

## Caso Clínico

# Candidiasis hepato-espleno-renal: descripción en dos pacientes pediátricos

Dr. Jesús Javier Martínez García<sup>1</sup>, Dr. Eduardo Altamirano Álvarez<sup>2</sup>, Dr. Blas Rivas Aguirre<sup>3</sup>, Dr. Jesús Alberto Rivera Madueño<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, <sup>2</sup>Servicio de Onco-Hematología Pediátrica, <sup>3</sup>Servicio de Pediatría Médica, <sup>4</sup>Servicio de Radiología e Imagen, Hospital Pediátrico de Sinaloa, "Rigoberto Aguilar Pico"

### Resumen

**Introducción.** La candidiasis sistémica es cada vez mas frecuente en niños con patologías oncológicas que están recibiendo quimioterapia, la incidencia es al rededor del 3.2 al 6.8% y representan una de las principales causas de morbimortalidad .

**Caso clínico 1.** Masculino de 14 años de edad con diagnóstico de Leucemia mielocítica , neutropenia severa ( $< 600 \text{ cel/mm}^3$ ) y fiebre, fue tratado con quimioterapia y antibióticos de amplio espectro, presentó un hemocultivo positivo para *Cándida tropicalis*, el ultrasonido reportó lesiones hipoecoicas en hígado y bazo con imagen característica de "ojo de buey", falleció por choque séptico.

**Caso clínico 2.** Paciente femenino de 7 años de edad con diagnóstico de Leucemia linfocítica aguda, neutropenia severa ( $< 500 \text{ cel/mm}^3$ ) y fiebre persistente. Fue tratada con quimioterapia y antibióticos de amplio espectro con hemocultivos positivos para *Cándida tropicalis*, ultrasonido abdominal con lesiones hipoecoicas en ambos riñones, bazo e hígado, deceso por falla orgánica múltiple.

**Conclusiones.** Actualmente los pacientes pediátricos con patología oncológica, fiebre y neutropenia severa con duración igual o mayor a 5 días deben ser tratados con antifúngicos en forma empírica para disminuir el riesgo de candidiasis diseminada.

**Palabras claves:** Candidiasis sistémica, neutropenia, leucemia.

### SUMMARY

**Introduction.** The systemic candidiasis are becoming increasingly common in children with hematologic malignancies receiving antineoplastic therapy, the incidence is about 3.2 to 6.8% and represent one of the main causes of morbimortality .

**Case report 1.** A 14-years-old young male with mielocitic leukemia diagnosis, severe neutropenia ( $< 600 \text{ cel/mm}^3$ ) and fever, was managed with chemotherapy and broad spectrum antibiotics, he had a positive hemoculture to *Cándida tropicalis*, and multifocal hipoecoics lesions, in liver and in spleen with characteristic image of "bull eye", he died by septic shock.

**Case report 2.** an 7-year-old female with lymphoblastic leukemia diagnosis, severe neutropenia ( $< 500 \text{ cel/mm}^3$ ) and persistent fever, was managed with chemotherapy and broad spectrum antibiotics, with positive hemocultive to *Cándida tropicalis* and multifocal hipoecoics lesions in both kidneys, spleen and liver. She died by multiple system organ failure.

**Conclusions.** Currently the pediatric patients with hematologic malignancies, fever and severe neutropenia with equal or five days greater duration have to be treated with empirical antifungal therapy to decrease the risk of systemic candidiasis.

**Key words:** Systemic candidiasis, neutropenia, leukemia

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas sistémicas o aquellas con alto grado de severidad, representan una de las principales causas de morbimortalidad particularmente en los pacientes con patología hemato-oncológicas siendo la leucemia, linfoma, síndrome mielodisplásico y la anemia aplásica los diagnósticos en los que con más frecuencia se presenta<sup>1</sup>.

Candidiasis es el término aplicado al conjunto de enfermedades condicionadas por hongos del género *Cándida* las cuales condicionan una amplia variedad de patrones infecciosos desde las formas mucocutáneas o leves que son las más comunes hasta la forma invasiva profunda que se clasifica como candidiasis diseminada a varios tejidos y candidiasis diseminada a un órgano siendo los más comunes riñón bazo e hígado<sup>2</sup>.

Aunque se han descrito unas 200 especies de *Cándida* sólo 10 se han asociado a candidiasis diseminada, *Cándida albicans* constituye hasta un 70% de los casos reportados, sin embargo en el paciente inmunocomprometido cada vez se han descrito con mayor frecuencia especies de *C. Parapsilosis* en un 24%; *C. tropicalis* en 16%; *C. krusei* en 3%, *C. glabrata* en 3% y *C. guilliermondii* en 1.4% de los aislamientos<sup>2-3</sup>.

Es importante determinar el tipo de especie de *Cándida* ya que algunas son altamente resistentes a los azoles y otras se pueden hacer resistentes durante el tratamiento. *C. lusitaniae* puede ser resistente a anfotericina B, *C. tropicalis* orienta a una mayor agresividad y un mayor riesgo de diseminación, mientras que la candidiasis por *C. parapsilosis* habitualmente se asocia a una colonización de catéteres y su evolución suele ser más favorable<sup>3-4</sup>.

La incidencia de candidiasis sistémica es incierta ya que es difícil establecer un diagnóstico definitivo pero se han reportado en algunos estudios incidencia de un 3.2 a 6.8%<sup>1,2,4</sup>.

Los factores que predisponen a esta patología son: 1. Pacientes con afección hemato-oncológica bajo tratamiento con quimioterapia en fase de remisión o recaída. 2. Uso de esteroides 3. Neutropenia prolongada (< 500 cel/mm<sup>3</sup>) en un lapso de por lo menos diez días. 4. Uso continuo de antibióticos de amplio espectro<sup>3-5</sup>.

La patogénesis de la candidiasis sistémica es polémica y de alguna manera incierta y esta estrechamente relacionada a los factores antes descritos.

Probablemente la sucesión de eventos que lleven al desarrollo de candidiasis diseminada es la neutropenia prolongada y daño de la mucosa del tracto gastrointestinal seguida por la invasión local y entrada subsiguiente a la circulación hepatoesplénica condicionando una infección masiva<sup>6</sup>.

Una candidiasis no tratada particularmente durante el periodo de neutropenia puede llegar a evolucionar a un cuadro agudo de candidiasis diseminada con choque séptico o en casos extremadamente graves con falla multiorgánica<sup>6-7</sup>.

Se presenta inicialmente como neutropenia y fiebre sin datos focales y que no responde a los antibióticos de amplio espectro, el ultrasonido y la tomografía de abdomen son generalmente normales en este periodo de neutropenia, hay fiebre hasta en un 100%, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho en un 65% de los casos y otros síntomas gastrointestinales como anorexia, vómito hasta en un 34%, pérdida de peso y hepatoesplenomegalia.

Por laboratorio hay alteración de las pruebas de función hepática (elevación de transaminasas y bilirrubinas), aunque en algunos casos de afección severa las pruebas de función hepática pueden ser normales sin que esto último excluya el diagnóstico.

Leucopenia con neutropenia menor de 500 cel/mm<sup>3</sup>, es otro hallazgo de laboratorio frecuente<sup>7-8</sup>.

Se han descrito 3 modelos histológicos que dependerán del estado inmunológico del paciente

1. Necrosis con reacción inflamatoria mínima
2. Micro abscesos con reacción inflamatoria severa
3. Formación de un granuloma.

En el primero la apariencia histológica de las lesiones refleja la falta de células inflamatorias y los pacientes con esta lesión raramente recuperan su estado neutropénico.

En el segundo modelo se observan micro abscesos en pacientes cuya médula ósea se está recuperando o en pacientes que nunca han sido neutropénicos.

El tercer modelo es menos frecuente y se observa en hígado, bazo y en algunos casos severos en riñón<sup>4,7-9</sup>.

El diagnóstico por imagen puede realizarse por ultrasonido abdominal el cual identifica lesiones hasta en un 75% de los pacientes con candidiasis diseminada y las cuales pueden ser de 4 tipos:

1. Halo dentro de otro halo que histológicamente consiste en un área hipocóica periférica que se correlaciona con un anillo de fibrosis. Dentro de este

halo hay un segundo halo ecogénico que esta constituido por una zona de proceso inflamatorio y un nido hipoeoico central que se correlaciona con la necrosis de los elementos fúngicos<sup>10</sup>.

2. Imagen en "ojo de buey", cuando evoluciona a lesión primaria son generalmente entre 1 a 4 cm de diámetro.
3. Es el más común, es una lesión hipoeoica uniforme y que puede presentarse con los 2 modelos anteriormente descritos.
4. Presencia de pequeños focos ecogénicos con grados variables de sombra posterior de 2 a 5 mm de diámetro, se observan en fases tardías de la enfermedad, microscópicamente corresponden a fibrosis central y calcificaciones<sup>10</sup>.

La Tomografía (TC) y Resonancia magnética (RM) son los estudios de imagen más fiables ya que reportan lesiones en más del 90% de los casos con candidiasis diseminada.

La RM es superior a la TC para el diagnóstico de candidiasis sistémica reportándose en fase aguda de la enfermedad lesiones menores de 1 cm de diámetro hipointensas sin reforzamiento.

En la fase de cronicidad se observan lesiones irregulares poligonales de 1 a 3 cm de diámetro hipointensas<sup>11-12-13</sup>.

La anfotericina B (AB) se considera desde los años 50's, el tratamiento para la mayoría de la infecciones fúngicas graves por tener un espectro amplio y por desarrollar mínima resistencia. Sin embargo su utilidad se ve limitada por su toxicidad (relacionados con la velocidad de infusión, fiebre, náuseas, vómito, etc), toxicidad renal, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal preexistente<sup>14-15</sup>.

En los años 90's se introdujeron algunos agentes antifúngicos prometedores como los triazoles y la anfotericina liposomal esta última incrementa la eficacia y disminuye considerablemente la toxicidad esta indicada en el tratamiento de micosis graves que no responden a AB<sup>14-17</sup>.

Otros autores consideran que el fluconazol, un antimicótico derivado de los azoles que es bien tolerado y rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal con una adecuada distribución en hígado, bazo y riñón. Además algunos autores consideran que en el

tratamiento con fluconazol hay una respuesta favorable hasta del 80% de los casos e incluso es eficaz en los pacientes que no respondieron al tratamiento con AB<sup>14, 15-18</sup>.

### PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO 1

Masculino de 14 años de edad originario de Culiacán, Sinaloa, con padecimiento actual de 2 meses de evolución caracterizado por fiebre no cuantificada, malestar general con astenia, adinamia, hiporexia y pérdida de peso al examen clínico con hipertermia de 38°C, taquicardia de 140 x', TA 100/60 mmHg, con adenomegalia en cadenas cervicales, inguinales y axilares, con hepatomegalia y esplenomegalia importante.

Estudios de laboratorio con anemia severa Hb 6g /dl, leucocitos 33,000 mm<sup>3</sup>, con 54% de linfocitos y 47% de blastos, con plaquetopenia 35,000 mm<sup>3</sup>.

Se realizó aspirado de médula ósea con presencia de blastos con morfología M2, radiografía de huesos largos con infiltración leucémica. Se inicio quimioterapia con vincristina y metrotexate.

Al mes de tratamiento con quimioterapia presenta fiebre hasta de 40°C, con neutropenia severa 600 neutrofilos absolutos (NA), se inicia tratamiento con amikacina y ceftazidima.

Once días después del tratamiento con antibióticos continúa con fiebre y neutropenia con hemocultivo positivo a *Candida tropicalis*, se inicia tratamiento con anfotericina B a 1 mg/kg/día.

Cinco días después del tratamiento con anfotericina B, persiste con fiebre y con neutropenia severa 500 NA con nuevo hemocultivo positivo a *Enterobacter agglomerans* por lo que se inicia tratamiento con meropenem y se continúa con amikacina.

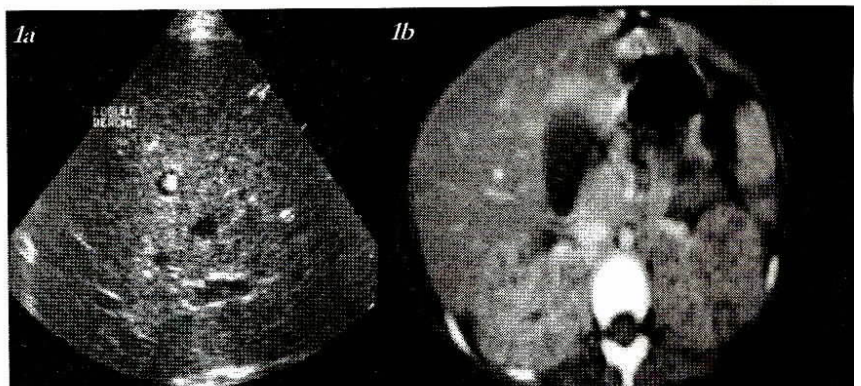


Fig. 1a y 1b. Ultrasonido con imágenes infiltrativas en hígado multifocales redondas con halo hipoeoico y centro ecogénico (imágenes en ojo de buey). TAC abdominal con múltiples mic abscesos en riñón, bazo e hígado.

Se toma ultrasonido abdominal con infiltrados multifocales, lesiones hipoeoicas en hígado y en

bazo con imagen característica de "ojo de buey", se realiza Tomografía de abdomen en que se corrobora la presencia de lesiones compatibles con candidiasis hepato-esplénica-renal (fig. 1a, 1b).

Diez días después del tratamiento con anfotericina B presenta mejoría clínica, sin fiebre con recuperación de la cuenta de neutrófilos, es egresado a su domicilio con fluconazol oral.

Reingresa al mes en malas condiciones generales, pálido, con fiebre, tos, dolor pleurítico, dificultad respiratoria severa, taquicardia e hipotensión arterial, presentó paro cardiorrespiratorio irreversible a maniobras avanzadas de reanimación.

## PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO 2

Paciente femenino de 7 años de edad originaria de Mazatlán Sinaloa.

Padecimiento actual. Dos meses de evolución manifestado por artralgias, fiebre hasta 40°C, marcha claudicante, mialgias, mal estado general con astenia, hiporexia y pérdida de peso.

Al examen clínico con palidez, adenomegalia submaxilar, axilar e inguinal, con hepatomegalia y esplenomegalia así como limitación de la articulación de la rodilla bilateral.

Estudios de laboratorio con anemia, Hb 10g/dl, leucocitosis 12,000mm<sup>3</sup>, 85% de linfocitos, 8% de blastos, plaquetopenia de 74,000 mm<sup>3</sup>.

Se realizó aspirado de médula ósea confirmando diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda variedad L2, se inicia quimioterapia con: metrotexate y vincristina

A los ocho días de tratamiento con quimioterapia inicia con aplasia medular, anemia severa Hb 7.4 g/dl, leucopenia 600 cel/mm<sup>3</sup>, neutropenia severa < 100, plaquetopenia de 16,000 mm<sup>3</sup>, fiebre y ataque al estado genera, se inicio tratamiento con tratamiento con antibióticos en forma empírica (ceftazidime y amikacina), fue hospitalizada en la unidad de terapia intensiva pediátrica por presentar cuadro clínico de choque séptico, se complicó con insuficiencia renal aguda, tratándose con diálisis peritoneal y hemodiálisis así como síndrome de insuficiencia respiratoria por lo que amerito asistencia mecánica a la ventilación por 10 días, insuficiencia hepática con coagulación intravascular diseminada e insuficiencia cardíaca con lo que se integró el diagnóstico de síndrome de falla multiorgánica.

Se tomaron hemocultivos central y periféricos así como cultivos de líquido peritoneal positivo para *Candida tropicalis*, se inicio tratamiento con anfotericina B a 1 mg/kg/día.

Se tomó ultrasonido abdominal en el que se encontraron lesiones hipocóicas en ambos riñones, bazo e hígado, la tomografía de abdomen se observaron microabscesos en riñones, bazo e hígado de 0.5 a 1.5 cm de diámetro compatibles con candidiasis diseminada, (fig. 2a, 2b).

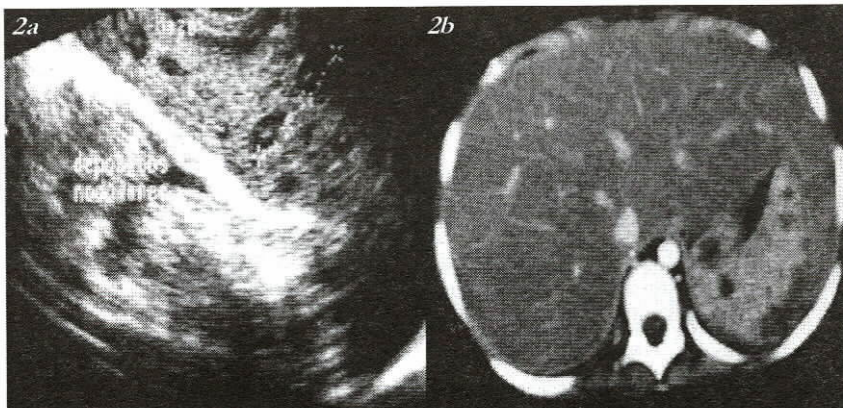


Fig. 2a y 2b. Ultrasonido con múltiples implantes nodulares hipocóicos, con centros hiperecocos en riñón, bazo e hígado. TAC abdominal con múltiples micro abscesos en hígado y bazo compatibles con candidiasis sistémica.

Presentó recuperación completa de la función renal, así como de la insuficiencia hepática y respiratoria. Fue necesario cambio a anfotericina liposomal y fluconazol por 180 días en forma ambulatoria y reingresa a los 30 días de haber terminado tratamiento en estado de choque refractario a tratamiento.

## DISCUSIÓN

Existen pocos casos de candidiasis hepato-espleno-renal en edades pediátricas descritos en la literatura y la mayoría de los reportes clínicos son en adultos de ahí la importancia de este reporte de casos.

Los 2 pacientes con diagnóstico de Leucemia aguda, fiebre y neutropenia severa (< 500 cel/mm<sup>3</sup>), la cual persistió por más de 10 días, es descrito en la literatura médica que cuando la cuenta de neutrófilos disminuye a < 1000 cel/mm<sup>3</sup>, incrementa la susceptibilidad para la infección por lo que la frecuencia y la severidad de la infección es inversamente a la cuenta de neutrófilos. Además del número de neutrófilos circulantes, la duración de la neutropenia es determinante para la infección por *Candida* por ejemplo en un paciente con < 500 cel/mm<sup>3</sup>, con una duración mayor de 7 a 10 días tiene un riesgo importante de desarrollar infección por *Candida*<sup>1-5</sup>.

En los dos casos se aisló *Candida tropicalis*, la literatura médica la reporta hasta un 16% como agente causal de candidiasis diseminada, Vázquez-Tsuji y cols. reportan un paciente de 9 años con candidiasis hepato-espleno-renal por *Candida tropicalis*<sup>19</sup>.

En la segunda paciente fue necesario el tratamiento con anfotericina liposomal por mala respuesta a la anfotericina B. La anfotericina liposomal fue aprobada por la FDA para aspergillosis, pero se ha utilizado en el tratamiento de candidiasis diseminada resistente a anfotericina B<sup>20</sup>.

No hay criterios para determinar el tiempo de tratamiento antifúngico, los reportes en la literatura médica mencionan un promedio de 112 días con rangos de 42 a 175 días. En nuestra segunda paciente completo 180 días de tratamiento con anfotericina liposomal<sup>14-19</sup>.

Actualmente existen mejores protocolos de tratamiento para pacientes con patología oncológica que cursan con fiebre y neutropenia severa por tiempo igual o mayor a 5 días a los que se debe de iniciar con tratamiento antifúngico y con esto disminuir el riesgo de candidiasis diseminada<sup>15-17</sup>.

## REFERENCIAS

- Walsh T, Gonzalez C, Lyman C, Chanock S, Pizzo P. Invasive fungal infections in children: recent advances in diagnosis and treatment. *Adv Pediatr Infect Dis* 1996;11:187-290.
- Kieren A. The changing spectrum of candidemia in oncology patients: therapeutic implications. *Curr Opin Infect Dis* 2000;13:615-620.
- Blijlevens N, Donnelly J, Pauw B. Impaired gut function as risk factor for invasive candidiasis in neutropenic patients. *Br J Haematol* 2002; 117:259-264.
- Lehrnbecher T, Groll A, Chanock S. Treatment of fungal infections in neutropenic children. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:47-59.
- Goodrich JM, Reed C, Mori M. Clinical features and analysis of risk factors for invasive candidal infection after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1991;164:731-740.
- Abi SD, Anaissie E, Uzun O, et al. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different candida species. *Clin Infect Dis* 1997;24:1122-1128.
- Fidel P, Vazquez J, Sobel J. *Candida glabrata*: review of epidemiology, patogénesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 80-96.
- Sallah S, Semelka RC, Wehbi R, Sallah W. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukaemia. *Br J Haematol* 1999;106:694-701.
- Anttila VJ, Elonen E, Nordling S, et al. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia: incidence and prognostic implications. *Clin Infect Dis* 1997;24:375-380.
- Pastakia B, Shawker TH, O'Leary T, et al. Hepatosplenic candidiasis: wheels within wheels. *Radiology* 1988;166:417-121.
- Berger L. Imaging in the diagnosis of infections in immunocompromised patients. *Infect Dis Clin Pract* 2001; 10: 143-148.
- Semelka R, Kelekis N, Sallah S, et al. Hepatosplenic fungal disease: Diagnostic accuracy and spectrum of appearance on MR imaging. *Am J Roentgenol* 1997;169: 1311-1316.
- Shirkhoda A, López-Berestein G, Holbert I, et al. Hepatosplenic fungal infection: CT and pathologic evaluation after treatment with liposomal amphotericin B. *Radiology* 1996;159:349-353.
- Kroschinsky F. Candidiasis in cancer patients: Epidemiology, diagnosis, prophylaxis and therapy. *Mycoses* 1999;42 suppl 1 :54-59.
- Rex J, Walsh T, Sobel J, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34: 730-751.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997;25:551-573.
- Walsh T, Finberg R, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B is effective for empirical antifungal therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999;340:764-761.
- Menta J. Lipid preparations of amphotericin for the treatment of fungal infections. *Br J Haematol* 1999;105:847.
- Vázquez-Tsuji O, Cárdenas-Cardos R, Gómez-Solano A, et al. Candidiasis hepato-espleno-renal en un paciente con leucemia aguda linfoblástica. *Rev Mex Patol Clin* 2000;47:228-234. **BM**

## BENCENO ES AÚN MÁS PELIGROSO DE LO ESTIMADO HASTA AHORA

## Microcápsula Médica

El benceno, una sustancia utilizada ampliamente por la industria y los hogares conocida también como benzol, es aún más tóxico de lo que se estimaba hasta ahora, según un estudio que publica la revista científica *Science* en su edición del viernes.

Los investigadores del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, en Bethesda (estado de Maryland), y del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Pekín, encabezados por Qing Lan, determinaron que incluso la presencia de una parte por millón (1 ppm) de benceno en el cuerpo humano ocasiona daños claramente observables en células sanguíneas y de la médula ósea.

El estudio reveló asimismo que dos modificaciones genéticas determinadas sensibilizan aún más al ser humano frente a la presencia de benceno. Se trata de las mutaciones que afectan a la enzima mieloperoxidasa, que ya se suponían vinculadas al daño de las células sanguíneas.

El benceno es un hidrocarburo aromático (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>) que se encuentra en el combustible para automotores, el humo de cigarrillos, así como en solventes como los utilizados para el toner de impresoras láser y fotocopiadoras. Los trabajadores de las industrias naviera, petrolera y del calzado, así como los de talleres de reparación de automóviles y de gasolineras se encuentran entre los más expuestos.

El benceno es conocido desde hace tiempo como un agente causante de leucemia.

Los investigadores dirigidos por Qing Lan se basaron para sus conclusiones en la revisión de 250 trabajadores de una fábrica de calzado en China en la que se utilizan solventes que contienen benceno. Sus valores sanguíneos fueron comparados con los de 140 personas testigo no expuestas a benceno en sus lugares de trabajo.