

## Reporte de un caso de granuloma hiperqueratósico producido por *Candida albicans* \*

por

Leonardo Mata\*\* y José Miguel Jiménez\*\*\*

(Recibido para su publicación el 30 de abril de 1958)

La *Candida albicans* generalmente produce lesiones banales o graves, sub-agudas o agudas en las mucosas bucal y vaginal, en la piel, en las uñas, y también en el árbol bronquial y en los pulmones; pueden presentarse además, de manera ocasional, invasiones de otros territorios, a menudo de consecuencias fatales. Se han reportado casos de meningitis, endocarditis, ependimitis, absceso cerebral, septicemia e invasión de la córnea (2).

Pero además de las lesiones mencionadas, existe otro tipo de afección producida por *C. albicans* que se caracteriza por la formación de granulomas acompañados generalmente de hiperqueratosis. Al contrario de las demás formas de moniliasis cutánea, el granuloma candidiano se distingue por la aparición de una reacción inflamatoria con formación de tejido de granulación que interesa el corion, tal como sucede en las micosis profundas.

Hasta el presente los casos reportados de granuloma debidos a *C. albicans* llegan a la docena y media.

HAUSER & ROTHMAN (4) en 1950, reportan un caso, y, estudiando la literatura al respecto, refieren que el total de casos, incluyendo el de ellos, alcanza a catorce, todos los cuales son semejantes en cuanto a los hallazgos clínicos, patológicos y de laboratorio.

Estos casos eran niños en los que la enfermedad se inició a temprana edad con un cuadro clínico similar en el cual los sitios de predilección de las lesiones fueron cuero cabelludo, cara, labios y mucosa oral, uñas de los dedos pulgares y a veces de otros dedos.

---

\* Trabajo realizado en el Laboratorio Bacteriológico del Hospital San Juan de Dios.

\*\* Laboratorio Bacteriológico, Hospital San Juan de Dios.

\*\*\* Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.

Después del trabajo de HAUSER & ROTHMAN, sólo aparece, en la literatura revisada por nosotros, un nuevo caso estudiado por PLUSS & KADAS (8), el cual es interesante por el hecho de presentarse la lesión granulomatosa en la región maleolar media derecha; la hiperqueratosis y las masas verrucosas se extendían desde la punta de los dedos hasta el tobillo. El pie y tobillo izquierdos presentaban un cuadro semejante. Además, el escroto, la base del pene y la cara interna del muslo izquierdo presentaban masas friables hiperqueratósicas, grises, de base eritematosa. Todas estas regiones están raramente comprometidas por el granuloma candidiano.

MOORE (7) en 1948 reportó un caso de moniliasis granulomatosa que fue puesto en duda por HAUSER & ROTHMAN pero que bien puede ser considerado como auténtico ya que, conforme se ha ido conociendo más sobre esta entidad morbosa, es posible que haya casos con localizaciones las más diversas, sin concomitancia con lesiones mucosas y posiblemente con hiperqueratosis discreta. En éste último tipo de lesión, el diagnóstico se torna difícil dado que la abundancia de filamentos fungosos ocurre en los materiales costrosos, queratósicos o concreciones córneas y no en el proceso granulomatoso mismo.

## REPORTE DEL CASO

### HISTORIA Y EXAMEN CLÍNICO

El 3 de febrero de 1955 fue admitida en uno de los Servicios de Pediatría del Hospital San Juan de Dios, la niña Y. D. G., de 2½ años de edad, raza blanca, proveniente de Pueblo Viejo de La Mansión de Nicoya, Guanacaste, con un diagnóstico provisional de "dermatosis". De acuerdo con la historia clínica, un año antes la niña había empezado con sialorrea marcada y rinorrea continua; posteriormente le aparecieron pápulas a manera de un acné vulgar, cuya superficie fue tornándose oscura hasta adquirir la pigmentación que presentaban algunas al momento del ingreso. Cuando fue admitida el estado de salud era bueno y no había fiebre. Con anterioridad se habían instituido varios "tratamientos caseros" y "series de inyecciones" sin resultado satisfactorio.

El aspecto clínico reveló numerosas formaciones córneas en la cara y en la espalda, no pruriginosas y al parecer indoloras. Las lesiones hipertróficas, concreciones irregulares o a manera de cuernos se encontraban localizadas en la frente, la nariz, los labios y alrededor de la boca, incluyendo el mentón, presentándose además formaciones más pequeñas en los carrillos, parte superior del tronco y extremidades. En el cuero cabelludo y en la espalda habían cornificaciones del mismo tipo de las de la cara. Las lesiones eran oscuras, córneas, duras, acuminadas, proliferantes y muy vascularizadas en la base como se pudo comprobar al extirparlas. La mayoría de los granulomas estaban rodeados de pequeñas zonas eritematosas, así como de áreas descamativas y cicatrices (fig. 1). Se presentó onicomycosis en el dedo índice de la mano derecha y en el dedo anular de la mano izquierda, con paroniquia acentuada y muy dolorosa. El as-

pecto de las uñas sugirió que se trataba de una onicomycosis producida por *C. albicans* ya que las uñas aparecieron rugosas, muy engrosadas, opacas, con zonas de pigmentación oscura, características todas en contraposición con las de una lesión debida a dermatófitos. Además, la presencia de zonas infiltradas, rojizo-violáceas, dolorosas y semejantes a las producidas por infecciones piógenas, estaban a favor de un diagnóstico de candidiasis, como fue confirmado posteriormente (fig. 3).

Durante todo el mes de febrero las lesiones persistieron a pesar de los tratamientos instituidos, observándose entonces la aparición de placas en la mucosa bucal características del "muguet" candidiano y lesiones en las comisuras de los labios (perlèche), así como presencia de diarrea y fiebre.

El 10 de marzo se observó la caída espontánea de algunas de las concreciones queratósicas, pero el 4 de abril el examen reveló agudización del cuadro con reaparición de las lesiones que habían regresado (fig. 2).

La enfermedad siguió su curso durante todo el tiempo de hospitalización sin observarse mejoría alguna y egresó el 6 de octubre del mismo año en las condiciones mencionadas.

Como otros datos clínicos podemos citar que la niña contrajo sarampión a fines de febrero, y, a mediados de setiembre presentó un cuadro icterico que se consideró como una hepatitis tóxica post-terapéutica.

## EXÁMENES DE LABORATORIO

Se practicaron exámenes rutinarios de laboratorio, radiografías y biopsias.

La radiografía de pulmones practicada en febrero indicó pequeñas adenopatías tráqueo-bronquiales, imagen que no varió cuando se hizo un control en mayo. En este mes se hizo una radiografía de cráneo que no mostró anomalías.

En cuanto a las pruebas de laboratorio, tanto los exámenes de heces como de orina fueron normales. El examen de la sangre capilar varió en el curso de la enfermedad del siguiente modo:

	21 Feb.	5 Set.	13 Set.	30 Set.
Hemoglobina (g %)	10,5	10,0	—	11,50
Eritrocitos (millones/mm <sup>3</sup> )	3,2	3,6	2,75	3,55
Leucocitos (miles/mm <sup>3</sup> )	5,6	5,4	4,00	
Basófilos (%)	0	0	0	
Eosinófilos (%)	1	10	1	
Mielocitos (%)	0	0	0	
Metamielocitos (%)	0	0	0	
En banda (%)	3	0	7	
Segmentados (%)	47	34	29	
Linfocitos (%)	48	54	62	
<b>Monocitos (%)</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	

Se buscó treponemas al campo oscuro en repetidas ocasiones con resultado negativo. Las reacciones cualitativas de Kahn y V.D.R.L. también fueron negativas. Los frotis de las lesiones no revelaron la presencia de leishmanias, la intradermorreacción de Montenegro fue negativa y la de Tuberculina (0,01) positiva. En mayo se practicó una punción lumbar y se extrajo el líquido céfalo-raquídeo que resultó normal.

En cuanto a los exámenes micológicos, se obtuvo de las lesiones de las uñas y en particular de la inflamación paroniquial, un material de aspecto purulento a caseoso que fue observado al microscopio entre lámina y laminilla mostrando gran cantidad de filamentos, blastosporas y seudomicelio (figs. 4 a 7).

Las escamas y costras de las lesiones queratóticas cutáneas se montaron y aclararon con hidróxido de sodio al 10 por ciento y calor y se estudiaron microscópicamente observándose también esporas, micelio y seudomicelio no pigmentados.

En vista de la evidencia de una lesión por hongos se practicaron cultivos del material de las lesiones onicomicóticas, paroniquiales y granulomatosas, en agar Eosina-Azul de Metileno Difco con aureomicina (10 mgs. de hidrocloreuro de aureomicina para cada 100 ml. de medio), bajo una atmósfera de 10 por ciento de CO<sub>2</sub>, de acuerdo con los trabajos de WELD (9) (10), dado que sospechábamos que dicha lesión fungosa fuera moniliásica. En estas condiciones, las cepas de *C. albicans* pueden diferenciarse rápidamente de las otras especies del género, por cuanto son capaces de filamentizar y producir colonias asteriformes visibles a simple vista o con la ayuda de una lupa, en un término de 24 a 48 horas. Conjuntamente, el método de WELD resulta ventajoso en los casos en que haya posibilidad de contaminación bacteriana. Obtuvimos repetidas veces las colonias típicas de *C. albicans*, varias de las cuales se sembraron en agar de Sabouraud (glucosado al 2%) y en agar Corn Meal para observar la producción de clamidosporas. La cepa fue clasificada de acuerdo con LODDER (6) y su patogenicidad se comprobó mediante inoculación intraperitoneal al conejo de una suspensión de blastosporas y examen y cultivo del riñón *post mortem*.

La levadura logró aislarse además de la lesión bucal ("muguet" y perléche) y de las heces.

De las mismas lesiones cutáneas hiperqueratóticas se aisló una cepa de estafilococos que por sus características fisiológicas (actividad plasmocoagulante, producción de pigmento amarillo y fermentación del manitol) llegamos a considerar patógena. El antibiograma indicó que el *Staphylococcus aureus* era resistente a penicilina y sulfatiazol, moderadamente sensible a estreptomycin y muy sensible a aureomicina, cloranfenicol y terramicina.

Es ya bien conocido que el diagnóstico de Candidiasis (Moniliasis) se complica por el hecho de que *Candida albicans* puede ser aislada con frecuencia de la piel, garganta y vagina de personas aparentemente sanas, así como de las heces de individuos sin trastornos del tubo digestivo y del esputo de sujetos sin cuadros bronquiales ni pulmonares.

Paralelamente a este hecho, el diagnóstico de laboratorio resulta a me-

nudo laborioso en las moniliasis corrientes ya que el número de organismos es pequeño y muchas veces no demostrable mediante repetidos exámenes directos.

En el granuloma candidiano tenemos un cuadro completamente opuesto puesto que se produce una proliferación exagerada de la levadura en las capas córneas o crecimiento hiperqueratósico de las lesiones y resulta fácil evidenciar los filamentos por simple examen directo. El gran número de parásitos hace asimismo fácil el aislamiento del agente etiológico en los medios usuales para hongos.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

*Origen de la pieza:* formaciones córneas de la cara.

*Aspecto macroscópico:* trozo tisular de 8x10x15 mm, de consistencia firme, que al corte se fragmenta como en escamas.

*Examen histológico:* los primeros 4 mm corresponden en profundidad al dermis y capas vitalizadas de la epidermis. Los restantes 11 mm hacia la superficie están constituidos por epidermis cornificada. En la porción dérmica se aprecian papilas muy profundas, infiltradas por elementos mononucleares con predominio de linfocitos y células plasmáticas; hay también proliferación fibroblástica y neoformación vascular sanguínea. La epidermis que recubre las papilas tiene en primer lugar acúmulo de pequeños gránulos en el citoplasma de los elementos en el estrato de Malpighi; luego casi sin transición y a veces muy cerca del estrato basal empieza la acumulación de numerosas capas de materia córnea que forma una inmensa masa, aproximadamente 30 veces mayor que lo normal. Las células que componen toda esta capa están desvitalizadas, con núcleos que no se tiñen y citoplasma hialino; entre los elementos celulares o en el seno de la masa córnea se excavan hoquedades, muchas de las cuales aparecen ocupadas por filamentos fungosos, los que forman verdaderas redes densas. En algunas áreas se pueden apreciar también blastosporas. Respecto a la cantidad de hifas y blastosporas es evidente que la casi totalidad se encuentra en el espesor de la materia córnea que histológicamente aparece desvitalizada. Sólo excepcionalmente fue posible encontrar una u otra blastospora libre en la dermis.

*Diagnóstico:* Dermo epidermitis crónica granulomatosa, papilomatosa e hiperqueratósica; Moniliasis. f. Dr. R. Céspedes.

## TRATAMIENTO

Se prescribieron compresas de sulfato de cobre y luego antibióticos (penicilina, aureomicina, dihidroestreptomycin y cloranfenicol) con lo que el cuadro general recrudesció, apareciendo placas en la mucosa bucal que fueron tratadas con violeta de genciana al igual que el resto de las lesiones. La exacerbación del proceso seguido a la terapia con antibióticos es una prueba más del efecto que éstos tienen sobre las infecciones micóticas, y que ha sido comentado innumera-

bles veces por muchos investigadores en la moniliasis (1) (2) (11), y en particular por KLIGMAN (5) y FASSOTTE (3) en el "muguet" candidiano.

En marzo se preparó una vacuna con la cepa de *C. albicans* de turbiedad comparable al tubo 2 del Nefelómetro McFarland, y se inyectó inicialmente 0,1 ml. de una dilución al 1:10, aumentando 0,1 ml. cada día hasta llegar a dar 3,5 ml., donde se suspendió el tratamiento pues no se observó reacción favorable alguna.

A fines de marzo se suministró Micostatin<sup>R</sup> (nistatina) en tabletas de 500.000 U. (4 a 5 tabletas por día durante 16 días), conjuntamente con los toques de violeta de genciana sobre las lesiones. En mayo se aplicó ungüento Micostatin<sup>R</sup> y en julio crema Vioformo<sup>R</sup> (iodocloro-oxiquinolina al 3%). A mediados de agosto se dio Promacetin<sup>R</sup> (acetosulfona) en tabletas de 0,33 g en la forma siguiente: 1/2 tableta diaria por dos días, luego 1 diaria por 4 días, 2 tabletas por dos días y finalmente una tableta diaria por 12 días. El tratamiento hubo de suspenderse al aparecer un cuadro de ictericia.

Resumiendo, concluimos que ninguna de las indicaciones terapéuticas mencionadas demostró ser eficaz de un modo convincente. La violeta de genciana suprimió parcialmente el "muguet", pero no manifestó efecto sobre el resto de las lesiones. No obstante, la niña mejoró poco tiempo después de su egreso del Hospital y el hecho puede sugerir que la última droga administrada (Promacetin<sup>R</sup>) pueda haber tenido algún efecto terapéutico efectivo.

## COMENTARIO

Es importante resaltar la semejanza que existe entre los hallazgos clínicos, patológicos y de laboratorio del caso que nos ocupa y los observados en los otros reportados en la literatura. Podemos resumir que en este caso el desarrollo del granuloma ocurrió a temprana edad como una lesión primaria de la mucosa oral. Posteriormente aparecieron lesiones papulosas en cuero cabelludo, cara (frente, párpados, nariz, labios, mentón, carrillos y orejas), tronco (parte superior del tórax), uñas de las manos y extremidades. Las masas queratósicas mayores semejaban cuernos y se presentaron en cuero cabelludo y cara. En extremidades y tronco las lesiones eran papulosas y pequeñas. No se presentó lesión en el velo palatino ni en las uñas de los pies.

En el granuloma candidiano hay compromiso no sólo de la epidermis y parte superior del corion sino también de las capas profundas de éste, al igual que en la esporotricosis y cromoblastomicosis. Este hecho puede explicar el fracaso de la terapia con la violeta de genciana, vioformo y nistatina. La posibilidad de tratar eficazmente estos pacientes queda limitada por el hecho de que es muy probable que ocurra una reinfección, sobre todo si se considera que la causa de la contaminación no parece deberse a la virulencia de determinada cepa

de *C. albicans* sino a la misma susceptibilidad del individuo. La maceración, diabetes, desnutrición o enfermedades colaterales no parecen ser factores esenciales en el desarrollo del granuloma, más bien es posible que éste se establezca como consecuencia de una deficiencia en los mecanismos de defensa. La enorme proliferación de la levadura en los tejidos, que en estos casos se comportan como verdaderos medios de cultivo, es una prueba a favor de lo dicho anteriormente.<sup>1</sup>

## AGRADECIMIENTO

Queremos hacer constar nuestra gratitud al Dr. C. Sáenz por haber revisado el manuscrito original.

## RESUMEN

Los AA presentan un caso de granuloma hiperqueratósico cutáneo producido por *C. albicans* en una niña de 2½ años, de raza blanca.

Los sitios comprometidos fueron el cuero cabelludo, la cara, el tronco, las extremidades y las uñas de las manos.

## SUMMARY

A case is described of hyperkeratotic cutaneous granuloma caused by *C. albicans*, in a 2½-year-old girl, of white race. The area affected comprised the scalp, face, trunk, limbs, and fingernails.

---

<sup>1</sup>) Estando el trabajo en prueba de página, tuvimos la oportunidad de conversar sobre nuestro caso con el Dr. Arthur W. Frisch, Profesor de Bacteriología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Oregon, quien nos manifestó haber visto un paciente con una lesión granulomatosa cutánea, en la cual los cultivos siempre indicaron la presencia de *Candida albicans*. Tratando el material del granuloma con alcohol y sembrándolo en los medios adecuados, él logró obtener, después de repetidos intentos, un cultivo de *Microsporum canis* que cree sea el verdadero agente etiológico de las lesiones. Los cultivos negativos por dermatófitos podrían explicarse con base en el abundante crecimiento de *C. albicans* que enmascara su desarrollo. De acuerdo con Frisch, se plantea la posibilidad de que en los casos semejantes descritos en la literatura, a pesar de haberse reportado siempre *C. albicans*, pueda haber otro hongo, un dermatófito, responsable de las lesiones.

Fig. 1: Niña Y. D. G. al momento del ingreso al Hospital. Nótese las lesiones hiperqueratósicas de la cara, algunas como cuernos, y la erupción en la parte superior del tórax.

Fig. 2: El mismo caso después de algunos meses mostrando el recrudescimiento de las lesiones que siguió al tratamiento con antibióticos. Las lesiones pequeñas del cuero cabelludo y de las orejas se han acentuado notablemente.

(Foto Dra. I. Neuhauser)

Fig. 3: Aspecto de la onicomycosis y paroniquia algunos días después de haber ingresado.

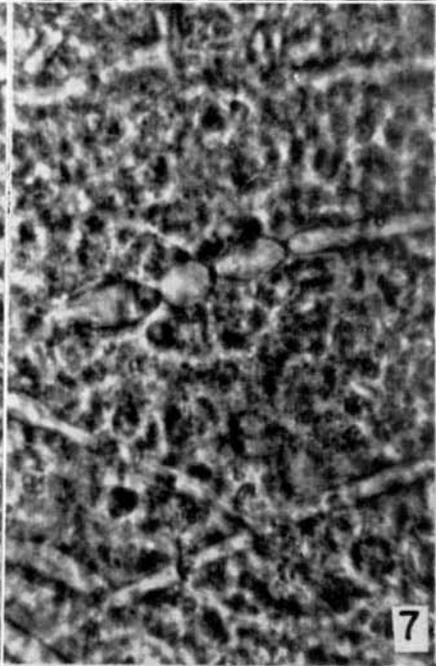
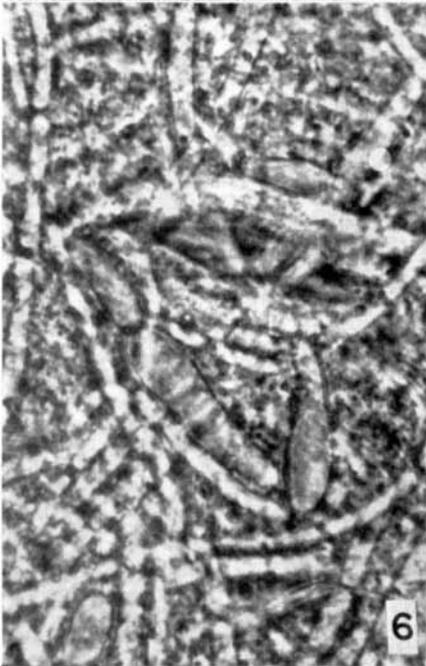
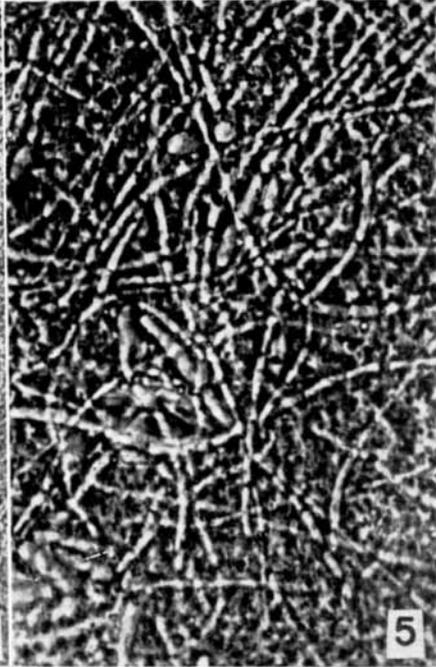
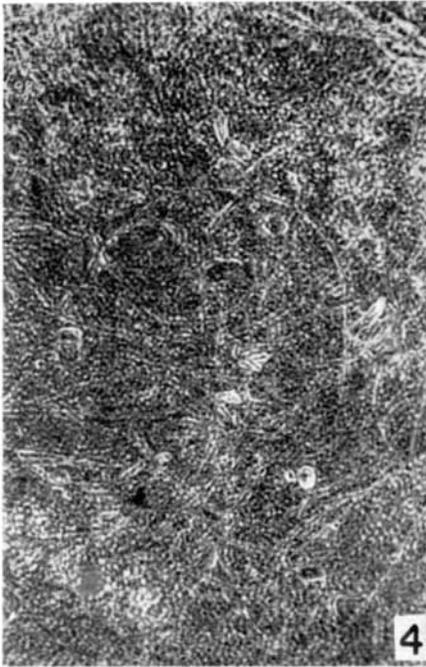


Fig. 4: Aspecto de la preparación a fresco del material obtenido de la lesión paroniquial. Contraste de fase. 150 ×

Fig. 5: Lo mismo con mayor aumento. Nótese la abundante trama de micelio y pseudomicelio. Contraste de fase. 300 ×

Fig. 6: Detalle de la microfotografía anterior que demuestra claramente micelio, pseudomicelio y algunas blastosporas. Contraste de fase. 1.500 ×

Fig. 7: Otro aspecto en donde se aprecian algunas esporas y micelio. Contraste de fase. 1.500 ×  
(Microfotografías P. Morera)



- Fig. 8: Corte histológico de una formación córnea de la cara en el cual se observan las profundas papilas y la hiperqueratosis. Hematoxilina-Eosina. 35 ×
- Fig. 9: Reacción hiperqueratósica en la epidermis de las formaciones de la cara, dentro de la cual se aprecian hoquedades. Hematoxilina-Eosina. 35 ×
- Fig. 10: Detalle de la Fig. 8 a nivel del estrato espinoso. Hematoxilina-Eosina. 100 ×
- Fig. 11: Microfotografía a nivel de la dermis que muestra la reacción granulomatosa. Hematoxilina-Eosina. 450 ×

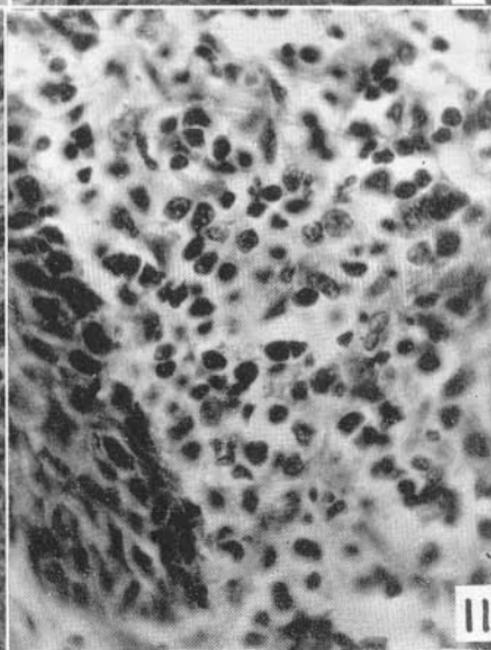
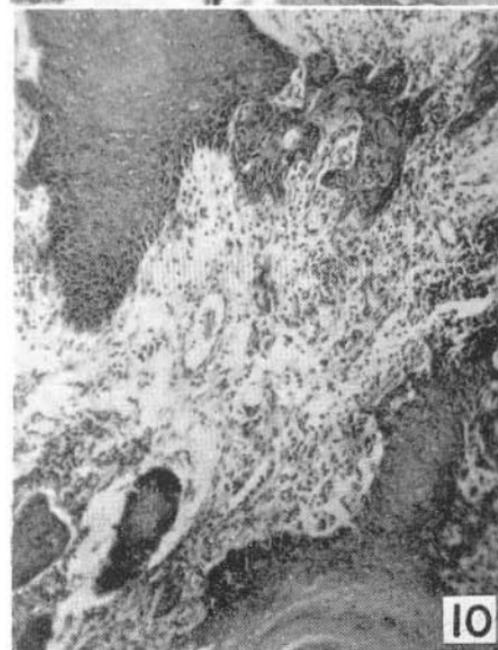
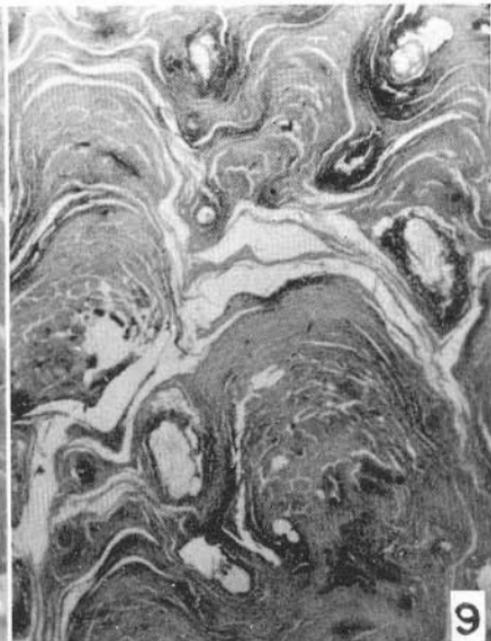
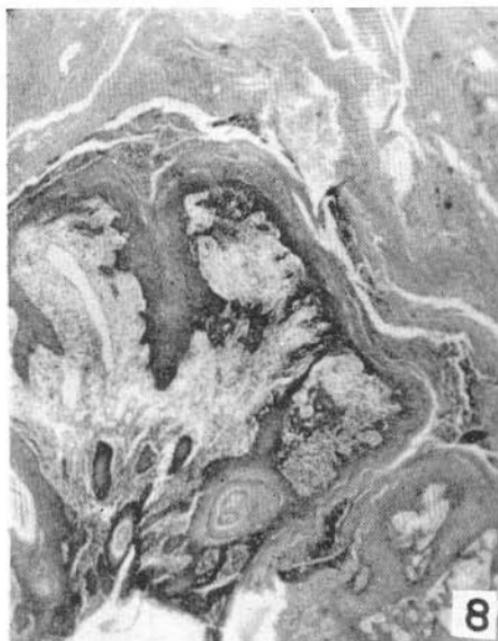
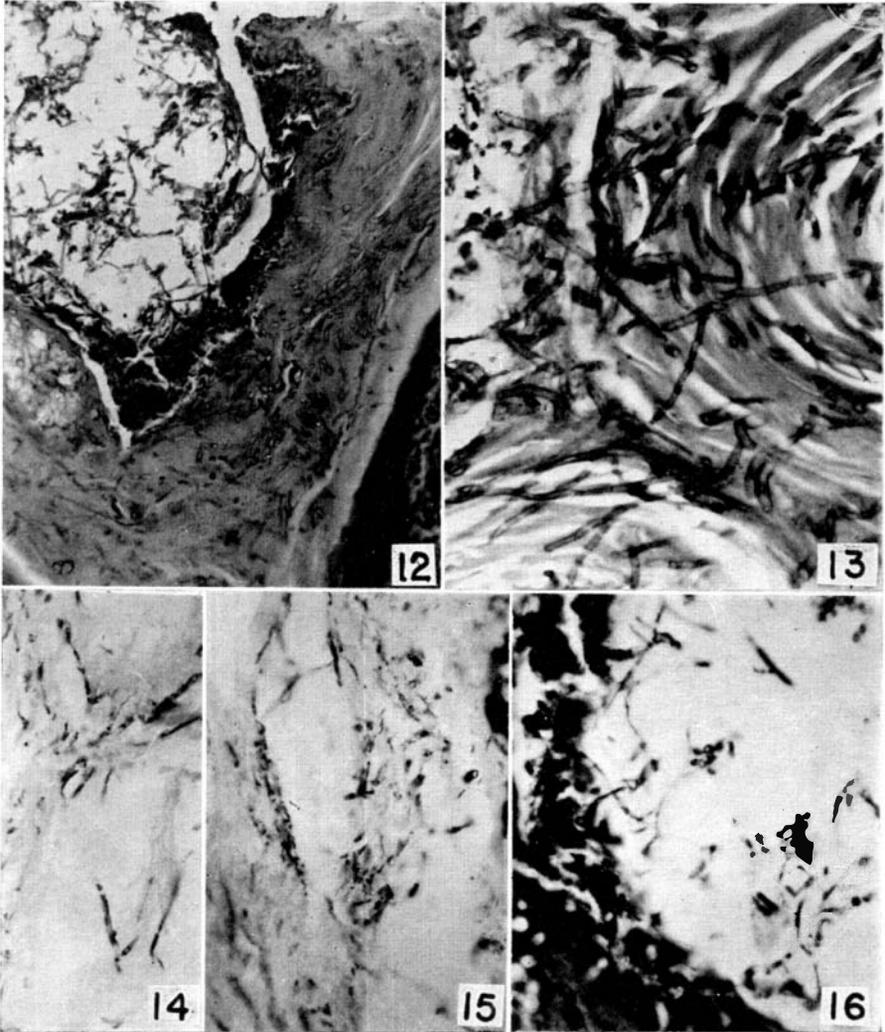


Fig. 12: Corte de un cuerno a nivel de la epidermis. Nótese la enorme proliferación del hongo en el estrato córneo, así como la presencia de un espacio con filamentos en su interior. Schiff-ácido periódico. 200 ×

Fig. 13: Otro aspecto de la trama de filamentos, y blastosporas en la masa hiperqueratósica. Schiff-ácido periódico. 450 ×

(Microfotos A. Trejos)

Figs. 14, 15 y 16: Cortes en los que puede apreciarse blastosporas y micelio de la levadura. 450 × Col. Gram para tejidos.



## BIBLIOGRAFIA

1. CARPENTER, ANNA-MARY  
1955. Studies on *Candida*. I. Identification of 100 yeastlike fungi isolated from children. *Am. J. Clin. Path.*, 25(1):98-101.
2. CONANT, N. F. *et al.*  
1954. *Manual of Clinical Mycology*. 2<sup>a</sup> Ed. XII+456 pp. W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pa.
3. FASSOTTE, CH.  
1956. Moniliase après administration de divers antibiotiques. *Arch. belges Dermat. Syph.*, 11:3-4.
4. HAUSER, F. V. & S. ROTHMAN  
1950. Monilial Granuloma. Report of a case and review of the literature. *Arch. Dermat. Syph.*, 61:297-310.
5. KLIGMAN, A. M.  
1952. Are fungus infections increasing as a result of antibiotic therapy? *J.A.M.A.*, 149:979-983.
6. LODDER, J. & N. J. W. KREGER-VAN RIJ  
1952. *The Yeasts. A taxonomic study*. XI+713 pp. Interscience Publishers, Inc. New York.
7. MOORE, M.  
1948. Granulomatous moniliasis resembling blastomycosis (Gilchrist's disease). *Mycopathologia*, 4:272-278.
8. PLUSS, J. & L. KADAS  
1954. Case of monilial granulomas associated with widespread superficial moniliasis and epidermophytosis. *J. Invest. Dermat.*, 23(11):317-328.
9. WELD, JULIA T.  
1952. *Candida albicans*. Rapid identification in pure cultures with carbon dioxide on modified Eosin-Methylene Blue Medium. *Arch. Dermat. & Syph.*, 66(6): 691-694.
10. WELD, JULIA T.  
1953. *Candida albicans*. Rapid identification in cultures made directly from human materials. *Arch. Dermat. & Syph.*, 67(5):473-478.
11. ZIMMERMAN, L. E.  
1955. Fatal fungus infections complicating other diseases. *Am. J. Clin. Path.*, 25 (1):46-65.