

Candidiasis sistémica neonatal

Dra. Gabriela Kunstmann Z.¹; Dr. Gustavo Rencoret S.²

Neonatal systemic candidiasis

A male preterm newborn infant with systemic candidiasis of hepatic and cardiac localization, is described. The diagnosis was confirmed by positive blood cultures, the presence of *Candida albicans* in hepatic needle biopsy and microscopical examination of an endocardial right atrial mass. The patient was treated with amphotericin B intravenously together with oral 5-fluorocytosine (5-FC) for 80 days, and surgical removal of the right atrial mass. After 8 months follow-up his growth and development were normal and there was no evidence of recurrent candida infection.

(Key words: *Candida albicans*, neonatal, septicemia, endo hepatic abscess, systemic fungal infection).

La *Candida albicans* (CA), que forma parte de la flora normal del hombre, invade el torrente circulatorio en circunstancias en que existe un quiebre en las barreras defensivas naturales (integridad de piel y mucosas), frente a una alteración de las defensas específicas del huésped, o cuando se produce un desequilibrio del control ejercido por el resto de la flora bacteriana como en el uso de antibióticos¹.

En el último tiempo se ha observado marcado incremento de la candidiasis sistémica como causa de septicemia neonatal². Su letalidad es elevada, en parte porque el diagnóstico clínico es difícil por ser indistinguible de la septicemia bacteriana³ y, además, porque la confirmación del diagnóstico por métodos de laboratorio puede demorar varios días. Esto hace que el tratamiento oportuno se realice sólo en un 15% a 40% de los pacientes con candidiasis sistémica⁴.

Los recién nacidos con riesgo mayor son los niños prematuros, aquellos en que se emplean ventilación mecánica³, catéteres intravenosos o intrarteriales, repetidos tratamientos con antibióticos, alimentación parenteral⁴ y los niños con antecedentes de enterocolitis necrotizante².

Una ayuda importante para hacer el diagnóstico oportuno es el hallazgo de CA en orina obtenida por punción vesical suprapúbica³, y la detección de antígenos circulantes (Mananos) en el suero del paciente⁴.

Por la tendencia propia de la CA para localizarse en diferentes parénquimas (meninges, hueso y articulaciones, sistema urinario, hígado, corazón, etc.) se puede llegar a identificarla, además de los hemocultivos positivos, cultivando material obtenido de esos órganos por punción o haciendo estudios histopatológicos de los mismos¹⁰ como ocurrió en el paciente descrito a continuación.

Caso clínico

Recién nacido pretérmino de 34 semanas de gestación, varón, nacido por cesárea, pesó 2.430 g al nacer. Presentó trastorno respiratorio que requirió ventilación mecánica por seis días y tratamiento con penicilina y gentamicina en las dosis habituales por ocho días.

1. Unidad neonatología, Servicio de Pediatría, Hospital San Juan de Dios. S.S.M. Occidente, Departamento de Pediatría, Div. Ciencias Médicas Occidente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

2. Servicio de Pediatría, Hospital San Juan de Dios. S.S.M. Occidente, Unidad de cardiología, Departamento de Pediatría, Div. Ciencias Médicas Occidente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Su evolución posterior fue satisfactoria hasta los 12 días de vida en que tuvo síntomas y signos clínicos y radiológicos de enterocolitis necrotizante, razón por la cual se instaló un catéter en vena yugular derecha y se inició alimentación parenteral y tratamiento con cloxacilina y amikacina.

A la edad de 23 días empeoró registrándose hepatomegalia dura, soplo sistólico mesocárdico grado 2 3/6, leucocitosis y desviación a la izquierda de la serie blanca en el hemograma. En la ecasonografía hepática se observaron imágenes intrahepáticas anormales (figura 1). La cintigrafía hepatoesplénica confirmó un área de menor fijación del medio radioactivo, de alrededor de 2 cm. en el lóbulo hepático derecho e indemnidad esplénica (figura 2).

A los 37 días de vida se efectuó, bajo control ecasonográfico, una punción de la masa hepática mayor, cuyo estudio directo y cultivo permitieron identificar *C. albicans*, la que también fue aislada desde los hemocultivos.

En estas condiciones se inició tratamiento con anfotericina B (0,50 mg x kg x día c.v.) más 5 fluorocitocina oral (150 mg x kg x día). A pesar de lo que persistió el soplo cardíaco, agregándose edema de las extremidades inferiores y adenopatías inguinales. A los 40 días de vida sufrió un episodio de insuficiencia cardíaca, que fue tratado con diuréticos y digitalícos, con buena respuesta. La ecocardiografía realizada a los 44 días de vida, mostró una masa tumoral en la aurícula derecha (figura 3) que fue confirmada en el cateterismo cardíaco, que mostró en la cavidad auricular derecha, una masa, en parte móvil, de alrededor de 2 x 0,8 cm adherida al tabique y que ocasionalmente provocaba regurgitación del medio de contraste hacia la vena cava inferior (figura 4). En un control ecográfico realizado un mes después, a los 45 días de tratamiento y 82 días de edad, no habían cambios en la masa auricular por lo que fue operado a los tres meses de edad, en el centro cardiovascular del Hospital Luis Calvo Mackenna, con circulación extracorpórea, reseccándose completamente una masa amarillenta, sésil, ubicada en el tabique interauricular, que se extendía hasta cerca de la desembocadura de la vena cava inferior. La biopsia informó material trombótico que incluye grupos de pseudohifas de *C. albicans* (figura 5).

La evolución posterior fue satisfactoria: mediante ecografías hepáticas seriadas y cintigrafía se comprobó regresión de las masas descritas, la ecografía renal y la ecografía post operatoria fueron normales. La contrainmunolectroforesis para antígenos de *C. albicans*, metabólico y somático, fue negativa. Estudios directos seriados de orina también fueron negativos.

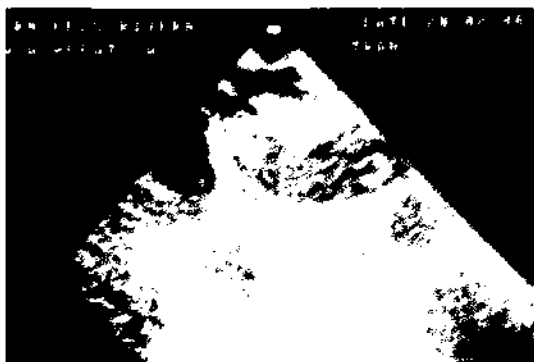


Figura 1: Ecografía hepática que revela imágenes ecográficas anormales en lóbulo hepático derecho.



Figura 2: Cintigrafía hepatoesplénica que muestra imagen de menor fijación en el lóbulo hepático derecho e indemnidad esplénica.



Figura 3: Ecocardiografía. Muestra masa tumoral en aurícula derecha, de 2 x 0,8 cm dependiente del tabique interauricular.

Se suspendió anfotericina y fluorocitocina después de 80 días de tratamiento, y se dio de alta. En el seguimiento posterior ambulatorio, hasta los ocho meses de edad, el crecimiento pondoestatural y el desarrollo psicomotor han sido normales y no ha habido evidencias de recidivas.

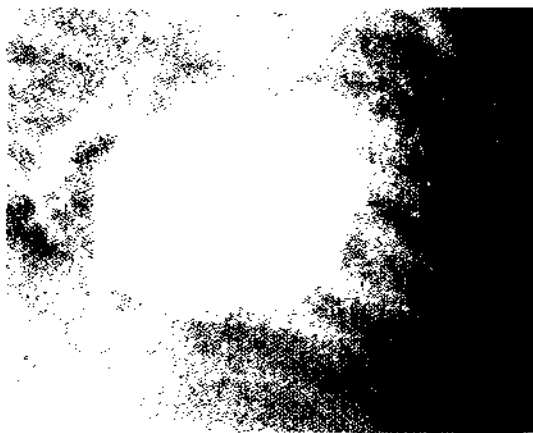


Figura 4: Imagen de la cineangiografía en visión antero-posterior, muestra medio de contraste inyectado por vena cava inferior, que rodea la masa intraauricular.

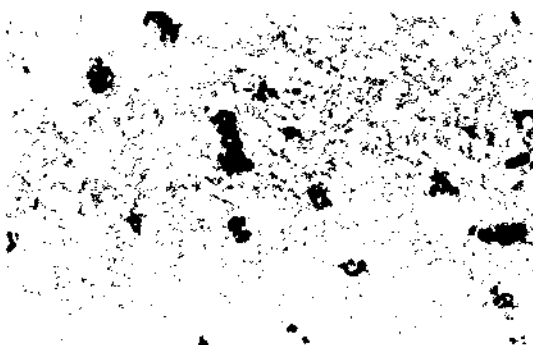


Figura 5: "Microfotografía de la masa intraauricular derecha extraída "quirúrgicamente" muestra material trombótico que incluye grupo de pseudohifas de *Candida albicans*. Grocott 83 X.

COMENTARIO

C. albicans encontrada en este caso correspondió a la forma filamentosa (pseudohifas), señalada en la literatura como de mayor poder patógeno, agresividad, resistencia¹, y frecuencia en las formas sistémicas de candidiasis^{2,4}. La positividad de los hemocultivos, que permitió confirmar la sospecha clínica, es afortunada: en la literatura se señala que su rendimiento es bajo pues no da resultados en 56% de los casos de candidiasis diseminada comprobadas por autopsia^{4,10}. El estudio microscópico directo del material extraído por punción hepática resultó útil, como en otros casos¹⁰, pues reveló levaduras e hifas, y permitió establecer una unidad nosológica.

El tratamiento quirúrgico parece ser mandatorio en el manejo de la endocarditis causada por CA con el fin de evitar la aparición de fenómenos embólicos¹², y problemas mecánicos que pueden derivar en insuficiencia cardíaca, circunstancia

observada en nuestro paciente. Otros tipos de tumores cardíacos eran poco probables⁹.

En el paciente descrito no se detectó compromiso urinario, a diferencia de otros casos, en que se señala como hecho frecuente^{2,3,11}.

La detección de candidiasis diseminada es, principalmente, un problema clínico, pero su confirmación definitiva sólo se puede tener cuando el estudio histológico demuestra invasión visceral⁶.

El tratamiento médico de elección es la anfotericina B^{6,7}, que puede causar diferentes tipos de toxicidad, entre ellas hipotensión, fiebre, arritmias o alteraciones electrolíticas (hipokalemia).

La asociación de anfotericina B con 5-fluorocitocina ha sido útil, ofrece cierto grado de sinergismo y evitaría la aparición de resistencia a la fluorocitocina⁷⁻¹¹. La toxicidad de esta última se caracteriza preferentemente por alteraciones de la función hepática y depresión medular. Durante el tratamiento con ambas drogas se requiere vigilar hematocrito, creatinemia, nitrógeno ureico, kalemia y recuento de plaquetas⁸. Dichas mediciones, seriadas, no mostraron en este niño alteraciones, indicando buena tolerancia al tratamiento. No se sabe cuál es la duración óptima de la terapia y es difícil precisarla mientras no se cuente con determinaciones seriadas de antigenemia^{2,4}, requiriéndose un cuidadoso seguimiento clínico posterior, para asegurar la ausencia de recidivas.

RESUMEN

Un recién nacido pretérmino sufrió una candidiasis sistémica con localización hepática y cardíaca. El diagnóstico fue confirmado por medio de hemocultivos e identificación de *C. albicans* en el material extraído por punción hepática y en el estudio microscópico de una masa extirpada de la aurícula derecha. El paciente fue tratado con anfotericina B endovenosa, fluorocitocina oral durante 80 días y extirpación quirúrgica de la masa auricular, obteniéndose remisión total de sus síntomas y signos. El seguimiento se ha extendido hasta los 8 meses de edad, su crecimiento y desarrollo han sido normales y no ha habido evidencias de infección.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen, por la ayuda en el estudio ecocardiográfico, al Departamento de Cardiología de la Clínica Alemana y al Dr. Otto Philippi R.; y al Dr. Oscar Gómez V. del Centro Cardiovascular del Hospital Luis Calvo Mackenna, por la resolución quirúrgica del caso.

REFERENCIAS

1. *García, Rodríguez, J.A.*: Hongos Oportunistas. en Pumarola, A ed. Microbiología y Parasitología Médica. Barcelona Salvat Ed. S.A. pág. 733. 1984.
2. *Schreiber, J.R., Maynard, E., Lew, M.A.*: Candida Antigen Detection in Two Premature Neonates with Disseminated Candidiasis. *Pediatrics* 74: 838. 1984.
3. *Smith, H., Congdon, P.*: Neonatal Systemic Candidiasis. *Arch Dis Child* 60: 365, 1985.
4. *De Repentigny, L., Reiss, E.*: Current Trends in Immunodiagnosis of Candidiasis and Aspergillosis. *Rev Infect Dis* 6: 301, 1984.
5. *Dee, T.H., Rytel, M.W.*: Detection of Serum Precipitins by Counterimmunoelectrophoresis: an Adjunct in Determining significant Candidiasis. *J Clin Microbiol* 5: 453, 1977.
6. *Edwards, J.E.*: Severe Candidal Infections. *Ann Intern Med* 89: 91, 1978.
7. *Koldin, M.H., Medoff, G.*: Antifungal Chemotherapy. *Pediatr Clin North Am* 30: 49, 1983.
8. *Medoff, G., Kohayashi, G.S.*: Strategies in the Treatment of Systemic Fungal Infections. *N Engl J Med* 302: 145, 1980.
9. *Edwards, J.E.*: Cardiac Tumors, in: Forrest H.A., Fumanouilides G.C. ed. *J. Moss Heart Disease in Infants Children and Adolescents* 3rd. Edition Baltimore London Williams Wilkins. pág. 741, 1983.
10. *Tashjian, L., Abramson, J., Peacock, J.*: Focal Hepatic Candidiasis. *Rev Infect Dis* 6: 689, 1984.
11. *Pappu, L.D., Purohit, D.M., Bradford, B.F.*: Primary Renal Candidiasis in Two Preterm Neonates. *Am J Dis Child* 138: 923, 1984.
12. *Cleary, T.G., Kohl, S.*: Anti Infective Therapy of Infectious Endocarditis. *Pediatr Clin North Am* 30: 349. 1983.