

CASOS CLINICOS

CANDIDIASIS MUCOCUTANEA CRONICA ESTUDIOS INMUNOLOGICOS Y TRATAMIENTO ESPECIFICO CON FACTOR DE TRANSFERENCIA.

Raul Patrucco*; Wenceslao Castillo R.**

RESUMEN

Se presenta el caso de una niña de 11 años, portadora de este proceso, desde la edad de dos meses, con lesiones en piel, cuero cabelludo, uñas y membranas mucosas, persistentes aún después de varios tratamientos con anfotericin B. Los estudios revelaron incapacidad para responder en las pruebas cutáneas a una serie de antígenos para inmunidad celular (PPD, candidina, 2-4-DNCB). Sus linfocitos fueron deficientes para transformarse en blastos al ser estimulados in vitro con candidina, pero con buena respuesta a fitohemaglutinina y se evidenció disminución del número de linfocitos T, formadores de rosetas con hematíes de cerro. El sistema humoral no mostró alteraciones. En suero y saliva se encontraron valores elevados de anticuerpos contra *C. albicans*. La capacidad de los macrófagos para fagocitar al hongo estuvo conservada y no se encontraron alteraciones endócrinas. La preparación del Factor de Transferencia se realizó a partir de linfocitos aislados de donantes reactivos y después de dos inyecciones del material liofilizado, se observó una rápida disminución de las lesiones y conversión de las pruebas inmunológicas anteriormente negativas. La paciente se mantiene libre de enfermedad hasta la actualidad, dos años y medio después del tratamiento.

SUMMARY

We report the case of a 11-years old girl with Chronic Mucocutaneous Candidiasis since two months of age, involving skin, scalp, nails and mucous membranes, persistent after several treatments with amphotericin B. The special immunologic studies revealed negative candidine, PPD and 2-4-DNCB skin test reactions, impaired response of lymphocytes to stimulation in vitro with candida antigen and low number of rosette-forming T lymphocytes in peripheral blood. Titers of antibodies anti-candida were very high in serum and saliva and the phagocytic activity of macrophages was normal. After treatment with Transfer

Factor derived from normal lymphocytes, clinical remission and improvement of the immunological reactivity occurred.

INTRODUCCION

La candidiasis mucocutánea crónica (CMC) es una entidad raramente descrita, que se caracteriza por el desarrollo, generalmente desde la infancia, de lesiones progresivas y extensas, a veces granulomatosas en piel, uñas, cuero cabelludo y membranas mucosas, extremadamente resistentes a los tratamientos convencionales riesgosos, que producen relativa y sólo transitoria mejoría.

El cuadro ha sido reportado aislado o en asociación con diferentes endocrinopatías, especialmente hipoparatiroidismo, hipotiroidismo, hipoadrenalismo o diabetes (1, 2, 3, 4, 5), demostrándose en ciertos casos franca incidencia familiar (6, 7, 8, 9), por lo que se ha sugerido un defecto de herencia autosómico recesivo (10).

Algunos autores han descrito detalladamente las características clínicas y patológicas de CMC (11), permitiendo la diferenciación con las formas comunes de candidiasis, con lesiones superficiales y autolimitadas, que constituyen uno de los procesos más frecuentemente encontrados en la población general adulta o infantil y con los cuadros de infección sistémica aguda, con invasión del torrente circulatorio y órganos internos (12, 13).

Cuadros de candidiasis mucocutánea crónica han sido reportados acompañando a procesos neoplásicos, especialmente linfomas y leucemias (14, 15, 16, 17) y casi invariablemente en todas las deficiencias inmunológicas congénitas severas: síndrome de Di George (18, 19, 20), síndrome de Nezelof-Allibone (21, 22), displasia tímica tipo suizo (20, 22, 23), etc.

La ocurrencia de este proceso en individuos no portadores de inmunodeficiencias letales, como las anteriormente enumeradas, ha llamado poderosamente la atención por tratarse de un defecto inmune celular más restringido y selectivo (24, 25) y debido al escaso beneficio que producen los agentes antimicóticos comunes para su tratamiento, ha obligado a hacer uso de otras alternativas terapéuticas tendientes a modificar la función inmune celular del huésped deficiente, siendo el factor de transferencia, originalmente descrito por Lawrence (26), el mé-

(*) Profesor del Dpto. de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Jefe del Laboratorio de Inmunología del Hospital Docente Cayetano Heredia, Lima.

(**) Profesor del Dpto. de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Jefe del Servicio de Dermatología, Area Hospitalaria N° 6, D.A. Carrión.



Figura 1.— *Candidiasis mucocutánea crónica. Aspecto de las lesiones granulomatosas antes de iniciar el tratamiento con Factor de Transferencia.*

todo más utilizado y el que mejores resultados ha brindado (27, 28, 29).

REPORTE DEL CASO CLINICO

Se presenta una paciente (PRW) de 11 años, de sexo femenino con candidiasis mucocutánea crónica, que se inició a la edad de dos meses, con aparición de placas blanquecinas en la cavidad oral, extendiéndose rápidamente a diferentes partes de la cara y el cuerpo. A los pocos meses las lesiones adoptaron un franco aspecto granulomatoso.

La niña estuvo internada en seis diferentes oportunidades durante largos períodos (entre seis y ocho meses en cada hospitalización) recibiendo tratamientos prolongados y agresivos con nistatina (Mycostatin) y anfotericin B (Fungizone) por vía endovenosa y algunas veces localmente mediante infiltraciones en las lesiones cutáneas, con los que se lograron remisiones variables, a veces casi completas, pero reapareciendo la infección nuevamente después de algunos meses de ser dada de alta.

En su último ingreso (Figura 1), la paciente presentó lesiones diseminadas, no dolorosas, rojas, elevadas y con marcada hiperqueratosis en cara, frente, pabellones auriculares y cuero cabelludo, originando amplias zonas de alopecia. La nariz apareció completamente deformada por un voluminoso granuloma córneo con base eritematosa, extendiéndose hacia las fosas nasales. Los labios tumefactos e infiltrados con lesiones descarnativas y fisuras, y la lengua y mucosa oral edematosas, mostraron grandes placas blanquecinas implantadas firmemente sobre una superficie eritematosa, tomando también el paladar y la orofaringe. En el examen de la cavidad oral también se encontró marcada



displasia, implantación anómala y alta frecuencia de caries de las piezas dentarias. La paciente tuvo comprometidos los dedos y las uñas de ambas manos, donde se evidenció marcada deformidad causada por la onicogriphosis. La demarcación de las lesiones dérmicas fue nítida y la piel circundante apareció completamente normal.

No se encontró compromiso pulmonar en repetidos estudios radiológicos, ni manifestaciones que hicieran sospechar extensión de la infección a otros órganos, pese a que se aislaron levaduras en varios estudios de esputo, heces y orina.

Por la pequeña estatura (1.27 m.) la paciente impresionó como portadora de un retardo del crecimiento, aunque la edad ósea y el desarrollo psicomotor correspondió a la edad cronológica. El resto del examen clínico fue negativo. Mediante las pruebas de laboratorio se descartó la existencia de endocrinopatías asociadas. Tampoco se demostró incidencia familiar de infecciones por candida, otro tipo de deficiencia inmunológica ni alteraciones endócrinas al estudiar a sus padres y hermanos.

Los exámenes de laboratorio en su último ingreso fueron: Hematíes 3'600,000/mm³, leucocitos

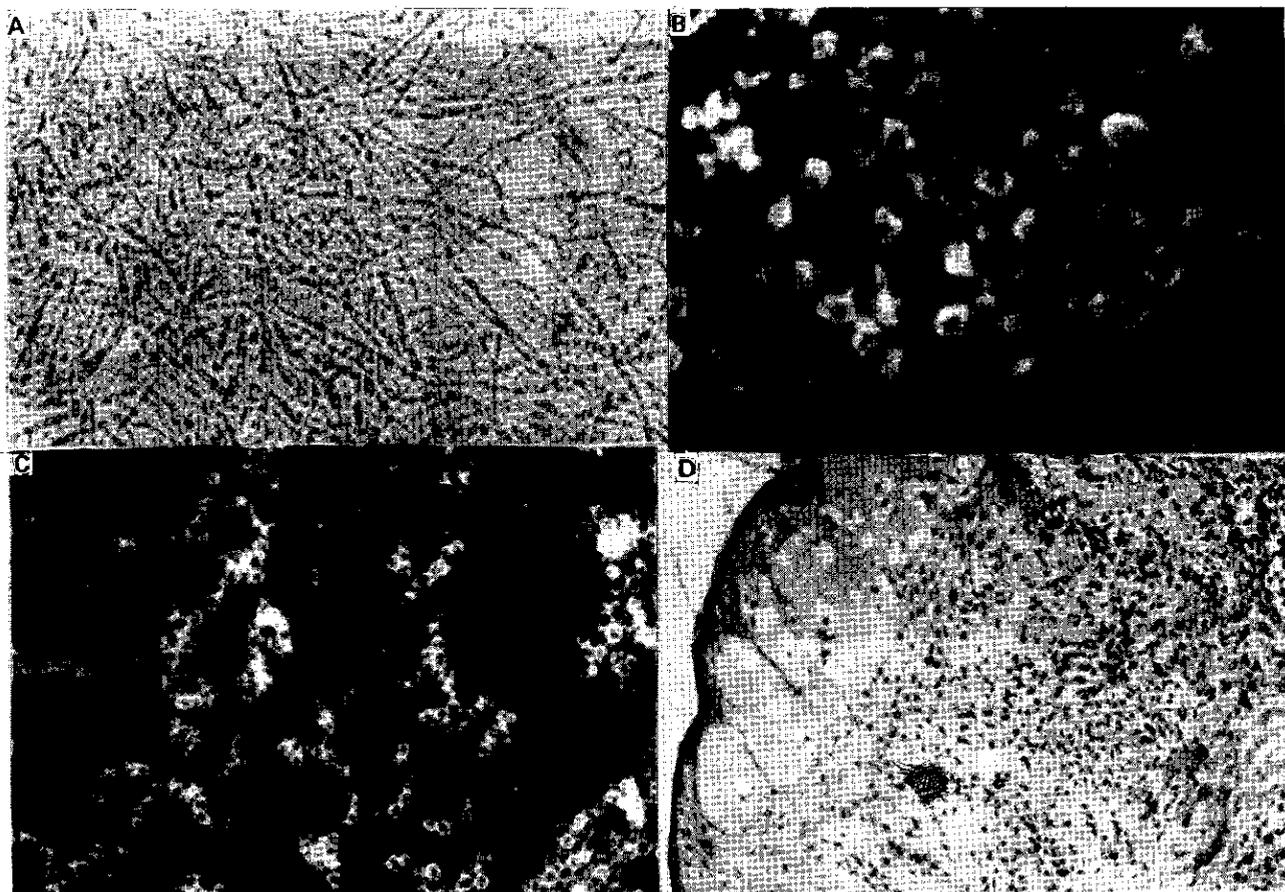


Figura 2.— a) Formas filamentosas (micelios de *C. albicans* obtenidas del raspado de las lesiones mucosas (Observación en fresco x100). b) Anticuerpos IgG contra las células de la mucosa gástrica (Técnica inmunofluorescente, estómago de rata x500). c) Anticuerpos IgG anti *C. albicans* de cultivos autólogos (Técnica inmunofluorescente indirecta x 1000). d) Reacción dérmica de hipersensibilidad al 2-4-DNCB, biopsia de piel. Abundante infiltración por células linfoides e histiocitos y formación de vesículas (Hematoxilina-eosina x 100).

14,000/mm³, neutrófilos 73^o/o, abastoados 6^o/o, segmentados 67^o/o, eosinófilos 7^o/o, basófilos 1^o/o, monocitos 5^o/o, linfocitos 14^o/o, plaquetas 218,000/mm³, Hb 10.12 gm^o/o, hierro sérico 116 ug/100ml, glucosa 87 mg/100ml, curva de tolerancia a la glucosa normal, creatinina 1.05 mg/100ml, calcio 9.37 mg/100ml, fósforo 3.78 mg/100ml, sodio 135 mEq/L, potasio 4.2 mEq/L, colesterol 169 mg/100ml, esterificado 54^o/o, fosfatasa alcalina 4.52 u Bodansky, fosfatasa ácida 0.90 u Bodansky, lipasas 1.4 u, amilasa 94 u Somogyi, dehidrogenasa láctica 400 u, cortisol plasmático 12 ug/100ml, PBI 6 ug/100ml, T₃ 2.1 ug/100ml, T₄ 14 ug/100ml. Proteínas totales 8.15 gm/100ml, electroforesis del suero: albúmina 55.67^o/o, alfa-1-globulinas 3.54^o/o, alfa-2-globulinas 7.69^o/o, beta-globulinas 7.19^o/o, gamma-globulinas 25.91^o/o.

De todas las lesiones se aisló *C. albicans* en forma filamentosas (pseudomicelios) (Figura 2a) y levaduras, pero en ningún estudio pudo demostrarse la presencia de otros hongos ni bacterias acompañantes. Los cultivos de sangre siempre fueron negativos y tampoco se encontró infección vaginal por *C. albicans*.

ESTUDIOS INMUNOLÓGICOS ESPECIALES

La electroforesis del suero en acetato de celulosa (Sepraphore III, Gelman) demostró un discreto aumento de las gamma-globulinas y la morfología de los arcos de precipitación observados en inmunoelectroforesis fue normal. La concentración de inmunoglobulinas fue determinada por inmunodifusión radial en placas (Kallestad) obteniéndose valores discretamente elevados en el suero (IgG 1,320 mg/100ml, IgA 135 mg/100ml, IgM 84 mg/100ml) y más aumentados en saliva (IgG 6 mg/100ml, IgA 18 mg/100ml. Los niveles de beta-1-C/beta-1-A (tercer componente del completo) estuvieron dentro de la normalidad (114 mg/100ml). La paciente de grupo sanguíneo A mostró títulos adecuados de isohemaglutininas anti-B (más de 1/8).

Por el método de inmunofluorescencia indirecta sólo se demostró la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra las células parietales de la mucosa gástrica (Figura 2b).

Utilizando extendidos de *C. albicans* obtenidos de cultivos autólogos, se demostró por inmunofluorescencia

indirecta con antisueros monoespecíficos marcados con isotiocianato de fluoresceína, la presencia de anticuerpos contra el hongo en el suero de la paciente en títulos superiores a 1/1,280 dado por las tres inmunoglobulinas mayores (IgG, IgA e IgM) (Figura 2c) y en saliva por IgG e IgA.

La determinación de la capacidad de fagocitosis de los polimorfonucleares de la sangre periférica estudiada de acuerdo a la técnica descrita previamente (30) fue normal en varias oportunidades.

Los tests cutáneos para evaluar la inmunidad celular realizados repetidamente con PPD (0.1 y 0.3 ml dil. 1/10,000, Tuberculina lote 98, Institutos Nacionales de Salud) y candidina (antígeno de *C. albicans*, Investigaciones Microbiológicas y Bioquímicas SA, Lima) de primera y segunda potencia (0.1 y 0.4 ml, 2,000 pnu/ml) (31) fueron negativas en las lecturas a las 48 horas. La sensibilización cutánea con solución al 30% de 2-4-dinitroclorobenceno (2-4-DNCB), realizada de acuerdo a la técnica de Aisenberg (15), también dio resultados negativos.

Los linfocitos de la paciente fueron aislados de la sangre periférica heparinizada en un sistema de gradientes de densidades constituido por soluciones de Ficoll (PM 400,000, Pharmacia Fine Chemicals) e Hypaque (Winthrop Products) de acuerdo a la técnica descrita (32) obteniéndose una población celular conformada por 95% de linfocitos con escasa contaminación de monocitos, que fue dividida en alícuotas (1×10^6 células) para realizar todos los estudios *in vitro*.

Los linfocitos T (derivados del timo) se evaluaron por la capacidad para formar rosetas espontáneamente con hematíes de carnero lavados (rosetas E) (33) y los linfocitos B (derivados de la médula ósea) por la formación de rosetas con hematíes de carnero recubiertos con inmunoglobulinas en presencia de complemento (rosetas EAC) (34,35). En estas determinaciones se observó una franca disminución en la formación de rosetas por los linfocitos T: 26%, 520/mm³ y valores aumentados de linfocitos B: 29%, 568/mm³ (Valores normales para nuestro laboratorio T: 50-60%, 1100/mm³, B: 16-20%, 320/mm³) (36).

Los linfocitos B aislados y mantenidos a 4°C, también fueron estudiados mediante la técnica inmunofluorescente (37) para detectar células portadoras de inmunoglobulinas de superficie, encontrándose cifras elevadas (30%), en concordancia con los estudios de rosetas.

Los linfocitos de la paciente fueron cultivados *in vitro*, según las técnicas usuales (24) para ver el grado de transformación blástica en respuesta al estímulo producido por la fitohemaglutinina M (PHA, Difco Lab.) a diferentes concentraciones (10 y 100 ug/ml, 72 horas de incubación a 37°C) y por el antígeno de candida (0.1 ml, 2000 pnu/ml, 72 y 120 horas a 37°C). Se obtuvo buena transformación blástica (cambios morfológicos) de los linfocitos de la paciente estimulados con 100 ug de PHA (aprox. 50% de transformación). Por el contrario, los cultivos de 72 horas con antígeno de candida fueron totalmente negativos y la respuesta obtenida a las 120 horas fue dudosa o muy débil.

TRATAMIENTO CON FACTOR DE TRANSFERENCIA

El factor de transferencia, descrito por Lawrence (26), fue preparado de acuerdo a una modificación de la técnica de Levin y col. (38) a partir de linfocitos obtenidos de 14 donantes sanos, familiares de la paciente, antígeno australiano (HBsAg) negativos y con reacciones cutáneas fuertemente positivas para las pruebas de PPD, candidina y 2-4-DNCB.

Los linfocitos aislados en gradiente de densidades (aproximadamente $2.5-3 \times 10^8$ células/100 ml de sangre) fueron lavados e incubados con antígeno de candida durante 60 minutos a 37°C, lisados mediante una serie de congelaciones y descongelaciones bruscas y dializados en tubos de celofán esterilizados, contra agua destilada libre de pirógenos, durante 48 horas a 4°C en condiciones de absoluta esterilidad.

La modificación de la técnica consistió en usar volúmenes de sangre menores (100-200 ml) obtenidos de múltiples donantes, con lo que se redujo marcadamente el costo de la operación y se aseguró la concurrencia, en repetidas oportunidades, de los mismos donantes. Los linfocitos de cada dador fueron procesados por separado hasta después de producida la lisis celular, con lo que se evitó la inducción de reacciones por los linfocitos viables en presencia de incompatibilidad de antígenos HL-A que pudieran existir entre los donantes. A partir de ese momento, todo el material fue reunido y tratado en conjunto.

El dializado fue pasado a través de un filtro de 0.22 micras de diámetro de poro (Millipore) y liofilizado en frascos de pequeño volumen que se almacenaron a -40°C. En el momento de su utilización, el material fue resuspendido en 1-2 ml de solución salina fisiológica estéril para su inyección en las regiones glúteas. El material activo derivado de 1×10^9 linfocitos fue considerado como una unidad de factor de transferencia (38).

Al principio, la paciente fue sometida a un tratamiento doble recibiendo dos unidades de factor de transferencia por vía intramuscular profunda (media unidad diaria durante cuatro días) y un corto curso de anfotericin B (0.25 mg/kg/día durante dos semanas), observándose poca mejoría. En las horas siguientes a las inyecciones, no se observó ninguna molestia local y no hubo reacción febril ni agrandamiento de ganglios linfáticos.

A las tres semanas se administraron dos unidades más de factor de transferencia como único tratamiento y pocos días después la paciente comenzó a experimentar mejoría. En las semanas siguientes, las lesiones se redujeron, especialmente los granulomas de la cara que cayeron progresivamente dejando cicatrices que han ido desapareciendo, hasta quedar una piel de aspecto normal, como puede apreciarse en la Figura 3. Las lesiones del cuero cabelludo, lengua y mucosas también desaparecieron, lo mismo que las masas córneas de las uñas, aunque éstas demoraron más tiempo.

Los estudios realizados periódicamente después del tratamiento, demostraron un franco cambio en el estado inmunológico y la conversión de algunas reacciones previamente negativas, representantes de la deficiencia de la paciente. Se observó un aumento progresivo de las cifras de rosetas de linfocitos T hasta alcanzar valores cercanos a los normales y disminución de los linfocitos B (Tabla I).



Figura 3.— Aspecto de la paciente con candidiasis mucocutánea crónica algunas semanas después de la segunda administración de factor de transferencia. Los grandes granulomas han desaparecido dejando leves cicatrices en la piel que posteriormente fueron borrándose.

Los cultivos de linfocitos de 120 horas de duración estimulados con antígeno de candida respondieron con transformación blástica moderada pero definida. Las pruebas cutáneas se positizaron, la reacción al 2-4-DNCB después de la primera dosis, aun antes de evidenciarse mejoría clínica y a candidina después de la segunda administración, aumentando progresivamente el grado de induración. En los estudios histológicos de las reacciones se observó marcada infiltración por células mononucleares, característica de los procesos mediados por células T (Figura 2d). La reacción cutánea a PPD permaneció negativa.

DISCUSION

Las lesiones extensas, severas y crónicas que desarrollan los pacientes con CMC evidencian superficialmente la deficiencia inmunitaria celular debida a la incapacidad de los linfocitos T del huésped para reconocer y actuar eliminando al hongo.

Es necesario notar, que la paciente que reportamos, considerada como una forma primaria de CMC, a diferencia de los cuadros de candidiasis que acompañan a las inmunodeficiencias letales o a las neoplasias, no ha presentado manifestaciones alteradas de defensa contra otros elementos patógenos a los que ha estado expuesta, demostrando la capacidad conservada de su sistema inmunológico.

Los estudios in vivo e in vitro realizados antes del tratamiento, demostraron la existencia del déficit selectivo de la inmunidad celular, en contraste con el aumento o hiper-actividad del sistema humoral. Los estudios de laboratorio realizados en varias oportunidades descartaron la presencia de alteraciones endocrinológicas asociadas, frecuentemente descritas en los casos de CMC. Por lo general, la aparición de la disfunción endócrina ocurre entre los doce y catorce años, coincidiendo con los cambios de la pubertad, edad en la que se encuentra la paciente, por lo que es sometida a frecuentes controles, ya que las alteraciones pueden iniciarse en forma aguda, a veces explosiva,

TABLA I

EVOLUCION DE LAS PRUEBAS INMUNOLOGICAS EN LA PACIENTE CON CANDIDIASIS MUCOCUTANEA CRONICA TRATADA CON FACTOR DE TRANSFERENCIA

	15-Oct-75	15-Nov-75	20-Dic-75	26-Jul-77
Niveles de Inmunoglobulinas en el suero. (*)	IgG: 1320mg o/o IgA: 135mg o/o IgM: 84mg o/o			1200mg o/o 135mg o/o 79mg o/o
Linfocitos T (**)	26°/o, 520/mm3		38°/o, 760/mm3	48°/o, 940/mm3
Linfocitos B	29°/o, 384/mm3		26°/o, 360/mm3	20°/o, 284/mm3
Cultivos de linfocitos estimulados con (***):				
Fitohemaglutinina:	Positivo		Positivo	
Candidina:	Dudoso		Positivo	
Pruebas cutáneas				
PPD:	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Candidina:	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
2-4-DNCB:	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo

- (*) Determinaciones por inmunodifusión radial.
- (**) Estudiados por la capacidad de formar rosetas (E y EAC).
- (***) Cultivos de 72 y 120 horas.

afectando a uno o varios sistemas simultáneamente.

La causa del proceso de candidiasis mucocutánea crónica no es conocida y en su etiología deben considerarse defectos tanto congénitos como adquiridos. En nuestra paciente, la aparición en los primeros meses de vida, hace pensar en un defecto congénito, lo que al mismo tiempo podría explicar la existencia de algunas alteraciones asociadas, como la ausencia o la anómala implantación y morfología de las piezas dentarias, resultado de un mal desarrollo del ectodermo.

También debe tenerse en cuenta, que bajo ciertas condiciones, la invasión por el hongo en fases muy tempranas de la vida o la presencia de anticuerpos anti-candida de origen materno en la circulación del niño al sufrir la primera infección, podrían alterar la respuesta defensiva normal e inducir el fenómeno de desviación inmunológica (39).

La terapia con altas dosis de drogas antimicóticas por vía endovenosa y la medicación tópica, han demostrado ser inefectivas en estos pacientes, produciendo escasa mejoría. Junto a esto, hay que recordar la considerable toxicidad de las drogas de administración parenteral, sobre todo en los pacientes que deben recibir tratamientos repetidos y prolongados.

Por la observación de todas estas condiciones, se consideró el uso de factor de transferencia como la única alternativa terapéutica para intentar no sólo el tratamiento de la candidiasis, sino para lograr la modificación de la

reactividad y la conversión inmunológica del paciente. Teniendo en cuenta las experiencias de otros autores (28, 39, 40, 41), el tratamiento fue iniciado en forma combinada, administrándose solamente al principio, factor de transferencia asociado a un corto curso de anfotericin B para disminuir la enorme masa antigénica contenida en las extensas lesiones por candida, cuya presencia podría retardar o interferir con la conversión inmunológica buscada.

La evolución de las pruebas dérmicas y los estudios in vitro correlacionaron paralelamente al cuadro clínico, demostrando el aumento de la capacidad funcional y de la reactividad específica de los linfocitos hacia los determinantes antigénicos del agente agresor.

Desde que la terapia con factor de transferencia parece afectar casi exclusivamente a la inmunidad celular sin modificar el sistema humoral, la disminución de las cifras de linfocitos B y de los niveles de inmunoglobulinas en el suero, podría deberse al cese de la actividad compensadora de este sistema frente a la deficiencia de la inmunidad retardada existente antes del tratamiento. Si bien la presencia de anticuerpos circulantes, específicamente dirigidos contra *C. albicans* ha sido inefectiva para eliminar la infección mucocutánea, su acción puede haber tenido gran importancia para impedir la entrada y proliferación del hongo en el torrente circulatorio y la extensión a otros órganos.

Kirkpatrick y col. (39) y Chilgren y col. (25), han postulado que las diferencias en la reactividad encontradas en los estudios para inmunidad celular en los pacientes portadores de cuadros de CMC, derivan de alteraciones en distintos lugares de la cadena de eventos que ocurren en la respuesta inmunológica normal, permitiendo la segregación en grupos más o menos definidos, dando una idea aproximada de la localización y magnitud de la deficiencia.

Analizando el problema de nuestra paciente de acuerdo al esquema presentado por estos autores, se puede considerar que la respuesta de transformación blástica de los linfocitos, estimulados con candidina, puso en evidencia la existencia de células T encargadas del reconocimiento específico del antígeno (limbo aferente de la respuesta inmune), aunque el deprimido grado de respuesta podría indicar una disfunción selectiva de tales elementos.

Por otro lado, si estos resultados, aunque deficientes, se consideran dentro de límites aceptables, el defecto podría localizarse en el limbo eferente, debido a una falla en la diferenciación de los linfocitos T y falta de producción de los factores solubles mediadores de la inmunidad celular (factores blastogénicos, quimiotácticos, inhibidor de la migración de los macrófagos, etc.), bloqueando la expresión superficial de la inmunidad retardada, dando como resultado la anergia o negatividad de las pruebas cutáneas a un grupo más amplio de antígenos utilizados para su estudio (PPD, candidina, 2-4-DNCB).

Considerando cualquiera de las posibilidades planteadas para explicar la deficiencia, el tratamiento con factor de transferencia indujo una reconstitución, al menos temporal, que llevó a una mejoría clínica duradera con desaparición de las lesiones, negativización de los cultivos para *C. albicans* y conversión de las pruebas especiales de laboratorio. Actualmente, después de iniciado el tratamiento, la paciente lleva dos años y medio libre de enfermedad, desarrollando una vida completamente normal. En ningún momento se ha necesitado usar anfotericin B ni otro tratamiento local y tampoco se han observado efectos colaterales. No podemos decir con seguridad el tiempo de acción que posee el material inyectado, porque cada 5-6 meses se le administra una nueva dosis de factor de transferencia sin esperar la reaparición de la infección.

El factor de transferencia no es antigénico y puede darse repetidas veces sin peligro de sensibilización o desarrollo de fenómenos anafilácticos, eliminando al mismo tiempo la posibilidad de inducción de una reacción de injerto versus huésped que se desencadena frecuentemente cuando se realizan transfusiones de linfocitos viables a personas con inmunodeficiencias celulares.

Estos resultados, sumados a los presentados por otros autores, indican que el tratamiento con factor de transferencia, que necesita una investigación más profunda, tiene gran valor y debe considerarse como un arma terapéutica, usable no sólo en los casos de candidiasis mucocutánea crónica, sino también en todas aquellas entidades en las que una falla del sistema inmunocompetente desempeña un rol condicionante negativo.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a la Srta. Rita Palomino y al Sr. Manuel Vásquez, del Laboratorio de Inmunología de la UPOH por la asistencia técnica y a los Laboratorios Phillips SA, Lima, por la valiosa ayuda prestada.

BIBLIOGRAFIA

1. *Thorpe ES, Handley HH*: Chronic tetany and chronic mycelial stomatitis in a child aged four years. *Am J Dis Child* 38: 328, 1929.
2. *Sutphin A, Albright TF, McCune DJ*: Five cases of idiopathic hypoparathyroidism associated with moniliasis. *J Clin Endocrinol Metab* 3: 625, 1943.
3. *Steinberg H, Waldron BR*: Idiopathic hypoparathyroidism. An analysis of fifty-two cases. *Medicine* 31: 133, 1952.
4. *Kenny FM, Holliday MA*: Hypoparathyroidism, moniliasis, Addison's and Hashimoto's disease. *N Engl J Med* 271: 708, 1964.
5. *Craig JM, Schiff LH, Boone JE*: Chronic moniliasis associated with Addison's disease. *Am J Dis Child* 89: 669, 1955.
6. *Whitaker J, Landing BH, Esselborn VM*: The syndrome of familial juvenile hypoadrenocorticism and superficial moniliasis. *J Clin Endocrinol Metab* 16: 1374, 1956.
7. *Castells S, Fikrig S, Inamdar S, Orti E*: Familial moniliasis, defective delayed hypersensitivity and adrenocorticotrophic hormone deficiency. *J Pediatrics* 79: 72, 1971.
8. *Wuepper KD, Fudenberg HH*: Moniliasis, auto-immune polyendocrinopathy and immunologic family study. *Clin Exp Immunol* 2:71, 1967.
9. *Kaffe S, Petigrow C, Cahill T*: Variable cell-mediated defects in a family with "Candida endocrinopathy syndrome". *Clin Exp Immunol* 20: 397, 1975.
10. *Sotos JF*: The endocrine system. En: *Genetic Disorders of Man*. Ed. por Goodman RM, Boston, Little Brown and Co. p. 720, 1970.
11. *Winner HI, Hurley R*: *Candida Albicans*. Boston, Little Brown and Co, 1974.
12. *Ellis CA, Spivack ML*: The significance of candidemia. *Ann Int Med* 67: 511, 1967.
13. *Merchant RK, Louria DB, Geisler PH*: Fungal endocarditis: review of the literature and report of three cases. *Ann Int Med* 48: 242, 1958.
14. *Bodey GP*: Fungal infections complicating acute leukemia. *J Chronic Dis* 19: 667, 1966.
15. *Aisenberg AC*: Immunologic aspects of Hodgkin's disease. *Medicine* 43: 189, 1964.
16. *Aisenberg AC*: Studies on delayed hypersensitivity in Hodgkin's disease. *J Clin Invest* 41: 1964, 1962.
17. *Miller DG*: Patterns of immunological deficiency in lymphomas and leukemias. *Ann Int Med* 57: 703, 1962.
18. *Di George AM*: Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences. En: *Immunologic Deficiency Diseases in Man. Birth Defects Original Article Series, Vol 4*. Ed. por Bergsma D, Nat Found Press, New York, p. 116, 1968.
19. *Kretschmer R, Say B, Brown D*: Congenital aplasia of the thymus gland (Di George's syndrome). *N Engl J Med* 279: 1295, 1968.

20. *Hitzig W*: Congenital thymic and lymphocytic deficiency disorders. En: *Immunologic Disorders in Infants and Children*. Ed. por *Stiehm F y Fulginiti W*. Saunders Co. Philadelphia, p. 215, 1973.
21. *Nezelof C*: Thymic dysplasia with normal immunoglobulins and immunologic deficiency. En: *Immunologic Deficiency Diseases in Man*. Birth Defects Original Articles Series, Vol 4. Ed. por *Bergsma D*, Nat Found Press, New York, p. 104, 1968.
22. *Rosen F*: Immunological deficiency disease. En: *Clinical Immunology*. Ed. por *Bach F y Good R*, Vol I, Academic Press, New York, p. 271, 1972.
23. *Hitzig W*: The Swiss type of agammaglobulinemia. En: *Immunologic Deficiency Diseases in Man*. Birth Defects Original Articles Series, Vol 4, Ed. por *Bergsma D*, Nat Found Press, New York, p. 82, 1968.
24. *Chilgren R, Quie P, Meuwissen H, Hong R*: Chronic mucocutaneous candidiasis deficiency of delayed hypersensitivity and selective local antibody defect. *Lancet* 2: 688, 1967.
25. *Chilgren R, Meuwissen H, Quie P, Good R*: The cellular immune defect in chronic mucocutaneous candidiasis. *Lancet* 1: 1286, 1969.
26. *Lawrence HS*: Transfer factor. *Advances Immunol* 11: 195, 1969.
27. *Spittler LE, Levin A, Fudenberg H, Hitzig W, Freingn R*: Immunologic evaluation of patients with mucocutaneous candidiasis and results of transfer factor therapy. *Am Fed Clin Res* 20: 519, 1972.
28. *Freingn R, Shackelford P, Eisen S, Spittler L, Pickering L, Anderson D*: Treatment of mucocutaneous candidiasis with transfer factor. *Pediatrics* 53: 63, 1974.
29. *Pabst H, Swanson R*: Successful treatment of candidiasis with transfer factor. *Brit Med J* 2: 442, 1972.
30. *Lehrer R, Cline M*: Leukocyte myeloperoxidase deficiency and disseminated candidiasis. *J Clin Invest* 48: 1478, 1969.
31. *Valdirmarsson H, Wood C, Hobbs J, Holt P*: Immunological features in a case of chronic granulomatous candidiasis and its treatment with transfer factor. *Clin Exp Immunol* 11: 151, 1972.
32. *Böyum A*: Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. *Scand J Lab Clin Invest* 21: 77, 1968.
33. *Cohnen G, Augener W, Buka A, Brittinger G*: Rosette-forming lymphocytes in normals and patients with malignant lymphomas. *Acta Haemat* 51: 75, 1974.
34. *Bianco C, Patrick R, Nussenzweig V*: A population of lymphocytes bearing a membrane receptor for antigen-antibody-complement complex. *J Exp Med* 132: 702, 1970.
35. *Jondal M, Holm G, Wigzell H*: Surface markers on T and B lymphocytes. *J Exp Med* 136: 207, 1972.
36. *Patrucco R*: Variaciones de las cifras de linfocitos T y B en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Jornadas Científicas de la Universidad Peruana Cayetano Heredia*, Nº 79, p. 44, 1977.
37. *Unanue E, Grey H, Rabellino E, Campbell P*: Immunoglobulins on the surface of lymphocytes. *J Exp Med* 133: 1188, 1971.
38. *Levin A, Spittler L, Stites D, Fudenberg H*: Wiskott-Aldrich's syndrome, a genetically determined cellular immunologic deficiency: clinical and laboratory responses to therapy with transfer factor. *Proc Nat Acad Sci USA* 67: 821, 1970.
39. *Kirkpatrick C, Rich R, Bennett J*: Chronic mucocutaneous candidiasis: model-building in cellular immunity. *Ann Int Med* 74: 995, 1971.
40. *Kirkpatrick C, Rich R, Smith T*: Effect of transfer factor on lymphocyte function in anergic patients. *J Clin Invest* 51: 2948, 1972.
41. *Schulking M, Adler W, Altemeier W*: Transfer factor in the treatment of a case of chronic mucocutaneous candidiasis. *Cell Immunol* 3: 606, 1972.