

Candidiasis mucocutánea crónica: una mirada al entendimiento genético

Ana María Maya-Rico¹, Nora Cardona-Castro²

RESUMEN

La candidiasis mucocutánea crónica se caracteriza por infecciones recurrentes o persistentes en la piel, las uñas y las mucosas, producida por especies de *Candida* sp. Esta va a ser secundaria a cualquier alteración en la inmunidad antimicótica, en la cual no solo la producción de IL-17, sino cualquier defecto en la diferenciación de los linfocitos T hacia su perfil TH17, juegan un papel fundamental y van a desencadenar una susceptibilidad a esta infección, que dependiendo de la etiología genética, puede ser una manifestación sindrómica con otras características clínicas y endocrinológicas asociadas. Aquí revisamos de manera práctica, clara y concisa los defectos genéticos hasta ahora encontrados, implicados en la aparición de la candidiasis mucocutánea crónica.

PALABRAS CLAVE

Candidiasis Mucocutánea Crónica; Factor de Transcripción STAT1; Genética; Poliendocrinopatías Autoinmunes

SUMMARY

Chronic mucocutaneous candidiasis: a look at genetic understanding

Chronic mucocutaneous candidiasis is an infectious phenotype characterized by recurrent or persistent infections in the skin, nails and mucous membranes produced by *Candida* sp. This is secondary to any alteration in the antifungal immunity, in which not only the production of IL-17, but any defect in the differentiation of the T lymphocytes towards their TH17 profile, play a fundamental role and will unchain a susceptibility to this infection; that depending

¹ MD. Residente de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia.

² MD. MSc. PhD. Investigadora Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Universidad CES. Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Nora Cardona-Castro; ncardona@ces.edu.co

Recibido: febrero 11 de 2018

Aceptado: mayo 17 de 2018

Cómo citar: Maya-Rico AM, Cardona-Castro N. Candidiasis mucocutánea crónica: una mirada al entendimiento genético. Iatreia. 2018 Oct-Dic;31(4): 393-399. DOI 10.17533/udea.iatreia.v31n4a06.

on the genetic etiology, can be a syndromic manifestation with other associated infectious and endocrinological clinical characteristics. Here, we review in a practical, clear and concise manner, the genetic defects so far found to be involved in the appearance of chronic mucocutaneous candidiasis.

KEY WORDS

Autoimmune Polyendocrinopathy; Chronic Mucocutaneous Candidiasis; Factor de Transcripción STAT1; Genetics

INTRODUCCIÓN

La candidiasis es una infección oportunista producida en la mayoría de los casos por *Candida albicans*, un hongo dimórfico que puede hacer parte de la flora normal de la boca, el tracto genitourinario, gastrointestinal, y en menor medida de la piel. Sin embargo, presentaciones como la candidiasis cutánea o mucosa pueden darse en personas sanas, sin necesidad de tener antecedentes de inmunosupresión.

En los niños, particularmente después del período neonatal, estas infecciones a repetición son poco frecuentes, por lo que al presentarse sin haber un factor de riesgo identificado, como historia de uso de antibióticos o esteroides, se debe hacer una búsqueda exhaustiva de comorbilidades, incluyendo las inmunodeficiencias primarias (1).

La candidiasis mucocutánea crónica es una manifestación de algunas inmunodeficiencias primarias, que característicamente se presenta en la infancia en el 80 % de los casos de forma heterogénea (2, 3) con infecciones en la piel, las uñas y la mucosa genital, oral e incluso, oftálmica (4). Las cuales pueden ser recurrentes, persistentes o severas (5). Estas infecciones recurrentes se desencadenan por múltiples defectos genéticos que conducen a una alteración en la inmunidad innata, principalmente sobre las citocinas del perfil Th17, las cuales son algunas de las interleucinas encargadas de la inmunidad antimicótica (1, 6). Dependiendo de la mutación genética que se asocie a esta inmunodeficiencia, se puede asociar a otras endocrinopatías, trastornos autoinmunes e infecciones no candidiásicas, que en ocasiones pueden ser causantes de gran morbimortalidad (7). Es raro que

estos pacientes desarrollen este tipo de infecciones de manera sistémica (8).

Bajo condiciones normales, las células fagocíticas reconocen, digieren y matan al microorganismo fúngico gracias al reconocimiento del β -glucano de su pared (9). Este reconocimiento se logra mediante el receptor tipo dectina-1 de las células fagocíticas, que tiene la capacidad de activar a la proteína 9, miembro de la familia del dominio de reclutamiento de las caspasas (CARD9), que finalmente se une con BCL10 (B-cell Leukemia/Lymphoma 10) y MALT-1 (Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma Translocation Gene 1) para inducir la activación del factor nuclear- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) y generar la transcripción de múltiples citocinas proinflamatorias tales como IL-6, IL-23, TNF- α e IL-1 β .

La IL-6 induce la transcripción del STAT3 (factor de transductor de señal y activador de la transcripción 3), el cual se une al promotor de IL-17, llevando a los linfocitos T a diferenciarse hacia su perfil Th17 y así lograr la producción de IL-17 (1). Defectos en cualquiera de los pasos mencionados van a llevar a una disfunción en el control de la infección por el hongo (Tabla 1, Figura 1), lo que hace importante identificarlos ya que se convierten en dianas terapéuticas en este tipo de pacientes (10), los cuales históricamente se han manejado de forma tópica con nistatina o sistémica; con fluconazol como primera línea, y en caso de presentarse resistencia (hasta en el 10 % de los casos) (11) con itraconazol, voriconazol o posaconazol (8, 12).

Los pacientes con poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED) se tratan con anfotericina B tópica o sistémica (13). Otras terapias que se han planteado en este tipo de pacientes son la infusión de linfocitos donantes, factores estimulantes de colonias de granulocitos, inhibidores de la JANUS quinasa como el ruxolitinib (14), inhibidores de la histona deacetilasa y trasplante de médula ósea (15).

Defectos en la vía de la dectina

En este dominio pueden presentarse dos alteraciones, una de ellas al existir un defecto en el receptor tipo dectina-1, el cual se va a conocer como candidiasis familiar tipo 4 (CANDF4), y otra respecto al gen que codifica para CARD9, el cual se va a conocer como

Tabla 1. Inmunodeficiencias primarias causantes de candidiasis mucocutánea crónica

Desorden	Nomenclatura	Producto	Referencia
Receptor tipo Dectina-1	CANDF4	Falla en el reconocimiento del β -glucano del hongo.	(1)
CARD9	CANDF2	Falla en la transcripción de citocinas inflamatorias como la IL-6, dentro de la vía de la dectina.	(1)
Ganancia de función de STAT1	CANDF7/ Inmunodeficiencia 31C	Hiperfosforilación de STAT1. Desviación de la transcripción de STAT3 hacia STAT1. Inhibición de IL-17 y 22.	(1, 6, 16-23)
Deficiencia de RORC	Inmunodeficiencia 42	Falla en la transcripción de citocinas Th17, como la IL-17 y el INF- γ .	(1)
Deficiencia de IL-17RA	CANDF5/ Inmunodeficiencia 51	Falla en la acción de la IL17-A e IL-17F.	(1)
Deficiencia del gen IL17F	CANDF6	Disminución parcial de la función de la IL-17F.	(1, 10)
Síndrome HiperIgE	Síndrome HiperIgE	AD: disminución de la función STAT3. AR: alteración en la activación de los linfocitos T.	(1, 10)
APS1/APECED	APS1/APECED	Producción de autoanticuerpos neutralizantes contra la IL-17A e IL-17F, entre otras.	(10, 24-28)

AD: autosómico dominante. AR: autosómico recesivo.

Deficiencia de *Rar-related Orphan Receptor C* (RORC)

El gen RORC codifica para ROR γ (receptor huérfano gamma relacionado con los retinoides), el cual se expresa en los linfocitos Th17 y funciona como factor de transcripción para la producción de sus citocinas, entre ellas IL-17 e INF- γ (Tabla 1). Es por esto, que mutaciones bialélicas de pérdida de la función de este gen se han documentado en algunos pacientes con candidiasis severa y micobacteriosis, que explicarían la predisposición a estas infecciones (1). Estos pacientes también se presentan en algunas ocasiones con hipoplasia tímica y linfopenia leve.

Deficiencia de *Interleukin 17 Receptor A* (IL-17RA)

La deficiencia del receptor A de IL-17 (IL-17RA) se describió por primera vez en el 2011 de forma autosómica recesiva, llamada en ese entonces CANDF5, ahora Inmunodeficiencia 51 (Tabla 1). Clásicamente se ha descrito que este tipo de pacientes van a tener predisposición para infecciones por *Candida albicans* y *Staphylococcus aureus* antes de los 6 meses de vida, pero sin documentación hasta la fecha de otras asociaciones como endocrinopatías, malignidad o aneurismas

(1). Se plantea que es una deficiencia completa, ya que no permite la función tanto de la IL-17A como de la IL-17F.

Deficiencia del *Interleukin 17F* (GEN IL17F)

Se identificó por primera vez en una familia en Argentina de forma autosómica dominante, la cual desarrolló candidiasis mucocutánea crónica en el primer año de vida. Se propone que esta deficiencia es parcial, ya que no hay una pérdida completa de la actividad de la IL-17F pero sí hay acción en la IL-17A (10), por lo que, en comparación con los pacientes con deficiencia de IL-17RA, van a tener un fenotipo más leve y sin infecciones estafilocócicas (1). Esta enfermedad se conoce como CANDF6 (Tabla 1).

Síndrome Hiper-IgE

El síndrome Hiper-IgE es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por niveles elevados de IgE sérica, dermatitis, infecciones micóticas o bacterianas, recurrentes en la piel o el tracto respiratorio. Su forma autosómica dominante es causada por una disminución en la función del STAT3, en la que se alteran las señales dependientes de IL-6, entre otras. Lo que finalmente lleva a niveles bajos de IL-17 y a la

predisposición a infecciones fúngicas. La candidiasis mucocutánea crónica se ve hasta en el 83 % de estos pacientes, generalmente manifestada como candidiasis oral, genital, cutánea u onicomicosis; una manifestación rara de la enfermedad es con candidiasis invasiva o sistémica. Su forma autosómica recesiva se ha asociado a mutaciones en el gen *DOCK8* (*Dedicator of Cytokines 8*) que produce una alteración en la activación de los linfocitos T (10), con susceptibilidad mayor a infecciones virales, y en la cual la candidiasis mucocutánea crónica se presenta solo en el 64 % de los casos. De presentarse tiene un compromiso menor (Tabla 1). Otros tipos de síndrome Hiper-IgE no se han asociado con candidiasis mucocutánea crónica (1).

APS1/APECED

El síndrome autoinmune de poliendocrinopatía tipo I (APS1), también llamado poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED) es un síndrome raro, generado por mutación en el gen regulador autoinmune *AIRE* (*Autoimmune Regulator*) (24), generalmente autosómico recesivo, que genera producción de autoanticuerpos neutralizantes (25) contra múltiples citocinas como la IL-17A e IL-17F en un 41 a 75 % de los casos (10), (Tabla 1). Esto explica el desarrollo de la candidiasis (25), sin embargo, los niveles de estos anticuerpos no se correlacionan con la gravedad de la misma (26). Se ha planteado también, que además de los autoanticuerpos generados contra esta interleucina, *AIRE* participa en la vía de la *dectina-1*, por lo que, defectos a nivel genético alteran esta vía predisponiendo en otro nivel a infecciones fúngicas en esta enfermedad (27).

Este síndrome se caracteriza por presentar una triada clásica (completa en el 33 % de los pacientes) constituida por candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo (el cual puede ser la primera manifestación endocrina de la enfermedad (28)) y la enfermedad de Addison. Sin embargo, pueden presentarse otras manifestaciones endocrinológicas como hipogonadismo hipergonadotrópico, disfunción hipofisiaria, tiroiditis autoinmune, hepatitis crónica, anemia perniciosa (28), así como manifestaciones ectodérmicas como alopecia areata, vitiligo, distrofia ungueal o dental (1). Es raro, pero estos pacientes pueden presentar síntomas respiratorios, polineuropatía y nefritis intersticial tubular (28), lo que hace que su diagnóstico y tratamiento sea todo un reto para el especialista.

OTRAS DEFICIENCIAS

El desarrollo de la candidiasis mucocutánea crónica se ha asociado también con deficiencias de IL-17RC (llamada *CANDF9*) y del *TRAF3IP2* (proteína 2 que interactúa con el *TRAF3*). Esta última proteína, también llamada *ACT1* es una molécula que activa, entre otras, la vía del *NF-κβ*, por lo que al estar mutada genera una abolición completa de la liberación de IL-17A, IL-17E e IL-17F desde los fibroblastos y leucocitos, generando una inmunidad fúngica alterada (1).

Otro tipo de candidiasis familiares son la tipo *CANDF3* y *CANDF1*, las cuales típicamente solo afectan las uñas y se asocian a una deficiencia de la molécula de adhesión intracelular *ICAM-1*, sin embargo, hasta ahora no se ha identificado el gen mutante.

Se han documentado otras causas adicionales de candidiasis mucocutánea crónica en los humanos, todas relacionadas a la vía del *Th17*, como defectos en la activación del *NF-κβ*, síndrome de DiGeorge e inmunodeficiencia combinada severa, entre otros. Las cuales pueden caracterizarse por susceptibilidad aumentada a infecciones por *Candida* sp. (10), así como también se han reportado algunos casos en pacientes con deficiencias humorales de *IgG* e *IgA* (29).

CONCLUSIÓN

La candidiasis en la infancia puede ser secundaria a tratamientos antibióticos o inmunosupresores. aunque, en ausencia de estos antecedentes, de la presencia de comorbilidades (tales como diabetes mellitus y VIH) y ante infecciones recurrentes, persistentes y/o severas, se debe sospechar candidiasis mucocutánea crónica, la cual no solo es secundaria a una alteración en la inmunidad mediada por IL-17, sino que va a tener múltiples etiologías genéticas que hacen necesario buscar sus asociaciones sindrómicas con un diagnóstico genómico, para así entender mejor la enfermedad y dilucidar las nuevas oportunidades terapéuticas, posibles.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Green L, Dolen WK. Chronic Candidiasis in Children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017 May;17(5):31. DOI 10.1007/s11882-017-0699-9.
2. Reyes Delgado K, Staines Boone AT, Amaya Guerra M, González Cabello D, García Campos J, Sánchez Sánchez LM, et al. Candidiasis mucocutánea crónica. *Dermatol Rev Mex.* 2013;57(5):378-81.
3. Dotta L, Scomodoni O, Padoan R, Timpano S, Plebani A, Soresina A, et al. Clinical and immunological data of nine patients with chronic mucocutaneous candidiasis disease. *Data Brief.* 2016 Feb;7:311-5. DOI 10.1016/j.dib.2016.02.040.
4. Wang Q, Dufresne SF, Vinh DC, Aubin MJ. Chronic mucocutaneous candidiasis presenting as Candida endophthalmitis. *Can J Ophthalmol.* 2016 Apr;51(2):e55-8. DOI 10.1016/j.jcjo.2015.11.004.
5. Khullar G, Vignesh P, Lau YL, Rudramurthy SM, Rawat A, De D, et al. Chronic Mucocutaneous Candidiasis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Jul-Aug;5(4):1119-21. DOI 10.1016/j.jaip.2016.11.025.
6. Nielsen J, Kofod-Olsen E, Spaun E, Larsen CS, Christiansen M, Mogensen TH. A STAT1-gain-of-function mutation causing Th17 deficiency with chronic mucocutaneous candidiasis, psoriasiform hyperkeratosis and dermatophytosis. *BMJ Case Rep.* 2015 Oct;2015. pii: bcr2015211372. DOI 10.1136/bcr-2015-211372. Erratum in: *BMJ Case Rep.* 2015;2015. pii: bcr-2015211372corr1. DOI 10.1136/bcr-2015-211372corr1.
7. Herrod HG. Chronic mucocutaneous candidiasis in childhood and complications of non-Candida infection: a report of the Pediatric Immunodeficiency Collaborative Study Group. *J Pediatr.* 1990 Mar;116(3):377-82.
8. Eyerich K, Eyerich S, Hiller J, Behrendt H, Traidl-Hoffmann C. Chronic mucocutaneous candidiasis, from bench to bedside. *Eur J Dermatol.* 2010 May-Jun;20(3):260-5. DOI 10.1684/ejd.2010.0910.
9. Taylor PR, Tsoni SV, Willment JA, Dennehy KM, Rosas M, Findon H, et al. Dectin-1 is required for beta-glucan recognition and control of fungal infection. *Nat Immunol.* 2007 Jan;8(1):31-8.
10. Huppler AR, Bishu S, Gaffen SL. Mucocutaneous candidiasis: the IL-17 pathway and implications for targeted immunotherapy. *Arthritis Res Ther.* 2012 Jul;14(4):217. DOI 10.1186/ar3893.
11. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ellis D, Tullio V, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of Candida Species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol.* 2010 Apr;48(4):1366-77. DOI 10.1128/JCM.02117-09.
12. Firinu D, Massidda O, Lorrai MM, Serusi L, Peralta M, Barca MP, et al. Successful treatment of chronic mucocutaneous candidiasis caused by azole-resistant Candida albicans with posaconazole. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011:283239. DOI 10.1155/2011/283239.
13. Rautema R, Richardson M, Pfaller MA, Perheentupa J, Saxén H. Activity of amphotericin B, anidulafungin, caspofungin, micafungin, posaconazole, and voriconazole against Candida albicans with decreased susceptibility to fluconazole from APECED patients on long-term azole treatment of chronic mucocutaneous candidiasis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008 Oct;62(2):182-5. DOI 10.1016/j.diagmicrobio.2008.05.007.
14. Higgins E, Al Shehri T, McAleer MA, Conlon N, Feighery C, Lilic D, et al. Use of ruxolitinib to successfully treat chronic mucocutaneous candidiasis caused by gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Feb;135(2):551-3. DOI 10.1016/j.jaci.2014.12.1867.
15. van de Veerdonk FL, Netea MG. Treatment options for chronic mucocutaneous candidiasis. *J Infect.* 2016 Jul;72 Suppl:S56-60. DOI 10.1016/j.jinf.2016.04.023.
16. Okada S, Puel A, Casanova JL, Kobayashi M. Chronic mucocutaneous candidiasis disease associated with inborn errors of IL-17 immunity. *Clin Transl Immunology.* 2016 Dec;5(12):e114. DOI 10.1038/cti.2016.71.
17. Takezaki S, Yamada M, Kato M, Park MJ, Maruyama K, Yamazaki Y, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis caused by a gain-of-function mutation in the STAT1 DNA-binding domain. *J Immunol.* 2012 Aug;189(3):1521-6. DOI 10.4049/jimmunol.1200926.
18. Martínez-Martínez L, Martínez-Saavedra MT, Fuentes-Prior P, Barnadas M, Rubiales MV, Noda J, et al. A novel gain-of-function STAT1 mutation resulting in basal phosphorylation of STAT1 and increased distal IFN- γ -mediated responses in chronic mucocutaneous candidiasis. *Mol Immunol.* 2015 Dec;68(2 Pt C):597-605. DOI 10.1016/j.molimm.2015.09.014.

19. Zheng J, van de Veerdonk FL, Crossland KL, Smeekens SP, Chan CM, Al Shehri T, et al. Gain-of-function STAT1 mutations impair STAT3 activity in patients with chronic mucocutaneous candidiasis (CMC). *Eur J Immunol*. 2015 Oct;45(10):2834-46. DOI 10.1002/eji.201445344.
20. Wang X, Zhang R, Wu W, Wang A, Wan Z, van de Veerdonk FL, et al. New and recurrent STAT1 mutations in seven Chinese patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *Int J Dermatol*. 2017 Feb;56(2):e30-e33. DOI 10.1111/ijd.13427.
21. Dotta L, Scomodoni O, Padoan R, Timpano S, Plebani A, Soresina A, et al. Clinical heterogeneity of dominant chronic mucocutaneous candidiasis disease: presenting as treatment-resistant candidiasis and chronic lung disease. *Clin Immunol*. 2016 Mar;164:1-9. DOI 10.1016/j.clim.2015.12.010.
22. van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, Smeekens SP, Joosten LA, Gilissen C, et al. STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med*. 2011 Jul;365(1):54-61. DOI 10.1056/NEJMoa1100102.
23. Dhalla F, Fox H, Davenport EE, Sadler R, Anzilotti C, van Schouwenburg PA, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis: characterization of a family with STAT-1 gain-of-function and development of an ex-vivo assay for Th17 deficiency of diagnostic utility. *Clin Exp Immunol*. 2016 May;184(2):216-27. DOI 10.1111/cei.12746.
24. 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 Dec;17(4):399-403.
25. Puel A, Döflinger R, Natividad A, Chrabieh M, Barceñas-Morales G, Picard C, 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 Feb;207(2):291-7. DOI 10.1084/jem.20091983.
26. Sarkadi AK, Taskó S, Csorba G, Tóth B, Erdős M, Maródi L. Autoantibodies to IL-17A may be correlated with the severity of mucocutaneous candidiasis in APECED patients. *J Clin Immunol*. 2014 Feb;34(2):181-93. DOI 10.1007/s10875-014-9987-5.
27. Pedroza LA, Kumar V, Sanborn KB, Mace EM, Niinikoski H, Nadeau K, et al. Autoimmune regulator (AIRE) contributes to Dectin-1-induced TNF- α production and complexes with caspase recruitment domain-containing protein 9 (CARD9), spleen tyrosine kinase (Syk), and Dectin-1. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Feb;129(2):464-72, 472.e1-3. DOI 10.1016/j.jaci.2011.08.027.
28. Capalbo D, Improda N, Esposito A, De Martino L, Barbieri F, Betterle C, et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy from the pediatric perspective. *J Endocrinol Invest*. 2013 Nov;36(10):903-12. DOI 10.3275/8999.
29. Kalfa VC, Roberts RL, Stiehm ER. The syndrome of chronic mucocutaneous candidiasis with selective antibody deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003 Feb;90(2):259-64.

