

*Putative Candida albicans induced chronic urticaria*Paula S. A. Moraes¹, Ernesto A. Taketomi²

1 - Consultora de Alergia do Hospital Mater Dei - Belo Horizonte - MG; 2 - Professor Titular de Imunologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia - Uberlândia - MG.

Resumo

Objetivo: Apresentar o caso de um paciente do sexo masculino, de 49 anos com urticária há 20 anos, no qual se surpreendeu um teste cutâneo imediato positivo para *Candida albicans* e que respondeu bem à imunoterapia específica.

Métodos: O paciente foi submetido à anamnese e a um completo exame físico. Foi realizado teste cutâneo de leitura imediata utilizando uma bateria padrão de inalantes e alimentos. Foi também testado a *Candida albicans*, para observação das reações do Tipo I e IV. O paciente foi submetido à imunoterapia utilizando extrato aquoso de *Candida albicans* por 24 meses.

Resultados: Nenhuma lesão sugestiva de candidíase foi encontrada no corpo do paciente, entretanto ele apresentou reação imediata positiva ao teste de puntura com a *Candida albicans*. O efeito benéfico da imunoterapia específica pode ser observado a partir de três meses de tratamento, completando-se com um ano. Foi então administrada doses de manutenção, até que se completassem dois anos de tratamento.

Conclusão: Os resultados sugerem que os alérgenos da *Candida albicans* podem desencadear urticária crônica e que a imunoterapia específica pode ser de utilidade no manejo da doença. Entretanto, estudos bem controlados são necessários para a obtenção de dados mais confiáveis.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 1999; 22(5):165-169 *Candida albicans*, candidíase alérgica, imunoterapia, teste cutâneo, urticária.

Abstract

Objective: To present a 49-year-old man who had suffered from urticaria for 20 years, had an immediate skin test positive to *Candida albicans* and who showed improvement after specific immunotherapy.

Methods: From the patient we obtained a detailed information about his symptoms and a physical examination was performed. He was evaluated with a standard battery of common inhalant and food allergens with standard prick

Discussão

Os primeiros relatos escritos de possível candidíase oral datam da época de Hipócrates e Galeno. Contudo apenas em 1843, Robin deu ao microorganismo o nome de *Oidium albicans*. Mais de 100 sinônimos foram atribuídos ao fungo, o mais comum *Monilia albicans* e atualmente o termo *Candida albicans* é o definido para o microorganismo no reino animal. No homem, ele pode se manifestar como saprófita ou patógeno. O período mais interessante de sua história começou na década de 40, quando os antibióticos foram introduzidos na prática clínica, fazendo crescer abruptamente todas as manifestações clínicas da micose/doença².

Existe grande variação na taxa descrita de indivíduos portadores sãos, possivelmente porque isto varia de população para população. Clayton *et al*³ encontraram taxas que variavam de 5 % na boca de crianças saudáveis, 23 % em estudantes de medicina até 32 % em adultos hospitalizados. A incidência sobe para 31 % em pacientes recebendo corticosteróides, 62 % em diabéticos e 64 % nos que estão em uso de antibióticos².

Com relação aos estudos sobre testes cutâneos, Holti relatou reação cutânea imediata do tipo I (leitura após 20 minutos) em testes intradérmicos em 10-15 % da população adulta normal e reação do tipo IV (leitura em 48-72 horas) em 14% de pessoas entre os onze e 20 anos de idade, atingindo até 83 % em adultos por volta dos 50 anos⁴.

A possibilidade de sensibilização alérgica ao fungo em patologias tem sido reconhecida por diversos autores. Especificamente na urticária, em estudo realizado entre os anos de 1958 até 1967, Holti publicou o resultado de suas pesquisas a respeito das manifestações alérgicas por *Candida albicans*⁴. Ele estudou 270 pacientes com urticária crônica e encontrou 18 % de reações intradérmicas imediatas positivas ao fungo. Em 1961, Shelley *et al*⁵ e em 1967 Weary *et al*⁶ relataram casos isolados de urticária crônica desencadeados por *Candida albicans*.

Em 1971, James *et al*⁷ estudaram 100 pacientes

testing techniques. In addition he was also tested with *C. albicans*. Type I and Type IV reactions was observed. He were offered the option of *Candida albicans* allergen immunotherapy for a period of 24 months.

Results: It was not found a single lesion suggesting *Candida albicans* infection on the body of the patient. Nevertheless he showed an immediate skin test positive to *Candida albicans*. The effects of the specific immunotherapy began at the third month of the treatment and had completely established after one year. The patient has administered two years of allergen immunotherapy.

Conclusion: Our results suggest that the allergens of *Candida albicans* may chronic urticaria and that specific immunotherapy can be useful in the management of the disease. Nevertheless controlled studies would be the ideal procedure for obtaining more reliable data.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 1999; 22(5):165-169 allergen immunotherapy, allergic candidiasis, *Candida albicans*, skin test, urticaria.

Introdução

Urticária crônica representa um grande percentual de consultas em uma clínica de alergia e é definida por alguns autores por "vexing trouble"(problema vexatório). Isto, porque na maioria das vezes não se consegue firmar um diagnóstico etiológico e o paciente permanece às vezes anos com sintomas e/ou dependente de drogas antialérgicas.

Candida albicans pode tornar-se um potente alérgeno em algumas ocasiões, tendo sido descrito como causador de quadros crônicos de asma, rinite, vaginite, balanite e urticária¹. O caso clínico que apresenta-se a seguir trata de urticária muito possivelmente desencadeada por antígenos desse fungo.

Caso clínico

Paciente do sexo masculino, 49 anos, engenheiro de minas e professor universitário.

Relatava de maneira clara e objetiva ser portador de urticária desde os 30 anos de idade. Passara por diversos alergistas e dermatologistas, fora submetido a diversos testes cutâneos de leitura imediata e de contato, com resultados variados: alérgico a carne de porco, corantes, tomate, etc. Trazia uma série de exames recentes (hemograma, parasitológico de fezes, urina rotina, CH50, C3, C4, IgE total, anticorpos antinucleares, anti-estreptolisina O, velocidade de hemossedimentação, bioquímica de sangue, provas de função hepática e tireoidiana normais. Raios X de tórax, de seios da face, de arcada dentária e ultrassom abdominal normais).

Ao longo desses quase 20 anos, fizera diversas dietas, não tomava drogas associadas ao desencadeamento e/ou agravamento do quadro. Tratava-se com diversos antihistamínicos anti H1 e anti H2, corticosteróides, anti-

portadores de urticária crônica e relataram que 26% reagiram ao prick teste de leitura imediata contra o fungo e que possivelmente existe reação cruzada entre *Candida albicans* e *Saccharomyces cerevisiae*, também chamado fungo dos alimentos, usado em pães e bebidas fermentadas. A provocação duplo-cega com estes fungos exacerbou o quadro urticariano e houve melhora com dieta pobre em fungos e/ou nistatina. A dieta consistia em evitar pães, roscas, salsicha, vinhos, cerveja, cidra, suco de uva, queijos, vinagre, "ketchup", pickles, etc.

Em 1981, Truss *et al*⁸ descreveram diversos sintomas associados à hipersensibilidade à *Candida albicans*, dentre eles a urticária crônica (+ fadiga, depressão, vaginites de repetição, sintomas respiratórios, cefaléia, diarreia, etc). Os autores também propõem como tratamento uma dieta pobre em fungos, antimicóticos e imunoterapia específica. Em 1984, publicaram livro popular de grande impacto denominado "The Yeast Connection" (A conexão fungo), que motivou um "position statement" claramente desfavorável por parte da Academia Americana de Alergia em 1986⁹.

Com relação à asma, desde a década de 50 até a atual década diversos autores têm descrito casos da doença onde se encontrou teste cutâneo imediato positivo, associado à IgE e à provocação igualmente positivos¹⁰⁻¹⁵. A imunoterapia foi usada com sucesso em casos de rinite e asma desencadeados por *C. albicans*¹². Akiyama *et al* afirmam que no Japão o fungo é usado rotineiramente na investigação alergológica dos pacientes¹⁵. Também na vaginite alérgica por *Candida*, a imunoterapia tem sido usada com sucesso em relatos da década de 70 e de 90¹⁶.

O paciente aqui apresentado respondeu ao teste de leitura imediato por punção à *Candida albicans*, apesar de não ter reagido aos alérgenos inaláveis mais comuns em nosso meio. Esta não é a situação mais comum, pois os pacientes que reagem ao fungo, habitualmente são atópicos e reagem aos ácaros ou aos pólenes¹⁶. Ele experimentou melhora gradual com o decorrer do tratamento, até ausência total dos sintomas. Não foi aventada a possibilidade de dieta, porque isto restringiria ainda mais os seus hábitos. Não foi prescrito anti-fúngico, porque não havia qualquer sintoma e nenhuma lesão foi encontrada ao exame físico. A imunoterapia teria cumprido o seu papel (?).

Contudo, há que se falar também a linguagem da medicina baseada em evidências: trata-se apenas de um relato de caso. Seriam necessários novos estudos averiguando a reatividade cutânea imediata ao fungo em diversos pacientes com urticária (como os de 40 anos atrás), assim como em controles assintomáticos. Não existe prova definitiva de a *Candida albicans* ter sido a causadora da urticária descrita, porque não foi feita uma provocação duplo-cega. Não existe prova definitiva de a imunoterapia ter atuado como tratamento ativo, pois qualquer substância inalada, ingerida ou injetada pode ter um poderoso efeito placebo. E ainda se a etiologia fosse firmada, estudos controlados são necessários para demonstrar o papel da imunoterapia com

helmínticos, antidepressivos. Fizera um ano de dessensibilização com histamina. Tomara medicamentos homeopáticos e fitoterápicos. Passara por três anos de processo psicanalítico e obtivera alta. O esquema posológico a que se ajustara era 25 mg de hidroxizina em dias alternados. Aproximadamente quatro vezes por ano fazia uso de corticóides de depósito. Negava passado pessoal e história familiar de alergia.

Vinha à consulta com um curioso desejo. Quer fazer os 50 anos de idade sem a urticária que o acompanhava há tantos anos e desejava interromper o uso da hidroxizina, porque ela dificultava o controle de seu peso. Não sofria de qualquer doença, não usava quaisquer medicamentos, a não ser vitaminas E e C, há cerca de dez anos. Não fumava e bebia aproximadamente seis cervejas a cada fim de semana. No inverno trocava a cerveja pelo vinho. "Não se conformava" com o diagnóstico de urticária idiopática" que lhe fora dado.

À consulta (janeiro de 1996), apresentava pápulas eritematosas nos braços e abdome, porque propositalmente tinha deixado de tomar a hidroxizina para fazer o teste cutâneo. Foi-lhe aplicado teste cutâneo pela técnica de punção na face volar do antebraço direito utilizando uma bateria padrão com oito inalantes, seis alimentos e os controles positivos e negativos. Aos 20 minutos a leitura revelou uma pápula maior do que a de histamina, que não correspondia aos alérgenos que se supunha que tivessem sido testados e sim à *Candida albicans*, esquecida junto dos outros antígenos na bandeja de testes e usada inadvertidamente no paciente. Foi-lhe aplicado então novo teste de punção no antebraço esquerdo repetindo os inalantes, alimentos e *Candida albicans* de três laboratórios distintos: IPI-ASAC, Alergofer, Alergo-med, na concentração de 10000 PNU/ml. O resultado mostrou pápulas eritematosas de 5-7 mm de diâmetro aos 15 minutos, referentes à aplicação de *Candida albicans*. As pápulas desapareceram com meia hora e voltaram a crescer após seis horas, persistindo por 24 horas. A resposta aos inalantes e alimentos foi negativa. Foi realizado também no mesmo dia um teste intradérmico com *Candida* para observar reação tardia no braço direito. Depois de 72 horas uma induração de 12 mm, rodeada de halo eritematoso foram constatados.

Refeita a anamnese o paciente negava ter qualquer sintoma de pele, unhas, órgãos genitais e intestinos. Negava estes sintomas no presente e no passado. Fora submetido à circuncisão após o nascimento, mantinha relações heterossexuais com uma parceira fixa há 25 anos. A parceira não apresentava nenhuma queixa vaginal, nem de pele, boca e intestinal.

Refeito o exame físico, o paciente foi minuciosamente examinado: unhas e entre os dedos dos pés, pregas cutâneas, couro cabeludo, conduto auditivo, oro e nasofaríngea, genitália, região perianal. Nenhuma alteração foi encontrada.

Foi-lhe então proposta a imunoterapia específica com antígenos de *C. albicans*. Ao paciente foi cuidadosamente

extrato de *Candida* em pacientes com urticária crônica alérgica à *Candida*. Além do mais existem inúmeros casos mostrando o desaparecimento espontâneo da síndrome após muitos anos de evolução.

Outro aspecto muito interessante deste caso e que deve ser citado é a constatação de que assim como os cirurgiões podem esquecer instrumental dentro do abdome e os ortopedistas podem engessar o lado errado, também os alergistas estão sujeitos a manusear indevidamente os antígenos. Um desfecho feliz desta distração parece ter permitido um diagnóstico não procurado e jamais pensado. Contudo é prudente não confiar no acaso e ter a atenção redobrada sempre que se diluir e aplicar antígenos aos pacientes.

Era uma vez, um velho professor de semiologia de uma linda escola de medicina...ele dizia a seus alunos que eles precisavam estudar antes nos livros e conhecer as doenças, para poderem fazer os diagnósticos, porque por analogia, não se sai na rua cumprimentando a quem não se conhece. Aos leitores clínicos e pesquisadores aos muito curiosos. Eis a *Candida albicans*. A urticária, todos conhecemos.

Referências bibliográficas

1. Moraes PSA. *Candidiase Alérgica. Considerações e Revisão de Literatura. Rev. bras. alerg. imuno-patol.* 1996; 19: 49-51.
2. Edwards JF. *Candida species In Mandell D & Bonnett, eds. Principles and practice of infectious diseases, fourth edition, New York. Churchill Livingstone* 1995:2289-96.
3. Clayton Y, Noble WC. *Observations on the epidemiology of Candida albicans J. Clin Pathol* 1966; 19: 76-83.
4. Holti G *Management of pruritus and urticaria Br Med J.* 1967: 155-63.
5. Shelley WB, Florense R. *Chronic urticaria due to mold hypersensitivity Archs Dermatol* 1961; 83: 549-51.
6. Weary P, Guerrant JD *Chronic urticaria in association with dermatophytosis Archs Dermatol* 1967; 95: 400-403.
7. James J, Warnin RP. *An assessment of the role of Candida albicans and food yeasts in chronic urticaria Br J Derm* 1971; 84: 227-37.
8. Truss CO. *The role of Candida albicans in human illness. J Orthomolecular Psychiatry* 1981; 10: 228-40.
9. Executive Committee of the American Academy of Allergy and Immunology. *Position statements. Candidiasis hypersensitivity syndrome J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 271-3.
10. Keeney ED *Candida asthma Ann Allergy* 1951; 34: 323-29.
11. Akiyama K, Yni Y, Shida T, Miyamoto T *Relationship between the results of skin, conjunctival, and bronchial tests and RAST with Candida albicans in patients with asthma. Clin Allergy* 1981; 11: 343-53.
12. Gumoswki P, Lech B, Chaves, Girard JP *Chronic asthma and Rhinitis due to Candida albicans, epi-dermophyton and trichophyton Ann Allergy* 1987; 59:48-51.
13. Akiyama K, Mathison DA, Riber JB, Greenberger BA, Patterson R *Allergic bronchopulmonary candidiasis. Chest* 1984; 85:699-700.
14. Savolane J, Viander M, Koivikko K. *IgE, OGA and IgG antibody response to carbohydrate and protein antigens of Candida albicans in asthmatic*

explicada a natureza empírica e a incerteza de sucesso com esta modalidade tera-pêutica, assim como os poucos dados científicos que lhe davam suporte.

Consciente, ele concordou e mostrou-se disposto ao longo tratamento. Optou por fazer as aplicações no consultório.

A imunoterapia foi iniciada utilizando aplicações semanais de extrato aquoso de proteínas de *Candida albicans* do laboratório IPI-ASAC do Brasil, na concentração de 10 PNU/ml, começando com 0,1 até 0,5 cc aplicadas mais sete vezes. A seguir passou-se a concentração de 100 PNU/ml e 1000 PNU/ml nas mesmas quantidades. Doze horas depois de ter recebido 0,3 cc da concentração 5000 PNU/ml, o paciente apresentou urticária generalizada, que regrediu em dois dias de tratamento com prednisona. Por causa desta reação adversa, a diluição foi abandonada e a manutenção foi feita com 0,5 cc da solução de 1000 PNU até que se completassem dois anos de tratamento. Desde a dose 0,4 da solução de 1000 PNU até cinco meses depois, o paciente apresentava sempre um pequeno eritema no local da aplicação.

Observou-se melhora aos três meses de tratamento, permitindo uma redução gradual da hidroxizina, até sua suspensão após cinco meses. Apareceram pequenas pápulas urticariformes, que não necessitaram de anti-histamínicos. A urticária desencadeada após a aplicação da dose mais concentrada aconteceu aos seis meses e meio de tratamento. Com sete meses de tratamento, o paciente completou os esperados 50 anos, com discretíssima sintomatologia, usando apenas a imunoterapia. Aos doze meses, ele mostrava-se assintomático. Recebeu alta com 24 meses de tratamento.



children Allergy 1990;45:47-53.

15. Akiyama K, Shida T, Yasueda H, Mita H, Yama-moto T, Yamaguchi H. Atopic asthma caused by *Candida albicans* acid protease case reports *Allergy* 1994; 49:778-781.
16. Rigg D, Miller M, Metzger WJ. Recurrent allergy vulvovaginitis. Treatment with *Candida albicans* allergen immunotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:332-6.

Agradecimentos:

Ao querido paciente, pelos inabaláveis bom humor, otimismo e obstinação, com que se conduziu durante o diagnóstico e todo o tratamento. ("existem os aca-sos?").

Aos funcionários da biblioteca da Faculdade de Medicina da UFMG, pela boa vontade na busca de artigos muito antigos, sem os quais este relato não seria possível.

Endereço para correspondência

Paula S. A. Moraes
Rua Felipe dos Santos, 204/801 – Lourdes
30180-160 - Belo Horizonte - MG
Fones: 0XX.31-2916176, 0XX.31-9959565
Fax: 0XX.31-2914804
E-mail: phyphagor@inetminas.estaminas.com.br

[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.
Copyright 1998 - SBAI - Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000