

Reporte de un caso

Candidiasis cerebral asociada a infección bacteriana sugestiva de botriomicosis en una lactante prematura

Cerebral candidiasis associated with bacterial infection suggestive of botryomycosis in a premature infant

García Maryori^{1*}, Fuenmayor Carmen¹, Stock Frances², Torres Fabiola³, Azkoul Jueida⁴, Santeliz Joanna⁵.

Departamentos de Patología¹, Pediatría², Imagenología³ y Fisiopatología⁴, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela; ⁵Sección de Fisiología, Decanato de Ciencias de la Salud, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado", Barquisimeto, Venezuela.

Recibido noviembre 2008 - Aceptado febrero 2009

RESUMEN

La candidiasis es una enfermedad frecuente en neonatos y lactantes prematuros y desnutridos. Sin embargo, la afectación cerebral es poco frecuente. La Botriomicosis es una enfermedad bacteriana caracterizada histológicamente por la presencia de "granos" que se asemejan a los de la actinomicosis. El compromiso del cerebro es muy raro. Se reporta aquí un caso de asociación de candidiasis e infección bacteriana sugestiva de botriomicosis cerebral. Se trata de una lactante femenina de dos meses de edad, producto de parto prematuro, con antecedente a los 10 días de nacida de cuadro febril convulsivo e hidrocefalia. Ingresó al hospital con diagnóstico de meningitis bacteriana y falleció a los 55 días después de su ingreso. La autopsia reveló meningoencefalitis, con dilatación acentuada de los ventrículos. Histológicamente, se observaron numerosas estructuras levaduriformes e hifas delgadas con características de *Candida* sp así como acúmulos bacterianos que se disponían en forma de "granos". La asociación de candidiasis e infección bacteriana sugestiva de botriomicosis cerebral en lactantes sólo se encontró en un reporte. El caso reportado aquí correspondería al primer caso descrito en Venezuela. Se describen hallazgos morfológicos inusuales en el SNC debidos a la infección por *Candida* sp. Estos hallazgos subrayan la importancia de estas dos entidades ya que pueden coexistir en los recién nacidos y los bebés prematuros.

PALABRAS CLAVE

Candidiasis, botriomicosis, meningoencefalitis

ABSTRACT

Candidiasis is a frequent disease in premature and underfed neonates. However, cerebral candidiasis is unusual. Botryomycosis is a bacterial disease histologically characterized by the presence of "grains" similar to actinomycosis. Cerebral involvement is rare. We herein report the case of an association of cerebral candidiasis and a bacterial infection suggestive of botryomycosis in a premature infant. Soon after birth, a female preterm baby presented with fever, convulsions and hydrocephalus. She was admitted to the hospital with a diagnosis of bacterial meningitis and died 55 days after admission. The autopsy revealed meningoencephalitis with marked expansion of the ventricles. Histologically, numerous levaduriforms structures and non-septate hyphae with characteristics of *Candida* sp were observed as well as an accumulation of bacteria forming structures with a "grain" aspect. These were also observed in the lungs. The association of candidiasis and cerebral botriomicosis in infants was found in one report only. The case herein reported would correspond to the first case described in Venezuela. Unusual morphologic findings in the CNS caused by the *Candida* sp infection are described. These findings highlight the importance of these two entities as they may coexist in neonates and premature infants.

KEY WORDS

Candidiasis, botryomycosis, meningoencephalitis

INTRODUCCIÓN

La candidiasis es una enfermedad frecuente en neonatos

y lactantes prematuros y desnutridos [1,2]. Sin embargo, la afectación cerebral secundaria a una candidiasis sistémica es rara y se han publicado pocos casos de niños que hayan sobrevivido al período neonatal [3].

La botriomicosis es una enfermedad crónica, de etiología bacteriana que se caracteriza histológicamente por la presencia de gránulos que se asemejan a los observados en la actinomicosis [4]. *Staphylococcus aureus* es el principal agente etiológico reportado, seguido de *Pseudomonas aeruginosa*. Otros agentes son: *Staphylococcus coagulans* negativo, *Streptococcus* sp, *Escherichia coli*, *Proteus* sp, *Propionibacterium acnes*, *Neisseria* sp, *Serratia marcescens*, *Actinobacillus lignieresii*, entre otros [5].

Esta enfermedad puede observarse tanto en individuos inmunocomprometidos como inmunocompetentes. La forma de presentación clínica más frecuente es la cutánea. La afectación visceral es menos frecuente [5,6]. En cuanto al compromiso cerebral, hay pocos casos reportados y corresponden a pacientes adultos [5, 6, 7,8].

La asociación de candidiasis con botriomicosis no es frecuente [9,10]. Hasta ahora, solamente hay un reporte en la literatura de la asociación de candidiasis y botriomicosis del SNC en pacientes pediátricos [10].

REPORTE DEL CASO

Lactante, femenina de dos meses de edad, con clínica de 4 días de evolución, caracterizada por tos y rinorrea purulenta. Posteriormente, se asoció a hiporexia y episodios de cianosis, motivo por el cual fue trasladada al centro asistencial. La madre refirió haber presentado leucorrea vaginal amarillenta clara, no fétida desde los 7 meses de embarazo que fue tratada con metronidazol en óvulos. La lactante fue producto de parto vaginal, sin complicaciones. Respiró y lloró espontáneamente al nacer; pesó 2.400 g y midió 44 cm. No recibió inmunizaciones debido al bajo peso al nacer. **Examen físico:** Lactante en regulares condiciones generales, somnolienta, con temperatura de 36° C. y taquipnea. Con fontanela anterior de 3 x 3 cm, normotensa y no deprimida. Perímetro cefálico: 35 cm. Boca húmeda, con poca saliva y lesiones blanquecinas. Tórax hipoexpansible. Murmullo vesicular audible en ambos hemitórax, sin agregados. Ruidos cardíacos rítmicos sin soplos. FC: 140 x minuto. Abdomen blando, depresible con hígado palpable, 2 cm por debajo de reborde costal derecha. En la piel del cuello y la cara antero interna de los muslos se apreciaron lesiones descamativas. Neurológico: desviación de la mirada y parpadeo. Reflejos osteotendinosos presentes, somnolienta.

Exámenes realizados: Examen del líquido

cefalorraquídeo (LCR): color amarillo, de aspecto transparente. Al examen directo con la coloración de Gram se observaron cocos gram negativos. **TAC:** Reporta hidrocefalia y enfermedad desmielinizante.

Ultrasonido cerebral: hidrocefalia y probable enfermedad desmielinizante

La paciente fue ingresada con el siguiente diagnóstico: Meningitis bacteriana. Síndrome convulsivo. Candidiasis oral. Hidrocefalia. La paciente evolucionó tórpida con deterioro neurológico progresivo y fallece a los 11 días de hospitalizada. Se realizó la autopsia. Examen externo: Cadáver de lactante menor, que pesó 2900 g y midió 55 cm. Con lesiones eritemato-descamativas en piel de cuello y regiones inguinocrurales. Cerebro deformado, con borramiento casi completo de los surcos cerebrales y leptomeninges despulidas, cubiertas por material purulento a nivel de la convexidad de los hemisferios. Al corte: se apreció severo adelgazamiento de la corteza cerebral con dilatación acentuada de los ventrículos, llenos de material purulento. El encéfalo estaba disminuido de consistencia y presentó áreas purulentas que alternaban con áreas de aspecto gelatinoso. Los hemisferios cerebelosos estaban cubiertos por abundante material purulento, con algunas áreas de aspecto gelatinoso. Histológicamente, en todos los cortes del tejido encefálico, incluyendo plexos coroideos y ventrículos, se evidenció proceso inflamatorio, caracterizado por necrosis y densos infiltrados de polimorfonucleares que formaban abscesos. Se observaron numerosas estructuras levaduriformes e hifas delgadas, tanto en el parénquima como en las leptomeninges (Fig. 1A, 1B). La coloración de Grocott evidenció hifas y levaduras con características de *Candida* sp. Estas hifas, también se apreciaron en las paredes de los vasos sanguíneos o saliendo de sus luces (Fig. 2A, 2B). En algunas áreas, entremezcladas con los elementos fúngicos, se apreciaron acúmulos bacterianos que se disponían formando gránulos basófilos; rodeados por una matriz periférica amorfa, hialina eosinofílica (Fenómeno de Splendore – Hoepfle) (Fig. 3). En los pulmones, se observaron zonas de consolidación en parches de localización multilobular, particularmente, en el pulmón izquierdo. En el interior de los alvéolos, bronquiolos terminales y respiratorios, así como en las luces de los vasos sanguíneos, se observaron hifas delgadas y bacterias con las características ya descritas.

Se concluyó como: Candidiasis sistémica con compromiso del SNC (meningo-encefalitis) y pulmones asociada a infección bacteriana sugestiva de botriomicosis.

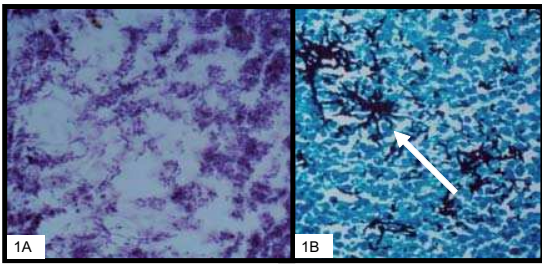


Figura 1. Composición que muestra: 1A: Extensa necrosis con hifas delgadas y levaduras de *Candida* sp. Col. HE. 1B: Abundantes levaduras e hifas delgadas de *Candida* sp. Col. Grocott. X 200

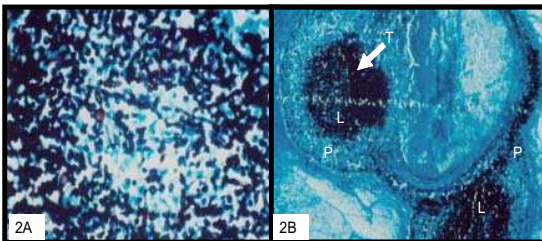


Figura 2. 2A: Se ven claramente las hifas, pseudohifas y levaduras de *Candida* sp, de color negro. 2B: Vasos sanguíneos: En las luces (L) y paredes (P) se observan hifas y levaduras (angioinvasividad). En la luz de uno de ellos se señala un trombo (T). Col. Grocott. X 200

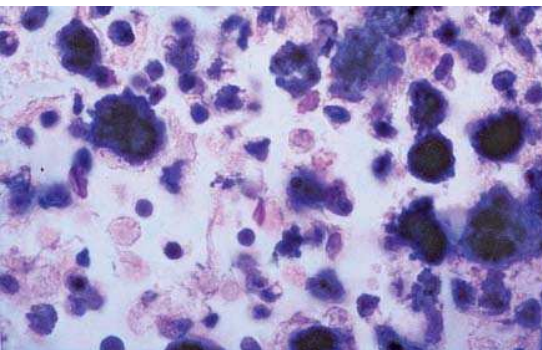


Figura 3. Se aprecian acúmulos bacterianos de aspecto que se disponen formando gránulos basófilos; rodeados por halo eosinofílico (Fenómeno de Splendore-Hoeppli) e infiltrado inflamatorio. Col. HE. X 200

DISCUSIÓN

Candida sp se ha convertido en un agente causal de infecciones en los neonatos e inmunodeprimidos. La infección en los neonatos se adquiere a través del canal del parto o por la leche materna. La candidiasis congénita puede manifestarse en forma local o sistémica. La forma sistémica tiene como factores de riesgo: prematuridad, bajo peso y uso prolongado de

catéteres [1,2].

La candidiasis sistémica es la más frecuente entre las infecciones originadas por hongos en el huésped inmunocomprometido [2,3]. Sin embargo, el compromiso del SNC no es común en niños con candidiasis sistémica.

La meningitis candidiásica puede ocurrir como resultado de una diseminación hematógena o por catéteres contaminados [1,2]. Asimismo, ha sido reportada en neonatos e infantes con derivación ventrículooperitoneal, con inmunodeficiencias congénitas, prematuridad con bajo peso al nacer, con antibioticoterapia prolongada y en pacientes con leucemia y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) [2].

En el presente caso, la prematuridad, bajo peso y el antecedente de la infección vaginal en la madre, se podrían considerar como los factores predisponentes para el desarrollo de la candidiasis en la lactante. No hubo antecedentes de inmunodeficiencia de la madre.

Los hallazgos anatomopatológicos que se observaron en el encéfalo de la paciente, tales como: leptomeninges despulidas, cubiertas por material purulento; así como la presencia de vasos tortuosos, contrastan con lo encontrado por Zambrano [11], quién reportó, en una serie de autopsias realizadas en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, la presencia de nódulos de color blanquecino de 1 mm de tamaño, de aspecto miliar, que se localizaban en la periferia de los vasos sanguíneos cerebrales de pacientes con candidiasis cerebral.

En relación con los hallazgos histológicos: la presencia de extensas zonas de necrosis, múltiples abscesos en ventrículos, plexos coroides, cerebro y cerebelo, son comúnmente observados en la candidiasis [12,13]. Sin embargo, es resaltante la inflamación, tanto de las meninges como del tejido encefálico (meningoencefalitis), debido a que habitualmente se describe una mayor frecuencia de meningitis en prematuros y neonatos y de encefalitis en pacientes adultos [14]. Otro hallazgo macroscópico que llamó la atención, fue la presencia de las áreas gelatinosas, las cuales se describen con mayor frecuencia, en pacientes con criptococosis [12,13]. La presencia de hifas de *Candida* sp en las luces y paredes de vasos sanguíneos, constituyó un hallazgo resaltante, debido a que el compromiso de los mismos es inusual en la candidiasis. Esta angioinvasión es más frecuente en la mucormicosis y la aspergilosis [12,13].

El diagnóstico de botriomicosis visceral es difícil. Para realizar este diagnóstico, hay que excluir la infección fúngica o actinomicótica. La mejor manera de establecer el diagnóstico es mediante el cultivo de los gránulos [5]

A pesar de que en este caso no se realizaron cultivos para hongos y bacterias, la presencia de células bacterianas agrupadas de forma compacta, arracimadas, formando gránulos y rodeadas por una matriz amorfa, hialina (fenómeno de Splendore-Hoeppli) orientaron al diagnóstico histopatológico post-mortem de botriomicosis cerebral y pulmonar. Además, con la coloración de Grocott se descartó la presencia de otros agentes productores tales como hongos verdaderos.

La afectación del SNC en la botriomicosis es rara. Desde el primer reporte de botriomicosis cerebral realizado por Wu y col. [7], existen en total, cinco descripciones hasta la fecha [7-11]. En dos de ellas, se describen la asociación de botriomicosis con infecciones micóticas y solamente una correspondió al grupo etario pediátrico [10,15].

Como es bien conocido, la piel es el órgano más frecuentemente afectado en la botriomicosis. Sin embargo, cuando existe compromiso visceral, éste se limita fundamentalmente a los pulmones [4,5].

Finalmente, aún cuando la infección candidiásica asociada a bacterias en el cerebro es poco frecuente, sería importante sospechar esta asociación especialmente en neonatos y lactantes prematuros, con enfermedad neurológica rápidamente progresiva.

La asociación de candidiasis e infección bacteriana sugestiva de botriomicosis, afectando el SNC de una lactante, no ha sido reportada en la literatura revisada, por lo que consideramos que podría corresponder al primer caso descrito en nuestro país.

DEDICATORIA

A la memoria de Karlhaans Salfelder, quién el 27 de Enero del año 2009 cumpliría 90 años. Cincuenta años de su vida, los dedicó al trabajo tesonero de la docencia e investigación en Patología Tropical en la Facultad de Medicina de la ilustre Universidad de Los Andes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Pérez A, Valiente A, Acosta B. Infección perinatal por citomegalovirus en recién nacidos pretérmino. *An Esp Pediatr.* 2002; 57: 244-248.

[2] Benjamin D, Stoll B, Fanaroff M, Mc Donald S, Oh W, Higgins R, *et al.* Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk

factors, mortality rates and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006; 117(1): 84-92.

[3] Mata M, Pino A, Santos JG, Oyaues P, Aragon M. Candidiasis cerebral en un recién nacido. *An Pediatr (Barc)* 2003; 58(2): 194-195.

[4] Marcano M, Landaeta J, Andrade R, Brito A, Cerrada O. Botriomicosis: Infección bacteriana poco frecuente. Revisión de la literatura. *Rev Soc Ven Microbiol.* 2003; 23(1): 65-69.

[5] Rojas-Plasencia P, Zapata-Granja Ch. Botriomicosis. *Derm Per.* 2005; 15 (1):49-52.

[6] Vasishta RK, Gupta N, Kakkar N. Botryomycosis– a series of six integumentary or visceral cases from India. *Ann Trop Med Parasitol.* 2004; 98(6): 623-629.

[7] Wu W, Cattaneo E, Lapi A, Halde C. Botryomycosis: first report of human brain involvement. *South Med J.* 1978; 71(12): 1530-1533

[8] Schwarz D, Finkelstein S. *Propionibacterium acnes* cerebral botryomycosis. The role of plastic embedding in the diagnosis of grain producing infections. *Am J Clin Pathol.* 1986; 86(5):682-685.

[9] Gillock C, Sahni K, Mumaw V, Meier F. Cerebral Botryomycosis: case study. *J Infect Dis.* 1990; 162(3): 503-509.

[10] Mukerji S, Patwardhan J, Gadgil R. Bacterial and mycotic infection of the brain. *Indian J Med Sci.* 1971; 25(11): 791-794.

[11] Zambrano Z. Micosis del Sistema Nervioso Central. Tesis de Ascenso. Mérida: Universidad de los Andes; 1983.

[12] Salfelder K, Liscano T, Sauerteig E. Atlas of Fungal Pathology. Kluwer Academic Publishers. 1992. pp. 200.

[13] Salfelder K. Infecciones por hongos. Libro electrónico. Universidad de Los Andes, Venezuela. Disponible en <http://www.saberula.ve/micosis/parserphp?xml=contenido> (Consultado el 14/08/08).

[14] Perfect J, Durack D. Pathogenesis and pathophysiology of fungal infections of the central nervous system. In Scheld W, Whitley R, Durack D. *Infections of the central nervous system.* Raven Press 199. p 693-702

[15] Ehlers R, Jarret P, Kaplan A. Mixed bacterial and fungal meningitis in a neonato. *Dev Med Child Neurol.* 1979; 21(5): 643-647.