

CANDIDIASIS MUCOCUTANEA GENERALIZADA EN UNA PACIENTE CON SINDROME POLIGLANDULAR TIPO 1. A PROPÓSITO DE UN CASO

ATROFODERMIA LINEAL DE GENERALIZED MUCOCUTANEOUS CANDIDIASIS IN A CHILD WITH TYPE 1
POLYGENELLULAR SYNDROME: A CASE PROPOSED



JUL - SEP 2019 | VOL. 100 N°3

Caso Clínico

Rev. argent. dermatol. 2019; 100 (3): 103 a 109

Publicado en línea 2019, Sep 30 / Published online 2019 Sep 30

Candidiasis Mucocutanea Generalizada En Una Paciente Con Síndrome Poliglandular Tipo 1. A Propósito De Un Caso

Autores | Contacto

P A Candelo V, MD*, D A Arias, MD** y J Victoria, MD MS***

* Residente primer año, programa de especialización en Dermatología, Universidad Libre, Seccional Cali.

** Profesor Asistente, programa de especialización en Dermatología, Universidad Libre, Seccional Cali.

*** Profesor Asociado, Coordinador del programa de especialización en Dermatología, Universidad Libre, Seccional Cali.

Los autores declaramos no poseer ningún tipo de conflicto de interés

Recibido: 03/09/2018

Recibido primer Corrector: 05/12/2018

Recibido segundo corrector: 02/02/2019

Aceptado para su Publicación: 25/08/2019

RESUMEN

La candidiasis mucocutánea crónica (CMC) es una enfermedad persistente no invasiva que tiene como característica afecciones que incluyen infección por *Candida* en piel, uñas y membranas mucosas, asociadas a manifestaciones autoinmunes secundarias a alteraciones genéticas en el sistema inmune.

La mutación del gen regulador autoinmune AIRE es la principal causa de candidiasis mucocutánea crónica aunque otros genes han estado implicados total o parcialmente con fenotipos clínicos relacionados. Se presenta el caso de una niña de 15 años de edad, que ingresa en nuestra consulta con clínica de inmunosupresión, alteraciones endocrinológicas e infección por *Candida Albicans*, y que representó un reto diagnóstico.

PALABRAS CLAVE:

Atrofodermia lineal de Moulin, líneas de Blaschko, autolimitada

ABSTRACT

Chronic Mucocutaneous Candidiasis is a non invasive persistent disease that has characteristics that include infection by *Candida* in skin, nails and mucous membranes, associated with several autoimmune diseases to genetic alterations in the immune system.

The mutation of the AIRE autoimmune regulatory gene is the main cause of chronic mucocutaneous candidiasis, although other genes have been totally or partially implicated with related clinical phenotypes. We have the case of a 15-year-old girl who entered to our clinic with immunosuppression, endocrinological alterations and *Candida Albicans* infection, which represented a diagnostic challenge.

KEY WORDS:

Candida Albicans, AIRE, Polyglandular syndrome.

INTRODUCCIÓN

La candidiasis mucocutánea crónica es un trastorno raro y complejo, que se caracteriza por infecciones persistentes o recurrentes de la piel, las uñas y los tejidos de la mucosa, producida por *Candida albicans* en la mayoría de los casos.¹ Se observa principalmente en pacientes con síndrome poliglandular tipo I y generalmente se presenta antes que los signos y síntomas de las alteraciones endocrinológicas asociadas.²

Clásicamente, la presentación del síndrome poliglandular tipo I ocurre antes de los cinco años de edad y comienza con una candidiasis moderada pero recurrente como primer signo. Está principalmente localizado en las membranas mucosas orales, las uñas, el esófago y, más raramente, en los genitales y tracto gastrointestinal.³ La infección fúngica de las uñas provoca decoloración y engrosamiento de la lámina ungueal, así como inflamación de la piel periungueal o paroniquia.^{4,5} La candidiasis oral tiene un pico de incidencia en los primeros dos años de vida y tiende a seguir un curso crónico.⁶ La presentación clínica de los pacientes con síndrome poliglandular tipo I también puede verse afectada por la aparición de hipoparatiroidismo. En esta condición, la piel es típicamente seca e hiperqueratósica, y las uñas son opacas y quebradizas con surcos longitudinales y alopecia.⁷

REPORTE DE CASO

Niña de 15 años de edad con cuadro clínico de 12 años de evolución consistente en talla baja, dermatitis seborreica, alopecia difusa, con miniaturización del cabello, fotosensibilidad, micrognatia, paquioniquia e infecciones a repetición por *Candida*. Ha estado hospitalizada en varias oportunidades por cuadros respiratorios y hemorragia de vías digestivas altas.

Valorada por los servicios de Pediatría y Endocrinología, se le encuentra talla baja de 130 cm, peso de 23 kg y estadio 2 de la escala puberal de Tanner con botón mamario. El carpograma evidenció edad ósea de 10 años; la ecografía abdominal mostró genitales internos infantiles; radiografía de tórax sin alteraciones; resonancia magnética nuclear de hipófisis dentro de límites normales.

Los múltiples exámenes paraclínicos mostraron hipocalcemia, sin valores alterados de la hormona paratiroidea (PTH). Con todos estos hallazgos, se hace diagnóstico de talla baja patológica severa y déficit de hormona de crecimiento, por lo que se inicia suplemento hormonal para corregir esta alteración.

El cariotipo en todas las metafases analizadas mostró un complemento cromosómico normal 46XX. Los cambios dermatológicos de descamación en cuero cabelludo y en pabellones auriculares, además de placas eritematosas y descamativas en región malar, dorso de nariz, dorso de manos y tórax anterior, evidenciaron el diagnóstico de dermatitis seborreica. Asociado a esos hallazgos, se encontró que las uñas de las manos estaban hipertróficas e hiperpigmentadas. En el KOH de las uñas de las manos se encontraron micelios y macroconidias de *Candida albicans*.

El carpograma posterior al reemplazo hormonal mostró edad cronológica de 14 años. La niña presentaba placas alopécicas en cuero cabelludo, con miniaturización del cabello (figura 1). Tenía placas eritematosas y descamativas en rostro, tórax y en las cuatro extremidades, con bordes bien

definidos y variedad de tamaño (figuras 2 y 3). Las uñas de ambas manos estaban engrosadas, amarillentas, distróficas y con eritema en los pliegues periungueales (Figura 4).

La paciente es la segunda de dos hermanos con los que comparte padre y madre. No se encontraron signos clínicos de hipoparatiroidismo ni de enfermedad de Addison al momento de la consulta.

DISCUSIÓN

La presentación clínica de la candidiasis mucocutánea es muy variada. Esta diversidad clínica sugiere que bajo el denominador clínico antes descripto se agrupan diversas enfermedades específicas.⁸

Los síndromes poliglandulares autoinmunes (PGAS) o síndromes poliendocrinos autoinmunes comprenden un heterogéneo conjunto de enfermedades de aparición infrecuente y origen genético o espontáneo, que se caracterizan por la existencia de una respuesta de autoinmunidad contra varias glándulas endocrinas, aunque también pueden afectarse otros órganos. Comprende tres síndromes diferentes y otras enfermedades que tienen características parecidas. Los tres síndromes que se incluyen dentro de esta definición son el síndrome poliendocrino tipo 1 o APECED, el síndrome poliendocrino tipo 2 y el síndrome poliendocrino ligado al cromosoma X, también llamado [XLAAD](#) por las iniciales en inglés de las principales características: *X-linked* (ligado al cromosoma X), *autoimmunity* (autoinmunidad) y *allergic dysregulation*. Estos síndromes son distinguidos según la edad de presentación, patrones de combinaciones de enfermedades y diferentes modos de herencia.^{9,10}

El síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 es una enfermedad genética rara y compleja caracterizada por la disfunción hereditaria del sistema inmune, que afecta a múltiples sistemas de órganos que incluyen glándulas endocrinas y no endocrinas. El síndrome poliglandular tipo 1 se presenta como constelación de síntomas, que generalmente comienza en la infancia o la adolescencia y comúnmente involucra tres características: candidiasis mucocutánea crónica (CMC), hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal.³

El 60-80% de los pacientes con CMC manifiesta su enfermedad en la infancia, sólo una minoría la expresa tardíamente; 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.¹¹

Clínicamente, un individuo debe mostrar al menos dos de estas tres anormalidades para ser diagnosticadas como síndrome poliglandular tipo 1. El gen regulador autoinmune (AIRE) codifica un factor de transcripción que desempeña papel esencial en el mantenimiento de la tolerancia central. Se considera que las mutaciones AIRE forman la base genética del síndrome poliglandular tipo 1.¹²

CONCLUSIONES

La incidencia de candidiasis sistémica está aumentando a una velocidad alarmante, especialmente en pacientes oncológicos y receptores de trasplantes con tratamientos inmunosupresores.¹³ La presentación de síndrome poliglandular tipo 1 generalmente ocurre antes de los cinco años de edad y comienza con una candidiasis moderada pero recurrente como primer signo. Está principalmente

localizado en las membranas mucosas orales, las uñas, el esófago y más raramente en los genitales y tracto gastrointestinal.¹⁴

Tradicionalmente, el tratamiento de los pacientes con candidiasis mucocutánea 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.¹⁵

El amplio espectro de manifestaciones del síndrome poliglandular tipo 1 es la base del tratamiento integrado. La estrategia terapéutica personalizada depende del órgano afectado. Por lo general, la terapia de reemplazo hormonal, la terapia antiinfecciosa y la terapia inmunosupresora son esenciales para el éxito del tratamiento.



Figura 1. Placas alopécicas y miniaturización del cabello



Figura 2. Placas eritematosas y descamativas en el rostro



Figura 3. Placas eritematosas y descamativas en el tronco



Figura 4. Uñas engrosadas, distróficas y eritema en áreas periungueales

Los exámenes paraclínicos dieron los siguientes resultados:

Examen	Resultado
Calcio	8.1mg/dl
Somatomedina	118mg/ml
KOH en cuero cabelludo	estructuras micoticas
KOH en uñas de manos	++++
Cultivo en uñas	abundante crecimiento de <i>Candida albicans</i> ,
Cultivo en cuero cabelludo	abundante crecimiento de <i>Trichophyton SPP</i>
CD3	671/mm ³
CD4	310/mm ³
CD8	270/mm ³
IgA	menor a 1mg/dl
IgG	3126.23 mg/dl
IgM	143 mg/dl

REFERENCIAS:

1. Hong R, Clement LT, Gatti RA y Kirkpatrick CH. Disorders of the T-cell system. En: Stiehm ER, editor. "Immunologic disorders in infants and children". Philadelphia. EE.UU. 1996; 339-408.
2. Dittmar M y Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2983-2992.
3. Gou CJ, Leung PSC, Zhang W, Ma X, Gershwin ME. The Immunobiology and clinical features of type 1 autoimmune polyglandular syndrome (APS-1). Elsevier. [Autoimmun Rev.](#) 2018 Jan; 17(1): 78-85. Doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.012.
4. Mancini AJ, Goldsmith L y Paller A. "Hurwitz clinical pediatric dermatology: A textbook of skin disorders of childhood and adolescence". Elsevier Inc. 2016. Illinois. USA.
5. Feingold KR y Elias PM. Endocrine-skin interactions. Cutaneous manifestations of pituitary disease, thyroid disease, calcium disorders, and diabetes. J Am Acad Dermatol. 1987; 17: 921-940.
6. Perheentupa J. APS-I/APECED: the clinical disease and therapy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2002; 31: 295-320.
7. Jabbour SA. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. Am J Clin Dermatol 2003; 4: 315-331.

8. 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; Feb 123(2): 247-253.
9. Neufeld M, MacLaren N y Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann*, 1980 Apr 9(4): 154-162.
10. Jenkins RC y Weetman AP. Disease associations with autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2002 Nov; 12(11): 977-988.
11. Lilic D. New perspectives on the immunology of chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15(2): 143-147.
12. Zhu W, Hu Z, Liao X, Chen X, Huang W, Zhong Y *et al.* A new mutation site in the AIRE gene causes autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *Immunogenetics* 2017 oct, 69(10): 643-651.
13. Akhanoba F, MacDougall J, Mathur R y Hassan W. Severe systemic candidiasis following immunomodulation therapy in in vitro fertilisation-embryo transfer (IVF-ET). *BMJ Case Rep* 2014; 2014. Doi: 10.1136/bcr-2013-203202.
14. Sivabalan S, Mahadevan S y Srinath MV. Recurrent oral thrush. *Indian J Pediatr* 2014 Apr; 81(4):394-396.
15. Gonzalez R y Valdebran Canales M y Guidos Morales H. Candidiasis mucocutánea crónica. Informe de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108(2): e37-e40