

22-29 April 2021

#WorldPIWeek

Candidiasis de repetición

María Rosa Albañil Ballesteros
Pediatra CS Cuzco, Fuenlabrada, Madrid
Miembro del Grupo de Patología Infecciosa de AEPap
(GPIAEPap)

Niña de 7 años, consulta por:

- Candidiasis orofaríngea extensa 10 días después de tratamiento con antibiótico im
- 2 meses después: OMA + Candidiasis oral

¿Es normal?

Infecciones que



atención

- La candidiasis mucocutánea en mayores de 1 año es uno de los datos de alarma citados por la Fundación Jeffrey Modell para sospechar inmunodeficiencia (ID)

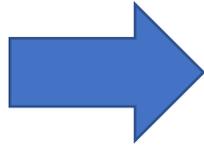
- ≥ 4 OMA nuevas en 1 año
- ≥ 2 ó más infecciones sinusales o neumonías en 1 año
- ≥ 2 ó más sepsis, osteomielitis o meningitis (infecciones profundas)
- ≥ 2 ó más meses de antibióticos, necesidad de atb i.v. y/o hospitalización para curación
- aftas persistentes en boca o infecciones micóticas en la piel * en > de 1 año
(modificada)
- infecciones recurrentes en piel, tejidos blandos y abscesos de órganos. Verrugas y molluscos muy extendidos (modificada)
- fallo en crecimiento
- hª familiar o de ID o muertes inexplicadas precoces



Algunos tipos de infecciones se asocian con alteraciones concretas del sistema inmune

En el caso de las candidiasis de repetición:

	Defectos de linfocitos T	Defectos de linfocitos B	Defectos combinados	Defectos de granulocitos	Defectos del Complemento
Patógenos	Patógenos intracelulares	Infecciones respiratorias recurrentes por bacterias	Cualquier patógeno + oportunistas	Bacterias y hongos	Bacterias
	Mycobacterias, Salmonella	-Bacterias encapsuladas (NMC, STF, HI) -Campylobacter		-STF -Pseudomona Serratia, Klebsiella, -gérmenes catalasa +	Neisseria (en factores terminales), E Coli
	CMV, EB, Adenovirus, enterovirus, parainfluenza 3, varicela	Enterovirus			
	Candida, Pneumocystis, <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Isospora</i> oportunistas	Giardias, Criptosporidios		Candidas, Nocardia, Aspergillus	



	Defectos de linfocitos T	Defectos de linfocitos B	Defectos combinados	Defectos de granulocitos	Defectos del Complemento
Órganos	<ul style="list-style-type: none">-Alteración del crecimiento-diarrea crónica-candidiasis mucocutánea-eczemas severos	<ul style="list-style-type: none">-Alteración del crecimiento- inf sinupulmonares-bronquiectasias inexplicadas,-enf digestivas crónicas- GEA malabsorción-artritis-meningoencefalitis	<ul style="list-style-type: none">-Alteración del crecimiento-diarrea-rash	<ul style="list-style-type: none">-Mala cicatrización de heridas,-abscesos cutáneos,- adenitis supurativa-periodontitis – úlceras,-ósteomielitis-obstrucción en tractos GI y GU-ausencia de pus (LAD)	<p>Déficit factores iniciales:</p> <ul style="list-style-type: none">- inf sinupulmonares- autoinmunes: <p>Déficit factores terminales:</p> <ul style="list-style-type: none">-meningitis,sepsis-artritis
Otros	<ul style="list-style-type: none">-enf injerto contra huésped, -reacción a vacunas vivas-tetania hipocalcémica,-endocrinopatía autoinmune	<ul style="list-style-type: none">- autoinmunidad- neoplasias linforreticulares- timoma- polio post vacun		<ul style="list-style-type: none">-retraso caída del cordón umbilical,- granulomas- enf EC like	<ul style="list-style-type: none">-alteraciones reumatoides: LES, vasculitis, esclerodermia, dermatomiositis, glomerulonefritis- angioedema*

•En nuestra paciente podríamos “explicar” el primer episodio como efecto adverso tras tto con antibiótico, pero el segundo, 2 meses después, aumenta la sospecha

Así pues, iniciamos su estudio:

- serología HIV : (-)
- estudio de inmunidad completa:
- número normal de linfocitos,
- cuantificación de inmunoglobulinas y subclases de IgG normales.

Queda pendiente recibir parte del estudio



- Al mes siguiente de iniciar su estudio consulta nuevamente por presentar un flemón dental y vulvitis candidiásica intra tto y 1 mes después otro episodio de candidiasis vulvo-vaginal

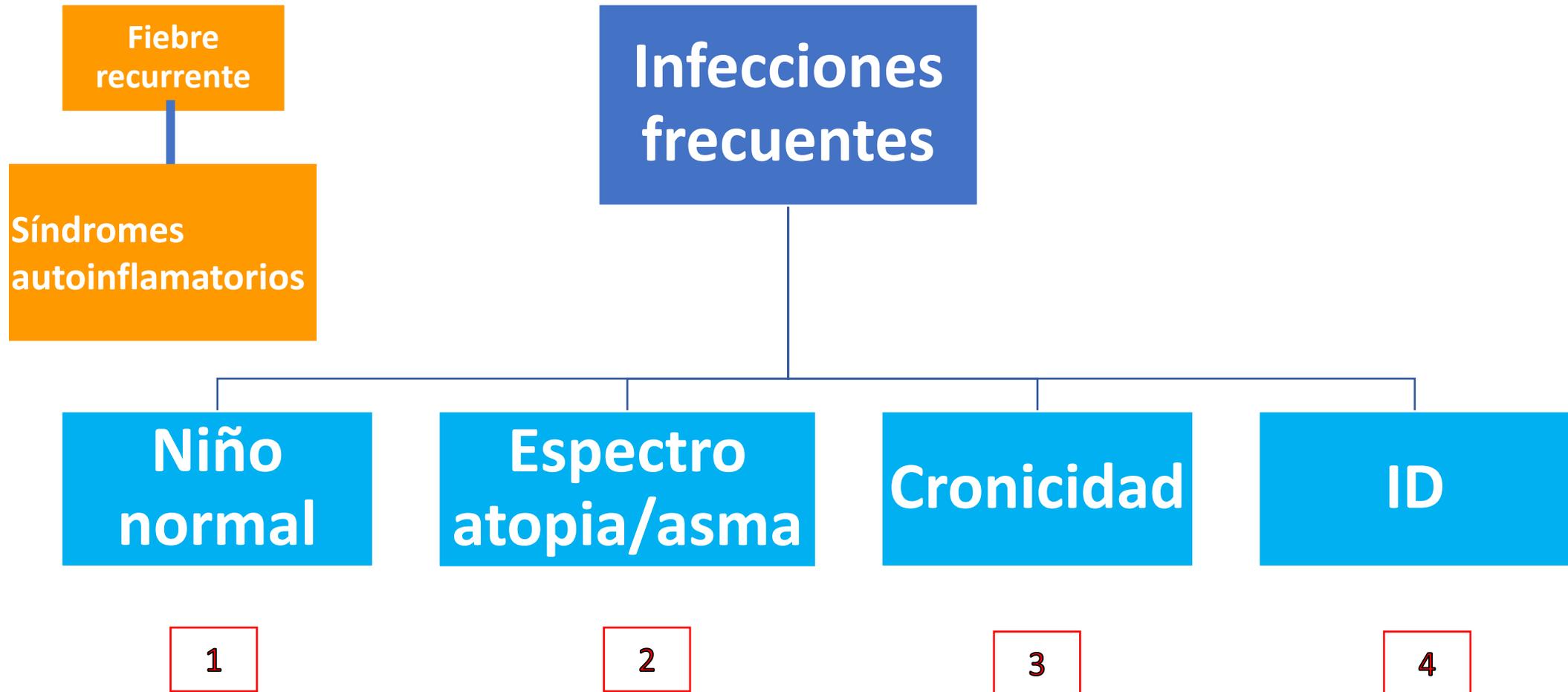
En resumen, se trata de:

Niña de 7 años, que presenta en 5 meses 4 episodios de candidiasis mucocutánea

Linfocitos e inmunoglobulinas normales y serología HIV (-)

En el estudio del niño que presenta infecciones frecuentes, debemos plantearnos las siguientes situaciones:

<https://algoritmos.aepap.org/algoritmo/43/nino-con-infecciones-recurrentes>



1

- . infecciones autolimitadas, . .
virales, ORL
- . factores externos
- . normalidad entre episodios .
no repercusión

2

- . espectro atopia, alergia, asma, . . .
puede haber solapamiento
- . respuesta a tto específico
- . no repercusión

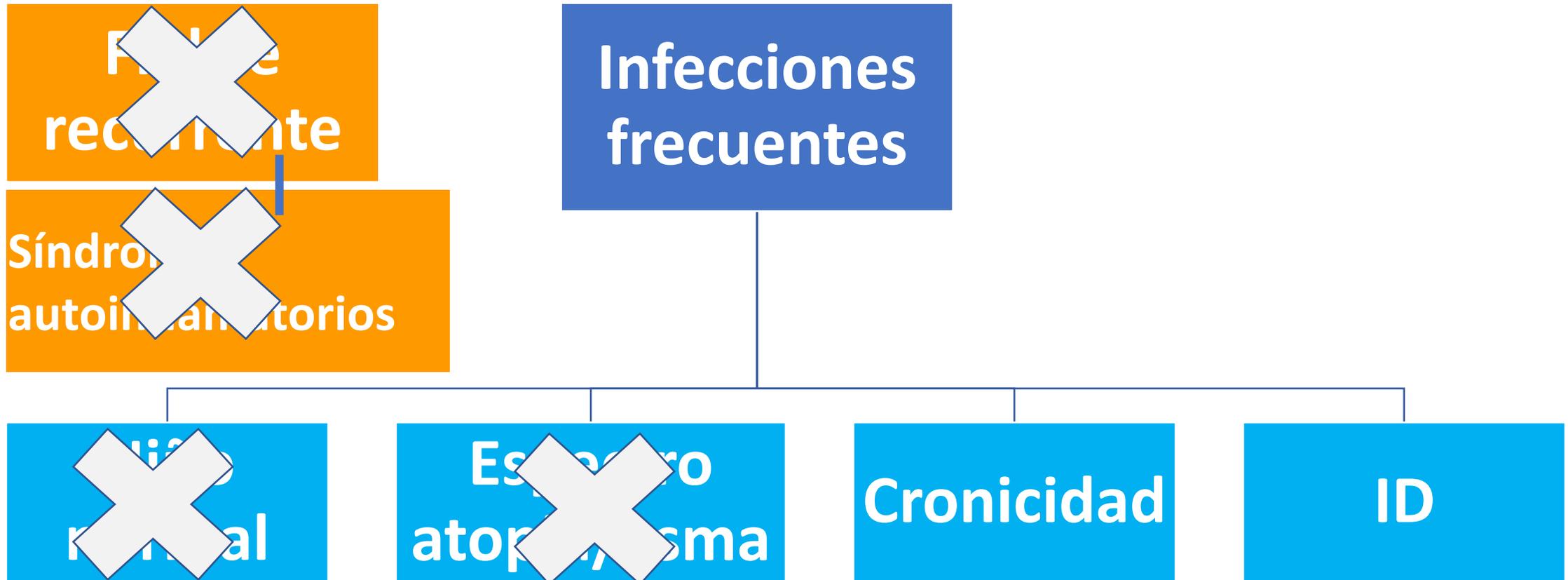
3

- . factores favorecedores
- . enfermedades crónicas
- . repercusión variable

4

- . infecciones atípicas en
evolución, respuesta al
tratamiento, localización,
gérmenes atípicos

En nuestra paciente, sana hasta ese momento, sin antecedentes familiares ni personales de interés y con exploración normal salvo la relativa a los episodios de candidiasis, habría que establecer el diagnóstico diferencial en los grupos 3 y 4.



3. Niño con patología crónica

- Causas diversas que faciliten la infección:
 - enfermedad **crónica**
 - otros **factores**
- Hallazgos en relación con causa
- Puede alterarse crecimiento y desarrollo

Enfermedades crónicas

- asma
- cardiopatías con hiperaflujo
- síndrome nefrótico
- encefalopatías
- miopatías
- fibrosis quística
- **drepanocitosis***
- **diabetes***

* asocian inmunodepresión

Factores facilitadores de infección

- fallos de barrera
- fístulas
- catéteres implantados
- defectos anatómicos localizados
- problemas obstructivos
- cuerpo extraño
- adenopatías
- no aclaramiento secreciones
- hiperaflujo
- reinfecciones: agua contaminada, mascotas...
- patógenos resistentes

4. Inmunodeficiencias

Afectación **cuantitativa** o **cualitativa** de cualquier componente del sistema inmune

- **Primarias** incidencia de 1:500 (<IgA) a 1:500 000. Global 1:2000
 - Más humorales
- **Secundarias**
 - Más celulares
- Infradiagnosticadas
- Susceptibilidad para enfermedades malignas

Grupos de ID (IUIS*)

1. Inmunodeficiencias combinada (**celular-humoral**) ISC
2. Deficiencias de anticuerpos (**humoral**)
3. **Síndromes** con ID bien definidos
4. Enfermedades por **disregulación** inmune
5. Defectos congénitos de los **fagocitos**
6. Defectos de la inmunidad **innata**
7. Síndromes **autoinflamatorios***
8. Déficit del **complemento**

* No son exactamente ID aunque se incluyen en la clasificación

1. Inmunodeficiencias combinada

- IDSC: inmunodeficiencia severa combinada
- ADA: déficit de adenosin deaminasa
- Disgenesia reticular
- Síndrome de Omenn

2. Deficiencias de anticuerpos

- Agammaglobulinemia
- IDVC: inmunodeficiencia variable común*
- Síndrome de hiper-IgM
- Déficit de subclases de IgG
- Déficit de IgA**
- Hipogammaglobulinemia transitoria*

3. Síndromes con inmunodeficiencia bien definidos

- Síndrome de Wiscott-Aldrich
- Ataxia telangiectasia*
- Síndrome de Nijmegen
- Síndrome de Bloom
- Síndrome de DiGeorge*
- Síndrome de hiper-IgE
- Candidiasis crónica mucocutánea

4. Enfermedades por disregulación inmunitaria

- Síndrome de Chediak-Higashi
- Síndromes linfoproliferativos
- APECED: poliendocrinopatía autoinmunitaria, candidiasis, displasia ectodérmica
- IPEX: disregulación autoinmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía ligada al cromosoma X

5. Defectos congénitos de los fagocitos

- Neutropenias
- Defectos de adhesión leucocitaria
- Enfermedad granulomatosa crónica
- Enfermedad de Kostman
- Síndrome de hiper-IgE

6. Defectos de la inmunidad innata

- IR aK4 (déficit de IR-1 receptor asociado a cinasa)
- WHIM : verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones, mielocatesis

7. Síndromes autoinflamatorios

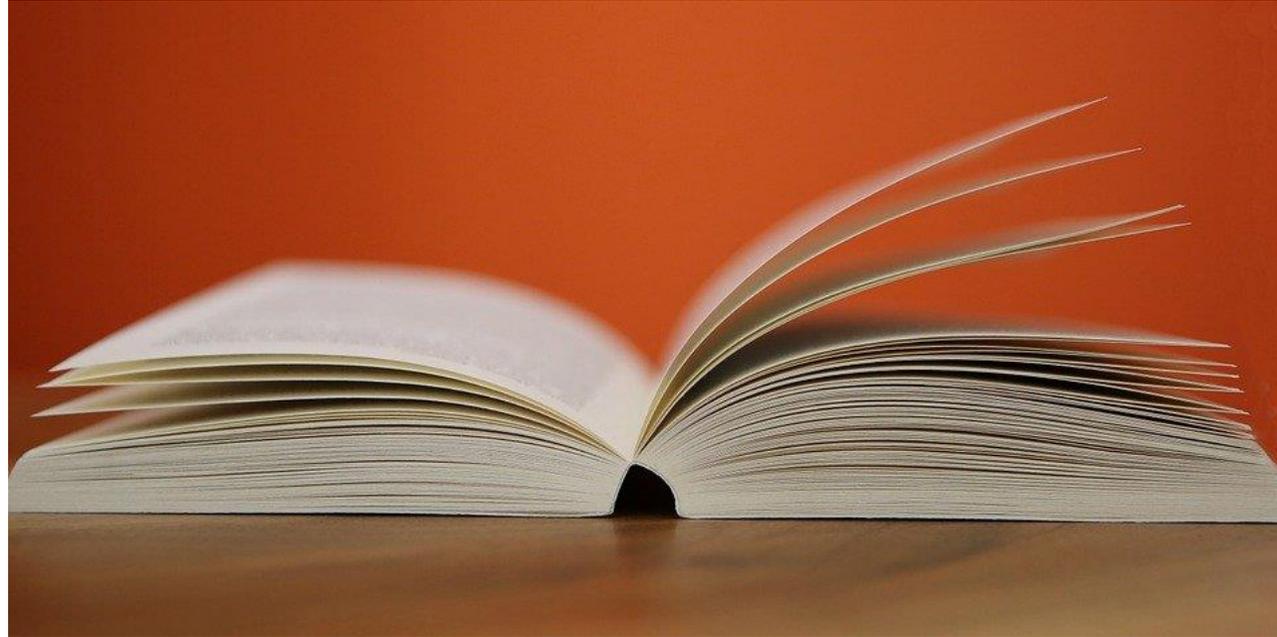
- FMF: fiebre mediterránea familiar
- Hiper-IgD/HIDS: síndrome hiper-IgD
- TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis tumoral
- FCAS: síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío
- MWS: síndrome de Muckle-Wells
- CINCA/NOMID: síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico/enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal
- Blau
- Sarcoidosis
- PAPA: artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso, acné
- CRMO: osteomielitis crónica multifocal recurrente y anemia congénita diseritropoyética (síndrome de Majeed)
- Antagonistas receptores interleucina

8. Déficit del complemento

- Déficit de C1q
- Déficit de factores

Varias clasificaciones y registros

file:///C:/Users/mralb/Downloads/ESIDRegistry_ClinicalCriteria.pdf ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID



- Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. Disponible <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10875-019-00737-x.pdf>

Inmunodeficiencias secundarias

- Tratamientos inmunosupresores
 - ✓ trasplantes
 - ✓ enfermedades autoinmunes
 - ✓ neoplasias
- Malnutrición y síndromes pierde proteínas
- Infecciones:
 - ✓ HIV
 - ✓ CMV y herpes perinatales
- Asplenia
- Enfermedades crónicas: diabetes, insuficiencia renal, síndrome nefrótico





Pero... ¿las ID pueden debutar a los 7 años?

Momento de inicio



- época neonatal
- jóvenes adultos

- en ID de **predominio humoral** los anticuerpos de origen materno pueden **retrasar la aparición** de síntomas

Inicio más tardío

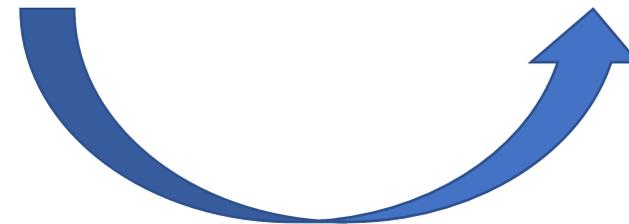
Hasta en **jóvenes adultos**:

- inmunodeficiencia variable común (IDVC)
- algunas formas de EGC
- agammaglobulinemia de Bruton
- alteraciones del complemento

Momento de inicio



- inmunodeficiencias **secundarias: relación temporal** con la causa que las origina





Antecedentes familiares

- Consanguinidad y etnia
- ID
- Linfomas
- Procesos autoinmunes
- Abscesos e infecciones de repetición
- Muertes precoces

Antecedentes personales

- Edad de inicio
- Características de infecciones previas y actuales
- Reacción a vacunas
- Tratamientos
- Factores de riesgo de HIV
- Síntomas generales
- Retraso en caída de cordón umbilical

Exploración física

- Presencia/ausencia de tejido linfoide
- Hepatoesplenomegalia
- Crecimiento
- Secuelas de infecciones previas
- Alteraciones cutáneas
- Rasgos dismórficos especiales*



Una exploración normal no excluye la existencia de ID

Revisar síndromes asociados con ID

- **Ataxia telangiectasia:** ataxia, telangiectasia, retraso del desarrollo, susceptibilidad a radiaciones
- **Síndrome de Wiscott-Aldrich:** Petequias, eccema, necesidad de drenaje ótico
- **Hiper-IgE:** aspecto tosco, craneosinóstosis, anomalías dentales y esqueléticas, eccema infectado crónico, abscesos profundos, infecciones recurrentes pulmonares y eosinofilia
- **Hipoplasia pelo-cartilago:** estatura corta con condrodistrofia y pelo fino
- **Síndrome de DiGeorge:** cardiopatía, retraso del desarrollo, facies dismórfica, orejas de baja implantación, hipertelorismo, descenso de ojos y micrognatia, displasia tímica e hipoparatairoisismo
- **IDSC:** inicio precoz de dermatitis seborreica y alopecia en algunas formas
- **EGC y LAD:** úlceras orales, gingivitis, impétigo
- **Enfermedad de Chediak-Higashi:** albinismo oculocutáneo
- **ALX:** exantema parecido al de dermatomiositis
- **Defectos de factores iniciales del complemento:** exantema *lupus like*
- **Síndrome WHIM:** verrugas, hipogammaglobulinemia, ID, y mielocatesis –incapacidad de liberación de neutrófilos–. Verrugas o molluscos muy extendidos en ID de células T, defectos de inmunidad innata

- Laboratorio altamente especializado
- En 50% puede orientarse el diagnóstico con hemograma y cuantificación de Igs

Martín-Nalda A, et al. Espectro de las inmunodeficiencias primarias en un hospital de tercer nivel en un periodo de 10 años. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74(2):74—83

Pruebas complementarias 1º nivel

- Hemograma:
 - número de células (absoluto): linfocitos y neutrófilos
 - morfología
 - datos indirectos
- Cuantificación de IgG, IgM, IgA, IgE
 - Valores de referencia para edad
- Bioquímica básica
- Serología HIV
- Subpoblaciones de linfocitos

Hemograma, contaje

- Linfopenia, orienta a ID celular.
 - < 1500 linfocitos en pacientes > 5 años
 - < 2500 en < 5 años
- Neutropenia <a 1000 en < de 12 meses
<a 1500 en > de 12 meses
- Elevación de neutrófilos: Sospecha LAD

Puede haber linfopenias y neutropenias transitorias en el seno de infecciones que deben ser confirmadas



Avisos en el frotis

inmunoglobulinas

- Sugieren déficit humoral:
 - IgG < de 200
 - suma de IgG, IgM e IgA < de 400
 - ausencia completa de IGM o IGA tras la infancia

Comprobar con valores de referencia del laboratorio según **edad**

Descartar hipoalbuminemia

- Hipogamma en <2 años asintomático sugiere **hipogammaglobulinemia** transitoria de la infancia
- Hipogamma en >2 años descartar IVC (también en asintomáticos)
- Niveles de IgG e IgA <, con IgM N o >: síndrome de **hiper-IgM**.

Bioquímica general

- Enfermedad crónica
- Además:

datos	entidad
Hipouricemia	déficit de nucleótido fosforilasa
Hipocalcemia	anomalía de Di George
< proteínas con albúmina normal	hipogammaglobulinemia
hipergammaglobulinas	gammapatías, inf crónicas
hipoglobulinemia	hipo o agammaglobulinemias
hipoalbuminemia e hipocolesterolemia	Malnutrición o sind pierde proteínas

Normalidad no excluye

- **Experto**
- **Lab especial**

Nueva consulta:

La madre de la paciente refiere que en las últimas 3 semanas orina frecuentemente y come y bebe más.

–Se realiza **Dextrostix: 266**

Combur: glucosuria y cetonuria

JD: **Diabetes mellitus**

Revisando historia AP: glucemia previa 119 (Dx 69)

*En el estudio realizado, dirigido a un laboratorio especializado, no se solicitó bioquímica.

Conclusiones

- Conveniencia de realizar estudio ordenado incluyendo todas las posibilidades diagnósticas
- No olvidar las ID secundarias
- Es preciso recordar que los pacientes diabéticos son inmunodeprimidos:
 - vacunaciones de riesgo
 - riesgo de infecciones complicadas



<https://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa>

- [Niño con infecciones recurrentes. GPI 2017](#)
- [Niño con infecciones recurrentes. Algoritmo AEPap](#)
<https://algoritmos.aepap.org/algoritmo/43/nino-con-infecciones-recurrentes>
- Datos de alarma para sospechar ID de la Fundación Jeffrey Modell
http://www.worldpiweek.org/sites/default/files/article_docs/10%20Warning%20Signs%20of%20PI%20in%20children.pdf
- Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. Disponible <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10875-019-00737-x.pdf>
- Martín-Nalda A, et al. Espectro de las inmunodeficiencias primarias en un hospital de tercer nivel en un periodo de 10 años. An Pediatr (Barc). 2011;74(2):74—83