

Review

Candidiasi mucocutanea cronica: quando sospettarla, come diagnosticarla e trattarla

Chronic mucocutaneous candidiasis: when to suspect it, and how to diagnose and treat it

Bianca Laura Cinicola¹, Riccardo Castagnoli², Caterina Cancrini^{3,4}, Francesca Conti⁵, Silvia Federici⁶, Giuliana Giardino⁷, Lucia Leonardi¹, Vassilios Lougaris⁸, Riccardo Papa⁹, Maria Sangerardi¹⁰, Annarosa Soresina¹¹, Gian Luigi Marseglia², Michele Miraglia Del Giudice¹², Fabio Cardinale¹³; on behalf of the Immunology Task Force of the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP)

¹ Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma; ² Dipartimento di Pediatria, Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia; ³ Dipartimento di Pediatria, Divisione di Malattie Immunologiche e Infettive, Unità di Ricerca di Immunodeficienze Primitive, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ⁴ Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma; ⁵ Dipartimento di Pediatria, Dipartimento di Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; ⁶ Divisione di Reumatologia, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁷ Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Napoli; ⁸ Clinica Pediatrica, ASST-Spedali Civili di Brescia; ⁹ Centro per le Malattie Autoinfiammatorie e le Immunodeficienze, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; ¹⁰ UOSD Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza Pediatrica, AOU Consorziale Policlinico - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Bari; ¹¹ Clinica Pediatrica, Università di Brescia, ASST-Spedali Civili di Brescia, Brescia; ¹² Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli; ¹³ Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Ricevuto: 11 gennaio 2024

Pubblicato: 28 marzo 2024

CORRISPONDENZA

Bianca Laura Cinicola
biancacinicola@gmail.com

Come citare questo articolo: Cinicola BL, Castagnoli R, Cancrini C, et al.; on behalf of the Immunology Task Force of the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP). Candidiasi mucocutanea cronica: quando sospettarla, come diagnosticarla e trattarla. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2024;38(01):3-9. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2024-425>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

RIASSUNTO

La candidiasi mucocutanea cronica (CMC) è una malattia fungina caratterizzata da infezioni persistenti o ricorrenti delle unghie, della pelle, delle mucose orali o genitali, causate principalmente da *Candida albicans*. Sono stati identificati diversi errori congeniti dell'immunità (IEI) che predispongono allo sviluppo di CMC, classificati in base al meccanismo patogenetico che predispone allo sviluppo dell'infezione fungina. Tale revisione riassume i principali IEI predisponenti la CMC, descrivendone il difetto nel *pathway* di risposta all'infezione da *Candida*, le strategie diagnostiche e le più recenti terapie esistenti.

PAROLE CHIAVE: candidiasi mucocutanea cronica, infezioni fungine, immunodeficienze primitive, errori congeniti dell'immunità

SUMMARY

Chronic mucocutaneous candidiasis (CMC) is a fungal disease characterized by persistent or recurrent infections of the nails, skin and oral or genital mucous membranes, mainly caused by Candida albicans. Several inborn errors of immunity (IEIs) that predispose to the development of

CMC have been identified and classified according to the pathogenetic mechanism underlying the development of fungal infection. This review summarizes the major IELs that predispose to CMC, describing the defect in the pathway of response to *Candida* infection, diagnostic strategies, and the latest therapies.

KEY WORDS: mucocutaneous candidiasis, fungal infections, primary immunodeficiencies, inborn errors of immunity

INTRODUZIONE

Le specie di *Candida* sono le principali responsabili dello sviluppo nell'uomo di infezioni fungine di diversa gravità¹. *Candida albicans* è un fungo dimorfico, che negli individui sani è considerato un microrganismo commensale non patogenico, componente della normale flora microbica della bocca, del tratto gastrointestinale, genito-urinario e della pelle. Tuttavia, in soggetti con alterazione delle difese immunitarie, *Candida albicans* da colonizzatore può diventare un patogeno opportunistico, portando allo sviluppo di infezione superficiale e/o invasiva, associata a significativa morbidità e mortalità².

La candidiasi mucocutanea cronica (CMC) è una patologia causata prevalentemente da *Candida albicans* e caratterizzata da infezioni ricorrenti o persistenti delle unghie, pelle, cavo orale e/o mucosa genitale³. Il recente miglioramento nelle metodiche di diagnosi genetica ha portato alla luce un numero sempre maggiore di nuovi er-

rori congeniti dell'immunità (IEL) che predispongono allo sviluppo di CMC, espandendo la nostra conoscenza sui meccanismi immunitari di difesa dell'ospite contro le infezioni fungine⁴.

L'immunità contro *Candida* consiste in risposte innate e adattative e comprende diverse molecole che svolgono un ruolo significativo nella risposta antifungina⁵⁻⁷.

Difetti lungo i *pathway* attivati dal legame del patogeno fungino con le cellule epiteliali portano allo sviluppo di forme familiari (CANDF) con un fenotipo di CMC come principale caratteristica, oppure a malattie in cui la CMC è parte di uno spettro di sintomi infettivi e comorbidità³.

A ogni modo, tali difetti genetici sono caratterizzati tutti da una alterazione finale delle cellule T helper (Th) 17, essenziali nella difesa contro i patogeni fungini, e possono essere classificati in:

- difetti nel riconoscimento di *Candida*;

TABELLA I. Caratteristiche cliniche delle principali patologie che predispongono allo sviluppo di CMC. *Clinical features of major diseases predisposing to the development of CMC.*

TIPO DI DIFETTO	PATOLOGIA	MANIFESTAZIONI CLINICHE
Difetti nel processo di riconoscimento di <i>Candida</i>	CANDF1 and 3 CANDF4 (deficit della dectina-1) CANDF2 (deficit di CARD9)	Candidiasi ungueale Candidiasi vulvo vaginale ricorrente e onicomicosi CMC e coinvolgimento d'organo (SNC, osso e i linfonodi); dermatofitosi profonda; aspergillosi invasiva
Difetti nella produzione o nella via di segnale di IL-17	CANDF6 (deficit di IL17-F) CANDF9 (deficit di IL-17RC) CANDF5 (deficit di IL17-RA) CANDF8 (deficit di ACT1) Deficit di RORC	CMC isolata CMC, infezioni stafilococciche (dermatiti e blefariti), IRR CMC grave, ipoplasia timica e dei linfonodi, micobatteriosi
Difetti nello sviluppo o funzione di Th17	CANDF7 (deficit GOF di STAT1) APS1/APECED Deficit LOF di STAT3 (AD-HIES) Deficit di DOCK8 (AR-HIES)	CMC, Candidiasi invasiva, istoplasmosi e coccidiomicosi o mucormicosi disseminata, dermatofitosi, IRR batteriche e infezioni virali ricorrenti; autoimmunità; tumori; aneurismi CMC, endocrinopatia autoimmune, insufficienza surrenalica, alterazioni ectodermiche Infezioni batteriche e fungine ricorrenti (> cute e vie respiratorie), facies dismorfica, anomalie muscolo scheletriche e connettivali Infezioni batteriche e fungine ricorrenti ma anche virali, allergia, tumori
Miscellanea	Deficit dell'immunità combinata (SCID, DGS) Alterazioni numeriche e funzionali dei neutrofili (CGD, LAD-1)	Infezioni muco-cutanee e invasive da <i>Candida</i> , tra le diverse infezioni gravi a cui sono predisposti

CMC: candidiasi mucocutanea cronica; CANDF: candidiasi familiare; SNC: sistema nervoso centrale; IL: interleuchina; Th: linfocita T helper; GOF: guadagno di funzione; LOF: perdita di funzione.

- difetti nella produzione o nella via di segnale di IL-17;
- difetti nello sviluppo o funzione delle cellule Th17.

Altri deficit dell'immunità cellulare, tra cui le immunodeficienze primitive gravi combinate (SCID) e la sindrome di Di George (DGS) completa, possono presentare infezioni muco cutanee e invasive da *Candida*, tra le diverse infezioni a cui sono predisposti. Tale suscettibilità in questi casi è causata dalla mancanza di subsets cellulari tra cui le cellule Th17⁸. Alterazioni numeriche e funzionali dei fagociti e del burst ossidativo, che contribuiscono alla clearance delle infezioni fungine, possono predisporre a infezioni locali e sistemiche, come nel caso delle forme di neutropenia congenita, della malattia granulomatosa cronica (CGD) o del deficit di adesione leucocitaria di tipo 1 (LAD1)⁹. Questo lavoro riassume i principali IEL predisponenti la CMC (Tab. I), descrivendone il meccanismo difettivo alla base dello sviluppo di infezione da *Candida*, le strategie diagnostiche e le più recenti terapie in uso, per fornire un supporto nella comprensione e nella gestione di queste patologie.

Difetti di riconoscimento di *Candida*

CANDF1 e 3

Questi due tipi di candidiasi familiare coinvolgono tipicamente solo le unghie delle mani e dei piedi. L'eziologia del tipo 1 non è stata identificata mentre la forma 3 è in genere associata a un deficit quantitativo della molecola di adesione intracellulare 1 (ICAM-1)¹⁰.

Deficit della dectina-1 (CANDF4)

Mutazioni omozigoti del gene *CLEC7A* (*DECTIN1*) causano il deficit del recettore Dectina-1, che media il legame con il beta-glicano della parete cellulare fungina, portando al possibile sviluppo di candidiasi vulvo-vaginale ricorrente e onicomicosi. In soggetti con tale mutazione è stato descritto un deficit di risposta T cellulare allo stimolo con *Candida albicans*, e della produzione di citochine infiammatorie. Gli eterozigoti possono presentare un fenotipo lieve di malattia¹¹.

Deficit di CARD9 (CANDF2)

CARD9 è una molecola chiave nella via di segnale a valle della dectina-1 e 2, due recettori che riconoscono le componenti della parete cellulare fungina. Mutazioni autosomiche recessive (AR) nel gene *CARD9* portano a difetti nella differenziazione di Th17 e nel reclutamento dei neutrofili nella sede di infezione, alterandone quindi la capacità di *killing*^{12,13}. Pazienti con deficit di *CARD9* sono caratterizzati da una specifica suscettibilità fungina, in particolare da *Candida*, che coinvolge sia i tessuti muco cutanei ma anche i tessuti profondi, con particolare predilezione per il sistema nervoso centrale, causando meningoencefalite (descritta anche come unica manifestazione clinica), l'osso e l'intestino, senza presentare altre manifestazioni infettive e non infettive^{14,15}. Inoltre questi pazienti possono sviluppare dermatofitosi profonda fino a disseminazione d'organo e aspergillosi invasiva, localizzata prevalentemente a livello extra polmonare^{16,17}.

Nella maggior parte dei pazienti si riscontrano elevati livelli di eosinofili e/o di immunoglobuline (Ig) E.

Difetti nella produzione o nella via di segnale di IL-17

Mutazioni AR nei geni che codificano per IL-17RA, IL-17RC, ACT1 e RORC, e mutazioni autosomiche dominanti (AD) nei geni per IL-17F sono causa di disfunzione Th17 in un piccolo gruppo di pazienti con CMC.

Le cellule Th17 sono infatti caratterizzate dalla produzione di IL-17A e F il cui segnale, attraverso l'eterodimero IL-17RA/RC, stimola la formazione a valle del complesso ACT1-TRAF6 che porta all'attivazione di NF-kB, promuovendo quindi l'immunità antifungina muco cutanea¹⁸.

Deficit di IL-17RA (CANDF5), IL-17F (CANDF6), ACT1 (CANDF8) e IL-17RC (CANDF9)

Mutazioni di IL-17F e IL-17RC sono state riscontrate in casi di CMC isolata che può insorgere nei primi anni di vita, in assenza di rischio per altre patologie infettive né comorbidità autoimmuni, endocrine o metaboliche^{19,20}.

Al contrario, soggetti con mutazione di IL17RA e ACT1 presentano anche una predisposizione a infezioni stafilococciche quali dermatiti e blefariti, che insorgono successivamente alle infezioni da *Candida*, e maggior suscettibilità anche a infezioni respiratorie, ma non sono stati riportati casi di endocrinopatia autoimmune o altre complicanze^{21,22}.

Difetti nello sviluppo o funzione di Th17

Alcune patologie monogeniche che alterano lo sviluppo e la funzione di Th17 portano allo sviluppo di infezioni fungine, inclusa la CMC, che è tuttavia solo parte di uno spettro più ampio di manifestazioni cliniche infettive e comorbidità non infettive coinvolgenti diversi organi e apparati. Tra questi disordini si riportano la mutazione *gain-of-function* (GOF) di STAT1, la sindrome da poliendocrinopatia autoimmune di tipo 1 (APS-1/APECED) e le sindromi da Iper IgE (HIES).

Deficit GOF di STAT1 (CANDF7)

STAT1 è la principale molecola di segnale a valle dei recettori per l'IFN. In seguito allo stimolo dell'IFN, STAT1 trasloca nel nucleo e induce la trascrizione di geni che hanno un ruolo importante nella difesa contro i patogeni, tra cui i funghi. Mutazioni GOF causano una iper fosforilazione di STAT1 e l'accumulo della proteina fosforilata nel nucleo, aumentando la risposta agli IFN e a IL-27, che inibiscono lo sviluppo di Th17²³.

CMC è la manifestazione infettiva più comune nei pazienti con questo tipo di mutazione, con una età di esordio in genere nel primo anno di vita. I soggetti affetti da GOF STAT1 presentano inoltre infezioni dermatofitiche del capo, della pelle e delle unghie e più raramente possono sviluppare candidiasi invasiva. Inoltre, possono sviluppare polmoniti batteriche, otite media ricorrente e sinusite cronica a eziologia batterica e infezioni virali ricorrenti. Molti pazienti presentano manifestazioni autoimmuni, tra cui tiroidite, diabete mellito di tipo I,

vitiligine, psoriasi, epatite e citopenia autoimmune. È stato descritto anche un maggior rischio di sviluppare tumori e aneurismi aortici e cerebrali rispetto alla popolazione generale, con una diagnosi di esordio più precoce²⁴⁻²⁶.

I livelli di linfociti e immunoglobuline possono essere inizialmente normali mentre, quando valutata, la percentuale delle cellule Th17 nel sangue periferico si riscontra spesso bassa. Nel tempo alcuni pazienti possono sviluppare linfopenia, prevalentemente T CD4+ e delle cellule B di memoria, ma anche una riduzione dei livelli di NK, ipogammaglobulinemia e perdita della funzione T e B cellulare. Un aumento della fosforilazione di STAT1 in seguito a stimolazione con IFN alfa o gamma è in genere osservato, ma il riscontro può essere variabile^{27,28}.

APS1/APECED

La sindrome da poliendocrinopatia autoimmune di tipo 1 (APS1), chiamata anche poliendocrinopatia autoimmune-candidosi-displasia ectodermica (APECED), è una condizione rara causata da più di cento mutazioni bialleliche note da perdita di funzione del gene regolatore dell'autoimmunità (AIRE), ma sono state descritte anche forme AD.

AIRE viene espresso nelle cellule epiteliali della midollare timica, ha un ruolo importante nella presentazione degli antigeni self ai timociti in via di sviluppo, nella eliminazione delle cellule T autoreattive e nell'induzione delle cellule T regolatorie (Treg). Mutazioni di AIRE permettono la sopravvivenza di questo tipo di cellule e la perdita della tolleranza verso il self, causando la produzione di autoanticorpi contro diversi autoantigeni tessuto specifici e diretti verso alcune citochine, che portano allo sviluppo delle manifestazioni cliniche tipiche della patologia.

La classica triade di APECED è caratterizzata da CMC, ipoparatiroidismo e insufficienza surrenalica (malattia di Addison); circa due terzi dei pazienti sviluppano tutte e tre le condizioni ma sono sufficienti due manifestazioni cliniche per porne il sospetto diagnostico²⁹.

CMC è la manifestazione d'esordio della patologia nella maggior parte dei casi, in genere compare nei primi anni di vita in circa la metà dei pazienti, molto prima dello sviluppo delle endocrinopatie, fino a presentarsi nell'80% dei pazienti con l'avanzare dell'età²⁹. Il cavo orale è in genere la localizzazione iniziale per poi diffondersi all'esofago, causando un aumentato rischio di carcinoma squamo cellulare. Si possono riscontrare anche altri tipi di infezioni, tra cui quelle batteriche e virali, principalmente delle vie respiratorie superiori e inferiori³⁰.

Le patologie autoimmuni osservate più comunemente e associate alla presenza di autoanticorpi sono l'ipoparatiroidismo, la tiroidite, il diabete mellito di tipo I, l'ipogonadismo ipergonadotropico, l'epatite cronica, l'anemia perniciosa. Alterazioni ectodermiche includono la vitiligine, l'alopecia, la cherato-congiuntivite, l'ipoplasia dentaria, la distrofia ungueale e la calcificazione delle membrane timpaniche³¹.

Il dosaggio dei livelli sierici di IL-17A e IL-22 e degli autoanticorpi anti IL-17A, anti IL-17F, anti IL-22 e anti IFN, possono essere utili nella diagnosi di APECED.

Le sindromi da Iper IgE (HIES)

Le HIES sono immunodeficienze primitive caratterizzate da elevati livelli di IgE sieriche, eczema, infezioni batteriche e fungine ricorrenti, coinvolgenti prevalentemente la pelle e le vie respiratorie, e una diminuzione o assenza dei livelli di Th17, che portano a una aumentata suscettibilità alle infezioni da *Candida*.

La sindrome da Iper IgE AD (AD HIES), chiamata anche sindrome di Giobbe, è causata da mutazioni da perdita di funzione del gene STAT3, che codifica per un fattore di trascrizione che media la segnalazione a valle di molte citochine coinvolte nella differenziazione di Th17 e nei processi di infiammazione, crescita e differenziazione cellulare di diversi organi e tessuti. Il conseguente difetto Th17 si associa a un'alterazione dei fattori chemio-attrattivi dei neutrofili e dei peptidi antimicrobici epiteliali, aumentando così la suscettibilità alle infezioni da *Candida* e stafilococco³².

Oltre alle infezioni, i pazienti AD HIES presentano caratteristiche non immunologiche distintive quali *facies dismorfica*, ritenzione dei denti decidui, possibili aneurismi, alterazioni muscolo scheletriche e connettivali³³.

Un aumento dei livelli di IgE in genere > di 2000 IU/ml ed eosinofilia sono le caratteristiche di laboratorio principali riscontrate, tuttavia i livelli di IgE potrebbero diminuire con l'età. Una riduzione o assenza delle cellule Th17 è tipica della malattia e il loro dosaggio può aiutare nella diagnosi³³. È possibile osservare in questi pazienti anche un'alterazione del compartimento T e B cellulare; infatti in un certo numero di pazienti possono essere riscontrati livelli ridotti di linfociti B e T di memoria, delle cellule T follicular helper e alterazioni della funzione B e T cellulare³⁴⁻³⁶.

La HIES autosomica recessiva è causata da mutazioni nei geni DOCK8, ZNF341 e TYK2⁴.

Il difetto più comune tra questi è DOCK8, un membro della famiglia di fattori atipici di scambio di guanina nucleotide correlati a DOCK180 che ha funzioni regolatorie nella migrazione, morfologia, adesione e crescita cellulare. È espresso da monociti, linfociti B e linfociti T e ha un ruolo nella formazione del citoscheletro e nella riorganizzazione dell'actina³⁷.

La mutazione AR di DOCK8 determina una anomala differenziazione e funzione dei Th17, responsabile dello sviluppo di CMC, che si osserva in circa la metà dei pazienti³⁸. A differenza dei pazienti con AD HIES, in questi casi non si riscontrano disturbi del tessuto connettivo e dello scheletro, ma è presente un fenotipo di disregolazione immunitaria che consiste in gravi manifestazioni allergiche, come asma e allergie alimentari, nonché un'aumentata suscettibilità alle infezioni virali e allo sviluppo di tumori maligni in giovane età³⁹.

Tale deficit è infatti considerato una immunodeficienza combinata, in quanto ha effetti sulla funzione delle cellule T, B e delle cellule NK³⁷.

Deficit di RORC

Il gene RORC codifica per ROR γ e ROR γ T, due proteine essenziali nello sviluppo degli organi linfoidei e con un ruolo regolatorio nella timopoiesi, promuovendo la differenziazione dei Th17 e la produzione di IL-17A, IL-17F e IL-22. Mutazioni bialleliche da perdita di funzione di

questo gene sono responsabili dello sviluppo di CMC grave, ipoplasia timica e dei linfonodi, e sviluppo anche di micobatteriosi, per alterazione nella produzione di IFN γ associata al difetto T cellulare ⁴⁰.

APPROCCIO DIAGNOSTICO ALLA CMC

L'infezione da *Candida* è molto comune nei bambini e può svilupparsi per diverse ragioni ⁴¹⁻⁴⁴:

- *Candida* del cavo orale, eritema da pannolino e candidosi genitali possono presentarsi in individui sani per condizioni transitorie di deficit immunitario o alterazione della flora microbica;
- la candidosi neonatale può essere osservata anche in soggetti ricoverati in terapia intensiva specialmente se di basso peso alla nascita, esposizione ad antibiotici empirici o nutrizione parenterale prolungata;
- iperglicemia e diabete mellito possono favorire la crescita di *Candida*;
- compromissione del sistema immunitario per cause secondarie (ad esempio da HIV o neoplasia) possono essere responsabili di infezioni da *Candida* croniche o invasive e devono essere sospettate se in assenza di fattori di rischio iatrogeni.

Il sospetto diagnostico di CMC deve essere posto nei pazienti che presentano infezioni da *Candida* croniche (durata della candidosi superiore a 6 mesi) o ricorrenti delle unghie, pelle e mucose come manifestazione clinica principale o unica, con necessità di una conferma dell'infezione mediante coltura. In primo luogo è importante escludere cause secondarie, successivamente, bisogna considerare se sono presenti altre complicanze infettive o non infettive nello spettro clinico di questi pazienti, che potrebbero indirizzare verso una causa genetica specifica di CMC ⁴⁵.

Una volta confermata la diagnosi clinica e microbiologica di CMC, nel caso di sospetta immunodeficienza primitiva, è necessario effettuare indagini immunologiche e genetiche per identificare il deficit sottostante. Gli studi immunologici includono il dosaggio delle IgG, IgA, IgM e IgE totali, la quantificazione delle popolazioni linfocitarie (cellule T, B, NK) e l'immunofenotipo B e T linfocitario, tra cui la valutazione dei livelli di Th1, Th2 e Th17. L'analisi della frequenza e funzione delle cellule Th17, mediante citofluorimetria, è un valido strumento diagnostico che permette di identificare alcune cause di CMC, tra cui mutazioni di STAT3, DOCK8, CARD9 e STAT1 GOF. I livelli di Th17 sono invece normali in caso di mutazioni IL17RA/RC, IL17F e ACT1.

Sono utili inoltre studi funzionali sulle cellule T e B quali test di proliferazione dei linfociti T contro mitogeni e antigeni, inclusa la *Candida*, e la valutazione della risposta anticorpale contro antigeni vaccinali, in particolare in pazienti con infezioni batteriche associate ^{46,47}. I test funzionali di specifiche proteine, come l'esecuzione di un saggio di fosforilazione di STAT1, possono aiutare a rivelare precocemente la mutazione GOF di STAT1, in attesa dei risultati delle indagini genetiche ²⁸. Il dosaggio dei livelli di citochine e di autoanticorpi può essere utile nella diagnosi di APECED ⁴⁷.

A ogni modo, i test genetici rimangono il *gold standard* nella diagnosi delle patologie associate a CMC. L'indagine genetica non dovrebbe essere ritardata in particolare in epoca neonatale, in soggetti con sintomi suggestivi.

STRATEGIE TERAPEUTICHE

La gestione terapeutica dei pazienti con CMC da difetto monogenico prevede in primo luogo la prevenzione e il trattamento delle infezioni acute.

Il trattamento e la prevenzione della CMC sono basati sugli azoli, di cui il fluconazolo è farmaco di riferimento. La resistenza ad almeno un agente azolico è comune nei pazienti affetti da CMC. In caso di resistenza al fluconazolo, possono essere utilizzati altri antimicotici azolici come itraconazolo o posaconazolo, che vengono scelti a seconda del risultato del fungigramma ⁴⁸. È importante monitorare gli enzimi epatici nei pazienti trattati con questi farmaci a causa della possibilità di epatotossicità. L'uso prolungato di voriconazolo inoltre non è consigliato per il rischio di sviluppare complicanze cutanee (anche maligne), neurologiche e ossee ⁴⁹.

In alcuni IEI possono essere impiegate ulteriori strategie terapeutiche:

- l'infusione di fattori stimolanti le colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF) è stata utilizzata efficacemente in pazienti con deficit di CARD9 e STAT1 GOF, ma questi effetti protettivi possono variare a seconda del tipo di mutazione e della gravità dell'infezione al momento dell'inizio della terapia ⁵⁰;
- gli inibitori dell'istone deacetilasi (HDAC) sono stati tentati soprattutto nei pazienti con mutazioni di STAT1 GOF in quanto in grado di acetilare STAT1 e attivare STAT3, favorendo così la risposta Th17 ⁵¹;
- la somministrazione di inibitori di molecole e di vie di segnalazione di specifiche citochine, IL-27 e IFN γ , per ripristinare la normale funzione Th17, sono stati utilizzati in particolare nel caso di mutazioni GOF di STAT1, ma ancora poco studiati ⁵²;
- ruxolitinib e baricitinib, inibitori della Janus chinasi (JAK)1/2, sono risultati efficaci nella GOF STAT1 in quanto riducono l'iperfosforilazione di STAT1, favorendo la differenziazione Th17 ⁵³.

In alcuni tipi di difetti, quali STAT1 GOF, CARD9, DOCK8 e STAT3 LOF, il trapianto di cellule staminali ematopoietiche è stato utilizzato in alcuni casi con successo, portando alla remissione clinica ⁵⁴⁻⁵⁷.

Nonostante i risultati incoraggianti ottenuti fino a ora, tutti questi approcci necessitano di ulteriori indagini e studi a lungo termine di efficacia e sorveglianza clinica.

CONCLUSIONI

I recenti avanzamenti nelle metodiche di diagnosi genetica di questi IEI hanno portato a una maggiore conoscenza della patogenesi di CMC. A sua volta, la maggiore comprensione dei meccanismi di risposta immunitaria contro l'infezione da *Candida* ha permesso di migliorare gli approcci diagnostici e di sviluppare terapie target per una migliore gestione di questi pazienti. Il confronto multidisciplinare

con le diverse figure specialistiche, quali immunologi, infettivologi ed endocrinologi, è fondamentale per aiutare a destreggiarsi nella complessità della diagnosi di CMC e nella scelta del regime terapeutico ottimale individualizzato.

Ringraziamenti

Nessuno.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Fonti di finanziamento

Nessuna.

Considerazioni etiche

Nessuna.

Contribuito degli autori

BLC: ha ideato e scritto il draft iniziale; RC, CC, FC, SF, GG, LL, VL, RP, MS, AS, GLM, MMG, FC: hanno revisionato criticamente il manoscritto e approvato la versione finale.

Bibliografia

- 1 McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2021;35:389-413. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.007>
- 2 Naglik JR, Moyes DL, Wächter B, et al. Candida albicans interactions with epithelial cells and mucosal immunity. *Microbes Infect* 2011;13:963-976. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.06.009>
- 3 Green L, Dolen WK. Chronic candidiasis in children. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:31. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0699-9>
- 4 Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2022;42:1473-1507. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>
- 5 Netea MG, Joosten LAB, van der Meer JWM, et al. Immune defence against Candida fungal infections. *Nat Rev Immunol* 2015;15:630-642. <https://doi.org/10.1038/nri3897>
- 6 Zhou Y, Cheng L, Lei YL, et al. The interactions between Candida albicans and mucosal immunity. *Front Microbiol* 2021 Jun 21;12:652725. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.652725>
- 7 Swidergall M, LeibundGut-Landmann S. Immunosurveillance of Candida albicans commensalism by the adaptive immune system. *Mucosal Immunol* 2022;15:829-836. <https://doi.org/10.1038/s41385-022-00536-5>
- 8 Lehman H, Gordon C. The skin as a window into primary immune deficiency diseases: atopic dermatitis and chronic mucocutaneous candidiasis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:788-798. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.11.026>
- 9 Akar-Ghibril N. Defects of the innate immune system and related immune deficiencies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021;63:36-54. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08885-y>
- 10 Zuccarello D. Familial chronic nail candidiasis with ICAM-1 deficiency: a new form of chronic mucocutaneous candidiasis. *J Med Genet* 2002;39:671-675. <https://doi.org/10.1136/jmg.39.9.671>
- 11 Ferwerda B, Ferwerda G, Plantinga TS, et al. Human dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections. *N Engl J Med* 2009;361:1760-1767. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0901053>
- 12 Drummond RA, Brown GD. The role of Dectin-1 in the host defence against fungal infections. *Curr Opin Microbiol* 2011;14:392-399. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2011.07.001>
- 13 Glocker E-O, Hennigs A, Nabavi M, et al. A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections. *N Engl J Med* 2009;361:1727-1735. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810719>
- 14 Jones N, Garcez T, Newman W, et al. Endogenous Candida endophthalmitis and osteomyelitis associated with CARD9 deficiency. *BMJ Case Rep* 2016;2016:bcr2015214117. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-214117>
- 15 Lanternier F, Mahdavian SA, Barbati E, et al. Inherited CARD9 deficiency in otherwise healthy children and adults with Candida species-induced meningoencephalitis, colitis, or both. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1558-1568.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1930>
- 16 Lanternier F, Pathan S, Vincent QB, et al. Deep dermatophytosis and inherited CARD9 deficiency. *N Engl J Med* 2013;369:1704-1714. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208487>
- 17 Rieber N, Gazendam RP, Freeman AF, et al. Extrapulmonary Aspergillus infection in patients with CARD9 deficiency. *JCI Insight* 2016;1:e89890. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.89890>
- 18 Swaidani S, Liu C, Zhao J, et al. TRAF Regulation of IL-17 cytokine signaling. *Front Immunol* 2019;10:1293. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01293>
- 19 Ling Y, Cypowyj S, Aytekin C, et al. Inherited IL-17RC deficiency in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med* 2015;212:619-631. <https://doi.org/10.1084/jem.20141065>
- 20 Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science* 2011;332:65-68. <https://doi.org/10.1126/science.1200439>
- 21 Lévy R, Okada S, Béziat V, et al. Genetic, immunological, and clinical features of patients with bacterial and fungal infections due to inherited IL-17RA deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:E8277-E8285. <https://doi.org/10.1073/pnas.1618300114>
- 22 Boisson B, Wang C, Pedergrana V, et al. An ACT1 mutation selectively abolishes interleukin-17 responses in humans with chronic mucocutaneous candidiasis. *Immunity* 2013;39:676-686. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.09.002>
- 23 van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, et al. STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med* 2011;365:54-61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100102>
- 24 Liu L, Okada S, Kong X-F, et al. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med* 2011;208:1635-1648. <https://doi.org/10.1084/jem.20110958>
- 25 Toubiana J, Okada S, Hiller J, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood* 2016;127:3154-3164. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-679902>
- 26 Depner M, Fuchs S, Raabe J, et al. The extended clinical phenotype of 26 patients with chronic mucocutaneous candidiasis due to gain-of-function mutations in STAT1. *J Clin Immunol* 2016;36:73-84. <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0214-9>

- 27 Romberg N, Morbach H, Lawrence MG, et al. Gain-of-function STAT1 mutations are associated with PD-L1 overexpression and a defect in B-cell survival. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1691-1693. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.004>
- 28 Zimmerman O, Olbrich P, Freeman AF, et al. STAT1 Gain-of-function mutations cause high total STAT1 levels with normal dephosphorylation. *Front Immunol* 2019;10:1433. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01433>
- 29 Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, et al. Clinical variation of Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990;322:1829-1836. <https://doi.org/10.1056/NEJM199006283222601>
- 30 Oikonomou V, Break TJ, Gaffen SL, et al. Infections in the monogenic autoimmune syndrome APECED. *Curr Opin Immunol* 2021;72:286-297. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.07.011>
- 31 Sharifinejad N, Zaki-Dizaji M, Tebyanian S, et al. Clinical, immunological, and genetic features in 938 patients with autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED): a systematic review. *Expert Rev Clin Immunol* 2021;17:807-817. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1925543>
- 32 Freeman AF, Holland SM. Clinical manifestations, etiology, and pathogenesis of the hyper-IgE syndromes. *Pediatr Res* 2009;65:32R-37R. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819dc8c5>
- 33 Woellner C, Gertz EM, Schäffer AA, et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:424-432.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.059>
- 34 Kane A, Deenick EK, Ma CS, et al. STAT3 is a central regulator of lymphocyte differentiation and function. *Curr Opin Immunol* 2014;28:49-57. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.01.015>
- 35 Speckmann C, Enders A, Woellner C, et al. Reduced memory B cells in patients with hyper IgE syndrome. *Clin Immunol* 2008;129:448-454. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2008.08.002>
- 36 Veen W, Krätz CE, McKenzie CI, et al. Impaired memory B-cell development and antibody maturation with a skewing toward IgE in patients with STAT3 hyper-IgE syndrome. *Allergy* 2019;74:2394-2405. <https://doi.org/10.1111/all.13969>
- 37 Kearney CJ, Randall KL, Oliaro J. DOCK8 regulates signal transduction events to control immunity. *Cell Mol Immunol* 2017;14:406-411. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.9>
- 38 Aydin SE, Kilic SS, Aytakin C, et al. DOCK8 deficiency: clinical and immunological phenotype and treatment options - a review of 136 patients. *J Clin Immunol* 2015;35:189-198. <https://doi.org/10.1007/s10875-014-0126-0>
- 39 Gharehzadehshirazi A, Amini A, Rezaei N. Hyper IgE syndromes: a clinical approach. *Clin Immunol* 2022;237:108988. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.108988>
- 40 Okada S, Markle JG, Deenick EK, et al. Impairment of immunity to *Candida* and *Mycobacterium* in humans with bi-allelic RORC mutations. *Science* (1979) 2015;349:606-613. <https://doi.org/10.1126/science.aaa4282>
- 41 d'Enfert C, Kaune A-K, Alaban L-R, et al. The impact of the Fungus-Host-Microbiota interplay upon *Candida albicans* infections: current knowledge and new perspectives. *FEMS Microbiol Rev* 2021;45:fuaa060. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuaa060>
- 42 Kilpatrick R, Scarrow E, Hornik C, et al. Neonatal invasive candidiasis: updates on clinical management and prevention. *Lancet Child Adolesc Health* 2022;6:60-70. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00272-8](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00272-8)
- 43 Rodrigues C, Rodrigues M, Henriques M. *Candida* sp. infections in patients with diabetes mellitus. *J Clin Med* 2019;8:76. <https://doi.org/10.3390/jcm8010076>
- 44 Martins N, Ferreira ICFR, Barros L, et al. Candidiasis: predisposing factors, prevention, diagnosis and alternative treatment. *Mycopathologia* 2014;177:223-240. <https://doi.org/10.1007/s11046-014-9749-1>
- 45 Egri N, Esteve-Solé A, Deyà-Martínez À, et al. Primary immunodeficiency and chronic mucocutaneous candidiasis: pathophysiological, diagnostic, and therapeutic approaches. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2021;49:118-127. <https://doi.org/10.15586/aei.v49i1.20>
- 46 Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1186-1205.e1-78. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.049>
- 47 Anka AU, Abdullahi IN, Umar K, et al. Biological and clinical significance of T helper 17 cell deficiency: insight into monogenic defects. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2021;53:149-160. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.160>
- 48 Ramos JT, Romero CA, Belda S, et al. Clinical practice update of antifungal prophylaxis in immunocompromised children. *Rev Esp Quimioter* 2019;32:410-425.
- 49 Levine MT, Chandrasekar PH. Adverse effects of voriconazole: over a decade of use. *Clin Transplant* 2016;30:1377-1386. <https://doi.org/10.1111/ctr.12834>
- 50 Drummond RA, Zahra FT, Natarajan M, et al. GM-CSF therapy in human caspase recruitment domain-containing protein 9 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1334-1338.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.05.025>
- 51 Rösler B, Wang X, Keating ST, et al. HDAC inhibitors modulate innate immune responses to micro-organisms relevant to chronic mucocutaneous candidiasis. *Clin Exp Immunol* 2018;194:205-219. <https://doi.org/10.1111/cei.13192>
- 52 Liu H, Rohowsky-Kochan C. Interleukin-27-mediated suppression of human Th17 cells is associated with activation of STAT1 and suppressor of cytokine signaling protein 1. *J Interferon Cytokine Res* 2011;31:459-469. <https://doi.org/10.1089/jir.2010.0115>
- 53 Deyà-Martínez A, Rivière JG, Roxo-Junior P, et al. Impact of JAK inhibitors in pediatric patients with STAT1 gain of function (GOF) mutations-10 children and review of the literature. *J Clin Immunol* 2022;42:1071-1082. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01257-x>
- 54 Queiroz-Telles F, Mercier T, Maertens J, et al. Successful allogeneic stem cell transplantation in patients with inherited CARD9 deficiency. *J Clin Immunol* 2019;39:462-469. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00662-z>
- 55 Grunebaum E, Kim VH-D, Somers GR, et al. Bone marrow transplantation for monoallelic signal transducer and activator of transcription 1 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:612-615.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.009>
- 56 Aydin SE, Freeman AF, Al-Herz W, et al. Hematopoietic stem cell transplantation as treatment for patients with DOCK8 deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:848-855. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.10.035>
- 57 Harrison SC, Tsilifis C, Slatter MA, et al. Hematopoietic stem cell transplantation resolves the immune deficit associated with STAT3-dominant-negative hyper-IgE syndrome. *J Clin Immunol* 2021;41:934-943. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-00971-2>