

Micetoma por *Actinomadura madurae* en el pie. Reporte de un caso en Chile

Jorge Filippi N¹, Felipe Quezada S², Marcela Lagos L³,
Patricia García C³.

Actinomadura madurae mycetoma of the foot. Report of one case

*Mycetoma is a chronic infection that affects skin, subcutaneous tissue and bone. Its etiology can be mycotic or bacterial. It affects mainly the lower extremities of middle age men living in tropical climates. We report a 44 year-old male living in a temperate zone, consulting for swelling and pain in the left foot, lasting for 10 years. Physical examination showed a swollen left foot with hyperpigmented skin and a few crusted papules. Radiology showed an extensive bone involvement of the midfoot with several oval and radiolucid images. Magnetic resonance showed soft and bone tissue involvement, with multiple oval and low intensity images in T1 and T2. The biopsy was compatible with an unspecific chronic osteomyelitis. A bacterial identification by polymerase chain reaction and sequencing in the biopsy determined the presence of an *Actinomadura madurae*. Treatment with cotrimoxazol was started*

(Key words: *Madura mycosis; Skin infections, mycotic; Trimethoprim-Sulfamethoxazole combination)*

Trabajo que no recibió financiamiento externo.

¹Equipo de Cirugía de Tobillo y Pie, Departamento de Ortopedia y Traumatología, Pontificia Universidad Católica de Chile. ²Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. ³Laboratorio de Microbiología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

El micetoma es una infección crónica de la piel y tejidos subcutáneos, que se da principalmente en climas tropicales. Puede ser causado por bacterias filamentosas (actinomictomas) u hongos verdaderos (eumictomas). La localización más frecuente es en extremidades inferiores y el compromiso óseo es común. Esta enfermedad conocida también como “*pie de Madura*” (Madura

Foot), por su alta frecuencia en una región de la India del mismo nombre, se presenta como un aumento de volumen crónico, progresivo y localizado con abscesos y granulomas, superficiales y profundos¹⁻³.

Presentamos un caso de actinomictoma en el pie ocurrido en Chile, cuya sospecha diagnóstica fue confirmada por PCR universal para bacterias.

CASO CLÍNICO

Correspondencia a: Dr. Jorge Filippi N. Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta 367, Santiago, Chile. Fono: 3546846. Fax: 3546847.
E mail: jfilippi@med.puc.cl

Paciente de género masculino, de 44 años de edad, obrero de la construcción, sin antecedentes

mórbidos ni de viajes al extranjero. Acudió a la consulta traumatológica por aumento de volumen doloroso del pie izquierdo de 10 años de evolución. No tenía antecedentes de traumatismo. Había sido estudiado con radiografías y tratado con diferentes esquemas antibióticos, sin diagnóstico ni resultado satisfactorio.

En el examen físico destacaba un aumento de volumen global del pie izquierdo, hiperpigmentación de la piel, y escasas pápulas costrosas de 3 mm, de borde definido. Inicialmente estas lesiones no presentaban ulceración. No había alteración de ejes y presentaba rigidez de las articulaciones del ante y medio pie (Figura 1). La piel a la palpación era de consistencia firme, acartonada y dolorosa.

El paciente contaba con series de radiografías de pie y tobillo, de siete a un año previo a la consulta. Estas mostraban inicialmente escasas lesiones radiolúcidas, circulares, de borde poco definido, de 3 a 5 mm en las cabezas del 1° al 3° metatarsiano y cuboides del pie izquierdo. Se evaluó con nueva radiografía que mostró un extenso compromiso de todos los huesos del pie, con predominio del mediopie, y compromiso de las corticales pero respetando los espacios articulares (Figuras 2a y 2b).



Figura 1. Aspecto pie izquierdo al examen físico. Se observa aumento de volumen global del pie, hiperpigmentación de la piel y escasas pápulas costrosas de 3 mm, de borde definido.

Los exámenes de sangre mostraron una elevación de la velocidad de hemossedimentación (41 mm/h; rango normal 0 a 7 mm/h) y de la proteína C reactiva (59 mg/L; rango normal 0 a 8 mg/L). Hemograma sin alteraciones tanto en serie blanca como roja. El perfil bioquímico mostró valores en rango normal.

La resonancia magnética (RM) evidenció extenso compromiso óseo y de partes blandas, con aumento de señal en T2 en huesos comprometidos, asociado a múltiples lesiones ovoideas de baja intensidad en T1 y T2, respetando las superficies articulares (Figura 2c).

Se realizó biopsia incisional de tejido cutáneo, subcutáneo y óseo, enviándose muestras para estudio histopatológico, cultivo corriente y hongos. El estudio anatomopatológico mostró un proceso inflamatorio crónico inespecífico asociado a una osteomielitis crónica, también de carácter inespecífico. El cultivo mostró escaso desarrollo de *Staphylococcus aureus*.

Finalmente, se envió una muestra de tejido óseo para identificación bacteriana por reacción de la polimerasa en cadena (PCR) universal con secuenciación, a través del cual se logró identificar la presencia de *Actinomadura madurae*, llegándose al diagnóstico de un micetoma por *Actinomadura madurae*.

El paciente se derivó al equipo de infectología donde se inició tratamiento con trimetoprim 160 mg + sulfametoxazol 800 mg cada 12 h. Al momento de escribir este reporte, el paciente llevaba 2 meses de tratamiento antibiótico, con buena respuesta del punto de vista clínico, y con disminución del dolor y edema del pie.

DISCUSIÓN

El micetoma es una patología endémica de regiones con clima tropical, caracterizadas por abundantes precipitaciones y temperatura ambiental media por encima de los 24,9°C. Dentro de los países con mayor cantidad de reportes de micetomas figuran Argentina, México, Venezuela, Senegal, Somalia, Rumania e India^{3,4}. Existen escasos reportes de micetomas por *Actinomadura madurae* en pacientes que viven en regiones templadas, como en Chile⁵.

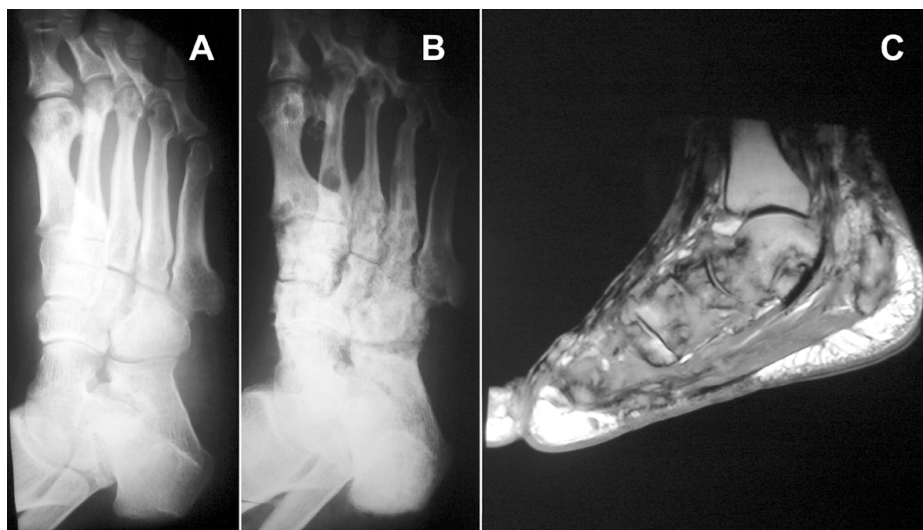


Figura 2. Estudio imagenológico. 2A) Radiografía oblicua del pie izquierdo, julio 1999, 3 años de evolución del cuadro clínico. Se observan escasas lesiones radiolúcidas, circulares, de borde poco definido de 3 a 5 mm. en cabezas de 1° a 3° metatarsianos y cuboides del pie izquierdo. 2B) Radiografía oblicua del pie izquierdo, noviembre 2006, 10 años de evolución del cuadro clínico. Se observa extenso compromiso de todos los huesos del pie, con predominio del mediopie, y compromiso de las corticales pero respetando los espacios articulares. 2C) Resonancia magnética pie izquierdo, enero 2007. Fase T1. Extenso compromiso óseo y de partes blandas, asociado a múltiples lesiones ovoideas de baja intensidad, respetando las superficies articulares.

Los microorganismos son inoculados a través de heridas preferentemente en áreas rurales y en trabajadores agrarios que laboran descalzos⁶⁻⁸. Existen reportes de casos de trabajadores de fábricas en países desarrollados⁹.

Los casos de micetomas, en general, son más frecuentes en el sexo masculino (79,7%)⁸, siendo importante destacar que los provocados por *Actinomyces madurae* son más frecuentes en sexo femenino⁴. En general se presentan en cuarta década de la vida⁶.

Globalmente, la mitad de los casos de micetomas corresponden a actinomicetomas (bacterianos) y la otra mitad a eumicetomas (micóticos)¹⁰. La diferenciación entre estos 2 tipos es importante para orientar la terapia antibiótica.

Dentro de los patógenos bacterianos causantes de esta enfermedad encontramos a: *Nocardia brasiliensis*, *Actinomyces pelletieri*, *Actinomyces madurae* y *Streptomyces somaliensis*. El orden de frecuencia varía de un reporte a otro, predominando *Nocardia brasiliensis* en América y *Actinomyces pelletieri* en África^{6,8,11}.

En el grupo micótico encontramos a: *Madura mycetomatis*, *Madura grisea*, *Leptosphaeria senegalensis*, *Pseudoallescheria boydii* y *Rhinocladiella atrovirens*⁶.

El micetoma es una patología que afecta la piel, el tejido subcutáneo y el tejido óseo. La presentación clínica característica es localizada, supurativa y progresiva¹²; involucra edema subcutáneo, tractos sinuosos, gránulos color crema (1 a 10 mm de diámetro), abscesos y granulomas subcutáneos^{4,7,12,13}.

También puede haber fistulas que drenan líquido seropurulento (más frecuentes en eumicetomas por *Nocardia*)⁴. El dolor es de inicio lento e insidioso, por lo cual la mayoría de los pacientes tienden a consultar tardíamente (el tiempo de evolución promedio al momento de la consulta es aproximadamente 5 años)⁶.

Este tipo de lesiones se ubican mayormente en las extremidades inferiores, aunque también pueden ubicarse en el tórax⁷ y extremidades superiores⁴. Rara vez es bilateral¹³.

El estudio histopatológico con tinción de hematoxilina eosina muestra granos grandes multilo-

bulados con bordes festonados o cartográficos, con banda periférica que se tiñe intensamente de azul y centro claro. Estos granos están rodeados por franjas (de color rosado por la eosina) de largos y bifurcados flecos, constituidos por filamentos^{3,4}.

El género *Actinomadura* se considera dentro de los actinomicetes aeróbicos con relevancia médica y ha estado en continuas revisiones taxonómicas. En la actualidad se le asocian 27 especies, siendo clínicamente importantes las especies *latina*, *madurae* y *pelletieri*¹⁴.

Actinomadura madurae es un bacilo Gram (+) ramificado, que no se tiñe en la tinción de Ziehl Neelsen ni de Kinyoun (no posee ácidos micólicos) y es de lento crecimiento en Agar Sabouraud y Lowenstein Jensen, en donde se observan colonias cerebriformes, dependiendo de la temperatura del cultivo. La identificación bacteriana es compleja y los estudios de susceptibilidad no están estandarizados, si bien se ha descrito resistencia a penicilina, cefalosporinas y trimetoprim-sulfametoxazol¹⁵.

En la actualidad, el uso del PCR universal con amplificación del gen que codifica para el 16S rRNA en el diagnóstico microbiológico, permite la identificación del agente a partir de cultivos o directamente de las muestras. En este último caso la literatura lo recomienda para el diagnóstico de infecciones osteoarticulares¹⁶. Fenollar y cols¹⁷ estudiaron 518 pacientes con sospecha de infección osteoarticular en que simultáneamente se les realizó cultivo y PCR Universal. La sensibilidad del PCR universal fue de 92% y la especificidad fue de 99%.

La radiografía simple muestra imágenes radiolúcidas intraóseas, principalmente a nivel del 5º metatarsiano y falanges del *hallux*¹⁸, pero pueden presentarse en cualquier hueso. También

pueden encontrarse imágenes condensantes como periostitis¹⁸.

En la RM puede presentarse como una masa plantar heterogénea que involucra la fascia plantar, semejante al fibroma plantar², o con un compromiso difuso de todos los tejidos del pie. El compromiso óseo muestra aumento de señal en T2 y disminución en T1. Una lesión característica es la presencia de zonas ovoideas de 3 a 10 mm con baja señal en T1 y T2⁵.

El manejo de los actinomicetomas es de carácter médico (remisión de 86,7% en pacientes tratados sólo con manejo médico), en cambio los eumicetomas requieren, además, manejo quirúrgico⁶.

Se han descrito diferentes antibióticos como efectivos para el tratamiento del actinomicetoma, entre ellos sulfonamidas, estreptomycin, dapsona⁹. Sulfametoxazol y trimetoprim son las drogas de elección. En caso de alergia se puede usar eritromicina, gentamicina o vibramicina^{19,20}. Estudios *in vitro* avalan el uso de quinolonas y oxazolidinonas en casos de *Actinomadura madurae* resistente¹⁰.

La tasa de recurrencia de los eumicetomas es alta, no así la de los actinomicetomas²¹.

El paciente no presentó abscesos o úlceras inicialmente pero sí hubo compromiso progresivo de todos los tejidos del pie. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 10 años, y éste se pudo realizar sólo por un alto índice de sospecha, fundamentado en los exámenes radiológicos.

Esta enfermedad infecciosa es de baja prevalencia en climas templados como el de Chile, por lo que hay que tener un alto índice de sospecha en infecciones crónicas en los pies que no responden a un tratamiento habitual. El uso de PCR universal directamente de la muestra para el diagnóstico puede ser fundamental en la confirmación etiológica.

REFERENCIAS

1. MCGINNIS MR. Mycetoma. *Dermatol Clin* 1996; 14: 97-104.
2. SALAMON M, LEE E, PINNEY S. Madura Foot (Madurella Mycetoma) presenting as a plantar fibroma: A case report. *Foot Ankle Int* 2006; 27: 212-5.
3. LAVALLE P. Micetomas por *streptomices* en América. *Dermatología Iberoamericana* 1972; 3: 379-89.
4. LAVALLE P, PADILLA M, PEREZ J, RIVERA I, REYNOSO S. Micetomas por *Actinomadurae* en México. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2000; 9: 19-24.
5. ISPOGLOU SS, ZORMPALA A, ANDROULAKI A, SIPSAS NV. Madura foot due to *Actinomadurae*: imaging appearance. *Clin Imaging* 2003; 27: 233-5.
6. DIENG MT, SY MH, DIOP BM, NIANG SO, NDIAYE B. Mycetoma: 130 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130 (1Pt1): 16-9.

-
7. PÉREZ-BLANCO M, HERNÁNDEZ-VALLES R, FERNÁNDEZ- ZEPPENFELDT G, YEGRES F. Mycetoma: report of 3 cases in Falcón State, Venezuela. *Invest Clin* 1996; 37: 61-73.
 8. BUOT G, LAVALLEP, MARIAT F, SUCHIL P. Epidemiologic study of mycetomas in Mexico. Apropos of 502 cases. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1987; 80: 329-39.
 9. TIGHT RR, BARTLETT MS. Actinomycetoma in the United States. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 1139-50.
 10. VERA-CABRERA L, OCHOA-FELIX E, GONZALEZ G, THERINA R, CHOI S, WELSH O. *In vitro* activities of new quinolones and oxazolidinones against *Actinomadura madurae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1037-9.
 11. DEVELOUX M, VETTER JM, AUDOIN J, TREGUER J. 63 cases of mycetoma in the Niger Republic (etiologic study base don histopathology). *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1985; 78: 574-84.
 12. VENUGOPAL PV, VENUGOPAL TV. *Actinomadura madurae* mycetomas. *Australas J Dermatol* 1990; 31: 33-6.
 13. VENUGOPAL PL, VENUGOPAL TL. *Actinomadura madurae* causing mycetomas in Madras. *Indian J Pathol Microbiol* 1991; 34: 119-25.
 14. BROWN J, MCNEIL M. Nocardia, Rhodococcus, Gordonia, *Actinomadura*, *Streptomyces*, and other aerobic *Actinomycetes*. En: Murray P, Jo Baron E, Jorgensen J, Pfaller M, Tenover FC, Tenover PC, eds. *Clinical Microbiology* 8th edition. Washington D.C.: ASM Press, 2003; Volumen 1: 505.
 15. MCNEIL MM, BROWN JM. The medically important aerobic *actinomycetes*: epidemiology and microbiology. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7: 357-417.
 16. PETTI C. Detection and identification of microorganisms by gene amplification and sequencing. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1108-1114.
 17. FENOLLAR F, ROUX V, STEIN A, DRANCOURT M, RAOULT D. Analysis of 525 samples to determine the usefulness of PCR amplification and sequencing of the 16S rRNA gene for diagnosis of bone and joint infections. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1018-28.
 18. HEVIA Y, DEL PINO J, PÉREZ R, ALVAREZ M, RONDON A, DE ALBORNOZ M. Micetoma podálico por *actinomadurae*. Reporte de 4 casos. *Dermatología Venezolana* 1986; 24: 11-5.
 19. CARROL G, BROWN J, HALEY LA. Method for determining in vitro drug susceptibilities of some *nocardiae* and *actinomadurae*. *Am J Clin Pathol* 1977; 68: 279-83.
 20. MAHGOUB S. Treatment of actinomycetoma with sulphamethoxazole plus trimethoprim. *Am J Trop Med Hyg* 1972; 21: 332-5.
 21. DAVIS JD, STONE PA, MCGARRY JJ. Recurrent mycetoma of the foot. *J Foot Ankle Surg* 1999; 38: 55-60.