

Aspectos inmunológicos de la candidosis mucocutánea crónica

Immunological Aspects of Chronic Mucocutaneous Candidiasis

Karina Flores Tepal¹ y Alexandro Bonifaz²

¹ Médico residente de Medicina Interna

² Servicio de Dermatología y Departamento de Micología

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México

RESUMEN

La candidosis mucocutánea crónica es una entidad rara caracterizada por infecciones recurrentes y persistentes, causadas principalmente por *Candida albicans*, en donde se afectan las mucosas, la piel y las uñas; tiene diversas expresiones clínicas e incluso sindrómicas, se adquiere por deficiencias inmunes primarias. De acuerdo con una revisión bibliográfica, suscribimos este repaso inmunológico de la candidosis mucocutánea crónica, una enfermedad con muchas aristas clínicas, inmunológicas y terapéuticas.

PALABRAS CLAVE: candidosis mucocutánea crónica, inmunodeficiencia primaria, IL-17, CARD9, STAT1, *Candida albicans*.

ABSTRACT

Chronic mucocutaneous candidiasis is a rare entity characterized by recurrent and persistent infections caused mainly by *Candida albicans*. It affects mucosal, skin and nails, with a variable clinical and syndromic expressions. It can be a primary immune deficiency or acquired. According to a bibliographic review, we remark the clinical, immunological and therapeutic aspect.

KEYWORDS: chronic mucocutaneous candidiasis, primary immunodeficiency, IL-17, CARD9, STAT1, *Candida albicans*.

Introducción

La candidosis, también llamada candidiasis, cubre un espectro amplio de padecimientos que son ocasionados por levaduras oportunistas del género *Candida*, especialmente *Candida albicans* y algunas especies más. La mayoría se limita a las mucosas y la piel, pero dependiendo de las condiciones del huésped, puede presentar casos más extensos, profundos o sistémicos.¹⁻³

La candidosis mucocutánea crónica (CMCC), también se le denomina granuloma candidósico, es una entidad rara, la mayoría de las veces se observa desde la infancia y está relacionada con dos tipos de alteraciones: 1) endocrinas, que comprenden las siguientes condiciones: hipoparatiroidismo, hipocorticoadrenalismo e hipotiroidismo idiopático, endocrinopatías múltiples y timomas; y 2) inmunológicas: deficiencia en migración y actividad de polimorfonucleares, inmunidad celular deficiente y agam-

maglobulinemias, entre otros síndromes.^{3,4} Así, la CMCC se puede considerar una presentación fenotípica de un conjunto de alteraciones, que se caracteriza por infecciones persistentes o recurrentes debido a defectos genéticos que llevan a un sistema inmune disfuncional.

Clínicamente, la CMCC se manifiesta de forma característica, se suele presentar desde la infancia, aunque hay casos tardíos, por ejemplo, cuando se asocia a timomas.⁴ Como su nombre lo indica, afecta de manera crónica diversas partes de la piel y las mucosas con lesiones granulomatosas. En la boca se presenta como glositis con lesiones predominantemente de forma pseudomembranosa, pero puede asociarse a otras. Como en otras candidosis, a nivel cutáneo se localiza en pliegues, y una característica peculiar son lesiones en la cara y la piel cabelluda, la mayoría son eritematoescamosas, que por cronicidad se hacen queratósicas, verrugosas y vegetantes (como “cuernos

CORRESPONDENCIA

Karina Flores Tepal ■ tepal.3131@gmail.com ■ Teléfono: 22 2215 5268

cutáneos”). También es particular la afección ungueal, con paroniquia y onixis, es decir, con destrucción total de la lámina ungueal⁴⁻⁶ (figura 1).

De todas las levaduras de *Candida*, sólo un pequeño grupo de especies forman parte del microbioma humano. *C. albicans* reside en aproximadamente el 75% de las superficies mucosas de individuos sanos.⁷ *C. albicans* es un hongo dimorfo que existe en forma de levadura colonizadora o como forma filamentosa invasiva (seudohifas e hifas). Su capacidad para cambiar entre diferentes formas es esencial para que este hongo permanezca virulento, y se modifica por factores ambientales locales y sistémicos.⁸

Si bien su patogenia es compleja, en general podemos decir que la CMCC se asocia con defectos involucrados en: 1) el reconocimiento de *Candida* spp., y 2) en la inmunidad de las células T helper 17 (Th17), la diferenciación hacia Th17 o la señalización de IL-17⁹ (figura 2). Sin embargo no es un fenómeno sencillo, hay una serie de factores

que pueden trabajar de forma coordinada, es como escuchar un concierto de música clásica, así tenemos que si lo tratamos de entender con la música de Beethoven, por ejemplo la 5ª sinfonía tiene un alto grado de complejidad (en este caso asociada a STAT1), sin embargo, otro tipo de huésped que tiene rutas y defectos inmunes más complejos, y equivaldría a coordinar e interpretar la 9ª sinfonía (por ejemplo, vía caspasa CARD9); sin embargo, no todo es tan complejo, porque hay casos de CMCC tardíos, como la asociación con timoma donde la explicación es muy sencilla, casi como tocar el *Claro de luna*.

El objetivo de este trabajo sobre la CMCC es revisar todas las rutas, defectos que nos explican el fenómeno de patogénesis y esto nos permitirá tener otras deducciones de la candidosis en general.

Reconocimiento de *Candida albicans*

La pared celular de *C. albicans* consiste en una capa externa de manoproteínas con oligosacáridos O-glucosilados



Figura 1. Características clínicas de la CMCC. a) Glositis, queilitis y dos lesiones granulomatosas en la piel. b) Afección granulomatosa en uñas con onixis. c) Lesiones granulomatosas en la cara y blefaritis. d) Lesión granulomatosa en niño. e) Lesión hiperqueratótica tipo "cuerno cutáneo".

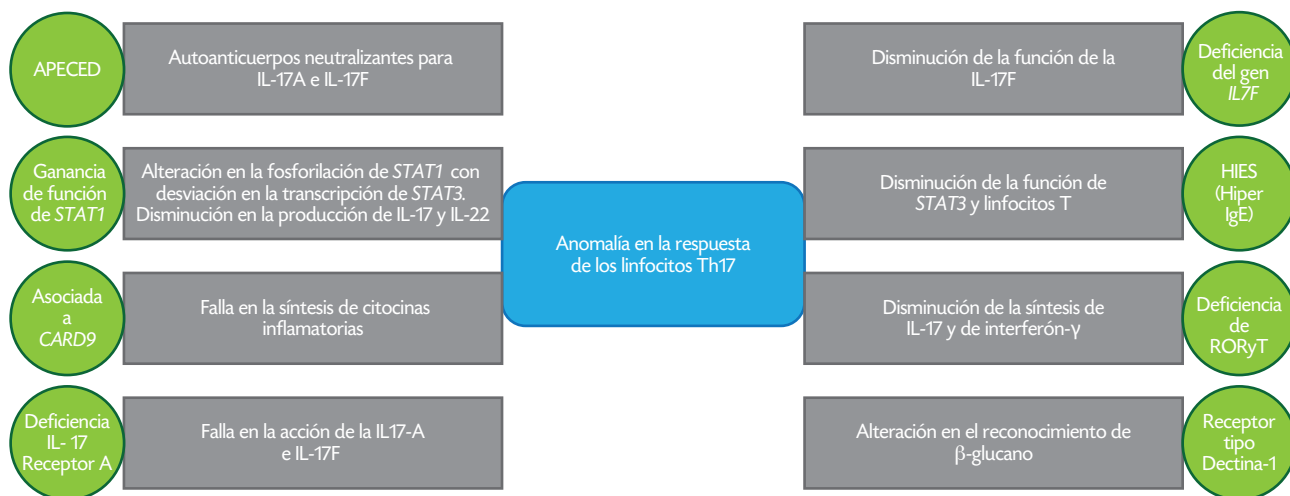


Figura 2. Explicación inmunológica de la respuesta de los linfocitos Th-17 en los casos de CMCC.⁴

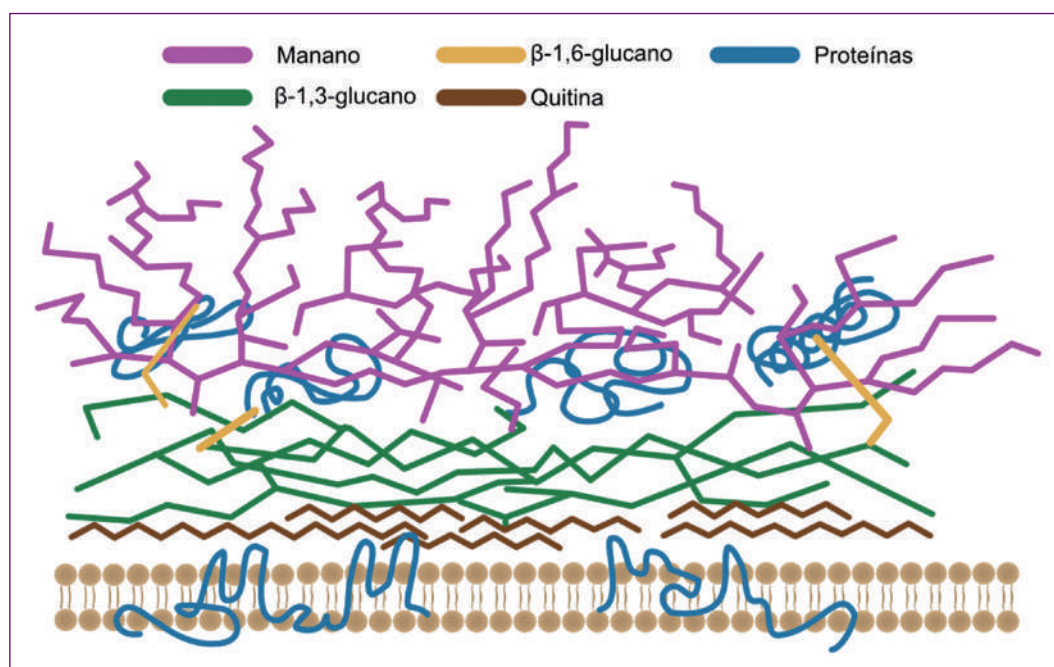


Figura 3. Esquematización de la pared celular de *Candida albicans* (elaboración propia a partir de Gow N et al, 2011).⁸³

y restos de polisacáridos N-glucosilados, con una capa interna de quitina y glucanos β (1, 3) y β (1, 6)¹⁰ (figura 3).

Los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) distinguen una variedad de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) expresados por microorganismos invasores.¹¹⁻¹³ Estas interacciones inducen mecanismos diseñados para la eliminación del patógeno y la liberación de mediadores inmunes.¹⁴

El reconocimiento de *Candida* spp. por el sistema inmune innato implica en general cuatro clases de PRR: 1) receptores tipo Toll (TLR), 2) receptores de lectina tipo

C (CLR), 3) receptores tipo NOD (NLR), y 4) receptores RIG-I (RLR)¹⁰ (figura 4).

Receptores de lectina tipo C (CLR)

La dectina-1, una proteína transmembrana, es un CLR que puede reconocer β -1,3-glucanos en la pared celular de diversos hongos patógenos.¹⁵

Tras la activación de dectina-1 se activan las proteínas Src y Syk. Posteriormente, más abajo de la cascada, PKC δ fosforila CARD9 y promueve el ensamblaje del complejo CARD9/Bcl10/MALT1, que activa la vía canónica NF- κ B

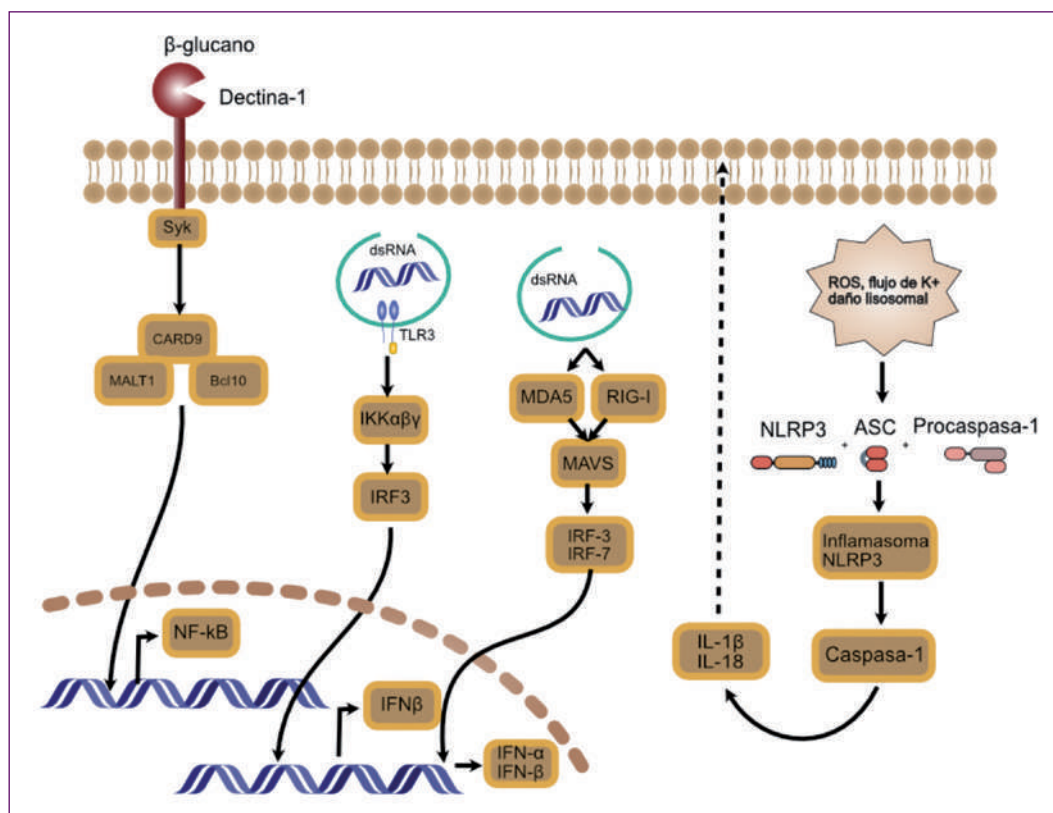


Figura 4. Principales receptores de reconocimiento de patrones (PRR) involucrados en la CMCC (elaboración propia a partir de Gow N et al, 2011).⁸³

para inducir citocinas proinflamatorias.^{16,17} Entre ellas, citocinas inductoras de células Th17 como IL-6, IL 1β e IL-23, mientras que suprime IL-12p35 y, por lo tanto, la diferenciación de células Th1.¹⁸⁻²⁰

De la explicación anterior tenemos que un defecto o depleción del gen CARD9, que codifica para la proteína del mismo nombre, en general la CMCC, pero también esto explica cómo alguna terapia biológica que actúe a este nivel generaría candidosis más invasivas.

Un buen ejemplo de lo anterior es el estudio de Ferwerda y colaboradores,²¹ quienes encontraron que en una familia de descendencia holandesa, la expresión superficial defectuosa de la dectina-1 debido al polimorfismo Tyr238X fue la causa de la manifestación de un fenotipo clínico caracterizado por infecciones fúngicas mucocutáneas recurrentes.²¹

Receptores tipo Toll (TLR)

Los TLR son glicoproteínas de membrana integrales con un dominio de reconocimiento de ligando N-terminal extracelular, una hélice transmembrana única y un dominio de señalización citoplasmática terminal-C conocido como receptor Toll/IL-1 (TIR).

TLR3: entre sus funciones, TLR3 inicia respuestas inmunes adaptativas, suprime trastornos autoinmunes y protege regularmente contra la infección viral.

Se han reportado 19 pacientes con mutación L412F que hace que TLR3 sea disfuncional.^{22,23} Diecisiete cursaban con candidosis crónica y la mayoría tenían distrofia ungueal.²² Nahum y colaboradores dan una explicación más clara, y sugieren que dicho polimorfismo aumenta el riesgo de CMCC mediado por la disminución de la producción de IFN-γ y TNF-α.²⁴

"Nod-like receptors" (NLR)

Los NLR son receptores citoplásmicos formados por un dominio efector N-terminal, una proteína NOD central y un dominio C-terminal. Hay cuatro dominios N terminal que definen sus subfamilias llamadas NLRA, NLRB, NLRC y NLRP.²⁵

Los NLR generalmente interactúan con ASC, una molécula adaptadora. La ASC actúa uniendo las proteínas NLRP, con procaspasa-1 dentro del complejo de inflamasoma, lo que posteriormente resulta en la activación de caspasa-1 y la secreción de IL-1β e IL-18.²⁶

En los estudios realizados por Lev-Sagie y colaboradores²⁷ en 2009 y por el equipo de Jaeger en 2016²⁸ se en-

contró que polimorfismos de longitud en el gen NLRP3 pueden aumentar el riesgo de candidosis vulvovaginal recurrente por medio de una deficiencia de IL-1 β ; aún no hay reportes de que estos receptores estén directamente involucrados con la CMCC.

Es de destacar que IL-1 β es importante para la inducción de respuestas Th17, y que IL-18 impulsa respuestas Th1.²⁹⁻³¹

"Rig-like receptors" (RLR)

Los RLR son receptores intracelulares caracterizados por un dominio de helicasa de ARN DExD/caja H con actividad ATPasa. Se expresan en células inmunes y no inmunes, regulan la producción de IFN tipos I y III, y tradicionalmente se asocian con la inmunidad antiviral.²⁵

Jaeger y colaboradores,³² en 2015 presentaron evidencia de que ciertos pacientes que padecen CMCC expresan niveles más bajos del receptor MDA5 (IFIH1) que los controles sanos, esto daría otra luz sobre una pieza más para la explicación de esta entidad tan particular.³²

Inmunidad antifúngica mediada por IL-17

De acuerdo con Okada,³³ la CMCC se puede clasificar en dos entidades etiopatogénicas distintas: la enfermedad asociada es la inmunodeficiencia primaria que muestra a ésta como consecuencia del proceso infeccioso principal, afectando en especial la vía de IL-17 y que, en general, no es susceptible a otros patógenos. Por otro lado, la CMCC

tipo sindrómica se presenta en patologías que la incluyen dentro de su expresión, pero, además, conllevan daño orgánico y susceptibilidad a otros patógenos. En éstas, la señal de IL-17 se ve secundariamente afectada debido a alteraciones con la diferenciación y proliferación de las células Th17³³ (figura 5).

Las células Th17 se activan a través de las citocinas proinflamatorias IL-1 β , IL-6, TGF- β e IL-23 producidas por las células presentadoras de antígeno (CPA).³⁴ Además, los factores de transcripción ROR- γ T y STAT3 están involucrados en la diferenciación y la función de éstas.^{35,36} Cuando se activan, las células Th17 producen IL-17A, IL-17F e IL-22.

La familia de citocinas IL-17 se compone de seis moléculas (IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25) e IL-17F). Se producen principalmente como homodímeros o heterodímeros unidos por enlaces disulfuro a partir de células Th17 y células T activadas, y actúan en varias células, como las células epiteliales, fibroblastos y células mononucleares.³⁷

Por otro lado, la familia del receptor de IL-17 incluye IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD e IL-17RE, quienes están constantemente expresados en varias células. Después de unirse al receptor de IL-17, se activan las vías de NF- κ B y AP-1 por medio de IKK y JNK al asociar TRAF6 con ACT1, una molécula adaptadora³³ (figura 6).

La IL-22 actúa sobre las células epiteliales para inducir la liberación de péptidos antimicrobianos, como las β -defensinas, calprotectina (S100A8/9) y mucinas.³⁸

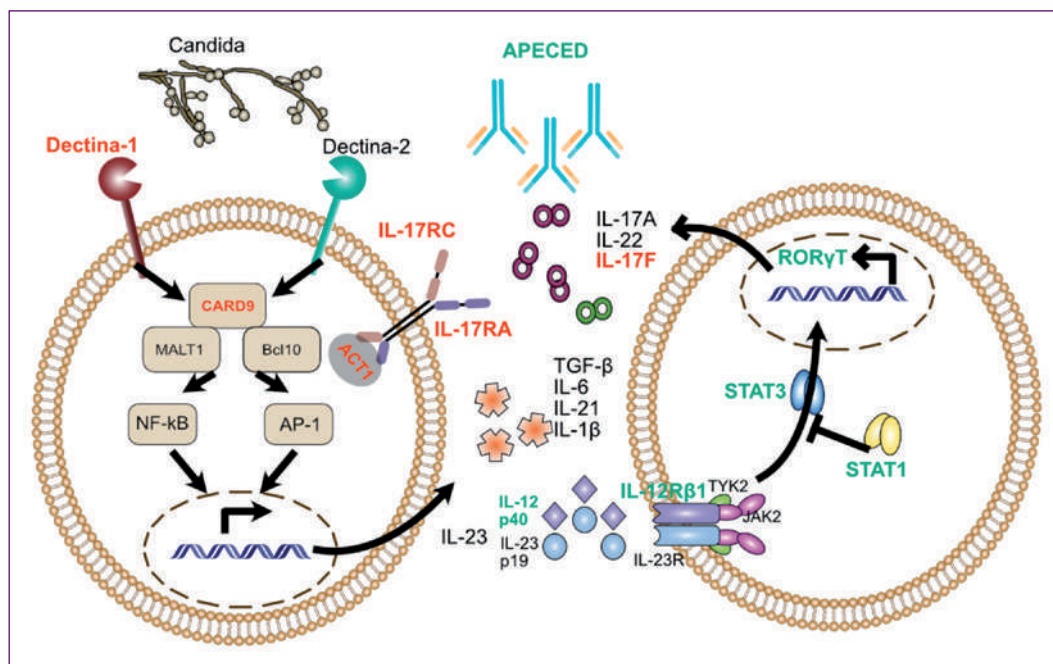


Figura 5. Errores hereditarios de la inmunidad de IL-17 (elaboración propia a partir de Okada et al, 2016).⁵⁰

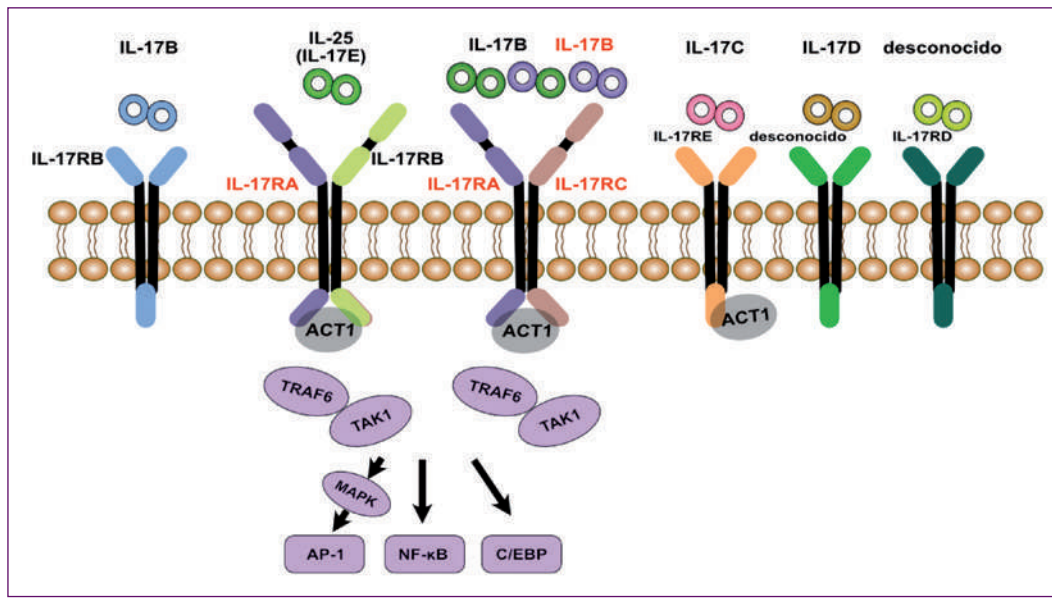


Figura 6. IL-17 y familia de receptores de IL-17 (elaboración propia a partir de Li et al, 2018).³⁷

Toda esta explicación compleja nos ha permitido saber cómo algunos fármacos biológicos —como ixekizumab, secukinumab y ruxolitinib—, que justamente son antagonistas del IL-17, dan como consecuencia candidosis cutáneas y algunas diseminadas.³⁹⁻⁴¹

Enfermedad por CMCC

Deficiencia de IL-17RA (AR)

Esta alteración tiene una herencia autosómica recesiva. A la fecha se han reportado 25 casos de 15 familias, esto la hace la CMCC más común.⁴²⁻⁴⁵ Los fibroblastos obtenidos de los pacientes tuvieron una expresión alterada del IL-17RA en la superficie celular y carecían de respuesta a IL-17A, IL-17F e IL-25.^{42,43} Se observó CMCC en todos los pacientes y la penetrancia fue alta. La mayoría de los pacientes desarrolló CMCC dentro de los primeros seis meses de vida, y más de la mitad de ellos tuvieron infecciones cutáneas causadas por *Staphylococcus aureus* (foliculitis, abscesos cutáneos, entre otras).⁴³ Además, en aproximadamente un tercio de los casos se confirmaron complicaciones respiratorias como otitis media, sinusitis, bronquitis y neumonía, es decir, cuadros severos de la infección.⁴³ Recientemente, Aujnarain y colaboradores⁴⁵ identificaron una nueva mutación de cambio de marco en IL17RA (p.Q566fs) en un paciente canadiense que presentaba candidosis oral recurrente e infecciones por *S. aureus*, pero con funcionamiento inmune común, es decir, los cuadros infecciosos pueden variar de intensidad, dependiendo de la alteración inmunológica.⁴⁵

Deficiencia de IL-17RC (AR)

Esta alteración es autosómica recesiva. Es una condición rara para la cual sólo se han identificado cuatro casos en cuatro familias no relacionadas.^{46,47} Se identificaron tres mutaciones homocigotas sin sentido diferentes, Q138*, R376* y R378*, que se heredaron de padres asintomáticos, afectando significativamente la expresión de ARNm de IL17RC en los fibroblastos derivados de los hijos afectados. Cabe destacar que IL-17RC forma un heterodímero con IL-17RA, pero la expresión de IL-17RA se mantuvo normal.³⁴

Por tanto, los pacientes desarrollaron CMCC desde la primera infancia, pero no mostraron susceptibilidad a bacterias y virus ya que conservan la capacidad de respuesta a IL-25; esto nos hace pensar que puede haber más mutaciones en grupos no estudiados.³⁴

Deficiencia parcial de IL-17F (AD)

Tiene herencia autosómica dominante. Esta alteración sólo se ha reportado en seis casos de una familia en Argentina. Curiosamente, dos de esos seis casos con la misma mutación son asintomáticos y se consideran enfermedades con penetrancia (proporción de expresión) genética incompleta. Los pacientes generalmente desarrollan algunos síntomas infecciosos antes del primer año.⁴²

Recientemente Mossner y colaboradores⁴⁸ reportaron un caso más, donde se encontraron una mutación alélica menor de IL-17F, sin embargo, la causa de CMCC en ese paciente era la ganancia de función (GOF) de STAT1.⁴⁸

Alteración de ACT1 (AR)

La ACT1, también conocida como CIKS, es una molécula adaptadora del receptor de IL-17 y participa en la señalización de IL-17 al mediar la asociación de IL-17RA y TRAF6.

Su gen es TRAF3IP2 y su herencia es autosómica recesiva. Es una enfermedad para la cual sólo se han informado dos casos, en el año 2013, en una familia que vive en Argelia.⁴⁹ En dichos casos se identificó una mutación homocigota, T536I, en el dominio del receptor SEF/IL-17 (SEFIR) de TRAF3IP2 que se heredó de padres asintomáticos.⁵⁰

Se reportó que ambos pacientes tuvieron penetrancia completa de CMCC con candidosis oral y onicomycosis. Uno de ellos también tuvo episodios recurrentes de alopecia folicular y blefaritis bilateral causadas por *S. aureus*. La mutación T536I no altera la expresión proteica de ACT1, sin embargo sí afecta la interacción homotípica de ACT1 con IL-17RA, IL-17RB e IL-17RC, aboliendo las respuestas a IL-17A e IL-17F en fibroblastos y a IL-17E en leucocitos.⁴⁹

CMCC sindrómica

Síndrome de hiper IgE (HIES)

El HIES se caracteriza por cuadros infecciosos como abscesos estafilocócicos recurrentes, aspergilosis pulmonar, anomalías del desarrollo, eccema, concentraciones elevadas de IgE en suero y CMCC.⁵¹

Se puede heredar de manera autosómica dominante debido a mutaciones heterocigotas dominantes sobre el gen STAT3⁵² o de manera AR por mutaciones sobre ZNF341, Dock8, entre otras.⁵³ Alrededor del 80% de los pacientes desarrollan candidosis oral, onicomycosis y/o candidosis vaginal; es decir, todos estos cuadros clínicos son más leves y pasajeros que la CMCC.⁵⁴

La STAT3 es una proteína citoplasmática y un componente de la vía JAK-STAT de transducción de señales.⁵⁵ Ésta interfiere con una serie de señales como IL-6, IL-10, IL-22, IL-23 e IL-27. Las IL-6 y TGF- β son importantes para la diferenciación de las células Th17. Además, por el hecho de que IL-23 es importante para el mantenimiento de la proliferación, se cree que la diferenciación y proliferación de las células Th17 se ve obstaculizada adicionalmente por el deterioro de la transducción de señales a través de STAT3.^{56,57}

En un informe que resume 60 casos en los que se demostró una mutación heterocigótica del gen STAT3 se notificaron abscesos cutáneos (100%), neumonía (90%), CMCC (85%), quistes pulmonares (52%) y otras infecciones graves; este extenso número de casos nos hacen ver que ésta puede ser una de las alteraciones más frecuentes.⁵¹

Deficiencia de IL-12p40 e IL-12R β 1

Ambas deficiencias son heredadas de manera autosómica recesiva. IL-12 es un heterodímero de IL-12p35 e IL-12p40, e IL-23 es un dímero de IL-12p19 e IL-12p40. Por otro lado, el receptor de IL-12 está compuesto por IL-12R β 1 e IL-12R β 2, y el receptor de IL-23 está compuesto por IL-12R β 1 e IL-23R. Por lo que tanto la inmunidad mediada por IL-12 como la mediada por IL-23 se encuentran abolidas en estos dos trastornos.⁵⁸

Ambas deficiencias se han descubierto en pacientes con susceptibilidad mendeliana a la micobacteriosis.⁵⁸ Este cuadro infeccioso se presenta asociado a una inmunodeficiencia primaria basada en el deterioro de la señalización de IL-12/IFN- γ que la hace selectivamente susceptible a patógenos intracelulares, como micobacterias y salmonella.⁵⁹

Alrededor de 25% de los pacientes con deficiencia de IL-12R β 1 y 6% de pacientes con deficiencia de IL-12p40 presentan CMCC. Se piensa que estos fenotipos se desarrollan por alteración de la inmunidad mediada por IL-17A/IL-17F.^{43,56,60,61}

Deficiencia de ROR γ T

El ROR γ T es un factor de transcripción que controla la diferenciación y proliferación de células Th17. En 2015 se identificó una mutación homocigótica en RORC, el gen responsable de ROR γ T, en una familia consanguínea con CMCC y micobacteriosis recurrente. El deterioro de las células Th17 se consideró la causa de la CMCC.³³

La deficiencia de ROR γ T tiene herencia autosómica recesiva, y hasta la fecha se han identificado siete casos en tres familias no relacionadas. En estos pacientes se observó enfermedad grave por micobacterias en todos los casos, y CMC moderada en seis de los siete casos.³³

Las tres mutaciones homocigotas (S17L, Q308* y Q411*) en RORC identificadas en estos pacientes eran de pérdida de función (LOF) y alteraban la capacidad de unión al ADN de la secuencia diana de ROR γ T en la región promotora de IL-17A.⁵⁰

APECED

La poliendocrinopatía autoinmune, candidosis y distrofia ectodérmica –también conocida como síndrome poliendocrino autoinmune tipo 1 (APS-1)– es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones bialélicas en el gen AIRE.⁵⁰ La tríada clásica de CMCC, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal afecta a entre 80 y 90% de los pacientes.⁶²

Como parte de los procesos autoinmunes, todos los pacientes tienen autoanticuerpos contra al menos una de las tres citocinas IL-17: IL-17A (41%), IL-17F (75%) y/o IL-22

(91%).⁶³ Se presenta con mayor prevalencia entre finlandeses, sardos y judíos persas; aunque no se sabe de otras regiones, por ejemplo, en el grupo latinoamericano no se han realizado estudios a fondo.⁶⁴⁻⁶⁷

Deficiencia de CARD9

Se trata de un trastorno autosómico recesivo causado por una anomalía en el gen CARD9, y fue descrito por primera vez en 2009 en una familia consanguínea iraní con infecciones recurrentes mucocutáneas e invasivas por *Candida*.⁶⁸

Su nombre viene por sus siglas en inglés: *caspase recruitment domain-containing protein 9* o proteína 9 del dominio de reclutamiento de caspasa. Este gen produce una proteína con el mismo nombre, es decir, CARD9 es una molécula adaptadora que, junto con BCL10, MALT1 y NEMO, media las señales de receptores de la familia TLR para inducir la producción de citocinas proinflamatorias a través de NFκB.

Hasta la fecha se han notificado 53 casos, de los cuales sólo 37% de ellos presentó CMCC.⁶⁸⁻⁷² Curiosamente, ésta es la primera, y hasta ahora única, causa genética descrita para un fenotipo combinado de candidosis mucocutánea e invasiva.⁷³

Alrededor de 70% de los casos muestran micosis superficiales desde la infancia y 50% desde el primer año. Las infecciones del sistema nervioso central (meningitis, abscesos cerebrales) son comunes entre las infecciones fúngicas invasivas, y se ha informado en 30% (16/53) de estos casos.^{68,69,72,74,75}

En general la candidosis profunda, los macrófagos con receptores específicos en su membrana (TLR2, TLR4, receptores de la familia TLR, IFN-γR), reconoce los patrones moleculares, o PAMPs, desencadenando diferentes proteínas, en especial la CARD9. La señalización específica llevará a la respuesta Th17 (IL-17). Por lo tanto, cualquier cambio que altere esta señalización generará una anomalía en la respuesta de los linfocitos Th17.^{4,75}

Vale la pena resaltar que otro padecimiento en el que se han comprobado errores en el gen CARD9 son las feohiomicosis crónicas y diseminadas producidas por diversos hongos negros.^{4,76}

Mutación de ganancia de función del gen STAT1 (STAT1-GOF)

Las mutaciones de ganancia de función en el gen STAT1 (STAT1-GOF) son la etiología genética más común para CMCC, presentes en aproximadamente 50% de los pacientes con CMCC.⁴⁸ Esta enfermedad tiene una herencia autosómica dominante, y hasta ahora se han reportado más de 300 casos.

Las mutaciones STAT1-GOF aumentan la fosforilación de STAT1 y causan una mayor producción de IFN-α/β,

IFN-γ e IL-27.⁷⁷⁻⁷⁹ Estas citocinas inducen la maduración de células T CD4+ hacia un fenotipo Th1 en lugar de un fenotipo Th17.^{78,79}

Las mutaciones en ese gen están asociadas con una variedad de fenotipos que incluyen CMCC, infecciones fúngicas no candidiósicas, infecciones bacterianas y virales, micobacteriosis no tuberculosas, trastornos autoinmunes, así como carcinomas y aneurismas.^{77,80,81}

En la investigación de Toubiana y colaboradores⁸¹ donde estudiaron 274 casos con mutación STAT1-GOF se encontró que 98% de los pacientes desarrollaron CMCC con un inicio muy temprano (mediana de edad al principio de un año). La infección por *Candida* se encontró en la mucosa oral (93%), la piel (57%), las uñas (56%) y el cuero cabelludo (20%). Varios pacientes también desarrollaron infección bacteriana (74%), principalmente por *S. aureus*, e infección viral (38%) sobre todo por virus *Herpesviridae*. También se observaron infecciones micobacterianas (6%) e infecciones fúngicas invasivas (10%) como dermatofitosis, coccidioidomicosis diseminada, histoplasmosis y mucormicosis diseminada dependiendo del sitio de la mutación genética, que también puede alterar la producción de IFN-γ.⁸²⁻⁸⁴

Sin duda alguna la CMCC es la manifestación más compleja de las candidosis, la explicación no es por la infección en sí de las levaduras de *Candida*, que al ser parte de la microbiota de diversas zonas de la piel y las mucosas regularmente están en un equilibrio con el huésped, pero es éste el que puede tener diversas alteraciones –en especial de tipo inmunológico–, las cuales en ocasiones son sutiles asociadas a cuadros leves, pero en otras –como las mutaciones de diversos genes (CARD9, STAT1)– nos generan un daño permanente a las vías de defensa contra *Candida* y otros gérmenes.⁸⁴ El conocimiento de este complejo de rutas y vías nos dan una explicación más detallada de cómo funciona la inmunidad innata y la adquirida, e incluso nos permiten explicar cómo actúan algunos fármacos biológicos debido a que pueden alterar las mismas vías de defensa.

Conclusión

Como hemos observado, actualmente el estudio inmunológico de la CMCC es amplio y extenso ya que es una entidad que presenta alteraciones inmunológicas en diversos sitios, incluyendo el reconocimiento de *Candida albicans* o a la inmunidad mediada por IL-17, dependiendo del origen genético, lo que propicia distintas expresiones clínicas y posiblemente sindrómicas, por lo que es importante conocerlas y tenerlas en cuenta ya que esto nos permite elegir un tratamiento pertinente y saber el pronóstico y control del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Reyes-Villanueva J y Arenas R, Candidiasis mucocutánea. Una revisión, *Rev Mex Micol* 2007; 25:91-104.
- Arenas R, Candidosis. En *Micología médica ilustrada*, México, McGraw-Hill, 5ª ed, 2014, pp. 334-42.
- Droghda E, Candidosis mucocutánea crónica. En Ruiz-Maldonado R et al, *Tratado de dermatología pediátrica*, México, Interamericana-McGraw-Hill, 1992, pp. 571-84.
- Bonifaz A, Candidosis. En *Micología médica básica*, México, McGraw-Hill, 2020, pp. 463-502.
- Reyes-Delgado K, Staines-Boone AT, Amaya-Guerra M y González-Cabello D, Candidiasis mucocutánea crónica, *Dermatol Rev Mex* 2013; 57:378-81.
- Maya-Rico AM y Cardona-Castro N, Candidiasis mucocutánea crónica: una mirada al entendimiento genético, *latreia* 2018; 31(4):393-399. DOI: 10.17533.
- Mayer FL, Wilson D y Hube B, *Candida albicans*: pathogenicity mechanisms, *Virulence* 2013; 4:119-28.
- Carey B, Lambourne J, Porter S et al, Chronic mucocutaneous candidiasis due to gain-of-function mutation in STAT1, *Oral Dis* 2019; 25:684-92.
- Sanghvi R, Siddik D, Hullah E et al, Chronic mucocutaneous candidiasis: a rare diagnosis in paediatric dentistry, *Br J Oral Maxillofac Surg* 2020; 20:30149-52.
- Takeuchi O y Akira S, Pattern recognition receptors and inflammation, *Cell* 2010; 140:805-20.
- Mogensen, TH, Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses, *Clin Microbiol Rev* 2009; 22:240-73.
- Lionakis MS, Ilied ID y Hohl, TM, Immunity against fungi, *JCI Insight* 2017; 2:e93156.
- Lionakis MS y Levitz SM, Host control of fungal infections: lessons from basic studies and human cohorts, *Annu Rev Immunol* 2017; 13:042617-053318.
- Netea MG, Joosten LA, Van der Meer JW et al, Immune defense against candida fungal infections, *Nat Rev Immunol* 2015; 15:630-42.
- Salazar F y Brown GD, Antifungal innate immunity: a perspective from the last 10 years, *J Innate Immun* 2018; 10:373-97.
- Brown GD, Dectin-1: a signalling non-TLR pattern-recognition receptor, *Nat Rev Immunol* 2006; 6:33-43.
- Gross O, Gewies A, Finger K et al, CARD9 controls a non-TLR signalling pathway for innate anti-fungal immunity, *Nature* 2006; 442:651-6.
- Dennehy KM, Willment JA, Williams DL et al, Reciprocal regulation of IL-23 and IL-12 following co-activation of dectin-1 and TLR signaling pathways, *Eur J Immunol* 2009; 39:1379-86.
- Leibund Gut-Landmann S, Gross O, Robinson MJ et al, Syk- and CARD9-dependent coupling of innate immunity to the induction of T helper cells that produce interleukin 17, *Nat Immunol* 2007; 8:630-8.
- Sparber F y Leibund Gut-Landmann S, Interleukin 17-mediated host defense against *Candida albicans*, *Pathogens* 2015; 4:606-19.
- Ferwerda B, Ferwerda G, Plantinga T et al, Human dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections, *N Engl J Med* 2009; 361:1760-7.
- Nahum A, Dadi H, Bates A et al, The biological significance of TLR3 variant, L412F, in conferring susceptibility to cutaneous candidiasis, CMV and autoimmunity, *Autoimmun Rev* 2012; 11:341-7.
- Gendelman S, Han Y y Hsieh F, Identification of TLR3 and PTPN22 mutations in one cohort with chronic mucocutaneous candidiasis (CMC), *J Allergy Clin Immunol* 2012; 131:AB153.
- Nahum A, Dadi H, Bates A et al, The L412F variant of Toll-like receptor 3 (TLR3) is associated with cutaneous candidiasis, increased susceptibility to cytomegalovirus, and autoimmunity, *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:528-31.
- Brubaker SW, Bonham KS, Zanoni I et al, Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective, *Annu Rev Immunol* 2015; 33: 257-90.
- Compan V, Martín-Sánchez F, Baroja-Mazo A et al, Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD forms specks but does not activate caspase-1 in the absence of NLRP3 during macrophage swelling, *J Immunol* 2015; 194:1261-73.
- Lev-Sagie A, Prus D, Linhares IM et al, Polymorphism in a gene coding for the inflammasome component NALP3 and recurrent vulvovaginal candidiasis in women with vulvar vestibulitis syndrome, *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:303.
- Jaeger M, Carvalho A, Cunha C et al, Association of a variable number tandem repeat in the NLRP3 gene in women with susceptibility to RVVC, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35:797-801.
- Dinarello CA, IL-18: a Th1-inducing, proinflammatory cytokine and a new member of the IL-1 family, *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:11-24.
- Chung Y, Chang SH, Martínez GJ et al, Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling, *Immunity* 2009; 30:576-87.
- Sutton CE, Lalor SJ, Sweeney CM et al, Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from gamma delta T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity, *Immunity* 2009; 31:331-41.
- Jaeger M, Van der Lee R, Cheng S et al, The RIG-I-like helicase receptor MDA5 (IFIH1) is involved in the host defense against *Candida* infections, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34:963-74.
- Okada S, CMCD: chronic mucocutaneous candidiasis disease, *JPN J Clin Immunol* 2017; 40:109-17.
- Conti HR y Gaffen SL, IL-17-mediated immunity to the opportunistic fungal pathogen *Candida albicans*, *J Immunol* 2015; 195:780-8.
- Acosta-Rodríguez EV, Rivino L, Geginat J et al, Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells, *Nat Immunol* 2007; 8:639-46.
- Yang XO, Panopoulos AD, Nurieva R et al, STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells, *J Biol Chem* 2007; 282:9358-63.
- Li J, Casanova JL y Puel A, Mucocutaneous IL-17 immunity in mice and humans: host defense vs. excessive inflammation, *Mucosal Immunol* 2018; 11:581-9.
- Mengesha BG y Conti HR, The role of IL-17 in protection against mucosal *Candida* infections, *J Fungi* 2017; 3:52.
- Mease PJ, Roussou E, Burmester GR et al, Safety of ixekizumab in patients with psoriatic arthritis: results from a pooled analysis of three clinical trials, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; 71:367-78.
- Deodhar A, Mease P, McInnes IB et al, Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data, *Arthritis Res Ther* 2019; 21:111.
- Zimmerman O, Rösler B, Zerbe CS et al, Risks of ruxolitinib in STAT1 gain-of-function-associated severe fungal disease, *Open Forum Infect Dis* 2017; 4:ofx202.
- Puel A, Cypowj S, Bustamante J et al, Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity, *Science* 2011; 332:65-8.
- Levy R, Okada S, Beziat V et al, Genetic, immunological, and clinical features of patients with bacterial and fungal infections due to inherited IL-17RA deficiency, *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113:e8277-e85.
- Fellmann F, Angelini F, Wassenberg J et al, IL-17 receptor A and adenosine deaminase 2 deficiency in siblings with recurrent infections and chronic inflammation, *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:1189-96.
- Aujarain A, Dadi H y Mandola A, Chronic mucocutaneous candidiasis associated with a novel frameshift mutation in IL-17 receptor alpha, *LymphoSign Journal* 2019; 6: 68-74.
- Ling Y, Cypowj S, Aytekin C et al, Inherited IL-17RC deficiency in patients with chronic mucocutaneous candidiasis, *J Exp Med* 2015; 212: 619-31.
- Braida A, Lerman D, Truccolo P et al, Mutation in the C receptor of interleukin 17, as a cause of chronic mucocutaneous candidiasis, *Int J Infect Dis* 2018; 73S 3:398.

48. Mössner R, Diering N, Bader O *et al*, Ruxolitinib induces interleukin 17 and ameliorates chronic mucocutaneous candidiasis caused by STAT1 gain-of-function mutation, *Clin Infect Dis* 2016; 62: 951-3.
49. Boisson B, Wang C, Pedergrana V *et al*, An ACT1 mutation selectively abolishes interleukin-17 responses in humans with chronic mucocutaneous candidiasis, *Immunity* 2013; 39:676-86.
50. Okada S, Puel A, Casanova JL *et al*, Chronic mucocutaneous candidiasis disease associated with inborn errors of IL-17 immunity, *Clin Trans Immunology* 2016; 5:e114.
51. Chandesris MO, Melki J, Natividad A *et al*, Autosomal dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome: molecular, cellular, and clinical features from a French national survey, *Medicine* 2012; 91: e1-19.
52. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ *et al*, STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome, *N Engl J Med* 2007; 357:1608-19.
53. Frey-Jakobs S, Hartberger JM, Fliegauf M *et al*, ZNF341 controls STAT3 expression and thereby immunocompetence, *Sci Immunol* 2018; 3:eaat4941.
54. Puel A, Human inborn errors of immunity underlying superficial or invasive candidiasis, *Hum Genet* 2020.
55. Roifman C, Orange J y TePas E, Chronic mucocutaneous candidiasis. Disponible en: www.uptodate.com. Fecha de consulta: 1 de mayo de 2020.
56. De Beaucoudrey L, Puel A, Filipe-Santos O *et al*, Mutations in STAT3 and IL12RB1 impair the development of human IL-17-producing T cells, *J Exp Med* 2008; 205:1543-50.
57. Minegishi Y, Saito M, Nagasawa M *et al*, Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome, *J Exp Med* 2009; 206:1291-1301.
58. Markle J, Martínez-Barricarte R, Ma C *et al*, Human IFN- γ immunity to mycobacteria is governed by both IL-12 and IL-23, *Sci Immunol* 2018; 3:eaau6759.
59. Prando C, Samarina A, Bustamante J *et al*, Inherited IL-12p40 deficiency: genetic, immunologic, and clinical features of 49 patients from 30 kindreds, *Medicine* 2013; 92:109-22.
60. De Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J *et al*, Revisiting human IL-12RP1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries, *Medicine* 2010; 89:381-402.
61. Ouederni M, Sanal O, Ilkinciogullari A *et al*, Clinical features of candidiasis in patients with inherited interleukin 12 receptor β 1 deficiency, *Clin Infect Dis* 2014; 58:204-13.
62. Ferre EM, Rose SR, Rosenzweig SD *et al*, Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, *JCI Insight* 2016; 1:e88782.
63. Kisand K, Wolff ASB, Podkrajsek KT *et al*, Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines, *J Exp Med* 2010; 207: 299-308.
64. Zlotogora J y Shapiro MS, Polyglandular autoimmune syndrome type I among Iranian Jews, *J Med Genet* 1992; 29:824-6.
65. Rosatelli MC, Meloni A *et al*, A common mutation in Sardinian autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients, *Hum Genet* 1998; 103:428-34.
66. Wolff ASB, Erichsen MM, Meager A *et al*, Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene, *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:595-603.
67. Bruserud O, Oftedal BE, Landegren N *et al*, A longitudinal follow-up of autoimmune polyendocrine syndrome type 1, *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:2975-83.
68. Glocker EO, Hennigs A, Nabavi M *et al*, A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections, *N Engl J Med* 2009; 361:1727-35.
69. Lanternier F, Mahdavian SA, Barbati E *et al*, Inherited CARD9 deficiency in otherwise healthy children and adults with *Candida* species-induced meningoencephalitis, colitis, or both, *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:1558-68.
70. Lanternier F, Pathan S, Vincent QB *et al*, Deep dermatophytosis and inherited CARD9 deficiency, *N Engl J Med* 2013; 369:1704-14.
71. Grumach AS, De Queiroz-Telles F, Migaud M *et al*, A homozygous CARD9 mutation in a Brazilian patient with deep dermatophytosis, *J Clin Immunol* 2015; 35:486-90.
72. Alves de Medeiros AK, Lodewick E, Bogaert DJ *et al*, Chronic and invasive fungal infections in a family with CARD9 deficiency, *J Clin Immunol* 2016; 36:204-9.
73. Davidson L, Netea M y Kullberg B, Patient susceptibility to candidiasis: a potential for adjunctive immunotherapy, *J Fungi* 2018; 4:1-20.
74. Gavino C, Hamel N, Zeng JB *et al*, Impaired RASGRF1/ERK-mediated GM-CSF response characterizes CARD9 deficiency in French-Canadians, *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:1178-88.
75. Celmeli F, Oztoprak N, Turkkahraman D *et al*, Successful granulocyte colony-stimulating factor treatment of relapsing *Candida albicans* meningoencephalitis caused by CARD9 deficiency, *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35:428-31.
76. Wang X, Zhang R, Wu W *et al*, Impaired specific antifungal immunity in CARD9-deficient patients with phaeohyphomycosis, *J Invest Dermatol* 2018; 138: 607-17.
77. Liu L, Okada S, Kong XF *et al*, Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis, *J Exp Med* 2011; 208:1635-48.
78. Takezaki S, Yamada M, Kato M *et al*, Chronic mucocutaneous candidiasis caused by a gain-of-function mutation in the STAT1 DNA-binding domain, *J Immunol* 2012; 189:1521-6.
79. Boisson B, Quartier P y Casanova JL, Immunological loss-of-function due to genetic gain-of-function in humans: autosomal dominance of the third kind, *Curr Opin Immunol* 2015; 32:90-105.
80. Van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A *et al*, STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis, *N Engl J Med* 2011; 365:54-61.
81. Toubiana J, Okada S, Hiller J *et al*, Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype, *Blood* 2016; 127:3154-64.
82. Maya-Rico AM y Cardona-Castro N, Candidiasis mucocutánea crónica: una mirada al entendimiento genético, *latreia* 2018; 31:393-9.
83. Gow NA, Van de Veerdonk FL, Brown JPA y Netea MG, *Candida albicans* morphogenesis and host defense: discriminating invasion from colonization, *Nat Rev Microbiol* 2011; 10(2):112-22.
84. Mena L, Arellano-Mendoza I y Bonifaz A, Relación genética, inmunológica y de CARD9 en micosis especiales y diseminadas, *Dermatol Rev Mex* 2017; 61(4):345-50.

Conteste correctamente todos los cuestionarios que se publicarán en DCMQ y obtendrá 2 puntos de validez para la recertificación del Consejo Mexicano de Dermatología. Envíe todas sus respuestas juntas antes del 31 de enero de 2021 a la dirección de la revista: Medipiel Servicios Administrativos, SC; Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, Ciudad de México, Tel. 5659-9416, 5575-5171.

Incluya su correo electrónico para recibir la constancia.

Cuestionario

Candidosis mucocutánea crónica

1. ¿En cuál de sus formas *C. albicans* se vuelve virulenta?
 - a) Espora
 - b) Levadura
 - c) Seudohifa e hifa
 - d) Grano
2. ¿Qué proteína reconoce la dectina-1?
 - a) Manano
 - b) $\beta_{1,3}$ - glucano
 - c) $\beta_{1,6}$ - glucano
 - d) Quitina
3. ¿Cuál vía de la inmunidad adquirida es importante para la prevención de CMCC?
 - a) Inmunidad mediada por Th1
 - b) Inmunidad mediada por Th2
 - c) Inmunidad mediada por Th17
 - d) Inmunidad mediada por anticuerpos
4. ¿Qué vía de señalización produce citocinas proinflamatorias que promueven diferenciación a Th-17?
 - a) IFN- γ
 - b) JAK-STAT
 - c) NF κ B
 - d) mTOR
5. ¿Qué vía de señalización produce citocinas que promueven la diferenciación a Th-1?
 - a) IFN- γ
 - b) JAK-STAT
 - c) NF κ B
 - d) mTOR
6. ¿Cuántas proteínas conforman la familia de IL-17?
 - a) Cinco
 - b) Seis
 - c) Cuatro
 - d) Siete
7. ¿Qué proteína se heterodimeriza con IL-23p19 para formar la IL-23?
 - a) IL-17C
 - b) IL-12p40
 - c) IL-18
 - d) IL-1 β
8. ¿Qué gen está alterado en el síndrome de hiper IgE?
 - a) AIRE
 - b) STAT1
 - c) STAT3
 - d) ROR γ T
9. ¿Cuál es el único trastorno que asocia CMCC con candidosis invasora?
 - a) APECED
 - b) Deficiencia IL-17RC
 - c) Deficiencia de dectina-1
 - d) Deficiencia de CARD9
10. ¿Cuál es el trastorno que asocia CMCC con infecciones por Herpesviridae?
 - a) Deficiencia de ROR γ T
 - b) Alteración de ACT1
 - c) Ganancia de función de STAT1
 - d) Deficiencia de IL-17RA