

Um Caso Raro de Peritonite Fúngica Espontânea em Doente com Cirrose Hepática Não-Hospitalizado

A Rare Case of Spontaneous Fungal Peritonitis in an Outpatient with Liver Cirrhosis

Miguel Bispo, Ana Valente, Helena Glória, Paula Alexandrino

RESUMO | A peritonite fúngica, na ausência de uma fonte identificável de infecção, é uma entidade rara, com um número escasso de casos relatados na literatura em doentes cirróticos não-hospitalizados. O seu diagnóstico é habitualmente tardio, apresentando elevada mortalidade intra-hospitalar.

Os autores descrevem o caso clínico de uma mulher de 64 anos, internada por cirrose hepática alcoólica descompensada (*Child-Pugh C*) e peritonite. A evolução clínica foi desfavorável, com choque séptico refractário e óbito ao quarto dia de internamento. O isolamento de *Candida albicans* no líquido ascítico foi apenas conhecido *postmortem*, sem uma fonte de infecção identificável na autópsia.

São revistos alguns aspectos particulares na abordagem da peritonite fúngica, que é aparentemente subdiagnosticada na prática clínica. *GE – J Port Gastroenterol 2011;18:131-134*

PALAVRAS-CHAVE: *Candida albicans*, cirrose descompensada, peritonite fúngica, peritonite fúngica espontânea

SUMMARY | Fungal peritonitis, in the absence of an apparent source of infection, is a rare condition, with a few cases in non-hospitalized cirrhotic patients reported in the literature. The often delayed diagnosis contributes for its high mortality rate.

The authors present the case of a 64 year-old female, admitted with severely decompensated alcoholic cirrhosis (*Child-Pugh C*) and peritonitis. Clinical evolution was unfavorable, with refractory septic shock and death by the fourth day after admission. *Candida albicans* was isolated from ascites, without an identifiable source of infection on autopsy.

Current perspectives and some particular features on the management of fungal peritonitis are reviewed, a condition which is underdiagnosed in clinical practice. *GE – J Port Gastroenterol 2011;18:131-134*

KEYWORDS: *Candida albicans*, decompensated cirrosis, fungal peritonites, spontaneous fungal peritonitis

INTRODUÇÃO

A peritonite espontânea é uma complicação grave e frequente da cirrose hepática avançada, com uma prevalência de 10 a 30% nos doentes hospitalizados com cirrose e ascite¹. É, habitualmente, uma infecção monobacteriana, sendo os bacilos Gram negativos os agentes mais frequentes¹. Por sua vez, o isolamento de fungos é muito raro. Num estudo retrospectivo de 233 casos de peritonite espontânea, os fungos corresponderam a 2,7% dos agentes isolados². A *Candida albicans*, um

fungo comensal da cavidade oral, intestino, vagina e pele é o agente mais frequente, podendo apresentar patogenicidade oportunista em doentes com cirrose hepática³.

O isolamento de fungos no líquido ascítico encontra-se, classicamente, associado a casos de peritonite secundária⁴, sendo que, na ausência de diálise peritoneal, cirurgia abdominal recente, ou factores de risco para candidíase disseminada, favorece o diagnóstico de perfuração gastrointestinal⁴. Por outro lado, a cirrose hepática (ao contrário da infecção

Unidade de Cuidados Intensivos de Gastroenterologia e Hepatologia; Hospital de Santa Maria; Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE; **Correspondência:** Miguel Bispo; Serviço de Gastroenterologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE – Hospital de Egas Moniz; Rua da Junqueira 126, 1349-019, Lisboa - Portugal; **Telefone:** +351 919 002 599, **Fax:** +351 213 62 4139; **E-mail:** gastrohem@chlo.min-saude.pt; **Recebido para publicação:** 21/10/2009 e **Aceite para publicação:** 20/08/2010.

VIH) foi identificada como um factor de risco independente para peritonite por *Cryptococcus* (um fungo ubiqüitário do solo)^{5,6}. São apontados como factores predisponentes para peritonite fúngica espontânea nos doentes cirróticos, a insuficiência hepática grave (*Child-Pugh C*), o internamento hospitalar e a realização de antibioterapia de largo espectro^{6,7}. Em doentes com cirrose hepática não hospitalizados, a peritonite fúngica espontânea constitui uma entidade extraordinariamente rara, com um número limitado de casos descritos na literatura⁷⁻¹³. O habitual baixo índice de suspeição clínica desta entidade, associado às dificuldades no isolamento de fungos nos exames culturais (que, na generalidade, apresentam um crescimento lento), condicionam o atraso do seu diagnóstico e contribuem para a elevada mortalidade associada.

CASO CLÍNICO

Uma mulher de 64 anos, empregada de limpeza, que vivia sozinha num ambiente higieno-sanitário precário, com história de consumo excessivo de álcool (superior a 150 g/dia), recorreu ao SU na sequência de um quadro clínico, de agravamento insidioso, de aumento do volume abdominal, icterícia, astenia e anorexia, com cerca de 1 mês de evolução. Havia ainda referência ao aparecimento de dor abdominal moderada, persistente, mais intensa nos flancos, sem factores de agravamento ou alívio, acompanhada de agravamento da astenia e mal-estar geral, nas 48 a 72 horas prévias ao internamento. Manteve até ao momento do internamento consumo excessivo de álcool. Negava a ocorrência de febre, alterações do trânsito intestinal ou das características das fezes. Não apresentava seguimento médico regular ou registo de internamentos anteriores. Desconhece-se a toma de medicamentos, nomeadamente antibióticos.

Objectivamente, encontrava-se hipotensa (PA 88/61 mmHg), taquicárdica, apirética, pálida, desidratada, icterica, com hálito etílico, sintomas de encefalopatia hepática grau II e vários estigmas de doença hepática crónica. O abdómen era globoso, com circulação colateral visível, facilmente depressível, com dor moderada à palpação profunda (difusa), sem dor à descompressão, com timpanismo central e macicez nos flancos, sinal de onda líquida positivo e ruídos hidro-aéreos mantidos. Não apresentava alterações no toque rectal, tendo fezes de características normais. Analiticamente, apresentava: anemia macrocítica (hemoglobina 8,8 g/dL, VGM 112 fl), leucocitose ($19.300 \times 10^6/L$) com neutrofilia (91,2%), trombocitopenia ($91.000 \times 10^6/L$), PCR elevada (15,2 mg/dL), prolongamento do tempo de protrombina (26,2/11,0 s), hiperbilirrubinémia (9,2 mg/dL), hipoalbuminémia (2,0 mg/dL) e aumento das aminotransferases (AST 126 UI/L, ALT 29 UI/L). Na ecografia, salientavam-se aspectos sugestivos de cirrose hepática (fígado dismórfico, com atrofia relativa do lobo hepático direito e contornos bosselados), esplenomegália homogénea e ascite em quanti-

dade moderada, sem alterações da vesícula, vias biliares, pâncreas, baço e rins. Radiograficamente (incidências AP e abdómen tangencial), apresentava pequeno derrame pleural bilateral, sem evidência de pneumoperitoneu. Foi realizada paracentese, com drenagem de líquido turvo, purulento, cuja análise revelou: 16.900 leucócitos/mm³ (69% neutrófilos), LDH 1740 UI/L, proteínas 3,3 g/dL, glicose 1,0 mg/dL, amilase e bilirrubina normais. O exame directo (coloração de Gram) foi negativo.

Dada a evidência de peritonite complicada de choque séptico, em doente com cirrose e insuficiência hepática grave (com provável hepatite alcoólica sobreposta), a doente foi admitida na Unidade de Cuidados Intensivos de Gastroenterologia e Hepatologia. Por suspeita de peritonite secundária (com base na análise bioquímica do líquido ascítico)¹⁴, foi iniciada antibioterapia com meropenem (após colheitas para exames culturais). No entanto, a instabilidade hemodinâmica não permitiu a realização imediata de tomografia computadorizada (TC), iniciando-se reposição volémica e suporte aminérgico. As primeiras horas de internamento foram complicadas de falência respiratória (com insuficiência respiratória global) e renal (anúrica), com acidémia mista grave, pelo que foi iniciada ventilação mecânica invasiva e, posteriormente, hemodiafiltração veno-venosa contínua. Apesar de conseguida estabilização hemodinâmica (sob perfusão de catecolaminas), manteve-se dependente de elevadas concentrações de oxigénio (Fi O₂ 100%), com aparecimento de padrão radiológico de síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS). Analiticamente, manteve parâmetros inflamatórios elevados e alterações diagnósticas de coagulação intravascular disseminada. Dada a gravidade do quadro clínico, com falência multiorgânica (já sob antibioterapia de largo espectro), não foi repetida paracentese às 48 horas. Registouse refractariedade do choque a doses sucessivamente mais elevadas de catecolaminas, tendo-se verificado o óbito ao 4^o dia de internamento.

Foi isolada em cultura de líquido ascítico (*postmortem*, 6 dias após a admissão) *Candida albicans*. Não foram isolados outros microrganismos (aeróbios/anaeróbios). A urocultura e hemoculturas foram negativas. A serologia VIH e o estudo etiológico para despiste de outras causas de doença hepática crónica (incluindo hepatites víricas) foram negativos. Foi realizada colheita percutânea de fragmento hepático *postmortem*, onde se observaram fragmentos de material fibrino-granulocitário com esporos e hifas de um fungo tipo *Cândida*. Foi realizada autópsia (primariamente direccionada para a exclusão de uma potencial fonte de infecção peritoneal), que revelou aspectos macroscópicos de cirrose micronodular, com ascite não loculada (1800 cc), baço séptico, congestão e edema pulmonar, não tendo evidência de perfuração do tubo digestivo (parede gástrica e intestinal sem sinais de isquémia ou perfuração) ou outra causa identificável de peritonite secundária.

DISCUSSÃO

A peritonite fúngica é uma entidade rara na prática clínica, reconhecendo-se como grupos de maior incidência os doentes em diálise peritoneal, os doentes com perfuração (primária ou iatrogénica) do tubo digestivo e os doentes com factores de risco para candidíase disseminada (doentes imunossuprimidos, habitualmente sob antibioterapia de largo espectro)^{4,7}.

Se, por um lado, o isolamento de espécies de *Candida* no líquido ascítico aumenta a suspeita de peritonite secundária (por perfuração gastrointestinal)⁴, por outro lado, a presença de cirrose hepática avançada com ascite constituiu o único factor de risco independente identificado para peritonite fúngica espontânea, em detrimento de outras causas de imunossupressão (nomeadamente, a infecção VIH)^{5,6}. A peritonite fúngica espontânea encontra-se, então, definida na literatura como uma complicação rara da cirrose com insuficiência hepática grave, na presença de elevados índices de gravidade, muitas vezes no contexto de antibioterapia prévia^{6,7}. A *Candida albicans* constitui o agente etiológico mais frequente³, estando também descritas séries de casos de peritonite espontânea por *Cryptococcus neoformans*^{5,12} e casos clínicos isolados por *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* e *Candida parapsilosis*^{7,8}.

A exemplo do caso apresentado, as manifestações clínicas da peritonite fúngica espontânea são inespecíficas, surgindo no contexto de descompensação grave da cirrose hepática, sendo clinicamente indistinguível da peritonite bacteriana espontânea (ou de causa secundária) em doentes cirróticos^{6,7}. Dado o habitual baixo índice de suspeição clínica, em conjugação com a maior dificuldade no isolamento de fungos nos meios de cultura (devido ao seu crescimento lento), cuja pesquisa não é realizada por rotina na maioria dos centros, a peritonite fúngica é habitualmente subdiagnosticada ou de diagnóstico tardio⁶⁻⁸. No presente caso, o perfil bioquímico do líquido ascítico favorecia o diagnóstico de peritonite secundária¹⁴. Foi demonstrado prospectivamente¹⁴ que a presença de pelo menos 2 dos 3 critérios classicamente propostos para peritonite secundária (proteínas no líquido ascítico > 1 g/dL, glicose < 50 mg/dL, LDH > limite superior do normal no soro) é altamente sensível, mas pouco específico para peritonite secundária (especificidade, 45%), podendo estas alterações estar presentes na peritonite espontânea de diagnóstico tardio. No entanto, na sua presença torna-se necessário excluir uma causa secundária de peritonite¹⁴. Neste caso, a autópsia excluiu peritonite perfurada e peritonite secundária não perfurada (dada a ausência de infecção intra-abdominal localizada). A presença de contagens muito elevadas de leucócitos no líquido ascítico é, igualmente, inespecífica em relação à etiologia da peritonite¹⁵, embora contagens mais elevadas sejam mais frequentes na peritonite secundária¹⁵. A punção aspirativa de líquido ascítico turvo, acastanhado ou purulento, com con-

tagens muito elevadas de leucócitos (de predomínio polimorfonuclear), encontra-se descrita em outros casos bem documentados de peritonite fúngica espontânea^{7,9,10}. Cure *et al*, descreveu um caso de peritonite espontânea por *Candida albicans* numa doente com cirrose criptogénica, com uma contagem inicial de 20.000 leucócitos no líquido ascítico (95% dos quais polimorfonucleados), tratada eficazmente com caspofungina (50 mg/dia).

Considera-se que a hipótese de peritonite fúngica espontânea deve ser valorizada na ausência de uma resposta clínica e analítica à antibioterapia recomendada para a peritonite bacteriana espontânea, às 48 horas, e em que as culturas de líquido ascítico permanecem negativas¹⁰. Nestas condições e, particularmente, na presença de outros factores de risco para candidíase disseminada (como a realização de antibioterapia prévia), justifica-se o início de terapêutica anti-fúngica empírica^{9,10}, bem como a pesquisa do antigénio criptocócico no soro e no líquido ascítico⁵. Saliencia-se, no entanto, que não existem normas de consenso estabelecidas para o início da terapêutica anti-fúngica na cirrose hepática.

A terapêutica, no caso de suspeita ou confirmação de peritonite fúngica espontânea, também não está definida. A anfotericina B é o antibiótico de primeira linha na peritonite secundária por *Candida albicans*¹⁰. No entanto, o fluconazol (400 mg/dia)⁹ e, também, a caspofungina (70 mg/dose inicial e 35 mg/dia, na insuficiência hepática)⁷ já demonstraram ser eficazes, sendo alternativas empiricamente aceitáveis, dado que a *Candida albicans* constitui o agente mais frequente. Na peritonite criptocócica, a anfotericina B é o antibiótico mais usado⁶. Neste caso clínico, perante a suspeita clínica de peritonite secundária, foi iniciada monoterapia com meropenem, cuja eficácia foi demonstrada prospectivamente nas infecções intra-abdominais complicadas de peritonite¹⁶.

No caso apresentado, o baixo índice de suspeição (pela raridade da peritonite fúngica e inespecificidade das manifestações), a gravidade da situação clínica subjacente (*acute on chronic liver failure*, por hepatite alcoólica sobreposta) e o atraso no isolamento cultural, resultou na falência da terapêutica e morte. Pela presença habitual dos factores mencionados, a taxa de mortalidade da peritonite fúngica espontânea reportada na literatura é muito elevada. Numa revisão recente de 33 casos de peritonite criptocócica em doentes cirróticos¹⁷, a taxa de mortalidade intra-hospitalar foi de 81,0%, com uma sobrevida média de 13 dias. Num estudo retrospectivo unicêntrico de 10 doentes com cirrose hepática e peritonite espontânea por espécies de *Candida*³, a mortalidade intra-hospitalar foi de 50% aos 6 meses de 90% e ao 1 ano de 100%. O maior índice de suspeição clínica desta entidade poderá diminuir a sua mortalidade a curto prazo. Neste caso, o recurso ao hospital numa fase tardia de evolução da doença, numa mulher com apoio social precário, foi determinante para a evolução desfavorável.

REFERÊNCIAS

1. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006;55:6:1-12.
2. Boixeda D, De Luis DA, Aller R, *et al*. Spontaneous bacterial peritonitis. Clinical and microbiological study of 233 episodes. *J Clin Gastroenterol* 1996;23:275-279.
3. 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.
4. 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.
5. Mabee CL, Mabee SW, Kirkpatrick RB, *et al*. Cirrhosis: a risk factor for cryptococcal peritonitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2042-2045.
6. Albert-Braun S, Venema F, Bausch J, *et al*. *Cryptococcus neoformans* peritonitis in a patient with alcoholic cirrhosis: case report and review of the literature. *Infection* 2005;33:282-288.
7. Cure E, Senol A, Kaya O, *et al*. A spontaneous fungal peritonitis in a case with cryptogenic cirrhosis. *Case Rep Clin Pract Rev* 2007;8:197-199.
8. 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.
9. Berzsenyi MD, Broughton SJ, Herrmann R, *et al*. Spontaneous fungal peritonitis in a hemochromatotic patient with cirrhosis on long-term prophylactic antibiotics. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:474-475.
10. Yang C, Yeh CT, Hung CF, *et al*. Case report: spontaneous peritonitis caused by *Candida albicans*. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14:1041-1044.
11. Cleophas V, George V, Mathew M, *et al*. Spontaneous fungal peritonitis in patients with hepatitis B virus-related liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:77-79.
12. Park WB, Choe YJ, Lee KD, *et al*. Spontaneous cryptococcal peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Am J Med* 2006; 119:169-171.
13. 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.
14. Akriadiadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990;98:127-133.
15. Calvo-Romero JM, Lima-Rodríguez EM. Spontaneous bacterial peritonitis with a very high leukocyte count in ascitic fluid. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:493.
16. Blot S, De Waele JJ. Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections. *Drugs* 2005;65:1611-1620.
17. Singh N, Husain S, De Vera M, *et al*. *Cryptococcus neoformans* infection in patients with cirrhosis, including liver transplant candidates. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:188-192.