



## DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE UN CASO DE CANDIDIASIS MUCOCUTÁNEA CRÓNICA

**Autores:** Ana Magdeline Santa Elena Berro <sup>1</sup> Abel Pantoja Hernández <sup>2</sup> Natali Cisneros Armas <sup>3</sup>, Bárbara de la Caridad, Addine Ramírez<sup>4</sup>, María Ester Parada Escalona <sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Estudiantes de 4to año de la carrera de medicina. Alumno ayudante de Inmunología. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo. Correo electrónico: [anamagd98@nauta.cu](mailto:anamagd98@nauta.cu)

<sup>2</sup> Estudiante de 3er año de la carrera de medicina. Alumno ayudante de Inmunología. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo.

<sup>3</sup> Estudiante de 4to año de la carrera de medicina. Alumno ayudante de Medicina intensiva. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo.

<sup>4</sup> Especialista de primer grado en MGI y de primer y segundo grado en Inmunología, Departamento Ciencias clínicas y Preclínicas, Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo.

<sup>5</sup> Especialista de primer grado en MGI y en Alergología. Departamento de Alergia e Inmunología. Centro médico ambulatorio adjunto al Hospital Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo

### Resumen

**Introducción:** Se presenta uno de los dos casos existentes en Cuba con Candidiasis Mucocutánea Crónica. Esta entidad nosológica es al mismo tiempo una forma clínica de *Candida albicans* y un tipo de inmunodeficiencia primaria. **Objetivo:** Caracterizar la Candidiasis Mucocutánea Crónica asociada a afectación en las poblaciones linfocitarias en un caso de la provincia Granma. **Método:** Se empleó el método clínico y el análisis documental del caso de un paciente masculino de 9 años de edad atendido en la consulta de Inmunología de la provincia Granma y su evolución hasta el 2019. **Resultados:** Se enfatizó en: dosificación de inmunoglobulinas séricas y complemento, estudios de subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo y se realizó prueba cutánea demorada intradérmica. Se admite por cuadros de estomatitis, acompañado de fiebre de 38- 38,5 grados con resultados negativos a pruebas microbiológicas para bacterias y positivo en varias ocasiones a *Cándida sp*, presentó candidiasis oral recidivante entre el año de vida y los 9 años. **Conclusiones:** Se diagnosticó Candidiasis Mucocutánea Crónica y se realizó el diagnóstico diferencial descartando un síndrome Poliglandular Autoinmune y el síndrome de De George. El conocimiento de la Candidiasis Mucocutánea Crónica constituye un nodo interdisciplinar entre Bases Biológicas de la medicina e Investigaciones diagnósticas. **Palabras clave:** Candidiasis Mucocutánea Crónica, *Cándida sp*, Inmunodeficiencia Primaria.



## **INTRODUCCIÓN**

Las Inmunodeficiencias Primarias (IDP) son enfermedades caracterizadas por defectos del sistema inmunológico como resultado de un defecto intrínseco o genético y se han considerado "raras" o poco frecuentes a nivel mundial. Sin embargo, las evidencias reportadas por el Parlamento Europeo indican una mayor frecuencia de la estimada y la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce 300 tipos de IDP en la actualidad.

Aproximadamente 1/8000 a 10, 000 individuos tienen una IDP genética o congénita que afecta su salud, lo que representa aproximadamente 10 millones de personas en el mundo, sin considerar que del 70 al 90 % permanecen sin diagnóstico, lo que constituye un subregistro en la mayoría de los países. Un diagnóstico temprano es esencial para un buen pronóstico y calidad de vida de estos enfermos, el que con gran frecuencia se realiza tardíamente.

Desde 1966, se han realizado estudios de IDP en Cuba y es en 1976 que surge la especialidad médica de Inmunología lo que permitió ampliar los estudios diagnósticos para estas enfermedades.

El número total de pacientes con IDP registrados es de 303. Dentro de los defectos de la inmunidad innata se encuentran 2 candidiasis mucocutánea crónica y 2 deficiencias de las células NK.<sup>1</sup>

La Candidiasis Mucocutánea Crónica (CMC) es una inmunodeficiencia primaria que se caracteriza por infecciones candidiásicas persistentes o recurrentes en piel, uñas o membranas mucosas. Puede asociarse con endocrinopatías y con enfermedades autoinmunitarias.

Se considera un síndrome heterogéneo y raro caracterizado por una respuesta inmunitaria ineficaz ante la infección por microorganismos del género *Cándida* sp, especialmente *Cándida albicans* y, en menor frecuencia, por dermatofitos.<sup>2-3</sup>

El inicio temprano de la sintomatología o una presentación diseminada de las lesiones predice una enfermedad grave, pero raramente se observa el desarrollo de candidiasis sistémica o sepsis por microorganismos del género *Cándida* sp, por lo que se considera que el defecto inmunológico se limita a las infecciones superficiales.<sup>2</sup>

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 *Cándida albicans*.<sup>4-5</sup>

La Candidiasis Mucocutánea Crónica está catalogada como un déficit inmunológico selectivo de células T ante *Cándida albicans*, generalmente con una respuesta normal de las células B frente a los antígenos generados contra esta. Los pacientes, por lo regular, tienen una alteración en la respuesta celular con nula proliferación del linfocito T, con afección del factor inhibidor leucocitario y de la respuesta de hipersensibilidad retardada a *cándida*.

La inmunidad mediada por células es esencial en la respuesta inmunitaria contra *Cándida 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.<sup>2-6</sup>

La Candidiasis mucocutánea crónica es rara, solo se diagnostica si se sospecha y por tanto es importante comunicar a la comunidad científica sus características y peculiaridades. Uno de los dos casos existentes en Cuba pertenece a la provincia Granma, esto unido a que no se estudia la misma en la carrera y además a la inexistencia de bibliografía actualizada del caso accesible y en idioma español, motivó la realización de este trabajo que persigue caracterizar la Candidiasis Mucocutánea Crónica asociada a afectación en las poblaciones linfocitarias en un caso de la provincia Granma y su evolución desde 2004 hasta 2019.



## **Objetivos**

### General

Caracterizar la Candidiasis Mucocutánea Crónica asociada a afectación en las poblaciones linfocitarias, su relación con un caso de la provincia Granma y su evolución desde 2004 hasta 2019.

### Específicos

1. Explicar el sustento teórico del diagnóstico nosológico.
2. Fundamentar el diagnóstico clínico y complementario.
3. Demostrar las relaciones interdisciplinarias entre las asignaturas Sangre y Sistema Inmune y Microbiología en el análisis de la Candidiasis Mucocutánea Crónica.

## **Presentación del caso:**

**Motivo de consulta:** Cuadros de estomatitis micóticas.

**HEA:** Paciente masculino de 24 años de edad, blanco, de procedencia urbana que acude al servicio de Inmunología por presentar cuadros de estomatitis con exudados blancos, grumosos, adherentes con base eritematosa y en ocasiones en placa acompañado de fiebre de 38- 38,5 grados. Negativos a pruebas microbiológicas para bacterias y positivo en varias ocasiones a *Cándida sp*, por lo que se diagnostica candidiasis oral recidivante entre el año de vida y los 9 años que llega al servicio.

**APP: Asma Bronquial**

APF: Asma Bronquial -madre

## **Examen Físico:**

Al examen físico, 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 de la mucosa. Además, placas compactas superpuestas voluminosas en la mucosa de la cavidad oral que dificultan la alimentación y la comunicación oral. Fascie normal, no malformaciones cardiovasculares ni se encuentran signos clínicos de hipoparatiroidismo o enfermedad de Addison.



## Complementarios realizados:

Ante una posible inmunodeficiencia primaria, específicamente una CMC, e indican estudios inmunológicos.

### Complementarios iniciales

- ❖ Micro ELISA VIH negativa
- ❖ Serología VDRL reactiva con título 1.8 dil (FBR)
- ❖ Ca- Normal
- ❖ Fosforo- Normal
- ❖ Hemograma completo –normal
- ❖ TASO e isohemaglutininas normales
- ❖ Dosificación de inmunoglobulinas séricas y complemento:
  - IgG: 14.09 g/L(3.7-14),
  - IgA: 8.26 g/L(6.80-14.5),
  - IgM: 1.30 g/L(0.40-2.50),
  - C3: 1.16 g/L(0.75-1.35),
  - C4: 0.18 g/L(0.09-0.36)
- ❖ Estudios de subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo:
  - Linfocito Th:CD3+/CD4+: 17,04 % (28-57 %),
  - Linfocito Tc: CD3+/CD8+: 20,35 % (10-39 %),
  - Linfocito B: CD19+: 11,20 % (6-19 %),
  - NK: CD 16 + CD 56 + 4,45 % (7-31 %).
- ❖ Se realizó prueba cutánea demorada intradérmica sin respuesta de células T a CANDIDINA y TRICOFITINA con una respuesta adecuada a los demás antígenos bacterianos testados. Se repitió la prueba 6 meses después bajo inmunoestimulación celular y si se obtuvo respuesta a Candidina y Tricofitina y al retirar el tratamiento 6 meses después la prueba vuelve a arrojar anergia a los mencionados antígenos.

### Complementarios de seguimiento (realizados a los 16 años)

- ❖ Micro ELISA VIH negativa
- ❖ Serología VDRL reactiva con título 1.8 dil (FBR)
- ❖ Hemograma completo –normal
- ❖ TASO e isohemaglutininas normales
- ❖ Dosificación de inmunoglobulinas séricas y complemento:
  - IgG: 12.02 g/L(3.7-14),
  - IgA: 9.23 g/L(6.80-14.5),
  - IgM: 1.10 g/L(0.40-2.50),
  - C3: 1.11 g/L(0.75-1.35),



- C4: 0.16 g/L(0.09-0.36)
- ❖ Serología para determinar herpes virus
  - Epstein bar y Citomegalovirus- IgM e IgG negativos

### **Tratamiento y Resultados:**

Los estudios clínicos confirman la sospecha diagnóstica de una CMC, específicamente por déficit de linfocitos T y células NK. Se indica tratamiento con factor de transferencia durante 6 meses con mejoría clínica. El paciente se mantiene asintomático hasta los 15 años de edad. Presentó crisis de candidiasis bucal asociado al inicio de las prácticas sexuales. Se reinició tratamiento con Hebertrans y sulfato de zinc, al año desaparecieron las crisis y actualmente asintomático.

### **Discusión:**

Se presenta un paciente con CMC con déficit específico de linfocitos T y células NK, sin otra enfermedad asociada.

La presentación clínica de la CMC es muy variada. Lo que sugiere que bajo el denominador clínico antes descrito se agrupan diversas enfermedades específicas.

El 60-80 % de los pacientes con CMC manifiesta su enfermedad en la infancia, sólo una minoría la expresa tardíamente. Predomina la herencia autosómica recesiva y es menos frecuente la herencia autosómica dominante. En una minoría de los casos se presenta en forma esporádica; puede acompañarse de enfermedades autoinmunitarias o diferentes endocrinopatías, en este último caso se han descrito entidades clínicas bien definidas.<sup>7, 8</sup>

### **Diagnostico diferencial**

**El síndrome de poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica o APECED (por su sigla en inglés),** 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>9,10</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 50 % pacientes alrededor de los 5 años. El hipotiroidismo se observa en dos tercios de los pacientes a los 10 años. La enfermedad de Addison antes de los 15 años pero la presencia de los tres componentes solo se observa en el 33-50 % de los pacientes.



Otras manifestaciones menos frecuentes de la APECED, son la tiroiditis autoinmunitaria, insuficiencia gonadal, anemia perniciosa, diabetes mellitus tipo 1, hepatitis autoinmunitaria, diarrea crónica, malabsorción y manifestaciones de distrofia ectodérmica: queratitis, alopecia, hipoplasia del esmalte dental y distrofia ungueal. Se descarta este diagnóstico.

### **Candidiasis mucocutánea asociada a VIH y otros hongos asociados a VIH**

Otras micosis asociadas podrían ser las mucormicosis y *Pneumocistis Jirovencii* se descarta pues el paciente es VIH negativo con respuesta humoral normal.

### **Otros virus inmunosupresores**

Se descartan herpes virus más frecuentes como CMV y EB

### **Síndrome de De George**

Se descarta porque aparece antes del año de vida, es mortal si no se trata y se acompaña de malformaciones faciales, trastornos cardiovasculares, hipoplasia tímica y trastornos en el metabolismo del calcio y el fosforo.

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, el mismo que se aplicó con buena respuesta en este caso.

Una forma de presentación poco frecuente de la CMC es la asociación con hipotiroidismo, en ausencia de otras endocrinopatías. A diferencia de la APECED, esta entidad se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante.<sup>8-11</sup>

En una minoría de pacientes con inicio temprano de la enfermedad, esta no se asocia a otras patologías y se manifiesta con varios patrones de herencia o de forma esporádica sin antecedentes familiares, que parece ser el caso del paciente, pues es el primer miembro afectado en la familia y, a pesar de tener 24 años, no ha presentado ningún signo clínico o bioquímico de hipoparatiroidismo o de enfermedad de Addison.



## **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 donde se ubica el conocimiento acerca de las inmunodeficiencias primarias y orientan en la ruta del análisis de los fenómenos por deficiencias del sistema inmunológico.
- Se diagnosticó Candidiasis Mucocutánea Crónica y se realizó el diagnóstico diferencial descartando un síndrome Poliglandular Autoinmune y el síndrome de De George.
- La Candidiasis mucocutánea es al mismo tiempo una forma clínica de *Cándida albicans* y una inmunodeficiencia primaria por lo que su estudio constituye un nodo interdisciplinar entre Bases Biológicas de la medicina (Inmunología) e Investigaciones Diagnósticas (Microbiología, Laboratorio clínico y Anatomía patológica).



### **Referencias Bibliográficas**

1. Macías-Abraham C, Marsán V, Sánchez M, Ustariz C, Marrón R, Addine B, et al. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2017; 36 (Suplemento). Registro cubano de inmunodeficiencias primarias. Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba Email: [cmacias@hemato.sld.cu](mailto:cmacias@hemato.sld.cu); [jmballe@infomed.sld.cu](mailto:jmballe@infomed.sld.cu)
2. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J, Chatila T, Conley M, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. J Clin Immunol. 2015;35(8):696-726. doi: 10.1007/s10875-015-0201-1.
3. Reyes-Delgado K, Staines-Boone AT, Amaya-Guerra M, González-Cabello D y col. Candidiasis mucocutánea crónica. Dermatol Rev Mex 2013; 57:378-81.
4. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, Nallas ZK, Chinen J, De La Morena M, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: A working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. J Allergy Clin Immunologist. 2012.
5. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Seguridad de las vacunas. Contraindicaciones y precauciones. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; ene/2020. [consultado el 24/ene/2020]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-3>
6. Arístegui Fernández J, Ruiz Contreras J, Hernández Sampelayo T, Moreno Pérez D, Varandas L, Falleiros Arlant LH, Brea del Castillo J. DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE LA VACUNACION DE NIÑOS INMUNODEPRIMIDOS, AEP-SLIPE-ALAPE 2015 .Noviembre 2015.
7. Informe: estudios genéticos en inmunodeficiencias primarias. Grupo de Trabajo de Inmunología Clínica (Sociedad española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica) 2012 [en línea]. Disponible en: <http://www.seicap.es>
8. ChambôFilho A, Souza Filho JB, Pignaton CC, Zon I, Fernandes AS, Cardoso LQ. Chronic mucocutaneous candidiasis: a case with cutaneous horns lush in nipples. An Bras Dermatol. 2014; 89(4):641-4



9. Barreto Espinoza, Lorena Esperanza; Rojas Lárez, Ronald Antonio; Sánchez Mago, Jairo Alexander; Macuarisma Lezama, Pedro. Poliendocrinopatía autoinmune tipo I, Presentación de caso y revisión de la literatura. Arch venez pueric pediatr. Sep 2014;77(3):133-5.
10. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 8va ed. Madrid: McGraw-Hill .Interamericana; 2015.
11. Battersby Alexandra C, Cant Andrew J. Symposium: immunity and infection. Advances in primary immunodeficiencies. Paediatrics and Child Health. Volume 27, Issue 3, March 2017, Pages 116-120.  
<https://doi.org/10.1016/j.paed.2016.11.001> Get rights and content.