



ARTÍCULO ESPECIAL

Candidiasis invasora: un enfoque a la infección en el sistema nervioso central



Cecilia Vigezzi^{a,b,c,d}, Fernando Oscar Riera^{c,d,e}, Emilse Rodriguez^{a,b,c,d},
Paula Alejandra Icely^{a,b,c,d}, María Soledad Miró^{a,b,c,d}, Carlos Mauricio Figueredo^{a,b,c},
Juan Pablo Caeiro^{c,e} y Claudia Elena Sotomayor^{a,b,c,d,*}

^a Laboratorio de Inmunidad Innata a Patógenos Fúngicos, Departamento de Bioquímica Clínica, Córdoba, Argentina

^b Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología, CIBICI-CONICET, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

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

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

^d Research Group of Immunology and Mycology, Córdoba, Argentina

Recibido el 16 de octubre de 2019; aceptado el 1 de junio de 2020

Disponible en Internet el 5 de agosto de 2020

PALABRAS CLAVE

Candidiasis invasora;
Infección cerebral;
β-glucanos;
Dectina-1 CARD9;
Mutaciones genéticas

KEYWORDS

Invasive candidiasis;
Brain infection;
β-glucans;
Dectin-1 CARD9;
Genetic mutations

Resumen La candidemia es la micosis invasora más frecuente en los pacientes internados en hospitales de alta complejidad en el mundo. La infección fúngica en el sistema nervioso central constituye una complicación potencialmente mortal que agrava el pronóstico de los pacientes. El presente artículo aborda aspectos relevantes sobre las características clínicas de esta enfermedad, los mecanismos de invasión del hongo, la respuesta inmunitaria local frente a *Candida albicans* y el impacto de los defectos genéticos en receptores de la inmunidad innata, que aumentan la susceptibilidad a la neurocandidiasis.

© 2020 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Invasive candidiasis: A view to central nervous system infection

Abstract Candidemia is the most frequent invasive mycosis in hospitalized patients worldwide. Fungal infection in central nervous system is a life-threatening complication which aggravates patients' prognosis. This article summarizes relevant aspects on the clinical characteristics of this pathology, mechanisms of fungus invasion, local immune response to *Candida albicans* and

* Autor para correspondencia.

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

the impact of genetic defects on innate immune receptors that increase susceptibility to the acquisition of this form of mycosis.

© 2020 Asociación Argentina de Microbiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La incidencia de infecciones sistémicas causadas por hongos ha aumentado considerablemente en los últimos años, sobre todo como consecuencia del creciente uso de dispositivos biomédicos implantados y catéteres venosos centrales en el tratamiento del paciente, así como por el aumento de la población inmunosuprimida y la mayor esperanza de vida en edades extremas⁷. Bongomin et al.⁷ recopilaron datos sobre la incidencia global de micosis invasoras graves e informaron que las enfermedades fúngicas afectan a más de 1.000 millones de personas por año en todo el mundo⁷, y provocan la muerte de más de 1,5 millones. Los patógenos fúngicos oportunistas se han convertido en una de las principales causas de mortalidad humana en pacientes hospitalizados, y representan un desafío para la salud pública con gran impacto clínico y socioeconómico.

La candidemia es la micosis invasora más frecuente en los pacientes internados en hospitales de alta complejidad en el mundo⁴. La epidemiología de esta infección ha sido descrita en Estados Unidos de América, Europa, Asia y Latinoamérica². Riera et al.³⁷ han reunido datos epidemiológicos sobre la incidencia y prevalencia de enfermedades fúngicas en Argentina, y revelaron que al menos un 2,01% de la población total sufre un episodio de micosis grave cada año, con una morbimortalidad considerable³⁷. En Argentina el pronóstico de la candidemia es grave y la mortalidad asociada a candidiasis sistémica es aproximadamente el 50%³⁷. En la ciudad de Córdoba nuestros datos arrojan un índice de mortalidad para candidemia de 36%⁴⁷.

Si bien el uso de fármacos antifúngicos ha permitido un mejor pronóstico en lo referido a la recuperación de pacientes con micosis sistémicas, la elevada incidencia de especies emergentes, sumada a la aparición de cepas resistentes a los fármacos actuales, aumenta las tasas de fracaso terapéutico en individuos hospitalizados^{18,36}. Pese a las exhaustivas investigaciones llevadas a cabo durante los últimos 15 años con foco en el desarrollo de fármacos antifúngicos, en la actualidad solo se dispone de 3 clases de fármacos aprobados para el tratamiento de estas infecciones.

El tratamiento con agentes antifúngicos frecuentemente empírico, profiláctico y prolongado, así como el número limitado de fármacos y su carácter principalmente fungistático, en lugar de fungicida, facilitan la selección de cepas resistentes y han conducido a la adquisición gradual de resistencia antifúngica en hongos inicialmente sensibles³⁶. En un estudio que abarcó 12 años Goemaere et al.¹⁸ demuestran que la exposición previa al fluconazol y las equinocandinas se asoció con un cambio en la epidemiología de los pacientes,

caracterizado por un aumento de la frecuencia de candidemia causada por especies menos susceptibles. Revie et al.³⁶, por otra parte, identifican entre los numerosos mecanismos de resistencia antifúngica las adaptaciones metabólicas, la alteración en la expresión génica, los cambios o la sobreexpresión de la diana terapéutica, regulación positiva de los transportadores de fármacos y la activación de las respuestas al estrés.

En este escenario la candidiasis diseminada emerge como una enfermedad grave de elevada mortalidad y difícil tratamiento que abre numerosos interrogantes. Su agente etiológico más frecuente, *Candida albicans*, está dotado de diversos atributos de virulencia y posee la capacidad de infectar diferentes nichos en su hospedador²⁷. A estas características particulares debe sumarse la capacidad de regular su perfil transcripcional de genes de acuerdo con el sitio que infecta, lo que se encuentra en continua relación con los mecanismos locales de respuesta, las poblaciones celulares reclutadas y la biología del órgano infectado en cada contexto. Del resultado de estas complejas interacciones depende la resolución del proceso infeccioso y, en el balance de la respuesta local, el daño tisular colateral emerge como consecuencia del equilibrio prevalente entre una respuesta protectora y una respuesta exacerbada, cuya magnitud puede comprometer estructuras vitales para la funcionalidad del órgano donde se produce el encuentro.

Candidiasis invasora

Casadevall y Pirofski definen la patogénesis microbiana como el resultado de una interacción entre el huésped y el microorganismo¹⁰. En este contexto *C. albicans* es clasificada como un patógeno particular, que se adapta de forma única al hospedador humano y que puede existir como comensal inocuo o como patógeno oportunista¹⁰. *C. albicans* coloniza la piel y la mucosa del tracto gastrointestinal (TGI), la cavidad oral y el tracto reproductivo de un alto porcentaje de individuos sanos, como parte de la microbiota humana comensal^{10,27}. Su crecimiento está estrictamente controlado por el sistema inmunitario del huésped y los mecanismos regulatorios que proporciona la microbiota normal. Cambios en este balance determinan el sobrecrecimiento del hongo³⁸ que puede infectar las superficies donde habita normalmente o causar infecciones sistémicas graves, con compromiso multiorgánico. Este hongo puede colonizar virtualmente cualquier tejido y las manifestaciones clínicas son diversas, según cuál sea el sitio afectado; no obstante, la preferencia por un órgano en particular depende en gran

medida de la vía de infección, las características intrínsecas del patógeno y las enfermedades subyacentes del paciente.

En una extensa revisión se recolectaron datos de estudios *post mortem* en un período de 12 años, y se informa de que el 54% de los pacientes con cultivos positivos para *C. albicans* presentaban candidiasis invasora caracterizada por lesiones profundas en los órganos, generalmente el riñón (80%), el cerebro (52%) y el corazón (48%), por lo que enfatizan que cualquier tejido es sensible a la infección³¹. A partir de autopsias de pacientes oncológicos reunidas en un período de 20 años, Lewis et al.²² reportaron un aumento en la incidencia de candidiasis sistémica y la presencia de *C. albicans* en distintos sitios anatómicos como pulmón (79%), sangre (37%), TGI (35%), riñón (34%), hígado (20%) y bazo (19%). Los pacientes con neutropenia persistente son los más propensos a la invasión renal y cardíaca.

Una población particularmente vulnerable son los neonatos. La candidiasis invasora afecta entre el 5-10% de recién nacidos prematuros con peso extremadamente bajo al nacer (< 1 kg) y causa en ellos altos índices de morbimortalidad; se ha informado una tasa de mortalidad próxima al 50% en lactantes con peso menor de 750 g⁴⁶.

La incidencia de candidiasis invasora en neonatos aumentó en la década de los 80, asociada a la mayor supervivencia de los niños prematuros y al uso de catéteres de vía central para su cuidado, hecho que incrementó los riesgos de contaminación con *Candida* spp. y de formación de biofilm en los dispositivos de sostén³. Otro factor de riesgo en esta población es el uso de antibióticos de amplio espectro, que disminuyen la presión competitiva de la microbiota y permiten el sobrecrecimiento de *Candida* spp.³.

Si bien ha habido avances en las terapias antifúngicas, los datos obtenidos en adultos no pueden ser extrapolados a la población de neonatos. En la actualidad los antifúngicos recomendados para candidiasis neonatal son anfotericina B, fluconazol y micafungina³⁴; sin embargo, aún no existen fármacos autorizados por la FDA para el uso profiláctico en recién nacidos prematuros de alto riesgo³⁴. Las indicaciones y dosificación neonatal deben considerar el compromiso renal y, de acuerdo con las guías internacionales de tratamiento, se debe sospechar la infección del sistema nervioso central (SNC) en recién nacidos con candidiasis diseminada, ya que la incidencia supera el 15% de los casos y el diagnóstico a partir de líquido cefalorraquídeo (LCR), imágenes o hemocultivos tiene baja sensibilidad⁵.

Los recién nacidos con candidiasis invasora con frecuencia presentan síntomas de sepsis, como letargo o apnea, intolerancia a la alimentación, inestabilidad cardiorrespiratoria e hiperbilirrubinemia. Los neonatos que sobreviven a la infección a menudo presentan deterioro neurológico a largo plazo, incluyendo parálisis cerebral, deficiencia auditiva, ceguera, déficit cognitivo y leucomalacia periventricular (muerte de tejido cerebral alrededor de los ventrículos). Dentro del SNC *Candida* puede causar meningoencefalitis, abscesos cerebrales y ventriculitis con hidrocefalia obstructiva⁵.

La mayor predisposición de los niños prematuros a la forma cerebral de esta micosis se debe a la inmadurez en el desarrollo de las barreras físicas frente a *Candida* spp., donde la barrera hematoencefálica (BHE) no constituye la excepción. Bliss et al.⁶ reportaron que el perfil de virulencia

encontrado en los aislamientos clínicos de LCR fue mayor que el observado en los hongos recuperados de hemocultivos de pacientes neonatos con candidiasis invasora, lo que demuestra la importancia de los factores de virulencia de las cepas para determinar el riesgo de infección⁶.

Diagnóstico de candidiasis en el sistema nervioso central

Si bien la neurocandidiasis se considera una entidad clínica inusual, la incidencia de micosis oportunistas en el SNC se encuentra en aumento. Debido a las limitaciones de los métodos diagnósticos actuales, la mayoría de los datos epidemiológicos sobre esta localización anatómica corresponden a estudios *post mortem* en individuos con infecciones fúngicas sistémicas¹⁶. La detección de β -glucanos en LCR se ha propuesto últimamente como un biomarcador de infección micótica en el SNC. Aunque no existe un consenso sobre su uso, a menudo esta prueba se utiliza como un complemento de diagnóstico precoz, con implicaciones terapéuticas importantes dada su rapidez¹¹. Se demostró que este método tiene una sensibilidad del 57% al 97% y una especificidad del 56% al 93% para el diagnóstico de infecciones fúngicas invasoras. La detección de estos polisacáridos se ha utilizado, además, en otros fluidos biológicos como suero²⁰, fluido vítreo⁴¹ o lagrimal²¹ y líquido amniótico³⁰.

Además de su aparición asociada a las complicaciones neuroquirúrgicas^{16,22}, en la mayoría de los casos esta enfermedad se origina como consecuencia de la diseminación hematogena del hongo desde un foco distante de infección primaria³¹. La presencia de *Candida* en el cerebro implica una complicación que agrava el pronóstico de los pacientes y resulta potencialmente mortal. El compromiso de este órgano ocurre mayoritariamente en individuos con algún tipo de inmunodeficiencia, o en presencia de los factores de riesgo descritos, y con frecuencia se originan secuelas neurológicas o causa la muerte si no se diagnostica y trata rápidamente^{13,15}.

En el área de la neurociencia el uso de la microscopía intravital de alta resolución se ha convertido en una importante herramienta para definir los procesos involucrados en las enfermedades infecciosas en tiempo real⁴⁰. Navarathna et al.²⁹ reportaron el acceso al parénquima cerebral de *C. albicans* a solo 30 minutos de la inoculación intravenosa y sin rotura de la BHE; sin embargo, a los 3 días observaron una acumulación significativa de levaduras e hifas del hongo y signos de daño en la barrera endotelial, con elevada presencia de infiltrado leucocitario²⁹. El uso de técnicas más sensibles y el desarrollo de modelos experimentales que aborden el estudio de la patogénesis de la infección cerebral son necesarios para una mejor comprensión y manejo clínico de este proceso patológico.

Invasión y tropismo de *Candida albicans* en el sistema nervioso central

Para invadir el SNC *C. albicans* debe ser capaz de atravesar la BHE, barrera anatómica y funcional que regula el transporte de sustancia al cerebro. Utilizando un modelo *in vitro*

de la BHE humana para investigar las interacciones entre *C. albicans* y las células endoteliales microvasculares de cerebro humano, Jong et al.¹⁹ demostraron que este hongo es capaz de adherirse, invadir y hacer trancitosis a través de la monocapa celular, sin afectar su integridad. Las invasinas fúngicas Als3 y Ssa1 participan activamente en este proceso mediante la unión a un receptor expresado exclusivamente en células del endotelio cerebral, y promueven el desplazamiento a través de las mismas²⁴. Debido a que estas células recubren los capilares del cerebro constituyendo la BHE, *C. albicans* puede acceder a través de ellas a diferentes zonas del parénquima. En presencia de la activación del componente microglial, citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) son capaces de interrumpir las uniones estrechas de la BHE y permitir el paso de infiltrado inflamatorio durante la invasión cerebral¹².

Luego de examinar cerebros en autopsias de pacientes con candidiasis sistémica, Nakayama et al.²⁸ reportaron que las lesiones se localizan principalmente en la capa profunda de la corteza cerebral, en la región supratentorial, aunque algunos individuos mostraron lesiones simultáneas en el tronco encefálico y en el cerebelo. Otros autores reportaron su localización en la unión corticomedular³². Aunque aún no se ha dilucidado la relación entre la estructura normal de los vasos sanguíneos y la localización del hongo, se plantea la posibilidad de que la arquitectura vascular específica del tejido y los cambios en el flujo sanguíneo sean factores esenciales involucrados en la invasión por *Candida*, así como en la formación y distribución de los focos del hongo²⁸. La ausencia de un tropismo definido para *C. albicans* dificulta el estudio histológico de marcadores específicos.

Reconocimiento y respuesta inmunitaria local frente a *Candida albicans*

Desde que Medzhitov y Janeway propusieron en 1997 el concepto de reconocimiento de patrones²⁶ se han identificado una gran cantidad de receptores reconocimiento de patrones (PRR) que interactúan con los llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). La importancia de estos receptores en enfermedades fúngicas se demostró en humanos y ratones con mutaciones en PRR o en alguno de los componentes de sus vías de señalización, debido a la elevada susceptibilidad a sufrir infecciones mucosas y sistémicas graves causadas por hongos, incluidas las del SNC. En este sentido Holland et al.²³ señalan como factores de riesgo intrínsecos determinados defectos genéticos innatos en las células efectoras antifúngicas o en moléculas de señalización, que resultan relevantes en la defensa frente a hongos oportunistas en diferentes órganos. Algunos de ellos involucran mutaciones en la NADPH oxidasa (enfermedad granulomatosa crónica) o deficiencia de mieloperoxidasa (MPO), que llevan a fallos en la fagocitosis y a trastornos en la señalización de citocinas, como IL-17, o a defectos en la vía Dectina-1/CARD9.

Los receptores de lectina tipo C son una superfamilia heterogénea de receptores transmembrana y solubles, que se definen por contener dominios conservados de lectina tipo C. Son los PRR mejor caracterizados en la respuesta frente a patógenos fúngicos y reconocen polímeros de hidratos de carbono (mananos, glucanos y quitina) presentes en la pared

celular de los hongos³⁵. Estos receptores son necesarios para el reconocimiento y la fagocitosis, la inducción de mecanismos efectores antimicrobianos y mediadores inflamatorios, y dirigen y modulan la inmunidad adaptativa, incluidas las respuestas Th1 y Th17⁹.

Los principales miembros de este grupo que participan en la actividad antifúngica son: Dectina-1, Dectina-2, Dectina-3, el receptor MinCLE, el CR3, el receptor de manosa y el DC-SIGN, que se expresan principalmente en células mieloides. Hasta el presente el receptor mejor estudiado es la Dectina-1, que reconoce los β -(1,3)-glucanos de la pared del hongo. Muchas de las respuestas antifúngicas dependen exclusivamente de la activación de la quinasa Syk y de CARD9. Esta última pertenece a un complejo proteico que participa en la vía canónica o clásica dependiente de Dectina-1 y de la mayoría de los receptores de lectina tipo C, e induce la translocación nuclear de NF κ B (fig. 1). El papel crucial de la molécula adaptadora CARD9 en la respuesta antifúngica se evidencia tanto de forma clínica como experimental en animales deficientes en esta proteína (*Card9* -/-), los que muestran una mayor susceptibilidad frente a *C. albicans*. Al ubicarse en la cascada de señalización por debajo de la quinasa Syk, la molécula de CARD9 constituye una vía común a otros receptores de lectina tipo C⁴⁸.

Ferwerda et al.¹⁴ identificaron una mutación en el gen que codifica el receptor Dectina-1 humano, la que produce una expresión escasa o nula de la molécula. La mutación Y238X estuvo asociada con una frecuencia elevada de candidiasis vulvovaginal recurrente u onicomicosis en los miembros de una misma familia. Ensayos *in vitro* efectuados con células mononucleares de sangre periférica de estos individuos demostraron fallos en el reconocimiento de los β -glucanos de la pared de *C. albicans*, lo que provocaba una disminución en la secreción de citocinas, principalmente IL-17, TNF e IL-6. En contraste, la fagocitosis y muerte de los hongos fueron normales¹⁴. Plantinga et al.³⁵ estudiaron la incidencia de candidiasis diseminada en pacientes receptores de trasplantes de médula ósea y con el polimorfismo Y238X en la Dectina-1. En este reporte se informó que en pacientes inmunocompetentes esta mutación predispone al desarrollo de candidiasis mucocutánea, y no a la forma diseminada o a la neurocandidiasis; sin embargo, un estudio anterior en pacientes inmunocomprometidos, como los sometidos a tratamientos intensivos de tumores hematológicos malignos, informaba mayor susceptibilidad a la invasión sistémica por *C. albicans*³⁹. Si bien esta mutación no es considerada causa predisponente para la candidiasis sistémica, podría constituir un factor de alto riesgo en pacientes críticos cuando la infección se establece debido a intervenciones quirúrgicas, tratamientos subyacentes o infecciones concomitantes. Asimismo, la mutación Y238X fue asociada con la mayor predisposición a padecer la aspergilosis invasora en pacientes inmunocompetentes¹⁴.

La deficiencia de CARD9 humana y su vinculación con el desarrollo espontáneo de infecciones fúngicas persistentes y graves, localizadas principalmente en la piel y el tejido subcutáneo, las superficies mucosas o el SNC, fue descrita por primera vez en 2009 por Glocker et al.¹⁷ en una gran familia consanguínea iraní compuesta por 43 miembros¹⁷. La mutación Q295X estuvo asociada a la aparición de múltiples casos de candidiasis mucocutánea crónica y, en ciertos individuos, a una mayor susceptibilidad a la forma diseminada y cere-

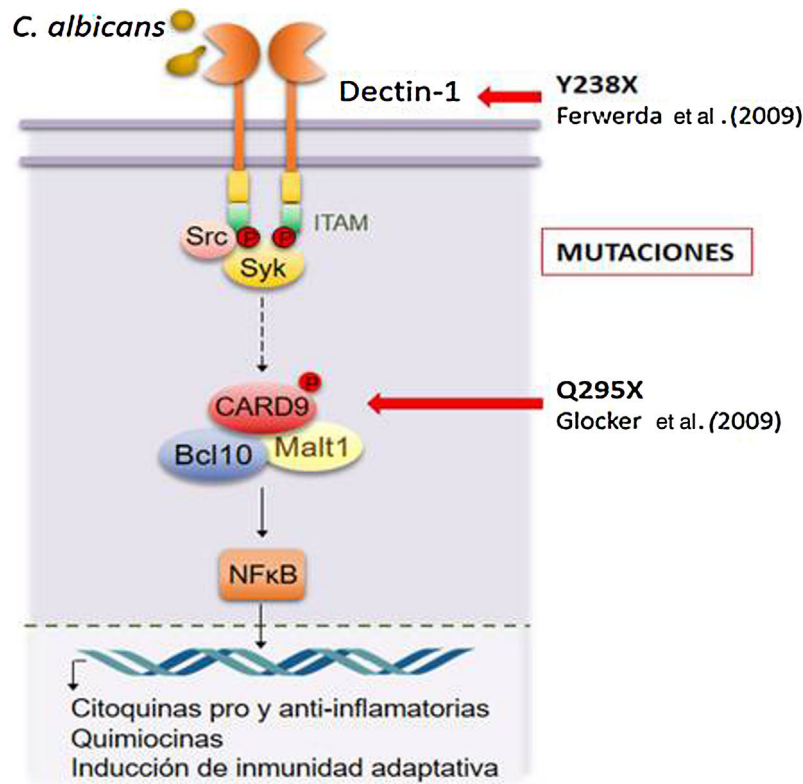


Figura 1 Vía de señalización de la Dectina-1. El reconocimiento de β -1,3-glucanos en la pared de *C. albicans* por el receptor Dectina-1 induce la activación de diversas cascadas de señalización. La formación del complejo CARD9-Bcl10MALT1 corresponde a la vía de activación canónica más importante, la cual es dependiente de Syk. Este complejo media la activación del factor de transcripción NFκB y la consecuente expresión génica. Se señalan las primeras mutaciones descritas en humanos para la Dectina-1 y CARD9^{14,17}.

Adaptada de Brown et al.⁹.

bral de la micosis⁴². Desde entonces se han identificado otras mutaciones en CARD9 asociadas con infecciones mucosas y sistémicas causadas por diferentes hongos¹⁵. Estos reportes demuestran inequívocamente la dependencia crítica de CARD9 en la inmunidad antifúngica humana.

Drummond et al.¹³ observaron que en pacientes deficientes en CARD9 el reclutamiento defectuoso de neutrófilos al cerebro contribuía al aumento de la carga fúngica en el SNC. Resultados similares se obtuvieron en modelos de candidemia en animales *Card9*^{-/-}. Whible et al.⁴⁸ reportaron que en ratones infectados con *Candida tropicalis* la pobre expresión del TNF en ausencia de CARD9 condujo al crecimiento descontrolado del hongo en el riñón, el bazo, el hígado y el cerebro, lo que sugiere un mecanismo independiente de la especie del hongo¹⁷. En este sentido, Schaefer et al.⁴⁹ determinaron que la microglía que expresa CARD9 promueve el reclutamiento de neutrófilos dependientes de IL-1 β y de la quimiocina CXCL1 hacia el SNC durante la infección.

La presencia de neutrófilos ineficientes en el control fúngico provocaría una acumulación excesiva y prolongada, no autocontrolada, que podría llevar a una inflamación mayor por liberación de moléculas que actuarían como patrones moleculares asociados a daño o por la activación y liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETosis). Hace algunos años Branzk et al.⁸ demostraron que la fagocitosis mediada por la Dectina-1 en neutrófilos limita la

translocación nuclear de la elastasa, enzima involucrada en la NETosis. Esto tiene como consecuencia la regulación de la formación de NET en respuesta a *C. albicans*. Aunque se ha demostrado que las NET desempeñan un papel importante durante la infección, también pueden tener efectos perjudiciales en el tejido circundante. Urban et al.⁴⁵ observaron que estas trampas extracelulares eran importantes en la defensa frente a *C. albicans*, pero cuando su producción o degradación no está controlada tienen un potencial patogénico y participan en procesos diversos como autoinmunidad, trombosis, enfermedades pulmonares, cáncer y neurodegeneración⁴⁵.

Asociación entre *Candida albicans* y enfermedades neurodegenerativas

Se ha considerado la posibilidad que la enfermedad neurodegenerativa conocida como enfermedad de Alzheimer (EA) tenga una etiología microbiana o, al menos, que los agentes infecciosos constituyan un factor de riesgo importante para su desarrollo¹. Hasta la fecha no está claro si estos microorganismos están directamente relacionados con la progresión de la EA, o si son patógenos oportunistas que colonizan más fácilmente el sistema nervioso de las personas con demencia y exacerban la inflamación en curso observada en estos

individuos²⁵. En 2014 Alonso et al.¹ demostraron por primera vez la presencia de proteínas fúngicas y ADN en el cerebro de pacientes con EA¹. Se observó que la infección cerebral por varios patógenos puede inducir la formación de amiloides, componente principal de las placas seniles en la EA⁴⁶. Además, el péptido β exhibe actividad antimicrobiana, y muestra una actividad inhibitoria particularmente elevada contra *C. albicans*, incluso mayor que algunos péptidos antimicrobianos⁴³. Por consiguiente, podría postularse que la presencia de una infección micótica crónica en el SNC es capaz de desencadenar la síntesis del péptido A β , que a su vez conduciría a depósitos de amiloide. Pisa et al.³³ demostraron que el 100% de los individuos con EA evaluados en su laboratorio presentaban hongos y partículas fúngicas en su cerebro, así como otras macromoléculas del patógeno (polisacáridos, ADN y proteínas) en suero. El hallazgo de quitina —un componente de la pared fúngica— en el cerebro de pacientes con EA apoya esta hipótesis⁴⁴. Pese a los hallazgos descritos hasta el momento, resulta necesario profundizar las investigaciones con el fin de determinar si efectivamente existe una asociación entre las enfermedades neurodegenerativas y las infecciones fúngicas.

Conclusiones

La candidiasis cerebral constituye una enfermedad grave, de difícil diagnóstico y tratamiento. Los avances en el conocimiento de las características del hongo y del proceso de invasión, incluyendo el reconocimiento inmunitario y la interacción con las poblaciones residentes en el cerebro, han abierto un nuevo campo de estudio sobre esta particular interacción huésped-patógeno que merece ser profundizado. Se requiere del esfuerzo y la convergencia de diferentes áreas disciplinarias para que esta enfermedad no siga siendo tan solo un hallazgo *post mortem*, sino una entidad con un diagnóstico certero y oportuno, que permita una terapia eficaz.

Financiación

Financiación de líneas de investigación recibida por parte de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (FONCYT PICT-2015-1393), CONICET (PIP-2014 112 201501 00652 CO) y Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Córdoba (SECyT-CONSOLIDAR-2018).

Dra. Cecilia Vigezzi (CV) becaria doctoral de CONICET, Bioq. Emilse Rodríguez (ER) Becaria doctoral CONICET.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (FONCYT PICT-2015-1393), al CONICET (PIP-2014 112 201501 00652 CO) y a la Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Córdoba (SECyT-CONSOLIDAR-2018) la financiación recibida en nuestras líneas de investigación.

Bibliografía

- Alonso R, Pisa D, Marina AI, Morato E, Rábano A, Carrasco L. Fungal infection in patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis.* 2014;41:301–11.
- Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16:445–52. <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283384d2>.
- Arsenault AB, Bliss JM. Neonatal candidiasis: New insights into an old problem at a unique host-pathogen interface. *Curr Fungal Infect Rep.* 2015;9:246–52.
- Bassetti M, Taramasso L, Nicco E, Molinari MP, Mussap M, Viscoli C. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Italy. *PLoS One.* 2011;6:e24198. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0024198>.
- Benjamin DK, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: A critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics.* 2003;112:634–40.
- Bhak G, Laforce-Nesbitt SS, Taylor S, Tan S, Stoll BJ, Higgins RD, et al. *Candida* virulence properties and adverse clinical outcomes in neonatal candidiasis. *J Pediatr.* 2012;161:441–7, e2.
- Bongomin F, Gago S, Oladele R, Denning D. Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision. *J Fungi.* 2017;3:57 [On line] <http://www.mdpi.com/2309-608X/3/4/57>.
- Branzk N, Lubojemska A, Hardison SE, Wang Q, Gutierrez MG, Brown GD, Papayannopoulos V. Neutrophils sense microbe size and selectively release neutrophil extracellular traps in response to large pathogens. *Nat Immunol.* 2014;15:1017–25. <http://dx.doi.org/10.1038/ni.2987>.
- Brown GD, Willment JA, Whitehead L. C-type lectins in immunity and homeostasis. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:374–89. <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-018-0004-8>.
- Casadevall A, Pirofski LA. Host-pathogen interactions: redefining the basic concepts of virulence and pathogenicity. *Infect Immun.* 1999;67:3703–13.
- Cornu M, Goudjil S, Kongolo G, Leke A, Poulain D, Chouaki T, Sendid B. Evaluation of the (1,3)- β -D-glucan assay for the diagnosis of neonatal invasive yeast infections. *Med Mycol.* 2018;56:78–87. <http://dx.doi.org/10.1093/mmy/myx021>.
- Da Fonseca AC, Matias D, Garcia C, Amaral R, Geraldo LH, Freitas C, Lima FR. The impact of microglial activation on blood-brain barrier in brain diseases. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:362. <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2014.00362>.
- Drummond RA, Lionakis MS. Candidiasis of the central nervous system in neonates and children with primary immunodeficiencies. *Curr Fungal Infect Rep.* 2018;12:92–7.
- Ferwerda B, Ferwerda G, Plantinga TS, Willment JA, van Spruel AB, Venselaar H, Elbers CC, Johnson MD, Cambi A, Huysamen C, Jacobs L, Jansen T, Verheijen K, Masthoff L, Morré SA, Vriend G, Williams DL, Perfect JR, Joosten LA, Wijmenga C, van der Meer JW, Adema GJ, Kullberg BJ, Brown GD, Netea MG. Human dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections. *N Engl J Med.* 2009;361:1760–7. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0901053>.
- Gavino C, Cotter A, Lichtenstein D, Lejtenyi D, Fortin C, Legault C, Alirezaie N, Majewski J, Sheppard DC, Behr MA, Foulkes WD, Vinh DC. CARD9 deficiency and spontaneous central nervous system candidiasis: Complete clinical remission with GM-CSF therapy. *Clin Infect Dis.* 2014;59:81–4. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu215>.
- Gholami-Shabani M, Zamani S, Moosa H, Shams-Ghahfarokhi M, Jamzivar F, Razzaghi-Abyaneh M. Recent advances in fungal infections of the central nervous system: From etiology

- to diagnosis and management. En: Kon K and Rai M Editors. Microbiol Cent Nerv Syst. Infect. Massachusetts, Estados Unidos Academic Press, Elsevier. 2018, p:215-59.
17. Glocker E-O, Hennigs A, Nabavi M, Schäffer AA, Woellner C, Salzer U, Pfeifer D, Veelken H, Warnatz K, Tahami F, Jamal S, Manguiat A, Rezaei N, Amirzargar AA, Plebani A, Hanneschläger N, Gross O, Ruland J, Grimbacher B. A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections. *N Engl J Med.* 2009;361:1727–35, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810719>.
 18. Goemaere B, Becker P, van Wijngaerden E, Maertens J, Spriet I, Hendrickx M, Lagrou K. Increasing candidaemia incidence from 2004 to 2015 with a shift in epidemiology in patients preexposed to antifungals. *Mycoses.* 2018;6:127–33, <http://dx.doi.org/10.1111/myc.12714>.
 19. Jong AY, Stins MF, Huang SH, Chen SH, Kim KS. Traversal of *Candida albicans* across human blood-brain barrier in vitro. *Infect Immun.* 2001;69:4536–44.
 20. Kaita Y, Tarui T, Otsu A, Tanaka Y, Suzuki J, Yoshikawa K, Yamaguchi Y. The clinical significance of serum 1,3-β-D-Glucan for the diagnosis of candidemia in severe burn patients. *J Burn Care Res.* 2019;40:104–6.
 21. Kaji Y, Hiraoka T, Oshika T. Increased level of (1,3)-β-D-glucan in tear fluid of mycotic keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247:989–92.
 22. Lewis RE, Cahyame-Zuniga L, Leventakos K, Chamilos G, Ben-Ami R, Tamboli P, Tarrand J, Bodey GP, Luna M, Kontoyiannis DP. Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: A 20-year autopsy study. *Mycoses.* 2013;56:638–45, <http://dx.doi.org/10.1111/myc.12081>.
 23. Lionakis MS, Netea MG, Holland SM. Mendelian genetics of human susceptibility to fungal infection. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4:a019638, <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a019638>, pii: a019638.
 24. Liu Y, Mittal R, Solis NV, Prasadarao NV, Filler SG. Mechanisms of *Candida albicans* trafficking to the brain. *PLoS Pathog.* 2011;7:e1002305, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1002305>.
 25. McManus RM, Heneka MT. Role of neuroinflammation in neurodegeneration: New insights. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9:14, <http://dx.doi.org/10.1186/s13195-017-0241-2>.
 26. Medzhitov R, Janeway CA. Innate immunity: The virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell.* 1997;91:295–8.
 27. Miró MS, Rodríguez E, Vigezzi C, Icely PA, García LN, Peinetti N, Maldonado CA, Riera FO, Caeiro JP, Sotomayor CE. Contribution of TLR2 pathway in the pathogenesis of vulvovaginal candidiasis. *Pathog Dis.* 2018;76, <http://dx.doi.org/10.1093/femspd/fty050>.
 28. Nakayama H, Shibuya K, Kimura M, Ueda M, Iwabuchi S. Histopathological study of candidal infection in the central nervous system. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi.* 2010;51:31–45.
 29. Navarathna DHMLP, Munasinghe J, Lizak MJ, Nayak D, McGavern DB, Roberts DD. MRI confirms loss of blood-brain barrier integrity in a mouse model of disseminated candidiasis. *NMR Biomed.* 2013;26:1125–34 [On line] <http://doi.wiley.com/10.1002/nbm.2926>.
 30. Pacora P, Romero R, Erez O, Maymon E, Panaitescu B, Kusanovic JP, Tarca AL, Hsu CD, Hassan SS. The diagnostic performance of the beta-glucan assay in the detection of intra-amniotic infection with *Candida* species. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32:1703–20, <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1416083>.
 31. Parker JC, McCloskey JJ, Knauer KA. Pathobiologic features of human candidiasis. A common deep mycosis of the brain, heart and kidney in the altered host. *Am J Clin Pathol.* 1976;65:991–1000.
 32. Pendlebury WW, Perl DP, Munoz DG. Multiple microabscesses in the central nervous system: A clinicopathologic study. *J Neuro-pathol Exp Neurol.* 1989;48:290–300.
 33. Pisa D, Alonso R, Rábano A, Rodal I, Carrasco L. Different brain regions are infected with fungi in Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2015;5:15015 [On Line] <https://doi.org/10.1038/srep15015>.
 34. Puia-Dumitrescu M, Smith PB. Antifungal drugs in newborns and children. *Pediatr Clin North Am.* 2017;64:1389–402, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2017.08.013>.
 35. Plantinga TS, van der Velden WJFM, Ferwerda B, van Spruel AB, Adema G, Feuth T, Donnelly JP, Brown GD, Kullberg BJ, Blijlevens NM, Netea MG. Early stop polymorphism in human dectin-1 is associated with increased *Candida* colonization in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2009;49:724–32.
 36. Revie NM, Iyer KR, Robbins N, Cowen LE. Antifungal drug resistance: Evolution, mechanisms and impact. *Curr Opin Microbiol.* 2018;45:70–6 [On line] <https://doi.org/10.1016/j.mib.2018.02.005>.
 37. Riera FO, Caeiro JP, Denning DW. Burden of serious fungal infections in Argentina. *J Fungi.* 2018;4:E51, <http://dx.doi.org/10.3390/jof4020051>.
 38. Romani L. Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:275–88, <http://dx.doi.org/10.1038/nri2939>.
 39. Saijo S, Fujikado N, Furuta T, Chung S, Kotaki H, Seki K, Sudo K, Akira S, Adachi Y, Ohno N, Kinjo T, Nakamura K, Kawakami K, Iwakura Y. Dectin-1 is required for host defense against *Pneumocystis carinii* but not against *Candida albicans*. *Nat Immunol.* 2007;8:39–46, <http://dx.doi.org/10.1038/ni1425>.
 40. Shi M, Mody CH. Fungal infection in the brain: what we learned from intravital imaging. *Front Immunol.* 2016;7:292, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2016.00292>.
 41. Shimbo M, Ito N, Kadonosono K. Investigation of beta-D-glucan values in the vitreous. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2002;106:579–82.
 42. Cheng SC, Netea SA, Jacobs L, Jansen T, van de Veer-donk FL, Williams DL, et al. An anti-inflammatory property of *Candida albicans* β-glucan: induction of high levels of interleukin-1 receptor antagonist via a dectin-1/CR3 independent mechanism. *Cytokine.* 2015;71:215–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2014.10.013>.
 43. Tucker SM, Ingelsson M, Hyman B, Burton MA, Goldstein LE, Duong S, et al. The Alzheimer's disease-associated amyloid β-protein is an antimicrobial peptide. *Bush AI, ed. PLoS One.* 2010;5:e9505 [On Line] <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0009505>.
 44. Sotgiu S, Musumeci S, Marconi S, Gini B, Bonetti B. Different content of chitin-like polysaccharides in multiple sclerosis and Alzheimer's disease brains. *J Neuroimmunol.* 2008;197:70–3.
 45. Urban CF, Ermert D, Schmid M, Abu-Abed U, Goosmann C, Nacken W, Brinkmann V, Jungblut PR, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against *Candida albicans*. *PLoS Pathog.* 2009;5:e1000639 [On Line] <https://dx.plos.org/10.1371/journal.ppat.1000639>.
 46. Vasileiou E, Apsemidou A, Vyzantiadis T-A, Tragiannidis A. Invasive candidiasis and candidemia in pediatric and neonatal patients: A review of current guidelines. *Curr Med Mycol.* 2018;4:28–33, <http://dx.doi.org/10.18502/cmm.4.3.173>.
 47. Vigezzi C, Icely PA, Dudiuk C, Rodríguez E, Miró MS, Castillo GDV, Azcurra AI, Abiega C, Caeiro JP, Riera FO, García-Effrón G, Sotomayor CE. Frequency, virulence factors and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis* species complex isolated from patients with candidemia in the central region of Argentina. *J Mycol Med.* 2019;29:285–91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mycmed.2019.100907>.

48. Whibley N, Jaycox JR, Reid D, Garg AV, Taylor JA, Clancy CJ, Nguyen MH, Biswas PS, McGeachy MJ, Brown GD, Gaffen SL. Delinking CARD9 and IL-17: CARD9 protects against *Candida tropicalis* infection through a TNF- α -dependent IL-17-independent mechanism. *J Immunol.* 2015;195:3781-92, <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1500870>.
49. Zhu LL, Zhao XQ, Jiang C, You Y, Chen XP, Jiang YY, Jia XM, Lin X. C-type lectin receptors dectin-3 and dectin-2 form a heterodimeric pattern-recognition receptor for host defense against fungal infection. *Immunity.* 2013;39:324-34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2013.05.017>.