



Revisión

Candidiasis vulvovaginal: una antigua enfermedad con nuevos desafíos



María Soledad Miró^{a,f}, Emilse Rodríguez^{a,f}, Cecilia Vigezzi^{a,f}, Paula Alejandra Icely^{a,f}, Marcelo Gonzaga de Freitas Araújo^a, Fernando Oscar Riera^{b,f}, Lara Vargas^{c,f}, Claudio Abiega^{d,f}, Juan Pablo Caeiro^{e,f} y Claudia Elena Sotomayor^{a,f,*}

^a Laboratorio de Inmunidad Innata a Patógenos Fúngicos, Departamento de Bioquímica Clínica, Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología, CIBICI-CONICET, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

^b Servicio de Infectología, Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina

^c Servicio de Ginecología y Obstetricia, Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina

^d Laboratorio Central, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina

^e Servicio de Infectología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina

^f Research Group of Immunology and Mycology

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de junio de 2016

Aceptado el 17 de noviembre de 2016

On-line el 18 de abril de 2017

Palabras clave:

Candidiasis vulvovaginal

Candida spp.

Factores de virulencia

Receptores innatos

Células epiteliales vaginales

Células inmunes innatas

Tratamiento

R E S U M E N

La candidiasis vulvovaginal es una antigua enfermedad que aún en el mundo moderno continúa presentando una elevada incidencia. A pesar de los avances terapéuticos no existen siempre tratamientos efectivos y nuestro conocimiento sobre la patogenia de esta micosis es todavía incompleto. El presente artículo discute los avances más sobresalientes relacionados con los factores de virulencia del hongo, el papel de los mecanismos inmunológicos involucrados en la protección vaginal y los defectos genéticos responsables de la recurrencia de esta micosis. Los tratamientos actuales, el uso de nuevos agentes con actividad antifúngica y el desarrollo de estrategias como la vacunación son abordados en el contexto del complejo escenario que rigen las interacciones entre *Candida* y su hospedador.

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Micología.

Vulvovaginal candidiasis: An old disease with new challenges

A B S T R A C T

Vulvovaginal candidiasis is an old disease that, even in a modern world, continues to have a high incidence. Despite the therapeutic advances, treatments are not always effective, and our understanding of the pathogenesis of this fungal infection is still incomplete. A discussion is presented in this article on the most significant developments related to the fungal virulence factors, the role of the immunological mechanisms involved in the vaginal protection, and the genetic alterations that confer susceptibility to the recurrent form of this mycosis. Current treatments, the use of new agents with antifungal activity, as well as the development of strategies, such as vaccination, are approached in the context of the complex scenario that governs the interactions between *Candida* and its host.

© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Micología.

Keywords:

Vulvovaginal candidiasis

Candida spp.

Virulence factors

Innate receptors

Vaginal epithelial cells

Innate immune cells

Treatment

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: csotomay@fcq.unc.edu.ar (C.E. Sotomayor).

La infección vaginal por especies de *Candida*, conocida como candidiasis vulvovaginal (CVV), constituye una enfermedad inflamatoria aguda y una razón frecuente de consulta ginecológica. Afecta al 75% de las mujeres en edad reproductiva al menos una vez en su vida⁹. Esta enfermedad es la segunda causa más común de infecciones vaginales, precedida por las vaginosis bacterianas⁵⁷.

La forma recurrente de esta micosis, conocida como CVV recurrente (CVVR) se define por la presencia de al menos cuatro episodios sintomáticos en un periodo de doce meses^{9,56,57}. En un estudio reciente que incluyó a 6.000 mujeres provenientes de Alemania, Francia, Italia, Reino Unido y Estados Unidos, Foxman et al.²⁴ determinaron que la prevalencia de CVVR fue del 9% y la probabilidad de que la CVV progresase a su forma recurrente fue alta. Los datos globales permiten estimar que esta forma de micosis afecta aproximadamente a 138 millones de mujeres en el mundo⁵⁶. Debido a sus características, esta enfermedad es preocupante por la recurrencia de los síntomas y su naturaleza refractaria a los tratamientos convencionales. Las mujeres que la presentan tienen una calidad de vida disminuida, pues impacta de manera negativa en su desempeño social y laboral⁹. Los síntomas clínicos no son específicos y pueden ser asociados a una gran variedad de infecciones vaginales. Los más frecuentes son prurito y quemazón vulvar, acompañados de enrojecimiento, irritación y secreción vaginal similar al queso *cottage*¹.

Distribución de especies

Generalmente suele estar implicada en la enfermedad una sola especie de *Candida*, pero en una minoría de cultivos vaginales (2–5%) se han aislado dos o más especies¹. Entre un 85 y un 95% de los aislamientos corresponden a *Candida albicans*^{21,57}, y los aislamientos restantes pertenecen a otras especies del género, dentro de las cuales la más común es *Candida glabrata*. Las mujeres con diabetes mellitus de tipo II son más propensas a estar colonizadas por esta última especie. Pese a ser poco frecuentes, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei* también han sido identificadas como agentes etiológicos de esta infección. La CVV producida por estas especies es clínicamente indistinguible de la causada por *C. albicans*⁵⁷.

Factores predisponentes

Una variedad de factores de riesgo, propios del huésped o asociados a su comportamiento, están claramente relacionados con la aparición de CVV. Los episodios sintomáticos son causados por el sobrecrecimiento de *Candida* en los tractos gastrointestinal, genitourinario o por transmisión sexual¹.

En el tracto genital femenino el crecimiento de este hongo oportunista se encuentra regulado por la microbiota residente, principalmente compuesta por bacilos grampositivos del género *Lactobacillus*. Dentro de los mecanismos por los cuales *Lactobacillus* mantiene estable la composición de la microbiota vaginal se encuentran la producción de compuestos antimicrobianos (peróxido de hidrógeno, ácido láctico y sustancias tipo bacteriocinas) y la competencia que establecen por los sitios de adhesión al epitelio vaginal⁷. Recientemente Parolin et al.⁴⁶ demostraron que diferentes especies de *Lactobacillus* aisladas de mujeres sin síntomas de CVV presentaban actividad fungicida y fungistática contra *C. albicans* y además tenían la capacidad de disminuir la adhesión del hongo a la línea celular HeLa. Por lo tanto, los cambios que comprometen el normal equilibrio de la microbiota local favorecen el establecimiento de la infección. Los episodios de CVV generalmente ocurren tras el uso de antibióticos de amplio espectro por el impacto de estos fármacos sobre la microbiota normal del tracto vaginal⁵⁷.

Además de la competencia biológica por la ocupación de este nicho mucoso, la disponibilidad de nutrientes constituye un factor relevante. En pacientes diabéticas, los altos contenidos en glucosa favorecen la colonización del tracto genital. Por otra parte, los altos niveles de hormonas reproductivas también constituyen una causa predisponente importante, ya que incrementan el contenido de glucógeno en las células epiteliales vaginales, lo que proporciona

una abundante fuente de carbono para *Candida*. También se ha demostrado que el estrógeno aumenta la adherencia del hongo a la superficie de las células que conforman este tracto mucoso. Es por ello que el uso de anticonceptivos orales con alto contenido de estrógenos y la condición de embarazo son factores que predisponen al sobrecrecimiento del patógeno^{17,57}. Otro hecho que muestra la importancia de las hormonas reproductivas en la presentación de la enfermedad es que la aparición de la CVV rara vez ocurre antes de la menarquia o posteriormente a la menopausia¹.

Los factores que determinan qué mujer sufrirá la transición de CVV esporádica a CVVR no son aún del todo conocidos. En la mayoría de los casos las mujeres no presentan ninguno de los factores de riesgo descritos, lo que indica una posible predisposición genética⁹. En los últimos años han sido numerosas las investigaciones que han intentado asociar la CVVR con mutaciones o defectos en el sistema inmune de estas pacientes; las evidencias señalan un predominio en los receptores de la inmunidad innata y en sus vías de señalización. Las mutaciones puntuales en el receptor tipo Toll 2 (TLR2) y los polimorfismos en el gen del inflammasoma NLRP3 parecen estar involucrados en la predisposición a la CVVR^{36,53}. Estos conceptos serán profundizados más adelante.

Candida albicans: un patógeno particular

Una de las características distintivas de *C. albicans* la constituye su naturaleza saprofita y su habilidad de sobrevivir en el hospedero. Es un comensal habitual de las superficies mucosas y, debido a ello, la transición entre su estado comensal a patogénico ocurre en la interfaz entre el hongo y las células epiteliales del tejido mucoso²⁹. En los últimos años el avance del conocimiento sobre las características de este patógeno, sus factores de virulencia y la respuesta protectora han dado lugar a un cambio significativo en la comprensión de la interacción patógeno-hospedero en esta micosis^{12,44,45}. En el caso de este patógeno, que posee la capacidad de colonizar diferentes tejidos, cobran importancia las características del sitio infectado y los mecanismos de respuesta locales. Durante los procesos de invasión e infección ocurren numerosos eventos transcripcionales relacionados con la morfogénesis, la expresión de moléculas y la manifestación de factores de virulencia. La evidencia experimental también indica que *C. albicans* posee la capacidad de regular diferencialmente sus genes en un proceso de adaptación al nicho biológico que coloniza^{34,60} y de exhibir un perfil particular de factores de virulencia según la infección tenga lugar en la mucosa oral, la gástrica o la vaginal.

La transición de la faz levaduriforme a la faz hifal ha sido considerada el mayor factor de virulencia de *C. albicans*³⁵. Este cambio morfológico se encuentra regulado por una compleja red de elementos sensores que detectan cambios en el microambiente y que regulan factores de transcripción que codifican para la formación de la hifa, producción de adhesinas, generación de enzimas hidrolíticas y factores asociados a la formación de biopelícula⁶⁵. El mayor conocimiento deriva de experiencias realizadas con cepas que presentan mutaciones por delección o re inserción. Estos estudios demostraron que las adhesinas, en particular la Als3 (*agglutinin-like sequence*) desempeña un rol importante en la patogenia de la CVV al facilitar la adherencia del hongo al epitelio vaginal³⁵.

Durante la infección vaginal en modelos *in vivo* y *ex vivo* es frecuente observar pseudohifas e hifas del hongo fuertemente adheridas a las capas superficiales del epitelio vaginal e incluso que infiltran el estrato subepitelial^{16,35,54}. En un trabajo con modelos animales y con cepas de *C. albicans* con delecciones en reguladores transcripcionales que participan en la transición de levadura a hifa (*bcr1Δ/Δ*, *efg1Δ/Δ*, *cph1Δ/Δ* y *efg1Δ/Δ cph1Δ/Δ*), Peters et al.⁴⁷ determinaron el rol crucial de Efg1 durante la morfogénesis y una menor participación de la vía de Bcr1 en este fenómeno. La

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5674384>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5674384>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)