



## Candidiasis sistémica en un feto de 12 semanas de edad gestacional

Lilia María Sanchez Baracaldo, Profesora Asistente, Departamento de Patología; Edith Angel Müller, Profesora Asistente, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Instituto Materno Infantil. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

### RESUMEN

Presentamos el caso de un feto de 12 semanas de edad gestacional en el cual el estudio de anatomía patológica documentó un proceso sistémico por *Candida* con compromiso de la piel y los pulmones. Llamamos la atención sobre la posibilidad que tiene el feto de adquirir este tipo de infección durante el embarazo, ya que las vulvovaginitis por *Candida* son frecuentes durante este período. Igualmente destacamos la importancia del examen anatómico-patológico que nos permitió llegar al diagnóstico de esta entidad poco frecuente.

### SUMMARY

We present a case of a 12 week fetus with an intrauterine infection by *Candida* documented in the histopathologic study. We discuss the possibility that the fetus acquired this infection during pregnancy because vulvovaginitis by *Candida* are frequent during this period. The anatomic-pathologic study of the fetus is important for the diagnosis of this disease.

### INTRODUCCIÓN

Las infecciones del feto por hongos durante el embarazo son poco frecuentes; éstas pueden ser adquiridas por dos vías: por vía ascendente como: la *Candida*, y por diseminación sistémica a través de la placenta como: el *Coccidioides*, el *Cryptococcus*, el *Blastomyces* y el

*Sporothrix spp.* Sin embargo, llama la atención que a pesar de la inmunomodulación que ocurre durante la gestación, las infecciones sistémicas maternas son extremadamente raras. Aunque, se han visto infecciones sistémicas por coccidioidomicosis y blastomicosis en mujeres gestantes sanas, no se conoce cómo el embarazo por sí mismo puede aumentar la susceptibilidad para adquirirlas. Las micosis sistémicas en los recién nacidos son también poco frecuentes, la puerta de entrada más importante en estos pacientes es a través de los equipos usados en las unidades de cuidado intensivo para vigilancia y tratamiento, aunque también se deben tener en cuenta aquellas adquiridas durante el paso a través del canal del parto. La *Candida Albicans* es el hongo patógeno más frecuente del período perinatal. Ocasionalmente se han visto otros hongos oportunistas como la *Malassezia furfur*, el *Aspergillus species* y *Zyrocerea* (1).

### CASO CLÍNICO

Una mujer de 27 años G4 P3 V3, sin control prenatal, con fecha de última menstruación el 19 de Mayo de 1995, ingresó al Instituto Materno Infantil de Santa Fe de Bogotá el 6 de septiembre de 1995 por sangrado genital abundante acompañado de

dolor tipo cólico. No refirió antecedentes médicos, ni familiares de importancia, ni historia de leucorrea. Al examen físico de ingreso se encontró afebril con una tensión arterial de 90/60 mmHg, sin taquicardia; y al examen ginecológico el útero estaba aumentado de tamaño, el cuello era corto, tenía una dilatación de dos centímetros y se evidenciaba un sangrado proveniente de la cavidad uterina. La paciente se hospitalizó con un diagnóstico de embarazo de 15 semanas por fecha de la última regla y aborto incompleto. Se manejó con administración de líquidos y electrolitos y un goteo de oxitocina de 40mUI/min. Una hora después de su ingreso expulsó un feto, sin complicaciones, el cual fue enviado a patología. Posteriormente se realizó un legrado uterino, para evacuar completamente la cavidad uterina. La evolución postlegrado fue satisfactoria y se dio salida al día siguiente.

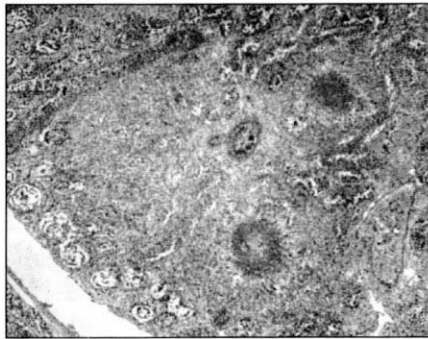
### HALLAZGOS DE ANATOMÍA-PATOLÓGICA

En el laboratorio de patología se recibió un feto de sexo aparentemente masculino, que midió coronacoxis: 8 cm, pie: 11 mm. No se observaron deformaciones en el examen externo ni en el corte. Estaba acompañado de un fragmento laminar

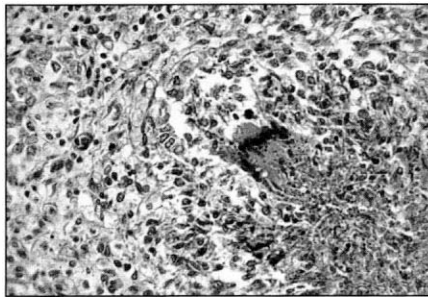
de tejido que midió 3 x 2 x 1 cm. Para estudio histológico se realizaron cortes transversales a nivel de la cabeza y el tórax, evidenciándose la presencia de un proceso inflamatorio crónico que formaba granulomas en la piel del cuero cabelludo y en los pulmones (Figuras 1,2). En los cortes estudiados con las tinciones de rutina estos granulomas estaban constituidos por linfocitos, histiocitos y células gigantes multinucleadas a cuerpo extraño que rodeaban unas estructuras septadas y ramificadas que recordaban a la *Candida albicans*, las cuales fueron aun más evidentes con las coloraciones histoquímicas de plata y el PAS para hongos (Figuras 3 y 4). Con estos hallazgos se realizaron los diagnósticos de feto masculino de aproximadamente 12 semanas de edad gestacional (longitud de pie 11 mm) con candidiasis cutánea y pulmonar; Deciduitis aguda moderada y vellosidades coriales inmaduras ligeramente edematizadas. Posteriormente, dada la presencia tan llamativa del proceso inflamatorio granulomatoso a nivel del pulmón se realizaron estudios de inmunohistoquímica para corroborar la presencia de las células inflamatorias con el antígeno común leucocitario y el CD68 para los histiocitos, los cuales fueron positivos. Estos hallazgos permitieron concluir que este feto presentó una neumonía intrauterina con formación de granulomas.

## DISCUSIÓN

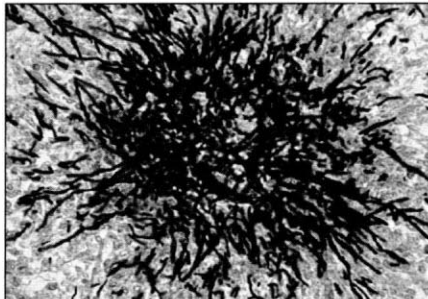
La *Candida spp.* es un hongo que con frecuencia se encuentra formando parte de la flora comensal del organismo, con una localización preferencial a nivel del tracto genital femenino. Durante el embarazo la candidiasis vaginal es frecuente, se ha visto hasta en 30% de las pacientes. Sin embargo, el compromiso sistémico materno por la



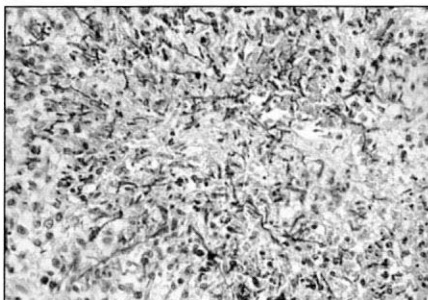
**Figura 1.** Pulmón en fase de desarrollo pseudoglandular con presencia de granulomas. H-E 100.



**Figura 2.** Piel con un infiltrado inflamatorio crónico y presencia de hifas de candida. H-E 400X.



**Figura 3.** Evidencia de hifas de candida con la coloración histoquímica de plata (Grocott). 400X.



**Figura 4.** Evidencia de hifas de candida con la coloración de histoquímica PAS. 400 X

*Candida* y la infección fetal y de la placenta son extremadamente raras, al igual que es raro el encontrar este hongo en material de aborto (1,2). López en su revisión de ocho casos

de candidiasis fetal encontró cinco madres con vaginitis por candida (3). Sin embargo, como en este caso, no siempre se encuentra el antecedente de candidiasis vulvo-vaginal en la madre.

Inicialmente fue Veron, en 1825, quien sugirió la existencia de una infección "in útero" por *Candida*; sin embargo sólo hasta 1958, Benirschke y Raphael describen el primer caso de una infección candidiásica de un feto y su placenta. Posteriormente, en 1966, Dvorak y colaboradores publican el caso de un recién nacido de 32 semanas de edad gestacional que nació por cesárea con membranas íntegras, al cual, desde el nacimiento, se le evidenció un eritema cutáneo por *Candida* y posteriormente presentó un síndrome de dificultad respiratoria seguido de septicemia y muerte a las 34 horas de vida. El diagnóstico clínico fue confirmado con la autopsia (4). Posteriormente ha habido otras descripciones de casos únicos, publicadas por Belter, Galton y Benirschke, Blanc, Sonnenschein, Abau y Aterman, Batista y Pereira y López y Aterman (5-7).

En la revisión realizada por Whyte de 18 casos de infección intrauterina se encontró un aborto, un mortinato, tres muertes neonatales tempranas y de los neonatos que sobrevivieron, cuatro presentaron un eritema cutáneo y cinco una consolidación neumónica. En ninguno de los casos en los que se realizó necropsia se encontró compromiso de meninges y cuando se encontraron hongos en el sistema digestivo éstos estaban en la luz, sin invadir el tejido (8). Otros autores han informado de compromiso en el encéfalo en un par de gemelos que nacen a las 29 semanas de edad gestacional luego de una ruptura prematura de membranas y compromiso renal por obstrucción de los uréteres con ovillos de candidas en un lactante de cuatro

meses cuya manifestación inicial fue anuria (2).

La infección por *Candida* del producto de la concepción se ha visto en presencia de membranas íntegras o rotas. En estos casos se considera que ha sido adquirida por vía ascendente a partir de la vagina. Al parecer, la presencia de cuerpos extraños a nivel de la cavidad endometrial como lo es el DIU favorece la colonización por estos hongos. En estos casos, las lesiones que se han visto están limitadas al cordón umbilical, las membranas, la placenta y la piel del feto (1). Whyte y cols encontraron en 18 casos de infección intrauterina por *Candida* que ocho mujeres eran usuarias del DIU y a cinco se les había realizado un cerclaje cervical, mientras que en el grupo control solamente una paciente tenía un cerclaje cervical (8). En la descripción de otro caso de candidiasis intrauterina en una paciente con DIU, Buchanan y cols, plantean una posible asociación entre estos, como la que se ve entre el uso de DIU y la infección por *Actinomyces israeli* (9).

Es de anotar que, hasta en las dos terceras partes de los casos informados en la literatura, en las pacientes no se presenta historia de ruptura de las membranas ovulares de más de 24 horas de duración, al momento del aborto o del parto (10), lo cual ha sido explicado por Benirschke y Raphael y Blanc, como infecciones ascendentes que pasan a través de una ruptura subclínica inicial de las membranas que permitieron el ascenso del hongo y que posteriormente se selló. También se ha planteado, por López y Aterman, que el hongo puede atravesar las membranas aparentemente intactas con algún defecto o enfermedad. En estudios experimentales, Götz y cols. han demostrado que la *Candida* puede

atravesar las membranas intactas y llegar al líquido amniótico. Esto ha sido corroborado por López y Aterman, quienes observaron la formación de granulomas al interior del cordón umbilical, sin encontrar alteraciones en el epitelio amniótico (3,8,10). También se ha planteado que la presencia a nivel de la cavidad endometrial de la *Candida* puede dar origen a una infección quiescente, la cual, podría ser el origen de la infección fetal. Como factores predisponentes para esta patología están el uso de antibióticos, el examen ginecológico vaginal y cervical e incluso el estado endocrinológico de la paciente (2). Se han visto también casos en los que la infección sistémica por *Candida* surgió como complicación del uso de catéteres intravasculares y de sondas vesicales (8).

En general, las infecciones micóticas fetales comprometen con mayor frecuencia la piel y se manifiestan inmediatamente en el período neonatal. Éstas, como ya se mencionó, pueden ser adquiridas por vía ascendente. Sin embargo, también pueden ser adquiridas durante el paso del feto a través del canal del parto; en este último caso no se hablaría de infección intrauterina. Para la primera se ha descrito claramente el compromiso de la placenta, sin embargo, es necesario que se cumplan tres criterios para hablar de una infección intraamniótica: el primero es presencia exclusiva de *Candida albicans* en las lesiones, sin ningún otro microorganismo; el segundo es la presencia de lesiones específicas agudas y crónicas a nivel de los anexos fetales, muchas de las cuales son vistas en el examen macroscópico y se confirman con examen histológico al encontrar las hifas, elemento que permite diferenciar estas lesiones de las producidas por microorganismos como la *Listeria monocytogenes* y el *Mycoplasma T*

que pueden dar un aspecto histológico similar y el tercero, son las manifestaciones clínicas en el recién nacido al momento del nacimiento o durante la primera semana de vida.

La forma de presentación clínica de la infección por *Candida* se relaciona con la edad gestacional. Se describen tres cuadros clínicos (8):

*Fetos previales y viables menores de 29 semanas:* en los cuales se presenta como aborto, mortinato y muerte neonatal temprana. Cuando estos fetos sobreviven presentan infecciones en las superficies mucocutáneas y neumonía. *Fetos viables intermedios:* entre las 29 y las 36 semanas, constituyen el grupo menor afectado; los neonatos presentan infecciones limitadas a la piel y se pueden tratar con terapia tópica. *Fetos maduros:* de 37 semanas en adelante, son el grupo menos afectado. En la placenta se evidencia funisitis y corioamnionitis y el niño no presenta ninguna evidencia de infección.

La diseminación de la infección en estos casos de infección intrauterina se realiza a partir de la aspiración o deglución del líquido amniótico contaminado. Es llamativo ver que en la mayoría de los casos revisados en la literatura no se encuentra diseminación hematógena, por lo tanto los cultivos usados tradicionalmente en los niños infectados, como los cultivos de sangre, orina y LCR suelen ser negativos. En los pacientes con infección congénita por *Candida* se encontró una severa leucocitosis, (mayor que en la sepsis bacteriana) principalmente en los tres primeros días de vida, con neutrofilia y presencia de bandas (8).

Aterman encontró que cuando la infección ocurre en prematuros tiene una alta tasa de mortalidad. En algunos casos la muerte no se debe a la

infección sino a la prematuridad o a alteraciones asociadas (10).

El hallazgo histológico que es considerado como característico es la presencia de una lesión granulomatosa peculiar. Estas lesiones se evidencian mejor a nivel del cordón umbilical, en las zonas donde el epitelio amniótico está cerca de los vasos funiculares. El infiltrado inflamatorio es triangular, su base está en la periferia, sobre la superficie amniótica y la punta está hacia los vasos. Los granulomas están compuestos de células mononucleares, linfocitos o histiocitos a los cuales se pueden ver asociados polimorfonucleares. El epitelio amniótico de revestimiento siempre presenta cambios por necrosis o está ausente en las zonas donde hay lesiones. Las lesiones de las membranas y el plato coriónico son mucho menos características. En las membranas los hallazgos pueden ser los de una corioamnionitis, focal o difusa. En nuestro caso, no evidenciamos en el material recibido para estudio ninguno de estos hallazgos. Fue la presencia de granulomas por *Candida* a nivel de la piel y los pulmones del feto con una importante respuesta inflamatoria a cuerpo extraño, la que nos permitió afirmar que se trataba de una infección intrauterina por *Candida*. La infección cutánea está directamente relacionada con la vía por la cual se adquiere la infección y este compromiso puede estar o no asociado a una infección más generalizada como fue visto en este feto. El hongo también se puede ver en la nasofaringe, los oídos, el ano y el tracto alimentario, donde puede desencadenar una respuesta inflamatoria (2). López y Aterman observaron cómo a medida que se forma granuloma, la *Candida* va desapareciendo, encontrándose un mayor número de microorganismos cuando la respuesta inflamatoria es

menor y escasos microorganismos cuando la respuesta inflamatoria está más avanzada (3).

Aterman en su descripción sobre la patología de la infección por *Candida* del cordón hace referencia sobre la necesidad de realizar múltiples cortes para estudio histológico de rutina acompañados de coloraciones especiales para poder evidenciar y finalmente afirmar la existencia de los hongos, ya que el hallazgo del granuloma característico de la infección no es tan fácil de encontrar. En su opinión el hallazgo de estos granulomas es específico de la infección intrauterina por *Candida* pues esta misma apariencia no ha sido descrita en otras condiciones (10). Sin embargo, no hay que olvidar que se encuentran con frecuencia otros hongos en la flora vaginal. En el presente caso se tuvo la oportunidad de ver este mismo tipo de granulomas en los pulmones, acompañados de células gigantes multinucleadas a cuerpo extraño.

No es raro encontrar, en estos casos, una corioamnionitis asociada, la cual por sí misma, no permite afirmar categóricamente si éste fue un evento anterior o posterior a la infección por el hongo, permitiendo solamente, como es usual para esta patología, afirmar que se está ante una infección ascendente.

Mandsley y cols, en un estudio prospectivo sobre inflamación e infección placentaria, demostraron *Candida* en la superficie fetal de la placenta en 0.8% de 494 casos estudiados. En el IMI no hemos podido ver con tanta frecuencia este hallazgo en el material estudiado en el Laboratorio de Patología de este hospital.

Al revisar la literatura, sólo encontramos otro caso similar en un feto de 14 semanas, en el cual se encontraron igualmente los hongos en

los pulmones y en la luz del intestino. Este caso fue informado por los autores como el primer caso de aborto con infección fetal por *Candida*. En dicha presentación se plantea como etiología del aborto la infección por *Candida*, pues si bien es conocido que ésta puede ser la causa de partos prematuros, también podría ser la causa de un aborto. Esta relación aún no es bien conocida (5).

Aún no se ha visto que el tratamiento con medicamentos antifúngicos tenga un papel en la prevención o el tratamiento de infecciones que ocurren en el feto antes del parto (1,3).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Anderson JD, Thomas EE**, Cimolai N. Developmental Pathology of the Embryo & Fetus. J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1992, p 180.
2. **Aterman K**. Pathology of *Candida* Infection of Umbilical Cord. Am J Clin Path. 1968; 49: 708-804.
3. **Buchanan R, Sworn MJ** and Noble AD. Abortion associated with intrauterine infection by *Candida albicans*. Case report. Br J Obstet Gynaecol 1979; 86: 741-744.
4. **Dvorak AM, Gavaller B**. Congenital Systemic Candidiasis Report of a case. New E J Med. 1966; Mar 10: 540-543.
5. **Ho C-Y, Aterman K**. Infection of the fetus by *Candida* in a spontaneous abortion. Am J Obstet Gynecol 1970; 106: 705-710.
6. **Keller M A, Sellers Jr B B, Melish M E, Kaplan G W., et al**. Systemic Candidiasis in Infants. Am J Dis Child 1977; 131: 1260-1263.
7. **Levin S, Zaidel L, Bernstein D**. Intrauterine infection of fetal brain by *Candida*. Am J. Obstet. Gynecol. 1978; 130: 597-599
8. **López E, Aterman K**. Intra-Uterine Infection by *Candida*. Amer J Dis Child 1968; 115: 663-670.
9. **Schirar A, Rendu C**, Vielh, Gautray JP.: Congenital Mycosis. Biol Neonate. 1974; 24; 273-288
10. **Whyte RK, Hussain Z**, and DE SA D. Antenatal infections with *Candida* species. Archives of Disease in Childhood 1982; 57: 528-535.