

Relación genética, inmunológica y de CARD 9 en micosis especiales y diseminadas

Genetic, immunologic and of CARD9 relation in special and disseminated mycoses.

Mena L¹, Arellano-Mendoza I², Bonifaz A³

ANTECEDENTES

Las micosis superficiales, dermatofitosis profundas, micosis invasivas como feohifomicosis, candidosis mucocutánea e invasora del sistema nervioso central, son afecciones raras y algunas amenazan la vida. La feohifomicosis es una enfermedad causada por más de 100 especies de hongos melanizados (dematiáceos) levaduriformes, filamentosos y pseudofilamentosos, son causantes de infecciones cutáneas superficiales, subcutáneas y sistémicas. La dermatofitosis es causada por hongos filamentosos queratinofílicos ubicuos, generalmente confinados al estrato córneo, como lo denota su nombre, son los hongos causantes de las *tineas corporis, cruris, pedis, capitis* y *unguium* (onicomicosis).^{1,2} En la dermatofitosis profunda estos hongos traspasan la barrera de la piel, la capa córnea, para invadir el sistema linfático, llegando incluso al sistema nervioso central, las tres enfermedades que producen son: granuloma de Majocchi, enfermedad sistémica de Hadida y los pseudomicetomas.³⁻⁸

Los casos de micosis diseminadas se observan habitualmente en pacientes con algún grado de inmunosupresión; sin embargo, se han reportado en personas sanas sin estado previo de inmunosupresión;⁹ aunado a esto, los casos de micosis diseminadas reportados fue de parientes consanguíneos o con antecedente familiar de micosis y, en menor frecuencia, casos esporádicos, lo que sugirió la existencia de mecanismos de

¹ Residente de Medicina Interna.

² Jefa del servicio de Dermatología.

³ Departamento de Micología.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: marzo 2017

Aceptado: abril 2017

Correspondencia

Dra. Lourdes Mena
lula.mena77@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Mena L, Arellano-Mendoza I, Bonifaz A. Relación genética, inmunológica y de CARD 9 en micosis especiales y diseminadas. Dermatol Rev Mex. 2017 julio;61(4):345-350.

herencia mendeliana autosómico recesivos. Se observó tiña imbricada o Tokelau (*Trichophyton concentricum*) en indios de la zona Náhuatl en México, ya se sospechaba predisposición genética en estos individuos.¹⁰ Se ha comentado la participación de defectos combinados de la inmunidad innata y adaptativa en la fisiopatología de las dermatofitosis diseminadas así como candidosis mucocutánea.¹¹ En Inglaterra, México, Rusia, Dinamarca, Brasil, Estados Unidos, Japón y en norte de África se han reportado casos esporádicos (no consanguíneos) de dermatofitosis profundas.¹⁰⁻¹⁶

Asimismo, se han encontrado distintos mecanismos de susceptibilidad genética causantes de micosis diseminadas, por ejemplo en candidosis mucocutánea: errores de la inmunidad dependientes de la IL-17 (deficiencias autosómicas recesivas y dominantes de la IL-17 y mutaciones en STAT 1).^{17,18} Se han comunicado asociaciones significativas con genes del HLA, especialmente HLA-DR*04 y HLA-DR*08 en individuos con onicomicosis por *T. rubrum*.^{19,20}

Las mutaciones de CARD 9 (del inglés: *caspase recruitment domain-containing protein 9*) en pacientes sin inmunosupresión previa se han asociado hasta ahora con feohifomicosis, candidosis mucocutánea, casos de meningitis por *Candida* y dermatofitosis diseminadas, además, hubo deficiencias en la respuesta Th17.²¹⁻²⁴

Respuesta inmunológica antifúngica

Los hongos son organismos poco comprendidos, pueden estar presentes como patógenos extracelulares o intracelulares (en los fagocitos); por lo que las respuestas inmunológicas generadas son mecanismos combinados. La respuesta inmunológica ante los hongos se ha estudiado en menor medida que la inmunidad ante las bacterias y los virus.²⁵⁻²⁷

La inmunidad mediada por células es hasta ahora el mayor mecanismo de respuesta inmunitaria ante infecciones fúngicas. Sin embargo, todo comienza por el reconocimiento de lo no propio partiendo de las células de la inmunidad innata.

Receptores de reconocimiento de patrones: dectinas

Los mediadores iniciales de la inmunidad innata ante los hongos son los neutrófilos (liberan sustancias fungicidas como especies reactivas de oxígeno y enzimas líticas) y macrófagos; por ello, los pacientes con neutropenia son extremadamente susceptibles a infecciones por hongos. Los fagocitos, células dendríticas y algunas células de tejidos reconocen a los patógenos fúngicos por medio de los receptores de membrana TLR (receptores tipo Toll) y los receptores tipo lectinas, entre los cuales están los receptores llamados dectinas que se asocian con células dendríticas, en ellas inducen eventos de señalización que estimulan la producción de citocinas que promueven la generación de la respuesta inmunitaria efectora específica.^{25,26,28}

De este modo, los B glucanos son componentes de la pared celular fúngica (*Candida*, *Aspergillus*), al ser reconocidos por las dectinas promueven la inducción de interleucinas y la diferenciación de los linfocitos CD4+ a células efectoras Th17. La respuesta Th17 estimula la inflamación y recluta más neutrófilos y monocitos para erradicar la infección. Los hongos extracelulares tienden a inducir respuestas inmunológicas tipo Th 17 (adaptativas).^{25,26,29}

De manera interesante las células T reguladoras participan promoviendo la inmunidad antifúngica, se sabe que el papel inicial de estas células es regular las respuestas Th1 y Th2; se sabe que promueven la respuesta Th17 bajo ciertos microambientes. La respuesta Th17 ante infecciones fúngicas es propiciada por las células

T reguladoras en mayor medida en infecciones diseminadas, mientras que es inhibida en un modelo de *C. albicans* gastrointestinal.^{29,30}

Mecanismos inmunológicos dependientes de CARD 9

CARD 9 es un gen y CARD 9, una proteína intracelular adaptadora. El gen se encuentra en el brazo largo del cromosoma 9, codifica la proteína del mismo nombre, ésta tiene un papel en la señalización intracelular y es detonante de respuestas inmunológicas antifúngicas.^{21,31}

Al reconocer componentes de la pared celular fúngica las dectinas inician cascadas de señalización intracelulares, que llegan a la proteína adaptadora CARD 9, lo que propicia la activación de los factores nucleares de transcripción NF-kb (factor nuclear kappa beta) y la proteína cinasa activadora mitógena, a su vez detonan la producción de citocinas clave: IL-1B, IL-6 e IL-23 para la diferenciación celular efectora a Th17.³²

Los pacientes con micosis diseminadas (feohifomicosis, candidosis mucocutánea) y mutaciones en el gen CARD 9 condicionan la generación de un codón de terminación prematuro y con ello la producción anómala de la proteína CARD 9, por tanto, la vía NF-kb se encuentra alterada en las células de la inmunidad innata (monocitos y células dendríticas), a su vez, las citocinas necesarias para promover la diferenciación celular hacia Th17, necesaria para la aniquilación fúngica.^{22,33,34}

Estos pacientes con mutaciones en CARD 9 y micosis diseminadas no tenían antecedente de inmunosupresión o neutropenia, lo que sugiere que, al encontrarse presente la respuesta innata neutrofílica inicial, contrarrestaban las infecciones fúngicas en primera instancia, lo que explica los años libres de enfermedad porque los dermatofitos y *Candida* se hallan de manera

ubicua en la piel, y ello pudiera explicar en alguna medida por qué no todos los pacientes con mutaciones de CARD 9 adquieren infección fúngica diseminada. Otra explicación es que existen vías independientes de CARD 9 que en un inicio también contrarrestan la infección; en un estudio se comenta que los polimorfonucleares deficientes de CARD 9 mostraban defectos en la producción de citocinas proinflamatorias y la eliminación de *Phialophora verrucosa*; sin embargo, aunque deficientes de la proteína CARD 9, los PMN conservaban la generación de especies reactivas de oxígeno y la capacidad de fagocitar, por lo que implican una vía alterna de eliminación fúngica inicial en pacientes con mutaciones de CARD 9.³⁵

Mutaciones en CARD 9

En pacientes con feohifomicosis se han reportado tres mutaciones de CARD 9 en individuos no relacionados: dos compuestos heterocigotos (c.191-192insTGCT y c.472C>T, p.L64fsX59 y p.Q158X), y una apertura de marco homocigota (c.819- 820insG, p.D274fsX60), además, se encontraron en ellos 12 SNPs (*single nucleotid polymorphisms*) relacionados, lo que sugiere efecto del fundador; los parientes cercanos de los pacientes que tenían una mutación se encontraban sin enfermedad, además, la mutación se encontraba en 220 controles étnicamente relacionados, por ello, CARD 9 sugiere ser el factor de riesgo genético más frecuente en estos pacientes para la adquisición de feohifomicosis, además, se observó deficiencia de la respuesta Th17.³⁶

En 2009 Gloker y su grupo²⁴ analizaron 39 pacientes relacionados con candidosis mucocutánea e incluso diseminada al sistema nervioso central (excepcional por la ausencia de ureasa en estas levaduras) y observaron un patrón de herencia autosómico recesivo, en la secuenciación de CARD 9, se encontró la mutación puntual

homocigota (Q295X), lo que condicionó un codón de término prematuro que hace inservible a la proteína CARD 9 creando de esta manera susceptibilidad de estos individuos, se observaron deficiencias de células Th17.

En pacientes con dermatofitosis diseminadas se identificaron siete mutaciones distintas de CARD 9, cuatro homocigotas (Y91H,8 R101C,6 p.D274fsX60,9 Q289X,6 y Q295X10), además de la mutación en el compuesto heterocigoto (G72S/R373P11 y p.L64fsX59/p.Q158X9), localizados la mayoría en el dominio CARD de los aminoácidos 6-98 y otros en el dominio del extremo final de los aminoácidos 140-420, ocasionando las alteraciones estructurales y funcionales en la expresión final de la proteína CARD 9 (**Cuadro 1**).^{22,23}

Otras vías alteradas de señalización que implican susceptibilidad ante las infecciones fúngicas

Hay mutaciones asociadas con el gen AIRE en la susceptibilidad de las infecciones por *Candida* sp, en el síndrome de hiper-IgE donde ocurren mutaciones heterocigotas del gen STAT 3, también se observan candidosis.³⁵ Entre otros mecanismos de susceptibilidad genética

causantes están los errores de la inmunidad dependientes de la IL-17, autosómico dominante y recesivos, relacionados con casos de candidosis mucocutánea, entre otros.¹⁷⁻¹⁹

En las infecciones fúngicas con agente etiológico determinado, es decir no sindrómicas, la influencia de la molécula adaptadora CARD 9 tiene acción en la respuesta inmunitaria innata principalmente a nivel de células dendríticas.³⁷

CONCLUSIONES

Los pacientes con micosis diseminadas (feohifomicosis, candidosis mucocutánea, dermatofitosis sistémica) y mutaciones en el gen CARD 9 condicionan la producción anómala de la proteína acopladora CARD 9, por tanto, la vía NF-kb en células de la inmunidad innata (monocitos y células dendríticas), con ello se alteran las citocinas necesarias para promover la diferenciación celular hacia Th17, necesaria para la aniquilación fúngica.

Se ha mencionado que estos pacientes no se conocían con inmunosupresión o neutropenia, los neutrófilos están presentes, lo que sugiere que estos individuos con mutaciones en CARD 9 logran contrarrestar las infecciones fúngicas de

Cuadro 1. Mutaciones de CARD 9 en los distintos tipos de micosis diseminadas

Micosis	Mutaciones	Deficiencia de Th17
Feohifomicosis	Compuestos heterocigotos c.191-192insTGCT / c.472C>T p.L64fsX59 / p.Q158X Apertura de marco homocigota c.819- 820insG, p.D274fsX60	Presente
Dermatofitosis sistémica	Homocigotas Y91H, 8 R101C, 6 p.D274fsX60, 9 Q289X,6 y Q295X10 Compuesto heterocigoto G72S/R373P11 y p.L64fsX59/p.Q158X9	
Candidosis mucocutánea crónica	Mutación homocigota Q295X	Presente

manera inicial, ya que las especies de *Candida* y dermatofitos se encuentran de manera ubicua en la piel, esta primera barrera de defensa pudiese explicar que no todos los pacientes con mutaciones de CARD 9 adquieren la infección diseminada.

Falta estudiar mutaciones de CARD 9 en otras micosis como cromoblastomicosis, que al igual que la feohifomicosis, su causa son hongos melanizados.

Estos trabajos empiezan a explicarnos los porqués del comportamiento atípico de ciertas infecciones en las que no hay un patrón de inmunosupresión, en particular con hongos de tipo oportunista que requieren cierto tipo de condiciones para que la micosis aparezca.

REFERENCIAS

1. Saúl A. Saúl, Lecciones de Dermatología. 16ª ed. McGraw-Hill 2015;121-180.
2. Vazquez-Gonzalez D, Perusquia-Ortiz AM, Hundeiker M, Bonifaz A. Opportunistic yeast infections: Candidiasis, cryptococcosis, trichosporonosis and geotrichosis. *J Deutsch Dermatol Ges* 2013;11:381-393.
3. Hadida E, Schousboe A. Dermatophytic disease aspects. *Alger Med* 1959;63:303-36.
4. Marconi VC, Kradin R, Marty FM, Hospenthal DR, Kotton CN. Disseminated dermatophytosis in a patient with hereditary hemochromatosis and hepatic cirrhosis: case report and review of the literature. *Med Mycol* 2010;48:518-27.
5. Boudghene-Stambouli O, Merard-Boudia A. Dermatophytic disease in Algeria: a new case and review of the literature. *Ann Dermatol Venereol* 1991;118:17-21.
6. Ratajczak-Stefanska V, Kiedrowicz M, Maleszka R, Rózewicka, M, Mikulska D. Majocchi's granuloma caused by *Microsporum canis* in an immunocompetent patient. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:445-7.
7. Botterel F, Romand S, Cornet M, Recanatl G, et al. Dermatophyte pseudomycetoma of the scalp: a case report and review. *Br J Dermatol* 2001;145:151-3.
8. Tejasvi T, Sharma VK, Sethuraman G, Singh MK, Xess I. Invasive dermatophytosis with lymph node involvement in an immunocompetent patient. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:506-8.
9. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003;3:685-702.
10. Bonifaz A, Araiza J, Koffman-Alfaro S, et al. Tinea imbricata: autosomal dominant pattern of susceptibility in a polygamous indigenous family of the Nahuatl zone in Mexico. *Mycoses* 2004;47:288-91.
11. García-Romero M, Arenas R. New Insights into genes, immunity, and the occurrence of dermatophytosis. *J Invest Dermatol* 2015;135:655-7.
12. Beirana L, Novales J. Tinea universal y granulomatosa por *T. tonsurans*. *Dermatol Rev Mex* 1959;3:4-16.
13. Oliveira H, Trincão R, Leitão A. Tricofitose cutânea generalizada com infecção sistêmica por *Trichophyton violaceum*. *J Med (Porto)* 1960;41:626-42.
14. Bonifaz A, Tirado-Sánchez A, Ponce RM. Granuloma de Majocchi. *Gac Med Mex* 2008;144:427-33.
15. Sequeira JH. A case of granuloma trichophyticum. *Br J Dermatol* 1912;207.
16. Hironaga M, Okazaki N, Saito K, Watanabe S. *Trichophyton mentagrophytes* granulomas: unique systemic dissemination to lymph nodes, testes, vertebrae, and brain. *Arch Dermatol* 1983;119:482-90.
17. Van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, et al. STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med* 2011;365:54-61.
18. Puel A, Picard C, Cypowyj S, Lilic D, Abel L, Casanova JL. Inborn errors of mucocutaneous immunity to *Candida albicans* in humans: a role for IL-17 cytokines? *Curr Opin Immunol* 2010;22:467-74.
19. Zaitz C, Campbell I, Moraes J. HLA-associated susceptibility to chronic onychomycosis in Brazilian Ashkenazi Jews. *Int J Dermatol* 1996;35:681-2.
20. García-Romero M, Granados J, Vega-Memije M, et al. Analysis of genetic polymorphism of the HLA-B and HLA-DR loci in patients with dermatophytic onychomycosis and in their first-degree relatives. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:59-62.
21. Lanternier F, Pathan S, Vincent QB, et al. Deep dermatophytosis and inherited CARD9 deficiency. *N Engl J Med* 2013;369:1704-14.
22. Wang X, et al. CARD9 mutations linked to subcutaneous phaeohyphomycosis and TH17 cell deficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:905-8.
23. Jachiet M, Lanternier F, Rybojad M, Bagot M, et al. Posaconazole treatment of extensive skin and nail dermatophytosis due to autosomal recessive deficiency of CARD9. *JAMA Dermatol* 2015;151:192-194.
24. Glocker EO, Hennigs A, Nabavi M, et al. A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections. *N Engl J Med* 2009;361:1727-35.
25. Abbas AK. Cellular and molecular immunology. In: Lichtman AH, Pillai S. Illustrations by David L Baker, Alexandra Baker. 7th ed. 2012;353-59.
26. Leibund Gut-Landmann S, Wuthrich M, Hohl TM. Immunity to fungi. *Curr Opin Immunol* 2012;24:449-458.

27. Bonifaz A, Micología Médica Básica. 5ª ed. McGraw-Hill 2015.
28. Verma A, Wuthrich M, Deepe G, Klein B. Adaptive immunity to fungi. Cold Spring Harb Perspect Med 2015;5-19.
29. Pandiyan P, Conti HR, Zheng L, Peterson AC, Mathern DR, et al. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells promote Th17 cells *in vitro* and enhance host resistance in mouse *Candida albicans* Th17 cell infection model. Immunity 2011;34:422-434.
30. Netea MG, Suttmuller R, Hermann C, Van der Graaf CA, et al. Toll-like receptor 2 suppresses immunity against *Candida albicans* through induction of IL-10 and regulatory T cells. J Immunol 2004;172:3712-3718.
31. Hsu YMS, Zhang Y, You Y, et al. The adaptor protein CARD9 is required for innate immune responses to intracellular pathogens. Nat Immunol 2007;8:198-205.
32. Hara H, Ishihara C, Takeuchi A, et al. The adaptor protein CARD9 is essential for the activation of myeloid cells through ITAM-associated and Toll-like receptors. Nat Immunol 2007;8:619-29.
33. Bertin J, Guo Y, Wang L, Srinivasula SM, Jacobson MD, Poyet JL, et al. CARD9 is a novel caspase recruitment domain-containing protein that interacts with BCL10/CLAP and activates NF-kappa B. J Biol Chem 2000;275:41082-6.
34. Drummond RA, Saijo S, Iwakura Y, Brown GD. The role of Syk/CARD9 coupled C-type lectins in antifungal immunity. Eur J Immunol 2011; 41:276-81.
35. Liang P, Wang X, Wang R, Wan Z, et al. CARD9 deficiencies linked to impaired neutrophil functions against *Phialophora verrucosa*. Mycopathologia 2015;179:347-57.
36. Wang X, Wang W, Lin Z, Wang X, et al. CARD9 mutations linked to subcutaneous phaeoerythromycosis and TH17 cell deficiencies. J Allergy Clin Immunol 2014;133:905-8.
37. Vinh DC. Insights into human antifungal immunity from primary immunodeficiencies. Lancet Infect Dis 2011;11:780-92.