CASO CLINICO

COCCIDIOIDOSIS: UN CASO MAS EN EL BOSQUE MUY SECO TROPICAL

Dr. Dante Borelli *
Dra. Maigualida Pérez B. **
Dr. Tulio Molina B. ***

Resumen

La reservárea conocida y reconocida de Coccidioides immitis en Venezuela, abarca arcas secas distribuidas en la mitad occidental de la parte norte del territorio y asignados según' Holdridge, a las zonas de vida "maleza desértica tropical" y "monte espinoso tropical" con pluviometríaanual inferior a los 500 mm. Sin embargo, se ha diagnosticado algunos casos de coccidioidosis también en áreas adyacentes, con pluviometría superior a los 500 mm, atribuibles a las zonas de vida "bosques muy seco tropical" y "monte espinoso premontano". Reportamos un caso unís en el "bosque muy seco tropical" de coccidioidosis diseminada en paciente femenina de 18 años, procedente de Puerto Cumarebo, con lesiones pio-verrugoides y exitosamente tratada con ketoconazol 400 mg/día. Consideramos que las cuatro zonas mencionadas son favorables al desarrollo de C. immitis y conforman su reservárea en Venezuela.

SUMMARY

The, existent consensus about the geographical distribution of the Coccidioides immitis reservarea Venezuela is pointing to certain dry areas included in the North-Western part of the territory, that receive a median annual rainfall below 5(u) mm and area clas sificd, according to Holdridge, into the "tropical desert weed" or "tropical thorny forest" life, zones. Some cases, however, got known from adyacent areas with annual precipitation above 500 mm, that could be assigned into the "very dry tropical forest" and "foothiL. thorny forest" life zones. We reported another case of sparse coccidioiodosis in the "very dry tropical forest" affecting 18 year old female patiens from Puerto 'Cumarebo. They had pio-verrugoid lesions but owing to the administration of 400 mg/day Ketoconazole they got successfully cured. We considered that the four fore-metioned zones are favorable to the proliferation of C. immitis and keep their reservarea in Venezuela.
.

Palabras Claves: Coccidioidosis, reservarea, Venezuela

INTRODUCCION

1.- LA RESERVAREA DE COCCIDIOIDES IMMITIS

Notoriamente la infección por Coccidioides immitis se adquiere por inhalación de conidias levantadas por el aire desde el suelo de la reservárea o desde fomites provenientes de la reservárea, C. immitis penetra raramente a través del tegumento y experimentalmente ha podido introducirse por consumo de carne de animales infectados[1,2].

La reservárea de C. immitis es un conjunto de áreas secas y no frías, distribuidas por el continente americano desde 34° Lat. N. hasta 40 Lat. S[3].

"Secas" significa, en este caso, que no reciben más de 800 mm de lluvia al año; en general, ellas reciben tan poco como 250 mm. Además, gran parte de la lluvia cae en el curso de pocos meses, se pierde por escurrimiento, percolación y evaporación, causando largo verano ecológico. En algunos lugares de la reservárea, durante el verano, la capa superficial del suelo se vuelve polvorienta; las fuertes diferencias de temperaturas (día-noche, llano-montaña) originan vientos vivaces, hasta huracanados, que levantan el polvo y lo transportan lejos (aún fuera de la reservárea). Epidemias originadas por huracanes han sido observadas en California[4].

La sequedad puede ser producto de muchos factores climáticos: ade-

* Sección de Micología, Instituto de Medicina Tropical, Universidad

** Central de Venezuela. Caracas. Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda, Coro Falcón. Telf. (068) 51.8866; 51.4361. Fax: (068) 51.6377

*** Departamento de Pediatría, Hospital General "Dr. Alfredo van Grieken". Coro-Falcón.

más de la pluviosidad escasa, la evaporación, la temperatura media anual, la nubosidad, la insolación, la evaporación, la humedad relativa del aire, la fuerza del viento y la propia constitución del suelo y de su mantel vegetal.

"No frías" significa que la temperatura del aire no debe bajar de 0°C sino por brevísimos períodos, insuficientes para congelar el suelo profundamente.

La más importante provincia de la reservárea (por la cuantía de la endemia y enzootia, que genera) es la que abarca partes suboccidentales de USA y noroccidentales de México, coincidiendo casi exactamente con esa zona de vida que se llamó "low Sonoran life zone". La segunda provincia es la que ocupa parte de la Patagonia y el Chaco (28-40° Lat. S). La tercera provincia por orden de importancia abarca territorios de Venezuela y Colombia (9-11° Lat. N), los cuales, según la clasificación-de Holdridge, pertenecen a las zonas de vida llamadas "maleza desértica tropical" y "monte espinoso tropical". Estas reciben hasta 500 mm de lluvia anual en promedio y se distribuyen en la parte nord-occidental de Venezuela y la parte nord-oriental de Colombia, incluyendo las dos penínsulas de Paraguaná (Venezuela) y de la Guajira (Venezuela y Colombia). La reservárea de **Coccidioides** coincide aquí casi exactamente con la de **Cladosporium carrionii** [5,6]. La endemia coccidioidósica ha venido estudiándose desde hace más de 30 años, después del diagnóstico del primer caso por Campins y Scharyj (1949), con hallazgo de numerosos (¿50?) casos y realización de algunas encuestas buscando reactores cutáneos a la coccidioidina. Creemos útil citar a los autores que se ocuparon de coccidioidosis en Venezuela y Colombia [7 hasta 31].

La aplicación del concepto de reservárea es útil no solamente por su significado ecológico, sino también porque el dato anamnéstico de haber vivido en la reservárea ayuda en la orientación diagnóstica de un caso.

Se trata ahora de confirmar los límites de la reservárea identificando las zonas de vida que en ella deben incluirse. Algunos hechos parecen indicar que en la reservárea debemos incluir no solamente la "maleza desértica tropical" y "el monte espinoso tropical", sino también el "bosque muy seco tropical" y el "monte espinoso premontano". Así Gladys Tapia[21] aisló cepa de **C. immitis** de suelo del Tocuyo, donde un hombre enfermara de Coccidioidosis; Barroeta y Zamora [22] informaron sobre un caso de coccidioidosis surgido fuera de la reservárea conocida. De Barquisimeto se han informado de numerosos casos surgidos en residentes del casco o en sus inmediatos alrededores.

Nosotros nos proponemos publicar en esta nota el estudio de un caso de coccidioidosis en persona residente de Puerto Cumarebo. El Tocuyo, Barquisimeto y Puerto Cumarebo están incluidos en la zona de vida llamada "bosque muy seco tropical", cuya pluviometría arroja valores entre 500 y 1000 mm anuales y cuya extensión es superior al doble de las dos zonas más secas mencionadas. (Fig. 1).

2.- CLIMA DE PUERTO CUMAREBO

Puerto Cumarebo es un pueblo situado a la orilla del Mar Caribe, aproximadamente a 35 Km al oeste de Coro (Lat. N. 11°29'; Long. W 69°21'). Su estación climatológica queda a 13 m sobre el nivel del mar. La precipitación hídrica mediana en 20 años fue de 660 mm, de los cuales 250 (37,9%) cayeron en noviembre y diciembre y el resto quedó distribuido entre los demás 10 meses. La humedad relativa en 11 años osciló entre el 77 y el 81% (mediana: 79) La temperatura media anual en 20 años fue de 27°C; la temperatura mensual media osciló entre 24,3 y 28°C: En el mapa ecológico editado por el Ministerio de Agricultura y Cría, Puerto Cumarebo queda incluido en la zona "bosque muy seco tropical" aproximadamente a 10 Km al este del límite de una extensa área clasificada como "monte espinoso tropical" y que

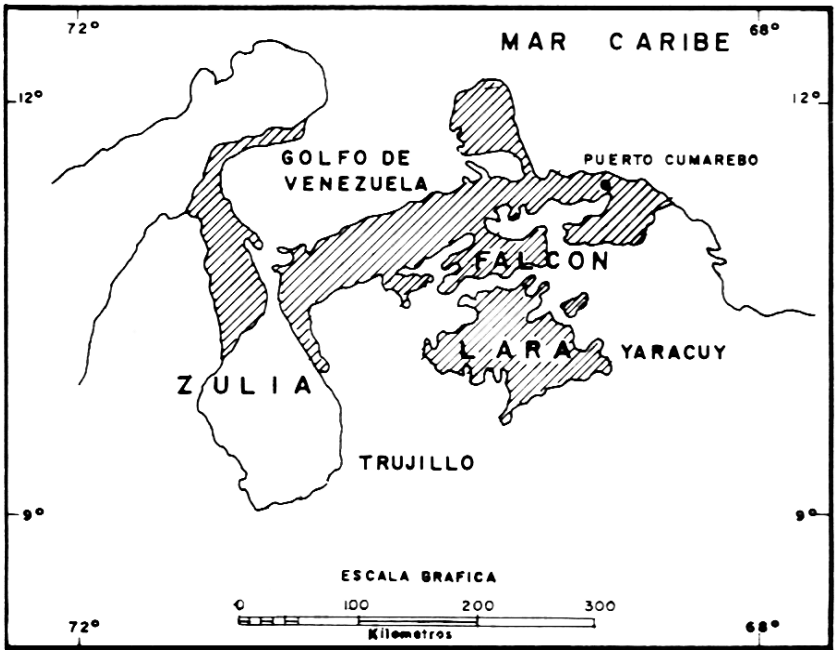

Figura 1. *Reservárea de Coccidioides immitis en Venezuela: incluye las zonas de vida descritas como maleza desértica tropical, monte espinoso tropical, bosque muy seco tropical y monte espinoso premontano.*

notoriamente es reservárea de C. immitis. Como se acostumbra observar en los confines entre áreas ecológicas, es lógico imaginar que cerca de Puerto Cumarebo existan parcelas con clima más seco; pero la opinión común de los que hemos transitado por sus caminos y veredas, así como de los habitantes es que Puerto Cumarebo no es área seca. Por lo tanto el hallazgo del caso que vamos a referir constituyó una sorpresa.

3.- EL CASO

Joven de 18 años, trigueña, estudiante, 50 Kg de peso, nacida en Caracas, residenciada desde hace 8 años en Puerto Cumarebo, Estado Falcón. Acostumbraba pasear por el pueblo y sus alrededores, bañarse en el mar y bajo cascadas naturales, visitar grutas cercanas. Niega haber visitado áreas secas, que nosotros sabemos pertenecer a la reservárea de **C. Immitis**.

Sus condiciones generales son aparentemente normales, excepto una hipomenorrea, por la cual es tratada.

Hace 4 meses, desarrolló síndrome febril (hipertermia hasta 39-40°C) acompañada de dolores en hombros y rodilla, que limitaban el movimiento e hicieron pensar en aplicarle yeso. La paciente niega haber tenido síndrome respiratorio.

Hace tres meses, apareció la primera de unas 15 lesiones cutáneas, que ella presenta en su primera consulta. Aquella fue en la región malar derecha; siguieron otras en la cara, 1 en el cuello, 4 en el tóráx, otras en muslos y rodillas. Ahora las lesiones son pápulas o nódulos de 5-15 mm en diámetro, rojo-oscuras, convexas, de superficie rugosa; una sola lesión es netamente costrosa. La paciente acusa purito saltuario, irregular, en las lesiones. los ganglios linfáticos superficiales son normales. (Fig. 2).

Los exámenes complementarios (hematología y pruebas hepáticas) arrojan resultados normales, excepto la velocidad de eritrosedimentación elevada.

La radiología del toráx revela trama bronquial reforzada; la del hombro y rodillas no revelan alteraciones.

Una biopsia de lesión cutánea muestra microabscesos con células inflamatorias mixtas, incluyendo polimorfonucleares, células gigantes y escasos cuerpos ovoides de doble contorno, no teñidos por la hematoxilina-eosina, que son interpretados como células fúngicas. Otros cortes, teñidos por PAS y Gomori, muestran

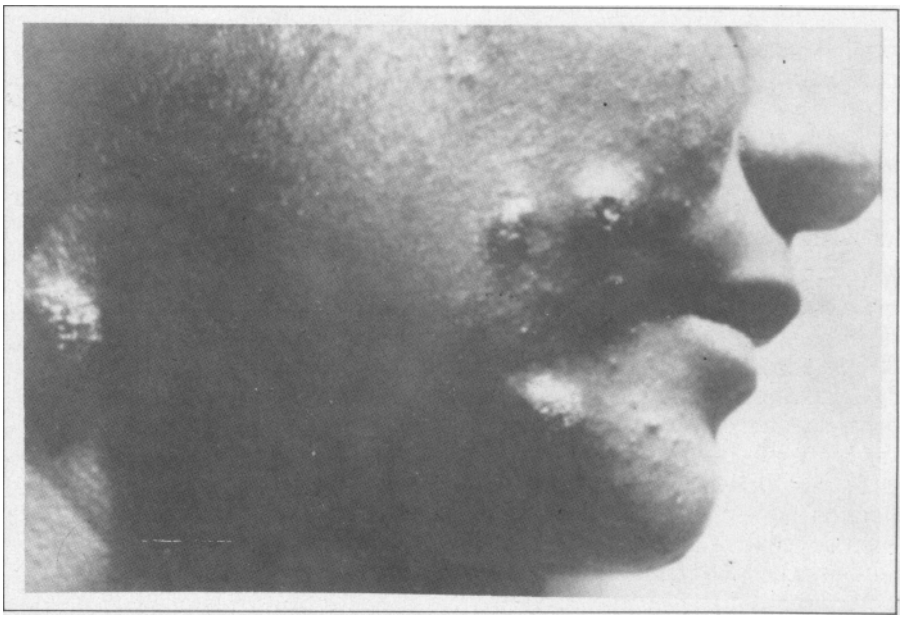

Figura 2. *Coccidioidosis diseminada. Lesiones nodulares en cara y cuello (3 meses de evolución)*

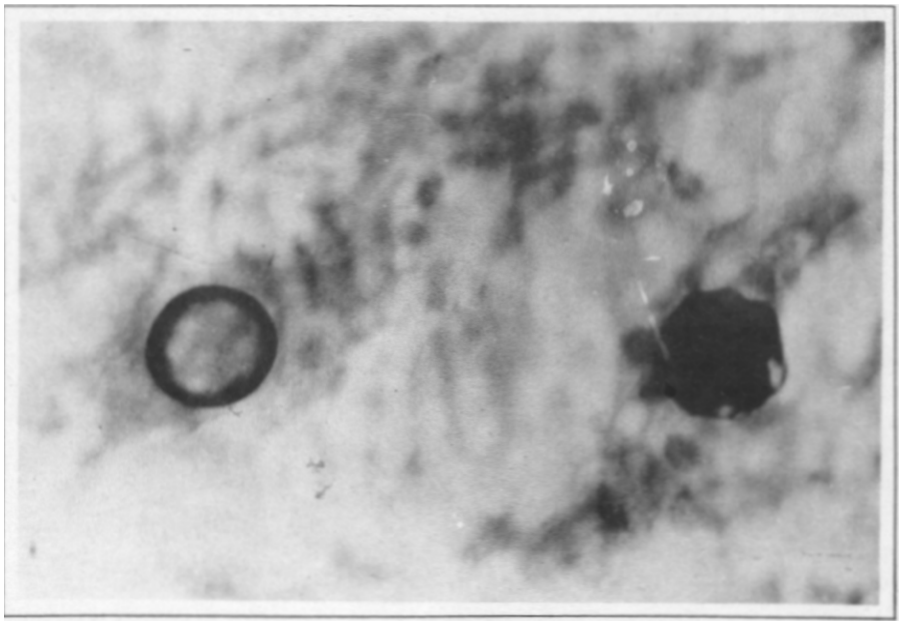

Figura 3. *Coccidioides immitis. Esporangios. Biosia de piel PAS, 1200x*

claramente algunas esferas con paredes de polisacáridos, contenientes esférulas, que son interpretadas como esporangios. (Fig. 3)

El estudio inmunológico comprendió pruebas intradérmicas y serológicas. La coccidioidina y el PPD causan induraciones de 10 mm a las 48 horas, cada una; las pruebas con histoplasmina, esporotriquina, paracoccidioidina y leishmanina resultan negativas. La prueba de la doble difusión en gel da una banda de precipitación con el antígeno del C. immitis.

El examen micológico será reportado más adelante.

El tratamiento consistió en la administración de quetoconasol, 400 mg/día, durante dos meses y 3 días. Ya al comienzo del tratamiento la erupción parece estabilizada, porque desde hace tres meses no aparecen nuevas lesiones; de las existentes, sólo 2 se ven activas y en crecimiento. Durante el tratamiento, todas las lesiones pierden espesor, dejan de descamar, se aplanan y dejan cicatrices lisas y pigmentadas.

El seguimiento es malogrado por el carácter arisco de la paciente, quien finalmente se niega a proseguir el tratamiento y a someterse a ulteriores controles. No se observan efectos colaterales indeseables por el uso del quetoconazol. La paciente fue vista en buenas condiciones y sin lesionas 6 meses después de terminado el tratamiento.

EXAMEN MICOLOGICO

El examen directo se practica 5 veces sobre raspado de lesiones y una vez sobre biopsia. El cultivo se practica tres veces con raspado de lesiones. Con suspensión de cultivos se inoculan ratones.

La microscopía de material preparado con hidróxido sin teñir o teñido con tinta parker resulta siempre negativa.

Los cortes histológicos teñidos por PAS o Gomori permiten identificar C. immitis por el hallazgo de esporangios en microabscesos o células gigantes.

Las siembras se hacen en tandas de 6 tubos. En el curso de la primera semana, la superficie del terreno se cubre de colonias filamentosas, que se inician como discos glabros, incoloros, brillantes; crecen rastreras, acordonadas, blancas; culminan lanosas, gris-oscuras, levantando coremias cónicas y despidiendo pigmento pardo por el terreno. A través del tubo, o, mejor, en fragmentos dilacerados, se observan burdas ramificaciones de hifas transformadas en series de artroconidias, además de micelio vegetativo en raqueta. Cultivada en lámina, la cepa crece lenta, digiere lantamente los coágulos de la leche y la harina del substrato, forma abundantes espirales artroconidias sólo en la periferia. La gelatina queda enteramente licuada al mes y va tomando el color ámbar con el pasar de los meses. La cepa crece bien sobre sablac hasta 38-40°C, sin producir pigmento. (Fig. 4).

INOCULACION

Se inoculan 2 ratones blancos de 17 g de peso promedio, punzando sendas colas en 2 puntos según técnica publicada23. Un animal desarrolla mínima erosión en uno de los puntos inoculados, pero muere a las 5 semanas con leves lesiones en el otro punto; en los pulmones se encuentran bloques de células de C. immitis, siendo negativas las demás vísceras. El otro animal desarrolla lesiones evidentes, ulceradas y persistentes en ambos puntos inoculados de la cola, pero sobrevive 11 meses; en la necropsia, se encuentran bloques de C. immitis en lesiones caudales, ganglios sacrales y axilares, pulmones, hígado y bazo. Los retrocultivos fueron positivos para C. immitis, desde todos los órganos sembrados, incluyendo el encéfalo del segundo animal.

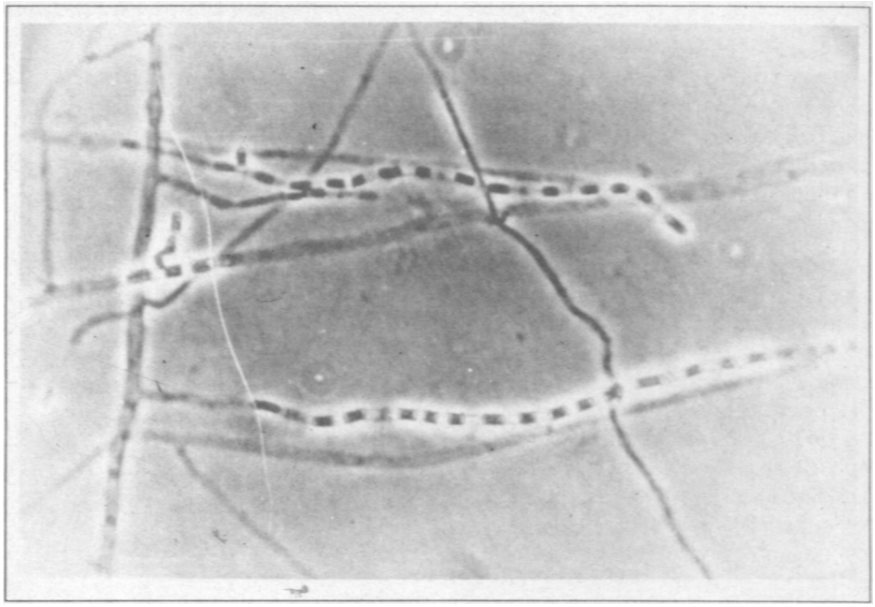

Figura 4. *Coccidioides irninitis. Hijas artrosporadas, Cultivo en lámina, Sablac, 950x.*

COMENTARIO

Hemos descrito un caso de coccidioidosis surgido fuera de los límites de la que se ha venido considerando como reservárea de C. immitis. El sitio en que aparentemente se contrajo la infección corresponde a la zona de vida llamada "bosque muy seco tropical", que, en Venezuela, ocupa un área considerable. Con la endemia coccidioidósica, por otro lado, pasa algo análogo a lo que observamos en la endemia de cromomicosis por Cladosporium carrionil: las áreas secas orientales del país son exentas[6].

El caso cursó sin síntomas respiratorios, pero inició con una etapa febril y fuertes dolores articulares. La radiografía pulmonar no mostró alteraciones sugestivas, pero fue tomada muchos meses después de estos episodios y las lesiones eventuales han podido borrarse en el intervalo. Las artralgias podrían interpretarse como manifestaciones de sensibilización, cuya expresión cutánea (10 mm de induración por coccidioidina) resulta modesta. La cepa resultó ser poco fértil in vitro, pero normalmente virulenta in vivo, tanto en la paciente como en los animales. El diagnóstico se vio dificultado por el prejuicio epidemiológico (la paciente no vivia en la reservárea conocida) y la escasez de parásitos en los tejidos. La evolución espontánea hacia la curación siguió un camino usual y el tratamiento con quetoconazol no hizo si no acelerarla. Se estima que al menos la mitad de las formas diseminadas de coccioidosis van hacia la resolusión espontánea.

BIBLIOGRAFIA

1.- Borelli D. Marcano C. Salas J. Coccidioides: Ratas infectadas por predación portadoras aparentemente sanas. Mem II Congreso. Venez Dermat 115-122, 1973.

2.- Borelli D. Coccidioides immitis: Transmission by necrophagia among mammals. In: Aiello ed. Coccidioidomycosis. Current Clinical and Diagnostic Status. Symposia Specialists. Miami. 115-123, 1977.

3.- Borelli D. leserváreas de algunos agentes de micosis. Med Cut ILA 3: 67-370, 1969.

4.- lynn NM. Hoeprich PD et al. An unusual outbreak of wind borne coccidioidomycosis. N Engl J Med 301: 358-361, 1979.

5.- Ewel JJ, Madriz A, Tos¡ J. Zonas de Vida de Venezuela.

Mem. Explicativa sobre el Mapa Ecológico de la República de Venezuela, Ministerio de Agricultura y Cría, Dirección de Investigaciones. Caracas, 1968..

6.- Borelli D. Cepas displásticas de Cladosporium carrionii. Dermat Venez 26: 39-45, 1988.

7.- Campins H, Scharyi M. Gluck V. Coccidioidomicosis (Enfermedad de Posadas). Su comprobación en Venezuela. Arch Venez Pat Trop Parasit Med 1: 1-20, 1949.

8.- Campins H, Scharyj M. Coccidioidomicosis. Gac Méd Caracas. 57: 213-228, 1949.

9.- Campins H, Scharyj M, Cortés RJ. Coccidioidomicosis en Venezuela. Relación del segundo caso estudiado. Gac Méd Caracas 57: 229-338, 1949.

10.- Campins H, Coccidioidomicosis: Un nuevo problema de salud pública en Venezuela. Rev San Asist Soc 15: 1-12, 1950.

11.- Dohnert HR. Coccidioido,aiaosis pulmonar. Primera comprobación en Venezuela en dos casos autopsiados. Acta Méd Venez 4: 147-151, 1956.

12.- Dohnert HR. Coccidioidomicosis pulmonar. Relación del tercer caso autopsiado. Información Médica (Barquisimeto) 2: 40-51, 1957.

13.- Zirit A, Graterol C, Fernández J. Contribución al estudio de la Coccidioidomicosis en el Estado Falcón. Rev Colg Méd del Edo Falcón 6: 2-7, 1957.

14.- Montada F, Sequera H, Gabaldon A. Encuesta epidemiológica de tuberculina, coccioidina e histoplasmina en 1000 personas en el Estado Mérida. Rev Colg Méd del Edo Mérida 7: 377382, 1957.

15.- Zirit R, Graterol C. Borelli D. Coccidioidomicosis. Comprobación de la Endemia en el Estado Falcón, Venezuela y relato de un caso. Dermat Venez 1: 308-324, 1959.

16.- Castellanos F, Borelli D. Yamin G, Lara-García R. Meningitis por Coccidioides immitis. Boletín Hosp de Nihos J.M. de los Ríos. Caracas 5: 323-333, 1963.

17.- Angulo A, Rodríguez C. Coccioidomicosis pulmonar crónica. Rev Tisiol Neumonol 6: 12-23, 1964.

18.- Casas G. Encuesta epidemiológica con histoplasmina coccidioidina relizada en la ciudad de Maracaibo. Kasmera 2: 105-121, 1965.

19.- Campins H. Coccidioidomycosis in Venezuela. In: Proceeding of Second Coccidioidomicosis Symposium. Phoenix. Arizona 279-285, 1967.

20.- Robledo M, Restrepo A, Restrepo M, Ospina S, Gutierrez F. Encuesta epidemiológica sobre coccidioidomicosis en algunas zonas áridas de Colombia. Antioquía Médica 18: 505-238, 1969

21.-. Tapia G. Aislamiento del Coccidioides immitis del suelo en Venezuela. gac Med Caracas. 77: 235-238, 1969.

22.- Barroeta S, Zamora R.A. Propósito de un caso de coccidioidomicosis aparecido en zona no endémica. Men VII Congreso Iberolatinoamericano de Dermatología 1248-1249, 1971.

23.- Borelli D, Salas J. Método sencillo y seguro para identificar Coccidioides immitis. Castellania 5: 103-107, 1977.

24.- Borelli D, Battistini F. Coccidioidose. Encyclopedie Médico-Chirurgicale. Maladies Infectieuses. París 8126 D10, 11, 1978.

25.- Muñoz A. Ecología del Caserío La Costa del Estado Lata, región de hallazgo de Coccidioides immitis. Mem XIII Jornadas Nacionales de Microbiología. Coro. 100, 1983.

26.- Salcedo MJ, Zambrano N. Aislamiento de Coccidioides immitis en la tierra de la Región Centro Occidental de Venezuela. Mem XIII Jornadas Nacionales de Microbiología. Coro 100, 1983.

28.- Franco de Arias CM, Berroeta S, Mejía de Alejos MA, Zambrano N. Coccidioidomicosis. Experiencia clínica y terapéutica. Dermat Venez 24: 41-50, 1986.

29.- Mejía de Alejos MA, Chami H. Coccidioidomicosis generalizada. XXIII Reunión Anual de la Soc Venez de Dermat. Valencia 24-25, 1987.

30.- Mirt JA y Sánchez-Mirt A. Coccidioidomicosis: Siete casos en el Esbado Falcón, Venezuela. Invest Clin 29: 7178, 1988.

31.- Zambrano N. Uribe J, Castro I. Coccidioidomicosis. A propósito de un caso. Boletín Informativo Las Micosis en Venezuela 6: 13, 1990.

AGRADECIMIENTO

A la Prof. Nicole Richard-Yegres por revisión del manuscrito.