

# Candidosis Mucocutánea Crónica causada por *Candida zeylanoides*: Presentación de tres casos familiares.

**JOSÉ MIGUEL CORTÉS**

Médico residente 4to año de Dermatología, IDCP-DHBD. Santo Domingo, República Dominicana.

**MARIEL ISA PIMENTEL**

Médico Dermatólogo, IDCP-DHBD. Santo Domingo, República Dominicana.

**RAFAEL ISA ISA**

Médico Dermatólogo - Micólogo. Director General IDCP-DHBD. Santo Domingo, República Dominicana.

**JUAN PABLO GUZMÁN**

Médico Dermatólogo- Internista. Jefe de enseñanza, IDCP-DHBD. Santo Domingo, República Dominicana.

**ANA CECILIA CRUZ**

Bioanalista-Micóloga. Enc. Dpto. de Micología, IDCP-DHBD. Santo Domingo, República Dominicana.

Correspondencia a: jmiguel03@hotmail.com

**Resumen.** La candidosis mucocutánea crónica (CMC) es un síndrome heterogéneo y raro caracterizado por una deficiencia inmunitaria primaria ante la infección por microorganismos del género *Candida* sp. Los cuadros clínicos esenciales son las infecciones candidósicas crónicas o recurrentes de la piel, mucosas, uñas, incluyendo esófago. Se presenta un caso de candidosis mucocutánea crónica (CMC) familiar por *Candida zeylanoides*, agente oportunista de presentación inusual, con escasos reportes en la literatura. **Palabras claves:** *Candidosis mucocutánea crónica, Candidosis, Candida sp, Candida zeylanoides, oportunista*

**Chronic mucocutaneous candidiasis cause by *Candida zeylanoides*: report of three familial cases.**

**Abstract.** Chronic mucocutaneous candidiasis (CMC) is a heterogeneous syndrome characterized by a deficiency rare primary immune response to infection by microorganisms of the *Candida* genus. The essential clinical features are chronic or recurrent candidal infections of the skin, mucous membranes, nails, including esophagus. We report a case of chronic mucocutaneous candidiasis (CMC) due to *Candida zeylanoides*. This is a familiar unusual presentation, with few reports in the literature. **Key words:** *Chronic mucocutaneous candidiasis, Candidiasis, Candida, Candida zeylanoides, opportunistic.*

## INTRODUCCIÓN

Hipócrates describe por primera vez la candidosis, en su obra *Epidemics*, en individuos debilitados y recién nacidos; denominando "estomatis aftosa" a las placas blanquecinas que se presentaban en la boca. S. Véron en 1835 postuló la transmisión intrauterina y describió el primer caso con candidosis esofágica.<sup>1,2</sup> Parrot y Trosseau en 1837, mucho tiempo después, describen la candidiasis oral como consecuencias de enfermedades preexistentes.<sup>3</sup> J. H. Bennet en 1844 en el esputo de un paciente tuberculoso aisló el hongo conocido: *Cándida Albicans*. En 1853 se señala la enfermedad sistémica en pacientes debilitados.<sup>1</sup>

En 1890 Christian Georg Schmorl informó la afección mucocutánea. El primer caso mucocutáneo crónico fue reportado en Londres por J.G. Forbes en una niña de tres años de edad con afección de lengua y uñas. La candidosis congénita fue reportada por primera vez en 1958.<sup>1</sup>

Clasificación de candidosis: localizada (mucocutánea, cutánea), diseminada y profunda (candidosis mucocutánea crónica, granuloma candidósico), sistémica, alérgica.<sup>1</sup>

La candidosis mucocutánea crónica (CMC) es un síndrome heterogéneo y raro caracterizado por una deficiencia inmunitaria primaria<sup>4</sup> ante la infección por microorganismos del género *Candida* sp, especialmente *Candida albicans* y en menor frecuencia por dermatofitos. Los cuadros clínicos esenciales son las infecciones candidósicas crónicas o recurrentes de la piel, mucosas, uñas, incluyendo esófago.<sup>3, 5, 6</sup>

Una presentación diseminada de las lesiones, y/o el inicio temprano de la sintomatología predice una enfermedad grave, el desarrollo de candidiasis sistémica o sepsis por microorganismos del género *Candida* sp, es raro; lo que podría explicar que el defecto inmunológico se limita a las infecciones superficiales.<sup>7</sup>

Esta patología se desarrolla en la infancia como consecuencia de varios defectos en la defensa contra *Cándida sp.* como son: linfotransformación disminuida, alteración de la inmunidad celular con anergia cutánea, producción anómala de citoquinas, baja respuesta quimiotáctica monocitaria, pero sin diseminación de la enfermedad como se señaló.<sup>8</sup>

Subtipos de CMC: Candidiasis poliendocrina autoimmune recesiva con distrofia ectodérmica (APECED), CMC autosómica dominante con o sin enfermedad tiroidea, autosómica recesiva, CMC aislada.<sup>9</sup>

La CMC que se asocia a endocrinopatía se desarrolla entre el primer y el noveno año de edad, mientras que la que no se asocia a estas afecciones en los primeros años de la vida. La asociada a trastornos endocrinos se ve en un tercio de los casos con alteraciones como: hipopituitarismo, hipoparatiroidismo, hipoadrenocortisolismo, timomas, aplasias o displasias tímicas, diabetes y anemia perniciosa.<sup>3</sup>

Los defectos en los pacientes con APECED residen en el regulador autoimmune AIRE, el cual tiene un rol clave en la inmunotolerancia.<sup>10</sup> La susceptibilidad a *Cándida* en pacientes con APECED es atribuida a autoanticuerpos contra IL-17 y IL-22, los cuales son cruciales para la inmunidad antifúngica de la mucosa. Poco es conocido acerca de los defectos de la susceptibilidad a *Cándida* en pacientes con CMC autosómica dominante CMC.<sup>11,12</sup>

Frank L, Van de Veerndonk, Theo S. Plantinga et al en un estudio publicado en 2011 reportan que mutaciones en la secuencia del DNA del dominio CC de STAT 1 (signal transducer and activador of transcription 1) conducen a defectos en las respuestas celulares tipo 1 y tipo 17 lo cual podría explicar la susceptibilidad a las infecciones fúngicas en pacientes con CMC autosómica dominante.<sup>9</sup>

Las lesiones cutáneas iniciales son papulo-pustulares se transforman en nódulos que se abscedan o forman placas vegetantes, verrugosas, que llevan a desfiguración; en las uñas se presenta oniquia, perioniquia, distrofia, cambios de coloración, hiperqueratosis con placas vegetantes, y es lo que se considera la verdadera onixis candidósica.<sup>3</sup>

En el estudio micológico directo con hidróxido de potasio (KOH), lugol o agua destilada se encuentran esporas redondeadas u ovals, levaduras o pseudohifas. Además se puede realizar un Gram. La presencia de pseudomicelio o micelio es indicio de enfermedad activa. El cultivo en medio de agar dextrosa Sabouraud con antibióticos o sin ellos, debe mostrarse colonias de levaduras que se desarrollan de 3 a 8 días. Existen pruebas bioquímicas de sustratos cromogénicos que producen colonias de colores diferentes como CHROMagar-Candida identifica *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. glabrata*.<sup>3, 13</sup>

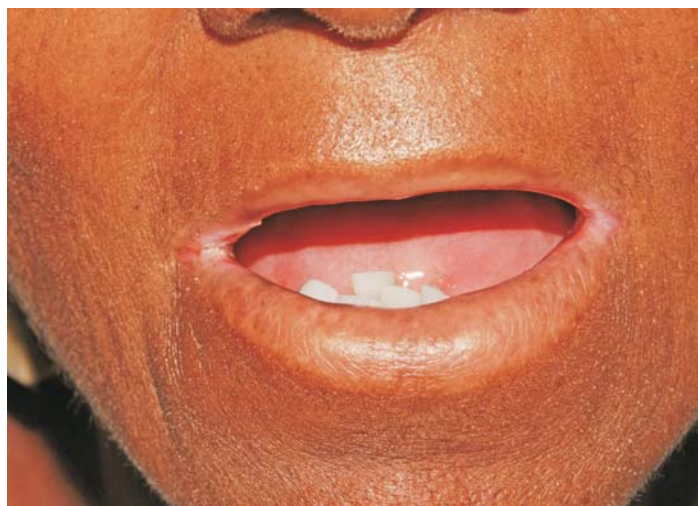
Otros métodos diagnósticos: La reacción en cadena de polimerasa (PCR) para identificar la levadura. Se realiza intradermoreacción con extracto de *Candida* (candidina) pero no tiene valor diagnóstico porque del 90-95% reaccionan positivamente porque han tenido un contacto previo con el hongo. Cariotificación por electroforesis. Histopatología la cual es variable e inespecífica, se puede observar una reacción granulomatosa con infiltrado inflamatorio con predominio de PMN, mononucleares, con levaduras en forma de blastoconidios o pseudomicelios.<sup>1, 14, 15</sup>

## CASOS CLÍNICOS

Madre: Femenina de 47 años de edad, fototipo Fitzpatrick V, soltera, ama de casa, procedente y residente en Santo Domingo, República Dominicana, acude por dermatosis de 37 años de evolución que afecta: comisuras labiales con prurito ocasional y uñas de manos, sin otros síntomas señalados.

Antecedentes personales patológicos, alérgicos y heredofamiliares no contributorios. Refiere manejo con antimicoterapia tópica y oral, no especificados por la paciente, sin mejoría.

Al examen físico: comisuras labiales; placas pseudomembranosas, de aspecto cremoso, blanquecinas, fondo eritematoso de bordes no definidos. Uñas de manos; pérdida ungueal distal, y su lecho eritematoso, descamación superficial leve, onicodistrofia, otras con onicolisis distal, líneas longitudinales, coloración amarillenta, eritema en pliegues periungueales. *Figuras 1-3.*



**Figura 1.** Placas pseudomembranosas, cremosas, blanquecinas fondo eritematoso de bordes no definidos.



**Figura 2.** Paroniquia, pérdida ungueal distal, lecho ungueal eritematoso, descamación superficial leve, onicodistrofia, líneas longitudinales, coloración amarillenta.



**Figura 3.** Paroniquia, onicosis distal.

Hemograma, glucemia, examen general de orina, pruebas tiroideas, CD4, CD8 VDRL, PPD, VIH; dentro de los límites de referencia, no reactivo y negativos respectivamente.

Paciente 2 (hija). Femenina de 11 años de edad, fototipo Fitzpatrick V, estudiante 7mo grado, procedente de Santo Domingo, acude por dermatosis de 7 años de evolución que afecta comisuras labiales.

Antecedentes personales patológicos y alérgicos no contributorios; antecedentes heredo-familiares con CMC: madre y hermano.

Al examen físico: Comisuras labiales; placas pseudomembranosas, blanquecinas, fondo eritematoso, de bordes no definidos. *Figura 4.*



**Figura 4.** Placas pseudomembranosas, blanquecinas, fondo eritematoso, de bordes no definidos.

Hemograma, glucemia, examen general de orina, pruebas tiroideas, CD4, CD8, VDRL, PPD, VIH; dentro de los límites de referencia, no reactivo y negativos respectivamente.

Paciente 3 (hijo). Masculino de 6 años de edad, estudiante 1er grado, fototipo Fitzpatrick V, procedente y residente en Santo Domingo, acude por dermatosis de 2 años de evolución que afecta comisuras labiales y uña de pulgar de mano derecha.

Antecedentes personales patológicos y alérgicos no contributorios; CMC: madre y hermana.

Al examen físico: Comisuras labiales; placas pseudomembranosas, blanquecinas, fondo eritematoso, fisuras, costras melicéricas. Uñas; paroniquia, onicodistrofia, coloración amarillenta, descamación y costra melicérica. *Figuras 5 y 6.*



**Figura 5.** Placas pseudomembranosas, blanquecinas, fondo eritematoso, fisuras, costras melicéricas.

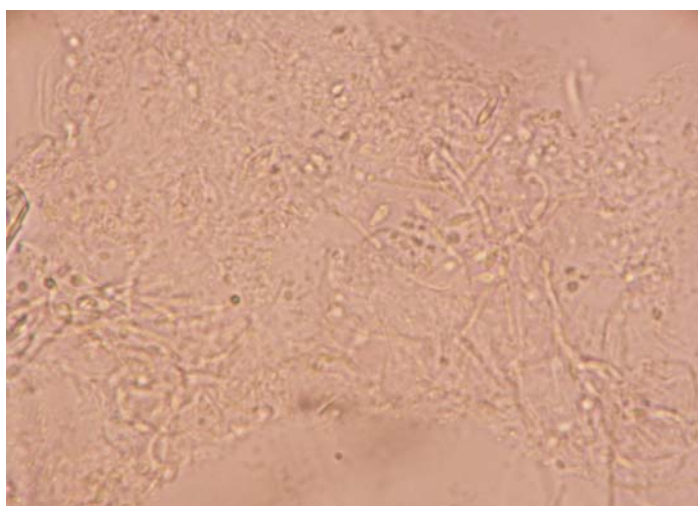


**Figura 6.** Paroniquia, onicodistrofia, coloración amarillenta, descamación y costra melicérica.

Hb: 10 g/dl HCT: 32.1 % MCV: 66.0 fL MCH: 20.7 resto del hemograma, glucemia, examen general de orina, pruebas tiroideas, CD4, CD8, VDRL, PPD, VIH; dentro de los límites de referencia, no reactivo y negativos respectivamente.

Se les realizó: radiografía de tórax PA y lateral, sin hallazgos patológicos.

En los tres pacientes el micológico directo con KOH 25% reportó presencia de pseudomicelios en las áreas descritas. *Figura 7.* El cultivo realizado en medio de Sabouraud reportó: colonias de crecimiento rápido, aspecto cremoso, color blanquecino. *Figura 8.* La identificación de la especie se realizó por medio de *Rapid Yeast Identification Panel MicroScan* (WalkAway 40 SI), que es un método automatizado, se identificó el agente causal *Candida zeylanoides*, (positivo para: glucosa, maltosa, sacarosa, trehalosa).



**Figura 7.** Micológico directo KOH 25%: presencia de pseudomicelios.



**Figura 8.** Cultivo medio de Sabouraud: Colonias de crecimiento rápido, aspecto cremoso, color blanquecino.

## DISCUSIÓN

Frente a esta presentación es obligatorio investigar enfermedades asociadas, o procesos de inmunosupresión que favorezcan el desarrollo de esta patología; los cuales fueron estudiados, no encontrándose asociaciones, ni factores que favorezcan inmunosupresión; a no ser por la anemia microcítica hipocrómica del paciente masculino. Sin embargo, los otros pacientes no presentaron este hallazgo. Niveles de CD4 y CD8 adecuados, lo que nos traduce que no hay deficiencia de Linfocitos T, que favorecería esta entidad. Por la técnica del *Rapid Yeast Identification Panel MicroScan* identificamos en las muestras de los tres pacientes *Candida zeylanoides*, la cual es reportada en la literatura como agente causal inusual, y en los casos que está presente hay involucramiento sistémico y como oportunista.<sup>16</sup> Sería de interés determinar los niveles de Interleucinas IL 12, 23 y 17, pues defectos en las mismas se han asociados a diversas micosis, principalmente IL 17; no realizadas por no tener estos estudios disponibles.<sup>11</sup>

Esta patología se desarrolla en la infancia como consecuencia de varios defectos en la defensa contra *Candida* sp.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arenas R. Candidosis, Candidosis Mucocutánea. *Micología Médica Ilustrada*. Cuarta edición. México: McGraw-Hill Interamericana editores; 2011. pp. 222-240.
- Bonifaz A. Candidosis, Candidosis Mucocutánea, *Micología Médica Básica*. Tercera edición. México: McGraw-Hill Interamericana editores; 2010. pp. 279-300.
- Villanueva J, Arenas R. Candidiasis Mucocutánea Una Revisión. *Revista Mexicana de Micología*. 2007; 25:91-104.
- Lilac D, I Gravenor, N Robson. Deregulated production of protective cytokines in response to *Candida albicans* infections in patient with Chronic mucocutaneous candidiasis. *Infectious Immunology*. 2003;71: 5690-5699.
- Paller A. Immunodeficiency syndromes. En: Harper J, Orange A, Prouse N, ed. *Textbook of Pediatric Dermatology*. Primera edición. Oxford: Blackwell Sciences Ltd; 2000; pp:1678-99.
- 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.
- 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):365-369.
- Kirkpatrick CH. Chronic mucocutaneous candidiasis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: S14-S17.
- Frank L. van de Veerdonk, M.D., Ph.D., Theo S. Plantinga, Ph.D., Alexander Hoischen, Ph.D., Sanne P. Smeeckens, M.Sc., Leo A.B. Joosten, Ph.D., Christian Gilissen, Ph.D., Peer Arts, Ph.D., Diana C. Rosentul, M.Sc., Andrew J. Carmichael, M.D., Chantal A.A. Smits-van der Graaf, M.D., Ph.D., Bart Jan Kullberg, M.D., Ph.D., Jos W.M. Van der Meer, M.D., Ph.D., Desa Lilic, M.D., Ph.D., Joris A. Veltman, Ph.D., and Mihai G. Netea, M.D., Ph.D. STAT1 Mutations in Autosomal Dominant Chronic Mucocutaneous Candidiasis. *N Engl J Med*. 2011; 365: 54-61.
- Finnish-German APECED Consortium. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet*. 1997; 17: 399-403.

11. Puel A, Doffinger R, Natividad A, et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Exp Med.* 2010;207:291-297.
12. Conti HR, Shen F, Nayyar N, et al. Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis. *J Exp Med.* 2009;206:299-311.
13. Isa Isa R, Arenas R, Candidosis. Micosis superficiales subcutáneas y pseudomicosis en República Dominicana. Primera edición. México: Graphimed; 2009. pp. 43-46.
14. Cheng S, C Chaney Identification of candida albicans genes induced during thrush offers insight into pathogenesis. *Molecular Microbiology.* 2003; 48(5): 1275-1288.
15. Restrepo A. Candidiasis en Enfermedades infecciosas. Fundamentos de medicina. Quinta edición. Medellín: CIB; 1999. pp: 265-276.
16. Levenson D, Pfaller m, Smith M, Hollis R, Gerarden T, Connie T, Isenberg H. Candida zeilanooides: Another Opportunistic Yeast. *Journal of Clinical Microbiology.* 1991; 8(29):1689-1692.