

Problemas clínicos en Micología Médica: problema n° 33

Ricardo Negroni, Alicia I. Arechavala, Mario H. Bianchi, Ana M. Robles

Unidad Micología, Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz, Buenos Aires, Argentina

L. B., paciente de sexo femenino, 28 años de edad, sin antecedentes patológicos previos. Consultó por episodios repetidos de vulvovaginitis el 10/02/1997. Estos episodios habían comenzado dos años antes, se repetían casi mensualmente y aportó estudios microbiológicos previos, tres de los cuales mostraron pseudohifas y elementos levaduriformes brotantes en el examen microscópico directo, con desarrollo de *Candida* spp. en los cultivos y otro con hallazgo de *clue cells*. Se le practicó una biopsia de mucosa de cuello uterino cuyo examen histopatológico fue positivo para papilomavirus humano. Había sido tratada con crema vaginal de isoconazol, violeta de genciana y clindamicina en óvulos, con mejorías momentáneas de su problema y recaídas posteriores.

Sus ciclos menstruales eran regulares y no tenía antecedentes de embarazos previos. Como método anticonceptivo empleaba un dispositivo intrauterino. La paciente residía en la ciudad de Buenos Aires, en un departamento con instalaciones sanitarias completas. Su nivel socioeconómico corresponde a la clase media. Moderada fumadora y bebedora social de bebidas alcohólicas. No tenía antecedentes de diabetes ni había recibido antibióticos.

El examen físico no acusó anormalidades y el ginecológico apreció aumento de la secreción vaginal, congestión de la mucosa y pseudomembranas blanquecinas en vulva y vagina.

El mismo día de la consulta se le practicó una toma de muestra clínica de flujo vaginal que permitió observar la presencia de pseudohifas y elementos levaduriformes en el examen microscópico al estado fresco; la coloración de Gram presentó este mismo hallazgo acompañado de la presencia de bacilos rectos, largos, Gram-positivos, compatibles con *Lactobacillus* y en los cultivos se aislaron colonias de *Candida* spp. (Figura 1).

basófilos: 0%, linfocitos: 36%, monocitos: 2%, bilirrubina total: 0,5 mg/dl, bilirrubina directa: 0,2 mg/dl, TGP: 24 U/ml, TGO: 22 U/ml, fosfatasa alcalina: 87 U/ml, glucemia: 77 mg/dl, uremia: 34 mg/dl, creatinemia: 0,83 mg/dl, colesterol total: 191 mg/dl, colesterol HDL: 52 mg/dl, triglicéridos: 62 mg/dl. Orina, densidad: 1020, pH: 6,5; sedimento normal, resto sin particularidades. Reacción de VDRL: no reactiva, KFT Abs (inmunofluorescencia para sífilis): no reactiva, serología para VIH 1 y 2: no reactivas. Proteinograma: mostró una hipergammaglobulinemia policlonal.

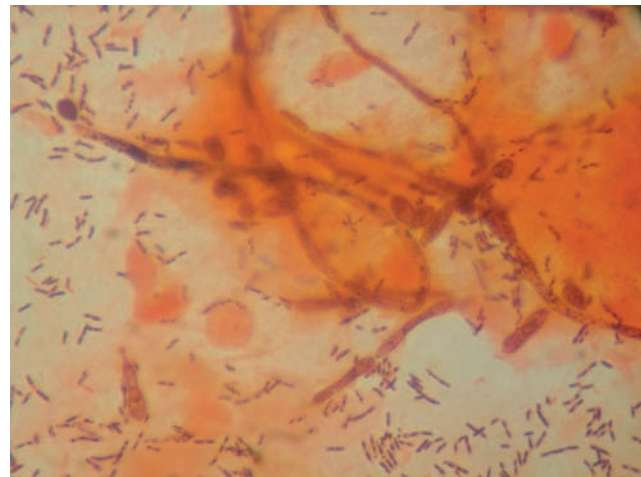


Figura 1. Extendido de exudado vaginal teñido con Gram con pseudohifas y blastoconidias (1000x).

Exámenes complementarios de laboratorio

Eritrosedimentación: 11 mm en la 1ª hora, hematíes: $4,4 \times 10^6/\mu\text{l}$, hematocrito: 39,7%, hemoglobina: 13,1 g/dl, leucocitos: 6.300/ μl , neutrófilos: 60%, eosinófilos: 2%,

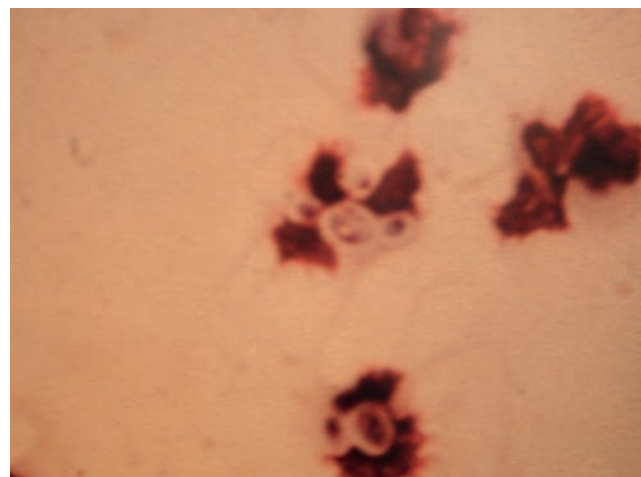


Figura 2. Fagocitosis de polimorfonucleares: se observan levaduras fagocitadas (Giemsa 1000x).

Dirección para correspondencia:

Dr. Ricardo Negroni
Unidad Micología
Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz
Uspallata n° 2272
1282 Buenos Aires, Argentina
Fax: +54 11 4304 4655
E-mail: hmmicologia@intra.med.net

©2008 Revista Iberoamericana de Micología
Apdo. 699, E-48080 Bilbao (Spain)
1130-1406/01/10.00 €

Estudios de la inmunidad

Recuento de subpoblaciones linfocitarias: células CD₄ +: 1.100/μl, células CD₈ + 800/μl.

Concentración de inmunoglobulinas: IgG: 1.800 mg/dl (normal hasta 1.600 mg/dl), IgM: 270 mg/dl (normal hasta 200 mg/dl), IgA: 185 mg/dl (normal entre 100-300 mg/dl) e IgA secretora: 4 unidades (normal 6 unidades).

Pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada con candidina 1/100, PPD: 2 UT, tricofitina: 1/50 e histoplasmina 1/100, todas presentaron resultados negativos a las 48 h.

Fagocitosis de macrófagos y leucocitos polimorfonucleares neutrófilos frente a elementos levaduriformes de *Candida albicans* in vitro.

Fagocitosis de neutrófilos: 20% (50 levaduras/100 células) (Figura 2).

Fagocitosis de macrófagos: 45% (87 levaduras/100 células) (Figura 3).

Valores normales: 80% de fagocitosis para ambos tipos de células.

El estallido respiratorio y la concentración de mieloperoxidasa de los neutrófilos fueron normales.

Investigación de autoanticuerpos: los estudios para anticuerpos antinúcleo, anti-mitocondrias y anti-músculo liso presentaron resultados negativos.

El examen micológico de flujo vaginal fue repetido una vez más al mes siguiente con igual resultado.

En base a estos resultados y a los hallazgos de los estudios de la inmunidad se resolvió indicarle un tratamiento de siete meses de duración con el cual la paciente estuvo asintomática durante un año.

Preguntas

1. ¿Qué afección padece esta paciente y cómo se define?
2. ¿Cómo explica la presencia de *clue cells* en uno de los estudios microbiológicos?
3. ¿Por qué razón la paciente presenta infecciones recurrentes?
4. ¿Cuál supone Ud. que es la especie de *Candida* implicada en esta afección?
5. ¿Cómo trataría Ud. a esta enferma?
6. ¿Cuál supone Ud. que fue la evolución de este caso?

Respuestas

1. La paciente sufre una candidiasis vulvovaginal recurrente. Esta afección se define como más de cuatro episodios sintomáticos y microbiológicamente confirmados de candidiasis vaginal. Afecta a mujeres en edad fértil, de preferencia en la tercera década de vida y sexualmente activas. Se considera que el 5% de las mujeres con candidiasis vulvovaginal la padecen. No se identifican factores predisponentes en más del 50% de los casos.
2. La presencia de "clue cells" es el hallazgo microscópico que identifica a la vaginosis bacteriana inespecífica. Esta es la causa más común de vaginitis aguda y a veces puede alternar y coexistir con la candidiasis vaginal.
3. Las razones íntimas de la recurrencia de la candidiasis vaginal no están totalmente aclaradas. En la actualidad se piensa que son defectos de la inmunidad mediada por células, pero circunscriptos a la vagina. Sin embargo, en nuestra experiencia, es frecuente encontrar una respuesta inmune inadecuada frente a *Candida*. En este caso se excluyó la diabetes, las enfermedades autoinmunes, los antibióticos y el sida como causas

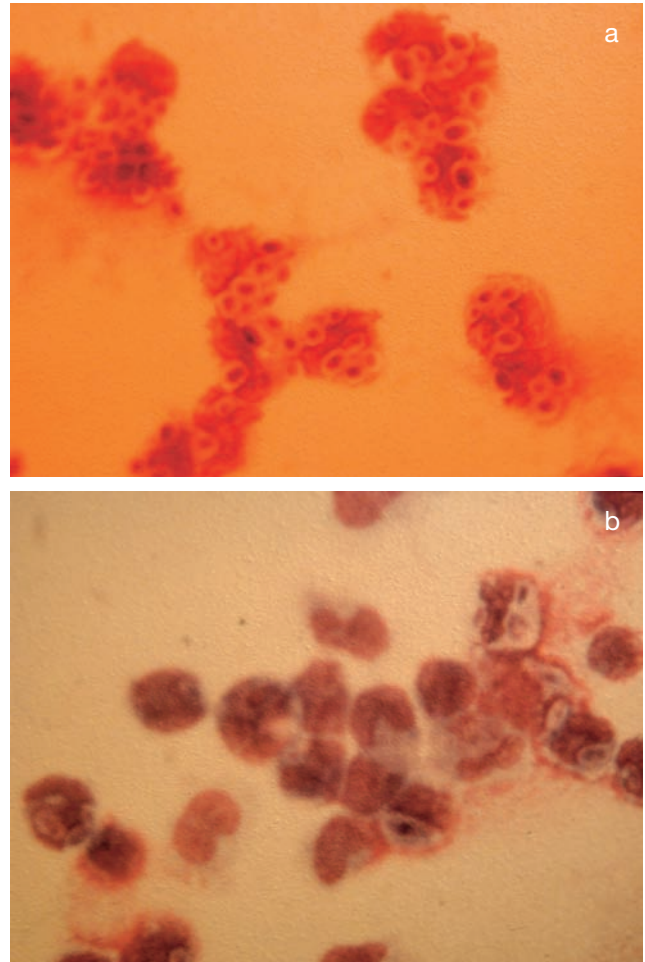


Figura 3. a. Fagocitosis de macrófagos, capacidad fagocítica de levaduras normal. b. Fagocitosis de macrófagos disminuida en esta paciente (Giemsa 1000x).

predisponentes. Se encontraron, sin embargo, varias alteraciones de la inmunidad: hipergammaglobulinemia policlonal, disminución de la IgA secretora, respuestas negativas de hipersensibilidad retardada a varios antígenos y reducción de la capacidad fagocitaria in vitro de neutrófilos y macrófagos de sangre periférica frente a levaduras de *C. albicans*. Los estudios realizados por otros autores han demostrado una reducción en la producción de citoquinas proinflamatorias, en especial IL₁₂ e interferón-gamma. De esta alteración serían responsables las células presentadoras de antígeno a nivel local, que producirían prostaglandina E₂ al contactar con los antígenos de *Candida*. De esta forma inducirían una respuesta de tipo Th₂, con estimulación de los linfocitos B y reducción de la capacidad fagocitaria y lítica de los macrófagos. Estos hallazgos fueron negados por estudios realizados en diversos modelos experimentales de candidiasis vaginal en ratones, ratas y monas, así como por ciertas comprobaciones clínicas. En la actualidad se sostiene que las células epiteliales de la mucosa vaginal desempeñan un papel muy importante en la inhibición del desarrollo de *Candida* en la superficie de la mucosa. Sin embargo, es muy difícil demostrar que estas alteraciones son las responsables de esta enfermedad, debido a la dificultad de conseguir una población testigo adecuada, dado que la candidiasis vulvovaginal se presenta en el 75% de las mujeres durante su etapa fértil.

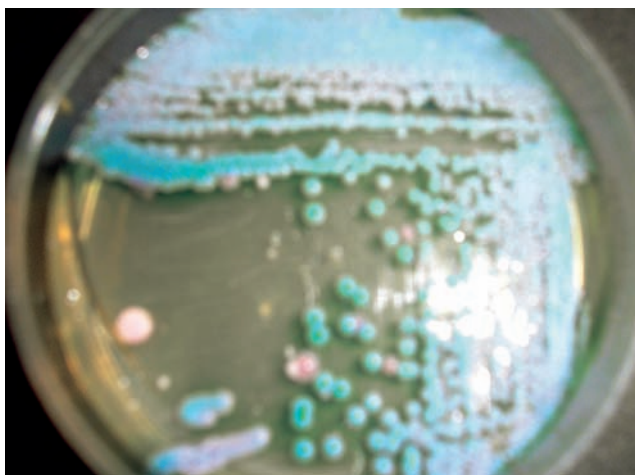


Figura 4. Presencia de colonias verdes y rosadas en agar cromogénico.

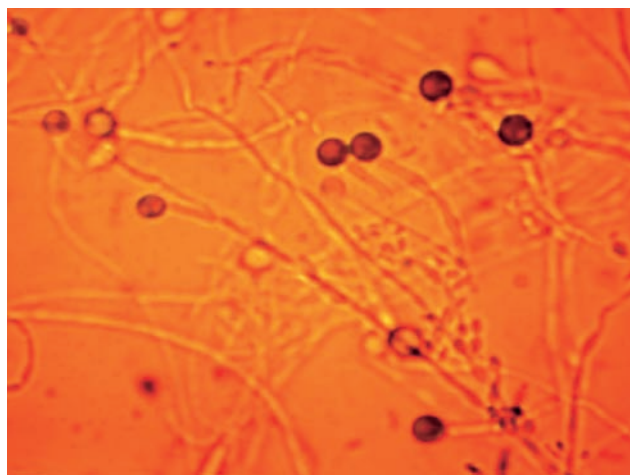


Figura 5. Clamidoconidias correspondientes a *Candida albicans* en agar-leche-tween 80 (400x).

4. Generalmente la candidiasis vulvovaginal recurrente es producida por *C. albicans*. En este caso en particular, la siembra del flujo vaginal en CHROM-agar mostró dos tipos de colonias, que fueron posteriormente identificadas: *C. albicans* y *Candida parapsilosis* (Figura 4). La identificación de las especies fue realizada mediante la prueba de tubos germinativos, la producción de pseudohifas y clamidoconidios en agar-leche al 1% y tween 80 al 1% y el auxanograma realizado con el equipo API 32 ID. Ambas cepas fueron sensibles al fluconazol e itraconazol, de acuerdo al estudio realizado mediante las tiras de E-test con estos antifúngicos (Figura 5).
5. El tratamiento más empleado actualmente es el fluconazol. La dosis más efectiva es la de 150 mg o 300 mg una vez por semana por vía oral. Como alternativas pueden emplearse el antiguo esquema de tratamiento con ketoconazol, a razón de 400 mg/día durante cinco días, para continuar con 100 mg diarios durante varios meses o itraconazol 200 mg/día, dos días consecutivos en el período pre-menstrual. Todos estos tratamientos deben prolongarse entre seis y nueve meses y están desaconsejados durante el embarazo. En pacientes que desean quedar embarazadas debe suministrarse un tratamiento local como, por ejemplo, un óvulo de 600 mg de isoconazol o terconazol cada siete o 14 días.

- En los casos debidos a *Candida glabrata* se indica supositorios vaginales gelatinados conteniendo 600 mg de ácido bórico cada uno y de aplicación durante 14 días. Este tratamiento puede producir irritación local.
6. La paciente fue tratada con fluconazol por vía oral, a razón de 300 mg por semana. Evolucionó favorablemente. A los cinco meses de tratamiento presentó intolerancia digestiva para esta droga, sin alteración de los niveles de enzimas hepáticas. El tratamiento fue suspendido y al mes sufrió una recidiva de su proceso. Se le indicó entonces continuar con itraconazol en cápsulas, 200 mg/día, durante dos días, en la segunda mitad del ciclo menstrual. Cumplió este tratamiento durante seis meses y cuando se la controló, un año después de haber interrumpido el itraconazol, la paciente estaba asintomática. Sin embargo, son frecuentes las recidivas después de haber interrumpido el tratamiento antifúngico, ya que las alteraciones de la respuesta inmune no pueden ser modificadas. En esta enferma se volvieron a encontrar las mismas alteraciones de la inmunidad mediada por células y humoral un año después, pese a la buena evolución clínica.

Bibliografía

1. Arechavala A, Negróni R, Robles AM. Estudio de algunas variables inmunitarias en la candidiasis vaginal recidivante. La Prensa Médica Argentina 1994; 81: 826-831.
2. Fidel PL. Host defence against oropharyngeal and vaginal candidiasis: site-specific differences. Rev Iberoam Micol 1999; 19: 8-15.
3. Fidel PM, Sobel JD. The role of cell-mediated immunity in candidiasis. Trends Microbiol 1994; 2: 202-206.
4. Fidel PM, Sobel JD. Host defense against vaginal candidiasis. In: Calderone R (Ed.) Candida and candidiasis. Washington DC, ASM Press 2002; pp: 193-209.
5. Sobel JD. Vaginal infections of adult women. Med Clin N Amer 1990; 74: 1573-1602.
6. Vazquez J, Sobel J D, Mucosal candidiasis. In: Walsh T, Rex J (Eds.) Fungal Infections, Part I: Recent advances in diagnosis, treatment and prevention of opportunistic mycoses. Infect Dis Clin N Amer 2002, 16: 793-820.