

Candida haemulonii: causa infrecuente de peritonitis asociada a diálisis peritoneal

Juan Bravo^{*1}, Carolina Larrarte¹, Sylvia Quiñonez¹, Jorge Echeverri¹, Camilo Quiroga¹, Carlos Gómez¹

Resumen

La peritonitis fúngica es la responsable del 3 a 6% de los casos de peritonitis asociada a diálisis. Es causa importante de morbimortalidad y de falla de la técnica. El microorganismo aislado con mayor frecuencia es la *Candida albicans*. Sin embargo, en los últimos años la incidencia de nuevos casos asociados a *Candida no albicans* y otros hongos, ha aumentado. De estas especies patógenas, *Candida haemulonii* es causal de infecciones humanas, siendo inusual en pacientes en diálisis, encontrándose un caso reportado en la literatura de peritonitis asociado a diálisis. *C. haemulonii* supone ciertos retos diagnósticos ya que es un complejo de tres especies que requieren métodos moleculares de laboratorio para su diferenciación. Adicionalmente, tiene un perfil de multiresistencia a los antimicóticos que constituye para el clínico, un reto en el oportuno tratamiento de estos pacientes. A continuación, se describe un caso de peritonitis asociado a diálisis peritoneal por *C. haemulonii*.

Palabras clave: *Candida haemulonii*, peritonitis, diálisis peritoneal, infección en diálisis *Candida haemulonii*, peritonitis, peritoneal dialysis, dialysis infections

Candida haemulonii: an infrequent cause of dialysis related peritonitis.

Abstract

Fungal peritonitis represents 3 to 6% of peritonitis in dialysis patients. It is an important cause of morbidity, mortality and technique failure. The most frequently isolated microorganism is *Candida albicans*; however, in recent years there are an increasing number of cases of *non Candida albicans* and other fungal peritonitis. *Candida haemulonii* causes human infections, but it is unusual in dialysis patients. There is one reported case of peritonitis in a dialysis patient. *C. haemulonii* generates certain diagnostic and therapeutic challenges because it is a complex of three species that can only be differentiated by specialized molecular methods and additionally, has a multidrug resistance profile. We describe the case of a dialysis patient with *C. haemulonii* peritonitis.

Introducción

La peritonitis es una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes en diálisis peritoneal, contribuyendo al 18% de mortalidad relacionada con infección.¹ La peritonitis fúngica es poco frecuente pero tiene complicaciones serias, con mortalidad del 15-50% y alto riesgo de falla de técnica por desarrollo de adherencias, esclerosis y falla de la membrana.² Es responsable del 3 al 6% de las peritonitis y generalmente es causada por *Candida albicans*.³⁻⁴ También se han documentado casos por *C. parapsilopsis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* y de hongos filamentosos como *Aspergillus spp* y *Penicillium spp*, entre otros.³

En los últimos años se han identificado especies de *Candida* con menor susceptibilidad a los azoles. Entre estas se encuentra *C. haemulonii*, cuyo primer aislamiento clínico fue en 1984 en un paciente con falla renal⁵ y desde ahí, se han reportado casos en pacientes con infección del torrente sanguíneo

asociada a catéteres intravasculares,⁶ nutrición parenteral,⁷ infecciones de hueso y tejido blando.⁸ En un estudio descriptivo por aislamientos de *C. haemulonii* en pacientes de cinco hospitales de Brasil durante cinco años, reportan 31 pacientes con infección, uno de ellos correspondía a líquido peritoneal.⁸ Se encuentra un único reporte de caso publicado en el año 2014, en el cual un paciente diabético cursa con peritonitis por *C. haemulonii*, tratado con voriconazol y fallece al tercer día.⁹

A continuación, se describe el caso de un paciente en diálisis peritoneal con peritonitis por este microorganismo.

Descripción del caso

Paciente masculino de 60 años, con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal automatizada (APD) por cinco años. No tenía función renal residual, no había presentado peritonitis y su última hemoglobina glicosilada se encontraba en metas.

1 Hospital Militar Central, Internal Medicine Department, Bogotá, Colombia;

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jbravoojeda@gmail.com

Of 508. Av calle 127 No. 20-78 Bogotá, Colombia

Sometido: 01/03/2017; Recibido en forma revisada: 10/04/2017; Aceptado: 17/04/2017

Cómo citar este artículo: J. Bravo, et al. *Candida haemulonii*: causa infrecuente de peritonitis asociada a diálisis peritoneal. Infectio 2018; 22(1): 58-60

Consulta a urgencias por cambios inflamatorios en pierna izquierda de dos semanas de evolución, hospitalizándose por diagnóstico de pie diabético con tratamiento antibiótico ampicilina/sulbactam. Los resultados de los parálisis de ingreso al hospital se visualizan en la tabla 1.

Tabla 1. Resultado de laboratorios al ingreso hospitalario

Laboratorios	Resultados
Hemoglobina (gr/L)	120
Hematocrito (%)	36
Leucocitos x 10 ⁹ /L	11,7
Neutrófilos x 10 ⁹ /L	9,3
Linfocitos x 10 ⁹ /L	1,2
Plaquetas x 10 ⁹ /L	294
Creatinina (mmol/L)	833,36
Nitrógeno ureico (mmol/L)	15,7
Sodio (mmol/L)	134
Potasio (mmol/L)	5,49
Proteína C reactiva (g/L)	0,106

IMP: Imipenem, MEM: meropenem, FEP: cefepime, GEN: gentamicina, AMK:amikacina, TGC: tigeciclina. R: resistente. I: intermedio. S: sensible

Al segundo día de hospitalización, el líquido peritoneal se tornó turbio. No presentaba dolor abdominal, diarrea, fiebre ni signos de infección en el orificio de salida ni túnel del catéter de diálisis. El citoquímico del líquido era compatible con peritonitis. Se inició vancomicina y amikacina endovenosa. El paciente presenta adecuada evolución, sin deterioro hemodinámico ni dolor abdominal. Tras cinco días de antibiótico se decide egreso para continuar manejo en unidad renal.

Al ingresar a la unidad renal, se contacta el laboratorio del hospital e informan cultivo positivo para *C. haemulonii* (ver antibiograma en la tabla 2), hospitalizándose e iniciando caspofungina. Se retira el catéter de diálisis peritoneal y se inicia hemodiálisis. No presenta complicaciones, completando 14 días de caspofungina.

Discusión

Dada la baja frecuencia de aislamientos por *C. haemulonii* de pacientes en diálisis, no se conocen los factores de riesgo específicos para esta infección. El uso prolongado de antibióticos y episodios de peritonitis bacteriana, edad, inmunosupresión, desnutrición, perforación intestinal, diabetes mellitus y neoplasias,¹⁻³ son factores conocidos para peritonitis fúngica.^{3,10} En el estudio referenciado previamente, el 38% y 32% de los pacientes con *C. haemulonii* tenían antecedente de diabetes mellitus y enfermedad vascular, respectivamente. El 83% había recibido tratamiento antimicrobiano y 35% tenía infección crónica de heridas en extremidades con cultivos positivos de hueso y/o tejidos blandos.⁸ Si bien el paciente tenía úlceras de aparición reciente en las extremidades, no se había documentado infección de tejidos blandos previa a la celulitis por la que se hospitalizó. No se obtuvo aislamiento de *Candida spp* en otro tejido ni en sangre, en este caso.

Tabla 2. Antibiograma del cultivo del líquido peritoneal - método automático.

Antibiograma	MIC*	Sensible/resistente
Anfotericina B	2	Resistente
Caspofungina	≤ 0,25	Sensible
Fluconazol	8	Sensible
Micafungina	0,12	Sensible

*MIC: concentración inhibitoria mínima (por siglas en inglés)

En una cohorte en el Hospital Militar Central, se detectaron 119 hemocultivos positivos para *Candida spp* correspondientes a pacientes de tres unidades de Cuidado Intensivo durante los años 2006 a 2011¹⁹. Ningún paciente se encontraba en diálisis. La distribución porcentual de las especies aisladas, demostró que *Candida albicans* ocupa el primer lugar en frecuencia (31%) y posteriormente aparecen especies como *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. lipolitica* que agrupadas representan el 90% del total. Solo se detectó un aislamiento de *C. haemulonii*.

Es probable que el número reducido de infecciones reportadas por este microorganismo en años anteriores se explique a la difícil identificación de esta especie por métodos de laboratorio convencionales. Sin embargo, ya existen métodos moleculares que podrían facilitar este proceso.^{11,12,13,14} El complejo *C. haemulonii* ha sido reclasificado en dos grupos, de acuerdo a las diferencias en su secuencia genética¹⁵ El perfil de susceptibilidad se caracteriza por concentración inhibitoria mínima (MIC, por sus siglas en inglés) alta para anfotericina B y fluconazol, asociándose a falla terapéutica.^{16,16} En un estudio en el que se evaluaron 30 aislamientos de este complejo en humanos, animales y medio ambiente, se encontraron diferentes perfiles de susceptibilidad. La mayoría de cepas resistentes a fluconazol tenían resistencia cruzada a otros azoles como voriconazol, itraconazol y posaconazol.¹⁶ En otros estudios se ha reportado susceptibilidad a voriconazol y posaconazol.^{8,17,18} En cuanto a las equinocandinas, ambos grupos de *C. haemulonii* muestran susceptibilidad a caspofungina, anidalfungina y micafungina.¹⁹ Teniendo en cuenta el perfil de susceptibilidad de *C. haemulonii* y su resistencia frecuente a azoles y anfotericina B, se optó por iniciar tratamiento del paciente con caspofungina, obteniendo adecuada respuesta, con control de la infección, sin presentar complicaciones adicionales derivadas de la peritonitis.

La producción *in vitro* de *biofilm* por *C. haemulonii* también es relevante en los casos de peritonitis, sugiriendo que al igual que la fungemia, es necesario retirar el catéter para evitar persistencia de la infección, recurrencia o falla terapéutica.

A pesar que *C. haemulonii* no ha sido frecuentemente reportada como causa de peritonitis, es importante conocer acerca de este microorganismo ya que su perfil de susceptibilidad supone problemas en el tratamiento que puede llevar a falla de este. Teniendo en cuenta su resistencia *in vitro* a fluconazol y anfotericina B y la posible resistencia cruzada con los otros azoles, se debe considerar tratamiento con

equinocandinas. Es importante avanzar en la tecnología que nos permita su reconocimiento, ya que el comportamiento clínico de cada una de estas y el perfil de susceptibilidad a los antimicóticos parece ser diferente.

Bibliografía

1. Akoh JA. Peritoneal dialysis associated infections: An update on diagnosis and management. *World J Nephrol* 2012;1(4):106-22.
2. Matuszkiewicz-Rowinska J. Update on fungal peritonitis and its treatment. *Perit Dial Int* 2009;29 Suppl 2:S161-5.
3. García-Agudo R, García-Martos P. Aspectos clínicos y microbiológicos de la peritonitis fúngica en diálisis peritoneal. *Nefrología* 2009;29(6): 506-17.
4. Chen KH, Chan CT, Yu CC, Huang JY, Yang CW, et al. Candida parapsilosis peritonitis has more complications than other Candida peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 2006;28:241-6.
5. Lavarde V, Daniel F, Saez H, Arnold M, Faguer B. Peritonite mycosique a *Torulopsis haemulonii*. *Bul Soc Fr Mycol Med.* 1984;13:173-6.
6. Giusiano G, Magianterra M, García Saito V, Rojas F, Gómez V, et al. Fluconazole and itraconazole resistance of yeasts isolated from the bloodstream and catheters of hospitalized pediatric patients. *Chemotherapy.* 2006;52(5):254-9
7. Khan ZU, Al-Sweih NA, Ahmad S, Al-Kazemi N, Khan S, et al. Outbreak of fungemia among neonates caused by *Candida haemulonii* resistant to amphotericin B, itraconazole, and fluconazole. *J Clin Microbiol.* 2007;45(6):2025-7.
8. Nobrega de Almeida J Jr, Assy JG, Levin AS, Del Negro GM, Giudice MC, et al. *Candida haemulonii* Complex Species, Brazil, January 2010-March 2015. *Emerg Infect Dis* 2016;22(3):561-563.
9. Yuvaraj A, Rohit A, Koshy PJ, Nagarajan P, Nair S, et al. Rare occurrence of fatal *Candida haemulonii* peritonitis in a diabetic CAPD patient. *Ren Fail.*2014;36(9):1466-7.
10. Barraclough K, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG, Rosman JB, et al. Polymicrobial peritonitis in peritoneal dialysis patients in Australia predictors, treatment, and outcomes. *Am J Kidney Dis* 2010;55:121-131.
11. Ruan SY, Kuo YW, Huang CT, Hsiue HC, Hsueh PR. Infections due to *Candida haemulonii*: species identification, antifungal susceptibility and outcomes. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35(1):85-8.
12. Leaw SN, Chang HC, Sun HF, Barton R, Bouchara JP, et al. Identification of medically important yeast species by sequence analysis of the internal transcribed spacer regions. *J Clin Microbiol* 2006;44:693-9.
13. Elie CM, Lott TJ, Reiss E, Morrison CJ. Rapid identification of *Candida* species with species-specific DNA probes. *J Clin Microbiol* 1998;36:3260-5.
14. Leaw SN, Chang HC, Barton R, Bouchara JP, Chang TC. Identification of medically important *Candida* and non-*Candida* yeast species by an oligonucleotide array. *J Clin Microbiol* 2007;45:2220
15. Cendejas-Bueno E, Kolecka A, Alastruey-Izquierdo A, Theelen B, Groenewald M, et al. Reclassification of the *Candida haemulonii* complex as *Candida haemulonii* (*C. haemulonii* group I), *C. duobushaemulonii* sp. nov. (*C. haemulonii* group II), and *C. haemulonii* var.vulnera var. nov.: three multiresistant human pathogenic yeasts. *J Clin Microbiol.* 2012;50(11):3641-51.
16. Ramos LS, Figueiredo-Carvalho MH, Barbedo LS, Ziccardi M, Chaves AL, et al. *Candida haemulonii* complex: species identification and antifungal susceptibility profiles of clinical isolates from Brazil. *J Antimicrob Chemother.*2015;70(1):111-5.
17. Ruan SY, Kuo YW, Huang CT, Hsiue HC, Hsueh PR. Infections due to *Candida haemulonii*: species identification, antifungal susceptibility and outcomes. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2010;35:85- 88.
18. Kim MN, Shin JH, Sung H, Lee K, Kim EC, et al. *Candida haemulonii* and closely related species at 5 university hospitals in Korea: identification, antifungal susceptibility, and clinical features. *Clin Infect Dis.* 2009;48(6):e57-61.
19. Zuluaga, L, Gonzalez M. Descripción de la flora causante de candidemia en pacientes adultos críticamente enfermos y determinación de los factores de riesgo relacionados en las unidades de cuidado intensivo del Hospital Militar Central en los años 2006 a 2011. UMG repository. Disponible en <http://hdl.handle.net/10654/10293>