvular.

Reportamos o primeiro caso descrito em Portugal de endocardite protésica a *Nocardia*, tratado com sucesso apenas com terapêutica antimicrobiana (trimetoprim-sulfametoxazol), sem necessidade de substituição valvular.

Palavra chave:

Nocardia spp; Endocardite; Trimetoprim-sulfametoxazol; Prótese mitral e aórtica.

ABSTRACT**Nocardial endocarditis after mitral valve replacement: case report and review of the literature**

Nocardia causes several types of infection in both immunocompetent and immunocompromised hosts, and may affect any organ. Endocarditis due to infection by *Nocardia* species is rare and has a poor prognosis. To our knowledge, after a literature review, only 12 cases of nocardial endocarditis have been reported, most treated with valve replacement. We report the case of a patient with prosthetic valve endocarditis due to *Nocardia* species, who was successfully treated with antimicrobial chemotherapy only (trimethoprim-sulfamethoxazole), instead of valve replacement.

Key words:

Nocardia species; Endocarditis; Trimethoprim-Sulfamethoxazole; Prosthetic mitral and aortic valve.

INTRODUÇÃO

A *Nocardia* é responsável por diversos tipos de infecções, quer em receptores imunocompetentes, quer imunocomprometidos e pode afectar qualquer órgão⁽¹⁾. A endocardite por infecção a *Nocardia spp* é rara. Segundo o

INTRODUCTION

Nocardia causes several types of infection in both immunocompetent and immunocompromised hosts, and may affect any organ⁽¹⁾. Endocarditis due to infection by *Nocardia* species is rare. To our knowledge, and after a

nosso conhecimento, e após revisão detalhada da literatura efectuada no Pubmed, apenas estão descritos 12 casos de endocardite a *Nocardia* desde 1973, a maioria tratada com substituição valvular (*Quadro I*)⁽²⁻¹²⁾. Reportamos o caso de um doente com endocardite valvular prótesica precoce por *Nocardia spp.*, tratada eficazmente com terapêutica antimicrobiana isolada (trimetoprim-sulfametoxazol -TMP/SMX).

comprehensive literature review in PubMed, only 12 cases of nocardial endocarditis have been reported since 1973, most treated with valve replacement (*Table I*)⁽²⁻¹²⁾. We report the case of a patient with early prosthetic valve endocarditis due to *Nocardia spp.*, who was successfully treated with antimicrobial chemotherapy only (trimethoprim-sulfamethoxazole [TMP/SMX]).

Quadro I. Casos de endocardite a *Nocardia spp* reportados na literatura desde 1973.

Referência	Idade /Sexo	Válvula atingida	Tempo após cirurgia (meses)	Hemoculturas	Achados ecocardiográficos, cirúrgicos ou autópsia	Tratamento	Resultado
Vlachakis ⁽²⁾	34/F	Prótese mitral	>2	Negativa	Vegetações	Nenhum	Morte
Falk ⁽³⁾	64/F	Prótese aórtica	>2	Negativa	Vegetações	Ampicilina + Gentamicina	Morte
Allevalo ⁽⁴⁾	53/F	Prótese aórtica	>2	Positiva	Vegetações + perfuração aórtica	Estreptomicina + Tetraciclina + Sulfonamida + Vancomicina	Morte
Ertl ⁽⁵⁾	61/M	Prótese aórtica	<2	Positiva	Aneurisma seio Valsalva não-coronário	IMP, AMK, TMP/SMX, Cirurgia	Sobrevive
Eigel ⁽⁶⁾	61/M	Prótese aórtica	<2	Positiva	Aneurisma raiz aorta	IMP, AMK, Cefotiam, Cirurgia	Sobrevive
	65/M	Prótese aórtica	<2	Positiva	Aneurisma raiz aorta + perfuração aórtica	Nenhum	Morte
Niehues ⁽⁷⁾	62/M	Válvula aórtica	NA	Positiva	Vegetações	IMP, Cilastina; Doxiciclina	Morte
Dhawan ⁽⁸⁾	46/F	Válvula mitral	NA	Negativa	Vegetações	IMP, TMP/SMX, Cirurgia	Sobrevive
Watson ⁽⁹⁾	39/M	Valvula aórtica	NA	Positiva	Vegetações + abscesso anel aórtico	Ceftriaxone, Meropenem, AMK, Cefpodoxime, TMP/SMX, Cirurgia	Sobrevive
Daikos ⁽¹⁰⁾	61/F	Prótese aórtica	<2	Positiva	Vegetações	IMP, AMK, TMP/SMX	Sobrevive
Torres ⁽¹¹⁾	53/F	Válvula mitral	NA	Negativa	Vegetações + perfuração mitral	IMP/AMK, TMP/SMX + Cirurgia	Sobrevive
Chedid ⁽¹²⁾	40/M	Prótese aórtica	>2	Positiva	Vegetações	Sulfadiazina, AMK, TMP/SMX	Sobrevive

IMP – Imipenem; AMK – Amicacina; TMP/SMX - Trimetoprim- sulfametoxazol; Cirurgia – substituição valvular mitral ou aórtica; NA – não aplicável

CASO CLÍNICO

Doente de 68 anos, sexo feminino, com história prévia de estenose valvular aórtica, submetida a cirurgia de substituição valvular com prótese biológica (Toronto SPV n. 23) aos 59 anos. Subsequentemente, foi submetida a nova cirurgia por disfunção de prótese e insuficiências mitral e tricúspide graves, com implantação de prótese valvular mecânica mitral (Carbomedics n. 27) e aórtica

CASE REPORT

A 68-year-old woman, with a history of aortic valve stenosis, had undergone valve replacement with a bioprosthesis (23-mm Toronto SPV) at the age of 59. She subsequently underwent further surgery due to prosthetic dysfunction and severe mitral and tricuspid regurgitation, with implantation of mechanical mitral (27-mm Carbomedics) and aortic (19-mm Carbomedics) valves, and tri-

(Carbomedics n. 19) e implantação de anel tricúspide (Carpentier-Edwards n. 30). O pós-operatório precoce decorreu sem complicações. Cerca de três semanas após alta, inicia quadro de febre e foi admitida no nosso serviço para avaliação. O exame físico mostrou uma temperatura de 40°C, sinais vitais normais, ruídos de prótese normais com sopro de ejeção mesossistólico ligeiro no foco aórtico e ligeira hepatoesplenomegália. A avaliação laboratorial mostrou: hemoglobina, 10,4 g/dL; leucócitos, 13.04x10³/L; plaquetas, 258x10³/L; velocidade sedimentação, 80 mm/H; proteína C reactiva, 9,5 mg/dL.

Foi iniciada terapêutica empírica com vancomicina, gentamicina e rifampicina, após colheitas de sangue para hemoculturas. O ecocardiograma transesofágico (ETE) mostrou uma lesão ecodensa com 9 mm inserida no anel protésico aórtico e um pequeno *leak* para-valvular na prótese mitral.

Verificou-se persistência da febre apesar da terapêutica antibiótica instituída. Ao

cuspid annuloplasty (30-mm Carpentier-Edwards). The early postoperative period was uneventful. Some three weeks after discharge, a setting of fever began and the patient was admitted to our department for assessment. Physical examination showed a temperature of 40°C, normal vital signs, normal prosthetic sounds with a faint midsystolic ejection murmur over the aortic area and mild hepatosplenomegaly. Laboratory tests revealed hemoglobin 10.4 g/dl, leukocytes 13.04x10³/l, platelets 258x10³/l, sedimentation rate 80 mm/h, and C-reactive protein 9.5 mg/dl.

Empirical therapy was begun with vancomycin, gentamicin and rifampicin, after collection of samples for blood cultures. Transesophageal echocardiography (TEE) showed a 9 mm echogenic lesion in the prosthetic aortic ring and a small paravalvular leak through the mitral prosthesis.

The patient's fever persisted despite antibiotic therapy. On the third day of hospitalization, a painful hemorrhagic lesion

Table I. Cases of nocardial endocarditis in the literature since 1973.

Reference	Age/ Gender	Affected valve	Time after surgery (months)	Blood cultures	Echocardiographic, surgical or autopsy findings	Treatment	Outcome
Vlachakis ⁽²⁾	34/F	Mitral prosthesis	>2	Negative	Vegetations	None	Death
Falk ⁽³⁾	64/F	Aortic prosthesis	>2	Negative	Vegetations	Ampicillin + gentamicin	Death
Allevato ⁽⁴⁾	53/F	Aortic prosthesis	>2	Positive	Vegetations + aortic perforation	Streptomycin + tetracycline + sulfonamide + vancomycin	Death
Ertl ⁽⁵⁾	61/M	Aortic prosthesis	<2	Positive	Non-coronary sinus of Valsalva aneurysm	IMP, AMK, TMP/SMX, surgery	Survival
Eigel ⁽⁶⁾	61/M	Aortic prosthesis	<2	Positive	Aortic root aneurysm	IMP, AMK, cefotiam, surgery	Survival
	65/M	Aortic prosthesis	<2	Positive	Aortic root aneurysm + aortic perforation	None	Death
Niehues ⁽⁷⁾	62/M	Aortic valve	NA	Positive	Vegetations	IMP, cilastin; doxycycline	Death
Dhawan ⁽⁸⁾	46/F	Mitral valve	NA	Negative	Vegetations	IMP, TMP/SMX, surgery	Survival
Watson ⁽⁹⁾	39/M	Aortic valve	NA	Positive	Vegetations + aortic ring abscess	Ceftriaxone, meropenem, AMK, cefepodoxime, TMP/SMX, surgery	Survival
Daikos ⁽¹⁰⁾	61/F	Aortic prosthesis	<2	Positive	Vegetations	IMP, AMK, TMP/SMX	Survival
Torres ⁽¹¹⁾	53/F	Mitral valve	NA	Negative	Vegetations + mitral perforation	IMP/AMK, TMP/SMX + surgery	Survival
Chedid ⁽¹²⁾	40/M	Aortic prosthesis	>2	Positive	Vegetations	Sulfadiazine, AMK, TMP/SMX	Survival

AMK: amikacin; IMP: imipenem; NA: not applicable; Surgery: mitral or aortic valve replacement; TMP/SMX: trimethoprim-sulfamethoxazole

terceiro dia de internamento, surgiu uma lesão hemorrágica dolorosa no primeiro dedo do pé direito, compatível com embolização periférica. O nosso doente apresentava dois critérios de Duke *major* e três *minor*, permitindo o diagnóstico clínico definitivo de endocardite infecciosa⁽¹³⁾. As manifestações de infecção três semanas após cirurgia sugerem contaminação intra-operatória ou peri-operatória da prótese.

Em seis das sete hemoculturas colhidas desenvolveram-se *Nocardia spp.* Foram interrompidos os antibióticos anteriormente referidos e iniciou terapêutica com TMP/SMX intravenoso (TMP, 15 mg/Kg/dia, 240 mg q8h, e SMX, 1200 mg q8h) que se manteve por seis semanas. Verificou-se desaparecimento da febre ao fim de três dias de antibioterapia com TMP/SMX. As hemoculturas repetidas ao fim de duas semanas de terapêutica dirigida foram negativas. Os testes para VIH, testes serológicos para hepatite B e C e testes serológicos para outros vírus que possam interferir com o sistema imunitário foram negativos, assim como marcadores tumorais e para doenças auto-imunes. A radiografia do tórax e a TAC crânio-encefálica, tórax, abdómen e pélvica não revelaram anomalias. A avaliação oftalmológica excluiu alterações oculares. A doente desenvolveu anemia hemolítica grave que requereu suporte transfusional nos primeiros dois meses. Uma vez que a cirurgia não foi considerada uma opção de tratamento devido ao elevado risco operatório, iniciou-se terapêutica tripla com ferro, ácido fólico e eritropoietina, com boa resposta. Repetiu-se o ETE antes da alta, que mostrou pequenas vegetações residuais na prótese aórtica e *leak* mitral mínimo. Após a alta, manteve-se a terapêutica com TMP/SMX oral (TMP, 10 mg/Kg/dia, 160 mg q8h., e SMX, 800 mg q8h) por um total de 12 meses, mantendo-se também o tratamento da anemia, sem necessidade de suporte transfusional. A doente manteve-se assintomática durante 15 meses após a alta, voltando então a surgir febre, tendo sido re-admitida para novo estudo. Contudo, toda a avaliação efectuada, incluindo hemoculturas, foi negativa. O ETE mostrou

appeared on the first toe of her right foot, compatible with peripheral embolization. She presented two major and three minor Duke criteria, leading to a definitive diagnosis of infective endocarditis⁽¹³⁾. Manifestations of infection three weeks after surgery suggest intra- or perioperative prosthetic contamination.

Nocardia spp. was detected in six of the seven blood cultures. The above antibiotics were discontinued and treatment was begun with intravenous TMP/SMX (TMP at 15 mg/kg/day, 240 mg every 8 hours, and 1200 mg SMX every 8 hours), which was maintained for six weeks. The fever disappeared after three days of treatment with TMP/SMX. Repeat blood cultures after two weeks of specific therapy were negative. Tests for HIV infection and serology for hepatitis B and C and other viruses that affect the immune system were negative, as were tests for tumor markers and autoimmune disease. Chest X-ray, head, chest, abdominal and pelvic CT, and ophthalmological assessment revealed no abnormalities. The patient developed severe hemolytic anemia requiring transfusional support during the first two months. Since surgery was not considered an option due to the high operative risk, triple therapy was begun with iron, folic acid and erythropoietin, with a good response. TEE was repeated before discharge, which showed small residual vegetations on the aortic prosthesis and minimal mitral leak. Oral TMP/SMX therapy (TMP, 10 mg/kg/day, 160 mg every 8 hours, and SMX, 800 mg every 8 hours) was continued after discharge for a total of 12 months, together with treatment for anemia, with no need for transfusional support. The patient remained asymptomatic for 15 months, when fever returned and she was readmitted for further study. However, all tests were negative, including blood cultures. TEE showed minimal mitral leak and no vegetations. Leukocytosis and C-reactive protein returned to normal values without specific therapy and the fever disappeared. A viral infection was assumed to be responsible, but blood cultures repeated before discharge isolated *Staphylococcus hominis* (possibly the result of transient bacteremia). Although all

leak mitral mínimo, sem vegetações. A leucocitose e a proteína C reactiva voltaram aos valores normais sem terapêutica específica e a febre desapareceu. Admitiu-se que se trataria de uma infecção viral. No entanto, as hemoculturas repetidas à data da alta isolaram *Staphylococcus hominis* (eventualmente resultado de bacteriemia transitória). Apesar de todos os marcadores de inflamação estarem negativos, optámos pelo tratamento da doente dada a história prévia. Foi administrada vancomicina e rifampicina intravenosa durante seis semanas de acordo com o teste de susceptibilidade aos antibióticos (resistente á meticilina e gentamicina). Trinta meses após a endocardite a *Nocardia* e 18 meses após terminar a terapêutica com TMP/SMX, as hemoculturas permanecem negativas para *Nocardia spp* e sem sinais de recorrência de infecção por *Nocardia*. Recentemente, a doente desenvolveu ascite persistente e foi diagnosticado um linfoma folicular não-Hodgkin abdominal. Iniciou quimioterapia citostática sem complicações, mantendo-se as hemoculturas negativas.

DISCUSSÃO

Nocardia foi pela primeira vez descrita por Nocard em 1888 como um fungo e mais tarde classificada com bactéria aeróbia pertencente ao género *Nocardia*, ordem *Actinomycetales*⁽¹²⁾. São organismos saprofíticos e ubíquos na natureza, frequentemente isolados do solo⁽¹²⁾. *Nocardia spp* infectam os humanos mais frequentemente por via respiratória por inalação, sendo o pulmão o órgão mais afectado⁽¹²⁾. *Nocardia spp* podem também causar doença primária da pele por introdução traumática a partir do solo⁽¹²⁾. *Nocardia asteroides* é o patógene humano predominante⁽¹⁾. O envolvimento cardíaco é raro, com apenas 12 casos reportados na literatura⁽²⁻¹²⁾. A infecção ocorre predominantemente em doentes com válvulas protésicas, tal como na nossa doente, embora estejam também descritos alguns casos em válvulas nativas.

Nocardiose é uma infecção primariamente oportunística. Ocorre principalmente em

inflammatory markers were negative, it was decided to institute antibiotic therapy in view of the patient's history. Intravenous vancomycin and rifampicin were administered for six weeks following drug susceptibility testing (resistance to methicillin and gentamicin having been found). Thirty months after the nocardial endocarditis and 18 months after discontinuing TMP/SMX therapy, blood cultures remained negative for *Nocardia spp.*, with no signs of recurring *Nocardia/nocardial* infection. The patient recently developed persistent ascites and non-Hodgkin's follicular lymphoma of the abdominal cavity was diagnosed. She has begun cytostatic chemotherapy with no complications, and blood cultures remain negative.

DISCUSSION

Nocardia was first described by Nocard in 1888 as a fungus but was later classified as an aerobic bacterium belonging to the genus *Nocardia*, order *Actinomycetales*⁽¹²⁾. It is a saprophytic organism that is ubiquitous in nature and is frequently isolated from soil⁽¹²⁾. *Nocardia spp.* usually infects humans through inhalation, the lung being the most affected organ⁽¹²⁾. It can also cause primary skin infection by traumatic introduction from soil⁽¹²⁾. *Nocardia asteroides* is the predominant human pathogen⁽¹⁾. Cardiac involvement is rare, only 12 cases being reported in the literature⁽²⁻¹²⁾. It usually affects patients with prosthetic valves, as in our patient, although there have been cases involving native valves.

Nocardiosis is primarily an opportunistic infection, occurring mainly in patients with cancer, chronic lung disease or disorders of cell-mediated immunity, including HIV-seropositive individuals, patients under long-term corticosteroid therapy and transplant recipients⁽⁹⁾.

Use of antimicrobial therapy for nocardial endocarditis can be complicated due to the lack of standard methods to test for drug susceptibility. Sulfa derivatives (TMP/SMX or sulfadiazine), either alone or in combination

doentes oncológicos, com doença pulmonar crónica ou com perturbações da imunidade celular, incluindo infecção VIH, doentes que recebem corticoterapia de longa duração ou doentes transplantados⁽⁹⁾.

A utilização de terapêutica antimicrobiana para endocardite a *Nocardia spp* permanece problemática por ausência de métodos standardizados de testar sensibilidades. Os sulfaderivados (TMP/SMX ou sulfadiazine) isoladamente ou em combinação com outros antibióticos (como o Imipenem ou a Amicacina) são os mais utilizados no tratamento de infecções por *Nocardia* em outras localizações⁽¹²⁾.

A endocardite a *Nocardia* associa-se a um mau prognóstico. A mortalidade por endocardite de prótese valvular a *Nocardia spp* é próxima dos 50%. Os sobreviventes foram tratados com cirurgia valvular e esquemas terapêuticos com carbapenems^(8,10). Contudo, casos mais recentes mostram um potencial para o tratamento de endocardite a *Nocardia* com agentes antimicrobianos isoladamente, ficando a cirurgia valvular reservada para casos que não respondem ou recidivam após terminar a terapêutica antimicrobiana^(10,12). A utilização isolada de sulfaderivados (intravenosos por seis semanas e oral por um mínimo de seis meses) tem sido bem sucedida em alguns casos⁽¹²⁾. No entanto, a substituição valvular é frequentemente necessária dada a propensão do organismo para causar destruição tecidual local, apesar da aparente terapêutica antimicrobiana adequada e potente⁽⁹⁾.

No nosso caso, verificou-se uma aparente cura da infecção com terapêutica antimicrobiana muito prolongada. Apesar de não se ter detectado na altura da infecção um estado de imunocompromisso, o aparecimento mais tardio de um linfoma não-Hodgkin leva-nos a pensar se a doente não estaria de algum modo imunocomprometida, o que poderia ser um factor adicional para o desenvolvimento desta entidade rara.

with other antibiotics such as imipenem or amikacin, are the most commonly used drugs to treat *Nocardia* infection in other parts of the body⁽¹²⁾.

Nocardial endocarditis has a poor prognosis, mortality from prosthetic valve endocarditis due to *Nocardia spp.* being close to 50%. Survivors have mainly been treated by valve surgery and therapy with carbapenems^(8, 10), but more recent cases have shown that it is possible to treat nocardial endocarditis with antimicrobial agents alone, valve surgery being reserved for patients who do not respond or who relapse after discontinuing antimicrobial chemotherapy^(10, 12). Sulfa derivatives alone (intravenous for six weeks and oral for at least six months) have been successful in some cases⁽¹²⁾. Nevertheless, valve replacement is often necessary given the propensity of the organism to cause local tissue destruction, despite appropriate and potent antimicrobial therapy⁽⁹⁾.

In the case reported, the infection was apparently cured with prolonged antimicrobial chemotherapy. Although at the time of the infection no immune system compromise was detected, the subsequent development of non-Hodgkin lymphoma makes us wonder whether the patient may have been immunocompromised to some extent, which may have been an additional factor in the development of this rare entity.

Pedido de separatas:
Address for reprints:

Ana Teresa Timóteo
Serviço Cardiologia
Hospital Santa Marta
Rua Santa Marta
1169-024 Lisboa
Portugal
Telephone: + 351 21 3594000
e-mail: ana_timoteo@jahoo.com

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Lerner PI. Nocardiosis. *Clin Infect Dis.* 1996 ;22 : 891-905.
2. Vlachakis ND, Gazes PC, Hairston P. Nocardial endocarditis following mitral valve replacement. *Chest.* 1973; 63: 276-8.
3. Falk RH, Dimock FR, Sharkey J. Prosthetic valve endocarditis resulting from *Nocardia asteroides*. *Br Heart J.* 1979; 41: 125-7.
4. Allevato PA, Eisses JF, Mezger E, Fisher EJ, Romig DA, Morales AR. *Nocardia asteroides* aortitis with perforation of the aorta. *Hum Pathol.* 1985; 16: 743-6.
5. Ertl G, Schaal KP, Kochsiek K. Nocardial endocarditis of an aortic valve prosthesis. *Br Heart J.* 1987; 57: 384-6.
6. Eigel P, Elert O, Hoop H, Silber R, Romen W, Schmidt-Rotte H. Nocardial endocarditis after aortic valve replacement. Report of two cases. *Scan J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988; 22: 289-90.
7. Niehues R, Schluter S, Kramer A, et al. Systemic *Nocardia asteroides* infection with endocardial involvement in a patient undergoing immunosuppressive therapy. *Dtsch Med Wochenschr.* 1996; 121: 1390-5.
8. Dhawan VK, Gadgil VG, Paliwal YK, Chaurushiya PS, Trivedi RR. Native valve endocarditis due to a *Nocardia*-like organism. *Clin Infect Dis.* 1998; 27: 902-4.
9. Watson A, French P, Wilson M. *Nocardia asteroides* native valve endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 660-1.
10. Daikos GL, Syriopoulou V, Horianopoulou M, Kanellopoulou M, Martsoukou M, Papafrangas E. Successful antimicrobial chemotherapy for *Nocardia asteroides* prosthetic valve endocarditis. *Am J Med.* 2003; 115: 330-2.
11. Torres AML, Contreras CG, Romacho AC, Ruiz FJG, Rodriguez FY, Martinez GL. *Nocardia* Endocarditis in a Native Mitral Valve. *Rev Esp Cardiol.* 2004; 57: 787-8.
12. Chedid MB, Chedid MF, Porto NS, Severo CB, Severo LC. Nocardial infections. Report of 22 cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2007; 49: 239-46.
13. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med.* 1994; 96: 200-9.