

SEPSIS CU CANDIDA ALBICANS LA SUGAR - PREZENTARE DE CAZ

Claudia Simona Cambrea¹, S. Rugină¹, Margareta Ilie², Claudia Nina Rugină³, Valeria Stroia⁴, I. Sora⁴, O. Carp⁵, R. Baz⁶

¹Universitatea „Ovidius” Constanța, Facultatea de Medicină, Clinica de Boli Infecțioase

²Clinica de Boli Infecțioase copii, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Constanța

³Laborator Clinic, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Constanța

⁴Universitatea „Ovidius” Constanța, Facultatea de Medicină, Clinica de Pediatrie

⁵Secția de neurochirurgie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța

⁶ Universitatea „Ovidius” Constanța, Facultatea de Medicină, Clinica de Imagistică medicală

Cuvinte cheie

sugar, infecții fungice sistemice, Candida albicans

Introducere: Infecțiile fungice la nou născut și copilul mic sunt asociate cu utilizarea agresivă a chimioterapiei, utilizarea pe scară largă a antibioticelor cu spectru larg, utilizarea cateterizărilor intravasculare, imunodeficiența asociată HIV, nou născuți/prematuri în terapie intensivă. Candidoza diseminată și candidemia au devenit o problemă importantă a secțiilor de terapie intensivă neonatală.

Obiectiv: Prezentarea unui caz de sepsis cu Candida albicans la un sugar de 6 luni polispitalizat, cu tratament antibiotic prelungit și cu cateter venos perioadă îndelungată.

Rezultate: Se prezintă cazul unui sugar de sex feminin în vârstă de 6 luni care se internează pentru o Meningoencefalită bacteriană în cursul lunii ianuarie 2007 în secția de terapie intensivă – pediatrie a Spitalului Clinic Județean Constanța unde a primit tratament complex etiologic și de susținere a funcțiilor vitale. Ulterior se transferă în Clinica de Boli Infecțioase copii cu diagnosticul de Meningoencefalită TB. Pe toată perioada spitalizărilor în cele două secții copilul a fost tratat cu antibiotice cu spectru larg, tuberculostatice, a necesitat cateterizare endovenoasă, sondă nazo-gastrică și o intervenție neurochirurgicală pentru drenajul hidrocefaliei interne masive post meningoencefalită bacteriană. La aproximativ 3 luni de la momentul internării sugarul a prezentat un episod de sepsis cu Candida albicans ce a necesitat tratament cu Fluconazol timp de 2 săptămâni.

Concluzii: În acest caz sepsisul cu Candida albicans la copilul mic este o afecțiune asociată intervențiilor medicale invazive, precum și terapiei antibiotice cu spectru larg de lungă durată.

Sepsis with candida albicans to infant -

Case presentation

introduction: Fungal infections in neonates and infants are associated with the aggressive use of chemotherapy, widespread use of broad spectrum antibiotics, extensive use of indwelling intravascular catheters, the immunodeficiency associated with AIDS and neonates intensive care units. Disseminated candidiasis and candidemia have become a frequent problem in neonatal intensive care units.

Objective: To present a case of sepsis with Candida albicans in an infant of 6 months old with multiple hospitalizations, with prolonged antibiotic therapy and indwelling intravascular catheter.

Adresa de contact:

Șef lucrări dr. Claudia Simona Cambrea

Facultatea de Medicină, Universitatea „Ovidius” Constanța

Spitalul Clinic de Boli Infecțioase

Str. Ferdinand nr. 100900709 Constanța

e-mail: claudia_cambrea@hotmail.com

Keywords

infant, systemic fungal infections, *Candida albicans*

Results: We present a case of a female infant who was hospitalized for a Bacterial meningo-encephalitis during January 2007 in pediatric intensive care unit of County Clinical Hospital of Constanta. In this unit patient received complex etiologic treatment and specific treatment. After this episode the child was transferred in Children Infectious Diseases Department with Diagnosis of TB meningo-encephalitis. During both hospitalizations infant received broad spectrum antibiotics, tuberculostatic drugs, indwelling intravascular catheter, naso-gastric probe and a neurosurgical intervention in order to drain internal hydrocephaly secondary to bacterial meningo-encephalitis. After 3 months of hospitalization the child presents an episode of sepsis with *Candida albicans* that required treatment with Fluconazole for 2 weeks.

Conclusions: In this case sepsis with *Candida albicans* in an infant is a disease associated with medical invasive procedures and broad spectrum antibiotics for a long period of time.

Introducere

Progresele realizate de medicina modernă au determinat nu numai creșterea speranței de viață, ci și creșterea numărului de pacienți care supraviețuiesc cu organe transplantate, chimioterapie, radioterapie, repetate cure de antibiotice cu spectru larg de acțiune sau tratamente imunodepresoare. În rândul acestora se constată o creștere dramatică a prevalenței infecțiilor fungice invazive, *Candida spp.* ocupând în prezent un loc important. Incidența infecțiilor fungice a crescut dramatic în proporție de 20,7%, în ultimii 20 ani.^(3,5) Fungii sunt al 4-lea agent infecțios nosocomial în SUA și 5% dintre toate cazurile de sepsis sunt datorate acestor germeni.⁽²⁾

Infecțiile fungice la nou născut și copilul mic sunt asociate cu utilizarea agresivă a chimioterapiei, utilizarea pe scară largă a antibioticelor cu spectru larg, utilizarea cateterizărilor intravasculare, imunodeficiența asociată HIV, nou născuți/prematuroși în terapie intensivă. Candidoza diseminată și candidemia au devenit o problemă importantă a secțiilor de terapie intensivă neonatală dar și pediatrică.^(1,3,6)

Prezentare de caz

Se prezintă cazul unui sugar, de sex feminin în vârstă de 6 luni, spitalizat în terapie intensivă – pediatrie în perioada 16.01.07 – 30.01.07 cu diagnosticul de Sepsis cu *Neisseria spp.*, Meningită acută purulentă, Comă grad I II, Suspect Meningo-encefalită TB, Insuficiență cardiacă. Pacienta s-a

internat în Clinica de Pediatrie prin transfer de la secția de pediatrie a Spitalului Hârșova unde a fost spitalizată în perioada 14.01.07 – 16.01.07 cu diagnosticul de Insuficiență respiratorie acută, Pneumonie acută, Anemie hipocromă.

Din antecedentele personale fiziologice ale pacientei reținem că este un copil rezultat din a treia sarcină și a treia naștere a mamei, născut la termen, cu greutatea de 3000 g, naștere vaginală, Apgar: 9, cu vaccinările efectuate la vârsta de 2 și 4 luni. Primul copil este sănătos în vârstă de 6 ani, iar cel de al doilea copil al mamei a decedat subit în somn la vârsta de 7 luni, la domiciliu. Dintre antecedentele patologice ale copilului reținem un episod de Pneumonie și Otită medie bilaterală la vârsta de 5 luni pentru care a fost internat în SCJUC – secția pediatrie pentru 5 zile și a primit tratament cu Ampicilină + Gentamicină.

La momentul internării în secția de terapie-intensivă pediatrie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța (SCJUC) la examenul clinic general pe aparate și sisteme s-a constatat: pacientă febrilă (38,5°C), cu stare generală gravă, cu polipnee, tiraj, geamăt, plafona intermitent, cu clonii ale extremităților, cu fontanela anterioară = 2/1 cm pulsatilă, compensată cardio-circulator cu hepatosplenomegalie. Paraclinic pacienta prezenta: Hb: 10,6g/dl, L: 4 000/mmc, Tr: 13 000/mmc, modificări ale ionogramei: Na↓ și K↓, iar la puncția lombară s-a constatat: LCR tulbure, cu vâl, hipertensiv, Pandy +++++, 940 celule/mmc, 92% PMN, proteinorahie↑, glicorahie↓.

Evoluția clinică a fost nefavorabilă pacienta a început să convulsioneze inițial intermitent ulterior aproape permanent și la simptomatologia respiratorie s-a adăugat și decompensarea cardio-circulatorie

evidențiată prin tahicardie și alte tulburări de ritm cardiac, tegumente marmorate. Puncția lombară efectuată la 3 zile a evidențiat: LCR tulbure, hipertensiv, Pandy +++ , 5000 celule/mmc, 75% PMN, proteinorahie↑. Alte modificări paraclinice: Hb: 7,7g/dl, L: 15 600/mmc, Tr: 43 000/mmc, TGO: 102 U/l, TGP: 77U/l. Pe lângă tratamentul de susținere a funcțiilor vitale: oxigeno-terapie, transfuzii de sânge, sondă naso-gastrică pentru nutriție enterală, cateter venos central, tratament anticonvulsivant și digitalizare pentru compensarea insuficienței cardiace, s-a instituit tratament etiologic cu Ceftriaxonă + Gentamicină timp de 4 zile și ulterior cu Meronem timp de 5 zile. În a 4-a zi de spitalizare se solicită și consultul de boli infecțioase și în urma efectuării acestuia se decide instituirea terapiei cu Meronem. Datorită evoluției clinice nefavorabile și a pozitivării hemoculturilor inițial pentru Neisseria spp. și ulterior pentru Stafilococ coagulazo-negativ se instituie terapie cu Maxipime + Vancomicină + Netromicină timp de 6 zile. Degringolada hemodinamică pare să se stabilizeze după aproximativ 10 zile de tratament, dar pacienta continuă să prezinte febră și să convulsioneze. La 12 zile de spitalizare ionograma este în limite normale, Hb: 8,1g/dl, L: 14 900/mmc, Tr: 200 000/mmc, TGO: 93 U/l.

Din aprofundarea anchetei epidemiologice reiese că sugarul a venit în contact cu o mătușă paternă care este diagnosticată recent cu tuberculoză pulmonară. Dat fiind evoluția nefavorabilă și suspiciunea unei meningite cu etiologie mixtă cu Meningococ și Mycobacterium tuberculosis se decide transferul în clinica de boli infecțioase copii a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Constanța

(SCBIC) pentru continuarea investigațiilor și instituirea terapiei antituberculoase.

La internare în Clinica de boli infecțioase copii la examenul clinic general pe aparate și sisteme se constată sugar febril, cu mioclonii și convulsii subintrante, comă grad III, contractură spastică permanentă cu membrele inferioare în extensie și cele superioare în flexie, fără reflex de deglutiție, compensată cardiocirculator, hepatosplenomegalie. Modificările paraclinice inițiale au fost: Exudat farin-gian – prezent Streptococ beta hemolitic de grup A, Hb: 8,8g/dl, L: 17 700/mmc, Tr: 478 000/mmc, TGO: 122 U/l, TGP: 85U/l, iar puncția lombară evidențiază: LCR opalescent, hipertensiv, Pandy+++ , 70 celule/mmc, 100% Ly, albuminorahie↑. Testul Quantiferon TB gold pozitiv, iar ELISA HIV 1, 2 – negativ.

Hemocultura recoltată la internarea în clinica noastră a evidențiat prezența Acinetobacter. Examenul RMN cerebral efectuat a evidențiat: prezența leziunilor de otomastoidită dreaptă; leziuni difuze meningeale cu aspect de meningită; tromboză de sinus cavernos drept, epanșament subdural temporo-polar bilateral; hidrocefalie comunicantă masivă activă.

După transferul în secția noastră s-a re-luat terapia antimicrobiană cu Meronem® + terapie antituberculoasă cu: Streptomycină+E-tambutol+Pirazinamidă+ Rifampicină+Hidrazidă în regim de 7/7, timp de 6 luni și ulterior cu Etambutol+Pirazinamidă+ Hidrazidă în regim de 3/7 timp de 4 luni.

Evoluția curbei febrile după transferul în clinica de boli infecțioase este prezentată în figura 1.

Evoluția paraclinică a fost lent favorabilă, cu o

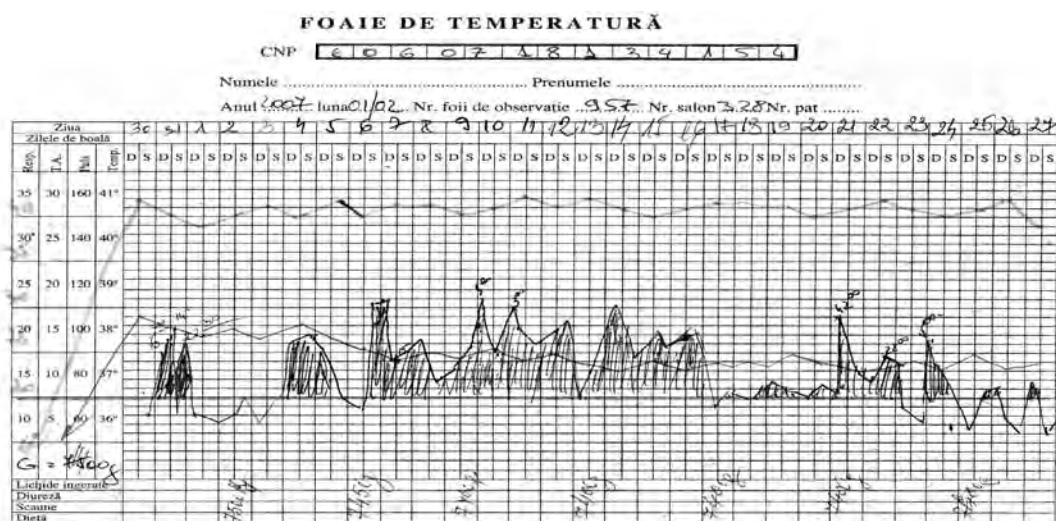


Figura 1 Curba febrilă la prima spitalizare

scădere treptată a numărului de leucocite, cu o stabilizare a valorilor hemoglobinei la valoarea de 8g/dl, revenirea la normal a valorilor transaminazelor și a testelor inflamatorii.

Pe tot parcursul acestei prime spitalizări în clinica de boli infecțioase pacienta a prezentat cateter venos central și sondă naso-gastrică.

Pe parcursul acestei spitalizări s-au efectuat multiple consulturi interdisciplinare: ORL, Neurochirurgie, Neuopsihiatrie infantilă, Pneumoftiziologie. În urma acestor consulturi s-a stabilit oportunitatea unui drenaj extern al LCR, ca prim timp intervențional neurochirurgical ce vizează drenajul hidrocefaliei interne. Pentru realizarea intervenției neurochirurgicale pacienta a fost transferată pentru 12 zile în clinica de neurochirurgie a SCJUC. Ulterior familia a refuzat efectuarea celui de al doilea timp intervențional ce urmărea instalarea unui șunt de drenaj LCR ventriculo-gastric.

Diagnosticul de etapă a fost:

- Meningoencefalită TB
- Meningoencefalită posibil Meningococică în remisie
- Hidrocefalie internă masivă secundară meningitei bacteriene
- Convulsii tonico-clonice
- Sepsis cu Acinetobacter

La retransferul în clinica de boli infecțioase copii din secția de Neurochirurgie a SCJUC la examenul clinic general pe aparate și sisteme s-a constatat: nistagmus orizontal bilateral, comă grad I, mioclonii inconstant, spasticitate moderată, reflex de deglutiție prezent, compensată cardio-circulator, hepatosplenomegalie. La cel de al doilea episod de spitalizare în clinica noastră pacienta a prezentat croșete febrile inconstant, episoade de hepatocitoliză și valori crescute ale leucocitelor, iar anemia s-a corectat. În urma investigațiilor efectuate s-a stabilit că hepatocitoliza a fost toxică, urmare a terapiei antituberculoase. A primit inițial tratament cu Augmentin asociat cu Biseptol pe o perioadă de 12 zile, iar ulterior a rămas pe tratament cu Biseptol încă 9 zile. La terapia antibiotică s-au asociat antiedematoase cerebrale, terapie hepatoprotectoare și simptomatice. Tratamentul antibiotic a fost asociat cu terapia antituberculoasă. La 21 zile de la internare pacienta a prezentat un episod febril care a fost însoțit de modificări radiologice cu aspect de opacități reticulo-nodulare pe ambele arii pulmonare (fig. 2), iar din hemocultură s-a izolat *Candida albicans*. Tulpina de *Candida* izolată a prezentat o fungigramă care a evidențiat sensibilitate



Figura 2 Rx toraco-pulmonară

la antifungicele disponibile în clinică (Flucitosine-S, Amfotericina B-S, Fluconazol-S, Voriconazol –S). Ca urmare a diagnosticării sepsisului cu *Candida albicans* s-a instituit tratament cu Fluconazol timp de 14 zile, cu evoluție favorabilă.

EEG efectuat a arătat prezența de vârfuri caracteristice crizelor de grand-mal, precum și a undelor complexe: polivârf-undă și a complexelor periodice, primele fiind caracteristice formelor mioclonice de boală iar cel de al doilea tip de modificări fiind caracteristice encefalopatiilor infantile, după coma depășită.

CT cerebral efectuat după terapia acestui episod de sepsis cu candida a evidențiat prezența în continuare a unei hidrocefalii interne masive. (fig. 3)

Examenul neurologic efectuat după efectuarea acestor ultime investigații (CT cerebral și EEG) prin coroborarea datelor clinice, imagistice și EEG a stabilit diagnosticul de Epilepsie secundară meningitei. Recomandările terapeutice au constatat în îmbunătățirea schemei terapeutice anticonvulsivante și adăugarea medicamentelor trofice neuronale.

Evoluția sindromului febril a fost favorabilă, cu dispariția febrei în primele 3 zile de la instituirea terapiei specifice. Din punct de vedere neurologic pacienta este ușor ameliorată, prezentând în continuare convulsii generalizate însoțite de nistagmus orizontal, dar sporadic. Este fără reflex de deglutiție, necesitând sondă naso-gastrică permanent.

Discuții:

În general pneumonia cu *Candida* apare în două forme:

- fie bronhopneumonie cu punct de plecare inocularea plămânului din endobronhii;
- prin însămânțarea hematogenă cu fine infiltrate difuze și nodulare care în stadiile inițiale este dificil de diferențiat de o insuficiență

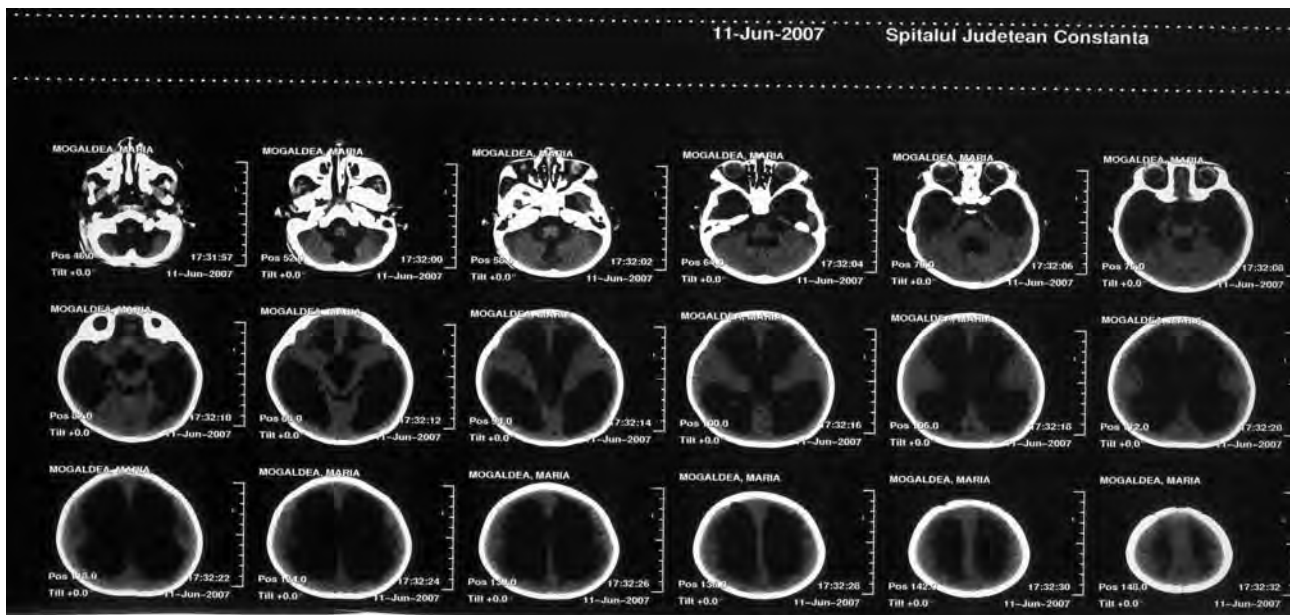


Figura 3 CT cerebral. Hidrocefalie internă masivă

cardiacă congestivă sau de o pneumonie cu *Pneumocistis*.

Alte forme de pneumonie cu *Candida* sunt rare, cele descrise sunt pneumonii necrozante, micetoame candidozice pulmonare și infiltrate tranzitorii determinate de *Candida*. Radiografia pulmonară nu este specifică și diagnosticul definitiv și specific depinde de biopsie care demonstrează invazia pulmonară celulară. Datorită prevalenței mari a colonizării fungice a tractului respirator, mai ales la pacienții bolnavi, diagnosticul de pneumonie cu *Candida* nu poate fi pus pe o modificare radiologică sau o identificare a fungului din spută.⁽³⁾

În cazul nostru aspectul radiologic pulmonar, de opacități reticulo-nodulare pe ambele arii pulmonare, în contextul hemoculturii pozitive pentru *Candida albicans* a fost interpretat ca prezența unor micetoame Candidozice incipiente prin însămânțarea hematogenă pulmonară.

Modificările multiple și complexe prezente pe EEG efectuat la aproximativ 3 luni de la debutul bolii au susținut și au subliniat ireversibilitatea modificărilor neurologice instalate.

Particularitatea cazului

Este prezentat cazul unui sugar care începând cu vârsta de 5 luni a fost polispitalizat, tratat cu antibiotice cu spectru larg pentru o lungă perioadă de timp, cu multiple intervenții medicale invazive: cateterism venos central, sondă naso-gastrică, intervenție neurochirurgicală. Acest pacient a

prezentat patru factori de risc dintre cei care favorizează apariția sepsisului cu *Candida albicans*: multiple spitalizări prelungite, cateter venos central și sondă naso-gastrică intervale de timp prelungite, precum și terapie antibiotică cu spectru larg timp îndelungat.

Concluzii:

Sepsisul cu *Candida albicans*, în condițiile medicinei moderne, care utilizează o serie de intervenții invazive și terapie antibiotică cu spectru larg, nu este o raritate nici la copiii mici.

Atunci când este posibil trebuie evitată cateterizarea endovenoasă prelungită sau sonda nazogastrică timp îndelungat.

Bibliografie

1. [****] – *Candidiasis*, Red book, 2003 Report of the Committee on Infectious Disease, 26th edition: 229-232.
2. Brad J.Spellberg, Scott G Filler, John E.Edwards,Jr. - Current treatment Strategies for Disseminated Candidiasis, Clinical Infectious Diseases 2006; 42: 244-51.
3. Edwards Jr JE – *Candida* species in Mandell, Douglas and Benett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Churchill Livingstone 1995: 2289-2306.
4. Erscoiu S, Nica M, Moses E, Biolan T - Terapia antimicotică a infecțiilor fungice la adulții infectați HIV, Infectio. ro 2007, nr.10: 12-18
5. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M – The epidemiology of sepsis in the USA, Engl J. Med 2003, 348: 1546-1554.
6. Weisse ME, Aronoff SC – *Candida* in Nelson Text Book of Pediatrics, Ed. Saunders Elsevier 2007: 1307-1310.