

Granuloma candidósico en un paciente diabético: informe de un caso

Granuloma due to *Candida albicans* in a diabetic patient. A case report

YANNI E PALACIOS,* JANETH VILLANUEVA R,**
RAMÓN FERNÁNDEZ,** ROBERTO ARENAS**

*Residente de Medicina Interna del Hospital General Dr. Gonzalo Castañeda, ISSSTE

**Departamento de Dermatología, División de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González

RESUMEN

EL GRANULOMA CANDIDÓSICO ES UNA INFECCIÓN MUCOCUTÁNEA POR *CANDIDA ALBICANS* QUE SE PRESENTA GENERALMENTE EN LA INFANCIA Y PUEDE OBSERVARSE CON MENOR FRECUENCIA EN LA ETAPA ADULTA. LAS ÁREAS MÁS AFECTADAS SON CARA, MUCOSA ORAL, CUERO CABELLUDO Y UÑAS. EL TRATAMIENTO MÁS EFECTIVO ES ANFOTERICINA B.

SE PRESENTA EL CASO DE UN HOMBRE DE 41 AÑOS DE EDAD CON DIABETES MELLITUS TIPO 2, CON DOS LESIONES NODULARES UBICADAS EN LA REGIÓN DEL APÉNDICE XIFOIDES E HIPOCONDRIO DERECHO. EN EL CULTIVO SE AISLARON COLONIAS DE *CANDIDA ALBICANS* Y LA CITOLOGÍA MOSTRÓ PROCESO INFLAMATORIO GRANULOMATOSO. EN LA BIOPSIA CON TINCIÓN DE PAS, SE OBSERVÓ LA PRESENCIA DE HIFAS. RECIBIÓ TRATAMIENTO CON ANFOTERICINA B E ITRACONAZOL CON MEJORÍA DE LAS LESIONES Y NEGATIVIZACIÓN DEL ESTUDIO MICOLÓGICO.

PALABRAS CLAVE: CANDIDOSIS MUCOCUTÁNEA, GRANULOMA CANDIDÓSICO, *CANDIDA ALBICANS*

ABSTRACT

GRANULOMA DUE TO *CANDIDA SP* IS A MUCOCUTANEOUS INFECTION MORE FREQUENTLY OBSERVED IN CHILDREN. THE MAIN AFFECTED AREAS ARE FACE, ORAL MUCOSA, SCALP AND NAILS. AMPHOTERICIN B IS AN EFFECTIVE TREATMENT.

WE REPORT A 41-YEAR-OLD MALE WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2, WITH TWO NODULAR SKIN LESIONS AFFECTING THE XIPHOID APPENDIX AND THE RIGHT HYPOCHONDRIAL AREA. *CANDIDA ALBICANS* WAS ISOLATED AND THE CYTOLOGY TEST SHOWED A GRANULOMATOUS INFLAMMATORY REACTION. IN THE BIOPSY WITH PAS, FUNGAL HYPHAS WERE FOUND. AN IMPORTANT AMELIORATION WAS OBSERVED WITH AMPHOTERICIN B AND ITRACONAZOL.

KEY WORDS: MUCOCUTANEOUS CANDIDIASIS, GRANULOMA, *CANDIDA ALBICANS*

Introducción

El granuloma candidósico es una forma grave de candidosis mucocutánea crónica (CMC), síndrome caracterizado por trastornos genéticos o inmunológicos que se presenta generalmente en niños como una afección crónica que compromete la piel, las uñas y las membranas mucosas, incluyendo el esófago.

Se desarrolla en la infancia como consecuencia de múltiples alteraciones en los mecanismos de defensa contra *Candida*, tales como: alteración de la inmunidad celular con anergia cutánea, linfotransformación disminuida, producción anómala de citoquinas, baja respuesta quimiotáctica monocitaria. Por lo general no muestra tendencia a la diseminación y puede llegar a recurrir en la etapa adulta. No parece haber predisposición por sexo, raza o distribución geográfica.¹⁻³ Afecta principalmente cara, boca, cuero cabelludo y uñas, siendo la infección primaria más frecuente en la cavidad oral.^{1, 4-5} Los antibióticos y los agentes inmunosupresores, como azatioprina y metotrexate, pueden interferir en el sistema inmunológico y causar diseminación sistémica de este padecimiento.⁶⁻⁸

CORRESPONDENCIA

Dr. Roberto Arenas Guzmán
Sección de Micología, Hospital General
Dr. Manuel Gea González, Tlalpan 4800, Col. Toriello Guerra,
CP 14000, México, DF. Tel/Fax: (55) 4000-3058

Este síndrome, de acuerdo con los factores genéticos y manifestaciones clínicas, se clasifica en:

Grupo 1: casos familiares con herencia autosómica recesiva.

Grupo 2: casos familiares con factor genético desconocido.

Grupo 3: asociada con endocrinopatía, conocido como síndrome por endocrinopatía por *Candida*, síndrome de candidiasis poliendocrina autoinmune o granuloma candidósico.

Grupo 4: casos del tipo del adulto.

Los pacientes con candidosis mucocutánea crónica presentan alteraciones del sistema inmunológico de defensa, con alteraciones celulares y humorales, siendo la deficiencia de células T la principal alteración, la cual puede llevar a una disfunción de células B.⁹⁻¹¹ Los estudios recientes enfatizan la función del antígeno de *C. albicans* en el desarrollo de estas alteraciones, mientras que en otros pacientes se presentan deficiencias de las enzimas de los granulocitos, como las mieloperoxidasas, mostrando una actividad fagocitaria ausente o disminuida.^{12, 13}

El granuloma candidósico se manifiesta como lesiones granulomatosas de la piel asociadas a la infección crónica por *Candida albicans* y se considera una forma grave de la candidosis mucocutánea generalizada.

Tres por ciento de los casos de granuloma por *C. albicans* está asociado con trastornos endocrinológicos, tales como timomas, displasia o aplasia tímicas, anemia perniciosa, diabetes resistente a insulina (2%), hipoparatiroidismo (44%), hipocorticosuprarrenalismo (30%), hipotiroidismo, hipopituitarismo e hipoparatiroidismo.¹⁴⁻¹⁷ También se han sugerido mecanismos autoinmunes de manera indirecta, ya que con frecuencia en el suero de estos pacientes se han encontrado anticuerpos contra células paratiroides, tiroideas, suprarrenales y de mucosa gástrica.

El granuloma candidósico semeja una micosis profunda, sin afectar otros órganos y se caracteriza por presentarse de forma crónica y recurrente incluso después de su tratamiento. Las lesiones cutáneas iniciales son papulopustulares y se transforman en nódulos dérmicos y subcutáneos que se abscedan o forman placas vegetantes, verrugosas, excrescentes, causando marcada desfiguración. Se presentan principal-

mente en cara, cuello, orejas y hombros, y con menos frecuencia en cuero cabelludo, asociadas a candidosis pseudomembranosa aguda (algodoncillo) y queilitis angular. Las uñas de las manos presentan oniquia y perioniquia, cambios de coloración, distrofia e hiperqueratosis, con formación de placas vegetantes locales. Las lesiones granulomatosas predominan sobre el cuero cabelludo y cara.¹⁸⁻²²

El manejo y la prevención consisten en el tratamiento con azoles orales a largo plazo, con cursos intermitentes o continuos de acuerdo con las remisiones de la enfermedad. La anfotericina B también constituye una terapia efectiva, con menor probabilidad de recurrencia, con pronóstico mortal en los pacientes no tratados.²³

Caso clínico

Paciente masculino de 41 años de edad, jardinero, con diabetes mellitus tipo 2 de 18 meses de evolución manejado con hipoglucemiantes orales. Presentó un episodio agudo de pancreatitis aguda, por lo que fue hospitalizado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por un período aproximado de un mes. Pocos días después de su alta inicia con un cuadro caracterizado por astenia, adinamia, disminución generalizada de la fuerza muscular, dificultad para la marcha y dolor tipo punzante localizado en región lumbar, inguinal e hipocondrio derecho, por lo que fue nuevamente hospitalizado para su estudio.

A la exploración física presentaba dermatosis localizada en el tronco que afectaba el tórax anterior con la presencia de dos lesiones nodulares de aspecto quístico, la primera a nivel del apéndice xifoideas y la segunda en hipocondrio derecho a 2cm de la línea paraesternal, aproximadamente de 10cm de diámetro cada una, eritematosas, mal definidas,



Foto 1. Granuloma candidósico con aspecto quístico.

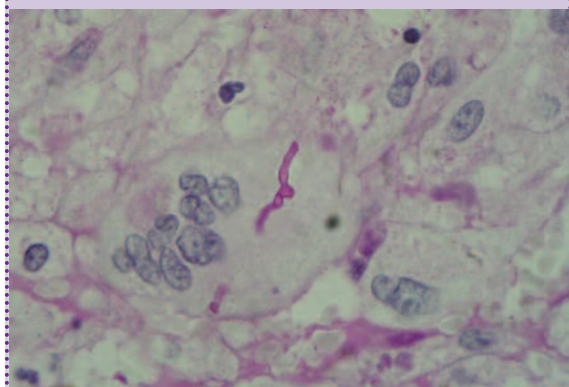
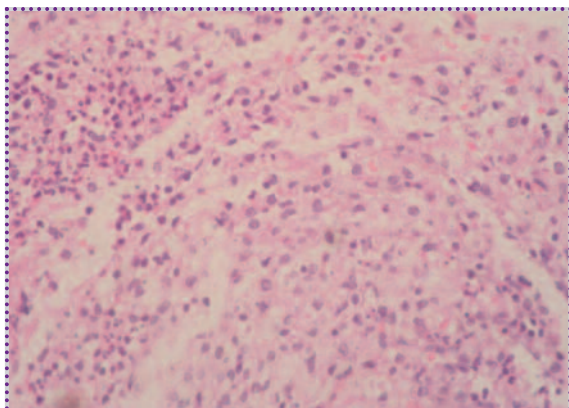


Foto 2. Biopsia con presencia de granuloma (HE 40X) y filamentos (PAS 40X).



Foto 3. A los tres y seis meses de tratamiento con itraconazol.

de superficie lisa, no fijas a planos profundos, dolorosas a la palpación y con aumento de la temperatura local. Se palpaban dos adenopatías axilares bilaterales de aproximadamente 1 cm de diámetro, dolorosas, móviles y de bordes mal definidos (Foto 1).

Los estudios de laboratorio reportaron anemia normocítica normocrómica, ausencia de leucocitosis, 323 mil plaquetas, glucosa 119 mg/dL, BUN 63.7 mg/dL, creatinina 2.97 mg/dL, hipalbuminemia (2.9 g/dL), fosfatasa alcalina 205 U/L y gamaglutamiltransferasa 88 U/L. Los electrolitos séricos, pruebas de función hepática, perfil de lípidos y coagulograma no mostraron alteraciones.

Se realizó ultrasonido abdominal que reportó esplenomegalia y se tomó punción por aspiración con aguja fina de ambas lesiones para realizar cultivo y estudio citológico. El cultivo registró colonias de *Candida albicans* y la citología del nódulo xifoideo mostró un proceso inflamatorio granulomatoso constituido por eritrocitos, linfocitos polimorfonucleares, macrófagos y células gigantes. Se realizó biopsia incisional de la lesión localizada en hipocondrio derecho, donde se observó la presencia de hifas (Foto 2).

La tomografía computada de tórax registró un incremento de volumen en la región paraesternal derecha localizada a nivel de la articulación condroesternal y apéndice xifoides e involucró del tejido celular subcutáneo.

Se realizó sensibilidad antifúngica *in vitro* de *C. albicans* resultando sensible a itraconazol, ketoconazol, voriconazol y fluconazol con una concentración mínima inhibitoria de 50%. Sólo fue resistente a anfotericina B.

En el Departamento de Medicina Interna se inicia el tratamiento con fluconazol en dosis de 100 mg cada 12 horas. El estado general del paciente mejoró y disminuyó parcialmente el tamaño de las lesiones, por lo que se inicia el manejo con itraconazol 300 mg/día durante seis meses, que el paciente tomaba de forma irregular, por lo que presentó escasa mejoría. Requirió manejo intrahospitalario con anfotericina B intravenosa hasta completar 1 g en 15 días, cuando el paciente se da de alta voluntaria (Foto 3).

Posteriormente es tratado de nuevo con itraconazol por tres meses más y, en ausencia de lesiones dermatológicas, se da de alta. En control, tres meses después, sólo se observan cicatrices (Foto 4).

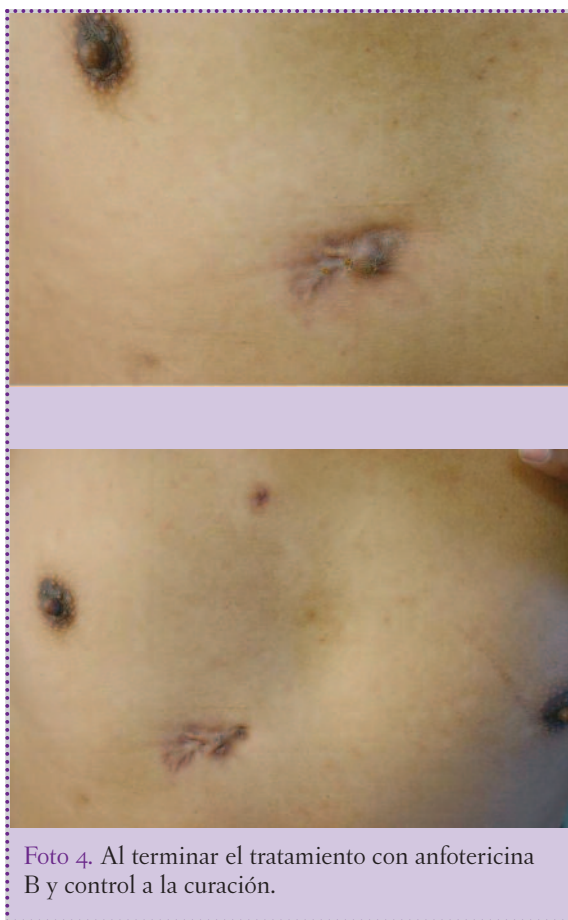


Foto 4. Al terminar el tratamiento con anfotericina B y control a la curación.

Discusión

El granuloma candidósico es una enfermedad infecciosa crónica y recurrente, poco frecuente, caracterizada por iniciar generalmente en la infancia, con aparición de placas verrugosas grandes, de donde *Candida albicans* puede ser aislada. En la histopatología se observan algunas áreas de hiperqueratosis en la epidermis, hifas y esporas en el estrato córneo, una respuesta granulomatosa crónica del tejido, mayor infiltrado de histiocitos y algunos linfocitos.^{24, 25}

Las primeras definiciones de este síndrome fueron realizadas por Hauser y Rothman en 1950, quienes describieron un caso típico de granuloma candidósico y reunieron 13 casos reportados previamente, los cuales compartían características similares.^{26, 27}

El granuloma se observa en pacientes con deficiencia en la inmunidad humoral y celular, con o sin enfermedad endocrina múltiple concomitante, ya que no en todos los casos se cumple esta asociación.^{28, 29} Las enfermedades endocrinas, la inmunosupresión y las deficiencias nutricionales de piridoxina, hierro y folatos pueden contribuir al desarrollo de esta enfermedad.³⁰

Los datos histopatológicos incluyen hiperqueratosis, paraqueratosis y acantosis marcada de la epidermis. La dermis muestra un infiltrado crónico granulomatoso compuesto de células inflamatorias rodeando las levaduras. También existe la presencia de histiocitos y numerosas células gigantes multinucleadas. Hay múltiples hifas y esporas en el estrato córneo y ocasionalmente en la dermis. La tinción con PAS permite observar principalmente la cantidad de hifas incluidas en el granuloma.^{31, 32}

Los niveles de IgG pueden estar elevados en comparación con los niveles de IgA, IgM, C3 y C4, mientras que la inmunidad humoral mediada por linfocitos B permanece esencialmente intacta. En ocasiones se ha observado deficiencia de anticuerpos IgA salivales. Los trastornos de inmunidad celular a menudo se asocian con alteraciones genéticas y endocrinológicas.^{33, 34}

En 125 casos de CMC, se encontró asociado con: hipoparatiroidismo (18 casos), hipocorticosuprarrenalismo (16), hipotiroidismo (4), endocrinopatías múltiples (13), diabetes sacarina (5), autoanticuerpos contra antígenos de tejido endócrino (21), timoma (7), miastenia *gravis* (4 casos) y susceptibilidad familiar hereditaria (30 casos).^{15, 16, 17, 35}

No se ha determinado por qué la CMC se asocia con endocrinopatías ni hay evidencia de invasión directa de los órganos endocrinos por *Candida*. Se han propuesto varias hipótesis, como un defecto autoinmunitario, un defecto en la inmunidad mediada por células en relación particularmente con el timo y disfunción paratiroidea, ausencia del factor de inhibición de crecimiento de *Candida* en el suero y deficiencia de hierro. La disfunción endocrina de diferentes tipos puede tener un defecto inhibitorio común sobre la secreción de ácido gástrico con daño en la absorción de hierro.³⁶

El diagnóstico diferencial se realiza con tiña (por ejemplo, tiña fálica), piodermitis vegetante, acrodermatitis enteropática y halogenodermia.

La infección por *Candida* debe de ser tratada agresivamente, debido a la resistencia y recurrencia de la infección, por eso el tratamiento de elección en estos pacientes es la anfotericina B en dosis de 0.5-2mg/kg/día, administrada en días alternos por varias semanas. Otro tratamiento antifúngico es el uso de itraconazol.^{37, 38} La mayoría de las lesiones mejora con la terapia antifúngica, pero la escisión y el injerto, el curetaje y la electrodesecación y la dermoabrasión son empleados para remover los granulomas exofíticos. El tratamiento para mejorar la deficiencia de hierro debe ser simultáneo a los tratamientos anteriormente mencionados.³⁹ El pronóstico de los pacientes es mortal si no son tratados

adecuadamente. No hay registros en donde se determine cuál especie de *Candida* se encuentra más frecuentemente asociada, por lo que es un punto de partida para realizar estudios posteriores de determinación de especies de *Candida*, aplicando biología molecular y su sensibilidad antifúngica.⁴⁰⁻⁴²

Conclusión

El granuloma candidósico es una manifestación poco frecuente, con pocos casos registrados en la literatura. Es una dermatosis granulomatosa ocasionada por *C. albicans* que durante muchos años se consideró consecuencia de una inmunidad celular defectuosa, tal como ocurre en el síndrome de Di George con agenesia del timo, en la displasia congénita del timo de Nezelof-Allibone y en otras formas en las que la CMC se relaciona con disfunción del timo, el órgano responsable del procesamiento de linfocitos inmaduros a células T.

Datos recientes muestran que los diversos defectos de la inmunidad de las células T con frecuencia no son la causa directa de esta entidad, sino los polisacáridos de manosas de la pared celular capaces de colonizar y producir enfermedad.

El granuloma candidósico muestra gran resistencia al tratamiento antifúngico con imidazoles, de ahí que en las revisiones más recientes de la literatura se imprima énfasis en el tratamiento con anfotericina B.^{43, 44}

REFERENCIAS

- Rowell JL. *Mucocutaneous candidiasis*. Semin Perinatol 2003; 27 (5): 406-13
- Kugelman T, Derek J, Harrel R. *Candida granuloma with epidermophytosis*. Arch Dermatol 1963; 88: 150-157
- Kirkpatrick CH, Rich RR, Benett JE. *Chronic mucocutaneous candidosis: Model building in cellular immunity*. Ann Intern Med 1971; 74: 955-978
- Anstey A, Spickett G, Beechery-Newman N. *A case of candidal umbilical granuloma*. Br J Dermatol 1991; 124: 475-478
- Chiu SJ. *Chronic mucocutaneous candidiasis in a 6-year-old boy*. J Microbiol Immunol Infect 2004; 37 (3): 196-199
- Haynes K. *Virulence in Candida species*. Review Trends Microbiol. 2001; 12 (9): 591-595
- Drohet E. *Candidosis mucocutánea*. Med Micol 2000; 8: 571-583
- Van G. *Candida specific interferon gamma deficiency and toll like receptor polymorphisms in patients with chronic mucocutaneous candidiasis*. Neth J Med 2003; 61 (11): 365-369
- Durandy A, Fisher A, Ledest F. *Mannan-specific and mannan induced T-cell suppressive activity in patients with chronic mucocutaneous candidosis*. J Clin Immunol 1987; 7: 400-408
- Fisher A, Ballet J, Griscelli C. *Specific inhibition of in vitro Candida induced lymphocytes proliferation by polysaccharides antigens present in the serum of patients with chronic mucocutaneous candidiasis*. J Clin Invest 1978; 62: 1005-1013
- Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ. *Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection*. Pediatrics 1972; 49: 59-70
- Buckley RH, Lucas ZJ, Hattler BG et al. *Defective cellular immunity associated with chronic mucocutaneous moniliasis and recurrent staphylococcal botryomycosis: Immunological reconstitution by allogenic bone marrow*. Clin Exp Immunol 1968; 3: 15-20
- Hill HR, Ochs HD, Quie P, et al. *Defect in neutropenic granulocyte chemotaxis in Job's syndrome of recurrent "cold" staphylococcal abscess*. Lancet 1974; 2: 617-619
- López J. *Mucocutaneous candidiasis as first manifestation of autoimmune polyglandular syndrome type*. J Dent Child 2005; 72 (1): 21-4
- Myhre AG. *Chronic mucocutaneous candidiasis and primary hypothyroidism in two families*. Eur J Pediatr 2004; 163 (10): 604-611
- De Padova S, Chérie M, Kantor R. *Candidiasis endocrinopathy syndrome*. Arch Dermatol 1994; 130: 19-22
- Papazian C, Koch R. *Monilia granuloma with hypothyroidism: Report of a case treated with amphotericin B*. N Engl J Med 1960; 262: 16-18
- Lingelbach A. *Chronic mucocutaneous candidosis with severe esophageal constriction*. Mycoses 2003; 46: S 15-8
- Sathishkumar T. *Chronic mucocutaneous candidiasis in a child*. J Dermatol Venereol Leprol 2005; 71 (6): 432-433
- Higgs JM, Wells RS. *Chronic mucocutaneous candidiasis: New approaches to treatment*. Br J Dermatol 1973; 89: 179-190
- Ro B. *Chronic mucocutaneous candidosis*. J Dermatol 1988; 27: 457-462
- Fajita M, Danno K, Ohno S. *Two cases of diaper area granuloma of the adult*. J Dermatol 1991; 18: 671-675
- Hassan G. *Terbinafine effectiveness in ketoconazole resistant mucocutaneous candidiasis in polyglandular autoimmune syndrome type 1*. J Assoc Physicians India 2003; 51: 323-326
- Dupont B. *An epidemiological review of systemic fungal infections*. J Mycol Med 2002; 12: 163-173
- Seebacher C. *Candida in dermatology*. Mycoses 1999; S1: 63-67
- Kalffa VC. *The syndrome of chronic mucocutaneous candidiasis with selective antibody deficiency*. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90 (2): 259-64
- Ginter G, Rieger E, Stefan H. *Granulomatous panniculitis caused by Candida albicans: A case presenting with multiple leg ulcers*. J Am Acad Dermatol 1993; 28: 315-317
- Heimadahl A, Nord C. *Oral yeast infections in immunocompromised and seriously diseased patients*. Acta Odontol Scand 1990; 48: 77-84

29. Horshmaneimo M, Kai K, Virolainen M. *Immunologic features of chronic granulomatous mucocutaneous candidiasis before and after treatment with transfer factor ARC*. *Dermatology* 1979; 115: 169-178
30. Santos P, Oleastro M, Galicchio M. *Infecciones fúngicas en pacientes pediátricos con enfermedad granulomatosa crónica*. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17: 6-9
31. Liu J. *Histopathologic and scanning electron microscope examination of the nail and hair in chronic mucocutaneous candidiasis*. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (2): 154-156
32. Jorgensen E. *Histopathology, immunology and serology of oral yeast infections. Diagnosis of oral candidosis*. *Acta odontol Scand* 190 (48): 37-43
33. Venkita J, Andavolu H, Chin T. *Granulomatous inflammation in the acquired immune deficiency syndrome*. *Am J Clin Pathol* 1985; 84: 598-602
34. Lilic D. *Deregulated production of protective cytokines in response to Candida albicans infection in patients with chronic mucocutaneous candidiasis*. *Infect Immunol* 2003; 71 (10): 5690-5699
35. Robert R, Senté JM. *Physiopathologie des candidosis*. *J Mycol Med* 1995; 5: 145-166
36. Frank O. *Candida species and virulence. Features* 1994; 190 (60): 313-318
37. Dupont B, Drouhet E. *Fluconazole in the management of oropharyngeal candidosis in a predominantly HIV antibody-positive group of patients*. *J Med Vet Mycol* 1988; 26: 67-71
38. Albrech C, Martínez J. *Sensibilidad al fluconazol y la anfotericina B en cepas de Candida provenientes de aislamientos clínicos*. *Rev Iberoam Micol* 1998; 15: 298-299
39. Budtz-Jorgensen E. *Etiology, pathogenesis, therapy and prophylaxis of oral yeast infections*. *Acta Odontol Scand* 1990; 48: 61-69
40. Campos J, Franco G, Hamdan J. *Phenotypic and genotypic identification of Candida sp. isolated from hospitalized patients*. *Rev Iberoam Micol* 2004; 21: 24-28
41. Fontenay C, Lavielle B, Linas D. *Comparaison statistique de deux méthodes d'évaluation de la activité antifongique*. *J Mycol Med* 1996; 6: 129-132
42. Ceballos A, Gaitán L. *Resistencia in vitro a los antifúngicos en Candida albicans de pacientes infectados por el VIH con o sin candidosis [¿candidosis o candidiasis?] oral*. *Rev Iberoam Micol* 1999; 16: 194-197
43. Drouhet E, Dupont B. *Laboratory and clinical assessment of ketoconazole in deep seated mycoses*. *Am J Med*. 1983; 74: 30-47
44. Drouhet E, Dupont B. *Chronic mucocutaneous candidosis and other superficial and systemic mycoses successfully treated with ketoconazole*. *Rev Infect Dis*. 1980; 2: 606-619