

Krooniline mukokutaanne kandidiaas

Kristiina Öpik¹, Margit Närska¹, Terje Kukk² – TÜ Kliinikumi ¹lastekliinik, ²nahakliinik

krooniline mukokutaanne kandidiaas, krooniline kandidiaas lapseas

Krooniline mukokutaanne kandidiaas on harva esinev haiguste rühm, mis kliiniliselt väljendub kroonilises või sageli korduvas *Candida albicans*'i põhjustatud naha, küünte ja/või limaskestade infektsioonis. Kaasuda võivad erinevad endokrinopaatid ja autoimmuunsed kahjustused. Artiklis on kirjeldatud 3aastase tütarlapse haigusjuhtu, kellel esineb krooniline kandidiaas alates 2. elukuust.

Krooniliseks mukokutaaneks kandidiaasiks (KMK) nimetatakse rühma haigusi, mille peamiseks väljenduseks on retsidiiveeruv või krooniliselt kulgev naha, küünte ja/või limaskestade *Candida albicans*'i põhjustatud infektsioon. Harva kujuneb välja süsteemne infektsioon. Haiguse põhjus on ebaselge, kuid tegemist on primaarselt T-rakulise immuundefitsiidiga. Haigus võib esineda sporaadiliselt või pänduda nii autosoom-retsessiivselt kui ka autosoom-dominantselt (1).

Epidemioloogia

KMK on harva esinev sündroom. Soomes on diagnoositud aastatel 1910–1978 kokku 68 juhtu (2). Sloveenias on autoimmuunpolüendokrinopaatia-kandidiaas-ektodermdüstroofia (APECED, KMK variant) sageduseks toodud 1 : 43 000 (3) ja Norras 1 : 80 000 (4).

Immuunsusdefektid KMK korral

Tegemist on T-lümfotsüütide immunoloogilise düsfunktsiooniga, mida esimest korda kirjeldati raske kombineeritud immuundefitsiidiga ja DiGeorge'i sündroomiga haigetel. Nendel haigetel diagnoositakse nii kroonilist suu limaskesta kandidiaasi kui ka küünte ja naha kahjustust, mille põhjuseks on T-lümfotsüütide vähesus ja nõrk lümfotsüütide proliferatiivne vastus *Candida* ja paljude teiste antigeenide ning mitogeenide suhtes nagu näiteks fütohemaglutiniin. Nende patsientide T-rakud ei sekreteeri tsütokiine (näiteks migratsiooni inhibeerivat faktorit) vastuseks antigeensele ja

mitogeensele stimulatsioonile. Lisaks eelnevale on KMK korral kirjeldatud veel 3 erineva raskusastmega T-lümfotsüütide immuunsusdefekti.

Kliiniline pilt

Naha ja limaskestade kandidiaas kujuneb välja tavaliselt enne kolmandat eluaastat. Esmaseks kliiniliseks väljenduseks on orofarüingeaalne ja vulvovaginaalne kandidiaas, millele võivad lisanduda ka tüüpilised nahanähud (roosad anulaarsed ketendavad laigud). Osal haigetest kaasneb kandidiaasiga autoimmuunpolüendokrinopaatia. Kõige sagedasemateks kaasvatteks endokrinopaatiateks on hüpoparatiireoidism ja neerupealiste düsfunktsioon, kuid kahjustus võib tekkida ükskõik millises endokriinilundis. Muudest häiretest võivad kaasuda autoimmuunhepatiit, mao parietaalrakkude kahjustus, keratopaatia, vitiliigo, alopeetsia, hambaemali düsplaasia ja küünte düsplaasia (5, 6). KMK võib kulgeda omaette haigusena või kaasneda teiste immunodefitsiitsete haigustega, nagu HIV ja DiGeorge'i sündroom.

Täpsemalt kirjeldatud sündroom on praeguseks seitse (vt tabel 1). Lisaks on kirjeldatud üksikuid haigeid, kellel ei teki *C. albicans*'i vastaseid antikehi ja on vähenenud IgG alaklasside sisaldus veres. Sageli kaasuvad nendel haigetel nii viiruslikud kui ka bakteriaalsed infektsioonid ning neil esineb puudulik immuunvastus vaksineerimistele (5, 7).

Pärilikkus

APECED puhul on leitud üle 50 mutatsiooni 21. kromosoomis AIRE geenis (autoimmuunne regu-

Tabel 1. KMK klassifikatsioon (5)

1. Krooniline oraalne kandidiaas.
2. Perekondlik krooniline mukokutaanne kandidiaas.
3. Autoimmuunpolüendokrinopaatia-kandidiaas-ektodermdüstroofia (APECED).
4. Krooniline lokaliseeritud kandidiaas.
5. Krooniline mukokutaanne kandidiaas tümoomiga.
6. Kandidiaas kroonilise keratiidiga.
7. Kandidiaas hüper-IgE sündroomiga ehk liobi sündroom.
8. Antikehade defitsiidiga krooniline mukokutaanne kandidiaas.

laatorgeen). Kõige sagedamini esineb kahte tüüpi mutatsioone: R257x ja 967-979del13bp (8). Keratiidiga kulgeva kroonilise kandidiaasi ja hüper-IgE sündroomi korral on kirjeldatud autosoom-dominantset pärandumisviisi (5).

Ravi

Ravis on esikohal nii süsteemset kui ka paikset kasutatavad seenevastased preparaadid, mis annavad hea raviefekti. Ravi järel tekib kiiresti retsidiiv ja võib kujuneda ravimiresistentsus. IgG alatüüpide defitsiidi ja *C. albicans*'i vastaste antikehade defitsiidiga patsientidel on edukalt kasutatud ka asendusravi immuunglobuliinidega (5). Eksperimentaalselt on ravis kasutatud tsimetidiini ja tsinki (9). 16kuuse raviga saadi kliiniliselt oluline paranemine ning suurenes ka CD4+ lümfotsüütide arv veres (5).

Haigusjuht

2 aasta ja 11 kuu vanune tütarlaps hospitaliseeriti uuringuteks krooniliselt kulgeva ja ravile halvasti alluva kandidiaasi tõttu.

Anamnees

Patsiendil on haigusnähud alates teisest elukuust. Algselt tekkis valge katuga lööve suu ja tupe limaskestale, hiljem lisandus lööve suu ümbruse nahale ja põskedele valkjate nõöpnõelapeasuuruste paapulitena punetaval foonil (vt foto). Koos nahalööbega tekkis vasaku käe põidlal küünevalli punetus ja turse ning hiljem selle küüneplaadi düstroofia. Suu limaskesta lööbe raviks sai patsient lokaalselt mükonasooli, kuid ravi foonil lööve siiski püsis. 1 aasta ja 7 kuu vanuses pöördus patsient püsiva seeninfektsiooni tõttu TÜ Kliinikumi nahakliinikusse. Haiget uuriti HIV-infektsiooni, süüfilise ja endokrinopaatiate suhtes, mida aga ei diagnoositud. Patsiendil alustati süsteemset ravi flukonasooliga 50 mg/p. Ravi foonil lööve vähenes, kuid täielikku remisiooni ei saavutatud.



Foto. Valge katuga lööve keelel ja suu limaskestal ning suu ümbruse nahal.

2aastaselt põdes laps pneumooniat, mille puhul saadud antibiootikumravi järel kandidiaasi lööve süvenes taas. Lisaks suu limaskesta haaratusele tekkis lööve kaelale anulaarsete ketendavate laikudena. 2 aasta ja 11 kuu vanuselt pöördus patsient visalt püsiva lööbe tõttu uuringutele TÜ Kliinikumi lastekliinikusse.

Objektiivne leid

Suu limaskestal ja keelel on valkjast katt, suu ümber punetaval foonil valkjad nõõpnõelapeasuured paapulid. Kaelal ja põskedel on näha anulaarsed ketendavad laigud. Vasaku käe esimese sõrme küüs on deformeerunud. Laps on heas üldseisundis ning tema psühhomotoorne areng on eakohane.

Uuringud ja analüüsid

Kliiniline veri, biokeemia (AST, ALT, LDH, ALP, Ca, Zn, P, glükoos, üldvalk, proteinogramm) on normis. Külvid seentele verest ja uriinist on negatiivsed. Neerupealise koore vastased antikehad ja pankrease saarekeste vastased antikehad on negatiivsed. Lümfotsüütide subpopulatsioonid on ealise normi piires. IgG alatüüpidest on langenud IgG4 tase: IgG4 <0,01 g/l (norm 0,07–1,1 g/l). AIRE geenist uuriti kaht sagedasemat mutatsiooni, R257x ja 967–979del13bp, mida aga ei leitud. Silmaarsti

ja kõrvaarsti läbivaatusel patoloogiat ei leitud. Suu limaskestalt võetud materjali külvis kasvas *C. albicans*. Ravimitundlikkus esines *amphotericin B* (MIC 0,008 µg/ml) ja *ketoconazol*'i (MIC 0,75 µg/ml) suhtes; ravimiresistentsust *fluconazol*'i (MIC 64,0 µg/ml) ja *itraconazol*'i (MIC 31,0 µg/ml) suhtes.

Diagnoos

Täpsustamata põhjusega krooniline mukokutaanne kandidiaas.

Ravi alustati *fluconazol*'iga suurendatud annuses (8 mg/kg), vaatamata sellele et laboratoorses analüüsis oli resistentsus selle preparaadi suhtes (MIC 64 µg/ml). Kolmandaks ravipäevaks oli lööve suuõõnest taandunud, kuid teise ravinädala lõpuks ilmus lööve taas. Tuginedes kirjanduse soovitudele, suurendati raviannust maksimaalse lubatud doosini 12 mg/kg. Raviefekt oli hea ja laps lahkus koju, kus jätkas ravi. Kontrollil ühe kuu pärast oli vähene lööve huultel ja keelel. Taandunud olid anulaarsed ketendavad laigud kaelal ja oluliselt vähenenud suu ümbruses, põskedel valkjad nõõpnõelapeasuured paapulid.

Paranemisprognoos on ebasoodus.

Kirjandus

1. Ilmarinen T, Eskelin P, Halonen M, Ruppell T, Kilpikari R, Torres GD, et al. Functional analysis of SAND mutations in AIRE supports dominant inheritance of the G228W mutation. *Hum Mutat* 2005;26(4):322–31.
2. Ahonen P, Myllarniemi S, Sipila I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990;322:1829–36.
3. Podkrajsek KT, Bratanic N, Krzisinik C, Battelino T. Autoimmune regulator-1 messenger ribonucleic acid analysis in a novel intronic mutation and two additional novel AIRE gene mutations in a cohort of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8):4930–5.
4. Myhre AG, Halonen M, Eskelin P, Ekwall O, Hedstrand H, Rorsman F, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS 1) in Norway. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54(2):211–7.
5. Kirkpatrick CH. Chronic mucocutaneous candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:197–206.
6. Ahonen P, Myllarniemi S, Sipila I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *New Eng J Med* 1990;322:1829–36.
7. Gill FF, Portney JM. An unusual combination of immunologic abnormalities in a patient with chronic mucocutaneous candidiasis. *Ann Allergy* 1989;63:98–148.
8. Ruan QG, She JX. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 and the autoimmune regulator. *Clin Lab Med* 2004;24(1):305–17.
9. Polizzi B, Origgi L, Zuccaro G, Matti P, Scorza R. Case report: successful treatment with cimetidine and zinc sulphate in chronic mucocutaneous candidiasis. *Am J Med Sci* 1996;311:189–90.

Summary

Chronic mucocutaneous candidiasis

Chronic mucocutaneous candidiasis (CMC) is a rare polymorphic syndrome. The main expression of CMC is chronic or recurrent infection of skin, nails and/or mucous membrane, caused by

Candida albicans. Some cases are accompanied by polyendocrinopathy and autoimmunogenic dysfunctions. This case is about 3-years girl, who has been chronic candidiasis since two months.

Margit.Narska@kliinikum.ee