

Caso clínico

Candidiasis mucocutánea crónica

Karla Reyes Delgado,¹ Aidé Tamara Staines Boone,² Mario Amaya Guerra,¹ Diana González Cabello,³ Jorge García Campos,⁴ Luz María Sánchez Sánchez,⁴ Cristina Rodríguez Padilla²

RESUMEN

La candidiasis mucocutánea crónica se distingue por infecciones causadas por *Candida* sp (generalmente *Candida albicans*), ya sean persistentes o recurrentes de la piel, las membranas mucosas y las uñas, habitualmente confinada a la superficie cutánea que en ocasiones tiene diseminación sistémica. Puede asociarse con endocrinopatías y autoinmunidad. Se comunica un caso de candidiasis mucocutánea crónica con enfermedad tiroidea, resistente a itraconazol, con respuesta favorable a voriconazol e inmuoestimulación.

Palabras clave: candidiasis mucocutánea crónica, inmunodeficiencia primaria, endocrinopatías, voriconazol, *Candida* sp.

ABSTRACT

Chronic mucocutaneous candidiasis is characterized by infections caused by *Candida* sp, usually *Candida albicans*, which may be persistent or recurrent on skin, mucous membranes and nails; generally confined on the cutaneous surface and occasionally systemic dissemination. This can be associated to endocrinopathies and autoimmunity. We report a case of chronic mucocutaneous candidiasis with thyroid disease resilient to itraconazole with positive response to voriconazole and immunostimulation.

Key words: chronic mucocutaneous candidiasis, primary immunodeficiency, endocrinopathy, voriconazole, *Candida* sp.

Las inmunodeficiencias primarias son defectos genéticos causados por alteraciones en los genes que codifican alguna de las proteínas implicadas en la respuesta inmunológica.¹ En muchas ocasiones, el primer signo clínico es la afección de la piel y las mucosas, por ejemplo, en la candidiasis

mucocutánea crónica, considerada un síndrome heterogéneo²⁻⁷ poco común, que se distingue por una respuesta inmunitaria ineficaz ante la infección por microorganismos del género *Candida*, especialmente *Candida albicans* y, en menor frecuencia, por dermatofitos.⁷ Por lo general, el cuadro clínico está limitado a la piel, las mucosas y las uñas, pero en ocasiones están afectados otros órganos.

La inmunidad mediada por células es esencial en la respuesta inmunitaria contra *Candida* sp; investigaciones recientes detectaron diversos defectos inmunológicos en IL-17 y sus receptores, mutaciones en el factor de transductor de señal y activador de la transcripción (STAT 1) y defectos ya demostrados en el eje IL-12-interferón gamma.⁴⁻⁶

COMUNICACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 11 años de edad, producto de tercer embarazo, sin antecedentes de inmunodeficiencias en la familia, con esquema de vacunación completo con BCG sin reacciones secundarias. Desde los cuatro meses de vida manifestó candidiasis oral y dermatitis recidivante del área del pañal. Tuvo su primera neumonía a los cuatro meses de vida y posteriormente varios padecimientos de las vías respiratorias superiores e inferiores, con neumonías;

¹ Servicio de Dermatología.

² Servicio de Inmunología.

Unidad Médica de Alta Especialidad num. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León.

³ Servicio de Patología.

⁴ Servicio de Pediatría.

Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 34, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León.

Correspondencia: Dra. Aidé Tamara Staines Boone. Departamento de Inmunología. Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 25, IMSS. Avenida Lincoln y Fidel Velázquez, colonia Nuevo Morelos, CP 64180, Monterrey, Nuevo León, México. Correo electrónico: tamarastaines@gmail.com

Recibido: junio, 2013.

Aceptado: julio, 2013

Este artículo debe citarse como: Reyes-Delgado K, Staines-Boone AT, Amaya-Guerra M, González-Cabello D y col. Candidiasis mucocutánea crónica. Dermatol Rev Mex 2013;57:378-381.

www.nietoeditores.com.mx

dos de éstas fueron severas y provocaron vesículas en el parénquima pulmonar que ocupaban casi 90% del lóbulo superior derecho con neumotórax secundario que requirió lobectomía superior derecha.

Las lesiones dermatológicas tenían remisiones y exacerbaciones, y desde los cinco años de edad, la paciente manifestó dermatosis permanente, así como onicomycosis sin mejoría, a pesar de la administración prolongada de itraconazol y fluconazol a dosis convencionales.

La paciente tenía una edad aparente menor a la cronológica, talla de 1.16 m y peso de 18 kg (por debajo de la percentila 3); sin evidencia de desarrollo puberal. Manifestó dermatosis crónica diseminada en la piel cabelluda, la mejilla derecha, la región perioral y periauricular bilateral, el cuello, el tórax, los brazos y la región lumbosacra, constituida por múltiples placas confluentes de configuración anular y serpiginosa con bordes infiltrados sobre base eritematosa, otras hiperqueratósicas de superficie blanquecina con escama adherente, de aspecto seco, excoriadas y con fisuras, friables a la manipulación. En la mucosa oral tenía placas pseudomembranosas blanquecinas adherentes. Además, calacio en el párpado inferior izquierdo, hipocratismo digital y el dedo índice de la mano derecha con hiperqueratosis, paroniquia y onixis.

Se le hizo estudio por talla baja, en el que se detectó hipotiroidismo primario, además de déficit de la hormona del crecimiento por edad ósea retrasada en cuatro años, velocidad de crecimiento baja, resonancia magnética de hipófisis normal y dos pruebas de estimulación de hormona del crecimiento anormales.

Los demás estudios de laboratorio mostraron anemia microcítica hipocrómica, serología negativa para antígeno core hepatitis B y C y estudio de ELISA negativo para VIH; además de pruebas de autoinmunidad sistémica, anticuerpos antinucleares y anti-ADN negativos.

En la citometría de flujo se observó normalidad cuantitativa en linfocitos T y B, células NK y determinación de inmunoglobulinas normales, excepto IgG elevada (2,631 mg/dL). Se determinaron mecanismos de defensa de inmunidad innata, como fagocitosis con prueba de nitroazul de tetrazolio (NBT) de 45% (valor normal: 40%), índice quimiotáctico de 0.82% (valor normal: >1.5%). Se detectó intradermorreacción a candidina negativa a las 24, 48 y 72 horas de aplicación; además de factor inhibitorio de leucocitos a *Candida* de 8% (valor normal: > 20%), lo que confirmó el defecto en la respuesta celular mediada

por linfocitos T a *Candida* sp. Se tomó biopsia de piel con *biopunch* 03 en el dedo afectado de la mano derecha y se realizó histopatología con hematoxilina y eosina, PAS y Grocott. En la muestra de piel de lesiones del cuero cabelludo se cultivó *Candida albicans*, identificada mediante la producción de tubo germinado (a las 2.5 horas) y clamidioconidios en medio de cultivo de harina de maíz; se utilizaron métodos automatizados para tipificación y se realizaron pruebas de sensibilidad a antimicóticos para *Candida albicans*. Se reportó sensibilidad positiva a todos los antimicóticos evaluados, con ideales de concentraciones inhibitorias mínimas de 0.125 µg/mL para voriconazol.

Se inició tratamiento intrahospitalario con anfotericina B a dosis de 1 mg/kg al día, además de inmunestimulación con factor de transferencia específico a *Candida*, con lo que se obtuvo mejoría después de 10 días; la paciente continuó el tratamiento ambulatorio con voriconazol a dosis de 100 mg cada 12 horas, que mostró una respuesta clínica completa (Figuras 1, 2 y 3); además, se agregó levotiroxina y hormona del crecimiento para corregir la endocrinopatía.

DISCUSIÓN

La candidiasis mucocutánea crónica forma parte de las inmunodeficiencias primarias y tiene una diversidad clínica importante; la infancia es el periodo en el que se inician los síntomas, incluso, en 80% de los casos; está catalogada como un déficit inmunológico selectivo de células T ante *Candida albicans*, generalmente con una respuesta normal de las células B frente a los antígenos generados contra ésta. Los pacientes, por lo regular, tienen una alteración en la respuesta celular con nula proliferación del linfocito T, con afectación del factor inhibidor leucocitario y de la respuesta de hipersensibilidad retardada a *Candida*, como sucedió en la paciente de este estudio, en quien se demostró con intradermorreacciones negativas y factor de inhibición de leucocitos bajo. Se reportó un patrón alterado de la producción de citocinas a este microorganismo con incremento de algunas inflamatorias. La candidiasis mucocutánea crónica puede asociarse con enfermedades autoinmunitarias y diversas endocrinopatías, como hipoparatiroidismo idiopático, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, anemia hemolítica autoinmunitaria o anemia perniciosa.

Se han descrito cinco tipos de entidades clínicas bien definidas; uno de ellos es el síndrome poliglandular



Figura 1. Candidiasis mucocutánea crónica, afección facial, antes (A) y después del tratamiento (B).



Figura 2. Candidiasis mucocutánea crónica, afección bucal y peribucal, antes (A) y después del tratamiento (B).

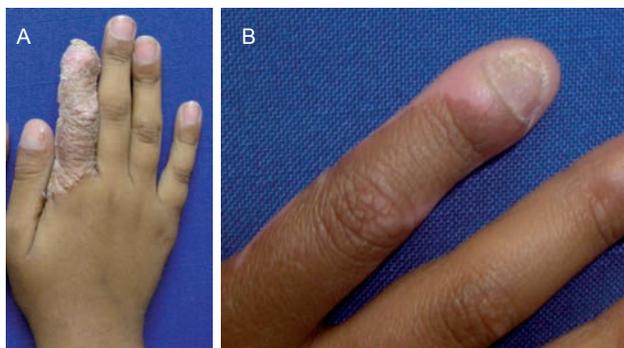


Figura 3. Lesión con hiperqueratosis, paroniquia y onixis antes (A) y después del tratamiento (B).

autoinmunitario tipo 1, que se distingue por candidiasis mucocutánea crónica, hipotiroidismo y enfermedad de Addison y puede tener un inicio tardío, por lo que no podemos descartar esta afección, que es resultado de defectos en el gen regulador autoinmunitario AIRE, por lo

que en este caso se iniciará la búsqueda de mutaciones. Sin embargo, existe más raramente asociación de candidiasis mucocutánea crónica sólo con hipotiroidismo, como en el caso comunicado. En una minoría de pacientes con inicio temprano de la enfermedad, ésta no se asocia con otros padecimientos y se manifiesta con varios patrones de herencia (gen *CANDF1* locus 2p22.3-p21);⁸ o de manera esporádica, sin antecedentes familiares,⁹ como en el caso de la paciente.

El manejo de los pacientes con candidiasis mucocutánea crónica se basa en el tratamiento de las enfermedades infecciosas secundarias al déficit inmunológico y de las endocrinopatías y complicaciones asociadas. Una de las opciones coadyuvantes para el tratamiento de la candidiasis mucocutánea crónica es el factor de transferencia o extracto dializable de leucocitos, ya que se reportó mejoría clínica de los pacientes con esta afección durante el tratamiento con factor de transferencia específico para *Candida albicans*, mismo que se aplicó con buena respuesta en este caso.^{10,11}

La paciente está actualmente sin lesiones activas, a un año de iniciado el tratamiento con voriconazol y sin efectos secundarios.

CONCLUSIONES

En la actualidad se tiene mayor reconocimiento de los trastornos monogénicos asociados con una susceptibilidad incrementada a infecciones fúngicas. Los descubrimientos hasta ahora realizados indican dónde se ubica el conocimiento acerca de las inmunodeficiencias primarias y orientan en la ruta del análisis de los fenómenos por deficiencias del sistema inmunológico.¹²

REFERENCIAS

1. Smith CIE, Ochs HD, Puck JM. Genetically determined immunodeficiency diseases: A perspective. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, editors. Primary immunodeficiency diseases. A Molecular and Genetic Approach. New York: Oxford University Press, 1999;3-11.
2. García de OD, Patiño PJ, Salgado H, López JA y col. Evaluación del paciente con inmunodeficiencia. Síndrome de infección recurrente patológica. Medicina y Laboratorio 1997;7:545-575.
3. De Moraes-Vasconcelos D, Orii NM, Romano CC, et al. Characterization of the cellular immune function of patients

- with chronic mucocutaneous candidiasis. *Clin Exp Immunol* 2001;123:247-253.
4. Van der Graaf CA, Netea MG, Drenth IP, et al. *Candida*-specific interferon-gamma deficiency and toll-like receptor polymorphisms in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *Neth J Med* 2003; 61:365-369.
 5. Lilic D, Gravenor I, Robson N, et al. Deregulated production of protective cytokines in response to *Candida albicans* infection in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *Infect Immun* 2003;71:5690-5699.
 6. Lilic D. New perspectives on the immunology of chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:143-147.
 7. Paller A. Immunodeficiency syndromes. In: Harper J, Orange A, Prouse N, editors. *Textbook of Pediatric Dermatology*. 1st ed. Oxford: Blackwell Sciences, 2000;1678-1699.
 8. Atkinson TP, et al. An immune defect causing dominant chronic mucocutaneous candidiasis and thyroid disease maps to chromosome 2p in a single family. *Am J Hum Genet* 2001;69:791-803.
 9. Glocker EO, Hennigs A, Nabavi M, Schaffer AA, et al. A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections. *N Engl J Med* 2009;361:1727-1735.
 10. Masi M, De Vinci C, Baricordi OR. Transfer factor in chronic mucocutaneous candidiasis. *Biotherapy* 1996;9:97-103.
 11. Lilic D. New perspectives on the immunology of chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:143-147.
 12. Stiehm ER. Conventional therapy of primary immunodeficiency diseases. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, editors. *Primary immunodeficiency diseases. A molecular and genetic approach*. New York: Oxford University Press, 1999;448-458.