

Mieloma múltiplo complicado com endocardite infecciosa por pseudomonas

Multiple myeloma complicated with pseudomonas endocarditis

Juliana Todaro¹, Patrícia Weinschenker Bollmann¹, Amit Nussbacher¹, Luis Fernando Aranha Camargo¹, Bento Fortunato Cardoso dos Santos¹, Daniel Alvarenga¹, Laercio Alberto Rosemberg¹, David Costa de Souza Le Bihan¹, Cláudio Henrique Fischer¹, Auro del Giglio¹

RESUMO

Pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo são mais suscetíveis a infecções, que é a principal causa de morbidade e mortalidade associadas a essa doença. Os principais agentes infecciosos envolvidos são as bactérias Gram-positivas, mas, após a quimioterapia, pode haver aumento na incidência de Gram-negativos, que são responsáveis, na maioria dos casos, por infecções do trato urinário. Assim, descreve-se um raro caso de um paciente de 73 anos de idade, com mieloma múltiplo diagnosticado com endocardite por pseudomonas.

Descritores: Mieloma múltiplo; Endocardite; Pseudomonas; Relatos de casos

ABSTRACT

Patients diagnosed with multiple myeloma are more susceptible to infections which are the major causes of morbidity and mortality associated to this disease. The main infectious agents involved are Gram-positive bacteria. However, after chemotherapy an increase in the incidence of Gram-negative strains is observed. These bacteria are also responsible for most cases of urinary tract infections. Here is reported a rare case in a 73-year-old man with multiple myeloma who developed endocarditis due to pseudomonas.

Keywords: Multiple myeloma; Endocarditis; Pseudomonas; Case reports

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é definido como uma síndrome maligna das células plasmáticas, na qual há a secreção de imunoglobulina monoclonal no sangue e/ou na urina (proteína M). Pacientes MM são mais suscetíveis a infecções, sendo esta a maior causa de morbidade e mor-

talidade relacionada à doença⁽¹⁾. A imunossupressão observada nesses pacientes ocorre pela redução funcional dos anticorpos, assim como pelo prejuízo da atividade de granulócitos e da liberação de complemento⁽²⁾. Essa propensão é maior nos primeiros meses após o diagnóstico e nos pacientes com insuficiência renal^(2,3). Os principais agentes infecciosos envolvidos são as bactérias Gram-positivas, embora após a quimioterapia, haja aumento da incidência de Gram-negativos, sendo esses germes responsáveis pelos quadros de pneumonias e infecções do trato urinário^(2,3).

Apesar da alta incidência de infecções, a endocardite é rara e, como na população geral, ocasionada usualmente por bactérias Gram-positivas⁽⁴⁾. No presente caso, é relatada a ocorrência de endocardite infecciosa (EI) em válvula mitral causada por *Pseudomonas aeruginosa* em um paciente com diagnóstico de MM em tratamento quimioterápico.

RELATO DE CASO

Paciente do gênero masculino, 73 anos, com diagnóstico de MM IgG kappa realizado há 3 anos, estadiamento IIIA pelo *Durie Salmon Staging* (DSS) e I pelo *International Staging System* (ISS), com múltiplas comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus* e fibrilação atrial crônica), evolui com febre há 1 dia após 20 dias da segunda aplicação do esquema utilizado em terceira linha (VMP: velcade, melfalan e prednisona), acompanhada de dor e aumento do volume do membro inferior direito. Ao exame físico,

¹ Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Juliana Todaro – Centro de Oncologia do Hospital Israelita Albert Einstein – Avenida Albert Einstein, 627/701 – Morumbi – CEP: 05651-901 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: (11) 2151-1233 – E-mail: jutodaro@uol.com.br

Data de submissão: 25/11/2011 – Data de aceite: 30/10/2012

apresentava: pressão arterial de 100x70mmHg, pulso irregular com frequência de 120bpm, saturação de O₂ em ar ambiente de 90% e temperatura 38°C. Estava descorado +/4, sem sinais de icterícia, sem linfonodos palpáveis, sem hemorragias ou petéquias. Ausculta cardíaca revelava sopro holossistólico ++/6, audível em foco mitral com irradiação para axila. Ausculta pulmonar sem murmúrios adventícios. Abdome indolor e flácido. Membro inferior direito edemaciado, hiperemiado e com importante aumento de temperatura (Figura 1).



Figura 1. Membro inferior direito edemaciado, hiperemiado e com aumento de temperatura

Radiografia inicial demonstrava sinais discretos de congestão pulmonar e área cardíaca normal. O eletrocardiograma estava com traçado compatível com fibrilação atrial. O hemograma apresentou 11,8g/dL para hemoglobina, 137.000 μ L para plaquetas, 6.600uL para leucócitos com 7% de bastonetes, 83% de segmentados, 7% de linfócitos e 1% de monócitos. O valor de proteína C-reativa era de 53,9mg/L (0-3mg/L). A creatinina teve valor de 1,37mg/dL e a ureia de 100mg/dL (Tabela 1).

Solicitada ultrassonografia com Doppler colorido venoso profundo de membros inferiores, a qual estava dentro dos parâmetros da normalidade. A investigação inicial foi complementada com ecocardiograma, demonstrando dilatação importante do átrio esquerdo, moderada do átrio direito e discreta do ventrículo esquerdo, além de um desempenho sistólico ventricular esquerdo reduzido em grau discreto, em função de hipocinesia difusa e movimento septal assincrônico e uma valva mitral espessada e com pontos de calcificação, com abertura

Tabela 1. Exames laboratoriais realizados no momento da admissão do paciente

Parâmetros laboratoriais	Valores
Hemoglobina	11,8g/dL
Hematócrito	37,5%
Leucócitos	6.600 μ L
Bastonetes	7%
Neutrófilos	83%
Eosinófilos	0%
Basófilos	0%
Linfócitos	7%
Plaquetas	137.000 μ L
PCR	53,9mg/L
DHL	921U/L
D-dímero	315ng/mL
Fibrinogênio	444mg/dL
TP (AP)	30%
TTPA	29seg
Ureia	100mg/dL
Creatinina	1,37mg/dL
Sódio	143mEq/L
Potássio	3,3mEq/L
Cálcio	1,04mEq/L
Magnésio	1,1mEq/L
Bicarbonato	21,5mEq/L
Lactato arterial	26mg/dL
Glicose	91mg/dL
TGO	20U/L
TGP	31U/L
Albumina	2,2g/dL
Bilirrubina total	0,9mg/dL
IgA	20,8mg/dL
IgG	960mg/dL
IgM	10,3mg/dL

preservada e refluxo importante. Observou-se também uma imagem filamentar e móvel, medindo cerca de 1cm, aderida ao folheto posterior, sugestiva de vegetação infecciosa (Figura 2). O paciente foi encaminhado a cuidados intensivos. Optou-se pela introdução de daptomicina e ciprofloxacino.

Nas 12 horas subsequentes, contato do laboratório relatava o crescimento de *Pseudomonas aeruginosa* em hemocultura sem perfil de resistência. Após resultado de hemocultura, introduziu-se ceftazedima.

Pelo aspecto do membro e pela não elucidação do quadro por meio de métodos ultrassonográficos, a investigação foi complementada por ressonância magnética do membro direito, com evidência em coxa direita de acentuado espessamento, edema e realce difuso do

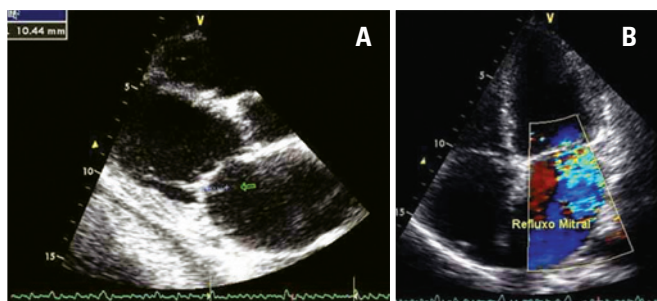


Figura 2. (A) Corte paraesternal longitudinal ao ecocardiograma bidimensional com vegetação filiforme na face atrial da cúspide posterior da valva mitral (seta). (B) Corte apical mostrando refluxo mitral importante ao mapeamento de fluxo em cores (área em azul), o qual preenche mais da metade do átrio esquerdo aumentado

subcutâneo, e, em perna direita, acentuado espessamento, edema e realce difuso do subcutâneo, indicando processo inflamatório/infeccioso. Observou-se também edema dos ventres musculares da perna de predomínio no compartimento anterior e porção medial do compartimento posterior profundo, inespecífico, além de acúmulo líquido subaponeurótico superficial do gastrocnêmio medial, com espessura de até 5,0mm (Figura 3).

Ao longo da internação, apesar do controle da sepse grave, o paciente evoluiu com atividade do mieloma (Tabela 2) e insuficiência renal (Figura 4), associados à ruptura de corda tendínea, com aumento do refluxo mitral e aumento da pressão pulmonar, evoluindo a óbito.



Figura 3. Ressonância magnética do membro inferior (perna): Imagens coronal STIR (a), axial T2FS (B) e axial pós-contraste T1FS (C), evidenciam: espessamento, edema e realce difuso do subcutâneo, indicando processo inflamatório/infeccioso. Há edemas dos ventres musculares predominando nos compartimentos anterior e posterior profundo da perna

Tabela 2. Exames laboratoriais relacionados à evolução do paciente

Exames	Resultados
Mielograma	50% de plasmócitos atípicos
Imunoeletrforese (sangue)	Componente monoclonal IgG kappa IgG=1.770mg/dL (700,0-1.600,0mg/dL) kappa=733mg/dL (170,0-370,0mg/dL)
Imunofixação (urina)	Componente monoclonal IgG kappa, acompanhado de fração clonal de cadeia leve livre kappa Dosagem de proteínas: 0,83 g/L (<0,05g/L)
Cadeia kappa e lambda leve (sangue)	Relação: 116,71 (0,26-1,65)
Proteína (urina de 24 horas)	1,58g (0,04-0,23g)
Proteína de Bence Jones	Positiva

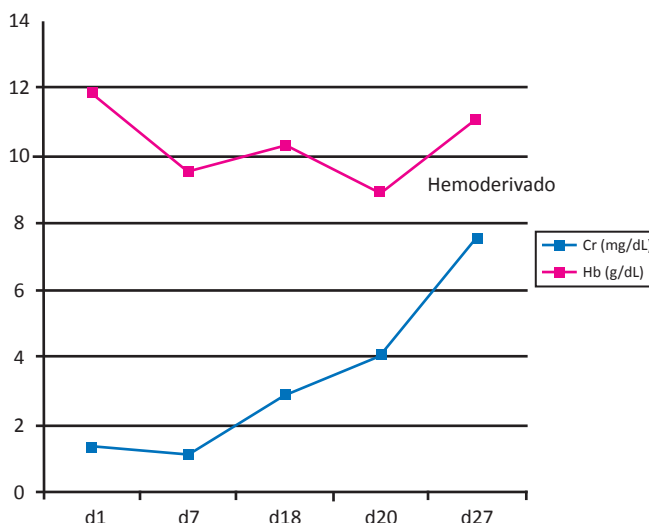


Figura 4. Parâmetros laboratoriais de sintomatologia da doença

DISCUSSÃO

A EI ocorre em decorrência de micro-organismos que acometem a superfície do endocárdio cardíaco, levando à formação de uma vegetação⁽⁵⁾. Com o aumento da longevidade e o consequente aumento de doenças valvares degenerativas, de valvas protéticas e de exposição a bactérias nosocomiais, houve mudança na mediana de idade ao diagnóstico da EI, passando de 30 a 40 anos na era pré-antibiótica para 47 a 69 anos após esse período⁽⁵⁾. Esse dado também se refletiu na frequência dessa doença, de forma que, na população geral, ocorrem 3 a 10 casos a cada 100 mil pessoas ao ano e, em pacientes entre 70 a 80 anos, 14,5 a cada 100 mil pessoas ao ano⁽⁶⁾.

Entre as lesões cardiovasculares, o prolapso de valva mitral é a de maior predisposição^(5,6), embora, em 50% dos diagnósticos, não seja conhecida uma doença valvar prévia⁽⁶⁾.

Classicamente, o *Streptococcus viridans* é descrito como o principal agente etiológico da EI, mas estudos epidemiológicos recentes relatam um aumento em frequência do *Staphylococcus aureus*, representando 31% dos casos⁽⁵⁻⁷⁾, mantendo o predomínio de agentes Gram-positivos (>80%) nessa doença⁽⁸⁾. Desta forma, a EI por Gram-negativos é incomum e frequentemente ocasionada pelo Grupo HACEK (*Haemophilus spp*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella spp*). Entre os Gram-negativos não pertencentes ao Grupo HACEK (1,8% dos casos), os mais frequentes são a *Escherichia coli* (29%) e *Pseudomonas aeruginosa* (22%)⁽⁷⁾.

A apresentação clínica da EI é variável e depende do agente infeccioso e da valva cardíaca acometida, sendo que a identificação de sintomas cardíacos está associada a um pior prognóstico. Geralmente, a insuficiência cardíaca (IC) é ocasionada pelo dano valvar, mas, em raros casos, êmbolos da vegetação cardíaca podem ocasionar isquemia miocárdica⁽⁵⁾. Os eventos embólicos são também responsáveis por aneurismas micóticos de sistema nervoso central, doença osteomuscular, artropatia e insuficiência renal, sendo que, nesta, há o depósito de imunocomplexo e, por vezes, vasculite^(5,6).

Classicamente, a endocardite complicada e não responsiva a tratamento clínico possui indicação de tratamento cirúrgico, no caso não indicado pelo prognóstico e fragilidade pela doença de base^(5,6).

Como esperado pela frequência na população geral, no MM, a endocardite é uma doença rara e, quando relatada, é secundária a agentes Gram-positivos, os principais agentes infecciosos relacionados a essa neoplasia hematológica⁽⁵⁾.

Historicamente, até a década de 1980, os processos infecciosos, já conhecidos como responsáveis por uma alta mortalidade relacionada ao MM, eram descritos como causados somente pelos agentes Gram-positivos, com destaque para os agentes encapsulados (pneumococo, meningococo e *Haemophilus influenzae*) e o *Staphylococcus aureus*. Entretanto, nessa época, houve um aumento de Gram-negativos nesse grupo, principalmente das enterobactérias e da *Pseudomonas aeruginosa*, o qual se associou ao desenvolvimento do tratamento quimioterápico e ao aumento de hospitalizações e manipulações em decorrência deste^(8,9). As principais infecções são as de trato urinários e pulmonar^(3,7,8).

No MM, amplos são os fatores relacionados às infecções, ou seja, trata-se de uma doença em geral de pacientes idosos, que, muitas vezes, são submetidos à

quimioterapia, o que gera, por si só, um estado de imunossupressão, principalmente humoral, a qual pode ser influenciada pela insuficiência renal crônica desencadeada pela doença de base⁽³⁾.

A imunodeficiência do mieloma, assim como os fatores relacionados a predisposição à infecção e à insuficiência renal, também é multifatorial, ou seja, ao mesmo tempo em que a célula plasmocitária passa a secretar uma imunoglobulina monoclonal em detrimento da produção das outras cadeias de imunoglobulina, levando a uma hipogamaglobulinemia, há uma anormalidade funcional e numérica das células dendríticas e células T, com uma disfunção das células NK. O mecanismo pelo qual esse segundo evento ocorre não é claramente elucidado na literatura e pode ser intensificado pela quimioterapia, assim como esta pode ocasionar agranulocitose, podendo prejudicar o estado de imunossupressão descrito^(3,8,10).

No caso relatado, teve destaque a ocorrência de um subtipo raro de EI por Gram-negativo (*pseudomonas*) em paciente idoso com diagnóstico de MM em tratamento quimioterápico sem o antecedente de processo intervencionista ou hospitalização recente, evoluindo com associação da complicação relacionadas a doença infecciosa (rotura de cordoalha) à progressão da doença neoplásica hematológica.

REFERÊNCIAS

1. Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2007;138(5):563-79.
2. Cesana C, Nosari AM, Klersy C, Miqueleiz S, Rossi V, Ferrando P, et al. Risk factors for the development of bacterial infections in multiple myeloma treated with two different vincristine-adriamycin-dexamethasone schedules. *Haematologica*. 2003;88(9):1022-8.
3. Kalambokis GN, Christou L, Tsiianos EV. Multiple myeloma presenting with an acute bacterial infection. *Int J Lab Hematol*. 2009;31(4):375-83.
4. Fukuzuwa S, Ozawa S, Shimada K, Katagiri M. Multiple myeloma complicated with streptococcal endocarditis successfully treated by mitral valve replacement. *Intern Med*. 1994;33(1):13-7.
5. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1318-30.
6. Tornos P, Gonzalez-Alujas T, Thuny F, Habib G. Infective endocarditis: the European viewpoint. *Curr Probl Cardiol*. 2011;36(5):175-222.
7. Cervera C, Castañeda X, Pericas JM, Del Rio A, de la María CG, Mestres C, et al. Clinical utility of daptomycin in infective endocarditis caused by Gram-positive cocci. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(5):365-70.
8. Doughney KB, Williams DM, Penn RL. Multiple myeloma: infectious complications. *South Med J*. 1988;81(7):855-8.
9. Espersen F, Birgens HS, Hertz JB, Drivsholm A. Current patterns of bacterial infection in myelomatosis. *Scand J Infect Dis*. 1984;16(2):169-73.
10. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):4976-84.