

***Cladophialophora carrionii*, hongo causante de la endemia de Cromomicosis en criadores de caprinos en la zona semi-árida noroccidental de Venezuela.**

Nicole Richard-Yegres, Francisco Yegres.

RESUMEN

Hacemos una revisión de nuestras investigaciones en la zona semi-árida del estado Falcón sobre la Cromomicosis y su agente etiológico más frecuente en el país *Cladophialophora carrionii*. La endemia afecta principalmente a las poblaciones rurales más pobres dedicadas en su mayoría a la cría de caprinos, pudiendo llevarlos a la invalidez parcial del miembro afectado. Se evidenció la concentración de los casos en los estados Falcón, Lara y Zulia. Se considera que se trata de una enfermedad multifactorial. La detección precoz y garantía del tratamiento para reducir el número de casos activos es la estrategia propuesta para el control.

Palabras clave: cromomicosis, criadores de caprinos, *Cladophialophora carrionii*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Cladophialophora yegresii*.

ABSTRACT

***Cladophialophora carrionii*: Causal agent of goat-keepers' endemic chromomycosis in Venezuela's semi-arid northwestern areas.**

We review our research about chromomycosis at the semi-arid zone of Falcon State, and about its most frequent etiologic agent in the country, *Cladophialophora carrionii*. This endemic disease mainly affects the poorest rural population, most of them goat-keepers, and may cause invalidity of the affected limb. Most cases were found at Falcon, Lara and Zulia States. We consider this to be a multifactor disease. As a disease-control strategy, early detection and treatment availability are important to reduce active cases.

Key words: chromomycosis, goat-keepers, *Cladophialophora carrionii*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Cladophialophora yegresii*.

INTRODUCCIÓN

La endemia de Cromomicosis ha sido objeto de estudios en la Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (UNEFM), desde la creación de esta institución al inicio de la década de los ochenta. Esta enfermedad es considerada actualmente como la micosis profunda más frecuente en el estado Falcón. Afecta a las poblaciones rurales más pobres dedicadas en su mayoría a la cría de caprinos en la zona semi-árida.

Esta micosis profunda de la piel evoluciona hacia la invalidez parcial del miembro afectado. Hacemos una revisión de los

conocimientos aportados en Venezuela en cuanto a la endemia en el estado Falcón y del agente etiológico más importante en el país, *Cladophialophora carrionii* (1).

***Cladophialophora (Cladosporium) carrionii*.**

Un primer caso de Cromomicosis en Venezuela fue diagnosticado en Caracas en 1938 por el joven patólogo J. A. O'Daly por histopatología sin aislamiento del agente causal. En una segunda publicación en 1943 refiere 3 casos reportados previamente por Briceño Iragorri y Celis Pérez, y reporta 5 pacientes afectados por esta micosis, dos de los cuales eran procedentes de Falcón, en estos casos la identificación de los agentes causales fue realizada con la colaboración del micólogo Dr. Pablo Guerra (9). Se identificó *Fonsecaea pedrosoi*, especie descrita a principio del siglo pasado en el Brasil responsable de los casos procedentes de las zonas húmedas, y nueva especie desconocida en un paciente proveniente de la zona semi-árida del estado Falcón. El artículo incluye fotos de las lesiones, del estudio histológico, del cultivo en placa y del microcultivo así como de una cactácea, *Opuntia caribaea* (Guazábara), remitida por el paciente con los "esclerotes" obtenidos de las espinas. Advierte el autor que los cactus serían los portadores del hongo. El género *Hormodendrum* fue propuesto por O'Daly para la cepa desconocida (2). Esta misma especie fue aislada posteriormente por Humberto Campins en el Estado Lara y por Homez Chacín en el estado Zulia. Cepas de Venezuela y Australia fueron utilizadas por A. Trejos en Costa Rica para la descripción de esta nueva especie como *Cladosporium carrionii* en 1954 (1).

Nuestras investigaciones se inician con el diagnóstico en nuestro laboratorio de los casos remitidos por el Hospital General "Dr. Alfredo Van Grieken" (HGAVG). La encuesta realizada a los afectados, en su gran mayoría criadores de caprinos procedentes de la de vegetación xerófila, permitió confirmar que habían sufrido un traumatismo con una planta espinosa. En su mayoría designaron la Guazábara cuyas largas espinas son particularmente temidas por los campesinos. A partir de 1982 se iniciaron las salidas de campo para comprobar la presencia de *C. carrionii* en la vegetación xerófila (Figuras 1, 2, 3).

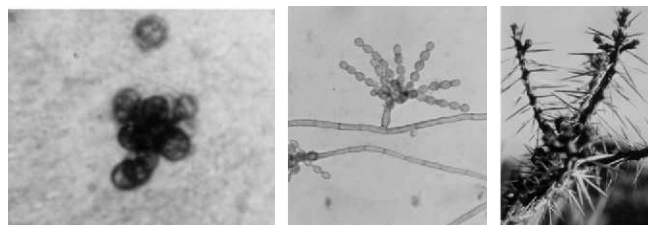


Figura 1

Figura 2

Figura 3

Figura 1. Cromomicosis: visualización al examen directo de escamo-costra retirada del borde activo de la lesión, tratada con KOH al 10% de la fase parasitaria llamada: cuerpo esclerótico. **Figura 2.** Fase saprófita, filamentosa de *Cladophialophora carrionii* agente etiológico de las zonas árida noroccidental de Venezuela. - hongo dimórfico, (microcultivo en lámina). **Figura 3.** Guazábara (*Opuntia caribaea*) cactácea muy abundante en la zona de vegetación xerófila del estado Falcón, señalada por la mayoría de los pacientes de la zona endémica del estado Falcón como causante de la lesión inicial.

Centro de Investigaciones Biomédicas, Área Ciencias de la Salud, Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (UNEFM) Coro, Estado Falcón.

Correspondencia: Nicole Richard-Yegres.

E-mail: nrichard@cantv.net

La zona endémica.

Los casos estudiados fueron reportados en el Boletín Informativo, *Las Micosis en Venezuela* (Órgano divulgativo de los Grupos de Trabajo en Micología Médica). Se evidenció que más de la mitad de los casos se reportaron en nuestra estado: 484/889 (54%) entre 1983 y 2003 y que dos estados limítrofes también son afectados, si bien en menor grado: Lara 178 (20%) y Zulia 181 (20%). Aunque la enfermedad ha sido señalada en todo el territorio nacional los estados Falcón, Lara y Zulia reportan 843 (95%) casos. Es notable esta concentración en la región noroccidental de Venezuela que incluye dos zonas climáticas (una zona húmeda y una zona seca). Más de la mitad de los casos proceden de la zona endémica. La vegetación espinosa característica de la zona semi-árida ciertamente representa un riesgo importante de inoculación del agente causal *C. carrionii*, sin embargo, aproximadamente una tercera parte de los casos son infectados por *F. pedrosoi* con otro de tipo planta. Consideramos por lo tanto que pudiera existir una condición particular de susceptibilidad en estas poblaciones rurales que ocupan esos territorios (4).

Reserváreas de *Fonsecaea pedrosoi* y *Cladophialophora carrionii*.

El área endémica noroccidental incluye dos reserváreas según el agente causal implicado. El término "reservárea" fue propuesto por Dante Borelli para referirse a los lugares donde se adquiere la infección, donde el agente causal crece y se multiplica habitualmente (5).

En Venezuela *F. pedrosoi*, fue aislado de ramas secas de tártago (*Ricinus communis* L) al sur de la cuenca del Lago de Maracaibo y de los llanos del lado oriental de los Andes Venezolanos por Karl Salfelder (6). Este hongo se encuentra en regiones de clima cálido y húmedo descritas como "Bosque deciduo montano" (temperatura anual promedio menor de 24°C precipitación anual por encima de los 800mm, y una altitud superior a los 500msnm). Esta especie estaría adaptada a varios ambientes fitogeográficos distintos, según parece indicar la amplia distribución de los casos en todo el territorio nacional y en el mundo. Ha sido aislado del ambiente en Uruguay y recientemente en el Brasil de las espinas de la planta *Mimosa pudica*, originaria de la zona tropical del continente americano (7).

Los casos estudiados en nuestro laboratorio fueron infectados por *C. carrionii* y procedían de la zona geográfica circundante a Coro, descrita como "bosque xerófilo de espinar" (temperatura por encima de los 24°C precipitaciones hasta 800 mm. anual elevación del terreno hasta los 500 msnm.).

Se caracteriza por una vegetación xerófila espinosa, las cactáceas constituyen uno de los componentes más importantes (8). Parece probable que *C. carrionii* pueda sobrevivir protegido en el tejido de esas plantas en condiciones extrema de calor y sequía muy desfavorables, siendo la forma saprófita la que se desarrolla en condiciones favorables en restos de vegetación. *C. carrionii* ha sido aislada repetidamente a partir de varias especies xerófilas abundantes en la zona: *Prosopis juliflora*, *Aloe vera* y de las cactáceas: *Opuntia caribaea*, *O. caracasana*, *Cereus lanuginosus*, *Stenocereus griseus* (9).

Se pudo comprobar que esta especie se desarrolla como saprófito (forma filamentosa) sobre restos de material vegetal recolectados cerca de la vivienda de los pacientes y en las lesiones de una cactácea columnar muy abundante en la zona

Stenocereus griseus. Presenta en las lesiones de estas cactáceas una morfología (cuerpos escleróticos) semejante a la que se observa en el tejido del hombre y de los animales de experimentación (10). Inoculado en plantas de *S. griseus* obtenidas de semillas se pudo comprobar que sobrevive sin causar lesiones, condición favorable para considerarla uno de los reservorios naturales.

Recientemente mediante técnicas moleculares se describe una nueva especie, aislada de esta cactácea, morfológicamente muy parecida a *C. carrionii*, descrita como *C. yegresi* (11). Esta nueva especie es indistinguible morfológicamente de la que se aisló de un paciente en China, de acuerdo a la foto publicada en 1989, como *C. carrionii* (12).

Susceptibilidad familiar.

A mediados de los ochenta, con el fin de contribuir con la disminución del número de casos activos, se procedió a la búsqueda de los pacientes con la participación de los estudiantes del último año de medicina de nuestra institución (Fig. 4).



Figura 4. Salida de campo a la zona semi-árida del estado Falcón endémica para la cromomicosis. Derecha izquierda: Profesor Dante Borelli † (UCV), un estudiante y el Profesor Francisco Yegres (UNEFM) con 3 hermanos afectados criadores de caprinos.

En un estudio epidemiológico mediante búsqueda aleatoria de los casos, y con la intención de conocer la importancia de ese problema de salud, pudimos establecer una prevalencia de 16/1000 habitantes en esas poblaciones. Se elaboraron las genealogías de varios grupos familiares afectados, encontrando una frecuencia de casos de hasta 11 %, o sea, 7 veces mayor que la frecuencia global. Estas cifras permitieron estimar un factor heredable del 65% y 47% según Falconer (13) (este parámetro estadístico relaciona la frecuencia global con la de los hermanos enfermos de los casos índice) (14). Se pudo observar una distribución contagiosa de los casos a pesar de que la enfermedad no lo sea, encontrándose agregados en un mismo caserío, en un mismo grupo familiar y a veces en una misma casa. Quedo en evidencia la susceptibilidad particular de algunos grupos familiares expuestos por su actividad laboral a los traumatismos frecuentes en la reservárea de *C. carrionii*, asociada a la tendencia a formar uniones consanguíneas en esas poblaciones rurales, cuyos descendientes comparten como consecuencia un mayor número de genes (14). Asimismo se puso en evidencia la predominancia y repetición de apellidos de origen hispano, siendo el fenotipo característico el europeo con mezcla de población autóctona amerindia sin poder descartar el componente africano (15).

Se establecieron tres "focos geográficos", según metodología propuesta para problemas congénitos heredables en Venezuela (1). En este procedimiento se ubica el lugar de nacimiento de dos abuelos, uno materno y otro paterno (no emparentados) considerados portadores del gen responsable del problema heredable, permitiendo así delimitar una zona circundante en la cual se encontrarían con mayor probabilidad los descendientes afectados. En tres focos geográficos se

encuestaron 579 habitantes pudiendo comprobar la alta frecuencia de matrimonios consanguíneos (25%) asociada con un 7% de personas con Cromomicosis. En contrapartida existen grupos familiares no afectados en los cuales no se pudo detectar este tipo de uniones. Estos resultados permitirían explicar la concentración de los casos en ciertos grupos familiares sedentarios, algunos de los cuales con permanencia por hasta por cinco generaciones en el mismo caserío (Figura 5).



Figura 5. Cromomicosis en el estado Falcón, Venezuela: 85 casos concentrados alrededor del lugar de nacimiento de los abuelos (3 Focos Geográficos).

El análisis de la genealogía permitió además evidenciar que el patrón de herencia pareciera corresponder a un carácter recesivo, sugiriendo la presencia de un gen principal que controle la relación huésped-parásito, heredado por las nuevas generaciones (14). En 1989 en Brasil se postuló que un gen localizado en el cromosoma 6 podría influenciar la susceptibilidad a la Cromomicosis estimando en 10 el riesgo relativo para los portadores del alelo HLA-A 29 infectados por *F. pedrosoi* (15). No se pudo confirmar dicha observación en los pacientes afectados por *C. carrionii* en una comunidad en la zona endémica falconiana con una prevalencia de 15,4 /1000 (15).

Se concluyó que los genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6 no estarían implicados en la respuesta inmune frente a este agente. En estas mismas poblaciones se realizó otra investigación demostrando la presencia de alteraciones citogenéticas en 11 pacientes consanguíneos los cuales no se encontraron en el grupo de 13 controles (16).

Tratamientos.

El tratamiento oral con Itraconazol para lesiones extensas fue muy efectivo en los pacientes de larga evolución infectados por *C. carrionii* (17). Nuevos tratamientos tópicos fueron ensayados con éxito para lesiones incipientes por *C. carrionii*: 5-Fluoracilo y Ajoeno. Este último compuesto podría representar una solución pertinente para controlar la endemia si fuera producido en nuestro país (18). Se ha divulgado el supuesto de que una temperatura de 37°C pudiera ofrecer una protección, sea por inhibir el crecimiento, ya que se trata de la temperatura máxima de crecimiento "in vitro" de *C. carrionii*, y/o por una activación de la repuesta celular; de hecho para ser efectivos los tratamientos tópicos se aplican con cura oclusiva para mantener la temperatura corporal local (18).

Los estudios realizados en caprinos, animales en los cuales no se ha podido detectar infección natural, aún estando sometidos al riesgo de inoculación constante, demostraron que experimentalmente una temperatura por encima de 37°C no impedía el desarrollo de la forma parasitaria (cuerpos escleróticos) en el punto de inoculación, pero que la lesión inicial sufría una regresión espontánea en estos animales no susceptibles (19). El monitoreo de la respuesta humoral por ELISA durante el tratamiento con Ajoeno o Itraconazol permitió demostrar que la producción de anticuerpos estaría relacionada con la presencia del hongo en las lesiones, obteniéndose negatividad en un 60% de los pacientes a los 3 meses indistintamente de la terapia aplicada (20).

CONCLUSIONES

Nuestras investigaciones permitieron proponer que se trata de una enfermedad rural, laboral, y familiar. Se caracterizaría como una enfermedad multifactorial en la cual inciden factores ambientales y genéticos. La presencia de los agentes en la vegetación y una ocupación de riesgo, la cría de caprinos actividad económica muy importante en los tres estados, serían los factores exógenos. El componente heredable explicaría una endemia localizada en una zona bien delimitada del país en poblaciones sedentaria con tendencia a la endogamia. Se trata de una enfermedad grave para el afectado quién ve mermada su capacidad de trabajo y por ende su calidad de vida y la de su familia. Este hecho hace más apremiante la detección y garantía de un tratamiento precoz. La búsqueda de los casos en el grupo familiar susceptible de cada nuevo paciente ha sido una estrategia racional exitosa aplicada en la zona endémica (21).

Proponemos que el control de la endemia mediante la reducción del número de casos activos es posible si se promueve la divulgación del problema y su solución al personal de salud en la zona endémica y a las familias afectadas.

Nuestros resultados representan el esfuerzo de más de dos décadas de un grupo multidisciplinario con el objetivo de dilucidar la solución del problema en beneficio de las comunidades afectadas, en el entendido de que la investigación científica, es la primera responsabilidad de la Universidad Venezolana, por lo cual es importante conocer y contribuir a resolver nuestros problemas, en este caso la endemia de Cromomicosis en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Richard-Yegres N, Yegres F. La endemia de Cromomicosis en Venezuela: una estrategia para su control. VITAE Academia biomédica digital 2005; 24: disponible en <http://caibco.ucv.ve>.
2. O'Daly JA. Las Cromoblastomicosis en Venezuela. En Memoria de la Primera Jornada Venezolana de Venereología y Dermatología., Lit. y Tip. del Comercio Caracas 1943; 121-145.
3. Yegres F, Richard-Yegres N, Medina-Ruiz E, González-Vivas R. Cromomicosis por *Cladosporium carrionii* en criadores de caprinos. Inves Clínica 1985; 26: 235-236.
4. Richard-Yegres N, Yegres F, Zeppenfeldt G. Cromomicosis: endemia rural, laboral y familiar en Venezuela. Rev Iberam Micol 1992; 9: 38-41.

5. Borelli D. Reservárea de algunos agentes de Paracoccidioidomicosis. *Med Cut* 1979; 4:70-387.
6. Salfelder K, Schwartz J, Romero A, Liscano TR, Zambrano PZ, Díaz PI. Hábitat de *Nocardia asteroides*, *Phialophora pedrosoi* y *Cryptococcus neoformans* en Venezuela. *Mycopath & Micol App* 1968; 34: 144-154.
7. Salgado CG, Silva M, Diniz AP, Costa P, Texeira C, Salgado UI. Isolation of *Fonsecaea pedrosoi* from thorns of *Mimosa pudica* a probable natural source of Chromoblastomycosis. *Rev Inst Med trop S Paulo* 2004; 46: 33-36.
8. Richard-Yegres N, Yegres F. *Cladosporium carrionii* en vegetación xerófila: aislamiento en una zona endémica para la cromomicosis en Venezuela. *Derm Venez* 1987; 25:15-18.
9. Yegres F, Richard-Yegres N. *Cladophialophora carrionii*: aportes al conocimiento de la endemia en Venezuela durante el siglo XX. *Rev Soc Ven Microbiol* 2002; 2:153-157.
10. Zeppenfeldt G, Richard-Yegres N, y Yegres F. *Cladosporium carrionii* hongo dimórfico en cactáceas de la zona endémica para la cromomicosis en Venezuela. *Rev Iberoam Micol* 1994; 11:61-63.
11. Hoog de GS, Nishikaku AS, Fernandez-Zeppenfeldt G, Padin-González C, Burger E, Badali H, et al., Molecular analysis and pathogenicity of the *Cladophialophora carrionii* complex, with the description of a novel species. *Studies in Mycology* 2007; 58:219-234.
12. Nishimura K, Miyaji M, Taguchi H, Wang DL, Li RY, Meng ZH. An ecological study on pathogenic dematiaceous fungi from China. In Current problems of opportunistic fungal infections. Proceeding of the 4th International Symposium of the Research Center for Pathogenic Fungi and Microbial Toxicoses, Chiba University, Chiba 1989; 17-20.
13. Yegüez-Rodríguez F, Richard-Yegres N, Yegres F, Rodríguez A. Susceptibilidad genética en grupos familiares de la zona semi-árida del estado Falcón. *Acta Cient Ven* 1992; 43:98-102.
14. Naranjo F, Vilera L, Arrese-Igor L, Richard-Yegres N, Yegres F, Chirino H, et al. Cromomicosis por *Cladophialophora carrionii*: Estudio del componente genético en la zona endémica de Venezuela. *Bol Soc Venez Microbiol* 1998; 8:78-70.
15. Naranjo F, Marquez I, Gendzekhadze K, Zhang S, Fernández-Mestre M, et al., Human Leukocyte antigen class I and MICA haplotypes in a multicase family with *Cladophialophora carrionii* chromoblastomycosis. *Tissue Antigens* 2006; 68:287-292.
16. Naranjo F, Márquez I, Falcón de Vargas A, Navas T, Yegres N, Yegres JF. Cromomicosis por *Cladophialophora carrionii*: características citogenéticas básicas. *Med Interna* 2004; 20:131-137.
17. Pérez-Blanco M, Yegres F, Richard-Yegres, N, Humbria L, Hernández R, Zeppenfeldt G. Itraconazol: eficacia en Cromomicosis por *Cladosporium carrionii*. *Derm Venez* 1994; 32: 3-6.
18. Pérez-Blanco M, Valles RH, Fernández-Zeppenfeldt G, Apitz-castro R. ajoene and 5-fluorouracil in the topical treatment of *Cladophialophora carrionii* chromoblastomycosis in humans : a comparative open study. *Medical Mycology* 2003; 41: 517-520.
19. Martínez C, Valeiron CR, Yegres F, Reyes R. El caprino: aproximación a un modelo animal en la cromomicosis humana. *In vest Clin* 2005; 46(2):131-138.
20. Perdigón OL, Romero H, Pérez-Blanco M, Apitz-Castro R. Inmunoenálisis enzimática en la evolución terapéutica de la cromoblastomycosis por *Cladophialophora carrionii* en el área endémica del Estado Falcón, Venezuela. *Rev Iberoam Micol* 2005; 22:29-43.
21. Rondón F, Yegres F, Richard-Yegres N. Detección temprana de casos incipientes de cromomicosis por *Cladophialophora carrionii* en la zona endémica del estado Falcón, Venezuela. *Croizatia* 2007; (en prensa).