



11212
UNIVERSIDAD NACIONAL¹²
AUTONOMA DE MEXICO²

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL
I. M. S. S.

GRANULOMA CANDIDOSICO EN UNA
VARIANTE DE SINDROME DE KID
(Queratitis - Ictiosis - Sordera)

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
D E R M A T O L O G O
P R E S E N T A
DRA. PATRICIA ESTHER RODIL POSADA

Director de Tesis:
DR. ERNESTO MACOTELA RUIZ



MEXICO, D. F.

MARZO 1990

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE:

1) Introducción:

Granuloma Candidósico	
-Definición.....	1
-Historia.....	1
-Etiología.....	2
-Estadística y clasificación.....	2
-Fisiopatogenia.....	2
-Cuadro clínico.....	5
-Histopatología.....	6
-Tratamiento.....	6
Síndrome de KID	
-Definición.....	9
-Historia.....	9
-Estadística.....	9
-Etiología-Fisiopatogenia.....	10
-Inmunodeficiencias.....	10
-Cuadro clínico.....	11
-Histopatología.....	12
-Diagnóstico diferencial.....	12
-Tratamiento.....	13

2) <u>Objetivos</u>.....	14
---------------------------------	-----------

3) <u>Material y método</u>.....	14
---	-----------

4) <u>Resultados</u>.....	17
----------------------------------	-----------

5) <u>Discusión</u>.....	19
---------------------------------	-----------

6) <u>Conclusiones</u>.....	22
------------------------------------	-----------

<u>Fotografías</u>.....	23
--------------------------------	-----------

<u>Cuadros</u>.....	28
----------------------------	-----------

<u>Gráficas</u>.....	35
-----------------------------	-----------

7) <u>Bibliografía</u>.....	44
------------------------------------	-----------

1) INTRODUCCION

GRANULOMA CANDIDOSICO:

DEFINICION:

Rara enfermedad producida generalmente por Candida albicans, crónica, localizada a piel y anexos asociada a endocrinopatías e inmunodeficiencias y que se encuentra incluida en el cuadro de candidosis mucocutánea crónica.(1,2).

HISTORIA:

El primer caso fué descrito por Forbes en 1909, posteriormente una descripción anatomoclínica más completa fué hecha por Joulia Le Coulant en 1939 y en 1950 Hauser y Rothman publicaron un caso en un niño de 7 años con inicio de lesiones a los 11 meses y que en los cultivos hallaron Candida albicans, revisaron otros 13 casos similares publicados anteriormente estableciendo así las características de esta entidad.

Determinaron que la edad de inicio es temprana, no hay predominio de sexo y lo más importante concluyeron que probablemente éstos pacientes cursan con alteraciones inmunológicas y que son rebeldes al tratamiento tanto local como sistémico.(2,3).

A partir de entonces múltiples casos han sido publicados incluyéndose dentro del cuadro de Candidosis Mucocutánea Crónica.

ETIOLOGIA:

Candida albicans es el agente causal principal del granuloma candidósico, se han reportado otras especies como Candida parapsilosis, Candida tropicalis y Candida guilliermondi, pero en casos muy aislados. (4)

Candida es un comensal normal del hombre, es encontrada como parte de la flora normal del tracto gastrointestinal, genital femenino y orofaringe, raramente coloniza en piel normal, aunque si crece en piel con dermatosis crónicas previas.

Candida es una levadura que puede existir en tres estados morfológicos: blastospora o fase de levadura que es la forma taxonómica predominante, fase micelial o de pseudohifas que es la fase invasora y clamidospora que es la fase de reposo. (3,4,5).

DATOS ESTADISTICOS Y CLASIFICACION:

No hay datos estadísticos, son múltiples los casos asociados a otras entidades.

No hay diferencias estadísticas en cuanto al sexo. El cuadro #1 muestra la clasificación que se ha hecho de la candidosis mucocutánea crónica debido a su gran diversidad de presentación.

FISIOPATOGENIA:

El desarrollo de candidosis depende de una compleja interacción que existe entre la patogenicidad innata de Candida y los mecanismos de defensa del huésped.

Los mecanismos de defensa del huésped son en primer lugar los factores de inmunidad celular que son más importantes que la inmunidad humoral en la resistencia del huésped contra Candida, estos últimos asociados principalmente a infecciones

bacterianas y virales.

La alteración en ciertas sustancias y proteínas que posee el organismo contra Candida tales como la mieloperoxidasa, la proteína quimiotripsina-like catiónica pueden producir una falla en la capacidad de los leucocitos, neutrófilos, monocitos y eosinófilos para reconocer, ingerir y destruir a Candida.(9)

Las alteraciones en la inmunidad mediada por células han sido asociadas con la presencia de Candida, pacientes con defectos en las células T, que no tengan alteraciones tímicas han sido asociados con candidosis mucocutánea crónica.(5)

Las inmunoglobulinas juegan un papel menos importante, sin embargo se ha demostrado que los anticuerpos anticandidina IgA presentes en la saliva pueden inhibir la presencia de Candida en mucosa oral.(9) Otros mecanismos de defensa del huésped menos específicos son la fagocitosis y el sistema del complemento, estos están conservados en la candidosis mucocutánea crónica. La pared celular de Candida produce activación de la vía alterna del complemento produciendo potentes agentes quimiotácticos, por ejemplo C5a que aumenta la acumulación de polimorfonucleares y macrófagos alrededor del organismo invadido. Estos mecanismos de defensa intactos en la candidosis mucocutánea crónica probablemente dan protección contra la candidemia.(4)

-Barrea anatómica: La primera línea de defensa del huésped contra Candida es el epitelio intacto, Candida no crece normalmente en la piel, crece en poca cantidad en tracto gastrointestinal. Los ácidos grasos libres de cadena larga tienen un efecto antifúngico; sin embargo cuando la piel es dañada (quemaduras, padecimientos crónicos de la piel) Candida puede multiplicarse

libremente.

-Flora normal: Este mecanismo de defensa es principalmente en el tracto gastrointestinal, alterado por el uso de antibióticos de amplio espectro, inmunosupresores, etc, pero que no influyen en el desarrollo de candidosis mucocutánea crónica. (1,4,9,8,10).

En resumen en la candidosis mucocutánea crónica encontramos un componente inmunológico complejo y polifacético que incluyen disminución o ausencia de hipersensibilidad a Candida, disminución de la proliferación de linfocitos específicos contra Candida, defecto en la quimiotaxis de los monocitos. Por otro lado la función de linfocitos B, producción de anticuerpos y función de polimorfonucleares se encuentra normal.

El cuadro #2 muestra la clasificación de los factores predisponentes para la infección por Candida. (4,9).

CUADRO CLINICO:

El granuloma candidósico aparece generalmente en la primera o segunda década de la vida, casi siempre las lesiones son estrictamente cutáneomucosas, pero se han observado casos aislados de localización digestiva o pulmonar. (3,5,6)

La primera manifestación frecuentemente es el perleche, seguido posteriormente del ataque a uñas; las lesiones en piel son inicialmente de localización acral, en el granuloma son lesiones vascularizadas, pápulas eritematosas, serpiginosas, de bordes realzados, con superficie escamosa, y en los casos más crónicas lesiones verrugosas cubiertas de costras gruesas café-amarillentas; estas lesiones no son dolorosas, ni sensibles. Pueden estar asociadas también a infecciones por dermatofitos y bacterias secundariamente produciendo secreciones y olor fétido. También son frecuentes las fisuras en lengua y la estomatitis angular bilateral.

Las uñas son afectadas frecuentemente con paroniquia y distrofia total de la uña, se ha demostrado que Candida penetra en la uña in vitro en presencia de ciertos nutrientes como la glucosa, igualmente que puede producir aminoácidos con los que invade y destruye estructuras queratinizadas como pelo y uñas. Se han asociado múltiples padecimientos en con granuloma candidósico y/o candidosis mucocutánea crónica los cuales fueron mencionados en la clasificación, sin embargo cabe mencionar que de las asociaciones más frecuentes se encuentran las poliendocrinopatías del tipo I con un porcentaje significativo 73-78% (1,6,8,11,12).

HISTOPATOLOGIA:

Las tinciones con Hematoxilina y eosina muestran en la mayoría de los casos hiperqueratosis, paraqueratosis, acantosis, infiltrado mixto en dermis superficial con células plasmáticas y linfocitos, escasas células gigantes se pueden observar, en ocasiones el infiltrado llega hasta dermis media siendo perifolicular y periglandular.

Aún con tinciones hematoxilina y eosina se pueden observar levaduras e hifas en el estrato córneo con rara invasión a dermis, lo que puede ser confirmado por tinciones con PAS y metenamina de plata.

Con la microscopía electrónica se observan las pseudohifas penetrando la pared del epitelio a través de orificios en las células queratinizadas. Blastosporas y clamidosporas se pueden también observar. (1,2,6,10,11).

TRATAMIENTO:

El tratamiento está encaminado a dos aspectos principales: la terapia antimicótica y la inmunoterapia; desde las primeras descripciones realizadas por Hauser y Rothman en 1950 refieren la poca respuesta a los tratamientos tanto tópicos como sistémicos, sin embargo con el advenimiento de los nuevos antimicóticos se ha mejorado el pronóstico de estos pacientes, los inconvenientes de estos son los efectos colaterales que se deben tomar muy en cuenta en este padecimiento ya que por lo general requieren de tratamientos más largos que para otras infecciones micóticas.

Dentro de los medicamentos utilizados tenemos a los locales como

nistatina, clotrimazol, miconazol, anfotericina B con poca respuesta. Otros tópicos son los queratolíticos, antibacterianos para tratar las afecciones secundarias.

En el grupo de antimicóticos sistémicos tenemos:

-Anfotericina B: Un antifúngico poliénico, pero que debido a su poca solubilidad y escasa absorción intestinal es administrada intravenosamente; actúa bloqueando irreversiblemente la síntesis de ergosterol por el hongo, induciendo cambios en la permeabilidad de la membrana y pérdida de potasio; sin embargo dentro de sus efectos colaterales más importantes se encuentra la nefrotoxicidad, lo que ha limitado su uso, sobre todo en estos pacientes que requieren de terapias prolongadas. Recientes estudios proponen el uso de un tipo de anfotericina B encapsulada en liposomas, para evitar la interacción de la droga con el colesterol de la membrana celular de los mamíferos, manteniendo su efecto bloqueador del ergosterol de la membrana del hongo, pudiendo esta ser más efectiva contra infecciones por Candida albicans. (12,13,14)

5-Fluorocitosine: Es una pirimidina sintética, soluble al agua que se administra por vía oral o intravenosa; convertido por el hongo en 5-fluoracilo e incorporado dentro del RNA, inhibe la síntesis de proteínas. La dosis utilizadas varía de 50-200mg/día, se excreta por vía renal, teniéndose que llevar un control adecuado de la función renal sobre todo en pacientes con fallas a este nivel. Su mayor inconveniente es la rápida creación de resistencia, limitándose su uso. (12,13,14)

Ketoconazol: Imidazol de amplio espectro, antimicótico, que se absorbe bien por tracto gastrointestinal acidificado, actúa inhibiendo la síntesis de ergosterol del hongo. Dentro de sus

efectos colaterales se encuentran la toxicidad hepática llegando en ocasiones a la necrosis de este. Otro efecto importante es la ginecomastia producida por el bloqueo de la enzima 17-20 desmolasa, la que es necesaria para la formación de androstenediona, por lo que la síntesis de testosterona se altera, disminuyendo las concentraciones séricas de esta, el índice estradiol/testosterona se incrementa produciendo ginecomastia. Ha sido utilizado en varias series de pacientes con candidosis mucocutánea crónica con buenos resultados, pero con los efectos antes mencionados se ha recomendado la terapia intermitente, en estos pacientes son frecuentes las recidivas al suspender los tratamientos. (12,13,14,15,17,18)

Itraconazol: Es un triazol que inhibe la biosíntesis de ergosterol por el hongo a través del bloqueo del citocromo p-450, siendo esta la diferencia con el ketoconazol, evitando de este modo los efectos colaterales de este y tiene además la ventaja de ser efectivo contra Candida albicans. La dosis de mantenimiento es de 200mg al día en la candidosis mucocutánea crónica. (13,14,16)

Inmunoterapia: Son múltiples los tratamientos utilizados, desde levamisol, factor de transferencia, timosina y cimetidina siendo este último capaz de positivizar las pruebas cutáneas, pero con ninguno de estos se ha demostrado una mejoría clínica relevante.

SINDROME DE KID (QUERATITIS-ICTIOSIS-SORDERA)

DEFINICION:

Defecto ectodérmico congénito constituido por la presencia de hiperqueratosis ictiosiforme con un patrón difuso de queratodermia palmoplantar, queratitis vascularizante y sordera neurosensorial.(19)

HISTORIA:

El primer caso de eritrodermia ictiosiforme congénita asociada a queratitis y sordera fué reportado en 1915 por Burns. A partir de entonces numerosos casos han sido reportados, pero fué en 1981 en que Skinner y colaboradores reportan un caso similar y hacen la revisión de 17 casos con características similares proponiendo entonces una nueva entidad con las características antes mencionadas ya que no cabían estos casos en las ictiosis y síndromes ictiosiformes hasta el momento descritos. Aparte de las características básicas de éste síndrome se tiene la salvedad de que puede haber otras alteraciones pero no con la relevancia de la queratitis, ictiosis y sordera, en México son cinco los casos descritos hasta el momento.(20,21,22).

DATOS ESTADISTICOS:

Hasta 1989 son 36 los casos reportados en la literatura incluyendo los 5 de México. Afecta a ambos sexos por igual, es una dermatosis rara pero su asociación con enfermedades sistémicas la hace relevante.

ETIOLOGIA Y FISIOPATOGENIA:

La causa de Síndrome de KID es desconocida, no hay antecedentes de enfermedades maternas o ingestión de drogas, sólo hay dos reportes con afección familiar, no hay antecedentes en gemelos, con esto es imposible tratar de determinar algún tipo de injerencia genética.

La mayoría de los autores concluyen en que probablemente se trate de mutación espontánea.

Por otro lado se ha comprobado que hay una alteración en la cornificación epidérmica, ésto basado en la disminución del sudor y la intolerancia al calor que probablemente resultan de una obstrucción de los orificios de las glándulas por la hiperqueratosis generalizadas, la hipohidrosis no se presenta en todos los casos. Estudios con inmunofluorescencia directa no han demostrado anormalidades bioquímicas en la filagrina, citoqueratina, los estudios realizados con cultivos de queratinocitos han resultado normales. Se han reportado también alteraciones metabólicas como niveles bajos de cinc en sangre, deficiencia de vitamina A y acumulación de glicógenos en tejidos. (20,21,22)

INMUNODEFICIENCIAS:

Un incremento en la susceptibilidad a infecciones ha sido demostrada en cerca de la mitad de los casos. No son constantes los defectos inmúlogicos reportados pero dentro de estos se incluyen: Elevación de inmunoglobulinas IgG, IgA, IgD, e IgE. Defectos en la quimiotaxis, ausencia de estimulación de linfocitos por Candidina, alteración en las pruebas intradérmicas. Igualmente se ha reportado una mayor susceptibilidad a tener neoplasias

malignas del tipo del carcinoma espinocelular, lo que podría implicar otras alteraciones inmunológicas no especificadas hasta el momento. (19,20,21,22,23,24,27)

CUADRO CLINICO.ASOOCIACIONES:

Son tres las principales características de éste síndrome:

-Ictiosis: Manifestada sobre todo por una tendencia a la hiperqueratosis involucrando a los anexos cutáneos. Generalmente se presenta al nacimiento o poco tiempo después, iniciando con eritema difuso, posteriormente engrosamiento de la piel, con descamación principalmente en las primeras semanas de vida. Frecuentemente se desarrollan placas verrugosas con configuraciones serpiginosas y cubiertas por costras café-amarillentas.

Queratitis: Queratitis vascularizante de las córneas produciendo fotofobia y disminución de la agudeza visual, ocasionalmente evolucionando a la ceguera total. Esta se desarrolla por lo general en el primer año de vida, otras alteraciones oculares son conjuntivitis, úlceras corneales, madarosis, estrabismo convergente y corioretinitis. No se ha determinado si éstos cambios son producidos por el defecto ectodérmico presente o por un proceso inflamatorio crónico.

-Sordera: Es frecuentemente muy severa o total de origen neurosensorial, inicia generalmente al nacimiento o en el primer o segundo año de vida, otras alteraciones son la otitis crónica media y externa. (21,22).

Otros hallazgos muy frecuentes son la queratodermia palmo plantar con un patrón reticulado. (22).

Alopecia: La cual puede ser parcial o total acompañada de

madarosis.(24).

Alteraciones ungueales:Principalmente distrofias, leuconiquia, paquioniquia e incluso ausencia de estas. (20,21,24)

Otros hallazgos menos frecuentes son las alteraciones dentales, hipohidrosis, acortamiento del tendón de aquiles que impida una marcha adecuada, retraso mental, neuropatía periférica,etc.(24).

HISTOPATOLOGIA:

Epidermis papilomatosa, hiperqueratósica, en forma de red de canasto, la capa granular se encuentra normal. En las placas verrugosas encontramos principalmente hiperqueratosis, acantosis, múltiples áreas de inflamación granulomatosa con células gigantes presentes, tambien podemos hallar dilatación folicular y de los conductos ecrinos, tapones córneos, vasos del plexo venular superficial con leve infiltrado linfohistiocitario. En tinciones con PAS y metenamina numerosas hifas se pueden encontrar en el estrato córneo.La microscopía electrónica no muestra otras alteraciones. (19,20,22,23).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

El diagnóstico diferencial debe hacerse con las ictiosis clásicamente descritas como: ictiosis vulgar, eritrodermia ictiosiforme congénita bulosa y no bulosa, ictiosis lamelar, en estos cuadros está bien determinado el tipo de injerencia genética, raramente están asociados a otros padecimientos, no se han demostrado alteraciones en la inmunidad, por lo que con los antecedentes, las caracteirticas clínicas es relativamente sencillo hacer la diferencia. Sin embargo hay otros tipos de síndromes ictiosiformes, plenamente identificados que cursan tambien con alteraciones en otros órganos, conlos que se

dificulta más el diagnóstico diferencial. En el cuadro #3 señalamos las características de cada uno de estos y el síndrome de KID. (20,21,22,23,24,25,26).

TRATAMIENTO:

Debe estar encaminado a medidas generales como limpieza, tratar las infecciones micóticas y bacterianas subsecuentes frecuentes en este síndrome. Se han utilizado vitamina A, etretinato(0.5-2mg/kg/peso/día) con buenos resultados con este último de las lesiones hiperqueratosis pero no de la queratodermia palmoplantar, en el caso reportado por Hazen y cols hubo progresión de las lesiones corneales con este medicamento. El trasplante de córnea ha sido intentado pero con fracaso por la gran vascularidad de las córneas. (20,21,27)

2) OBJETIVOS:

1) Reportar el caso de un paciente con granuloma candidósico en una variante de síndrome de KID.

2) Hacer notar las alteraciones inmunológicas presentes en estos pacientes.

3) Realizar una revisión de la literatura.

3) MATERIAL Y METODOS:

Se hizo la revisión de las manifestaciones clínicas en 29 casos reportados de síndrome de KID, lo que significa el 80% de los casos reportados hasta el momento.

Se estudio en el Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional, IMSS, un paciente con granuloma candidósico en una variante de síndrome de KID.

Masculino de 17 años de edad, sin antecedentes heredofamiliares de importancia para su padecimiento actual, producto de gesta cinco, resto de hermanos sanos, sin alteraciones en el embarazo, sin antecedente de ingesta de drogas durante éste, atendido por empírico, parto normal, peso al nacer 4,000Kg, con latancia hasta los 18 meses, sostuvo cabeza a los 6-7 meses, se sentó al año, caminó a los dos años, control de esfínteres a los 4 años, inicio del habla a los 2 años. Gráfica 1, árbol genealógico.

Inicia su dermatosis a los 20 días de nacido con eritema y descamación fina de predominio en pliegues, la cual fué aumentando en forma progresiva con diseminación, haciéndose más gruesas las escamas, respetando inicialmente cara, palmas y plantas, posteriormente afección de estas con hiperqueratosis palmo plantar. Disminución de la agudeza visual e hipoacusia bilateral a los 5 años, alopecia a los pocos días de nacido.

El paciente había sido tratado con diversos medicamentos y estudiado en el Instituto Nacional de Pediatría, donde fue clasificado como hiperqueratosis más queratitis y sordera, recibiendo tratamiento con etretinato por dos meses con mejoría de la hiperqueratosis, al momento del estudio el paciente aparte de la hiperqueratosis presentaba también lesiones verrugosas y distrofia ungueal, las cuales no respondieron al tratamiento con etretinato; los demás medicamentos habían sido tópicos a base de antibióticos, queratolíticos sin mejoría notable.

Inicia su estudio en nuestro hospital a la edad de 16 años donde se le encuentra con una dermatosis generalizada caracterizada por grandes placas hiperqueratósicas cubiertas por costras amarillo-café fétidas de predominio en extremidades inferiores y glúteas, lesiones de menor tamaño diseminadas a tronco, cara, extremidades superiores, alopecia total con madarosis, hiperqueratosis palmoplantar, distrofia ungueal muy importante, hipoacusia bilateral, opacidad corneal bilateral, genitales hipotróficos para la edad del paciente, dificultad para la deambulaci3n.

Estudios más específicos como la biopsia de lesiones mostrar3n gran hiperqueratosis, acantosis irregular en forma de picos de agujas, escaso infiltrado en dermis superior principalmente y en el estrato córneo se apreciar3n gran cantidad de levaduras y pseudohifas sin llegar a la dermis esto, se observ3 a3n con tinci3n con hematoxilina y eosina.

La valoraci3n oftalmol3gica se3al3 opacidad de c3rneas, con vascularizaci3n importante, adem3s hiperemia conjuntival, el paciente fu3 valorado para transplante de c3rneas siendo descartado por la vasacularidad de 3stas. Agudeza visual: OD:20/80. OI:20/60.

El estudio audiológico concluyó en una corticopatía probablemente por degeneración, no hubo mucha cooperación del paciente. Por otro lado cursaba con otitis crónica externa y media.

Neurológicamente se concluyó en que el paciente cursa con deterioro de las funciones mentales superiores, esto probablemente debido a la falta de estímulos por las alteraciones visuales y auditivas.

El estudio inmunológico demostró disminución en la relación T4/T8 con límites inferiores bajos de T4 y superiores de T8, la cantidad de linfocitos totales estuvo conservada. No hubo alteraciones en los linfocitos B.

Las pruebas de candidina, esporotricina y PPD fueron negativas, el MIF mostró una escasa respuesta a los antígenos PPD, varidasa y candidina.

La valoración andrológica concluyó en que el paciente cursa con hipogonadismo por lo que se encuentra bajo tratamiento con hormona gonadotrófica 5000UI/semana, hasta el momento sin cambios relevantes.

Dentro de estudios de laboratorio y gabinete se encontró cultivos positivos para Candida albicans en lesiones hiperqueratósicas y uñas. La biometría hemática con anemia microcítica, leucocitosis, las funciones renal y hepática normales. Los estudios radiográficos revelaron cambios compatibles con osteoartritis degenerativa y se concluyó que la dificultad para la deambulación estaba dada por hipotrofia muscular condicionada por la inmovilidad.

Se realizó un protocolo de estudio del paciente y se inició manejo con vitamina A, ketoconazol, levamisol, ácido fusídico, permanganato de potasio, a los 15 días había una mejoría notable

de las lesiones hiperqueratósicas de glúteos y extremidades inferiores, con los hallazgos histopatológicos, los cultivos positivos para Candida albicans se concluyó en que se trataba de una variante de síndrome de KID con alteraciones inmunológicas y que cursaba con granuloma candidósico, como se ha mencionado anteriormente ya que estos pacientes necesitan terapias antimicóticas prolongadas, además del hipogonadismo con el que cursa y la edad del paciente se decidió continuar su tratamiento con itraconazol a dosis de 200mg al día con lo que se mantiene actualmente, además de tratamiento con levamisol y medicamentos tópicos como permanganato de potasio, fluorocorticoides y ácido fusídico con una mejoría de aproximadamente 80% como se ilustra en las fotografías.

4) RESULTADOS:

En el cuadro #4 donde se muestran los 29 casos revisados y sus características clínicas, el nuestro corresponde al caso #3 de los reportados por Ney y cols. donde éste paciente se había catalogado como síndrome de KID sin haberse detectado la presencia de granuloma candidósico, por lo que en el cuadro #4 se agrega las manifestaciones halladas por nosotros, granuloma candidósico, distrofia ungueal, e hipogonadismo. Posteriormente las gráficas 2-8 muestran los porcentajes de presentación de las principales características del síndrome de KID.

En la gráfica #2 comprobamos que efectivamente no hay diferencias en cuanto al sexo. Las alteraciones auditivas (gráfica #3), 12 casos el 41.37% correspondieron a sordera neurosensorial, 10 casos a otros tipos de sordera, 3 pacientes con hipoacusia, como en

nuestro caso y 3 casos en los cuales no se mencionan el tipo de alteración o si eran normales.

La afección ocular encontrada en esta recopilación de casos concuerda en que la queratitis vascularizante es la principal manifestación con 15 casos o sea el 51.72%, le siguen otros cambios que pueden estar asociados o no a la queratitis como conjuntivitis, fotofobia, estrabismo, etc. otras manifestaciones oculares menos frecuentes fueron panus en 3, 10.34%, úlcera corneal en 2, 6.8% y 3 pacientes sin alteraciones oculares. Gráfica #4.

Los cambios en piel como se ha mencionado anteriormente, predominan la hiperqueratosis y/o dermatitis ictiosiforme en 72%, en segundo lugar la queratodermia palmo plantar en 13 pacientes, 44.82%, placas verrugosas en 8 pacientes, 27.5%; éstas alteraciones cutáneas pueden estar asociadas en un sólo paciente. Gráfica #5.

Un aspecto controversial es si éstos pacientes cursan o no con deficiencias inmunológicas que los hagan más susceptibles a las infecciones, en éste trabajo encontramos que el 48.27% cursan con infecciones ya sea de tipo bacteriano, micótico o mixtas, desgraciadamente no en todos los pacientes se tiene incluido dentro del protocolo de estudio el cultivo de las lesiones o estudio del estado inmunológico. Gráfica #6.

Las alteraciones ungueales son muy variables, como se muestra en la gráfica #7; aún cuando en la mayoría de los casos 9 (31%) no se especifica si había o no alteraciones de este tipo, encontramos que 8 pacientes, 27.5% cursaron con distrofia ungueal, 6 pacientes, 20.68% con leuconiquia, 3 con paquiniquia, 10.34% y 4 pacientes con hipotrofia y/o ausencia, sólo se reportó un caso como normal; puede haber más de una alteración en cada paciente.

En cuanto a las alteraciones del cabello el mayor número de casos correspondieron a alopecia parcial, en éste grupo se incluyeron los casos en que sólo había madarosis, alopecia difusa o ambas, fueron 13 casos, 44.82%. Alopecia total en 10 pacientes, 34.4%, otros cambios menos significativos como cabellos cortos, delgados se encontraron en 4 pacientes, 13.79%, un caso fué reportado como normal. Gráfica #8.

Por otro lado cabe mencionar que sólo hay dos casos reportados en familias, dos casos con desarrollo de carcinomas espinocelulares y que los demás hallazgos no representativos del síndrome de KID se mencionan en el cuadro #4.

La gráfica #9 muestra un panorama general de las alteraciones descritas en el síndrome de KID.

5) DISCUSION:

No hay duda en que al síndrome de KID no se le puede atribuir una injerencia genética, se desconoce su etiología y la mayoría de los autores concuerdan en que probablemente se trate de una mutación espontánea. Son tres las manifestaciones que se han tomado como significativas, queratitis vascularizante, la cual empeora el pronóstico ya que presentan un gran porcentaje de rechazo a los trasplantes de córneas, la sordera tanto neurosensorial como de otros tipos ya que de acuerdo a nuestros resultados no hay diferencias significativas entre estas dos. Ictiosis; más que esto un tipo de hiperqueratosis generalizada acompañada en la mayoría de los casos de queratodermia palmo plantar; como mencionan Grob y cols.(20) quizás el término de ictiosis no sea el adecuado para éste síndrome, si bien se puede clasificar dentro del grupo de defectos ectodérmicos congénitos,

sin corresponder estrictamente a ictiosis.

Otro hallazgo frecuente es el de las placas verrugosas que han sido reportadas en el 27% de los pacientes, en nuestro caso, este tipo de lesiones predominarán en los glúteos, miembros inferiores y otras aisladas en cara, tronco y miembros superiores, y fueron precisamente las lesiones donde se cultivó Candida albicans y que respondieron al tratamiento antimicótico, más lentamente han mejorado las de miembros inferiores debido a su cronicidad, cómo se mencionó en la introducción el granuloma candidósico es capaz de producir éste tipo de lesiones, por lo que pensamos que si a los pacientes que han tenido estas lesiones se les hicieran estudios micológicos, hallarían que están producidas por Candida albicans principalmente.

Las alteraciones ungueales muy relacionadas también con probables infecciones por Candida albicans son frecuentes en éste síndrome, como menciona Hay y cols. (12) en un estudio realizado en 86 pacientes con alteraciones ungueales donde 83% tuvieron infecciones por Candida albicans encontrando que las principales manifestaciones son distrofia, paquioniquia y onicólisis, en la presente revisión 27% tuvieron distrofia, 10% paquioniquia, 20% leuconiquia, cambios atribuibles Candida albicans, si sumamos estos tres hallazgos encontramos que el 58% de los cambios reportados en el síndrome de KID pueden corresponder a infección por Candida y formar parte del granuloma candidósico.

Igualmente Grob y cols. mencionan en su trabajo que las infecciones micóticas seguramente juegan un papel importante en la patogénesis de la distrofia ungueal en estos pacientes. Desgraciadamente las alteraciones ungueales no fueron evaluadas en

9 casos, 31%.

Un punto muy controversial y relevante en éste síndrome es que a pesar de que no se han encontrado deficiencias inmunológicas constantes, la mayoría de los autores concuerdan en que tienen una mayor susceptibilidad a las infecciones, Grob y cols. propone que debe incluirse como parte de este síndrome, por lo que un estudio inmunológico debe ser realizado en el protocolo de cada paciente con síndrome de KID.

La alopecia que puede ser parcial o total se presenta en aproximadamente la mitad de los casos por lo que es de tomarse en cuenta en los hallazgos más frecuentes.

Otros signos menos significativos son mencionados en el cuadro #4, el retraso psicomotor está condicionado por lo general por la falta de estímulos debido a las alteraciones auditivas y visuales.

Nuestro paciente tiene una gran variedad de las manifestaciones referidas anteriormente, éste paciente que es el #3 de los casos reportados por Ney y cols. (21); el cual desde que fué visto en el Instituto Nacional de Pediatría ya presentaba las placas verrugosas y distrofia ungueal y que fueron atribuidas al síndrome de KID, realmente correspondieron a lesiones por Granuloma Candidósico, las cuales han mejorado en aproximadamente 80% con el tratamiento antimicótico con Itraconazol y la inmunoterapia con levamisol.

6) CONCLUSIONES:

El Granuloma Candidósico integrante del cuadro de Candidosis Mucocutánea Crónica es una dermatosis rara que está asociada a deficiencias inmunológicas, sobre todo de la mediada por células, con alteración de los linfocitos T; se ha asociado a diversas entidades, la más frecuente las poliendocrinopatías del tipo I (autoinmune).

2) Se desconoce la etiología del síndrome de KID (queratitis, ictiosis y sordera), probablemente sea por mutación espontánea.

3) Las manifestaciones principales son sordera de tipo neurosensorial, también puede haber hipoacusia, queratitis vascularizante e hiperqueratosis generalizada con queratodermia palmo plantar. Otras alteraciones frecuentes son alopecia parcial o total, alteraciones ungueales.

Estos pacientes cursan con alteraciones en la inmunidad, hasta el momento no especificadas en su totalidad, pero si se ha comprobado disminución en la quimiotaxis, elevación de inmunoglobulinas y ausencia de estimulación de linfocitos por candidina, éstas alteraciones inmunológicas han sido reportadas también en el Granuloma Candidósico por lo que sugerimos que los pacientes de síndrome de KID que cursen también con alteraciones ungueales y placas verrugosas seguramente cursan con Granuloma Candidósico, por lo que intencionadamente se les debe realizar estudio micológico.

FOTOGRAFIAS



Fotos 1 y 2.

Aspecto clínico del paciente donde se observa, el aspecto hiperqueratósico, la alopecia, opacidad corneal y queilitis angular.



Fotos 3 y 4.

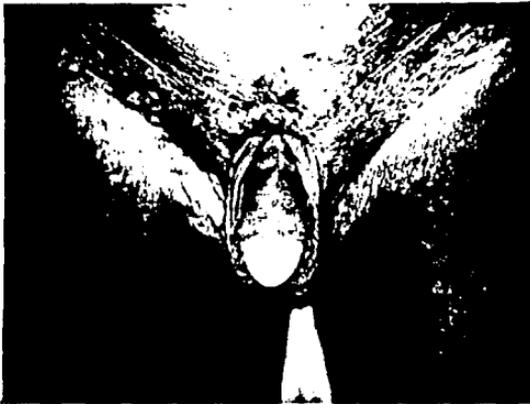
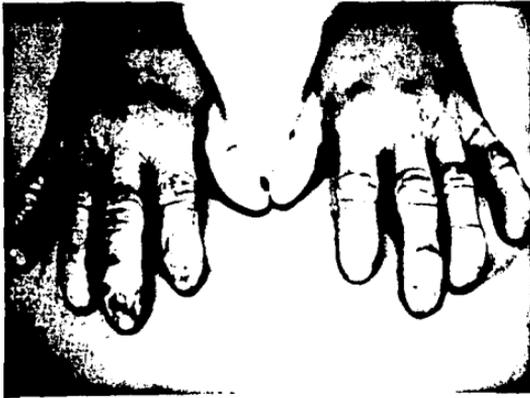
3. Placas verrugosas previas al tratamiento antimicótico.
4. Remisión parcial de las lesiones después de 10 meses de tratamiento antimicótico.



Fotos 5 y 6.

5. Region glutea con multiples placas verrugosas.

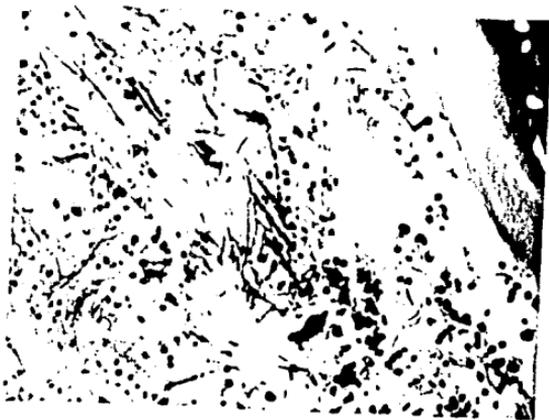
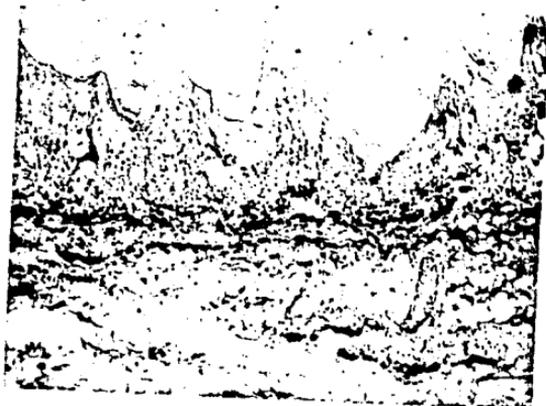
6. Despues de 10 meses de tratamiento antimicotico.



Fotos 7 y 8.

7. Distrofia ungueal.

8. Denota el hipogonadismo, con genitales hipotrofos.



Fotos 9 y 10.

9. Estudio histopatológico, que demuestra la hiperqueratosis, paraqueratosis acantosis en forma de agujas.

10. Múltiples levaduras y pseudohifas en estrato corneo.

Clasificación de Candidosis Mucocutánea Crónica

Síndrome Clínica	Injerencia	Edad de inicio	Distribución de lesiones	Endocrinopatía	Malhegno Asociados	Notas
Candidosis oral crónica	Esporádica	Cualquiera	Lengua, labios, comisuras, no afección de piel o uñas.	Ninguna	Esofagitis	La estomatitis dental es una variante
Candidosis crónica con endocrinopatía	Autoalérgica reactiva	Infancia	Membranas mucosas, piel y/o uñas	Frecuente. Hipoadrenalismo, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, poliendo crinopatías	Alopecia total, tiroiditis, vitiligo, hepatitis crónica, anemia perniciosa, mieloblastosis, diabetes mellitus, fallo gonadal	La endocrinopatía puede desarrollarse al inicio
Candidosis crónica sin endocrinopatía	Autoalérgica reactiva	Infancia	Membranas mucosas, perleche, uñas, menos común piel	Ninguna	Blefaritis, esofagitis, faringitis	
	Autoalérgica dominante	Infancia		Ninguna	Dermatofitosis, pérdida dentadura, infecciones virales recidivantes	
Candidosis crónica mucocutánea localizada	Esporádica	Infancia	Mucosas, piel y/o uñas	Ocasionalmente	Infecciones pulmonares, esofagitis	Lesiones hiperqueratóticas, granuloma candidiaco
Candidosis crónica difusa	Autoalérgica reactiva	Infancia	Mucosas, piel y uñas	Ninguna		Lesiones serpiginosas oritomasos
		Adolescencia	Diseminada mucosas, piel y uñas	Ninguna		
Candidosis crónica	Esporádica	Adultos	Mucosas, piel y uñas	Ninguna	Tiomas, miastenia gravis, anemia aplásica, neutropenia, hipogammaglobulinemia	DICC frecuentemente precede al diagnóstico de tiomas

Cuadro 1. Byung R. Intern J Dermatol. 1988;27(7):457-462. (6)

Factores Predisponentes para Infección por Candida

Factores	Comentarios	Ejemplos
1)Factores inmunológicos (i)Defectos en neutrófilos	Disminución de neutrófilos, deficiencia de mieloperoxidasa	Leucemia aguda, quimioterapia, radiaciones
(ii)Fagocito mononuclear linfocitos T	Enfermedades que puedan producir un defecto en linfocitos T	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, enfermedad de Hodgkins, quimioterapia
(iii)Sistema reticuloendotelial (SRE)	Defectos en el SRE pueden causar una disminución de la tolerancia a partículas infecciosas en la sangre, esto es por causa congénitas	Ausencia congénita o alteraciones del bazo. Esplenectomía
2)Quimioterapia y radioterapia	Tratamientos con drogas y/o radiación alteran la composición de la flora normal o suprimen los mecanismos de defensa del huésped	Agentes inmunosupresores, antineoplásicos, antibióticos, corticosteroides
3)Daño al epitelio	1)Trauma o quemadura. 2)Oclusión local o maceración de los tejidos	1)Punción de médula ósea, catéteres vesicales, IV, etc. 2)Prótesis dentales
4)Procedimientos quirúrgicos	Introducción de materiales en vasos sanguíneos o tejidos	Reemplazo de válvulas, traqueostomía, asistencia respiratoria, endoscopia, trasplante renal, transfusiones, etc.

Continuación...

Factores Predisponentes para Infección por <i>Candida</i>		
Factores	Comentarios	Ejemplos
5) Factores fisiológicos	1) Infecciones, idiopáticas. 2) Alteraciones en el estado fisiológico normal	Infecciones microbianas, alteraciones endócrinas, defectos en la inmunidad mediada por células, embarazo, infancia
6) Factores nutricionales	Exceso o deficiencia de alimentos que producen un medio adecuado para el desarrollo de candidosis	Dieta rica en carbohidratos, deficiencia de vitamina

Cuadro 2. Ghannoum M. *Mycoses* 1988;31(11):543-557. (9)

Diagnóstico diferencial de los síndromes ictioiformes

	Síndrome de Refsum	Síndrome de Sjögren-Larsson	Síndrome de Rud	Síndrome de Ketherton	Síndrome de KID
Dermatosis ictioiforme	Ictioosis vulgar (Variable)	Ictioosis lamelar	Eritrodermia ictioiforme, lamelar	Ictioosis linear circunfleja	Hiperqueratosis Generalizada
Sordera	Neurosensorial	Ninguna	Neurosensorial	Ninguna	Neurosensorial
Ocular	Retinitis pigmentosa atípica	Degeneración del Epitelio pigmentado de mácula. Escaso y seco	Variables	Ninguna	Queratitis vascularizante
Pelo	Ninguno	Escaso y seco	Ninguno	Tricorrexis imaginada	Alopecia parcial o total. Ninguna
Neurológicas	Parésias progresivas ataxia	Parésias espásticas	Epilepsia	Epilepsia	Ninguna
Deficiencia mental	Ninguna	Severa	Moderado	Rara	Rara
Inmunodeficiencias	No demostrada	No demostrada	No demostrada	No demostrada	> susceptibilidad a infecciones

Cuadro 3.

Manifestaciones clínicas de 29 casos de síndrome de KID

Fuente/Año	Sexo	Alteraciones oculares	Alteraciones Oculares	Alteraciones ungueales	Alteraciones del pelo	Alteraciones cutáneas	Infecciones	Otros
Burns, 1915	M	Sordera neurosensorial	Queratitis vascularizante	Distrofia	Escaso seco	Hiperqueratosis en palmas, plantas, codos, rodillas, cabeza y cuello	No evaluadas	Leucoplaquia
Tambling, 1939	F	Sordera neurosensorial	Perosis	No evaluadas	Madurosis	Eritema, ictiosis	No evaluadas	Disminución Vit A, fisuras periorales
Rathausen, 1955	F	Sordera neurosensorial	?	Normales	Delgado, seco	Eritema, lesiones papilomatosas en cabeza, tronco, cuello, codos, rodillas, axilas	No evaluadas	Ninguno
Franceschi, 1956	M	?	Fotofobia, epifora, cambio corneales	No evaluadas	Aumento de cejas	Hiperqueratosis generalizada	P o r <u>Trichopterin</u>	Ninguno
Schnyder, 1968	F	Sordera	Normal	No evaluadas	No evaluadas	Dermatitis ictiosiforme	No evaluadas	Disminución de niveles de Vit A
Harris, 1969	M	Sordera neurosensorial	Úlceras corneales	Papilomatosis	Escaso	Hiperqueratosis generalizada, principalmente palmas/plantas	No evaluadas	Hipohidrosis
Beare, 1972	F	Sordera	Normales	Distrofia	Normal	Dermatitis ictiosiforme	No evaluadas	retardo mental, neuropatía, leucoplaquia
Wilson, 1973	F	Sordera	Panusa, queratitis vasc.	Leuconiquia	Escaso	Gueratodermis palmo/plantar	Piodermis, acné severo	Ninguno
Hilal, 1976	F	Sordera	Leucoma corneales	No evaluadas	Delgado, corto	Hiperqueratosis generalizada, especialmente en cara codos y rodillas	Esteftilacaco auris	Caries dental
Bycroft, 1976	M	Sordera	Queratitis vasc.	Infección a <u>Candida</u>	Alopecia total	Hiperqueratosis de palmas	<u>Candida</u> infecciones pulmonares	Ninguno
Bycroft, 1976	M	Sordera	Queratitis vasc.	No evaluadas	Escasos cejas	Pleca verrugosa	No evaluadas	Criptorquidia

Manifestaciones clínicas de 29 casos de síndrome de NID

Fuente/Año	Sexo	Alteraciones auditivas	Alteraciones Oculares	Alteraciones ungueales	Alteraciones del pelo	Alteraciones cutáneas	Infecciones	Otros
Baden, 1977	M	Sordera	Queratitis	Ausentes	Alopecia total	Dermatitis tectoliforme	Infecciones frecuentes	Carcinoma epitelial de lengua
Britten, 1978	M	Sordera	Corneas normales	Hipotróficas	Alopecia total	Hiperqueratosis generalizada	Infecciones frecuentes	Ninguno
Senter, 1978	M	Sordera neurosensorial	Queratitis vasc.	Distrofia	Alopecia total	Xerosis placas hiperqueratósicas	Infecciones frecuentes	Criptorquides
Silvestri, 1975	M	Sordera neurosensorial	Queratitis vasc.	Distrofia	Alopecia total	Hiperqueratosis, Eritema	Infecciones frecuentes	Alteraciones dentales
Craw, 1979	F	Sordera	Queratitis vasc.	Leucóniquia	Alopecia parcial	Placas verrucosas queratodemia palmo/plantar	No evaluadas	Hipodireis
Craw, 1979	F	Sordera neurosensorial	Queratitis vasc.	Leucóniquia, paquíniquia	Alopecia parcial	Queratodemia	No evaluadas	Hipodireis
Stinner, 1981	F	Sordera neurosensorial	Queratitis vasc.	Leucóniquia, distrofia	Alopecia parcial	Queratodemia T. rubrus palmo/plantar, placas verrucosas		Ninguno
Grob, 1987	F	Sordera neurosensorial	Queratitis vasc.	No evaluadas	Alopecia parcial	Queratodemia Palmo/plantar, hiperqueratosis	Candida	Acortamiento tendón de Aquiles
Grob, 1987	M	Sordera neurosensorial	Queratitis vasc.	Distrofia, paquíniquia	Alopecia total	Placas verrucosas, Queratodemia palmo/plantar	Candida	Hipodireis
Chang, 1988	M	Sordera neurosensorial	Parus	Distrofia, paquíniquia	Alopecia total	Hiperqueratosis queratodemia palmo/plantar	No	Hipoplasia cerebral
Baden, 1988	F	Sordera neurosensorial	Retinitis albinótica	Hiperqueratosis subungueal	Alopecia parcial	Queratodemia palmo/plantar	No	Pilo cava
Bazen, 1989	F	?	?	?	Alopecia parcial	Hiperqueratosis palmo/plantar	Candida	Hipodireis
Wey, 1990	F	Hipoplasia	Queratitis vasc., estrabismo coriorretinitis	?	Alopecia total	Placas verrucosas	?	No
Wey, 1990	M	Hipoplasia	Úlcera corneal	Hipotróficas	Alopecia total	Hiperqueratosis	?	No
Wey, 1990	M	Hipoplasia	Queratitis vasc.	Distrofias	Alopecia	Placas verrucosas	Granuloma candidal	Hipoparatiismo

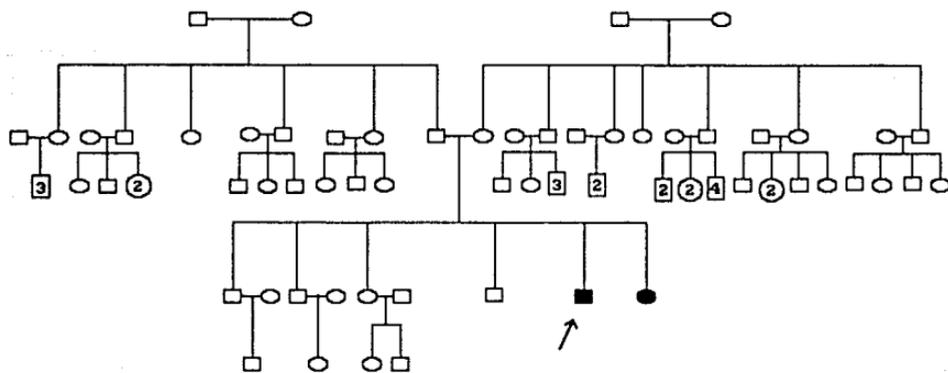
Continuación...

Manifestaciones clínicas de 29 casos de síndrome de KID

Fuente/Año	Sexo	Alteraciones auditivas	Alteraciones Oculares	Alteraciones ungueales	Alteraciones del pelo	Alteraciones cutáneas	Infecciones	Otros
Rey, 1990	F	Anacusia	Normal	Hipotroficas	Alopacia	Placas verrucosas	?	No
Rey, 1990	M	?	Conjuntivitis	?	?	Hiperqueratosis, queratodermia palmoplantar	Infecciones frecuentes	No

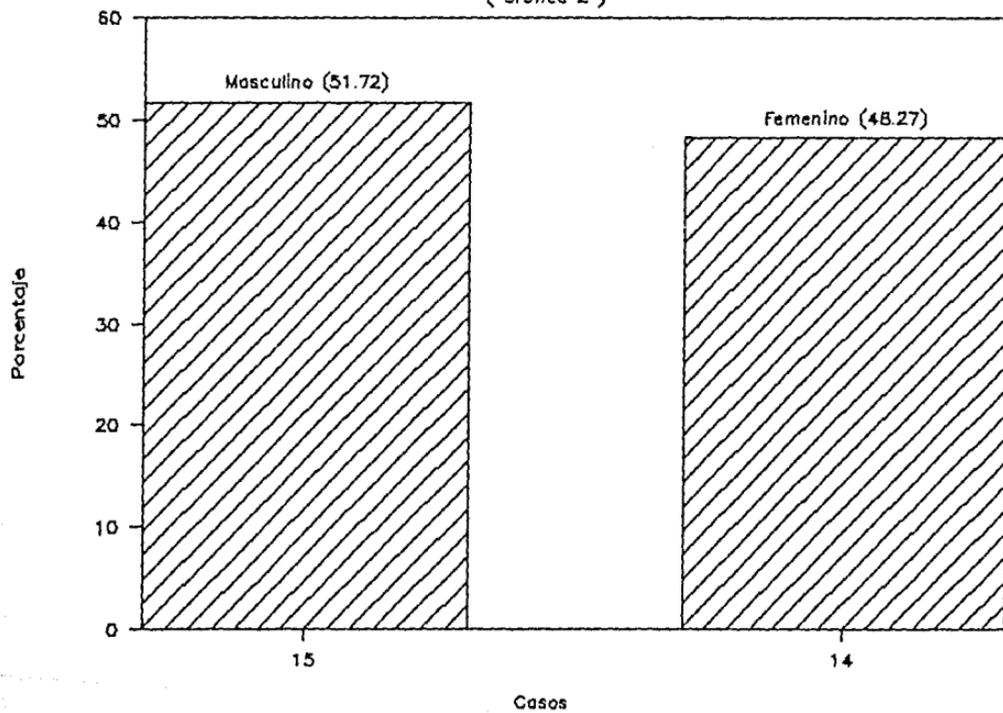
Cuadro 4.

Arbol Genealógico



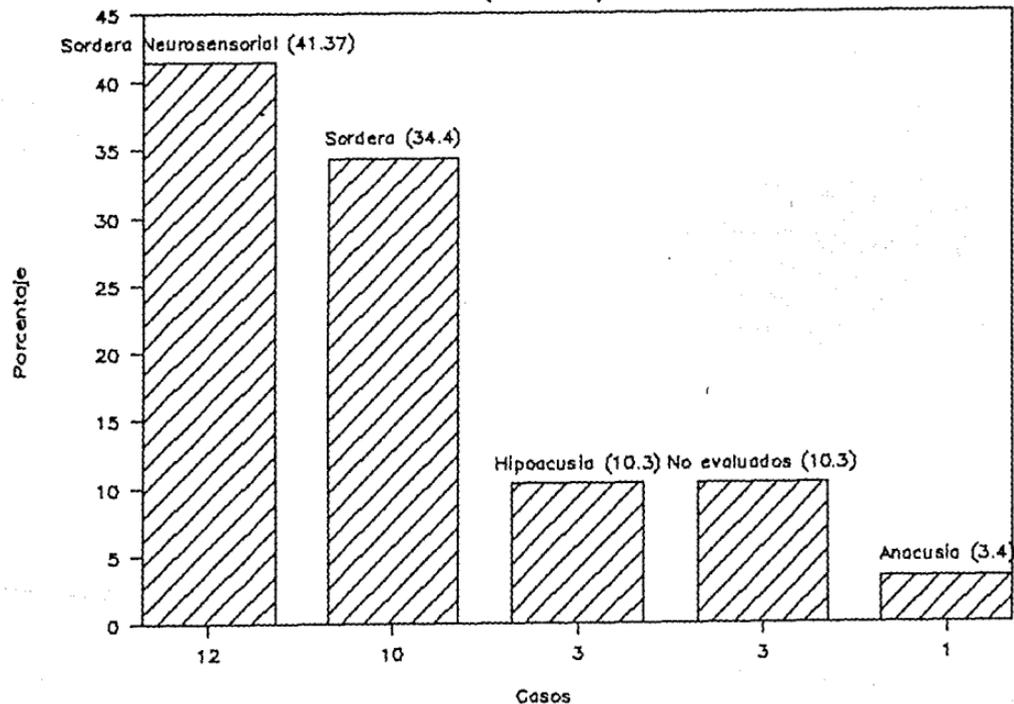
Gráfica 1

Sexo
(Gráfica 2)



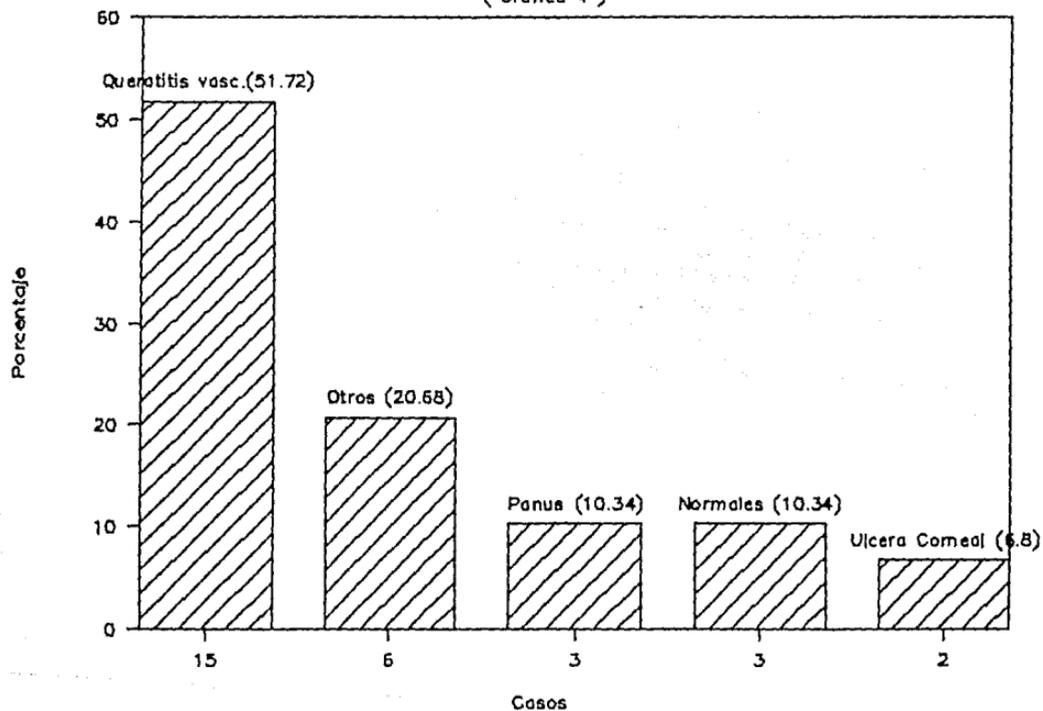
Alteraciones Auditivas

(Grafica 3)



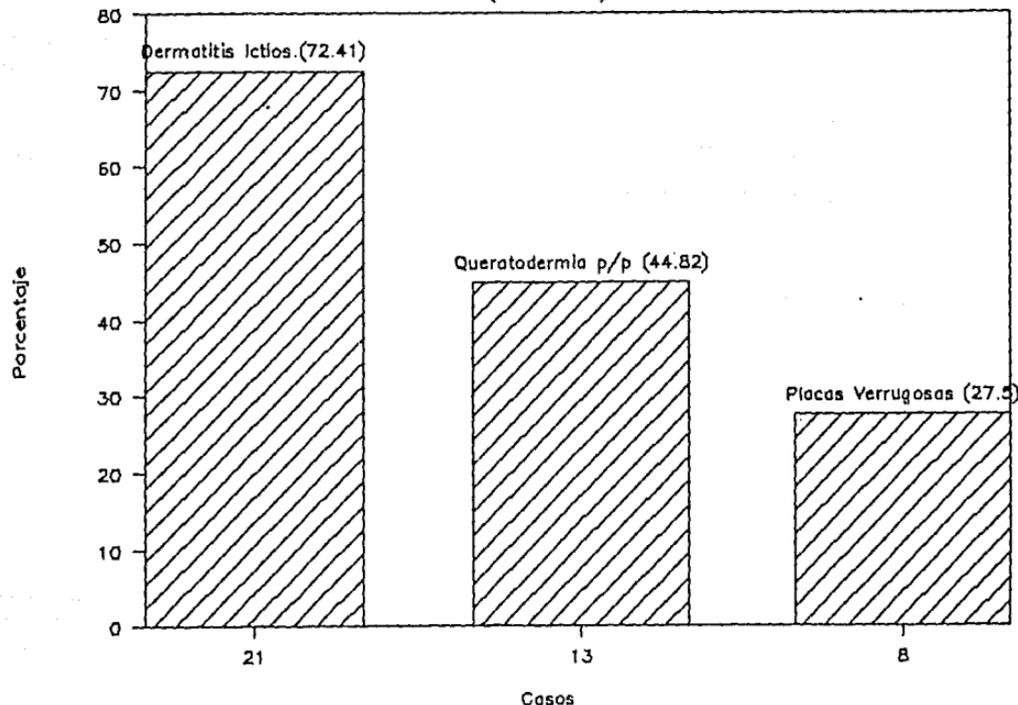
Alteraciones Oculares (*)

(Grafica 4)



Alteraciones Cutaneas (*)

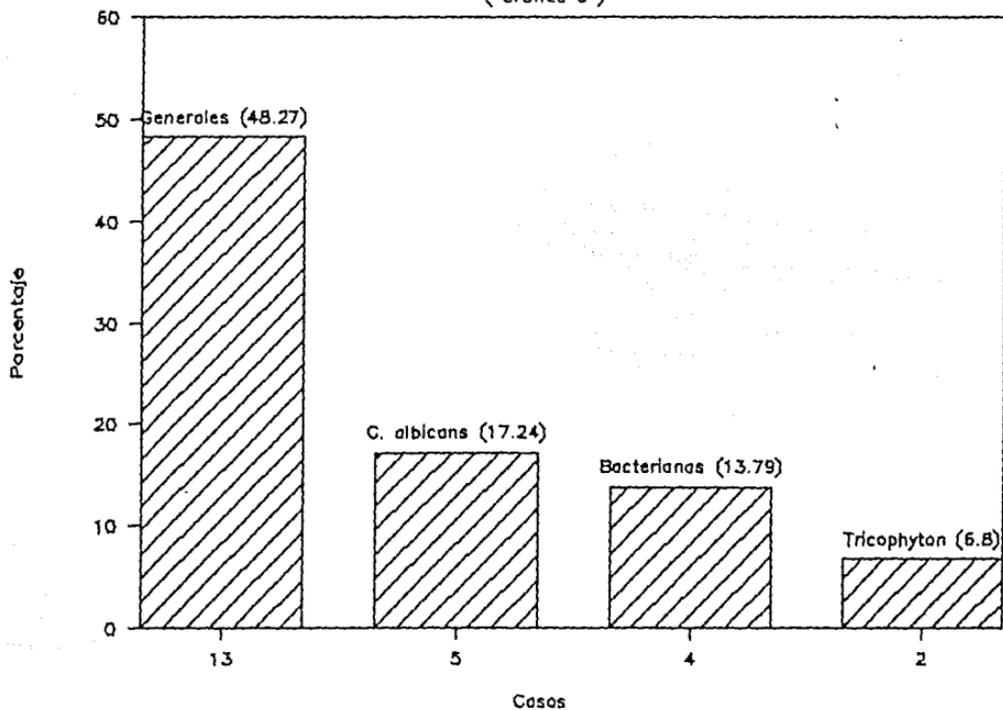
(Grafica 5)



39 ESTÁ TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

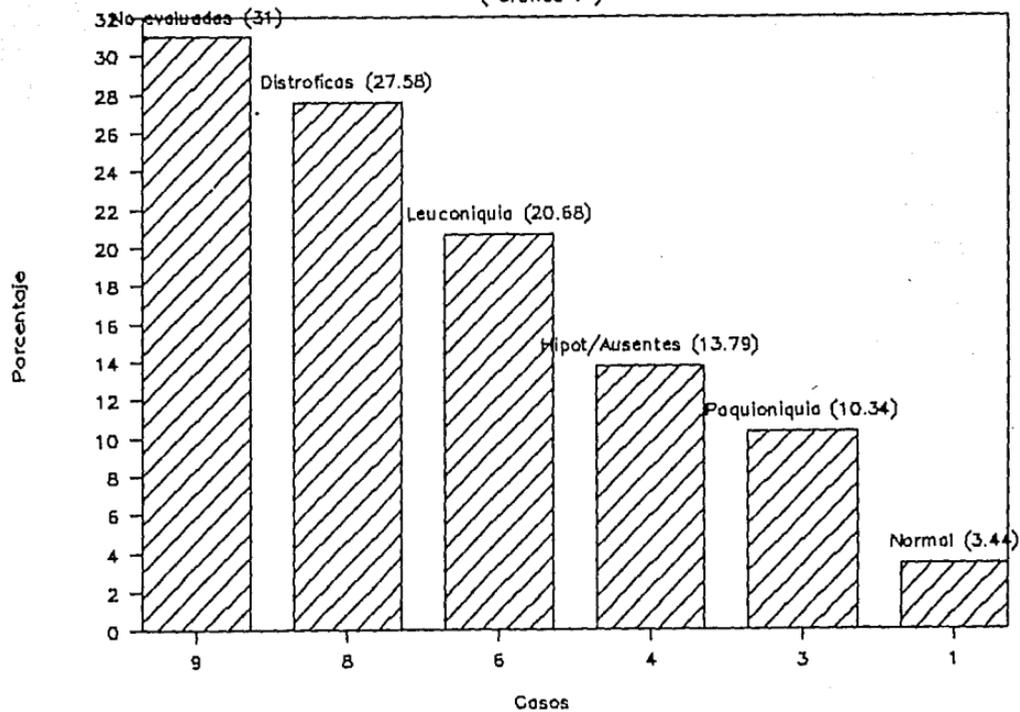
Infecciones (*)

(Grafica 6)

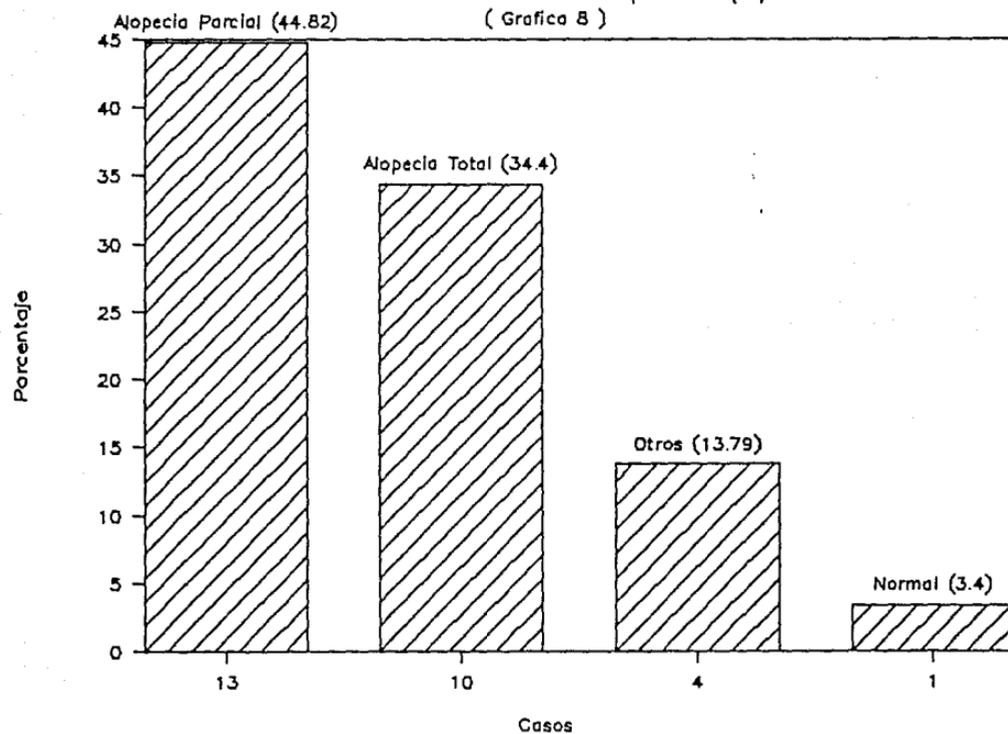


Alteraciones Ungueales (*)

(Grafica 7)

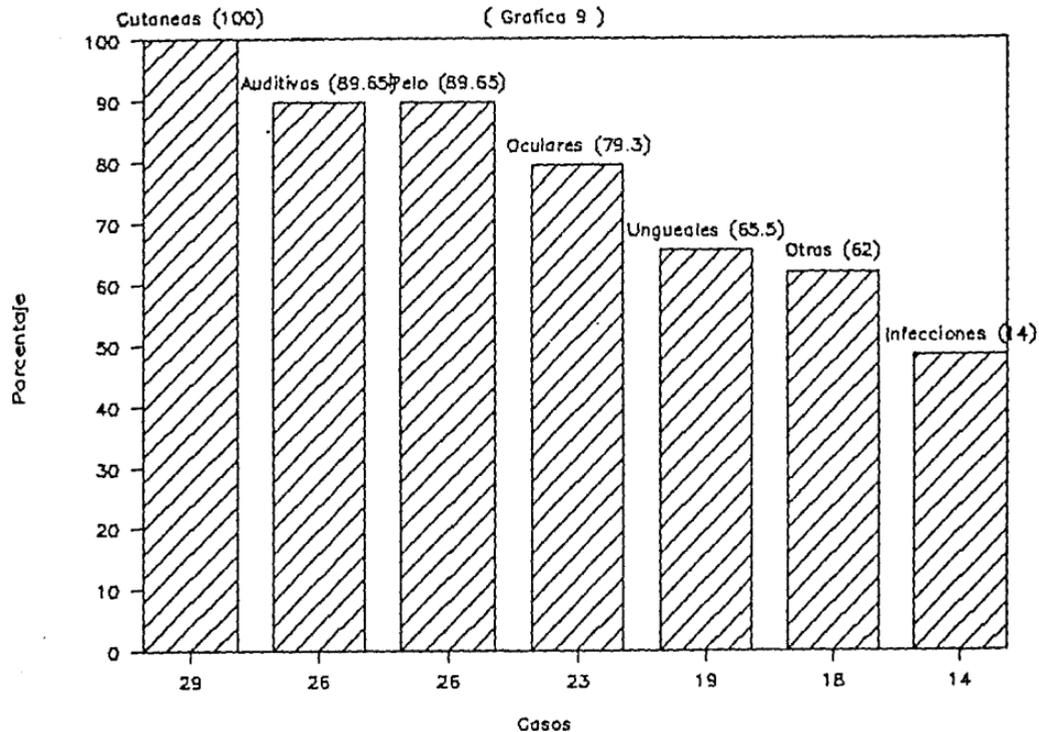


Alteraciones del pelo (*)



Alteraciones del Síndrome de KID

(Gráfica 9)



7) BIBLIOGRAFIA:

- 1) Pérez L. Salinas C. Silva S. Hinojosa A. CANDIDIASIS MUCOCUTANEA DE ANOMALIAS INMUNOLOGICAS. REPORTE DE UN CASO. Med. Cut. I. L. A. 1986; vol XIV:357-363.
- 2) Degos R. DERMATOLOGIE. Vol. 2 .3-ed. Flammarion, Paris 1981. pág:6261-627.
- 3) Hauser F. Rothman S. MONILIAL GRANULOMA. Arch Dermatol Syph. 1950;61:297-310.
- 4) Mark A. Edwards J. CANDIDIASIS. in Systemic fungal Infections. Infect. Dis. Clin. North. Am. 1989;3(2):103-133.
- 5) Ray T. SYSTEMIC CANDIDIASIS. in Systemic Mycoses and parasitic disease. Dermatol Clin. 1989;7(2):259-266.
- 6) Byung R. CHRONIC MUCOCUTANEOUS CANDIDOSIS. Intern J Dermatol 1988;27(7):457-462.
- 7) Mc Gurk M. CHRONIC MUCOCUTANEOUS CANDIDIASIS AND NEOPLASIA ORAL. J. Laryngol and Otol. 1988;102:643-645.
- 8) Delambre C. Teillac D. Brauner R. Prost Y. POLYENDOCRINOPATHIE AUTOINMUNE ET CANDIDOSE MUCOCUTANEE CHRONIQUE. Ann Dermatol Venerol 1989;116:117-121.
- 9) Ghannoum M. MECHANISMS POTENTIATING CANDIDA INFECTIONS. A REVIEW. Mycoses. 1988;31(11):543-557.
- 10) Jorizzo J. CHRONIC MUCOCUTANEOUS CANDIDOSIS. AN UPDATE. Arch Dermatol. 1982;118:963-965.
- 11) Degos R. Lortat-Jacob E. Garnier G. GRANULOME MONILIASIQUE Bull Soc. Fr. Derm et Syph. 1958;65:48-50.
- 12) Hay R. Baran R. Moore M. Wilkinson J. CANDIDA ONYCHOMYCOSIS-UN EVALUATION OF THE ROLE OF CANDIDA SPECIES IN NAIL DISEASE. Brith. J. Dermatol 1988;118:47-58.

- 13) Vant J. DEVELOPMENTS IN TREATMENT WITH NEW ANTIFUNGALS DRUGS. *Mycoses* 1988;31(sup 2):59-64.
- 14) Meunier F. ANTIFUNGAL THERAPY IN THE IMMUNOCOMPROMISED HOST. *Mycoses* 1988;31(supp. 2):54-58.
- 15) Macotela R. Serrano L. GINECOMASTIA POR KETOCONAZOL EN UN PACIENTE CON CROMOMICOSIS. *Rev. Med. IMSS* 1988;26:321-324.
- 16) Thomas P. Abraham D. Kalavathy M. Rajasekaran J. ORAL ITRACONAZOL THERAPY FOR MYCOTIC KERATITIS. *Mycoses* 1988;31(sup 2):271-279.
- 17) Pekka A. Myllarniemis S. Kahanpaa A. Perheetupa J. KETOCONAZOLE IS EFFECTIVE AGAINST THE CHRONIC MUCOCUTANEOUS CANDIDOSIS OF AUTOIMMUNE POLYENDOCRINOPATY CANDIDOSIS ECTODERMAL DYSTROPHY. *Acta Med. Scand.* 1986;220:333-339.
- 18) Mobacken H. Moberg S. KETOCONAZOLE TREATMENT OF 13 PATIENTS WITH CHRONIC MUCOCUTANEOUS CANDIDIASIS. *Dermatol.* 1986;173:229-236.
- 19) Chan H. Shayn G. Min W. KERATITIS, ICTHYOSIS AND DEAFNESS (KID) SYNDROME CEREBELLAR HYPOPLASIA. *Intern. J. Dermatol* 1988;27(10):695-697.
- 20) Grob J. Breton A. Bonafe J. Sauvan M. Bonerandi J. KERATITIS, ICTHYOSIS AND DEAFNESS (KID) SYNDROME. *Arch. Dermatol* 1987;123:777-782.
- 21) Ney E. Tamayo L. Laterza A. Ruiz M. SINDROME DE KID(QUERATITIS, ICTIOSIS Y SORDERA). COMUNICACION DE 5 CASOS. *Rev. Mex. Dermatol* 1990 vol. XXXIV (1):22-26.
- 22) Skinner B. Greist. M. Norins A. THE KERATITIS, ICTHYOSIS, AND DEAFNESS (KID) SYNDROME. *Arch Dermatol.* 1981;117:285-289.
- 23) Baden H. Bronstein B. ICTHYOSIFORM DERMATOSIS AND DEAFNESS. *Arch Dermatol* 1988;124:102-106.

- 24) Senter T. Lyons K. Sakati N. Nyham W. ATYPICAL ICTHYOSIFORM ERYTHRODERM AND CONGENITAL NEUROSENSORY DEAFNESS-A DISTINTC SYNDROME. J.Pediatrics 1978; 92(1):68-72.
- 25) Esterly N. THE ICTHYOSIFORM DERMATOSES. PEDIATRICS. 1968;42(6):990-1003.
- 26) Frost. P. Van E. ICTHYOSIFORM DERMATOSES. Arch Dermatol 1966;94:113-126.
- 27) Hazen P. Carney. Lynch W. KERATITIS, ICTHYOSIS AND DEAFNESS SYNDROME WITH DEVELOPMENTS OF MULTIPLE CUTANEOUS NEOPLASM. Intern J. Dermatol 1989;28(3):190-191..