

105P

PE 105

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

39

CANDIDIASE MUCOCUTÂNEA CRÔNICA: RELATO DE UM
CASO E REVISÃO DA LITERATURA

EDSON LUPSELO

KENNEDY SCHISLER

CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

PEDIATRIA

Florianópolis, Dezembro/1983.

ÍNDICE

RESUMO	i
I - INTRODUÇÃO	01
II - APRESENTAÇÃO DO CASO	03
III - DISCUSSÃO	06
3.1 - Quadro Clínico	06
3.2 - Defeitos da Imunidade Celular Associada a CMC	07
3.3 - Outras Desordens Associadas a CMC	08
3.4 - Complicações da CMC	09
3.5 - Tratamento	10
IV - CONCLUSÃO	14
V - ABSTRACT	15
VI - BIBLIOGRAFIA	16

RESUMO

Os autores apresentam um caso de Candidiase Mucocutânea Crônica, afecção incomum, apresentando diagnóstico clínico e laboratorial, conduta terapêutica e revisão da literatura.

I - INTRODUÇÃO

A Candidíase Mucocutânea Crônica (CMC) é uma infecção in comum, persistente e recorrente de pele, unhas e mucosas por Candida sp., particularmente Candida albicans (1). Pacientes com esta síndrome têm uma variedade de desordens associadas como endocrinopatias, timoma, deficiência de ferro e infecções recorrentes por bactérias, vírus e fungos (1). Como complicações podem apresentar esofagite (2) e infecção profunda por fungos (17). A maioria dos pacientes apresenta deficiência na imunidade celular, existindo no entanto, variações na sua expressão (1).

O tratamento desta desordem é difícil. Antimicóticos locais e outros medicamentos, como Anioteribina B, Fluocitosine, Clortrimazole, Miconazole, Fator de transferência, Transplante de medula óssea e timo fetal têm sido usados com sucesso variado e frequentemente com efeitos colaterais indesejáveis (22). As lesões geralmente recidivam quando o tratamento é suspenso e a terapia com estes agentes a longo prazo é impraticável. Ketoconazole, por sua vez, devido a baixa toxicidade e possibilidade de administração oral, e conseqüente segurança no tratamento a longo prazo, demonstra resultados promissores no tratamento da

CMC (23). Porém, a melhora do quadro clínico não está relacionada com a correção da deficiência imunológica básica, que poderá ser necessário para remissão a longo prazo. Desta forma experimenta-se o uso de dois imunostimuladores inespecíficos, Levamisol (25) e Cimetidine (28).

II - APRESENTAÇÃO DO CASO

M.R.O., 2 anos e seis meses, masculino, branco, natural e procedente de Florianópolis, internou no Hospital Universitário de Florianópolis no dia 01 de agosto de 1983 por suspeita de Broncopneumonia.

A História Mórbida Progredida demonstrou a ocorrência de Broncopneumonia de repetição. A primeira ocorreu aos 2 meses de idade a qual foi seguida por aproximadamente outros 10 episódios diagnosticados e tratados ambulatorialmente. Demonstrou também lesões orais, de pele e unhas, que surgiram, respectivamente aos 3 dias após o nascimento, aos 6 meses e aos 8 meses de idade.

O peso era de 11,5 Kg e estatura era de 86 cm.

O exame físico do pulmão demonstrou aumento do frêmito tóraco-vocal à palpação, submacicez a percussão e estertores crepitantes e roncos a ausculta, em base pulmonar esquerda. As lesões orais eram em forma de placas esbranquiçadas e punctiformes, associadas a queilite angular; as lesões de couro cabeludo, hiperqueratosas e descamativas; e, as lesões de unhas de 1ª e 2ª quirodactos de ambas as mãos e de 5ª pododactos esquerdo apresenta

vam espessamento, distorção e fragmentação. Estas lesões não regrediram com o tratamento com o uso tópico de Violeta de Genciana, Nistatina e Miconazole. Abdomen indolor à palpação superficial e profunda, baço palpável à 4cm RCE/LHCE, e fígado palpável a 2cm RCD/LHCD. Aparelho cardiovascular e aparelho genitourinário sem particularidades.

A confirmação da suspeita de broncopneumonia foi feita por raio-X de tórax em PA que revelou imagem de consolidação extensa em LIE. Como achado ocasional identificou-se a presença de imagens sugestivas de Bronquiectasias. Fez-se cultura do material de unhas que demonstrou o crescimento de *Candida* sp. Testes intradérmicos para a avaliação da imunidade celular foram realizados, havendo resposta negativa para *Candida*, tricofitina, estreptoquinase, vírus vacinia e PPD. Apenas 10% das células mononucleares foram aderentes ao vidro contra 20% do controle normal.

Os resultados de outros exames complementares foram: Hemograma com leucócitos totais de 7.800 (Mielócitos 0, Metamielócitos 0, Bastonados 936, Segmentos 2.652, Eosinófilos 156, Basófilos 0, Linfócitos típicos 3.432 e Monócitos 624) e contagem total de eritrócitos de 3,9 milhões, com Hematócrito 30%, Hemoglobina 8,5 mg/ml, VGM 77, HGM 22, e CHGM 28,5. Ferro sérico era 36,3 ug%; transferrina livre, 402,9 ug%; transferrina total, 439,2 ug%; e índice de suturação, 8,3%. A IgA no sangue foi de 43 mg% (VN=85-385 mg%) e C₃ foi de 57 mg% (VN=70 a 176 mg%). Parasitológico de fezes e parcial de urina não demonstraram qualquer alteração significativa.

O tratamento instituído foi Ketoconazole 10 mg/Kg/d, as

associado a levamisole pediátrico, 1 comprimido, v.o., 2 vezes ao dia, durante 4 semanas. Apresentou boa evolução clínica com desaparecimento das lesões de boca, pele e unhas, respectivamente, em 8 dias, 30 dias e 90 dias.

III - DISCUSSÃO

3.1 - Quadro Clínico

A CMC é caracterizada pela infecção crônica de mucosas, pele e unhas (1). A forma mucosa se caracteriza por queilite angular e por placas esbranquiçadas circulares ou ovais; isoladas ou confluentes que podem acometer toda a boca. Esta pode se estender da orofaringe até o esôfago (1). A forma cutânea acomete MMSS mais frequentemente que MMII, extremidade distal mais que proximal, geralmente poupando tronco (1). As lesões são eritematosas, com relevo, serpiginosas, descamativas e hiperqueratizadas. O couro cabeludo pode ser acometido com placas hiperqueratósicas e descamativas. A forma ungueal apresenta edema de matriz ungueal e alterações distróficas de unhas: espessamento, distorção e fragmentação (1). A invasão da derme e folículo piloso é infrequente. A presença de outros dermatófitos pode ocorrer em 20% dos pacientes (1). O paciente em questão apresentou lesões crônicas de mucosa, pele e unha com as mesmas características - acima mencionadas.

3.2 - Defeitos da Imunidade Celular Associada a CMC

Cerca de 25 a 30% dos pacientes portadores de CMC não possuem qualquer defeito imunológico demonstrável (2). Nos restantes, os defeitos apresentados são múltiplos:

- a) Testes de reatividade intradérmica negativos a qualquer antígeno ou em alguns casos apenas a *C. albicans* (3);
- b) Transformação linfocítica negativa e produção de linfocinas (MIF) positivas (3);
- c) Transformação de linfocítica positiva e produção de linfocinas (MIF) negativas (3);
- d) Transformação linfocítica e produção de linfocinas (MIF) negativa (4);
- e) Inibidor solúvel da transformação linfocítica para *C. albicans* presente no plasma (5);
- f) Presença do fator sérico inibitório que previne a morte de *C. albicans* in vitro (6);
- g) Resposta quimiotática de monócitos prejudicada (7) e função de macrófagos anormal (8);
- h) Função anormal de complemento (9);
- i) Deficiência de IgA (9).

O paciente apresentado demonstra ter deficiência da imunidade celular, apresentando testes de reatividade intradérmica negativos a qualquer antígeno. Por impossibilidade técnica a transformação linfocítica a candida e a produção de linfocinas (MIF) -

não foram realizados. Apresentou ainda déficit funcional dos monócitos e deficiência de IgA. Estas características implicam em uma forma mais severa de apresentação da CMC.

3.3 - Outras Desordens Associadas a CMC

Existem várias condições médicas relatadas em associação com a CMC sendo que algumas formam subgrupos específicos (10).

A associação de CMC com hipofunção de um ou mais órgãos endócrinos forma um subgrupo referido como Síndrome Candida-Endocrinopatia (2), sendo os órgãos mais afetados, em ordem de frequência, paratireóide, suprarenal, tireóide e gonada (11). Menos comumente encontra-se diabetes mellitus (11). Poderá se manifestar na forma de poliendocrinopatia progressiva ou de forma explosiva e ameaçadora a vida (11).

Não existe evidência clínica de hipofunção dos órgãos - acima mencionados no paciente citado. Entretanto, sabe-se que a endocrinopatia poderá ocorrer, porém sempre alguns anos depois do início da CMC (1). Sendo assim, o acompanhamento clínico-laboratorial é de extrema importância.

Um outro sub-grupo de pacientes com CMC se caracteriza por possuírem anormalidades no metabolismo do ferro havendo ferro sérico diminuído e reservas de ferro depletadas. Em muitos destes pacientes a administração parenteral de ferro leva a uma melhora dramática do quadro e, inclusive, a correção de anormalidades imunológicas associada (12,13).

Outro subgrupo importante de pacientes com CMC são aqueles portadores de timoma, nos quais o início da CMC ocorre duran

te ou após a quarta década. Estes têm uma incidência maior de meiasstenia gravis, hipogamaglobulinemia e anormalidades de elementos da medula óssea e da circulação sanguínea. Esta forma é extremamente resistente a agentes antifúngicos (14).

Outras desordens esporadicamente relacionadas com a CMC tem sido má absorção, displasia dentária, hepatite crônica e queratoconjuntivite (3).

3.4 - Complicações da CMC

A complicação mais comum da CMC é a esofagite, à qual conseqüentemente tem se dado mais atenção (2). Já que o tratamento precoce previne a esofagite extensa e provavelmente limita a fibrose do esôfago, o diagnóstico precoce seguido de pronto tratamento são extremamente importantes. A sintomatologia não é o melhor método de avaliação da extensão da doença. Em apenas 50% dos pacientes com esofagite se encontra sintomas referentes a esofagite como disfagia, odinofagia, sensação de passagem de alimentos e queimor retroesternal (15). Por este motivo usa-se como método auxiliar de diagnóstico na avaliação da esofagia a esofagoscopia. Outro meio de avaliação menos agressivo, útil na monitorização do paciente, é a laringoscopia, pois há uma correlação direta entre a esofagite e a laringite por *C. albicans*, ou seja, a laringite é um espelho da esofagite (15). Relata-se o tratamento com Ketoconazole (16) podendo se associar solução de enfotericina (2).

O paciente não apresenta sintomas de esofagite. A esofagoscopia ou laringoscopia não foram realizadas por serem muito agressivas a um paciente já muito manuseado. Sabe-se no entanto

que caso ele tivesse uma esofagite assintomática, a terapia com Ketoconazole instituída para o tratamento das formas mucosas orais, cutâneas e de unhas, agiria também sobre esta forma.

Outra complicação grave, porém extremamente rara, é a infecção disseminada por fungo atingindo principalmente meninge (17, 18, 19, 20, 21). Esta possibilidade levanta a pergunta se a imunossupressão celular associada a CMC pode predispor a infecção profunda por fungo (17).

É portanto válido enfatizar a necessidade de acompanhamento exaustivo visando o diagnóstico precoce desta complicação.

3.5 - Tratamento

O tratamento da CMC é difícil. Até recentemente combinava-se o uso de aplicações tópicas com agentes antimicóticos orais e parenterais entretanto estes apresentavam efeitos colaterais graves. Anfotericina B produzia lesão renal, neusea, vômito e febre. Miconazole causava lesão hepática e flebite e náusea. Clotrimazole levava a lesão hepática, neurológica e gastrointestinal, Fluocitosine causava neutropenia e hepatite. Fator de transferência, timosine, timo fetal e transplante de medula óssea têm sido usados em casos severos e resistentes sem demonstrar qualquer benefício consistente. Ketoconazole, por sua vez, devido a sua baixa toxicidade e possibilidade de administração oral, e consequente segurança no tratamento a longo prazo, passou a ser a droga de escolha no tratamento da CMC (22, 23).

Ketoconazole é um derivado imidazólico, de amplo espectro de ação contra fungos incluindo *C. albicans*. O mecanismo de ação é alterar a permeabilidade da membrana e interferir com a

síntese do sterol. É bem absorvido por via oral, metabolizado pelo fígado e excretado na bile e urina. Possui baixa toxicidade sendo seus efeitos colaterais mais frequentes, dose dependentes (geralmente por doses maiores a 400 mg/d), náusea, vômito, rash, aumento de peristalse, prurido, febre, calafrio, fotofobia, diminuição transitória do colesterol e hepatite aguda moderada reverssível (22, 23). Este último justifica testes de função hepática de rotina (24). Estes efeitos colaterais têm sido pouco descritos por experiência de longo prazo não é disponível. Com o uso diário de 100 mg (menores de 40 Kg) e 200 mg (maiores de 40 Kg) ocorre o desaparecimento das lesões de boca, pele e unha, respectivamente em uma semana, três a quatro semanas e dez a doze semanas (24). Entretanto, os resultados a longo prazo obtidos com Ketoconazole têm sido variados, sendo que há casos com remissão total após suspensão da droga, outros com recidiva após a suspensão da droga e outros que apresentam resistência a droga (24).

Desta forma recomenda-se o uso intermitente de Ketoconazole no tratamento de pacientes portadores de CMC para poder avaliar a evolução da doença, evitar a possível emergência de resistência e para minimizar os efeitos colaterais (22).

A melhora do quadro não está relacionada, no entanto, com a transformação linfocítica ao antígeno da *C. albicans* (22). O que indica que a manutenção da remissão a longo prazo após/durante o tratamento com Ketoconazole poderá exigir a correção de anomalia da imunidade celular associada (2). Dois imunostimulantes inespecíficos têm sido relatados como sendo possíveis potenciadores dos parâmetros de imunidade celular nestes pacientes: Levamisole e Cimetidine (2).

Levamisole, também devido imidazólico, melhora a resposta

quimiotática de leucócitos polimorfonucleares e de monócitos, entre outros (25). Esta melhora imunológica pode ser devido a ação do imidazol ao aumentar a quebra do AMPc enquanto inibe a destruição do GMPc, supondo-se existir assim uma correlação entre alterações dos nucleotídeos cíclicos e a resposta quimiotática (26). Esta similaridade estrutural entre levamizole e Ketoconazole sugere a possível ocorrência de potencialização imunológica e dos efeitos antifúngicos (10). Finalmente, atenção deve ser dada ao seu efeito colateral, granulocitopenia severa, que justifica controle rígido dos pacientes em tratamento (27).

Cimetidine, por sua vez, é antagonista do receptor histamínico H-2. Melhora a produção de linfocinas e a reatividade de testes intradérmicos mas não altera a transformação linfocítica (28). O mecanismo de ação é o bloqueio, em células supressoras, do receptor H-2 que modula a produção de linfocinas e a reatividade de testes intradérmicos. O bloqueio destes receptores poderia ter o efeito de impedir a ação inibitória de um fator solúvel, tal como o fator supressor induzido pela histamina, na produção de linfocinas e reatividade intradérmica (28). O efeito é reversível e os efeitos colaterais são infrequentes.

Conforme especificada não houve regressão das lesões do paciente com o tratamento tópico com Nistatina e Miconazole. Porém, com a instituição da terapêutica com Ketoconazole houve regressão completa das lesões de mucosa oral, pele e unhas, respectivamente em 8 dias, 30 dias e 90 dias, em consonância com a literatura. Provas de função hepática tem descartado a ocorrência de hepatite aguda moderada reversível, não apresentando outros efeitos colaterais até o momento. Não houve resistência a droga. O plano terapêutico é de uso contínuo de Ketoconazole por 8 meses

não sendo possível assim avaliar no momento o tipo de resposta a longo prazo. Sabendo-se porém que a melhora a longo prazo poderá depender da melhora da imunidade celular deficiente, utiliza-se levamisole, devido a sua possível sinergismo com Ketoconazole. Hemograma de rotina foi realizado não demonstrando granulocitopenia.

IV - CONCLUSÃO

Sendo a CMC uma doença grave, associada à uma imunodeficiência sutil ou ampla. e sendo seu tratamento com antifúngicos convencios limitados, tanto pela resistência à droga como pelos efeitos colaterais, concluimos pelos dados recentes de literatura e pela evolução clínica do caso apresentado que, o Ketoconazole ainda é no momento atual a melhor droga para o tratamento da CMC.

Concluimos também que apesar de todos os avanços da pesquisa médica, ainda não se chegou a uma terapêutica eficiente para as imunodeficiências, o que nos permite sugerir um maior interesse por êstes paciente na busca de proporcionar-lhes uma sobrevida maior e melhor.

V - ABSTRACT

The authors present a case of chronic mucocutaneous candidiasis, an uncommon affection, presenting its clinical and laboratorial diagnosis, therapeutical conduct, and a review of literature.

VI - BIBLIOGRAFIA

01. CANALES, L.; MIDDLEMAS, R.O., LOURO, L.M. Immunological observations in chronic mucocutaneous candidiasis. Lancet. 2: 567-70, 1969.
02. CHILGREN, P.A., ON, M., HONG, R. Inhibition of polymorphonuclear killing of candida albicans. Fed. Proc. 28:498, 1969.
03. CHILGREN, P.A., QUIE, P.G., MEUWISSEN, H.J. Chronic mucocutaneous candidiasis deficiency of delayed hypersensitivity, and selective local antibody defect. Lancet, 2: 688-93, 1967.
04. CHIPPS, B.E., SAULSBURY, F.T., HSU, S.H., e cols. Non-candidal infections in children with chronic mucocutaneous candidiasis. Johns Hopkins Med. J. 144: 175-179, 1979.
05. DOLEN, J., VARMA, S.K., South, M.A
06. DUDLEY, J.P., BYRNE, W.J., KOBAYASHI, R. e cols. Candida laryngitis in chronic mucocutaneous candidiasis. ITS Association with candida esofagites. Ann.Otol. 80:1980. 1980.

07. DWYER, J.M. Chronic mucocutaneous candidiasis. Ann. Rev. Med. 32: 491-97, 1981.
08. FANCONI, S., SEGER, R., JOLLER, P. e cols. Intermittent Ketoconazole therapy of chronic mucocutaneous candidiasis in children. EUR J. Pediatr., 139: 176-180, 1982.
09. FAZIO, R.A., WICKREMESINGHE, P.C., ARSURA, E.L. Ketoconazole treatment of candida esophagitis - A prospective study of 12 cases. Ann J. Gastroent. 78: 261-64, 1983.
10. GERBEAUX, J., BACULARD, A., TOURNIER, G. e cols. 1975. Deficit partiel de l'immunité à médiation cellulaire chez un enfant atteint de candidose cutanée muqueuse chronique. Ann Med Intern 126: 615-25.
11. HIGGS, J. M.; WELLS, R. S, 1972. Chronic mucocutaneous candidiasis: Associated abnormalities of iron metabolism. Br. J. Dermatol. 86: 88-102.
12. HOGAN, N. A.; HILL, H. R. 1978. Enhancement of Neutrophil Chemotaxis and alteration of levels of cellular cyclic nucleotides by levamisole. J. Inf. Dis. 138:437-444.
13. HORSBURGH, C. R.; KIRKPATRICK, C. H. 1983. Long-Term Therapy of chronic mucocutaneous candidiasis with Ketoconazole: experience with twenty-one patients, Am J. Med 20:23-29.
14. IMPERATO, P. J. BUCKLEY, C. E. CALLAWAY, J. L. 1968. Candida granuloma: A clinical and immunological study. Arch Dermatol 97: 139-146.

15. JORIZZO, J. L. 1982. Chronic mucocutaneous candidosis. An Update. Arch. Dermatol. 118: 963-65.
16. JORIZZO, J. L.; SAMS, W. M.; JEGASOTHY, V. e cols. 1980. Cimetidine as an immunomodulator: Chronic mucocutaneous, Candidiasis as a Model Ann Intern Med 92: 192-195.
17. KAUFFMAN, C. A.; SNEA, M. J.; FRAME, P. T. 1981. Invasive Fungal Infections in Patients with Chronic Mucocutaneous Candidiasis. Arch Intern Med 141: 1076-78.
18. KIRKPATRICK, C. H.; MONTES, L. F. 1974. Chronic Mucocutaneous candidiasis. J. cutan. Pathol. 1: 211-29.
19. KIRKPATRICK, C. H.; WINDHORST, D. B. 1979. Mucocutaneous candidiasis and thymoma. Am. J. Med. 66: 939-45.
20. KIRKPATRICK, C. H.; RICH, R. R.; BENNETT, J. E. 1971. Chronic Mucocutaneous Candidiasis: Model-building in Cellular Immunity. Ann. Intern. Med. 74: 955-978.
21. PETERSEN, E. A.; ALLING, D. W.; KIRKPATRICK, C. H. 1980. Treatment of chronic mucocutaneous candidiasis with Ketonazole. Ann Intern Med. 93: 791-795.
22. PIKE, M. C.; SNYDERMANN, R. 1976. Augmentation of human monocyte Chemotactic response by levamisole Nature. 261: 136-137.
23. PHIAPHONGSANT, T.; YAVAPOLKUL, V. 1976. Diffuse chronic granulomatos mucocutaneous candidiasis. Int J. Dermatol. 15: 219-224.

24. QUIE, P. G.; CHILGREN, R. A. 1971. Acute disseminated and chronic mucocutaneous candidiasis. *Semin. Hematol.* 8: 227-42.
25. ROSENTHAL, M. TRABERT, U.; MÜLLER, W. 1976. Leucocytotoxic effect of levamisole. *Lancet* 1: 369.
26. ROSMAN, N. 1979. Chronic mucocutaneous candidiasis. *Postgrad. Med. J.* 55: 611-14.
27. SAMS, W. M.; JORIZZO, J. L.; SNYDERMAN, R. e cols. 1979. Chronic mucocutaneous candidiasis. Immunilogis studies of three generations of a single family. *Am. J. Med.* 67: 948-59.
28. SYNDERMAN, R.; ALTMAN, L. C.; FRANKEL, A. 1973. Defective mononuclear leucocyte chemotaxis. A previously unrecognized immune dysfunction. *Ann. Intern. Med.* 78: 509-13.

**TCC
UFSC
PE
0105**

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC PE 0105

Autor: Lupselo, Edson

Título: Candidiase mucocutânea crônica



972803262

Ac. 253749

Ex.1 UFSC BSCCSM