

Peritonite por *Candida albicans*

Candida albicans Peritonitis

Pedro Monsanto, Clotilde Lérias, José Eduardo Pina Cabral, Carlos Sofia

RESUMO | Excluindo casos de peritonite secundária por perfuração de víscera oca, abscesso abdominal ou diálise peritoneal, o isolamento de fungos de uma ascite cirrótica é muito raro. Nesta, a peritonite bacteriana espontânea é uma das complicações melhor descritas, sendo os bacilos entéricos Gram-negativos os patogénios mais frequentemente implicados. Ao invés, o significado clínico do isolamento de fungos na ascite de cirróticos permanece um tema controverso. No presente artigo, os autores, através da apresentação de um caso clínico, pretendem debruçar-se sobre as implicações clínicas da identificação de *Candida albicans* no líquido ascítico. *GE – J Port Gastroenterol 2011;18:239-242.*

PALAVRAS-CHAVE: *Candida albicans*, cirrose hepática, peritonite fúngica.

ABSTRACT | Excluding cases of secondary peritonitis due to perforation of a hollow viscous, abdominal abscess or peritoneal dialysis, the isolation of fungus from cirrhotic ascites is a very rare event. In cirrhotic ascites, spontaneous bacterial peritonitis is one of the most usual complications, and the enteric Gram negative bacilli are the most common pathogens in this condition. Contrarily, the clinical significance of fungal isolation in cirrhotic ascites remains controversial. In the present article, with the presentation of a clinical case, the authors review the clinical implications of the identification of *Candida albicans* in the ascitic fluid. *GE – J Port Gastroenterol 2011;18:239-242.*

KEYWORDS: *Candida albicans*, hepatic cirrhosis, fungal peritonitis.

INTRODUÇÃO

As espécies de *Candida* tornaram-se patogénios predominantes em doentes críticos, causando um largo espectro de doenças invasivas como candidémia associada a dispositivos intra-vasculares, candidíase disseminada, endocardite, tromboflebite, osteomielite, entre outros. As formas mais frequentes de candidíase invasiva são a candidémia e a peritonite por *Candida*, mas contrariamente à candidémia, as dificuldades clínicas e microbiológicas inerentes ao diagnóstico de peritonite são o principal problema¹.

Uma peritonite é definida como uma inflamação da membrana serosa que reveste e delimita a cavidade abdominal e os órgãos nela contidos. É normalmente ocasionada pela ocorrência de uma infecção no ambiente estéril peritoneal, resultando no desenvolvimento de um exsudato purulento na cavidade peritoneal. De acordo com o mecanismo de produção da peritonite, que condicionará os germes nela implicados, as infecções peritoneais são classificadas como primárias (espontâneas), secundárias (relacionada com um processo patológico de um órgão visceral) ou ainda

terciárias (infecção peritoneal persistente ou recorrente após uma correcta terapêutica inicial), esta última uma entidade mal definida.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, de 54 anos de idade, com o diagnóstico estabelecido de cirrose hepática etílica, classe C da classificação de *Child-Pugh*, admitido por hemorragia digestiva alta (hematemese e melenas) com instabilidade hemodinâmica. Ao exame objectivo apresentava encefalopatia porto-sistémica de grau 2, coloração icterica da pele e mucosas e uma volumosa ascite sob tensão. Analiticamente apresentava anemia (hemoglobina - 7,5 g/dL), leucocitose (14,1 G/L), protrombinémia de 24%, hiponatremia (123 mmol/L), hipoalbuminémia (1,7 mg/dL) e alteração das provas hepáticas: aspartato aminotransferase de 59 U/L (< 35), alanina aminotransferase de 45 U/L (< 45), γ -glutamyl-transpeptidase de 22 U/L (< 55), fosfatase alcalina de 76 U/L (40 - 150) e bilirrubina total de 3,7 mg/dL (0,3 - 1,2). A endoscopia digestiva alta mostrou uma esofagite extensa e múltiplas ectasias vasculares antrais (Fig. 1). O estudo do

Serviço de Gastroenterologia – Hospitais da Universidade de Coimbra; **Correspondência:** Pedro Monsanto Guimarães Marques; Hospitais da Universidade de Coimbra, Serviço de Gastroenterologia, Praceta Mota Pinto 3000-075 Coimbra – Portugal; **Telefone:** +351 239 400 483; **E-mail:** pedromonsanto@gmail.com ; **Recebido para publicação:** 18/11/2009 e **Aceite para publicação:** 07/10/2010

líquido ascítico foi compatível com peritonite bacteriana (contagem celular diferencial com 438 polimorfonucleares neutrófilos/mm³) e o seu exame microbiológico positivo para *Staphylococcus aureus* metilino-resistente. Com o início de terapêutica antibiótica com vancomicina assistiu-se a uma melhoria clínica inicial, traduzida por uma redução da contagem de polimorfonucleares neutrófilos (144/mm³) no líquido ascítico, sem identificação de bactérias mas com isolamento de *Candida albicans* no exame microbiológico da ascite. A citologia demonstrou abundantes hemácias, alguns linfócitos e células mesoteliais em “placards”, muito balonizadas e necrosadas. Ao exame objectivo, no estudo radiográfico do tórax e abdómen (Fig. 2) e no exame do líquido ascítico (proteínas totais - 1,3 g/dL, glicose - 122 mg/dL e LDH - 68 U/L) não se verificaram alterações suspeitas da presença de perfuração de víscera oca. Apesar da terapêutica com fluconazol ocorreu agravamento da função renal, dos parâmetros hemodinâmicos e alterações electrolíticas graves. Uma segunda amostra de líquido ascítico mostrou um agravamento da contagem de polimorfonucleares neutrófilos (5200 células/mm³ com 81% de neutrófilos) persistindo o isolamento de *Candida albicans* no exame microbiológico. O estudo bioquímico desse líquido foi o seguinte: proteínas totais - 1,9 g/dL; glicose - 61 mg/dL; LDH - 396 U/L; amilase - 1308 U/L. O agravamento clínico traduziu-se num desfecho fatal, impossibilitando a realização de outros exames complementares.

DISCUSSÃO

A etiologia mais comum da peritonite primária é a peritonite bacteriana espontânea. Sobrevém como complicação em 10 a 30% dos indivíduos com doença hepática crónica e ascite. O termo “espontânea” foi-lhe atribuído de forma a distingui-la de uma peritonite cirúrgica ou secundária². As evidências actuais sugerem que as formas espontâneas da infecção de líquido ascítico são a consequência de um sobrecrecimento de um organismo específico no intestino e sua translocação através do epitélio gastrointestinal para os nódulos linfáticos mesentéricos, resultando numa bacteriemia espontânea e subsequente colonização do líquido ascítico³. Em mais de 90% dos casos a infecção monomicrobiana é causada por bactérias habituais da flora intestinal. Os mais comuns são os bacilos entéricos Gram-negativos, predominando a *Escherichia coli* que se identifica em metade dos casos. Os cocos Gram-positivos (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus*) sobrevivem em 30% dos casos, e uma miscelânea residual, tal como *Listeria monocitogenes*, *Pasteurella multocida*, organismos anaeróbios ou microaerófilos, está presente muito casualmente⁴.

A peritonite secundária, a mais frequente forma de peritonite, resulta de um processo infeccioso da cavidade peritoneal secundária à inflamação, perfuração ou isquémia de um órgão intra-abdominal ou estrutura retroperitoneal. A causa é

normalmente mecânica, como uma úlcera péptica perfurada ou um lúmen apendicular obstruído originando apendicite. Enquanto os antibióticos são a base da terapêutica da peritonite primária, uma intervenção cirúrgica ou uma drenagem percutânea são necessárias para a resolução de uma peritonite secundária. Estas medidas, combinadas com um suporte fisiológico adequado, resultam no tratamento do processo infeccioso na maioria dos casos. No entanto, é reconhecido que o tratamento anti-microbiano ou cirúrgico adequado nem sempre resulta na resolução de todos os casos de peritonite, primária ou secundária, principalmente em doentes com comorbilidades graves associadas. Alguns destes doentes desenvolvem uma síndrome caracterizada por uma infecção intra-abdominal difusa, disfunção orgânica progressiva e inflamação sistémica prolongada em relação com infecção peritoneal recorrente com organismos de baixa patogenicidade intrínseca. A mortalidade é elevada e a terapêutica invariavelmente ineficaz. Esta síndrome tem sido denominada como peritonite terciária e poderá ser definida como a persistência ou recorrência de uma infecção intra-abdominal apesar de uma terapêutica aparentemente adequada contra uma peritonite primária ou secundária⁵. Em casos de peritonite bacteriana secundária as culturas são normalmente polimicrobianas, com uma flora onde predominam organismos aeróbios Gram-negativos como *Escherichia coli* e anaeróbios como *Bacillus fragilis*, *Clostridium* e *Enterococcus spp.* Em contraste, microrganismos relativamente não patogénicos (*Candida spp.* e *Staphylococcus epidermidis*) predominam nos episódios de peritonite terciária⁵. Este facto poderá ser o reflexo de pressões bacteriológicas desencadeadas pela antibioterapia, uma vez que estes microrganismos são resistentes à maioria dos antibióticos de primeira linha usados numa fase inicial, ou, alternativamente, reflectir um grau crescente de disfunção imunitária coincidente com a deterioração da função orgânica global. A sua incidência em doentes requerendo admissão em Unidades de Cuidados Intensivos por infecções abdominais graves pode atingir valores de 50 a 74%, podendo a taxa de mortalidade atingir os 63% em doentes com infecção por *Candida*⁶. A superinfecção da peritonite terciária poderá resultar de uma translocação das espécies infectantes do tracto gastrointestinal adjacente, uma vez que a flora característica da peritonite terciária inclui os mesmos organismos que mostram um sobrecrecimento no tracto digestivo proximal em doentes com doença grave.

Uma peritonite em indivíduos com doença hepática e ascite pode ser secundária a uma condição local abdominal que exija cuidados cirúrgicos, ou, alternativamente, ser espontânea na sua origem. O significado do isolamento de fungos do líquido ascítico de doentes com cirrose hepática é questionável e não existem quaisquer critérios definindo uma entidade que se poderia designar como “peritonite fúngica espontânea”. De facto, excluindo-se casos de peritonite secundária por perfuração de víscera oca, abscesso abdominal ou cirurgia recente, o

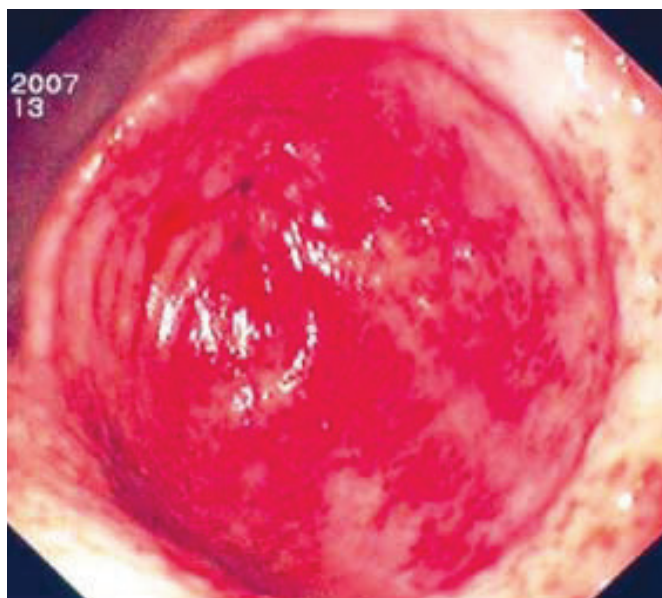


Fig. 1. Múltiplas ectasias vasculares antrais radiando para o piloro.



Fig. 2. Radiografia do tórax sem evidência de ar ou calote gasosa subfrênica ou de pneumoperitônio.

isolamento de fungos de ascite cirrótica é um evento muito raro, estando até à data muito poucos casos descritos na literatura⁷⁻¹⁰. A esse propósito, *Wormser e col.* defendem que a presença de espécies de *Candida* no líquido ascítico destes doentes, embora pouco comum, será bastante significativa e o seu isolamento na ausência de diálise peritoneal, cirurgia abdominal recente ou factores para candidíase disseminada, deverá sugerir especificamente perfuração gastrointestinal¹¹. Contrariando esta opinião e tendo como objectivo determinar o verdadeiro significado clínico e prognóstico do isolamento de espécies de *Candida* no líquido ascítico, *Sang-Ho Choi e col.* apresentaram um estudo retrospectivo de uma série de pacientes com cirrose hepática e amostras de líquido ascítico positivas para espécies de *Candida*, cuja investigação diagnóstica excluiu a presença de peritonite secundária. Neste estudo, uma peritonite espontânea por *Candida* estaria presente na existência de um ou mais sinais de peritonite na ausência de outra possível explicação. Na ausência de sinais de peritonite, estar-se-ia perante uma ascite assintomática por *Candida*. A comparação destes dois grupos revelou que naqueles com peritonite espontânea por *Candida* estavam presentes os seguintes factores: *score* MELD mais elevado, uso de antibióticos no mês anterior, dor abdominal, contagem superior de polimorfonucleares neutrófilos no líquido ascítico (3530/mm³ versus 4/mm³), elevação da contagem leucocitária (8700/mm³ versus 3300/mm³) e uma taxa de mortalidade bastante mais elevada (cerca de 50%). A maioria dos doentes pertencia à classe C da classificação de *Child-Pugh* ou era portadora de carcinoma hepatocelular. Uma contagem de polimorfonucleares neutrófilos superior a 315/mm³ foi, neste estudo, o valor associado a maior acuidade diagnóstica,

inferindo-se assim que o valor normalmente usado para a peritonite bacteriana espontânea (250/mm³) poderia também servir como marcador da peritonite espontânea por *Candida*¹².

Porém, a maior frequência de casos de peritonites fúngicas descritos na literatura não corresponde a doentes cirróticos, mas a doentes com substratos clínicos bem definidos, nomeadamente doentes em programas de diálise peritoneal, onde o organismo acede à cavidade peritoneal através de contaminação exógena como complicação das frequentes manipulações próprias da técnica¹³ ou após cirurgia abdominal por contaminação endógena ou exógena⁶. Há também casos descritos relacionados com pancreatites e colecistites necrosantes, abscesso ou pseudoquisto pancreático infectado em doentes com pancreatite¹⁴, após perfuração do tracto gastrointestinal¹⁵, neoplasias intra-abdominais, e, raramente, como complicação de uma candidíase disseminada (muitas vezes associada a doença hematológica grave, medicação imunossupressora, antibioterapia de largo espectro, quimioterapia e dispositivos intra-vasculares). Alguns autores imputam as espécies de *Candida* como o microrganismo mais frequentemente isolado na peritonite secundária ou terciária¹. Por este motivo, devemos ter em consideração a possibilidade do envolvimento de espécies de *Candida* em doentes com peritonite terciária, uma vez que o crescimento destes microrganismos é despoletado pela exposição a antibióticos de largo espectro e estados imunodeprimidos¹.

O caso clínico exposto exemplifica as dificuldades diagnósticas e inerentes implicações clínicas e terapêuticas que se seguem à identificação de *Candida albicans* no líquido ascítico de um doente com cirrose hepática. Muitas vezes, a

ascite de uma peritonite secundária, ao separar o peritônio visceral do parietal, não permite o desenvolvimento da rigidez abdominal característica. Deste modo, tendo presente a possibilidade de sobreposição das manifestações clínicas entre uma peritonite espontânea e secundária nestes doentes, a sua destrição deverá ser baseada na análise do líquido ascítico, em estudos imagiológicos e na resposta terapêutica. Se por um lado a mortalidade de uma peritonite secundária atinge cerca de 100% caso a terapêutica assente apenas em antibiótico sem intervenção cirúrgica, por outro, ela será também elevada se um doente com peritonite bacteriana espontânea receber uma laparotomia exploradora desnecessária. Por outro lado, são evidentes as dificuldades clínicas e microbiológicas de um diagnóstico de peritonite fúngica. Dado que os fungos constituem parte da flora fisiológica, a interpretação das amostras microbiológicas pode ser complexa no que concerne à ocorrência de infecção no seu sentido estrito. Os testes serológicos estão excluídos do arsenal diagnóstico uma vez que, por um lado têm baixa sensibilidade, e por outro lado não permitem a diferenciação entre colonização e infecção. Já o isolamento de *Candida* em hemoculturas pode indicar uma infecção sistêmica grave, contudo o seu valor é limitado pela técnica de obtenção da amostra, devendo os resultados positivos não ser ignorados mas interpretados com cautela. O método mais eficaz é o histológico. Como terapêutica, o fluconazol é o fármaco de escolha na maioria dos casos. A dose recomendada para a candidíase invasiva é uma dose inicial de 12 mg/kg seguida de 6 mg/kg/dia. No caso de doentes com exposição prévia ao fluconazol, a terapêutica empírica consiste em fármacos com um espectro antifúngico alargado: azóis (voriconazole), equinocandinas (casposfungina, micafungina) ou anfotericina B. A terapêutica dever-se-á prolongar durante 2 a 3 semanas¹.

CONCLUSÃO

O presente caso ilustra a possibilidade de existência de infecção do líquido ascítico por *Candida*, estabelecida em doentes com cirrose hepática avançada com grave deterioração clínica. As espécies de *Candida* pertencem à flora normal do tubo digestivo, sendo dos poucos organismos que fruto da sua resistência a ambientes fortemente ácidos, residem no estômago e intestino proximal. O caso de peritonite exposto parece englobar-se na definição de uma peritonite terciária: uma infecção peritoneal recorrente com organismos de baixa patogenicidade intrínseca, após uma terapêutica aparentemente adequada contra uma peritonite bacteriana espontânea, neste caso por *Staphylococcus aureus* metilino resistente. A colonização do líquido ascítico e posterior infecção peritoneal por *Candida albicans* poderá ter sido facilitada quer pelos desequilíbrios provocados pela antibioterapia, que contribuíram para a destruição da flora digestiva normal e sobreinfecção por *Candida* (resistente

a esses agentes), quer pela alteração da mucosa intestinal, típica em indivíduos com hipertensão portal, permitindo a translocação parietal de formas leveduriformes. Para isso poderá ter também ajudado a imunodepressão própria do doente cirrótico, a deterioração clínica por insuficiência renal aguda e as manobras terapêuticas agressivas instituídas. Todos estes factores poderiam ser suficientes para explicar a instalação de uma peritonite terciária por *Candida* na ausência de dados indicativos de uma peritonite secundária.

REFERÊNCIAS

1. Blot SI, Vandewoude KH, De Waele JJ. Candida peritonitis. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:195-199.
2. Correia JP, Conn HO. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: endemic or epidemic? *Med Clin North Am* 1975;59:963-981.
3. Guarner C, Runyon BA, Young S, et al. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in an experimental model of cirrhosis in rats. *J Hepatol* 1997;26:1372-1378.
4. Wilcox CM, Dismukes WE. Spontaneous bacterial peritonitis. A review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Medicine* 1987;66:447-456.
5. Nathens AB, Rotstein OD, Marshall JC. Tertiary peritonitis: Clinical features of a complex nosocomial infection. *World J Surg* 1998;22:158-163.
6. Calandra T, Bille J, Schneider R, et al. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet* 1989;2:1437-1440.
7. Nair S, Kumar KS, Sachan P, et al. Spontaneous fungal peritonitis (*Candida glabrata*) in a patient with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:362-364.
8. de Luis D, Aller R, Boixeda D, et al. Spontaneous peritonitis caused by ascitic fluid with *Candida albicans*. *Rev Clin Esp* 1997;197:500-501.
9. Yang C, Yeh CT, Hung CF, et al. Case report: spontaneous peritonitis caused by *Candida albicans*. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:1041-1044.
10. Suárez A, Otero L, Navascués CA, et al. Ascitic peritonitis due to *Candida albicans*. *Rev Esp Enferm Dig* 1994;86:691-693.
11. Wormser GP, Leber G, Tatz J, et al. Peritonitis in patients with liver disease and ascites. Use of *Candida albicans* as a microbiological clue in differential diagnosis. *Am J Gastroenterol* 1980;73:305-309.
12. Choi SH, Soo Kim Y, Chung JW, et al. Clinical Significance of untreated *Candida* species isolated from ascites in cirrhotic patients. *Scand J Infect Dis* 2004;36:649-655.
13. Bibashi E, Memmos D, Kokolina E, et al. Fungal peritonitis complicating peritoneal dialysis during an 11-year period: report of 46 cases. *Clin Infect Dis* 2003;36:927-931.
14. Scheele J, Kujath P. *Candida* peritonitis in a patient with necrotizing cholecystitis and pancreatitis. *Mycoses* 2006;49:340-342.
15. Shan YS, Hsu HP, Hsieh YH, et al. Significance of intraoperative peritoneal culture of fungus in perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 2003;90:1215-1219.