

Candidiasis hepatoesplénica como causa de fiebre de origen desconocido: presentación de caso

Hepatosplenic Candidiasis as a Cause of Fever of Unknown Origin: Case Report

Candidíase hepatoesplênica como causa de febre de origem desconhecida: relato do caso

José S. Cortés, MD^{1*}

Silvana Jiménez, MD²

Germán Giraldo, MD²

Recibido: 9 de febrero de 2022 • **Aprobado:** 27 de marzo de 2022

Doi: <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.11278>

Para citar este artículo: Cortés JS, Jiménez S, Giraldo G. Candidiasis hepatoesplénica como causa de fiebre de origen desconocido: presentación de caso. Rev Cienc Salud. 2021;20(2):1-8. <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.11278>

Resumen

Introducción: la fiebre de origen desconocido (FOD) tiene diferentes definiciones según el contexto. La definición clásica dice que es una fiebre de 38.3°C durante más de 3 semanas que permanece sin diagnóstico tras la realización de una serie de estudios de laboratorio e imágenes diagnósticas. En el enfoque de los pacientes con neoplasias hematológicas y fiebre de origen desconocido deben considerarse como posibles causas presentaciones de enfermedades poco frecuentes. **Presentación del caso:** se describe el caso de una mujer de 27 años con antecedente de leucemia mieloide aguda en quien apareció una neutropenia febril tras un ciclo de quimioterapia. La fiebre persistió por varias semanas a pesar del tratamiento para los gérmenes aislados y haberse descartado actividad neoplásica. Tras padecer dolor abdominal e ictericia, una resonancia magnética de abdomen mostró hallazgos sugestivos de candidiasis hepatoesplénica. A la paciente se le inició tratamiento con fluconazol y prednisolona, con lo que se resolvieron sus síntomas. Un año después, la paciente aún tiene lesiones hepáticas, por lo que continúa su tratamiento. **Conclusión:** la candidiasis hepatoesplénica es la forma más común de candidiasis crónica diseminada. La

1 Universidad Surcolombiana-Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (Neiva, Colombia).

2 Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (Neiva, Colombia).

José S. Cortés, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0723-020X>

Silvana Jiménez, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3045-1331>

Germán Giraldo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6950-7665>

* Autor de correspondencia: jsancg@gmail.com

fiebre después de la recuperación de la neutropenia absoluta siempre debe hacer sospechar la presencia de candidiasis hepatoesplénica. Este caso ilustra claramente la recomendación de guiar el estudio de un paciente con FOD según la presentación de pistas potencialmente diagnósticas.

Palabras clave: candida; fiebre de origen desconocido; hepatomegalia; esplenomegalia; leucemia mielóide aguda.

Abstract

Introduction: Fever of unknown origin (FUO) has different definitions depending on the context. The classic definition is: fever of 38.3°C for >3 weeks that remains undiagnosed after a series of laboratory and diagnostic imaging studies. In the approach to patients with hematologic malignancies and fever of unknown origin, rare disease presentations should be considered as possible causes. *Case presentation:* We describe the case of a 27-year-old woman with a history of acute myeloid leukemia who presented with febrile neutropenia after a course of chemotherapy. Fever persisted for several weeks despite treatment for isolated germs and ruling out neoplastic activity. After presenting with abdominal pain and jaundice, an abdominal MRI was performed with findings suggestive of hepatosplenic candidiasis. The patient was started on treatment with fluconazole and prednisolone, which resolved her symptoms. One year later the patient still has hepatic lesions so she continues her treatment. *Conclusion:* Hepatosplenic candidiasis is the most common form of chronic disseminated candidiasis. The presence of fever after recovery from absolute neutropenia should always raise suspicion of hepatosplenic candidiasis. The present case clearly illustrates the recommendation to guide the workup of a patient with FUO based on the presentation of potentially diagnostic clues.

Keywords: Candida; fever of unknown origin; hepatomegaly; splenomegaly; acute myeloid leukemia.

Resumo

Introdução: a febre de origem desconhecida (FOD) tem definições diferentes, dependendo do contexto. A definição clássica é: febre de 38,3°C por >3 semanas que permanece não diagnosticada após uma série de estudos laboratoriais e de diagnóstico por imagem. Na abordagem de pacientes com malignidades hematológicas e febre de origem desconhecida, as apresentações de doenças raras devem ser consideradas como causas possíveis. *Apresentação do caso:* descrevemos o caso de uma mulher de 27 anos com um histórico de leucemia mielóide aguda que apresentou neutropenia febril após um curso de quimioterapia. A febre persistiu por várias semanas apesar do tratamento de germes isolados e descartando a atividade neoplásica. Após apresentar dor abdominal e icterícia, foi realizada uma ressonância magnética abdominal com resultados sugestivos de candidíase hepatoesplênica. A paciente começou o tratamento com fluconazol e prednisolona, o que resolveu seus sintomas. Um ano depois, a paciente ainda tem lesões hepáticas e continua seu tratamento. *Conclusão:* a candidíase hepatoesplênica é a forma mais comum de candidíase crônica disseminada. A presença de febre após a recuperação da neutropenia absoluta deve sempre levantar suspeitas de candidíase hepatoesplênica. O presente caso ilustra claramente a recomendação de orientar o trabalho de um paciente com FOD com base na apresentação de pistas de diagnóstico potenciais.

Palavras-chave: cândida; febre de origem desconhecida; hepatomegalia; splenomegalia; leucemia mielóide aguda.

Introducción

La fiebre de origen desconocido (FOD) tiene diferentes definiciones según el contexto. La FOD clásica se define como una fiebre de 38.3°C durante más de 3 semanas que permanece sin diagnóstico tras la realización de una serie de estudios de laboratorio e imágenes diagnósticas (1). La FOD neutropénica o inmunodeficiente es aquella fiebre recurrente en un paciente con recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\leq 500/\mu L$ y que haya sido evaluada durante tres días sin establecer su etiología (2). La neutropenia cuantitativa ($RAN \leq 500/\mu L$) es una complicación frecuente tras la quimioterapia, especialmente en los pacientes con neoplasias hematológicas. También se puede presentar una neutropenia funcional en la cual la afectación de los neutrófilos es de tipo cualitativo. La neutropenia febril posquimioterapia se clasifica en bajo y alto riesgo. El puntaje MASCC, desarrollado por la Multinational National Association for Supportive Care, es una herramienta disponible para objetivar este riesgo (3). Se define como *neutropenia febril de alto riesgo posquimioterapia* aquella neutropenia con $RAN < 100/\mu L$ y que se prevé vaya a tener larga duración.

La FOD en pacientes con neoplasias hematológicas puede ser causada por enfermedades poco frecuentes. Describimos el caso de una mujer que presentó una FOD tras una serie de episodios de neutropenia febril. Al final, tras la presentación de pistas potencialmente diagnósticas que guiaron el estudio, la paciente fue diagnosticada con candidiasis hepatoesplénica. A pesar de su mejoría clínica y radiológica, un año después del diagnóstico, continúa con el tratamiento por la persistencia de las lesiones. La evidencia del tratamiento de este tipo de pacientes se basa en la opinión de expertos y en presentaciones de caso, por lo cual este artículo puede ser de utilidad para el personal médico que trata este tipo de pacientes.

Presentación del caso

El caso corresponde a una mujer de 27 años con antecedente de leucemia mieloide aguda que ingresó a nuestro hospital para continuar su esquema de quimioterapia. Había recibido terapia de inducción con citarabina, idarrubicina, etopósido y pegfilgastim; luego, había recibido un esquema de consolidación con citarabina a altas dosis, posterior a lo cual permaneció con persistencia de enfermedad residual mayor al 1%.

La paciente recibió su esquema de quimioterapia con citarabina, idarrubicina y pegfilgastim. Durante el seguimiento intrahospitalario, por una pancitopenia requirió transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos. Además, al día 14 de su hospitalización presentó fiebre (38.3°C) y escalofríos. Ella no refirió síntomas respiratorios, gastrointestinales o de otro sistema. Al valorarla, se encontró con hipotensión (tensión arterial 84/45 mmHg), taquicárdica (150 latidos por minuto) y taquipnéica (28 respiraciones por minuto). En el examen físico no se identificaron

otros hallazgos anormales. El hemograma de ese día evidenciaba leucopenia, neutropenia profunda ($RAN < 50/\mu L$, por citometría automatizada), anemia normocítica normocrómica (hemoglobina de 10 g/dL, por citometría automatizada), trombocitopenia severa (9000 células/ μL , por citometría automatizada) y azoados dentro de los límites normales (nitrógeno uréico: 6-20 mg/dL, por fotometría; creatinina sérica: 0.51-0.95 mg/dL, por técnica enzimática).

Como parte de los estudios de este síndrome febril, se tomó una radiografía de tórax que fue reportada como normal. Se le solicitaron hemocultivos de sangre periférica y de un catéter venoso central de inserción periférica que tenía; un electrocardiograma confirmó una taquicardia sinusal. Como tratamiento, tras la falta de respuesta a la reanimación hídrica, requirió inició de soporte vasopresor con noradrenalina y se inició un cubrimiento antibiótico empírico con cefepime + amikacina. En los hemocultivos iniciales se aisló una *Klebsiella pneumoniae* patrón salvaje, por lo que se continuó el tratamiento con ampicilina/sulbactam. La paciente evolucionó favorablemente, con resolución del choque, de los picos febriles y de los escalofríos.

En el octavo día del tratamiento antibiótico efectivo, la paciente presentó nuevamente escalofríos, fiebre (38.4 °C) y taquicardia; continuaba neutropénica (RAN de 0/ μL). Por esto, se tomaron nuevas muestras para hemocultivos, se retiró el catéter central de inserción periférica para cultivar la punta y se escaló el tratamiento antibiótico a meropenem + amikacina. Se solicitó galactomanano en el suero que resultó negativo y se solicitó un ecocardiograma transtorácico, que fue reportado como normal. En los nuevos hemocultivos se aisló una *Candida tropicalis* patrón salvaje, por lo que se inició tratamiento antifúngico con caspofungina.

La paciente continuó con fiebre y taquicardia a pesar del tratamiento antibacteriano y antifúngico, por lo que se decidió cambiar el tratamiento antibiótico a meropenem + tigeciclina; además, se le solicitaron nuevos hemocultivos y niveles séricos de galactomanano, que resultaron negativos. Se le realizaron un ecocardiograma transesofágico y una tomografía de senos paranasales y de abdomen, que fueron normales. Por medio de una tomografía de tórax se encontraron dos lesiones carvenomatosas con halo perilesional sugestivas de aspergilosis pulmonar, por lo que se inició cubrimiento con voriconazol y se suspendió la caspofungina. La fiebre de la paciente cesó nuevamente.

Tres días después, la fiebre de la paciente recurrió. La paciente ya no tenía neutropenia. Se tomaron nuevos hemocultivos que resultaron negativos y hubo un control de ecocardiograma transtorácico, que estuvo dentro de los límites normales. Entre tanto, las concentraciones seriadas de procalcitonina resultaron negativas (0.0-0.046 ng/mL, por electroquimioluminiscencia), por lo que se retiró el tratamiento antibiótico y se continuó solo con el voriconazol.

Tras una semana, la paciente persistía febril y taquicárdica, no refería otros síntomas y en el examen físico no se encontraron hallazgos anormales. En el control tomográfico se evidenció que las lesiones pulmonares tenían una mejoría radiológica, por lo que se des-

timaron como causa de la fiebre. Nuevamente, se tomaron hemocultivos que resultaron negativos. Se le realizó un aspirado y biopsia de médula ósea que no mostró alguna actividad blástica, y se tomaron los niveles de procalcitonina, que resultaron elevados. Por lo anterior, se decidió el reinicio del cubrimiento antibiótico, esta vez con meropenem + polimixina B + trimetoprim/sulfametoxazol. Se solicitaron serologías para virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus de la hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana, pero no hubo rastros de infección aguda.

Finalmente, la mujer presentó nuevos síntomas y signos: manifestó dolor abdominal y se encontró icterica. El perfil hepático evidenció un perfil hepático con bilirrubina total normal (0.0-1.4 mg/dL, por fotometría), con elevación de las aminotransferasas 10 veces el valor del límite superior del rango de referencia del laboratorio de nuestro hospital (aspartato aminotransferasa: 0-40 U/L, alanino aminotransferasa: 0-41 U/L, por técnica enzimática) y elevación de la fosfatasa alcalina 5 veces el valor del límite superior de los valores de referencia (35-104 U/L, por técnica enzimática). Una ecografía Doppler de la vena porta fue normal.

Se le solicitó una resonancia magnética de abdomen que mostró lesiones compatibles con microabscesos en el parénquima hepático, esplénico y renal (figuras 1A y 1B). Entre tanto, la paciente presentó una lesión abscedada en el antebrazo derecho, de la que se aisló *Candida tropicalis* patrón salvaje. Por este aislamiento, los hallazgos de la resonancia magnética de abdomen fueron interpretados como lesiones sugestivas de candidiasis hepatoesplénica. Se suspendió el tratamiento antibiótico y se reinició las caspofungina. Se realizó una biopsia esplénica que no mostró levaduras, hifas o bacilos ácido-alcohol resistentes.

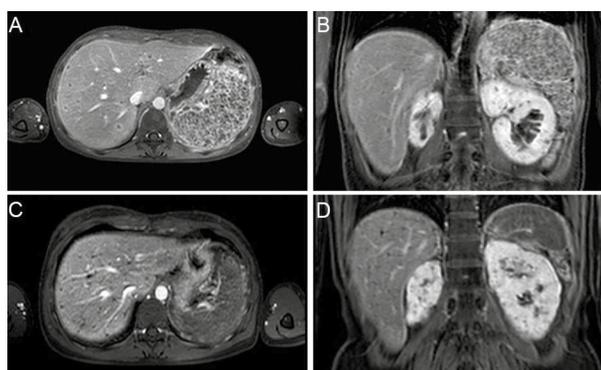


Figura 1. Resonancia magnética abdominopélvica en fase portal, con lesiones visibles en hígado, bazo y riñones. A) Corte axial, al diagnóstico. B) Corte coronal, al diagnóstico. C) Corte axial, control un año después del diagnóstico. D) Corte coronal, control un año después del diagnóstico

La paciente persistía febril y taquicárdica, por lo que se tomaron nuevos hemocultivos que fueron reportados negativos. Se decidió inicio de prednisolona 1 mg/kg, tras lo cual cedió la taquicardia, la fiebre y el malestar de la paciente. Al completar 42 días con voriconazol y 25 días con caspofungina, se dió alta con fluconazol (400 mg/día) y prednisolona (5 mg/día), vía oral.

Discusión

La candidiasis hepatoesplénica es la forma más común de candidiasis crónica diseminada. Aunque es más común, no es exclusiva de las neoplasias hematológicas (4). En el 70% de los casos de esta enfermedad, a diferencia de nuestra paciente, no existe documentación previa de candidemia (4). Se ha descrito que ocurre típicamente en pacientes con neutropenia de larga duración, definida como neutropenia absoluta de más de 10 días (5). La neutropenia de nuestra paciente duró 23 días.

Como en el caso de nuestra paciente, la candidiasis hepatoesplénica se puede manifestar con dolor abdominal e ictericia, elevación de la fosfatasa alcalina y de las aminotransferasas, aunque también pueden encontrarse otros síntomas inespecíficos como diarrea, náusea y vómitos (5). La presencia de fiebre después de la recuperación de la neutropenia absoluta siempre debe hacer sospechar de una candidiasis hepatoesplénica (5), ya que en este contexto es que se suele manifestar (4).

El presente caso ilustra claramente la recomendación de guiar el estudio de un paciente con FOD según la presentación de pistas potencialmente diagnósticas. Además, este caso muestra la complejidad que puede presentar el estudio de un paciente con un síndrome febril prolongado, más aún en el contexto de un paciente con neoplasia hematológica. En nuestro caso, las pistas diagnósticas se presentaron casi de forma simultánea: el dolor abdominal, la ictericia y el absceso con aislamiento de *Candida*.

Tras los síntomas abdominales, en los pacientes con sospecha de candidiasis hepatoesplénica, se realiza una tomografía o resonancia de abdomen, las cuales pueden evidenciar las lesiones viscerales compatibles con esa enfermedad. Aunque la resonancia con medio de contraste tiene mejor rendimiento diagnóstico, es más frecuente la realización de una tomografía computada con medio de contraste (5). Las lesiones pueden ser focales o multifocales y afectar el hígado, el bazo, los riñones, como en el caso de nuestra paciente. Incluso se han reportado casos con afectación cardíaca (4). La ecografía también puede ser de utilidad para evidenciar el compromiso visceral en la candidiasis hepatoesplénica (5). También se han reportado casos de visualización de las lesiones hepáticas por laparoscopia (6).

La confirmación por biopsia de esta enfermedad carece de sensibilidad por errores en la toma de la muestra (4). Consideramos que esta pudo ser la razón del resultado negativo de la biopsia esplénica tomada a nuestra paciente. El diagnóstico en el caso de nuestra paciente se basó en el comportamiento de la fiebre con respecto a la neutropenia, las alteraciones en la bioquímica hepática, la documentación previa de candidemia, el aislamiento de *Candida* en la lesión cutánea descrita y en los hallazgos imagenológicos.

Las guías recomiendan el inicio de cubrimiento antifúngico en los pacientes con neutropenia febril que persisten con fiebre por más de cuatro días (3,7). Además, la profilaxis para la candidiasis invasora se recomienda en pacientes con leucemia aguda en la fase de

quimioterapia de inducción o de rescate (3); no obstante, las infecciones fúngicas invasoras pueden presentarse a pesar de la profilaxis (7). Nuestra paciente no había recibido profilaxis.

El tratamiento antifúngico se continúa hasta que las lesiones se encuentren calcificadas o resueltas, o hasta la resolución de manifestaciones clínicas y, la estabilidad o resolución de los hallazgos imagenológicos; en algunos casos se ha reportado una duración del tratamiento hasta por seis meses (4,8). Se ha sugerido realizar los controles imagenológicos cada 3-6 meses (9). Nuestra paciente se encuentra en seguimiento periódico. Su última de resonancia de control, un año después del diagnóstico, mostró persistencia aún de las lesiones hepáticas, con disminución marcada de las lesiones del bazo (figuras 1C y 1D). Nuestra paciente continúa con su tratamiento.

A pesar de que la paciente tenía factores de riesgo descritos en la literatura para bacteriemia asociada a catéter (BAC), por *Staphylococcus aureus*, el cubrimiento antibiótico empírico inicial con cefepime + amikacina se basó en que la paciente no había sido expuesta a tratamiento antibiótico previo y en la epidemiología local, la cual nos muestra que, en nuestra institución, el germen aislado con más frecuencia como agente etiológico de BAC es la *K. pneumoniae*, aproximadamente el 50% con betalactamasas de espectro extendido, y que el *S. aureus* no había sido documentado como agente etiológico de BAC en nuestra institución en los años previos.

Con base en la hipótesis de que la candidiasis crónica diseminada surge por el síndrome de reconstitución inmune, se ha utilizado la prednisona en dosis de >0.5 mg/kg por al menos tres semanas en el tratamiento de algunos casos de candidiasis hepatoesplénica, con lo que se ha logrado la resolución de los síntomas (10). En el caso de nuestra paciente, los síntomas resolvieron rápidamente tras el inicio de prednisolona.

Contribución de los autores

José S. Cortés: conceptualización, investigación, recursos, redacción del borrador original, redacción-revisión y edición, visualización.

Silvana Jiménez: validación, redacción-revisión y edición.

Germán Giraldo: conceptualización, validación, redacción-revisión y edición, supervisión, administración del proyecto.

Conflictos de intereses

Ninguno declarado.

Referencias

1. Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of unknown origin: a clinical approach. *Am J Med.* 2015;128(10):1138.e1-15. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.06.001>
2. Roth AR, Basello GM. Approach to the adult patient with fever of unknown origin. *Am Fam Physician.* 2003;68(11):2223-8.
3. Cuervo-Maldonado SI, Bermúdez CD, Enciso L, Gómez-Rincón JC, Castillo JS, Sánchez R, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo. *Rev Colomb Cancerol.* 2014;18(4):186-96. <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2014.06.002>
4. Van Prehn J, Menke-van der Houven van Oordt CW, de Rooij ML, Meijer E, Bomers MK, van Dijk K. Hepatosplenic candidiasis without prior documented candidemia: an underrecognized diagnosis? *Oncologist.* 2017;22(8):989-94. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0019>
5. Cornely OA, Bangard C, Jaspers NI. Hepatosplenic candidiasis. *Clin Liver Dis.* 2015;6(2):47-50. <https://doi.org/10.1002/cld.491>
6. Halkic N, Ksontini R. Hepatosplenic Candidiasis. *N Engl J Med.* 2007;356(4):e4. <https://doi.org/10.1056/NEJMicm040112>
7. Stohs E, Zimmer A. An approach to suspected invasive fungal infection in patients with hematologic malignancy and HCT recipients with persistent neutropenic fever despite mold-active prophylaxis. *Curr Fungal Infect Rep.* 2020;14(1):89-98. <https://doi.org/10.1007/s12281-020-00375-6>
8. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>
9. Chen C-Y, Cheng A, Tien F-M, Lee P-C, Tien H-F, Sheng W-H, et al. Chronic disseminated candidiasis manifesting as hepatosplenic abscesses among patients with hematological malignancies. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):635. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4260-4>
10. Legrand F, Lecuit M, Dupont B, Bellaton E, Huerre M, Rohrlich P-S, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for chronic disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2008;46(5):696-702. <https://doi.org/10.1086/527390>