

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Χρόνια βλεννογονοδερματική καντιτίαση

Τ. Τσιβτανίδου-Κάκουρου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρόνια βλεννογονοδερματική καντιτίαση εκδηλώνεται σε άτομα με διαταραχές του κυτταρικού σκέλους της ανοσίας. Χαρακτηρίζεται από χρόνια, επίμονη ή υποτροπιάζουσα λοίμωξη των βλεννογόνων του δέρματος και των νυχιών από candida και μπορεί να συνδυάζεται με αυτοάνοσες ενδοκρινοπάθειες, άλλα αυτοάνοσα νοσήματα ή θύμωμα. Περιγράφονται η παθοφυσιολογία, οι κλινικοί τύποι, η διαφορική διάγνωση, η εργαστηριακή διερεύνηση, η θεραπευτική αντιμετώπιση και η πρόγνωση του συνδρόμου. (*Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2006, 53(1):27-32*)

Λέξεις ευρετηριασμού: χρόνια βλεννογονοδερματική καντιτίαση, ανεπάρκεια κυτταρικού σκέλους ανοσίας, αυτοάνοση ενδοκρινοπάθεια, αυτοάνοσο νόσημα, θύμωμα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια βλεννογονοδερματική καντιτίαση (ΧΒΚ), όπως και ο όρος υποδηλώνει, χαρακτηρίζεται από χρόνια επίμονη ή υποτροπιάζουσα λοίμωξη των βλεννογόνων του δέρματος, αλλά και των νυχιών, από candida, κυρίως candida albicans. Δεν αποτελεί ειδικό νόσημα αλλά κλινικό σύνδρομο. Οφείλεται σε διαταραχές του κυτταρικού σκέλους της ανοσίας και μπορεί να συνδυάζεται με αυτοάνοσες ενδοκρινοπάθειες, άλλα αυτοάνοσα νοσήματα ή θύμωμα. Εμφανίζεται ανεξάρτητα φυλής και φύλου.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η candida albicans, μονοκυττάριος ζυμομύκητας, βρίσκεται στη φυσιολογική χλωρίδα του δέρματος και των βλεννογόνων, σε >80% των ενηλίκων. Υπό ορισμένες συνθήκες μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη, της οποίας η βαρύτητα εξαρτάται από τη λοιμογόνο δράση της candida και κυρίως την ανοσολογική κατάσταση του ξενιστή.

Ανάλογα με την ανοσολογική κατάσταση του ξενιστή, η candida

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΣΤΟ ΑΥΤΟΑΝΟΣΟ ΠΟΛΥΑΔΕΝΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Συνοδά νοσήματα	ΑΠΣ1	ΑΠΣ2	ΑΠΣ3
Ενδοκρινοπάθειες			
Υποπαραθυρεοειδισμός	80%	0%	0%
Νόσος Addison	70%	100%	0%
Υποθυρεοειδισμός	5	70	70
Υπερθυρεοειδισμός	0	++	▼
Σακχαρώδης διαβήτης	2-5	52	▼
Ανεπάρκεια ωοθηκών	60	4	0
Ανεπάρκεια όρχεων	14	2	0
Κακοήθης αναιμία	15	1	++
Υποφυσιακή ανεπάρκεια	▼	+	-
Άλλες εκδηλώσεις			
Βλεννογονοδερματική καντιτίαση	82-100%	0%	0%
Αλωπεκία	26%	1%	▼
Λεύκη	10%	5%	>10%
Χρόνια ενεργός ηπατίτιδα	11%	0%	0%
Διαταραχές κερατοειδούς	35%	0%	0%
Επιθηλίωμα, σηψαιμία	++	+	-
Εντερική δυσασπορρόφηση	18%	0%	0%
Υποπλασία αδαμαντίνης	77%	0%	0%
Ανεπάρκεια IgA ανοσοσφαιρίνης	10%	-	-
ΓΕΝΕΤΙΚΗ	Υπολειπόμενο σωματικό γονίδιο AIRE	;	;

ΑΠΣ: Αυτοάνοσο Πολυαδενικό Σύνδρομο, ++: συχνά, -: όχι, ▼: σποραδικά.

albicans μπορεί να προκαλέσει καλοήγη, παροδική, εντοπισμένη βλεννογονοδερματική λοίμωξη που εύκολα ανταποκρίνεται στην τοπική φαρμακευτική αγωγή, χρόνια επίμονη βλεννογονοδερματική λοίμωξη, συστηματική λοίμωξη, μέχρι θανατηφόρο σηψαιμία². Στη ΧΒΚ, η λοίμωξη είναι επιπολής και σπανιότατα εξελίσσεται σε συστηματική.

Προστασία απέναντι στην candida επιτυγχάνεται τόσο με τη σύμφυτη / μη ειδική άμυνα, όσο και με την επίκτητη κυτταρική και χυμική ανοσία. Η συστηματική καντιτίαση αποτρέπεται κυρίως με τη σύμφυτη άμυνα (πολυμορφοπύρρηνα) και το χυμικό σκέλος της ανοσίας, ενώ η βλεννογονοδερματική καντιτίαση με το κυτταρικό σκέλος της ανοσίας³. Στη ΧΒΚ υπάρχει διαταραχή του κυτταρικού σκέλους της ανοσίας που επιβεβαιώνεται τόσο in vivo με αρνητικό το ενδοδερμικό τεστ στην candida, δηλαδή μειωμένη την υπερευαισθησία επιβραδυνόμενου τύπου στην candida, όσο και in vitro, με μειωμένη ή μηδενική ανταπόκριση των λεμφοκυττάρων μετά

από διέγερση με αντιγόνα candida, χωρίς όμως να είναι διευκρινισμένο αν πάσχει το ίδιο το Τ λεμφοκύτταρο, μεσολαβητές που παράγονται από το Τ λεμφοκύτταρο ή/και μεσολαβητές που ρυθμίζουν τη λειτουργία του Τ λεμφοκυττάρου (π.χ. κυτταροκίνες που παράγονται από το μακροφάγο).

Όπως είναι γνωστό, οι κυτταροκίνες είναι χαμηλού μοριακού βάρους διαλυτές πρωτεΐνες, οι οποίες παράγονται από όλα τα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για τη φυσική και επίκτητη άμυνα, όταν αυτά διεγερθούν από κάποιο αντιγόνο. Οι κυτταροκίνες που εκκρίνονται συνδέονται σε ειδικούς υποδοχείς του κυτταρικού τοιχώματος άλλων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και επηρεάζουν τη δραστηριότητά τους. Ορισμένες κυτταροκίνες δρουν ανταγωνιστικά, δηλαδή μία κυτταροκίνη διεγείρει μια συγκεκριμένη λειτουργία της άμυνας, μια άλλη αναστέλλει τη συγκεκριμένη λειτουργία, ενώ άλλες δρουν συνεργικά.

Οι ασθενείς με χρόνια βλεννογονοδερματική κα-

ντιτίαση, όταν εκτεθούν στην *candida albicans* παρουσιάζουν διαταραχή στην παραγωγή κυταροκινών⁴⁻⁶.

Οι Lilic D et al⁶, σε τελευταία *in vitro* μελέτη, έδειξαν, μετά από έκθεση ολικού αίματος ασθενών με ΧΒΚ σε πολυσακχαριδικά κλάσματα *candida*, πολύ αυξημένη παραγωγή κυταροκινών IL6 και IL10, μηδενική ανταπόκριση ή ελάχιστη παραγωγή IL12 και IL2, σχετικά ελαττωμένη παραγωγή INFγ και φυσιολογικούς υποδοχείς των IL12 και INFγ. Με βάση τα ευρήματα της μελέτης, φαίνεται ότι οι ασθενείς με ΧΒΚ υπεραντιδρούν στην *candida* και κυρίως στα σακχαριδικά της αντιγόνα, με αυξημένη παραγωγή κυταροκινών φλεγμονής (π.χ. IL6), που με τη σειρά τους πυροδοτούν την παραγωγή ανασταλτικών κυταροκινών (π.χ. IL10). Η τελευταία εμποδίζει την παραγωγή IL12. Σημειώνεται ότι η IL12 διαφοροποιεί τα T4 λεμφοκύτταρα σε Th1 λεμφοκύτταρα που παράγουν την INFγ. Επομένως, η χαμηλή παραγωγή IL12 έχει ως αποτέλεσμα ελαττωμένα Th1 και χαμηλά επίπεδα INFγ που οδηγούν σε χρονιότητα της λοίμωξης. Με διαφορετική εκδοχή, η ελαττωμένη παραγωγή IL12 μπορεί να είναι η πρωτογενής διαταραχή των κυταροκινών, που και πάλι οδηγεί σε επίμονη λοίμωξη και φλεγμονή (σχήμα 1). Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι και στις δύο περιπτώσεις, η ανοσολογική διαταραχή στους ασθενείς με ΧΒΚ φαίνεται ότι είναι μάλλον στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (δενδριτικά ή μακροφάγα) από όπου κυρίως παράγονται οι κυταροκίνες αυτές, δηλαδή στο επίπεδο της σύμφυτης / μη ειδικής άμυνας, παρά στο T λεμφοκύτταρο.

Σε ασθενείς με ΧΒΚ έχουν επίσης περιγραφεί διαταραχή στη χημειοταξία, τη λειτουργία του συμπληρώματος και ανεπάρκεια IgA ανοσοσφαιρίνης, με αποτέλεσμα υποτροπιάζουσες ή σοβαρές, μη καντιτιασικές λοιμώξεις (βακτηριδιακές, ιογενείς, μυκητιασικές). Ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν, επίσης, σιδηροπενική αναιμία (μάλλον από δυσασπορρόφηση σιδήρου) και στις περιπτώσεις αυτές,

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΕΠΙΠΟΛΗΣ ΚΑΝΤΙΤΙΑΣΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Χρόνια βλεννογονοδερματική καντιτίαση
Σύνδρομο diGeorge
Σύνδρομο Nezelof
Μεικτή ανοσοανεπάρκεια
Λοίμωξη από HIV

η καντιτίαση βελτιώνεται μετά από συστηματική χορήγηση σιδήρου.

ΤΥΠΟΙ ΧΡΟΝΙΑΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΔΕΡΜΑΤΙΚΗΣ ΚΑΝΤΙΤΙΑΣΗΣ (ΧΒΚ)

Η ΧΒΚ διακρίνεται κλινικά σε τρεις τύπους:

1. Χρόνια Βλεννογονοδερματική Καντιτίαση (ΧΒΚ) χωρίς να συνδυάζεται με ενδοκρινοπάθεια

Η ΧΒΚ που δεν συνδυάζεται με ενδοκρινοπάθεια κληρονομείται κυρίως με επικρατητικό σωματικό χαρακτήρα, αν και δεν έχει απομονωθεί το γονίδιο. Σημειώνεται ότι πολλές περιπτώσεις είναι σποραδικές. Εκδηλώνεται από τη νηπιακή ηλικία. Η καντιτίαση εντοπίζεται σε ένα ή όλα τα όργανα στόχους (δέρμα, νύχια, βλεννογόνοι). Δεν συνδυάζεται με ενδοκρινολογική ή αυτοάνοση διαταραχή⁶.

2. Χρόνια Βλεννογονοδερματική Καντιτίαση (ΧΒΚ) με ενδοκρινοπάθεια

Άλλοι όροι: α) Αυτοάνοσο πολυαδενικό σύνδρομο τύπου 1 (Autoimmune polyglandular syndrome type), β) Αυτοάνοση πολυενδοκρινοπάθεια - καντιτίαση - εξωδερμική δυστροφία (Autoimmune Polyendocrinopathy - Candidiasis - Ectodermal dystrophy, APECED).

Αποτελεί τύπο του αυτοάνοσου πολυαδενικού συνδρόμου, που χαρακτηρίζεται από ποικιλία συνδυασμών αυτοάνοσων ενδοκρινολογικών νοσημάτων (πίνακας1).

Το αυτοάνοσο πολυαδενικό σύνδρομο τύπου

ΣΧΗΜΑ 1. Σχηματική παράσταση παθογενετικού μηχανισμού χρόνιας βλεννογονοδερματικής καντιτίαςης.

Έκθεση σε κάντιντα → ↑IL6 → ↑IL10 → ↓IL 12 → ↓INF γ → χρονιότητα λοίμωξης

IL: κυταροκίνη

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΕ ΧΡΟΝΙΑ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΚΑΝΤΙΤΙΑΣΗ

Γενική αίματος
Ανοσοφαινότυπος λεμφοκυττάρων
Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών
Υποομάδες IgG ανοσοσφαιρινών
Δερματική αντίδραση επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας σε candida albicans, τέτανο, ιό παρωτίτιδας
Καλλιέργειες λεμφοκυττάρων με μιτογόνα (candida albicans)
Προσδιορισμός κυτταροκινών μετά από διέγερση T λεμφοκυττάρων με candida albicans (in vitro)

1 κληρονομείται με υπολειπόμενο σωματικό χαρακτήρα. Οφείλεται σε μεταλλάξεις του αυτοάνοσου ρυθμιστικού γονιδίου που βρίσκεται στη θέση 21q22.3. Έχουν αναγνωρισθεί περίπου 50 μεταλλάξεις (σημειακές, ενθέσεις ή ελλείμματα που βρίσκονται σε όλη την κωδικοποιούσα περιοχή του γονιδίου). Οι ασθενείς με τη μετάλλαξη R257X, που είναι και η συχνότερη, έχουν σε μεγαλύτερο ποσοστό βλεννογονοδερματική καντιτίαση. Το σύνδρομο απαντά συχνότερα στη Φινλανδία, τη Σαρδηνία και σε Ιρανούς εβραϊκής φυλής. Η συχνότητα ετεροζυγωτών στη Φινλανδία για τη συνήθη μετάλλαξη R257X είναι 1:250.

Η διάγνωση τίθεται αν υπάρχουν δύο από τα εξής κριτήρια: α) ΧΒΚ, β) υποπαραθυρεοειδισμός, γ) νόσος Addison's. Μπορεί να συνυπάρχουν και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως θυρεοειδίτιδα, υπογοναδισμός, ισουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια ενεργός ηπατίτιδα, κακοήθης αναιμία, θρομβοπενία, λεύκη. Κύρια χαρακτηριστικά εξωδερμικής δυσπλασίας είναι η υποπλασία της αδαμαντίνης, η ονυχοδυστροφία και η αλωπεκία. Σημειώνεται ότι η καντιτιασική λοίμωξη προηγείται των ενδοκρινοπαθειών κατά αρκετά χρόνια^{7,8}.

3. Χρόνια Βλεννογονοδερματική Καντιτίαση (ΧΒΚ) με θύμωμα

Εκδηλώνεται μετά την τρίτη δεκαετία της ζωής και συνδυάζεται με όγκους του θύμου αδένος. Υπάρχει, επίσης, αυξημένος κίνδυνος μυασθένειας Gravis και διαταραχών του μυελού των οστών.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Ανεξάρτητα του τύπου της βλεννογονοδερματικής καντιτίασης, αρχικά οι βλάβες δεν διαφέρουν από ό,τι στο γενικό πληθυσμό, όταν νοσήσει. Με εξαίρεση τη ΧΒΚ με θύμωμα, στις υπόλοιπες περιπτώσεις, η καντιτίαση εκδηλώνεται συνήθως πριν την ηλικία των τριών χρόνων. Το βρέφος

παρουσιάζει καντιτιασική στοματίτιδα (κρεμώδεις πλάκες στο βλεννογόνο της στοματικής κοιλότητας και της γλώσσας), γωνιακή χειλίτιδα, καντιτιασική δερματίτιδα περιγεννητικής περιοχής (ερύθημα με απολέπιση και δορυφορικά φλυκταινίδια), ερυθρότητα με απολέπιση τριχωτού κεφαλής. Με την πάροδο του χρόνου, σε αντίθεση με τα φυσιολογικά άτομα, οι βλάβες δεν υποχωρούν αλλά γίνονται κατά τόπους περισσότερο έντονες, υπερκερατωσικές, σαν κοκκιώματα, χαρακτηριστικές για το σύνδρομο. Επίσης, προσβάλλονται τα νύχια που εμφανίζουν περιονυχίες, πάχυνση, αλλαγή χρώματος κ.ά. Τα άκρα χέρια και πόδια παρουσιάζουν ερυθρηματώδεις υπερκερατωσικές οφιοειδείς πλάκες. Οι βλάβες στο τριχωτό κεφαλής μπορεί να προκαλέσουν ουλωτική αλωπεκία.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική διάγνωση της χρόνιας βλεννογονοδερματικής καντιτίασης γίνεται από συγγενείς και επίκτητες διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλούν επιπολής καντιτιασικές λοιμώξεις (πίνακας 2), οι δε ερυθρηματώδεις βλάβες διαφοροδιαγιγνώσκονται από εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα, ανεπάρκεια βιοτίνης και στερητικά σύνδρομα με μονιλιασική επιμόλυνση.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Σε υποψία χρόνιας βλεννογονοδερματικής καντιτίασης πρέπει κατ' αρχάς να γίνεται άμεση μικροσκοπική εξέταση (ΚΟΗ 20% ή χρώση periodic acid - Schiff και Grocott - Gomori methenamine - silver) και καλλιέργεια λεπίων ή ιστού βιοψίας για επιβεβαίωση παρουσίας σπορίων και υφών candida albicans⁹.

Ο αδρός εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει γενική αίματος για αποκλεισμό ουδετεροπενίας, έλεγχο για HIV λοίμωξη και προσδιορισμό γλυκόζης

ορού αίματος, ηλεκτρολυτών, ACTH, κορτιζόλης, T3, T4, TSH για αποκλεισμό συνοδού ενδοκρινοπάθειας.

Στους ενήλικες, η αξονική τομογραφία θώρακα θα αποκλείσει το θύμωμα.

Ο ειδικός ανοσολογικός έλεγχος φαίνεται στον πίνακα 3.

Σημειώνεται ότι ο έλεγχος για ενδοκρινοπάθεια πρέπει να επαναλαμβάνεται ανά έτος.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι ασθενείς με ΧΒΚ δεν ανταποκρίνονται στην τοπική αντιμυκητιασική αγωγή. Η θεραπεία περιλαμβάνει παρατεταμένη χρήση αντιμυκητιασικών φαρμάκων με την παρεντερική οδό. Η κετοконаζόλη ήταν το πρώτο αντιμυκητιασικό που χρησιμοποιήθηκε ευρέως σε συνεχή ή διαλείποντα σχήματα (π.χ. δόση εφόδου: 6mg/kg/ημερησίως μέχρι να σημειωθεί έναρξη ύφεσης και εν συνεχεία δόση συντήρησης 3mg/kg/ημερησίως κάθε 2η ημέρα, μέχρι πλήρους ύφεσης)^{11,12}. Η ηπατοτοξικότητα που παρατηρήθηκε από το φάρμακο περιορίσε τη χρήση της¹³. Άλλα φάρμακα που έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί είναι η ιτρακοναζόλη¹⁴, η φλουκοναζόλη (π.χ. 100mg/ημερησίως μέχρι πλήρους ύφεσης)^{15,16} και τελευταία (όταν υπάρχει συμμετοχή του βλεννογόνου του οισοφάγου) η κασποφουγγίνη¹⁷.

Με τα αντιμυκητιασικά φάρμακα, οι άρρωστοι υποτροπιάζουν σε εβδομάδες ή μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Εξ άλλου, το ανοσολογικό έλλειμμα παραμένει.

Έχουν προταθεί διάφορες θεραπείες για την αντιμετώπιση της ανοσολογικής βλάβης. Σχετικά ευρέως έχει χρησιμοποιηθεί ο transfer factor. Ο transfer factor είναι πρωτεΐνη που προέρχεται από T λεμφοκύτταρα δοτών που έχουν ανοσία στην candida. Φαίνεται ότι ασθενείς που δεν αντιδρούσαν σε δερματικά τεστ στην candida, μετά από χορήγηση του παράγοντα παρουσίασαν θετική την αντίδραση υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου^{18,19}. Ανάλογο τρόπο δράσης έχει και η σιμετιδίνη²⁰. Τα ανοσορυθμιστικά λεβαμισόλη (levamisole) και θυμοσίνη (thymosin) έχουν δοκιμαστεί χωρίς επιτυχία²¹.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η ΧΒΚ είναι χρόνιο νόσημα με αυξημένη νοσηρότητα αλλά χαμηλή θνητότητα. Οι ασθενείς με ΧΒΚ πρέπει να παρακολουθούνται για ανάπτυξη αυτοάνοσου νοσήματος, κυρίως ενδοκρινοπάθειας.

Chronic mucocutaneous candidiasis

T. Tsivitanidou-Kakourou

(Ann Clin Paediatr 2006, 53(1): 27-32)

Chronic mucocutaneous candidiasis is manifested in patients with defects in cell-mediated immunity. It is characterized by chronic, persistent or recurrent infections of the mucous membranes, skin and nails with candida organisms and may be accompanied by autoimmune endocrinopathies, other autoimmune diseases or thymoma. The pathophysiology, clinical types, differential diagnosis, laboratory investigations treatment and prognosis of the syndrome are described.

Key words: chronic mucocutaneous candidiasis, defects in cell-mediated immunity, autoimmune endocrinopathy, autoimmune disease, thymoma.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nguyen MH, Cheng S, Clancy CJ. Assessment of Candida albicans genes expressed during infections as a tool to understand pathogenesis. Med Mycol 2004; 42:293-304.
2. Gozalbo D, Roig P, Villamon E, Gil ML. Candida and candidiasis: the cell wall as a potential molecular target for antifungal therapy. Curr Drug Targets Infect Disord 2004; 4:117-135.
3. IUIS Scientific Group. 1999. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Group. Clin Exp Immunol 1999; 118(1):17.
4. Lilic D, Cant AJ, Abinun M, Calvert JE, Spickett GP. Chronic mucocutaneous candidiasis. I. Altered-antigen stimulated IL2, IL4, IL6 and IFNγ production. Clin Exp Immunol 1996; 105:205-212.
5. Lilic D. New perspectives on the immunology of CMC. Curr Opin Infect Dis 2002; 15:143-147.
6. Lilic D, Gravenor I, Robson N, Lammas D, Drysdale P, Calvert J et al. Deregulated Production of Protective Cytokines in Response to Candida albicans Infection in Patients with Chronic Mucocutaneous Candidiasis. Infect Immun 2003; 71:5690-5699.
7. Lawrence T, Puel A, Reichenbach J, Ku CL, Chapgier A, Renner E et al. Autosomal-dominant primary immunodeficiencies. Curr Opin Hematol 2005; 12:22-30.
8. Buzi F, Badolato R, Mazza C, Giliani S, Notarangelo LD, Radetti G et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome: time

- to review diagnostic criteria? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3146-3148.
9. Kumar PG, Laloraya M, She JX. Population genetics and functions of the autoimmune regulator (AIRE). *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31:321-338.1
10. Liu J, Lei P. Histopathologic and scanning electron microscope examination of the nail and hair in chronic mucocutaneous candidiasis. *J Am A Dermatol* 2003; 40:S154-S156.
11. Fanconi S, Seger R, Joller P, Issler C, Schar G. Intermittent ketoconazole therapy of chronic mucocutaneous candidiasis in childhood. *Eur J Pediatr* 1982; 139:176-180.
12. Graybill R., Herndon J, Kniker W, Levine B. Ketoconazole treatment of chronic mucocutaneous candidiasis. *Arch Dermatol* 1980; 116:1137-1141.
13. Tkach R and Rinaldi MG. Severe hepatitis associated with ketoconazole therapy for chronic mucocutaneous candidiasis. *Cutis* 1982; 29:482-484.
14. Tosti A, Piraccini BM, Vincenzi C, Cameli N. Itraconazole in the treatment of two young brothers with chronic mucocutaneous candidiasis. *Pediatr Dermatol* 1997; 14:146-148.
15. Shiraishi, S., Murakami S, Miki Y.. Oral fluconazole treatment of fungating candidiasis in the keratitis, ichthyosis and deafness (KID) syndrome. *Br J Dermatol*. 1994; 131:904-907.
16. Rybojad, M., Abimelec P, Feuilhade M, Morel P, Bourrat E. Familial chronic mucocutaneous candidiasis associated with autoimmune polyendocrinopathy. Treatment with fluconazole: 3 cases. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126:54-56.
17. Kartsonis N, Saah A, Lipka J, Taylor A, Sable C. Second-line therapy with caspofungin for mucosal or invasive candidiasis: results from the caspofungin compassionate - use study. *JAC* 2004; 53: 878-881
18. Masi M, De Vinci C, Baricordi OR. Transfer factor in chronic mucocutaneous candidiasis. *Biotherapy* 1996; 9:97- 103.
19. Mobacken H, Hanson LA, Lindholm L. Transfer factor in the treatment of chronic mucocutaneous candidiasis: a controlled study. *Acta Dermato-Venereologica* 1980; 60:51-55.
20. Jorizzo JL, Sams WM Jr, Jegasothy BV, Olansky AJ. Cimetidine as an immunomodulator: chronic mucocutaneous candidiasis as a model. *Ann Intern Med* 1980; 92(2 Pt 1):192-195. 2
21. Edwards JE Jr, Lehrer RI, Stiehm ER, Fischer TJ, Young LS. Severe candidal infections: clinical perspective, immune defence mechanisms, and current concepts of therapy. *Ann Intern Med* 1978; 89:91-106.