

SIGNIFICADO BIOLÓGICO Y PATOGENICO DE LA INFECCION POR «CANDIDA ALBICANS»

por el

Dr. JOSE M.^a CONDE VIDAL

Profesor Adjunto Numerario
Encargado de la Cátedra

BARCELONA

En este trabajo pretendemos recoger los aspectos relativos a un ente patógeno para el hombre y cuya agresividad vendrá condicionada por una serie de factores variables, en unos casos vinculados al agente, si bien en otros es el huésped quien por su circunstancia biológica determina la aparición de manifestaciones patológicas.

El hecho de que, en la actualidad, la terapéutica que se utiliza frente a la patología que puede generar el agente causal, sea en la mayoría de casos un éxito total y de rápida consecución, no deja de justificar el más amplio y mejor conocimiento de algunas situaciones y comportamientos que bien pudieran inducir falsos diagnósticos.

Las *Cándidas* o *Monilias* son un género de hongos microscópicos, que se comportan en clínica como patógenos facultativos. Con gran frecuencia conviven a manera de saprofitos en un organismo sano, que los alberga en sus cavidades naturales (boca, intestino, genitales). Pero ante determinadas circunstancias, esta tolerancia recíproca se altera y las *Cándidas* son capaces de producir sintomatología.

La *Cándida* es el agente causal de la *Candidiasis* o *Moniliasis*. Si bien la enfermedad era conocida desde Hipócrates, fueron BERGER en 1842, GRUBY y BOGEL en 1848, quienes descubrieron que el agente causal era un hongo. Diez años después, CHARLES ROBIN lo identificó y lo llamó «*Oidium Albicans*».

AGENTE CAUSAL

Las *Cándidas* son hongos levaduriformes que se reproducen habitualmente en forma brotante mediante la formación de blastoporos, presentando un ciclo biológico de desarrollo que en botánica se corresponde con los llamados «*Fungi imperfecti*».

Este ciclo parte de un «esporo», elemento unicelular redondeado o cuadrangular. Este esporo, al desarrollarse, da lugar a una prolonga-

ción tubular que crece, llamado «tubo germinal» y que en muchas especies se tabica de trecho en trecho. El tubo germinal desarrollado se denomina «hifa» y el conjunto de Hifas constituye el «micelio». Este micelio sufre en algunos géneros una especialización ulterior, dividiéndose en micelio vegetativo —puramente nutricio— y micelio reproductor.

Morfología general y técnicas fundamentales. —

En observación directa a partir de tomas en lesiones o en cultivos, las Cándidas se nos presentan habitualmente como elementos blastopodados, muchos de ellos brotantes, bien visibles en extensiones con aumentos fuertes y en seco. Pueden teñirse bien con distintos métodos (PAS, GRAM, etc.). Se cultivan fácilmente en medios tipo Saboureaud, donde crecen rápidamente en muy pocos días, a temperatura ambiente, mejor en la obscuridad, dando unas colonias redondeadas, cremosas y ligeramente amarillas o blancas.

Dentro del género Cándida existen una serie de especies, que sólo pueden caracterizarse por procedimientos de técnica micológica, ya que su micromorfología en cultivo es prácticamente igual para todas ellas. De entre todas las técnicas de clasificación de especie, el método que más datos de interés nos proporciona es el estudio de su «zimograma» es decir: su espectro de fermentación de distintos azúcares.

La personalidad de las especies Cándidas no radica, sin embargo, solamente en el zimograma. Entre los datos de patología experimental, la capacidad agresiva diferente frente a animales de laboratorio de unas u otras especies. En cuanto a su capacidad patógena para el hombre, las Cándidas pueden definirse como patógenos «facultativos» u «oportunistas». Esto significa que en la mayor parte de las ocasiones las encontramos como «saprofitos», especialmente la Cándida Albicans; y siempre que el huésped reúna determinadas condiciones, puede transformarse en patógena produciendo una verdadera Candidiasis.

De manera unánime se acepta actualmente que es la Cándida Albicans la especie que con mayor frecuencia se aísla como patógena.

FACTORES QUE CONDICIONAN LA TRANSICION DE SAPROFITA A PATOGENA

La transición del saprofitismo a la actividad patógena de la C. Albicans está condicionada a una serie de factores, muchos de ellos conocidos, pero muchos también mal precisados aún. Estos factores están vinculados, por una parte, al agente causal; por otra, al propio organismo que en determinadas condiciones se hace receptivo.

Consideraremos sucesivamente los factores que parecen depender de la Cándida y por otra parte, los que dependen del organismo.

Factores dependientes de la «Cándida Albicans». —

En primer lugar el número de microorganismos presentes facilitan su agresividad, es decir, la agresividad es proporcional al número de elementos micelares. Así y sobre la superficie de la piel, han comprobado

MAIBACH y Kligman (7) una capacidad agresiva irritante inespecífica para la *C. Albicans*. La capacidad agresiva residía en una «endotoxina», que sólo se libera cuando se rompe el cuerpo celular.

Pero uno de los rasgos más importantes de la biología de la *C. Albicans*, en relación con su actividad patógena, es la facultad de desarrollar una doble fase en su ciclo biológico: una fase blastoporada, llamada fase (Y), y una fase micelar llamada fase (M).

La presencia de micelios fue señalada en las lesiones y sería a ella a la que está vinculada especialmente la actividad patógena de la *C. Albicans*, observándose en forma (Y) cuando está como saprofita y en forma (M) cuando es patógena (ROGERS) (11). En cualquier caso, tanto en las localizaciones en piel como en las mucosas, es un hecho comprobado en clínica y en experimentación la escasa capacidad de penetración de las Cándidas, que quedan acantonadas en las capas más superficiales, sin más excepción que los raros casos de sepsis o de granuloma moniliasico (y aún en éste es discutida la penetración del agente causal a los planos del dermis). Este fenómeno se ha intentado en parte explicar alegando una «queratinofilia» de las Cándidas, semejante a la postulada para los dermatofitos. KAPICA y BLANK (6) demuestran experimentalmente la capacidad de desintegrar la queratina obteniendo cultivos de *C. Albicans* en medios que contienen esta sustancia como única fuente de aporte de nitrógeno. Esta queratinofilia podría justificar algunos aspectos de la invasión cutánea.

En resumen, pues, una capacidad agresiva irritante inespecífica verosímilmente ligada a la producción de endotoxina por una parte, y el paso de la fase (Y) a la fase (M) por otra, serían los hechos fundamentales que presidirían en la *C. Albicans* la transición de saprofita a patógena. Es lógico pensar que el aumento de número de elementos saprofitos facilitaría la capacidad agresiva. Por otra parte, se atribuye a la *C. Albicans* una queratinofilia que podría tener un papel importante en las parasitaciones cutáneas y en algunos casos en la de mucosas, con tendencia metaplásica a la queratinización (boca, vagina), y que podría tener alguna significación en justificar la escasa tendencia invasiva en profundidad de las Cándidas.

Factores dependientes del organismo.

La respuesta del organismo frente a las Cándidas, está condicionada a factores locales y generales.

Entre los primeros, merecen consideración el grado de humedad a nivel de tegumento cutáneo o sequedad a nivel de territorios mucosos, variaciones del pH local, etc. Mucho más trascendentes son, sin duda, los factores de reacción general del organismo frente a las Cándidas. Entre ellos, en primer lugar hay que valorar los factores orgánicos específicos (anticuerpos anticándidas) y en segundo término los inespecíficos. Los anticuerpos específicos que se crean en el organismo frente a las Cándidas son múltiples. Existen aglutininas, precipitinas, anticuerpos que fijan complemento y anticuerpos detectados por inmunofluorescencia. Desde el punto de vista diagnóstico su inespecificidad es alta, quizá condicionada por la enorme frecuencia de portadores sanos, lo que limita sus aplicaciones.

Otro grupo de anticuerpos son detectables mediante el «intradermo» con Candidina o Levurina, antígeno obtenido de cultivos de *C. Albicans*.

El hallazgo de IMPERATO y Cols. (4), sugiere una importante participación de los linfocitos en el normal equilibrio huésped-parásito, que es el substratum del habitual estado saprofito de las Cándidas en el organismo humano.

Pero en todos los factores de interacción huésped-parásito en el organismo frente a las Cándidas y específicamente frente a la *C. Albicans*, sin duda son actualmente las más interesantes y las que van siendo mejor conocidas, las que se manifiestan por determinadas propiedades del suero normal frente a la *C. Albicans*. Estas propiedades son factores de inmunidad natural, inherentes al suero, independientes de la relación anterior del organismo con las Cándidas, diferentes por tanto de la formación de anticuerpos y vinculadas a fracciones del plasma diferentes de la gamma-globulina. Son dos los factores que están siendo estudiados:

1 — *Factor de inhibición*. — Por el cual, en presencia del suero normal, se inhibe más o menos marcadamente el desarrollo de colonias de *C. Albicans*. (BLANK, SAGAMI, BOYD y ROTH) (1).

2 — *Factor de desarrollo de «tubos germinales»*. — Cuando blastoporos de *C. Albicans* son incubados en un suero humano normal a 37° C durante tres horas, se desarrollan tubos germinales. La propiedad es tan selectiva de la *C. Albicans* que se utiliza como método de identificación de la misma frente a otras especies. Esta capacidad del suero es, al menos aparentemente, contrapuesta a la inhibición del crecimiento que hemos señalado más arriba. Sin embargo, es discutible si esta formación de tubos germinales es un indicio de exacerbación o de inhibición de ulterior crecimiento y multiplicación de la *C. Albicans*.

Por cuanto se refiere a un medio que nos interesa de manera especial, la saliva presenta capacidad amplia de desarrollo de tubos germinales y de colonias; es decir, carece del poder inhibidor, pero presenta el favorecedor de formación de «Tubos germinales». (NEWCOMER y Cols.) (8).

Es indudable que el conocimiento de estos hechos tiene un gran interés y justifica, por sí mismo, muchas observaciones de la clínica: la habitual limitación de las Candidiasis a la superficie de la piel y mucosas, la rareza de la sepsis por Cándidas que cuando se presentan lo hacen más comúnmente en niños o en leucopatías graves, la facilidad para el desarrollo de candidiasis en el recién nacido, la facilidad para el desarrollo en la cavidad bucal, etc.

CANDIDAS Y ANTIBIOTICOS

Los tratamientos con antibióticos de amplio espectro, facilitan el desarrollo de las Cándidas saprofitas preexistentes o su implantación fácil desde el exterior. Sin embargo, las legítimas Candidiasis clínicas postantibióticas, son menos frecuentes de lo que se suele pensar. Es, en cambio, muy frecuente la presentación de un síndrome complejo, el «Síndrome postantibiótico», en el que las Cándidas especialmente la *Albicans* están con gran frecuencia presentes y juegan un papel, pero que por su sintomatología, por su evolución y por su respuesta tera-

péutica, no puede ser considerado estrictamente como una verdadera «Candidiasis».

El «Síndrome postantibiótico» afecta principalmente a la cavidad bucal, al tracto gastrointestinal y, con menor frecuencia, puede presentar una localización broncopulmonar.

Patogenia. —

En cuanto al mecanismo por el cual los antibióticos facilitan el desarrollo de las Cándidas, han sido valoradas diversas teorías:

1 — Un efecto facilitador del desarrollo de la *C. Albicans* por parte del antibiótico o bien de alguna de sus impurezas.

2 — Un aumento de la agresividad de la *C. Albicans* asociada a la aureomicina o a la terramicina. También se observa este efecto con la asociación a esteroides, pero no con penicilina, estreptomycinina o clo-ranfenicol.

3 — Un efecto irritante directo del antibiótico sobre las mucosas, que de esa manera se presentan con menor resistencia frente a la acción agresiva de la *C. Albicans*.

4 — Modificaciones del pH del medio intestinal.

5 — Alteración de la eubacteriosis del medio, tanto intestinal como bucal. En estas condiciones, la parte de flora resistente al antibiótico, entre la que siempre se encuentra la *C. Albicans*, prolifera hasta cubrir el espacio vacío que deja la flora destruida.

6 — En la clínica, una situación carencial de complejo B parece asociarse al Síndrome postantibiótico, y es justificable por una disminución de la producción endógena de vitamina B a partir de la flora intestinal. Por otra parte, la proliferación de la *C. Albicans* se produce como consecuencia de la disbacteriosis y posiblemente con ello se aumenta el consumo de vitamina B, facilitando por lo tanto la situación carencial.

CANDIDA ALBICANS Y LEUCOPLASIA

La infección candidiásica es de por sí una causa de leucoplasia (CAWSON) (2). En muchos casos de leucoplasias bucales se demostraron infecciones candidiásicas asociadas con una creciente severidad de la displasia epitelial.

JEPSEN y WINTHER (5) han comprobado que todas las leucoplasias moteadas presentan levaduras y describen sus aspectos patológicos. En la parte superficial del epitelio se ven pseudomicelios; hay edema en dicha zona e infiltración de polinucleares. Existen focos de paraqueratosis y en el corion se observa edema e importante reacción inflamatoria.

Esa misma histología la describen CAWSON y LEHNER (3) cuando hablan de la forma clínica de candidiasis, que llaman «Candidal Leukoplakia». Describen doce casos de candidiasis clínicamente indiferenciables de una leucoplasia.

JEPSEN y WINTHER, en todos los casos de leucoplasia moteada, hallaron pseudomicelios de Cándida y lograron con el empleo de nistatina

un pasaje al tipo común homogéneo de leucoplasia y una regresión en los cambios basales de actividad mitótica. Además, el aspecto histológico que describen cuando la leucoplasia es moteada, es idéntico a lo observado en la candidiasis.

La frecuencia con que la leucoplasia moteada aparece en región retrocomisural, localización corriente en candidiasis clínica, crónica, constituye un argumento más a favor de la intervención de la *C. Albicans*. Es decir, que la llamada «leucoplasia moteada» tiene a veces los caracteres señalados en la candidiasis y en esos casos es posible clasificarla como tal.

Sin embargo, podría pensarse que se trata de leucoplasias modificadas al ser infectadas por la Cándida. Muchas de ellas efectivamente lo son, pues una vez tratada la moniliasis, dejan una leucoplasia con focos de ortoqueratosis, sin infiltrados ni edema epitelial, sin levaduras, con la desaparición de algunos cambios en la basal y con infiltrados discretos en el corion o sin ellos.

Con todo, existen lesiones retrocomisurales que, con aspecto clínico e histológico de leucoplasia moteada, curaron con nistatina; y otras lesiones que, siendo inicialmente moniliásicas, terminaron en leucoplasia secundaria (RENSTRUP) (9). Ello nos lleva a pensar que la llamada leucoplasia moteada sería, en ocasiones, una candidiasis primitiva que secundariamente se transformaría en leucoplasia. Otras veces se trataría de una leucoplasia infectada con Cándida, y en una tercera corriente, no sería otra cosa que una candidiasis pura.

Un hecho que merece la pena destacar es que algunas leucoplasias moteadas pueden evolucionar hacia la leucoplasia de tipo homogéneo cuando se trata la candidiasis agregada. Será necesario proceder a una valoración rigurosa de la clínica, la histología, la micología y la terapéutica para establecer el verdadero diagnóstico.

INDICE BIBLIOGRAFICO

1. BLANK, H., SAGAMI, S., BOYD, C., ROTH, F. J. — The Pathogenesis of superficial fungous infections in cultured human skin. *Ach. Derm.* 1968. 97 (524-535).
2. CAWSON, R. A. — Chronic hiperplastic candidiasis. *Candidal Leukoplakia*. *Br. J. Dermatol.* 1968. 80 (9-6).
3. CAWSON, R. A., LEHNER, T. — Chronic hiperplastic candidiasis. *Br. J. Dermatol.* 1968. 80 (9).
4. IMPERATO, J. J. y Cols. — *Candida granuloma*. A clinical and immunology study. *Arch. Derma.* 1968. 97 (139-146).
5. JEPSSEN, A., WINTHER, J. E. — Mycotic infections in oral leukoplakia. *Acta Odont. Es-cand.* 1965. 23 (239).
6. KAPICA, L., BLANK, R. — Growth of candida albicans on keratin as sole source of nitrogen. *Dermatologica.* 1957. 115 (81-115).
7. MAIBACH, H. I., LIGMAN, A. A. — The biology of experimental human cutaneous moniliasis. *Arch. Dermat.* 1962. 85 (233-257).
8. NEWCOMER, V. D. — Effects of human body fluids on candida albicans. XII Congre. *Derm.* 1967. Munchen V-2 (3675-3680).
9. RENSTRUP, G. — Occurrence of candida in oral Leukoplakias. *Acta Path. Microb. Scand.* 78/4: 421, 1970.
10. RIMBAU, F., RIOUX, J. A., BASTIDE, J. A. — Studio siero-immunologico delle candidosi. *Minerva medica.* 1961 (3675-3680).
11. ROGERS, K. B. — Differentiation between moniliasis and monilial carriers. *Lancet*, 1957. 2 (726-726).