

CASO CLINICO

## *Infección osteoarticular por Candida albicans*

ANA CHAVEZ P<sup>1</sup>, CARMEN MENDOZA N<sup>2</sup>, ANTONIO MORALES G<sup>3</sup>, ZDENKA PAPIC G<sup>1</sup> y SAMUEL BENVENISTE D<sup>4</sup>

### OSTEOARTICULAR INFECTION CAUSED BY *Candida albicans*

*The incidence of invasive Candida infections has greatly increased during the last decades due to the increase of the population at risk, because of their immunosuppression and use of invasive diagnostic and/or therapeutic procedures. Nevertheless the Candida osteoarticular infection secondary to bloodstream invasion is infrequent. A case of a central venous catheter-associated nosocomial infection in a newborn infant with a congenital nephrourologic disease is presented. Multiple osteoarticular involvement was found as a result of candidemia. The patient was treated with amphotericin B followed by oral fluconazole, and also surgical drainage of the affected joints. The clinical outcome was favorable with complete anatomical and functional restoration after a two year follow up. Clinical features of Candida osteoarticular infection (common to other etiologies), laboratory diagnosis based on isolation of the yeast, histological findings and antifungal therapy are commented.*

**Key words:** Arthritis; Candidemia; Neonate; Amphotericin B; Fluconazole.

La frecuencia de infecciones invasoras causadas por *Candida* ha aumentado en forma importante en las últimas décadas, constituyendo actualmente la candidemia un importante agente de infección intrahospitalaria. Se ha descrito en E.U.A. un aumento de 4 veces las tasas de fungemia nosocomial entre 1980 y 1990, representando alrededor del 10% de todas las infecciones del torrente sanguíneo durante 1990.<sup>1,2</sup>

Esto se debe en gran parte a avances de la medicina, con la incorporación de nuevas modalidades terapéuticas. Algunas de ellas, como

tratamientos antimicrobianos de amplio espectro, uso de nutrición parenteral, uso de catéteres intravenosos e intubación endotraqueal entre otros, son considerados factores de riesgo para esta infección. Con mayor frecuencia ocurren en pacientes que tienen condiciones de base tales como ser neonatos, prematurez, patología oncológica en quimioterapia, terapia inmunosupresora, ser sometidos a gran cirugía y estar afectados por enfermedades severas que requieren atención en una unidad de cuidados intensivos (UCI).<sup>2-5</sup>

---

Hospital Dr. Exequiel González Cortés:

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría. Unidad de Infectología.

<sup>2</sup> Laboratorio de Microbiología

<sup>3</sup> Servicio de Traumatología.

<sup>4</sup> Servicio de Anatomía Patológica.

La candidemia, definida como la infección del torrente sanguíneo, puede derivar en la diseminación de la infección a múltiples órganos determinando la formación de microabscesos, lesiones cutáneas embólicas, abscesos renales y hepatoesplénicos, endocarditis, meningitis, artritis, osteomielitis y endoftalmítis.<sup>1</sup> El compromiso osteoarticular es, sin embargo, una localización poco frecuente, lo que motiva la presentación de un caso diagnosticado en el Hospital Dr. Exequiel González Cortés.

**Caso Clínico:** Neonato de sexo masculino. Ingresó a los 10 días de vida, con el antecedente de habersele diagnosticado por ecografía prenatal un riñón poliquístico derecho. Parto normal, peso de nacimiento 4.365 gramos. Fue dado de alta al segundo día de vida. Se le realizó en forma ambulatoria una segunda ecografía que confirmó la existencia del riñón poliquístico a derecha, hidronefrosis izquierda y presencia de líquido ascítico. Una uretrocistografía efectuada al 10° día de vida mostró una vejiga normal, sin reflujo vésicoureteral. Seis horas después de este procedimiento regresó al hospital muy grave, con gran distensión abdominal, inestabilidad hemodinámica y signos de mala perfusión periférica. Se constató una acidosis metabólica descompensada, hiponatremia severa y creatinemia de 5,9 mg/l. Ingresó a UCI con diagnósticos de insuficiencia renal aguda, abdomen agudo, *shock* séptico y onfalitis. Se inició ventilación mecánica, corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas y ácido básicas y tratamiento antimicrobiano con cefotaxima + cloxacilina. Se confirmó una bacteremia por *Escherichia coli* y de la secreción umbilical se aisló *Staphylococcus aureus*. Fue intervenido quirúrgicamente comprobándose líquido libre intraabdominal, megaureter obstructivo izquierdo y estenosis vésicoureteral; se le practicó una ureterostomía. En el post operatorio evolucionó inicialmente muy grave, con insuficiencia renal aguda, hipocalcemia y gran distensión abdominal interpretada como enterocolitis necrotizante grado 1, por lo que se cambió cloxacilina a metronidazol. Se mantuvo en ventilación mecánica, iniciándose además nutrición parenteral, con lo que se logró su mejoría progresiva en los días siguientes.

Al 10° día postoperatorio reapareció la fiebre, manteniendo relativo buen estado general.

Los exámenes de control mostraron un hemograma con formas inmaduras y PCR elevada (111 mg/l). Se retiró el catéter venoso central con lo que cedió la fiebre y continuó sólo con pequeñas febrículas. Posteriormente se recibió informe de hemocultivos obtenidos antes de retirar el catéter, positivos para *C. albicans*, con técnica de Maki, y cultivo nasal positivo para SAMR. A pesar de sus buenas condición clínica, por persistir con febrículas y PCR elevada, se planteó una infección relacionada al catéter iniciando terapia con vancomicina; no se atribuyó rol patógeno en ese momento a *C. albicans*. Diez días después un sedimento urinario mostró leucocituria y presencia de levaduras e hifas y en el urocultivo se desarrolló *C. albicans* con recuento de más de 100.000 UFC/ml. Los hemocultivos de esa fecha fueron negativos. Se planteó entonces el diagnóstico de candidemia con foco urinario, iniciando tratamiento con fluconazol intravenoso. Cuatro días después se advirtió una disminución en la movilidad espontánea de la extremidad superior izquierda, sin signos inflamatorios; posteriormente apareció aumento de volumen en ambas rodillas, sin signos inflamatorios locales. El estudio radiológico mostró imágenes osteolíticas en el hombro izquierdo e imágenes hipodensas en ambas metafisis distales de fémur. Se decidió efectuar una exploración quirúrgica sobre el hombro izquierdo (día 38 de hospitalización), comprobándose al abrir la cápsula articular, un líquido citrino hemático en regular cantidad y una metafisis proximal de húmero de aspecto rugoso, con microcaries. Por el hallazgo de *C. albicans* en el líquido articular se cambió el tratamiento antifúngico a anfotericina B.

La biopsia reveló compromiso inflamatorio agudo necrótico de la membrana sinovial, la que se encontraba infiltrada por leucocitos polimorfonucleares neutrófilos. Las tinciones de PAS y GMS fueron negativas.

Una radiografía del hombro derecho efectuada una semana más tarde reveló caries ósea en el húmero, por lo que se decidió la exploración quirúrgica. Se intervino además sobre ambas rodillas y fémur, comprobándose osteoartritis en todas ellas. La evolución clínica posterior fue satisfactoria, con recuperación de la movilidad en todas las articulaciones afectadas. Com-

pletó 42 días con anfotericina (dosis acumulada de 29 mg/kg), continuando con fluconazol oral hasta enterar 73 días de tratamiento total.

Un cintigrama óseo realizado antes del alta fue normal. Continuó controles en forma ambulatoria con buena evolución, comprobándose a los 2 años de edad una deambulaci3n normal e indemnidad funcional y anatómica de extremidades y todas sus articulaciones. El estudio radiológico a esa edad comprobó la simetría de huesos largos, ensanchamiento de la metáfisis e irregularidad en la unió3n con las epífisis en general y signos de remodelaci3n de todas las articulaciones. Similares alteraciones se observaron en la cadera derecha, articulaci3n que no fue explorada en el período agudo, por no haber expresi3n clínica de este compromiso.

La evaluaci3n inmunológica mostró una cuantificaci3n de linfocitos CD4 normal e hipogamaglobulinemia inicial, que revirtió en controles posteriores, siendo interpretada como una hipogamaglobulinemia transitoria de la infancia.

## COMENTARIO

Las artritis por *Candida* son infecciones poco frecuentes. Constituyen una complicaci3n de una candidemia y sólo ocasionalmente se deben a su inoculaci3n directa en la articulaci3n, durante un procedimiento quirúrgico, inyecci3n intraarticular de corticoesteroides o a raíz de un traumatismo.<sup>4</sup>

Aunque esta infecci3n sigue siendo hoy poco frecuente, en los últimos 20 años se ha reportado un aumento de su incidencia, como consecuencia del aumento de los casos de candidemia. Si el compromiso articular es secundario a una candidemia, frecuentemente afecta varias articulaciones, siendo la rodilla la articulaci3n más afectada. En 70 a 80 % de los casos se asocia a osteomielitis.<sup>3,4</sup>

Las manifestaciones clínicas de artritis causada por *Candida* no difieren significativamente de aquellas de origen bacteriano, con fiebre, dolor y signos inflamatorios locales, aunque un tercio de los casos tiene un curso más arrastrado, con sólo leves síntomas que pueden retardar el diagnóstico.<sup>4,6</sup>

El examen citológico del líquido sinovial también es similar al que se ve en artritis bacteriana, con recuento de leucocitos que varían entre 7.500 y 151.000 células/mm<sup>3</sup> con predominio de polimorfonucleares.<sup>4</sup>

El diagnóstico etiológico se hace por cultivo del líquido sinovial. La mayoría de las levaduras crece en los medios bacteriológicos y micológicos corrientes, entre estos últimos el más usado es el medio de Sabouraud. Las levaduras patógenas crecen a temperaturas entre 25 y 37°C, a diferencia de las levaduras saprófitas que no crecen a 37°C, característica usada en la diferenciación de especies. Las colonias de *Candida* en medios sólidos son opacas, cremosas, de color ocre o blanquecino.

A partir de un cultivo fresco se realiza la prueba de formaci3n de tubos germinativos que se basa en la rápida germinaci3n de las levaduras y formaci3n de filamentos al incubar en suero humano o animal a 37°C durante 2 a 4 horas. Se observan directamente al microscopio. Sólo *C. albicans* produce estas pseudohifas cortas, sin estrechamiento en su base. Si la prueba de tubos germinativos es negativa, se realizan pruebas bioquímicas (auxonograma) que, mediante la utilizaci3n y fermentaci3n de azúcares, permiten llegar al diagnóstico del género y especie de levadura. Esta prueba puede realizarse por sistema manual, semiautomatizado (API) o por autoanalizador.<sup>7,8</sup>

En el estudio histológico suele observarse la formaci3n de zonas de necrosis de la membrana sinovial, las que exhiben grados variables de inflamaci3n aguda y en el espesor de ellas la presencia de grupos de pseudohifas y levaduras; estos organismos se visualizan de forma óptima con las tinciones de PAS y GMS.<sup>3,9-11</sup>

El tratamiento de elecci3n para la artritis por *Candida* es anfotericina B, que tiene buena penetraci3n al líquido articular, es innecesaria la terapia intraarticular.<sup>3,4</sup> Sin embargo, no hay consenso en la literatura acerca de la dosis y duraci3n del tratamiento con anfotericina B. Al igual que en todas las infecciones por *Candida* en las que se comprueba invasi3n de tejidos, la recomendaci3n más frecuente es administrar una dosis total de 25 a 40 mg/kg, además de la remoci3n inmediata de todos los catéteres intravasculares existentes.<sup>1,3,12</sup> No se ha demostrado utilidad a la asociaci3n con 5 fluo-

fluocitosina. Una alternativa es el empleo de fluconazol que tiene buena penetración en el líquido articular donde alcanza concentraciones similares a las del plasma; existen en la literatura reportes de casos tratados inicialmente con anfotericina B, seguido de fluconazol oral, con buen éxito.<sup>3, 4, 13</sup>

El drenaje y aseo quirúrgico, siempre necesarios en la infección bacteriana de la cadera, no fueron efectuados en el paciente que presentamos, observándose una evolución favorable de esta articulación, similar a la de aquellas que fueron intervenidas.

## RESUMEN

La incidencia de infecciones invasoras causadas por *Candida* ha aumentado en forma importante en las últimas décadas como consecuencia del aumento de poblaciones de mayor riesgo, ya sea por su condición de inmunosupresión, o por la utilización de procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos invasores. Sin embargo, el compromiso osteoarticular por *Candida*, secundario a la invasión del torrente sanguíneo por el hongo, es una localización infrecuente.

Se presenta el caso de un recién nacido con patología nefrourológica congénita que presentó como complicación intrahospitalaria una candidemia asociada a catéter venoso central, con compromiso osteoarticular múltiple. Fue tratado con anfotericina B y luego fluconazol oral, junto a drenaje quirúrgico de las articulaciones comprometidas, con buena evolución clínica. Destacamos la recuperación anatómica y funcional documentada en el seguimiento a dos años.

Se revisan las manifestaciones clínicas que son comunes al compromiso osteoarticular por otras etiologías, el estudio de laboratorio que se basa en el aislamiento del hongo y las técnicas histológicas que lo confirman y las recomendaciones terapéuticas disponibles.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- STAMOS J K, ROWLEY A. H. Candidemia in a pediatric population. Clin Infect Dis 1995; 20: 571-5.
- 2.- MAC DONALD L, BAKER C, CHENOWETH C. Risk factors for candidemia in a Children's Hospital. Clin Infect Dis 1998; 26: 642-5.
- 3.- SWANSON H, HUGHES P A, MESSER S.A, LEPOW M L, PFALLER M A. *Candida albicans* arthritis one year after successful treatment of fungemia in a healthy infant. J Pediatr 1996; 129: 688-94.
- 4.- BARSON W J, MARCON M J. Successful therapy of *Candida albicans* arthritis with a sequential intravenous amphotericin B and oral fluconazole regimen. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 1119-22.
- 5.- DONOWITZ L G, HENDLEY J O. Short-course amphotericin B therapy for candidemia in pediatric patients. Pediatrics 1995; 95: 888-91.
- 6.- MURPHY O, GRAY J, WAGGET J, PEDLER S. J. Candida arthritis complicating long term total parenteral nutrition. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 329-30.
- 7.- KOBAYASHI G. Micosis oportunistas, en Murray P, Kobayashi G, Pfaller M, Rosenthal K. Microbiología Médica. 2º edición. Madrid, España. Harcourt Brace de España, SA, 1997; pp: 431-7.
- 8.- LEON E. Diagnóstico de laboratorio en enfermedades por levaduras. Apuntes Primeras Jornadas Metropolitanas de Tecnología Médica Santiago de Chile. 1994.
- 9.- DEHNER L P. Bones and Joints, en Pediatric Surgical Pathology, Dehner LP, ed. Second Edition. USA. Williams & Wilkins. 1987; 939-1025.
- 10.- MC CARTHY AND FRASSICA. Infections of bones and joints, en Pathology of Bones and Joints Disorders, Mc Carthy and Frassica, eds. First edition. USA. WB Saunders Company. 1998: 153-64.
- 11.- ANDERSON V. Infectious Diseases, en Potter's Pathology of the Fetus and Infant. First edition. USA. Mosby. 1997: 525-54.
- 12.- ANAISSIE E J, DAROUICHE R O, ABI-SAID D et al. Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. Clin Infect Dis 1996; 23: 964-72.
- 13.- WAINER S, COOPER P A, GOUWS H, AKIERMAN A. Prospective study of fluconazole therapy in systemic neonatal fungal infection. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 763-7.

Correspondencia a: Ana Chávez Polanco  
Hospital Dr. Exequiel González Cortés  
Ramón Subercaseaux 1528, San Miguel  
Santiago; Chile  
Fono: 56 (2): 460 5290  
Fax: 56 (2): 460 5274  
Email: anachavez@terra.cl