

Cândida esofágica em paciente diabético tipo 2 – relato de caso

Esophageal candidiasis in type 2 diabetic patients – case report

Bruno Rocha Wanderley¹, Gustavo Ávila Maquiné², Patrícia Varotto Wanderley³, Janaina Rocha de Albuquerque⁴, Deborah Laredo Jezini⁵

Recebido do Serviço de Clínica Médica da Fundação Hospital Adriano Jorge, Manaus, AM.

RESUMO

A *Candida sp.* são fungos comensais dos seres humanos e consideradas flora normal do trato gastrointestinal e genitourinário. Entretanto alterações na imunidade do hospedeiro podem culminar em infecção por estes fungos, definida como candidíase. Uma causa importante do desequilíbrio imunológico são as doenças endócrinas, principalmente o Diabetes tipo 2. Pacientes diabéticos estão mais propensos a desenvolver formas infecciosas de candidíase, destacando o comprometimento esofágico que muitas vezes, não é diagnosticado. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de paciente diabético tipo 2 com processo infeccioso importante à esclarecer decorrente de extensa candidíase esofágica. Paciente masculino, 55 anos, procedente de Itacoatiara-AM, tabagista de longa data. Após história prévia de internação hospitalar para tratamento de Diabetes tipo 2 descompensada e piomiosite de coxa esquerda, evoluiu com astenia insidiosa, anorexia, mal-estar e febre diária (38,5 °C), intermitente, vespertina, sendo diagnosticado e tratado para infecção do trato urinário, sem melhora. Após piora do quadro, acrescido de disfagia para sólidos e perda ponderal, foi re-internado para elucidação diagnóstica. Durante a investigação apurou-se sangue oculto nas fezes positivo, seguida de endoscopia digestiva alta mostrando várias placas elevadas esbranquiçadas lineares e confluentes ocupando todo o trajeto do esôfago, compatível com candidíase esofágica grau III de KODSI. As sorologias para HIV e Hepatites B e C, foram negativas. A biopsia revelou esofagite aguda erosiva. Devemos estar atentos à possibilidade de

infecção por cândida, em especial, o comprometimento esofágico, nos pacientes diabéticos descompensados que apresentem fatores de risco associados a sinais e sintomas da doença e/ou infecciosos, sem foco definido.

Descritores: Candidíase; Esofagite; Diabetes mellitus tipo 2; Humanos; Relatos de casos

ABSTRACT

Candida sp. are commensal fungi of humans and are considered normal flora of the gastrointestinal and genitourinary tracts. However, changes in the host immunity may lead to infection by these fungi, defined as candidiasis. A major cause of the imbalance are immune endocrine diseases, especially type 2 diabetes mellitus. Diabetic patients are more likely to develop infectious forms of candidiasis, in particular the esophageal involvement that often goes undiagnosed. The aim of this study was to report a case of a type 2 diabetic patient with an infectious process which is important to clarify the result of extensive esophageal candidiasis. Male patient, 55 years, coming from Itacoatiara-AM, a longtime smoker. After a history of hospitalization for treatment of decompensated diabetes mellitus type 2 and pyomyositis of the left thigh, it progressed with insidious asthenia, anorexia, malaise and intermittent evening daily fever (38.5 °C), he was diagnosed and treated for urinary tract infection with no improvement. After the condition worsened, followed by dysphagia for solids and weight loss, he was re-admitted for diagnosis. During the investigation it was found positive fecal occult blood, upper endoscopy showed multiple elevated confluent whitish linear plaques occupying the entire course of the esophagus, esophageal candidiasis compatible with grade III KODSI. Serology for HIV and Hepatitis B and C were negative. The biopsy revealed acute erosive esophagitis. We must be alert to the possibility of infection by *Candida*, in particular, esophageal involvement in patients presenting decompensated diabetic risk factors associated with signs and symptoms of disease and/or infections, without a defined focus.

Keywords: Candidiasis; Esophagitis; Diabetes mellitus, type 2; Humans; Case reports

INTRODUÇÃO

Fungo do gênero *Candida* são leveduras unicelulares dicotômicas que se reproduzem por brotamento, podendo crescer tanto

1. Hospital das Clínicas. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

2. Título de especialista pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, Manaus, AM, Brasil.

3. Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, AM, Brasil.

4. Universidade Nilton Lins, Manaus, AM, Brasil.

5. Universidade Federal do Amazonas. Fundação Hospital Adriano Jorge, Manaus, AM, Brasil.

Data de submissão: 28/03/2015 – Data de aceite: 06/04/2015

Conflito de interesse: nenhum.

Endereço para correspondência:

Bruno Rocha Wanderley
Rua Piratininga, 566, Apto. 23 – Vila Tibério
CEP: 14050-150 – Ribeirão Preto, SP, Brasil
E-mail: bwanderley@hotmail.com

na forma de levedura quanto de pseudo-hifa⁽¹⁾. É um organismo comensal dos seres humanos e geralmente pode ser encontrada nas membranas mucosas do intestino, cavidade oral e do canal vaginal. Alterações na imunidade do hospedeiro podem resultar na candidíase, que se resume como o espectro de infecções causadas por esse fungo, sendo a *Candida albicans*, a espécie etiológica mais comum⁽¹⁻⁵⁾. Atualmente é responsável pela principal causa de esofagite fúngica, uma inflamação da mucosa esofágica, principalmente em indivíduos imunocomprometidos, embora também tenha sido relatada em pacientes sem qualquer fator de risco^(1,2,6,7). As condições predisponentes conhecidas para o desenvolvimento de cândida esofágica incluem idade avançada, desnutrição, alcoolismo, uso de antibióticos por períodos prolongados (superior a 15 dias), uso de supressores da produção de ácidos gástricos, vagotomia prévia, anormalidades funcionais ou mecânicas do esôfago, uso de corticosteróides sistêmicos ou inalatórios e doenças endócrinas como hipotireoidismo, hipoparatiroidismo e principalmente o diabetes mellitus, estão implicados^(2,6,8-14).

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 55 anos, casado, professor, natural e procedente de Itacoatiara – AM. Tabagista de longa data com carga tabágica de 5,4 maços/ano e conhecida diabetes mellitus tipo 2 (DM2) insulino-requerente por aproximadamente 10 anos. Com história de internação hospitalar há 2 meses, na Fundação Hospital Adriano Jorge (FHAJ), para tratamento de DM2 descompensada e processo infeccioso devido à piomiosite localizada em coxa esquerda. Na época, optou-se pela oxacilina (1g 4/4h) por 10 dias associado a um controle glicêmico rigoroso, com sucesso. Duas semanas após a alta hospitalar, iniciou com astenia insidiosa, anorexia, mal-estar e febre diária (38,5°C), intermitente, vespertina, que cedia com antitérmico. No ambulatório de Endocrinologia, durante consulta de retorno, foi diagnosticado com infecção do trato urinário (ITU), sendo então prescrito ciprofloxacino (500mg 12/12h) por mais 14 dias. Sem melhora clínica e intensificação dos sintomas, acrescido de disfagia para sólidos e perda ponderal

global de 6%, foi decidido por re-internação para elucidação diagnóstica de uma provável síndrome infecciosa de foco à esclarecer. À observação, encontrava-se em regular estado geral, lúcido e orientado, febril (38°), descorado, desidratado, acianótico e anictérico. No aparelho respiratório, murmúrio vesicular audível bilateralmente sem ruídos adventícios e aparelho cardiovascular sem alteração. Abdome plano, flácido, indolor e sem visceromegalia. Funções excretoras preservadas. Orofaringe sem alteração à inspeção. A conduta inicial foi investigar o possível foco infeccioso e de maneira empírica, iniciar o Cefepime (2g EV 8/8h) como antibióticoterapia de largo espectro, com programação de descalonamento conforme resultado de culturas e antibiograma colhidos. Laboratorialmente evidenciaram uma anemia microcítica, hipocrômica com índice de anisocitose elevado e trombofilia; leucocitose com desvio à esquerda; proteína C reativa acima de 100; glicemia (>180mg/dL); Coombs direto e indireto negativo; reticulócitos dentro dos padrões da normalidade; exame de urina tipo I normal; teste rápido para HIV negativo. Radiografia de tórax em PA sem alteração. Culturas de sangue e urina foram negativas para crescimento de germes. Apesar dos exames não mostrarem um foco infeccioso definitivo, o paciente mantinha-se toxemiado, taquicárdico, febril e muito consumido. Ainda durante a internação, apurou-se devido ao quadro de disfagia, a pesquisa de sangue oculto nas fezes (SOF) positivo, seguida de endoscopia digestiva alta (EDA) mostrando várias placas elevadas esbranquiçadas lineares e confluentes ocupando todo o trajeto do esôfago compatível endoscopicamente com candidíase esofágica – grau III de KODSI – (Figura 1 A e B), cuja biópsia revelou uma esofagite aguda erosiva. Com base nos achados endoscópicos, decidiu-se por suspender o antibiótico e começar o tratamento com fluconazol (200mg/dia), dando preferência pela via endovenosa inicialmente durante 10 dias e posterior substituição pela via oral (150mg/dia) mantida por mais 4 dias. Foram ainda solicitadas as sorologias para Hepatites e HIV 1 e 2, ambas negativas. A resposta ao antifúngico foi imediata e o paciente apresentou melhora clínico-laboratorial progressiva. Recebeu alta hospitalar com seguimento da DM2 realizados periodicamente em regime ambulatorial.

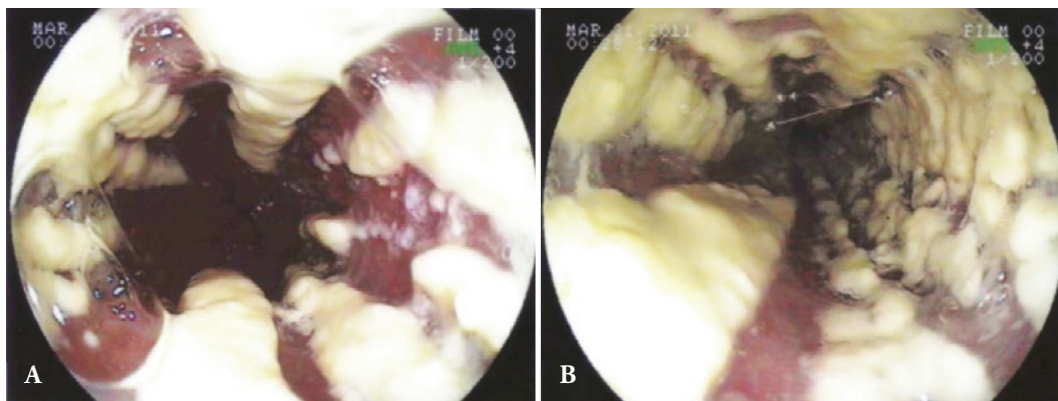


Figura 1. Endoscopia digestiva alta: compatível com candidíase esofágica – grau III de KODSI.

DISCUSSÃO

As manifestações clínicas da infecção por *Candida* e sua gama de espécies variam desde infecções das mucosas até a disseminação generalizada com falência de múltiplos órgãos. Embora a *Candida* seja considerada flora normal no trato gastrointestinal e genitourinário dos seres humanos, elas têm a propensão de invadir e causar a doença, quando um desequilíbrio é criado no nicho ecológico em que esses organismos normalmente existem⁽¹⁵⁾. Este desequilíbrio pode estar presente nas doenças endócrinas, em especial no Diabetes mellitus, já demonstradas por Menezes et al., que nesse distúrbio ocorre uma diminuição da capacidade defensiva dos neutrófilos polimorfonucleares (PMN) e dos linfócitos T relacionada com a hiperglicemia, gerando um meio favorável para a reprodução de espécies de *Cândida*⁽¹⁶⁾; e pacientes diabéticos tiveram maior taxa de colonização por *cândida* na cavidade oral associada ao controle glicêmico, bem como uma variedade de espécies resistentes a antifúngicos azólicos, respectivamente⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Outro estudo, realizado no Japão, mostrou que a maioria dos casos relatados de DM acometidos por candidíase foram associados com o pobre controle glicêmico crônico (geralmente por anos) e um fator secundário como: 1) uso de imunossupressores, 2) doenças malignas, 3) alimentação parenteral e 4) uso de antibióticos⁽¹⁹⁾. Por sua vez, o comprometimento esofágico é incomum e se desenrola em dois passos consecutivos: uma primeira proliferação na cavidade oral, faringe e esôfago; logo, uma infecção epitelial e consequente esofagite, a qual requer um defeito adicional do sistema imune⁽²⁰⁻²¹⁾. É uma das principais doenças oportunistas em pacientes portadores de HIV, sendo inclusive a principal doença definidora da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)⁽²²⁾. O agente etiológico mais comum é a *Cândida albicans*, entretanto outras espécies como *C. tropicalis*, *C. krusei* e *C. stellatoidea* podem estar envolvidas⁽²³⁾. O quadro clínico pode apresentar segundo Kliemann et al., com odinofagia ou disfagia, sendo descritas como uma dificuldade em engolir ou uma sensação de obstrução, tanto subesternal, epigástrica ou na garganta. A dor pode ser exacerbada pela ingestão de líquidos ácidos ou pela eructação. Náuseas, vômitos e consequente desidratação, também podem estar presentes. Manifestações incomuns incluem soluços e soluços e hemorragia digestiva alta. Entre 20 e 50% dos pacientes podem ser assintomáticos⁽¹⁾. O diagnóstico pode ser feito através da endoscopia digestiva alta (EDA), com visualização direta de placas brancas aderidas a mucosa do esôfago. A confirmação da biópsia realizada pelo exame de escovado esofágico mostra a presença de leveduras e pseudo-hifas invadindo as células da mucosa e à cultura revela *Candida*^(24,25). O tratamento requer terapia antifúngica sistêmica, devendo ser evitado o uso de agentes locais. Podem incluir os fármacos derivados dos azóis, equinocandinas, ou anfotericina B. O fluconazol é recomendado para o tratamento da *cândida* esofágica frente à sua excelente eficácia, facilidade de administração e baixo custo. A duração do tratamento é em geral de 14 a 21 dias após a melhora clínica. Terapia endovenosa pode ser necessária, inicialmente, em paciente com doença grave em que a terapia oral é impossibilitada. Em pacientes imunocomprometidos com sintomas, está indicada a terapia empírica,

sendo necessária a EDA caso não haja melhora em 72h⁽²⁶⁻²⁹⁾. No caso relatado, o paciente era sabidamente portador de DM2, sendo internado previamente por descompensação desta, criando uma predisposição para infecção por *cândida* esofágica devido diminuição da atividade do sistema imune. Portanto, não há motivos para não acreditarmos que o DM2 culminou no desenvolvimento de *cândida* esofágica em nosso paciente e toda sua sintomatologia, e que o uso do antibiótico foi um forte fator associado, uma vez que, este foi utilizado previamente, por um período superior a 15 dias. Desacreditamos que possa haver qualquer outra causa de imunodeficiência além da DM2, pois durante a investigação adicional, as sorologias para hepatites e HIV foram negativas.

CONCLUSÃO

Concluimos que candidíase é uma infecção frequente associada ao diabetes e o comprometimento do esôfago, antigamente considerado raro, hoje vem se tornando cada vez mais frequente em nosso meio. Isto se deve a vários fatores, entre eles o aumento da expectativa de vida, a utilização de antibióticos por tempos prolongados, HIV, doenças crônicas, etc, com consequente prejuízo ao sistema imunológico, predispondo ao aparecimento da doença. Acrescido a isso, a difusão em larga escala da endoscopia digestiva alta nos centros médicos nos permitiu um maior número de diagnósticos de maneira mais eficaz e precoce. Portanto, devemos estar atentos à possibilidade de infecção por *cândida*, em especial a esofágica, nos pacientes diabéticos descompensados que apresentem fatores de risco associados a sinais e sintomas da doença e/ou infecciosos, sem foco definido, não devendo retardar a realização da EDA diagnóstica durante a investigação. Uma vez diagnosticada, a sorologia para HIV se torna obrigatória.

REFERÊNCIAS

1. Kliemann DA. Candidose esofágica: distribuição de espécies e fatores de risco em hospital terciário de Porto Alegre [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/21433/000737856.pdf?sequence=1>
2. Kliemann AD, Pasqualotto AC, Falavigna M, Giarretta T, Severo LC. *Candida* esophagitis: species distribution and risk factors for infection. Rev Inst Med Trop S. Paulo. 2008;50(5):261-3.
3. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, Carlet J, Reynes J, Rosenheim M, Regnier B, Lortholary O; AmarCand Study Group. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). Crit Care Med. 2009;37(5):1612-8.
4. López-Martínez R. Candidosis, a new challenge. Clin Dermatol. 2010;28(2):178-84.
5. Vazquez JA, Sobel JD. Candidiasis. Essentials Clin Mycol. 2011(Pt 3):167-206.
6. Weerasuriya N, Snape J. A study of *candida* esophagitis in elderly patients attending a district general hospital in the UK. Dis Esophagus. 2006;19(3):189-92.

7. Undre N, Stevenson P, Baraldi E. Pharmacokinetics of micafungin in HIV positive patients with confirmed esophageal candidiasis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinetic*. 2012;37(1):31-8.
8. Weerasuriya N, Snape J. Oesophageal candidiasis in elderly patients: risk factors, prevention and management. *Drugs & Aging*. 2008;25(2):119-30.
9. Aun MV, Ribeiro MR, Costa Garcia CL, Agondi RC, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Esophageal candidiasis--an adverse effect of inhaled corticosteroids therapy. *J Asthma*. 2009;46(4):399-401.
10. Lee C, Klaustermeyer WB. Effect of high dose inhaled corticosteroids on cell mediated immunity in patients with asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40(2):100-3.
11. Marta Davila M, Bresalier RS. Gastrointestinal complications of oncologic therapy. *Nat Rev Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008;5(12):682-96.
12. Schaefer ET, Fitzgerald JF, J Molleston JP, Marian JM, Pfefferkorn D, Corkins MR, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(2):165-73.
13. Kapoor S. Diabetes mellitus and its association with esophageal disorders besides motility dysfunction. *J Gastroentero*. 2009;44(3):236; author reply 237.
14. Sellin JH, Chang EB. Therapy Insight: gastrointestinal complications of diabetes-pathophysiology and management. *Nature Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008;5(3):162-71.
15. Naglik JR, Challacombe, SJ, Hube, B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol Molec Biol Rev*. 2003;67(3):400-28.
16. Menezes EA, Lustosa AK, Freire AC, Cunha FA, Montenegro RM, Montenegro Júnior RM. Frequência e atividade enzimática de *Candidasp*. Na cavidade oral de pacientes diabéticos do serviço de endocrinologia de um hospital de Fortaleza-CE. *J Bras Patol Med Lab*. 2007;43(4):241-4.
17. Al-Attas SA, Amro SO. Candidal colonization, strain diversity, and antifungal susceptibility among adult diabetic patients. *Ann Saudi Med*. 2010;30(2):101-8.
18. Soysa NS, Samaranyake LP, Ellepola AN. Diabetes mellitus as a contributory factor in oral candidosis. *Diabet Med*. 2005;23(5):455-9.
19. Takasawa H, Takahashi Y, Abe M, Osame K, Watanabe S, Hisatake T, et al. An elderly case of type 2 diabetes which developed in association with oral and esophageal candidiasis. *Intern Med*. 2007;46(7):387-90.
20. Olmos MA, Araya V, Concetti H, Ramallo J, Piskorz E, Pérez H, Cahn P, Kaufman S, Guelfand L. [Oesophageal candidiasis: clinical and mycological analysis]. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2005;35(4):211-8. Spanish.
21. McDonald G. Esophageal diseases caused by infection, systemic illness, medications and trauma. In: Sleisenger MH, Fordtran JS. *Gastrointestinal disease*. Philadelphia: WB Saunders; 1993. p.427-55.
22. Buchacz K, Baker RK, Palella FJ Jr, Chmiel JS, Lichtenstein KA, Novak RM, Wood KC, Brooks JT; HOPS Investigators. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. *AIDS*. 2010;24(10):1549-59.
23. Lima IO, Olibeira RA, Lima EO, Farias NM, Souza EL. Atividade antifúngica de óleos essenciais sobre espécies de *Candida*. *Braz J Pharmacogy*. 2006;16(2):197-201.
24. Bhajee F, Subramony C, Tang SJ, Pepper DJ. Human immunodeficiency virus-associated gastrointestinal disease: common endoscopic biopsy diagnoses. *Patholog Res Int*. 2011;2011:247923.
25. Milosević I, Korać M, Brmbolić B. [Diagnosis and treatment of esophageal diseases in patients with acquired immunodeficiency syndrome in Serbia]. *Med Pregl*. 2010;63(11-12):779-83.
26. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(5):503-35. Comment in: *Clin Infect Dis*. 2009;49(4):638-9; author reply 639-40.
27. Vazquez JA. Optimal management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients living with HIV infection. *HIV AIDS (Auckl)*. 2010;2:89-101.
28. Wilhelm AB, Miranda-Filho D de B, Nogueira RA, Rêgo RS, Lima K de M, Pereira LM. The resistance to fluconazole in patients with esophageal candidiasis. *Arq Gastroenterol*. 2009;46(1):32-7.
29. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-4):1-207; quiz CE1-4.