

# Candidiasis mucocutánea crónica. Informe de un caso

## Chronic mucocutaneous candidiasis. Case report

Dr. Rolando Elías Julián-González<sup>a</sup>, Dr. Manuel Augusto Valdebrán-Canales<sup>a</sup>  
y Dr. Héctor Eduardo Guidos-Morales<sup>b</sup>

### RESUMEN

La candidiasis mucocutánea crónica (CMC) es una inmunodeficiencia primaria que se caracteriza por infecciones candidiásicas persistentes o recurrentes en piel, uñas o membranas mucosas. La CMC puede asociarse con endocrinopatías, como hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison, hipotiroidismo, diabetes mellitus de tipo 1 o hipogonadismo; otras patologías asociadas son enfermedades autoinmunitarias, como gastritis autoinmunitarias y hepatitis autoinmunitaria. Se presenta una paciente con CMC con déficit específico de linfocitos T y células NK, sin otra enfermedad asociada.

**Palabras clave:** candidiasis mucocutánea crónica, inmunodeficiencia primaria, endocrinopatías, inmunidad mediada por células.

### SUMMARY

Chronic mucocutaneous candidiasis is a primary immunodeficiency characterized by persistent or recurrent candidal infections of the skin, nails and/or mucosal tissues. CMC can be associated with endocrinopathies such as hypoparathyroidism, Addison's disease, hypothyroidism, type 1 diabetes mellitus or hypogonadism. Other associated conditions include autoimmune diseases such as autoimmune gastritis and autoimmune hepatitis. We report a patient with CMC and decreased T cell, natural killer cells without other associated condition.

**Key words:** chronic mucocutaneous candidiasis, primary immunodeficiency, endocrinopathies, cell-mediated immunity.

### INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias se expresan frecuentemente a través de enfermedades mucocutáneas de origen infeccioso y no infeccioso;<sup>1</sup> un ejemplo es la candidiasis mucocutánea crónica (CMC), un síndrome heterogéneo y raro caracterizado por una respuesta inmunitaria ineficaz ante la infección por microorganismos del géne-

ro *Candida* sp, especialmente *Candida albicans*<sup>2</sup> y, en menor frecuencia, por dermatofitos.<sup>1</sup> Los cuadros clínicos esenciales son las infecciones candidiásicas crónicas o recurrentes de la piel, mucosas y uñas.<sup>2</sup> El inicio temprano de la sintomatología o una presentación diseminada de las lesiones predice una enfermedad grave,<sup>2</sup> pero raramente se observa el desarrollo de candidiasis sistémica o sepsis por microorganismos del género *Candida* sp,<sup>2,4</sup> por lo que se considera que el defecto inmunológico se limita a las infecciones superficiales.<sup>4</sup>

Este fenómeno también puede observarse en otras inmunodeficiencias primarias, como el síndrome de Di George y la inmunodeficiencia combinada grave, que se caracterizan por presentar alteraciones en la inmunidad celular adquirida,<sup>5,6</sup> específicamente el déficit de linfocitos T,<sup>3</sup> fenómeno descrito en algunos pacientes con CMC.<sup>7</sup> Estos defectos suelen acompañarse de déficit de citoquinas características de las células Th1, como interferón gamma<sup>2,4</sup> e interleucina 2;<sup>2,6</sup> por lo que la inmunidad mediada por células se considera esencial en la respuesta inmunitaria contra las infecciones candidiásicas mucocutáneas.<sup>8</sup> En contraste, el riesgo de candidiasis sistémica es mayor en pacientes con alteraciones en la respuesta celular innata, específicamente en las alteraciones cualitativas y cuantitativas de los neutrófilos,<sup>7,8</sup> como en pacientes neutropénicos por tratamientos inmunosupresores o citotóxicos.<sup>8</sup>

### Informe del caso

Paciente femenina de 10 años de edad referida a la consulta externa de dermatología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de San Salvador, por presentar engrosamiento y cambios de coloración en la uña del pulgar derecho. Al examen físico, en cuero cabelludo, se observan tres placas alopecias, con cicatrización en la periferia y escasas costras serosanguinolentas en el centro, dos de estas placas se localizan alrededor del ápice del cráneo y la tercera en región parietal derecha. En cavidad oral y labios se observan placas blanquecinas que cubren el centro y los bordes de la lengua, así como ambas comisuras labiales; al remover estas placas se observa eritema y fisuras

- a. Consulta Externa de Dermatología.  
b. Consulta Externa de Alergia e Inmunología Clínica.  
Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, San Salvador, El Salvador.

**Correspondencia:**  
Dr. Rolando Elías Julián-González:  
rolandojulian@yahoo.com.mx

**Conflicto de intereses:**  
Ninguno que declarar.  
Recibido: 1-7-09  
Aceptado: 25-9-09

en la mucosa (*Figura 1*). La uña del pulgar derecho está engrosada, amarillenta, distrófica y con eritema en los pliegues periungueales; la uña del dedo medio de mano izquierda presenta coloración amarillenta en ambos bordes laterales (*Figura 2*). No se encuentran signos clínicos de hipoparatiroidismo o enfermedad de Addison.

Desde los 2 meses de edad ha requerido atención hospitalaria por diarrea, gastroenteritis aguda, neumonía y desnutrición moderada, con múltiples hospitalizaciones; sufre de candidiasis oral desde los 5 meses de edad. Los análisis de laboratorio archivados en su expediente clínico informan anemia crónica y parasitismo intestinal; tres exámenes ELISA para virus de la inmunodeficiencia humana, tomados durante el segundo año de vida, resultaron negativos, por lo que se descarta esta infección. La paciente es la segunda de tres hermanas y tiene dos hermanos mayores

con los que sólo comparte padre; padres y hermanos son sanos. No se encontró evidencia de infecciones cutáneas a repetición o endocrinopatías en abuelos y tíos de la paciente.

Ante una posible inmunodeficiencia primaria, específicamente una CMC, se indican estudios inmunológicos. La citometría de flujo informa niveles séricos bajos de linfocitos T y células NK, que repercuten en el número total de linfocitos; las concentraciones séricas de linfocitos B son normales (*Tabla 1*). El déficit en la inmunidad mediada por células se constata también a través de una prueba de candidina, que denota ausencia de induración tanto a las 48 h, como a la semana de haberse aplicado; iguales resultados se observaron con la prueba de tuberculina a las 48 h de aplicación. Los niveles séricos de inmunoglobulinas A, E y M son normales, y los de IgG altos (*Tabla 2*). El cultivo micológico de la uña del pulgar derecho

FIGURA 1.



FIGURA 2.



TABLA 1. Resultados de la citometría de flujo

Célula	Porcentaje	Valores de referencia	Valores totales	Valores de referencia
CD3*	53%	64-88%	375	800-3 160
CD4	30%	33-59%	212	570-2 240
CD8	19%	22-53%	135	210-940
CD19**	29%	4-20%	205	60-503
CD16+56***	9%	2-23%	64	160-890
Recuento absoluto total de linfocitos			708	1 500-4 200
Total de glóbulos blancos			6 950	4 800-10 800

\*total de linfocitos T, \*\*linfocitos B, \*\*\*células NK.

TABLA 2. Valores totales de inmunoglobulinas

Inmunoglobulina	Valores totales	Valores de referencia
Inmunoglobulina A	151 mg/dl	22-157 mg/dl
Inmunoglobulina G	1620 mg/dl	423-1 090 mg/dl
Inmunoglobulina M	143 mg/dl	45-190 mg/dl
Inmunoglobulina E	3,2 UI/ml	Hasta 100 UI/ml

arroja crecimiento de *Tricophyton mentagrophytes*; en las lesiones de cuero cabelludo se detecta crecimiento de *Candida albicans*. Las concentraciones séricas de electrolitos: sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, así como las pruebas de función renal y la transaminasa glutámico-pirúvica son normales; se halló una discreta elevación de la transaminasa glutámico-oxalacética.

Los estudios clínicos confirman la sospecha diagnóstica de una CMC, específicamente por déficit de linfocitos T y células NK. Se indica itraconazol 100 mg por vía oral, una vez al día, por dos meses, y nistatina 1 000 000 U/ml vía oral, 4 veces día, resolviéndose las lesiones cutáneas y orales, no así la onicomosis. Aproximadamente un mes después de terminado el tratamiento con itraconazol reapareció la candidiasis oral.

## DISCUSIÓN

La presentación clínica de la CMC es muy variada. Esta diversidad clínica sugiere que bajo el denominador clínico antes descrito se agrupan diversas enfermedades específicas.<sup>2</sup> El 60-80% de los pacientes con CMC manifiesta su enfermedad en la infancia, sólo una minoría la expresa tardíamente;<sup>8</sup> en algunos casos, se comporta como una enfermedad familiar; predomina la herencia autosómica recesiva y es menos frecuente la herencia autosómica dominante. En una minoría de los casos se presenta en forma esporádica;<sup>8</sup> puede acompañarse de enfermedades autoinmunitarias o diferentes endocrinopatías,<sup>3,4</sup> en este último caso se han descrito entidades clínicas bien definidas.<sup>8</sup>

El síndrome de poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica o APECED (por su sigla en inglés: *online mendelian inheritance in human*-OMIM 240300), también conocido como el síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1, se transmite con un patrón de herencia autosómica recesiva y es producto de mutaciones en el gen regulador autoinmunitario (AIRE).<sup>9</sup> Se caracteriza por la asociación de por lo menos dos de las siguientes enfermedades: CMC, hipotiroidismo y enfermedad de Addison; estos componentes se presentan de forma cronológica, la CMC se manifiesta en la mitad de los pacientes alrededor de los 5 años, el hipotiroidismo se observa en dos tercios de los pacientes a los 10 años<sup>9</sup> y la enfermedad de Addison antes de los 15 años<sup>10</sup> pero la presencia de los tres componentes sólo se observa en el 33-50% de los pacientes.<sup>11</sup> Otras manifestaciones menos frecuentes de la APECED, son la tiroiditis autoinmunitaria, insuficiencia gonadal, anemia perniciosa, diabetes mellitus de

tipo 1, hepatitis autoinmunitaria, diarrea crónica, malabsorción y manifestaciones de distrofia ectodérmica: queratitis, alopecia, hipoplasia del esmalte dental y distrofia ungueal.<sup>9-11</sup>

Una forma de presentación poco frecuente de la CMC es la asociación con hipotiroidismo, en ausencia de otras endocrinopatías (OMIM 606415). A diferencia de la APECED, esta entidad se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante.<sup>8</sup> En una minoría de pacientes con inicio temprano de la enfermedad, ésta no se asocia a otras patologías y se manifiesta con varios patrones de herencia (OMIM 114580, OMIM 607644, OMIM 212050) o de forma esporádica sin antecedentes familiares,<sup>8</sup> que parece ser el caso de la paciente, pues es el primer miembro afectado en la familia y, a pesar de tener 10 años, no ha presentado ningún signo clínico o bioquímico de hipoparatiroidismo o de enfermedad de Addison.

Tradicionalmente, el tratamiento de los pacientes con CMC se basa en la terapia de las enfermedades infecciosas secundarias al déficit inmunológico y el tratamiento de las endocrinopatías y complicaciones asociadas, pero estos tratamientos son sólo paliativos, no resuelven el déficit inmunológico. Una de las opciones para el tratamiento específico del déficit inmunológico ha sido el factor de transferencia (FT) o extracto dializable de leucocitos, constituido por múltiples moléculas de bajo peso molecular extraídas del rompimiento del paquete de leucocitos de una unidad de sangre para donación; el FT se ha utilizado en el tratamiento de varias enfermedades de origen inmunológico o infeccioso, especialmente en las que la respuesta inmunitaria celular es deficiente, con buenos resultados en coccidioidomycosis anérgica, toxoplasmosis, leishmaniasis, no así en la CMC donde se han comunicado sólo beneficios parciales<sup>12</sup> o mejoría clínica de los pacientes, pero solamente durante el tratamiento con factor de transferencia específico para *Candida albicans*.<sup>13</sup> En pacientes con CMC y complicaciones graves, como anemia aplásica, anemia hemolítica y bronconeumonías a repetición, se han comunicado mejores resultados con el trasplante alogénico de médula ósea, que revierte los síntomas de la CMC y las complicaciones que ponen en riesgo la vida de los pacientes, sin recaídas pasados 3 años del trasplante.<sup>14,15</sup>

## Agradecimiento

A la Dra. Julia Verónica Vargas Rivas, por su imprescindible colaboración en la redacción de este trabajo. ■

## BIBLIOGRAFÍA

1. Paller A. Immunodeficiency syndromes. En: Harper J, Orange A, Prouse N, ed. *Textbook of Pediatric Dermatology*. 1ra ed. Oxford: Blackwell Sciences Ltd; 2000. Págs. 1678-99.
2. 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(2):247-53.
3. Chiu SJ, Tsao CH, Chen LC, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in a 6-year-old boy. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37(3):196-9.
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(11):365-9.
5. Lilic D, Gravenor I. Immunology of chronic mucocutaneous candidiasis. *J Clin Pathol* 2001;54(2):81-3.
6. 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(10):5690-9.
7. Richardson M, Rautemaa R. How the host fights against *Candida* infections. *Front Biosci* 2009;14:4363-75.
8. Lilic D. New perspectives on the immunology of chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15(2):143-7.
9. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, et al. Clinical manifestation and management of patients with autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Intern Med* 2009;265(5):514-29.
10. Buzi F, Badolato R, Mazza C, et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome: time to review diagnostic criteria? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(7):3146-8.
11. Molina-Garrido MJ, Guillén-Ponce C, Guirado-Risueño M, et al. Síndrome poliglandular autoinmune. *An Med Interna* 2007;24(9):445-52.
12. Berrón-Pérez R, Chávez-Sánchez R, Estrada-García I, et al. Indications, usage, and dosage of the transfer factor. *Rev Alerg Mex* 2007;54(4):134-9.
13. Masi M, De Vinci C, Baricordi OR. Transfer factor in chronic mucocutaneous candidiasis. *Biotherapy* 1996;9(1-3):97-103.
14. Hoh MC, Lin HP, Chan LL, Lam SK. Successful allogeneic bone marrow transplantation in severe chronic mucocutaneous candidiasis syndrome. *Bone Marrow Transplant* 1996;18(4):797-800.
15. Deeg HJ, Lum LG, Sanders J, et al. Severe aplastic anemia associated with chronic mucocutaneous candidiasis. Immunologic and hematologic reconstitution after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1986; 41(5):583-6.