

Un caso de artritis séptica por *Candida albicans* en un niño con glucogenosis tipo 1

(*Candida albicans* arthritis in an infant with glycogenesis type. A case report)

Rodolfo Norberto Jiménez Juárez,* José de Jesús Coria Lorenzo,** Dennise Crespo Smith,***
Demóstenes Gómez Barreto

RESUMEN

La artritis séptica afecta más a los niños que a los adultos y su incidencia en niños es estimada en 5.5 a 12 casos por 100,000. La *Candida* spp puede estar etiológicamente implicada en la artritis, pero es poco frecuente. El tratamiento de elección es con anfotericina-B, por dos a tres semanas, seguida de fluconazol vía oral durante 6 o más meses: con el propósito de erradicar la infección y preservar la función de la articulación afectada, aquí presentamos el caso de un niño con glucogenosis tipo 1, asociada a artritis séptica por *C. albicans*.

Palabras clave: Artritis séptica, *Candida albicans*, lactante, glucogenosis.

SUMMARY

Septic arthritis is more frequently seen in children than adults, its incidence in children has been estimated in 5.5 to 12 cases by 100,000. Candida spp is ethiologically implicated in the arthritis but it is infrequent. Election drug for treatment is amphotericin-B, for two to three weeks, followed by fluconazole during six or more months in order to eradicate the infection and to preserve the joint function. We report a case of an infant with glycogenesis type 1 associated to septic arthritis by C. albicans.

Key words: *Septic arthritis*, *Candida albicans*, *infant glycogenesis*.

La artritis séptica es más frecuente en niños que en adultos y su incidencia en los niños se ha estimado entre 5.5 a 12 casos por 100,000.¹ La etiología suele ser de origen bacteriano, siendo el *S. aureus* el agente causal más frecuente, en todas las edades, seguido del *Streptococcus* spp, *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, entre otras bacterias; de manera menos frecuente hay casos en que el agente puede ser alguna especie de las micobacterias o Rickettsias o bien *Brucella* spp, y menos común la *Candida* spp.

Como se sabe la *Candida albicans* es un hongo levaduriforme que es considerado el principal agente oportunista en los seres humanos. Entre los factores asociados a la infección por *Candida* spp. en hospitales

se describen procedimientos invasivos como la alimentación parenteral total (NPT), el empleo de antibióticos de amplio espectro, que los enfermos tengan neutropenia, que los neutrófilos tengan algún defecto funcional y las inmunodeficiencias celulares. El caso que aquí se presenta es el de un niño con glucogenosis tipo 1, con alteración de la quimiotaxis de los neutrófilos y osteoartritis por *C. albicans*, circunstancias clínicas no descritas en la literatura a nuestro alcance.

REPORTE DEL CASO

Lactante masculino de seis meses de edad, que ingresa al servicio de urgencias por registrar aumento de volumen de rodilla derecha de cinco días de evolución. Como antecedentes de importancia se informa que sus padres no tienen nexos consanguíneos y el fallecimiento de una hermana a los dos meses de edad por causa ignorada por los padres. A los 15 días de nacido fue internado en un hospital de segundo nivel por sepsis neonatal tardía y a los dos meses por una neumonía de la

* Pediatra Infectólogo.

** Residente de Pediatría.

*** Jefe del Laboratorio de Bacteriología Intestinal.

Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

comunidad, ameritando en esta última ocasión, el apoyo de ventilación mecánica; fue tratado con antibióticos de amplio espectro por un mes, tiempo en el que permaneció hospitalizado. En esa ocasión se reportó un hemocultivo positivo para *Candida* spp. por lo que fue tratado con fluconazol, a dosis no conocida por 7 días y egresó a su domicilio; cabe mencionar que durante su internamiento se informó que tenía hepatomegalia, por lo que fue referido a nuestro hospital, pero sus padres lo hicieron tres meses después.

A su ingreso se le encontró aumento de volumen de rodilla con cambios inflamatorios y disminución de la función, además fiebre con escalofríos y piloerección. Al examen físico se le encontró con un peso de 5.400 g con una talla de 52 cm (< percentil 90); se confirmaron los datos de artritis y hepatomegalia, esta última de 13 cm por abajo del borde costal derecho. Los exámenes de laboratorio reportaron 20,200 leucocitos, 26% de segmentados con predominio de linfocitos (72%) y plaquetas normales (256,000), las pruebas de función hepática con transaminasas altas (UI/mL: TGO: 111 TGP: 134) y elevación de la DHL (U/L:256). Las radiografías simples mostraron aumento del espacio articular en rodilla derecha. Se realizó artrocentesis, obteniéndose líquido hemorrágico que se envió a cultivo; se hizo tinción de Gram, reportando ausencia de bacterias. Por la muestra coagulada no se hizo estudio citoquímico.

Los diagnósticos de ingreso fueron: artritis séptica y hepatomegalia en estudio; se trató con cefotaxima-dicloxacilina, a 100 mg/kg/día y 200 mg/kg/día, en tres y cuatro dosis respectivamente. No se obtuvo desarrollo de bacterias en el cultivo, por lo que fue necesario hacer otra artrocentesis a los 3 y 4 días de su ingreso y artrotomía en la última ocasión. De ambas muestras a las 24 h de incubación crecieron levaduras, ambas cepas se identificaron como *Candida albicans* y fueron sensibles a anfotericina-B, 5-fluocitocina, miconazol, fluconazol, itraconazol, con sensibilidad intermedia a ketoconazol, iniciando su tratamiento con anfotericina-B (0.75 mg/kg/día). Se tomaron dos hemocultivos a su ingreso y al 4º día de internamiento que fueron negativos, con lo cual se descartó la presencia de la *Candida* en la sangre: ya que el método usado para identificación de hongos en el hemocultivo, hechos en el laboratorio de micología de nuestro hospital, tiene una alta especificidad y sensibilidad en el diagnóstico. También se hizo un gammagrama óseo que no mostró afección alguna; no obstante, por la edad del niño se consideró la presencia de osteoartritis, por lo que además de la anfotericina-B se le manejó con el antimicrobiano prescrito a su ingreso por 14 días. Por el antecedente de dos procesos infecciosos graves: la presencia de *Candida* en hemocultivo y

la osteoartritis por *Candida albicans*, se consideró la posibilidad de algún tipo de inmunodeficiencia, solicitando los estudios pertinentes para descartarla. Los resultados de los estudios se muestran en el cuadro 1. Llamó la atención en el estudio que para inmunodeficiencia primaria y secundaria se encontró que la quimiotaxis estaba disminuida en 50%.

Durante su hospitalización se descartó que hubiese otro foco de infección micótica: mediante estudios de fondo de ojo, TAC de abdomen, ultrasonido renal y ecocardiograma, que no mostraron evidencias de siembras metastásicas. En su estancia, la evolución fue satisfactoria, desde el punto de vista infeccioso, pero no se modificó su hepatomegalia, persistía con transaminasas altas y presentó acidosis metabólica e hipoglucemias (40 mg%) en ayuno, por lo que se buscó alguna causa que asociara la hepatitis con alteraciones metabólicas. La serología para algunas enfermedades virales (CMV, EBV, hepatitis B y C) fue negativa y el tamiz metabólico fue normal. Por lo que se decidió hacer una biopsia hepática que reportó glucogenosis tipo 1, iniciándose manejo nutricio.

Al concluir su tratamiento con anfotericina-B (por 25 días a razón de 25 mg/kg total) egresó del hospital con fluconazol hasta completar cuatro meses de tratamiento. A seis meses de seguimiento, el niño se encuentra asintomático y la gammagrafía (realizada por rutina durante su seguimiento) ha sido normal.

DISCUSIÓN

Por la exhaustiva revisión de la literatura hecha con el propósito de conocer casos semejantes de infección

Cuadro 1. Estudios de la función inmune del niño.

Inmunoglobulinas	Paciente	Normal
IgM	150 mg/dL	33-108 mg/dL
IgG	1,020 mg/dL	172-814 mg/dL
IgA	104 mg/dL	81-84 mg/dL
Subpoblación de linfocitos		
Linfocitos totales	3,300/mm ³	
CD3	85%	50-77%
CD4	60%	33-58%
CD8	25%	13-26%
Quimioluminiscencia	Paciente	Control
En reposo	16 mv	12 mv
Con estímulo	102.5 mv	106 mv
Quimiotaxis		
Movimiento al azar	46 mcm	106 mcm
Movimiento con C5a	60 mcm	123 mcm
ELISA para VIH	Negativa	

micótica invasiva severa, asociada con glucogenosis tipo 1, tal parece que éste es el primero reportado. Si bien la artritis por *C. albicans* es una enfermedad rara en los niños, en los últimos años ha aumentado su frecuencia: debido a que hay un mayor número de hospederos inmunocomprometidos. En la literatura encontramos una comunicación hecha por Swanson⁵ y colaboradores, en la que informan su experiencia en 20 casos de niños con artritis séptica por *Candida* sp diagnosticados en su hospital entre 1969 y 1996 (*Cuadro 2*). A partir de 1996 encontramos 8 casos pediátricos reportados, los cuales se señalan en el *cuadro 2*.

Este caso se trata de un evento de iniciación tardía de artritis por *C. albicans*, asociado a glucogenosis tipo 1

y alteración en la quimiotaxis de neutrófilos. Tal asociación, de artritis micótica y glucogenosis tipo 1 no parecería raro, pues está documentado que un factor de riesgo para infección micótica es la alteración en la quimiotaxis de los neutrófilos. La fisiopatología de esta disfunción aún no está bien establecida, pues los casos donde se ha mostrado la alteración en la función de los neutrófilos, ha sido en enfermos con glucogenosis tipo 1B: en la que el defecto reside en el transportador de la glucosa-6-P y no en la actividad enzimática de la glucosa-6-fosfatasa; esta alteración se piensa que ocasiona alteraciones en la cinética de la glucosa y modificando consecuentemente la función de los granulocitos.^{13,14} En este caso en particular, éste es un factor que influyó en

Cuadro 2. Casos reportados de niños con artritis séptica por *Candida albicans* (1996-2004).

Refcia.	Edad	Sexo	Factor predisp.	Localizado	Aislamiento	Tratamiento inicial	Duración	Evolución
6	78 d	M	Pretérmino 28 s	Rodilla	<i>C. albicans</i>	Anfotericina B	Anfotericina b liposomal 2 semanas- Fluconazol 7 semanas.	Curado
7	48 d	M	Antibióticos amplio espectro, cirugía abdominal, catéter.	Hombro y rodillas	<i>C. albicans</i>	Anfotericina B	Anfotericina B 42 días- Fluconazol 31 días.	Curado
8	3 m	M	Pretérmino 28 Sem. catéter umbilical candidemia previa.	Cadera	<i>C. albicans</i>	Anfotericina B	Anfotericina B 21 días	Curado
8	3 m	M	Pretérmino 28 Sem. catéter umbilical- Candidemia previa.	Cadera	<i>C. albicans</i>	Anfotericina B flucitosina	Anfotericina B 7 semanas, flucitosina 12 semanas.	NA
8	5 m	M	Pretérmino 30 Sem. catéter umbilical, Candidemia previa.	Cadera	<i>C. albicans</i>	Anfotericina B	Anfotericina B 6 semanas	Curado
9	11 m	NA	Catéter, NPT, candidemia previa.	Rodilla	<i>C. albicans</i>	Anfotericina B	Anfotericina B 4 semanas, fluconazol 2 semanas	Curado
10	10 a	M	Ninguno	Rodilla	<i>C. albicans</i>	Anfotericina B	Anfotericina B 4 semanas, fluconazol 6 semanas-	Curado
11	3.5 m	M	Transposición de grandes arterias	Rodillas	<i>C. albicans</i>	Fluconazol	Fluconazol ¿tiempo?	Curado

la diseminación de la infección; aunque no se hicieron pruebas de la actividad de la glucosa-6-fosfatasa, por lo que no podemos concluir si el niño tiene una glucogenosis tipo 1A o 1B.

En cuanto a la artritis, ésta puede ser adquirida por una diseminación hematogena o por una inoculación directa. En este niño probablemente se debió a diseminación hematogena: cuya infección fue documentada durante su hospitalización previa. No fue posible aclarar si ambos aislamientos tuvieron relación, habría que haber conocido la cepa identificada en el primer hemocultivo. En la primera infección por *Candida* el tratamiento fue solamente con fluconazol, el cual se mantuvo por siete días, tiempo insuficiente para este tipo de infecciones y siempre debe investigarse que no exista algún foco infeccioso por *Candida* (u otro hongo) en algún otro lugar, lo cual no se hizo en su primera infección. No obstante, por los diagnósticos hechos en el hospital se puede suponer que la causa de la artritis por *Candida albicans* pudo haber sido tanto por el manejo inadecuado de la fungemia como por la inmunodeficiencia (glucogenosis tipo 1) asociada, que debieron favorecer la diseminación de la *Candida*.

Las guías actuales para el manejo de infección por *Candida* sp. recomiendan que el tratamiento se extienda dos semanas, después que han desaparecido los síntomas y haya sido aclarada la septicemia por *Candida*; además, es prudente confirmar que no haya siembras metastásicas a otros niveles.¹⁵ Estas recomendaciones se han hecho con base a reportes de casos tratados a través de los años; las últimas recomendaciones por la IDSA sugieren iniciar el manejo empírico con anfotericina-B y como se observa en el cuadro 2, se ha usado la anfotericina-B como fármaco inicial en siete casos tratados entre 1996 a la fecha con buenos resultados, sólo en un niño del que no se reporta su seguimiento, y en otro caso se administró fluconazol como fármaco inicial. El manejo ambulatorio se describe cuando el niño se encuentra estable (después de cuando menos dos semanas de tratamiento intravenoso) y para cambiar el antimicótico a la vía oral se emplea el fluconazol, como se muestra en el mismo cuadro 2, en el que también se puede ver que se empleó en cuatro casos; en un niño se administró 5-flucitosina y en dos no se consideró necesario el tratamiento ambulatorio al egreso del hospital. Todos los casos descritos en el cuadro tuvieron manejo quirúrgico, por lo que éste no debe ser olvidado en una artritis micótica. Un aspecto interesante es que en ninguno de los casos se mantuvo el tratamiento por 6 meses, como se aconseja en las guías de tratamiento de la IDSA, y al parecer no se presentó ninguna recaída, por lo que la duración del tratamiento pudiera ser más corta.

Está claro, pues, que el fármaco de elección en el tratamiento inicial de la artritis por *Candida* spp es anfotericina-B y que la administración intravenosa de este medicamento no debe ser menor a tres semanas; que debe asociarse el manejo quirúrgico y considerar después si en estos casos se debe de usar un antimicótico en su manejo ambulatorio; en tal caso, el fluconazol es el de elección, por haber mayor experiencia con este medicamento en los casos de cepas sensibles; de no contar con sensibilidad *in vitro* es necesario tener en cuenta que las especies de *C. glabrata* y *C. krusei* tienen, intrínsecamente, una sensibilidad disminuida al fluconazol.

En las enfermedades por depósito de glucógeno (Glucogenosis), el hígado desempeña un papel fundamental en el metabolismo del glucógeno, ya que sus enzimas lo sintetizan para almacenarlo y degradan para convertirlo en glucosa libre: la forma que libera a la sangre.

Así, la deficiencia hereditaria de las enzimas hepáticas que intervienen en el metabolismo del glucógeno, no sólo provocará su depósito en el hígado, sino que también la disminución de la concentración de glucosa en sangre (hipoglucemia). La deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfatasa (Enfermedad de Von Gienke o glucogenosis de tipo 1) es ejemplo de las formas de hipoglucemia hepática, estas enzimas intervienen en la degradación del glucógeno. En todas las glucogenosis el glucógeno se almacena en órganos, pero la hepatomegalia y la nefromegalía son las más importantes, en tanto que la esplenomegalia suele ser discreta. La hiperuricemia, como consecuencia del aumento del metabolismo de las purinas y de la insuficiencia renal, tiene gran importancia a partir de la adolescencia. Desarrollan adenomas hepáticos que en algunos casos pueden tornarse malignos. Aparece anemia moderada, por hemorragias frecuentes y diátesis hemorragípara: a causa de trastornos de la función plaquetaria. Las diarreas son frecuentes por deficiencias en la absorción intestinal de la glucosa y presentan osteoporosis debida a las acidemias crónicas y la insuficiencia renal, que comúnmente se presentan en estos pacientes, cuyo cuadro clínico está dominado por la hepatomegalia y la hipoglucemia.^{11,13,14}

Se sabe que la frecuencia de todas las formas de enfermedad por depósito de glucógeno es aproximadamente 1/20,000 nacidos vivos, y que hay casos raros del tipo 1b sin neutropenia y del tipo 1a con neutropenia. Cuando la artritis por *Candida* está presente, es necesario considerar a la glucogenosis entre los diagnósticos probables, así como la posibilidad de otros defectos de neutrófilos. Dado que la neutropenia se asocia a infecciones invasivas por *Candida* y que la glucogenosis tipo 1b se asocia con neutropenia, entonces hay que considerar estas infecciones en estos enfermos.

AGRADECIMIENTO

Se agradece su valiosa ayuda en la elaboración del artículo a la Dra. Susana Chávez Bueno, Clinical Assistant Professor of Pediatrics de la Universidad de Oklahoma que labora en el Health Sciences Center.

Referencias

1. Krogstad P. *Osteomyelitis and septic arthritis*. In: Feigin RA, Cherry JD, Deminier GJ, Kaplan SL editors. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th Philadelphia: Saunders. 2004.
2. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WG. Candidemia in a tertiary care hospital: Epidemiology, risk factors and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 414-21.
3. Kossoff EH, Buescher SB, Karlowicz G. Candidemia in a neonatal intensive unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 504-8.
4. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin T, Dawson J, Blumberg HM, Patterson JE et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 319-24.
5. Swason H, Hughes PA, Messer SA, Lepow ML, Pfaller MA. *Candida albicans* arthritis one year after successful treatment of fungemia in a healthy infant. *J Pediatr* 1996; 129: 688-94.
6. Fernández de Miguel S, Salinas SJA, Clemente PJ, Sánchez GJM, Ruiz CJ, Ramos AJT. Artritis por *Candida albicans* en un lactante. *An Pediatr* 2003; 58: 395-6.
7. Chávez PA, Mendoza NC, Morales GA, Papic GZ, Benveniste DS. *Infección osteoarticular por Candida albicans* 2000; 17(4): 340-3.
8. Harris MC, Pereira GR, Myers MD, Cardin AJ, Razdan B, Pleasure J, Bell LM. Candidal arthritis in infants previously treated for systemic candidiasis during the newborn period: Report of three cases. *Pediatr Emerg Care* 2000; 16(4): 249-251.
9. Murphy O, Gray J, Waggett J, Pedler SJ. *Candida* arthritis complicating long term total parenteral nutrition. *Ped Infect Dis J* 1997; 16: 329.
10. Barson WJ, Marcon MJ. Successful therapy of *Candida albicans* arthritis with a sequential intravenous amphotericin B and oral fluconazol regimen. *Ped Infect Dis J* 1996; 15: 1119-11.
11. Beaudet AL, Anderson DC, Michels VV, Arion WJ, Lange AJ. Neutropenia and impaired neutrophil migrating in type IB glycogen storage disease. *J Pediatr* 1980; 97: 906-10.
12. Hacimustafaoglu M, Cil E, Sarisözen B, Zircirci M, Ildirim I. Bilateral septic arthritis of the knee joint in three children caused by unusual infectious agents. *Pediatr Int* 2001; 43: 697-700.
13. Anderson DC, Mace ML, Brinkley BR, Martin RR, Smith CW. Recurrent infection in glycogenosis type IB: Abnormal neutrophil motility related to impaired redistribution of adhesion sites. *J Infect Dis* 1981; 147: 447-59.
14. Koven NL, Clark MM, Cody CS, Stanley CA, Baker L, Douglas SD. Impaired chemotaxis and neutrophil (Polymorphonuclear leukocyte) function in glycogenosis type IB. *Pediatr Res* 1986; 20: 438-42.
15. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-89.

Correspondencia:

Dr. José de Jesús Coria Lorenzo
Departamento de Infectología
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Dr. Márquez Núm. 162, Col Doctores,
Delegación Cuauhtémoc
México, D.F. 06720
E-mail: jjcoril@yahoo.com