

Caso clínico

Micetoma por *Nocardia brasiliensis* en región abdominal

María del Carmen Padilla Desgarenes,* Ana Martha Caballero,** Elena Martínez Guerra***

RESUMEN

El micetoma es una enfermedad infecciosa, granulomatosa, crónica que en la mayoría de los casos afecta a la piel, al tejido celular subcutáneo, y tiene predilección por el hueso. En su etiología se involucran dos tipos de organismos: hongos –que causan eumicetomas– y actinomicetos –que causan actinomicetomas–. En México el agente causal predominante es *Nocardia brasiliensis*, y la topografía más frecuente es el pie (en el 42% de los casos). Se caracteriza por aumento de volumen y fístulas que drenan material filante que contiene los «granos». El diagnóstico se realiza con la sospecha clínica, que se confirma con el examen directo y el cultivo. El tratamiento convencional para los actinomicetomas se lleva a cabo con diaminodifenilsulfona y trimetoprim-sulfametoxazol; en casos severos o aquéllos que presentan compromiso óseo o visceral, se agrega amikacina. Se presenta el caso de un paciente con micetoma por *Nocardia brasiliensis* con topografía abdominal, que es poco frecuente.

Palabras clave: Micetoma, actinomicetoma, *Nocardia brasiliensis*, topografía abdominal.

ABSTRACT

Mycetoma is an infectious, granulomatous disease that usually affects skin, subcutaneous tissue, and has a predilection for bone. Its etiology involves two types of organisms: fungi, which cause eumycetomas, and actinomycetes, causing actinomycetomas. In Mexico, the most common infection by actinomycetes is due to Nocardia brasiliensis. The most frequent topography is the pelvic limb and foot (42% of all cases). It is characterized by swelling and fistulas draining stringy materials containing the «grain». The diagnosis is made by clinical suspicion confirmed with direct examination and culture. Conventional treatment for actinomycetomas is undertaken with diaminodiphenylsulfone and trimethoprim-sulfamethoxazole, and in severe cases or bone or visceral involvement, amikacin is added. We report the case of a patient with Nocardia brasiliensis mycetoma with topography in the abdominal region, which is infrequent.

Key words: Mycetoma, actinomycetoma, *Nocardia brasiliensis*, abdominal topography.

MICETOMA

El micetoma se describió por primera vez en la India; en 1842, Gill le denominó «pie de Madura», y en 1860, Carter acuñó el término *mycetoma*. En 1911 Cicero describió el primer caso de micetoma en México. Pinoy

publicó en 1913 la primera clasificación etiológica en actinomicetomas y eumicetomas.

El micetoma es una enfermedad infecciosa, granulomatosa y crónica causada por hongos (eumicetomas) y actinomicetos (actinomicetomas).

En México, los actinomicetomas representan el 97.2% de los micetomas, y los eumicetomas, el 2.8%.^{1,2}

Los agentes etiológicos más frecuentes de los eumicetomas de granos negros son *Madurella mycetomatis* y *M. grisea*, y de los de granos blancos, *Pseudallescheria boydii*, *Fusarium moniliforme* y *F. solani*.

Los actinomicetomas son causados por actinomicetos, que son bacterias Gram positivas filamentosas, aerobias y saprofitas del suelo; las más frecuentes en México son *Nocardia brasiliensis* (86%), *Actinomadura*

* Jefa del Servicio de Micología.

** Dermatólogo.

*** Residente de segundo año de Dermatología.

madurae (10%), *Streptomyces somaliensis* (3%) y *Actinomyces pelletieri* (1%).²⁻⁵ La mayor incidencia de esta entidad se encuentra en regiones cercanas al trópico de cáncer; en Latinoamérica, los países con mayor número de casos son México (Morelos, Guerrero, Veracruz, Oaxaca, Michoacán y Puebla), Venezuela y Brasil; en el resto del mundo, Sudán y la India. Muy pocos casos se diagnostican en Europa y Estados Unidos.

La edad de presentación es entre los 16 y 45 años. Afecta principalmente a hombres, con una relación 3:1, con excepción del micetoma por *Actinomyces madurae*, que es más frecuente en mujeres, con una relación 2:1.

Es considerada una enfermedad ocupacional en personas dedicadas a la agricultura, jardinería y ganadería, que están expuestas a múltiples traumatismos (espinas, astillas de madera, clavos, piedras e instrumentos de labranza) que permiten la inoculación en la piel de los agentes causales.

Un porcentaje significativo de pacientes (15-71%) no muestran factores predisponentes;⁶ sin embargo, hay condiciones del huésped que pueden considerarse de riesgo para desarrollar la infección, por ejemplo: personas que presentan neoplasias malignas (3-4%), enfermedad pulmonar (12%) o inmunodepresión (17-30%).¹⁹

La lesión en la piel se produce semanas o años después de la inoculación traumática, y la invasión a los tejidos profundos se presenta generalmente con la cronicidad del padecimiento.

La topografía predominante de los micetomas es el miembro pélvico (y de éste, el pie, en el 42% de los casos), así como el dorso y las extremidades superiores; otros sitios de infección menos frecuentes son el tórax anterior, la pared abdominal, el cuello y la cabeza.

Morfológicamente, se describe la tríada de aumento de volumen del tejido afectado, formación de fístulas y presencia de granos en el exudado de éstas. Se observan lesiones que corresponden a nódulos y fístulas, que drenan exudado filante. Las lesiones tienen consistencia pétreo, alternando con áreas de reblandecimiento en donde están las fístulas. Generalmente son asintomáticas, pero cuando se presenta dolor y secreción purulenta en las fístulas, existe una infección bacteriana agregada.⁷

El diagnóstico se fundamenta clínicamente y se confirma con el examen directo, el cultivo, el estudio histopatológico y, en algunos casos, se requiere de estudios serológicos.^{8,9}

Para realizar el examen directo, se coloca en un portaobjetos solución salina o lugol, posteriormente se agrega la secreción filante y se observan los granos

con microscopia de luz; en el caso de *Nocardia*, éstos miden de 50 a 200 micras y tienen forma arriñonada o vermiforme con clavos en su periferia. La secreción se siembra en medio Sabouraud, y en 15 a 30 días desarrollan colonias blanquecinas yesosas con aspecto de «palomita de maíz». El diagnóstico definitivo se establece al aislar el microorganismo patógeno en el cultivo.¹⁰ Para determinar la especie *brasiliensis* en *Nocardia* es necesaria la positividad para la hidrólisis de la caseína.

En la histopatología, se describe una reacción granulomatosa con granos que están rodeados de polimorfonucleares, fenómeno conocido como «Splendore-Hoeppli», así como acumulación de neutrófilos en la dermis, que causan microabscesos.^{8,11}

Se distinguen histopatológicamente tres zonas que rodean al grano: la primera se caracteriza por la presencia de neutrófilos, positiva para CD15; en la segunda se encuentran macrófagos o células gigantes, positiva para CD68 (macrófagos), y la tercera o periférica contiene linfocitos y células plasmáticas, es positiva para CD20 (linfocitos B).

Se han empleado nuevos métodos diagnósticos en pacientes en los que no se puede establecer el diagnóstico con los estudios convencionales; entre éstos se encuentran la serología por ELISA con detección de IgM y la reacción en cadena de la polimerasa, que identifica una secuencia específica del genoma (16 s rDNA); éstos son usados para el diagnóstico específico y evaluación del resultado terapéutico de actinomicetomas causados por *Nocardia brasiliensis*.

Los cambios radiológicos en el tejido óseo incluyen lesiones líticas en «sacabocado» denominadas «geodas», así como periostitis y anquilosis de articulaciones, que limitan los arcos de movimiento. En la resonancia magnética, el signo de «mancha en anillo» es el hallazgo más temprano reportado.^{6,13} La tomografía axial computada y la tomografía helicoidal computada también son de utilidad al proveer información precisa del grado de invasión ósea, muscular, visceral y vascular, además de que se puede calcular el área afectada.^{14,23}

Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran la hidrosadenitis, furunculosis, actinomicosis, coccidioidomicosis, esporotricosis, tuberculosis colicuvativa, osteomielitis, lepra y los tumores malignos.¹⁵

La identificación temprana del agente causal y la instauración de una terapia combinada son factores importantes en la evolución clínica del paciente. El tratamiento estándar de los actinomicetomas es con dapsona 100-200 mg/día asociada con trimetoprim/sulfametoxazol 160/800 mg/día. En pacientes con micetomas en tórax o involucre visceral, se adiciona

a este tratamiento amikacina a dosis de 15 mg/kg/día, 3-5 ciclos de 15 a 21 días cada uno; sin embargo, hasta un 10-20% no tienen una adecuada respuesta o presentan efectos adversos que obligan a la suspensión del tratamiento.^{5,15}

En un artículo publicado en el 2011 por Palma y colaboradores, se investigó la susceptibilidad a diversos antibióticos de *Actinomadura madurae* con mala respuesta al tratamiento convencional y se concluyó que el más efectivo fue la kanamicina.^{16,21}

Padilla y su grupo proponen un esquema con kanamicina como alternativa eficaz y segura, además de tener un costo accesible, en pacientes que presentan afección ósea, visceral, o bien, una topografía de mal pronóstico; en su estudio los autores agregaron al tratamiento convencional con diaminodifenilsulfona y trimetoprima/sulfametoxazol, kanamicina a dosis de 15 mg/kg/día, en ciclos de 14 días con intervalos de un mes, encontrando curación en el 90% de los pacientes en un promedio de siete meses y mejoría radiológica en aproximadamente 50-70% de los pacientes.^{17,22} Los efectos adversos más comúnmente reportados con este fármaco son nefrotoxicidad y ototoxicidad, por lo que el seguimiento con audiometrías, perfil hepático y renal es indispensable.

Otras modalidades terapéuticas son amoxicilina con ácido clavulánico, tetraciclinas (doxiciclina), carbapenémicos (imipenem) y, recientemente, oxazolidinonas (linezolid).^{13,18}

En un estudio retrospectivo de once años realizado por Bonifaz, se trataron 21 casos de actinomictomas con amoxicilina con ácido clavulánico 875/125 mg cada 12 horas por un promedio de 9.6 meses; 71% de los pacientes presentaron curación sin eventos adversos.⁵

En São Paulo, Brasil, Castro y su equipo estudiaron 27 pacientes con micetomas, de los cuales 14 fueron actinomictomas, seis tuvieron resolución completa del cuadro clínico con el tratamiento a base de trimetoprima/sulfametoxazol por cinco semanas y dos dosis al día de amikacina (15 mg/kg/día) por tres semanas; un paciente presentó disminución de la audición comprobada por audiometría.^{3,19}

Los actinomictos son organismos productores de betalactamasas, por lo cual se han intentado terapias con carbapenémicos, con buenos resultados; de éstos, se ha visto *in vitro* que el meropenem es más efectivo que el imipenem, y combinado con amikacina y sulfonamidas, es eficaz y bien tolerado.²

Amean y colaboradores analizaron once casos de actinomictomas por *Nocardia*: ocho pacientes fueron refractarios a la terapia con sulfonas y trimetoprima/sulfametoxazol, recibiendo tres de ellos un curso de tres

semanas con imipenem parenteral 1.5 g/día, y cinco de ellos la combinación de imipenem y amikacina 1 g/día en dosis repetidas con intervalos de seis meses; concluyeron que la sulfona es efectiva y que el imipenem solo o combinado es eficaz y seguro para casos refractarios y severos.^{17,18,20}

En 2001 Lucio Vera y su grupo demostraron *in vitro* la sensibilidad de *Nocardia brasiliensis* a linezolid, considerándolo una alternativa terapéutica en casos resistentes a trimetoprima/sulfametoxazol o que han desarrollado efectos adversos a la amikacina.²⁴

El linezolid es un medicamento antibacteriano sintético que actúa inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas; su alto costo y toxicidad han limitado su uso. En 2007 Jodlowsky y su equipo identificaron 11 casos de infecciones por *Nocardia spp.* tratados con linezolid, de los cuales el 100% presentó curación y mejoría, aunque como eventos adversos, 45% de los pacientes presentó mielosupresión y 18% neuropatía periférica.²⁵

El pronóstico de los pacientes con micetoma depende de varios factores: el agente causal, la localización de la infección, el estado de inmunocompetencia del hospedero y la diseminación de la enfermedad.^{5,25}

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 38 años de edad, originario de Atizapán, Morelos, dedicado a la agricultura; sin antecedentes personales patológicos de importancia. Acudió al «Centro Dermatológico Pascua» en junio de 2012 por presentar dermatosis localizada en el tronco, del que afectaba la región abdominal en todos sus cuadrantes, caracterizada por aumento de volumen, nódulos y numerosos trayectos fistulosos por los cuales drenaba exudado filante serohemático y purulento; costras sanguíneas y cicatrices atróficas, de evolución crónica (**Figura 1**). Inició su padecimiento tres años previos a la consulta en este centro, refiriendo haber iniciado con «un granito»; dos meses más tarde presentó la segunda lesión y hasta 20 lesiones en el transcurso de un año; indoloras en un inicio, y desde hace un año alternando con episodios de dolor punzante leve a moderado y salida de pus, razón por la cual acudió a valoración.

Al interrogatorio, el paciente comentó que acostumbraba cargar sus productos de cultivo (cebolla, maíz, calabaza y jitomate) en costales de yute apoyándose en la región abdominal, y que en algunas ocasiones sufrió pequeños traumatismos. Se diagnosticó micetoma por *Nocardia brasiliensis* mediante examen directo (**Figura 2**), cultivo (**Figura 3**), hidrólisis de la caseína y estudio histopatológico. Se realizó estudio radiológico, descar-



Figura 1. Morfología típica del micetoma.



Figura 2. Grano de Nocardia brasiliensis.

tando compromiso óseo (**Figura 4**). Los exámenes de laboratorio mostraron una anemia microcítica hipocrómica con hemoglobina de 12.9 g/dL, VCM 80.3 fl, HCM 25.4 pg, plaquetas 444,000/uL, leucocitos 11,690/uL, neutrófilos 8,190/uL, glucosa 96 y creatinina 1.02; pruebas de función hepática, electrolitos séricos y examen general de orina, sin alteraciones.

Se inició tratamiento con trimetoprima/sulfametoxazol a dosis de 160/800 mg cada 12 horas. Se difirió el tratamiento con diaminodifenilsulfona por tener hemoglobina de 12.9 800/160. Se solicitó depuración



Figura 3. Aspecto general del cultivo.



Figura 4. Estudio radiológico que descartó involucración ósea.

de creatinina de 24 horas y audiometría para valorar la adición de amikacina al tratamiento. Al mes de tratamiento, la evolución ha sido favorable, sin presentación de eventos adversos.

COMENTARIO

Nuestro paciente es portador de un actinomycetoma por *Nocardia brasiliensis* en topografía abdominal, que es poco frecuente; se identificó el mecanismo de inoculación por traumatismos en la región abdominal debido a la forma en que el paciente cargaba y transportaba sus productos agrícolas en costales de yute. Consideramos que este caso ilustra la presentación morfológica característica, así como el abordaje de estudio indicado en pacientes con este tipo de infección, y nos recuerda la importancia del interrogatorio en la historia clínica para conocer el mecanismo de inoculación.

BIBLIOGRAFÍA

- Salinas-Carmona MC, Welsh O, Casillas SM. Enzyme-linked immunosorbent assay for serological diagnosis of *Nocardia brasiliensis* and clinical correlation with mycetoma infections. *J Clin Microbiol*. 1993; 31: 2901-2906.
- Welsh O. Treatment of actinomycetoma. *Arch Med Res*. 1993; 24: 413-415.
- Castro LG et al. Clinical and mycologic findings and therapeutic outcome of 27 mycetoma patients from São Paulo, Brazil. *International Journal of Dermatology*. 2008; 47: 160-163.
- Arenas R. Cap. 12: Micetoma. En: *Micología médica ilustrada*. 3a ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana; 2008. pp. 127-147.
- Bonifaz A. Cap. 12: Micetoma. En: *Micología médica básica*. 3a ed. México: McGraw-Hill; 2010. pp. 153-177.
- Kumar J, Kumar A, Sethy P et al. A dot-in-circle sign of mycetoma in MRI. *Diagn Interv Radiol*. 2007; 3: 193-195.
- Ramam M, Bhat R, Garg T et al. A modified two-step treatment for actinomycetoma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007; 3: 235-239.
- Hinshaw M, Longley BJ. Fungal diseases. In: Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL Jr et al. *Lever's histopathology of the skin*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005. pp. 626-627.
- Wortman PD. Concurrent chromoblastomycosis caused by *Fonsecaea pedrosoi* and actinomycetoma caused by *Nocardia brasiliensis*. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 32: 390-392.
- Welsh O. Mycetoma. *Clinics in Dermatology*. 2007; 25: 195-202.
- Lavalle AP, Padilla DMC. Micetoma. PAC Dermatología-2, Libro 4: *Micología médica*. Disponible en: http://www.galderma.com.mx/pac/Pac2/d2_p35.htm
- Welsh O et al. Actinomycetoma of the scalp after a car accident. *Int J Dermatol*. 2011; 50: 854-857.
- Palit A et al. Actinomycetoma: dramatic response to modified two-step regimen. *Int J Dermatol*. 2011; 50: 446-449.
- Bonifaz A et al. Treatment of actinomycetoma due to *Nocardia spp.* with amoxicillin-clavulanate. *Br J Dermatol*. 2007; 156: 308-311.
- Bonifaz A et al. Subcutaneous mycoses: chromoblastomycosis, sporotrichosis and mycetoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8 (8): 619-627.
- Ameen M, Arenas R. Developments in the management of mycetomas. *Clin Exp Dermatolgy*. 2009; 34: 1-7.
- Ameen M et al. Efficacy of imipenem therapy for *Nocardia* actinomycetomas refractory to sulfonamides. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62: 239-246.
- Ameen M et al. Successful treatment of *Nocardia* actinomycetoma with meropenem and amikacin combination therapy. *Int J Dermatol*. 2011; 50: 443-445.
- Hogade S et al. Actinomycetes mycetoma. *J Lab Physicians*. 2011; 3 (1): 43-45.
- Lichon V et al. Mycetoma. A review. *Am J Clin Dermatol*. 2006; 7 (5): 315-321.
- Palma-Ramos A, Padilla-Desgarenes C, Castrillón-Rivera L, Casillas-Petriz G, Jiménez-Zamudio L. Tratamiento con kanamicina contra actinomycetomas por *Actinomyces madurae*. *Dermatol Rev Mex*. 2011; 55 (3): 107-111.
- Padilla-Desgarenes MC, Castrillón-Rivera LE, Palma RA, Pech OLG. Kanamicina: una alternativa terapéutica para pacientes con actinomycetomas. *Dermatol Rev Mex*. 2011; 55 (3): 112-118.
- Bonifaz A, González-Silva A, Albrandt-Salmerón A, Padilla MC et al. Utility of helical computed tomography to evaluate the invasion of actinomycetoma; a report of 21 cases. *Br J Dermatol*. 2008; 158: 698-704.
- Vera-Cabrera L, Gómez-Flores A, Escalante-Fuentes W, Welsh O. *In vitro* activity of PNU-100766 (Linezolid), a new oxazolidinone antimicrobial, against *Nocardia brasiliensis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45 (12): 3629-3630.
- Jodlowsky TZ, Melnychuk I, Conry J. Linezolid for the treatment of *Nocardia spp.* infections. *Ann Pharmacother*. 2007; 41 (10): 1694-1699.

Correspondencia:

Dra. María del Carmen Padilla Desgarenes
Dr. Vértiz Núm. 464, Esq. Eje 3 Sur,
Col. Buenos Aires, Delegación Cuauhtémoc,
06780, México, D.F.
Tel: 5519 6351
E-mail: mcpadillad@prodigy.net.mx