

Citomegalovirus y *Candida*: asociación con curso mortal en un neonato

Maryori García,* Carmen Fuenmayor,* Jueida Azkoul,** Frances Stock,*** María Fernanda Marquina***

RESUMEN

El citomegalovirus y *Candida* son agentes infecciosos frecuentes en recién nacidos prematuros. Las células infectadas por el citomegalovirus muestran agrandamiento, con inclusiones nucleares, rodeadas por halo perinuclear. La candidiasis se ha convertido en causa importante de infecciones nosocomiales en neonatos. Puede ser sistémica, congénita o relacionada con catéteres intravenosos. Se comunica el caso de un recién nacido prematuro, de 1,600 g, con rotura prematura de membranas y septicemia. Le realizaron exanguinotrasfusión, con flebotomía en la vena yugular derecha. Falleció a los 43 días de su nacimiento y se realizó la autopsia. Se observó neumonía intersticial, con marcada necrosis y pelota fúngica intracardíaca. La asociación de estas infecciones oportunistas no se reporta en la bibliografía. Los hallazgos morfológicos por citomegalovirus fueron inusuales. Se recomienda descartar ambas enfermedades en neonatos prematuros, con rotura prematura de membranas, uso de catéteres y quienes hayan recibido trasfusión sanguínea.

Palabras clave: citomegalovirus, neumonía intersticial, candidiasis, pelota fúngica intracardíaca, prematuros.

ABSTRACT

Cytomegalovirus and *Candida* are frequent infections in preterm infants. The infected cells by cytomegalovirus show enlargement with nuclear inclusions surrounded by perinuclear halo. *Candida* has become an important cause of nosocomial infections in neonates. It can be systemic, congenital or related to intravenous catheter. We report the association of cytomegalovirus with intracardiac fungus ball with fatal outcome in a preterm infant. He was a preterm neonate, 1,600 grams with previous amnions rupture with sepsis. Exanguinotransfusion and flebotomous in jugular vein were done. He died when he was 43 days old and necropsy was performed. Cytomegalovirus and *Candida* are frequent infections in preterms infants. We observed interstitial pneumonia with severe necrosis and intracardiac fungus ball. This association of these two opportunistic infections is not reported in the consulted literature. We recommend discarding both pathologies in preterm infants with amnios previous rupture, infants who had received transfusion and those with previous catheter use.

Key words: cytomegalovirus, interstitial pneumonia, candidiasis, intracardiac fungus ball, preterm infant.

El citomegalovirus (CMV) y *Candida* son agentes infecciosos oportunistas frecuentes en neonatos prematuros e inmunodeprimidos.

* Departamento de Patología.

** Departamento de Fisiopatología.

*** Departamento de Pediatría.

Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Correspondencia: Dra. Maryori García. Cátedra de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina Sede Sur. Avenida Túlio Febres Cordero, Estado Mérida 5101, Venezuela.

Correo electrónico: maryorigarcia08@gmail.com, garciaruiz@ula.ve, maryorigarcia121245@hotmail.com

Recibido: mayo, 2009. Aceptado: junio, 2009.

Este artículo debe citarse como: García M, Fuenmayor C, Azkoul J, Stock F, Marquina MF. Citomegalovirus y *Candida*: asociación con curso mortal en un neonato. Patología Rev Latinoam 2009;47(3):229-33.

La versión completa (y a color) de este artículo también está disponible en: www.nietoeditores.com.mx

El citomegalovirus es un herpesvirus que produce efectos citopáticos, tales como: aumento de tamaño con grandes inclusiones intranucleares, rodeadas por un halo claro y pequeñas inclusiones citoplasmáticas basófilas.¹ La infección es causa importante de morbilidad y mortalidad en recién nacidos y en pacientes inmunodeprimidos. En los neonatos se manifiesta por inmadurez del sistema inmunológico, infecciones oportunistas por la prescripción de esteroides o trasmisión transversal después de la rotura prematura de membranas.^{2,3}

La diseminación del citomegalovirus produce necrosis focal, con inflamación mínima de todos los órganos, los más afectados son: las glándulas salivales, el riñón, los pulmones, el hígado y el intestino. En los pulmones provoca neumonía intersticial, con edema intralveolar y membranas hialinas.⁴

Candida se ha convertido en un agente causal de infecciones en neonatos y pacientes inmunodeprimidos. La

infección en 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 se asocia con los siguientes factores de riesgo: prematuridad, bajo peso, uso prolongado de catéteres.^{5,6}

La endocarditis por *Candida* sp es una complicación poco frecuente de la candidiasis sistémica. Esta afectación debe considerarse en todos los niños con fungemia persistente y se asocia con la utilización de catéteres centrales. Se manifiesta con lesiones verrugosas o trombóticas friables en las válvulas, o con masas intracardiacas en forma de “pelota fúngica”, que en algunos reportes aparece con la denominación de “micetoma”.^{7,8}

Se comunica un caso de citomegalovirus asociado con endocarditis candidiásica, manifestada como “pelota fúngica”, coinfección poco frecuente que tuvo curso mortal en un neonato. Se considera importante descartar estas alteraciones ante el antecedente de rotura prematura de membranas y el uso de catéteres intracardiacos.

CASO CLÍNICO

Recién nacido de sexo masculino, producto de parto prematuro (31 semanas de gestación), con rotura prematura de membranas de 140 horas de evolución, quien fue ingresado a retén patológico. Recibió tratamiento para maduración pulmonar con esteroides desde la semana 29 del embarazo.

Tuvo un cuadro de septicemia con leucocitosis e ictericia. La punción lumbar, con resultado de líquido cefalorraquídeo, fue compatible con meningitis. Se observó deterioro de su condición, lo que ameritó exanguinotransfusión y flebotomía en la vena yugular derecha. Persistió la ictericia, con hiperglucemia, anemia y acidosis metabólica. Un hemocultivo reportó *Serratia liquefaciens*. El paciente falleció a los 43 días de edad.

Hallazgos relevantes en la autopsia

En el corazón: pericardio despullido y cubierto parcialmente con fibrina; aurícula derecha ocupada por una masa trombovegetante, de 3 x 2 cm, fuertemente adherida a la pared y a la válvula tricúspide (figura 1). Correspondió a una estructura constituida por acumulación de levaduras, hifas finas y pseudohifas, dispuestas en forma radiada en la periferia del micelio (figura 2). Con la tinción de Grocott se observó una masa constituida por hifas no septadas



Figura 1. Masa trombovegetante, de 3 x 2 cm, que ocupaba toda la aurícula derecha, fuertemente adherida a la válvula tricúspide.

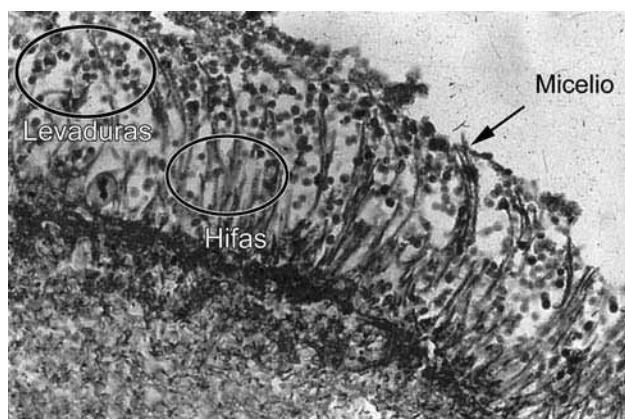


Figura 2. Corte histológico de la masa trombovegetante, constituida por numerosas hifas delgadas, seudohifas y levaduras de *Candida* sp.

y entrecruzadas y levaduras de color negro compatibles con *Candida* sp (figura 3). Pulmones: pleura despullida con diferentes zonas blanquecinas puntiformes, con halo hemorrágico periférico y aumento de la consistencia del parénquima. Tabiques alveolares engrosados con denso

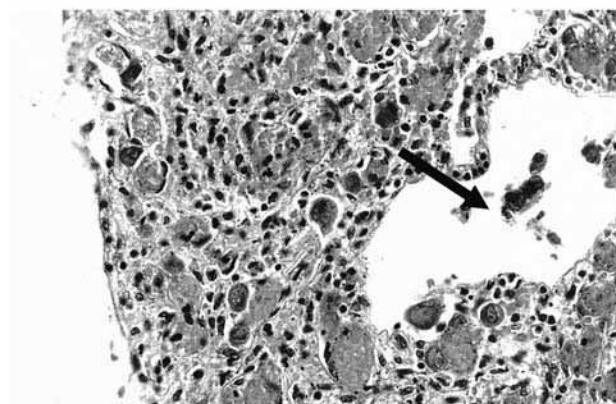
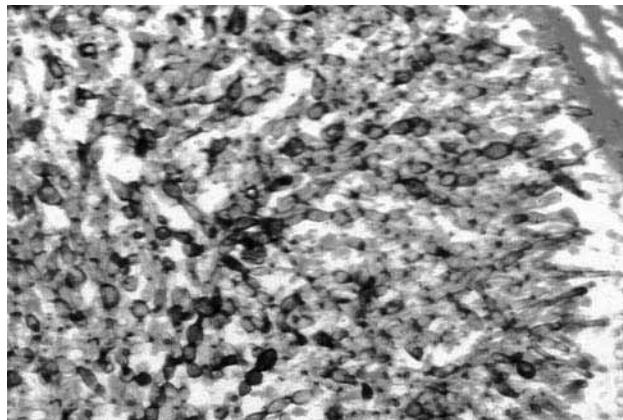
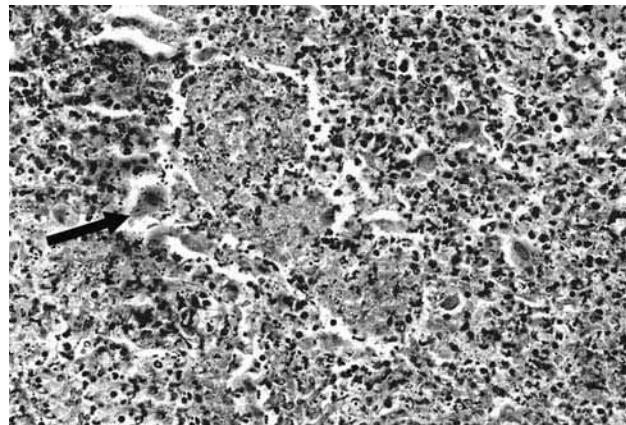
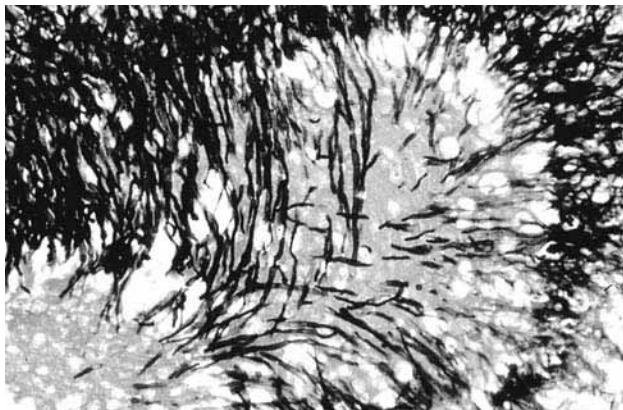


Figura 3. Coloración de Grocott: masa constituida por hifas delgadas, no septadas que se entrelazan en diversas direcciones y levaduras de color negro con característica de *Candida* sp.

infiltrado de linfocitos, plasmocitos e histiocitos. Focos de necrosis con polimorfonucleares y abundantes células grandes, con inclusiones intranucleares y características similares a citomegalovirus (figura 4). También se observaron células con inclusiones nucleares en los espacios alveolares (figura 5). En el colon había úlceras con fondo necrótico y gran cantidad de células con inclusiones nucleares. Hígado: hepatomegalia con parénquima friable; áreas de necrosis con células grandes e inclusiones intranucleares en los espacios porta y en el parénquima.

El diagnóstico definitivo fue infección por citomegalovirus asociada con “pelota fúngica” candidiásica intracardiaca.

DISCUSIÓN

La infección por citomegalovirus es la infección viral más frecuente durante el periodo de vida intrauterina y

Figura 4. Tejido pulmonar con proceso inflamatorio que se distingue por necrosis marcada e infiltrada de polimorfonucleares. Neumonía intersticial por citomegalovirus: abundantes células con inclusiones basofílicas intranucleares.

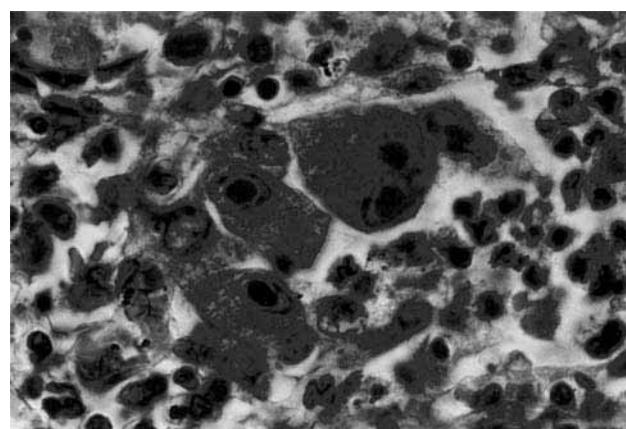


Figura 5. Efecto citopático, característico de la infección por citomegalovirus: con inclusiones basofílicas en el núcleo, rodeadas por halo claro con el aspecto típico de “ojo de búho”.

perinatal.¹ Generalmente no produce síntomas, pero puede de causarlos y es grave en los neonatos prematuros. Las fuentes de contagio son diversas. El virus puede adquirirse por transmisión trasplacentaria y trasfusión intrauterina en el periodo prenatal, o en la etapa perinatal mediante secreciones cervicales. Las fuentes de infección postnatal son la saliva, la leche materna, las trasfusiones de donantes infectados y los trasplantes de órganos.¹⁻³

En el presente caso, el antecedente de rotura prematura de membranas puede explicar la transmisión de la infección por citomegalovirus; sin embargo, no logró determinarse la enfermedad en la madre ni en el estudio histopatológico de la placenta. No obstante, el tratamiento para la maduración pulmonar con esteroides y la prematuridad del neonato pudieron ser factores predisponentes para adquirir la infección.

También, la trasfusión puede explicar otra fuente de contagio, porque en esta institución no se utilizan filtros para reducir la cantidad de leucocitos como posible vehículo de transmisión del virus, ni tampoco hemoderivados seronegativos.²

Al realizar la autopsia se comprobó que los órganos más afectados por la infección por citomegalovirus fueron, en primer lugar, los pulmones, seguidos del colon e hígado. Estos hallazgos son semejantes a los observados por Peña-Alonso y colaboradores, quienes en una serie de 1,618 autopsias realizadas en niños reportaron que los pulmones estaban lesionados en la mayor parte de las infecciones graves y ocupaban el primer lugar de órganos dañados por esta enfermedad, seguidos por los riñones, las glándulas suprarrenales, el páncreas, el hígado, el cerebro y las glándulas salivales.¹

En la mayoría de los casos las lesiones macroscópicas pulmonares no son evidentes. Sin embargo, en pacientes inmunodeprimidos, con infecciones graves o trasplante de médula ósea, se han descrito lesiones blanquecinas y miliares, que pueden alcanzar hasta 4 mm de diámetro.^{9,10} Al examinar los pulmones del caso aquí reportado, se observaron lesiones blanquecinas semejantes a las descritas, que de manera particular se encontraban rodeadas de un halo hemorrágico. Estas lesiones pueden correlacionarse con la inmunosupresión del paciente debida a la prematuridad y al tratamiento con esteroides.

El estudio histopatológico reveló neumonía intersticial con daño alveolar, los cuales son hallazgos similares a los descritos en la bibliografía.^{1,4} No obstante, fue relevante la intensa necrosis tisular, con abundantes polimorfonu-

cleares. Esta respuesta inflamatoria se considera inusual, porque se conoce el efecto citopático del citomegalovirus, pero generalmente se reporta una respuesta inflamatoria escasa o ausente ante el virus.⁴ No se observaron membranas hialinas o hemorragias, ni depósitos de fibrina en las cavidades alveolares.

La endocarditis por *Candida* aparece, principalmente, en pacientes con cardiopatías congénitas, enfermedad endocárdica preexistente y quienes reciben tratamiento antibiótico por tiempo prolongado.¹¹ En cuanto al daño valvular, la endocarditis por *Candida* afecta las válvulas mitral y aórtica en 80% de los casos, con ligero predominio de lesiones aórticas.⁵

La afectación de la válvula tricúspide se describe, tradicionalmente, en pacientes adultos que consumen drogas; no obstante, cada vez es más frecuente en lactantes y neonatos inmunodeprimidos que requieren la colocación de catéteres intravenosos.^{5,11}

La mayor parte de las lesiones endocárdicas por candidiasis sistémica o infección fungica que se asocian con el uso de catéteres son verrugosas.^{5,11} Por el contrario, la manifestación de *Candida* en la cavidad auricular como “pelota fungica” no es un hallazgo frecuente.¹² Comúnmente, se reporta en la bibliografía como una masa intracardíaca o con la denominación de “micetoma”.^{7,8}

En el presente caso, la masa que ocupaba toda la aurícula derecha y estaba adherida a la válvula tricúspide pudo estar relacionada con la colocación de un catéter en la vena yugular derecha durante tiempo prolongado.

El hallazgo de “pelota fungica” candidiásica asociada con infección por citomegalovirus no se reporta en la bibliografía consultada.

Se sugiere descartar ambas enfermedades en neonatos prematuros, con rotura prematura de membranas, quienes hayan sido trasfundidos o se les haya colocado algún tipo de catéter.

Se recomienda utilizar el término de “pelota fungica” (“fungus ball”) en lugar de micetoma (“mycetom”), como aparece en la bibliografía anglosajona. Este término es más adecuado para reportar la infección por otros agentes, como *Actinomices*, eumicetos y bacterias que originan lesiones en la piel.¹²

Dedicatoria

A la memoria del Dr. Karlhanns Salfelder, patólogo alemán, quien por más de cincuenta años fuera investigador

de patología tropical en la Facultad de Medicina de nuestra ilustre Universidad de Los Andes. Un sincero homenaje al Maestro de maestros...

REFERENCIAS

1. Peña-Alonso R, Navarrete-Navarro S, Ramón-García G, Hernández-Motte R, Rodríguez-Jurado R. Cytomegalovirus infection in children: frequency, anatomicopathologic characteristics and underlying risk factors in 1618 autopsies. *Arch Med Dis* 1996;27(1):25-29.
2. Pérez A, Valiente A, Acosta B. Infección perinatal por citomegalovirus en recién nacidos pretérmino. *An Esp Pediatr* 2002;57:244-8.
3. Yamamoto A. Congenital cytomegalovirus in preterm and full-term newborn infants from a population with a high seroprevalence rate. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(2):188-92.
4. Gal A, Gordon S. Viral mycoplasmal, rickettsial, and chlamydial infections. In: Saldaña MJ, editor. *Pathology of pulmonary disease*, 1st ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1994:pp:465-6.
5. Pacheco-Ríos A, Araujo-Hernández L, Cashat-Cruz M, Samudio-Domínguez G y col. Endocarditis por *Candida* en el primer año de vida. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993;50(3):157-61.
6. Bustos R, Copaja D, Bancalari A. Candidiasis congénita en un recién nacido de muy bajo peso. *Rev Chil Pediatr* 2003;74(2):193-6.
7. Kothari S, Sharma S, Sharma R. Right atrial mass due fungal endocarditis in an infant. *Indian Pediatr* 1996;49(1):85-86.
8. González C, Barrios U, Torrealdey et al. Intracardiac mycetome induced by central catheterization. *Ann Esp Pediatr* 1992;37(1):63-65.
9. Tamm M, Traenkle P, Grilli B, Soler M, et al. Pulmonary cytomegalovirus infection in immunocompromised patients. *Chest* 2001;119(3):834-43.
10. Ettinger NA, Bailey TC, Trulock EP, Stroch GA, et al. Cytomegalovirus infection and pneumonitis. Impact after isolated lung transplantation. *Washington University Lung Transplant Group. Am Rev Respir Dis* 1993;147:1017-23.
11. Pierroti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest* 2002;122(1):302-10.
12. Salfelder K. Infecciones por hongos. Libro electrónico. Universidad de Los Andes, Venezuela. [en línea]. Dirección URL: <www.saberula.ve/micosis/parserphp?xml=contenido>. [Consulta: agosto, 2008].

La Asociación Mexicana de Patólogos, AC invita al

ABC de la citopatología cérvico-vaginal y de diversos

Curso dirigido a patólogos, residentes y citotecnólogos

Sede: Auditorio del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

3 y 4 de diciembre de 2009

Titular: Dra. María Elena Rojas Torres

Adjunto: Dra. Alicia Rodríguez Velasco

Informes e inscripciones:

Asociación Mexicana de Patólogos, AC

Tel.: 5212-1963, fax: 5212-1964

Correo electrónico: correo@ampmipagina.org.mx

www.ampmipagina.org.mx

Depósito en la cuenta AMP: 00100737534 suc. 34 DF, Scotiabank Inverlat

Inscripciones: Enviar vía fax (5212-1964) la ficha de depósito con datos personales y nombre del curso.

Los residentes deberán enviar copia de la credencial y tendrán que presentarla en el registro.

Costo:

Patólogos: \$800.00

Residentes y citotecnólogos: \$400.00