

DIECISIETE CASOS DE MICETOMAS ACTINO Y EUMICOTICOS EN ROSARIO, ARGENTINA (1959 - 1998)

*Seventeen cases of actino and eumycotic mycetoma in
Rosario, Argentina (1959-1998)*

Carlos R. Gómez & Marisa S. Biasoli

Centro de Referencia de Micología, Facultad de Ciencias
Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario.
Suipacha 531- (2000). Rosario, Argentina
E-mail cgomez@fbioyf.unr.edu.ar

Palabras clave: Micetomas, actinomicóticos, eumicóticos
Key words: Mycetoma, actinomycotics, eumycotics

RESUMEN

Se comunican 17 casos de micetomas estudiados en el periodo comprendido entre Enero de 1958 y Noviembre de 1998, 10 eumicóticos (59%) y 7 actinomicóticos (41%). *Madurella grisea* fue el agente más aislado (29.5%) en los primeros y *Nocardia asteroides* (17.6%) en los segundos. Los agentes restantes fueron *Pseudallescheria boydii*, *Madurella mycetomatis*, *Fusarium solani*, *Nocardia brasiliensis* y *Actinomadura madurae*. A pesar que los micetomas son afecciones benignas, las dificultades terapéuticas los transforman en cuadros clínicos más serios.

INTRODUCCION

El micetoma es un pseudotumor inflamatorio crónico, destructor, progresivo, localizado y no contagioso que afecta la piel, fascia, tejido celular subcutáneo, músculo y ocasionalmente huesos y tejidos adyacentes. Puede ser causado tanto por un agente fúngico o un actinomiceto aeróbico, los cuales son introducidos dentro de la dermis por un traumatismo (1,2). La localización más frecuente es el pie y por eso la enfermedad a menudo es conocida como "Pie de Madura", sin embargo, existen otras localizaciones como las manos o sitios sujetos a traumatismos (3). Cuando su origen es fúngico, se los denomina Eumycetomas o micetomas maduromicóticos y Actinomycetoma, cuando es producido por un actinomiceto aeróbico de los géneros

SUMMARY

We present 17 cases of mycetoma studied from January 1958 to November 1998. Ten cases (59%) were caused by true fungi, while seven (41%) were caused by Actinomycetes. Among eumycetoma *Madurella grisea* was isolated from five cases (29.5%), *Nocardia asteroides*, the most common actinomycete isolated, was responsible for three cases. The rest of the agents were: *Pseudallescheria boydii*, *Madurella mycetomatis*, *Fusarium solani*, *Nocardia brasiliensis* y *Actinomadura madurae*. Mycetoma is a benign affection, however therapeutic difficulties make it a serious condition, having a severe functional prognosis.

Nocardia, *Actinomadura* o *Streptomyces*. (4,5,6) Este síndrome se caracteriza por tumefacción, deformación y aumento de tamaño de la zona afectada, dando aspecto pseudotumoral, con producción de nódulos, abscesos, zonas de fibrosis de consistencia leñosa y trayectos fistulosos, que tienen la capacidad de penetrar hasta el tejido profundo y drenar hacia el exterior un material purulento o serosanguinolento, con granos de distintos colores, formas y consistencias, que son agregados vegetativos del agente causal (7,8,9,10). El tiempo de evolución de un micetoma es muy variable y depende del microorganismo y del paciente mismo. Los primeros signos clásicos pueden aparecer varios meses y aún años después del traumatismo infectante. Luego el micetoma crece lentamente durante uno a varios años a veces hasta 20 a 25 (3).

Las características histopatológicas halladas y la identificación microbiológica del agente, conducen al diagnóstico. Es muy importante establecer el agente causal, ya que de esto depende la conducta terapéutica a seguir.

En Argentina el mayor número de casos se produce en el norte del país, en zonas de clima subtropical.

El objetivo del presente trabajo es actualizar los datos sobre micetomas observados en nuestra región y compararlos con otros datos del país y del mundo.

MATERIALES Y METODOS

En el laboratorio del Centro de Referencia de Micología (CE.RE.MIC.), en el período comprendido entre enero de 1958 y noviembre de 1998, se procesaron 51.641 muestras clínicas de pacientes para estudios micológicos. Del total de estos, se consideraron para el diagnóstico de micetoma, aquellos pacientes que presentaron la tríada clínica de nódulos subcutáneos, presencia de fistulas y descarga de gránulos (7).

Los materiales analizados en este grupo de pacientes se basaron en: biopsias de tejidos subcutáneos y profundos incluyendo los trayectos fistulosos y secreciones purulentas o sero-sanguinolentas que drenan de las fistulas.

Hasta el año 1980, no hay datos acerca de la metodología utilizada para la determinación del agente etiológico y por esta razón, se consignaron solamente datos estadísticos basados en los registros de resultados. Luego de ese año, la determinación del agente etiológico se basó en:

1) Aspectos macroscópicos del grano parasitario al fresco, describiendo su tamaño, color, forma y consistencia.

2) Aspectos microscópicos del grano en montajes con KOH al 20% y cortes histológicos teñidos con hematoxilina-eosina. Gram-Nicolle y Kinyoun, describiendo la morfología del gránulo, el tamaño de los filamentos, la presencia de sustancia cementante, la presencia de pigmentos en la pared fúngica y la afinidad por los colorantes.

Sobre la base de la observación microscópica se clasificaron como eumicóticos aquellos que presentaron filamentos fúngicos tabicados de 2 a 4 μm de diámetro o como actinomicóticos, si presentaban filamentos muy finos no tabicados de 1 μm o menos.

3) Estudios micológicos o bacteriológicos a partir de los cultivos obtenidos.

Lavado de los gránulos actinomicóticos varias veces con solución fisiológica (SF) estéril y siembra en medio de Lowenstein-Jensen, caldo tioglicolato, agar blando glucosado (0,3 % agar y 2% dextrosa), Czapek con anzuelo de parafina e incubación a 37 °C.

Lavado de los gránulos eumicóticos con SF estéril

con estreptomycin y cloranfenicol y posterior cultivo en agar Sabouraud glucosa (Sb), Sb con cloranfenicol (Sbcl) y agar cerebro corazón con cloranfenicol (CCcl) a 28 y 37 °C. En ambos casos la incubación es de 3 a 6 semanas.

Con los desarrollos obtenidos a partir de cultivos, en los casos de los micetomas eumicóticos, se realizaron estudios macro y micromorfológicos, y en los casos de los actinomicóticos, estudios micromorfológicos de las características culturales y las siguientes pruebas bioquímicas: reducción de nitrato, producción de ureasa, crecimiento en gelatina al 0,4%, descomposición de caseína, tirosina, xantina, hipoxantina, hidrólisis de la gelatina y almidón, producción de ácidos a partir de distintas sustancias hidrocarbonadas, tolerancia a distintas temperaturas y ácido resistencia (Rippon, 1982) (11). Estas técnicas fueron utilizadas desde 1980. Previo a este año, la identificación se basó en: morfología del micelio, ácido resistencia, desarrollo en parafina como única fuente de carbono, desarrollo en agua gelatinada al 0,4%, hidrólisis de ovoalbúmina, gelatina y caseína; degradación de xantina y tirosina.

RESULTADOS

En el período estudiado se detectaron solo 17 casos de micetomas (un promedio de 0,425 casos por año o 0,33 casos/1000 consultas). Se produjeron 10 casos de micetomas eumicóticos, lo que corresponde al 59% y 7 actinomicóticos (41%).

Los eumicetomas fueron causados por *Madurella grisea* en 5 casos (29,5%), *Pseudoallescheria boydii* en 3 casos (17,6%), *Madurella mycetomatis* y *Fusarium*

Tabla 1: Agentes etiológicos de 17 casos de micetoma en el CE.RE.MIC

AGENTE	Nº de casos	%
EUMICETOMA:	10	59,0
<i>Madurella grisea</i>	5	29,5
<i>Pseudoallescheria boydii</i>	3	17,6
<i>Madurella mycetomatis</i>	1	5,9
<i>Fusarium solani</i>	1	5,9
ACTINOMICETOMA:	7	41,0
<i>Nocardia asteroides</i>	3	17,6
<i>N.brasiliensis</i>	2	11,7
<i>Actinomyces madurae</i>	1	5,9
Actinomicete	1	5,9
TOTAL	17	100,0

solani, en un caso cada uno (Tabla 1). En la tabla 2 se detallan las características más importantes de 6 de éstos 10 pacientes; los datos indicados corresponden a los casos más recientes, todos después de 1980, ya que de los anteriores no fue posible contar con los registros de todos los datos que se indican en la tabla. Los micetomas actinomicóticos fueron causados por *Nocardia asteroides* en 3 casos (17,6%), *N. brasiliensis* en 2 (11,7%), *Actinomyces madurae* en uno (5,9%) y un caso de un actinomicete que no pudo ser aislado (5,9%) (Tabla 1).

DISCUSION

Este grupo de pacientes no representa la incidencia real de los micetomas en la Argentina, pero el interés de este estudio fue el de contribuir a un mejor conocimiento de su epidemiología en el país. El período estudiado comprende un lapso de 40 años en donde el número de casos de micetomas detectados (diecisiete), es realmente muy bajo con respecto a la incidencia en otras regiones de América y del mundo.

En nuestro país, Negroni *et al.* (12), presentaron 54 casos de micetomas en un período de 10 años, con el 51,9 % de eumicetomas y 48,1 % de actinomicetomas.

En América, los países con mayor número de casos de micetomas son México, Brasil, Colombia y Venezuela (13).

En Brasil, Castro *et al.* (14) detectaron, en un período de 12 años, 41 casos de micetomas (con un promedio de 0,5 /1000 consultas), de las cuales el 32% fueron eumicóticos y el 68 % actinomicóticos. En ese mismo país, Lacaz *et al.* (citado en Castro *et al.*), en un período de 34 años, diagnosticó 154 casos de micetomas y al igual que los otros autores, el mayor porcentaje correspondió a micetomas actinomicóticos.

En México, que es el país que presenta mayor número de casos en América, López Martínez *et al.* (15), en un período de 30 años, describieron 2105 casos, con una incidencia de 70 casos por año. El 97,8% correspondió a micetomas actinomicóticos, con el mayor porcentaje debido a *Nocardia brasiliensis* (86,6%) y solo el 2,2% de eumicetomas debidos a *Madurella grisea* y *M. mycetomatis*.

Otros países que cuentan con un alto número de casos son Sudán, Senegal, Somalia, India, Indonesia y Pakistán (7,16). Todas estas regiones del mundo, son endémicas para esta enfermedad y se caracterizan por tener: un clima tropical o subtropical con un período corto de lluvias de 4 a 6 meses, una temperatura de 30 a 37 °C, una humedad relativa de 60 a 80% con un período seco de 6-8 meses (T°45-60°C durante el día y 15-18° durante la noche) y una humedad relativa de 12 a 30% (3, 17).

Nuestra región, no presenta estas características,

ya que el clima es más bien templado, pero hay que destacar que la mayoría de los pacientes a los cuales se les diagnosticó micetoma, son provenientes de otras zonas del país, generalmente de la región del norte argentino, que sí responde a las características climáticas antes mencionadas (12).

Con respecto a la localización y el sexo, los eumicetomas, en nuestro estudio, al igual que en la literatura (16,17), fueron observados exclusivamente en el pie y en el 100% de los casos en pacientes del sexo masculino. Estos hechos pueden estar relacionados con la actividad laboral ya que, en su mayoría, se desempeñaban en tareas rurales. En cuanto a la edad de nuestros pacientes, esta osciló entre 24 y 59 años. Aunque la enfermedad se encuentra en todos los grupos de edades, la atención clínica es solicitada sólo después de varios años de desarrollo (tiempo de evolución entre 6 meses y 35 años); así el rango en que se presenta la enfermedad con más frecuencia es entre los 30 y 50 años (11, 16, 17) (Tabla 2).

Los agentes etiológicos del micetoma varían de acuerdo con el área del mundo estudiada. *Madurella mycetomatis* es, según Mc Ginnis (17), el hongo productor de eumicetomas más común en todo el mundo. Según el mismo autor, otros agentes son en orden de frecuencia: *Pseudoallescheria boydii*, *Leptosphaeria senegalensis*, *Madurella grisea*, *Acremonium recifei*, etc. Algunos de estos agentes son geográficamente importantes productores de micetomas, como *M. grisea* en Sudamérica, *P. boydii* en zonas de clima templado en los Estados Unidos, Europa (18) y en nuestra región. Este último hongo, según Castro *et al.* (14), es un agente común en los países no endémicos, donde los eumicetomas son observados esporádicamente, a diferencia de los países endémicos de África, donde *M. mycetomatis* es el agente etiológico más frecuente. En nuestro medio es *Madurella grisea*, mientras que *Fusarium solani* es muy poco frecuente (19).

Entre los actinomicetomas, *Nocardia asteroides* y *N. brasiliensis*, fueron los agentes más frecuentemente aislados entre los pacientes de nuestro estudio. En Brasil (14), México (15, 20), Venezuela (13) y Estados Unidos (18), *N. brasiliensis* es el agente más frecuente, mientras que en los países de África y Asia donde la enfermedad es endémica, predominan las especies de *Streptomyces* y *Actinomyces* (7,16).

El micetoma en todas sus fases es sensible al tratamiento médico sólo o combinado con una cirugía reductora de masa, eliminando tejido infectado, pero debe evitarse la amputación o la desarticulación. El éxito del tratamiento depende no sólo de la diferenciación entre actinomicetoma y un eumicetoma sino también en la identificación definitiva del agente causal (17,21).

La enfermedad actinomicótica, responde al trata-

Tabla 2. Principales características de 6 pacientes masculinos con eumicetoma podal

Casos	Edad	Residencia	Ocupación	Tiempo evolución	Caract. del gránulo	Agente etiológico
1	59	Stgo del Estero / Chaco (NE)	Trabajo Rural	---	Blando, blanco lobulado, 0,5-1 mm	<i>Pseudoallescheria boydii</i>
2	28	Formosa (NE)	Tareas agrícolas	2 años	Negro, semiblando, 0,5-1 mm	<i>Madurella grisea</i>
3	37	Entre Ríos (E)	---	10 años (compromiso óseo)	Negro, lobulado hasta 1,5 mm	<i>Madurella mycetomatis</i>
4	24	Chaco (NE)	Transportista de madera	3 meses	Blanco, blando, 1 mm	<i>Fusarium solani</i>
5	35	NE	---	---	Negro, duro, 0,5 mm	<i>Madurella grisea</i>
6	27	Chaco (NE)	Trabajo rural	10 años	Negro, duro, 0,5-1 mm	<i>Madurella grisea</i>

(NE) = Nordeste, (E) = Este.

miento con más facilidad que los micetomas eumicóticos (11,22), en esto radica la importancia del examen directo del gránulo. Los micetomas actinomicóticos aún en estado avanzado, responden bien al tratamiento médico. Las drogas usadas incluyen: dapsona, streptomina, sulfametoxazol-trimetoprima, tetraciclina, clindamicina y eritromicina. El último recurso es la amputación, la cual está contraindicada, pues favorece las metástasis o la diseminación hematogena (14,18, 22, 23, 24).

Los micetomas eumicóticos siempre son más resistentes a la quimioterapia dado que los niveles de la droga en la zona de la lesión, suelen ser bastante más bajos

que los requeridos para inhibir al agente participante (11). Entre las drogas usadas se nombran: anfotericina B, itraconazol, ketonconazol y griseofulvina. El éxito en el tratamiento está relacionado con la extensión de la afección; en los casos muy avanzados se aplica la cirugía de amputación quitando también tejido sano (14,22,23). Los tratamientos deben ser aplicados por tiempos prolongados y controlar los pacientes por más de 4 años (25). El micetoma es una afección benigna, no obstante las dificultades terapéuticas lo transforman en una afección seria con compromiso funcional grave (26).

REFERENCIAS

- 1- Ndiaye, B.; Develoux, M. & Dieng, M.T. (1995). Les mycetomes a la clinique dermatologique de Dakar (Senegal). Aspects Epidemiologiques, a propos de 111 cas. Med. Afr. Noire 42:207-212
- 2- Kwon-Chung, K.J. & Bennett, J.E. (1992). Medical Mycology. Philadelphia, P.A. Lea & Febiger pp.560-593
- 3- Mariat, F. (1975). Los Micetomas. In: CIC, Publicación especial de las VI Jornadas Argentinas de Micología, Buenos Aires pp.49-53
- 4- Gómez, C. (1995). Micetoma podal a *Madurella grisea*. Acta de resúmenes VII Congreso Argentino de Micología, XVII Jornadas Argentinas de Micología Rosario, Argentina pp.101-102
- 5- Mujica, M.T.; Biasoli M.S. & Bracalenti B.J.C. (1984). Aislamiento y estudio de *Pseudoallescheria boydii* de un micetoma podal. Rev. Arg. Micol. 7:21-23
- 6- Biasoli, M. S.; Alvarez, D. P. & Bracalenti, B. J. C. (1986). Study of a *Madurella grisea* strain isolated from a foot mycetoma. Mycopathologia 94:117-121
- 7- Fahal, A. H. & Hassan, M. A. (1992). Mycetoma. Br. J. Surg. 79:1138-1141
- 8- Negroni, R. (1993). Significado y alcances de la palabra micetomas. Métodos de estudio de este síndrome. Rev. Arg. Micología 14:3-10
- 9- Ramos, L; Luque, A. & Alvarez, D. (1986). Aislamiento e identificación de *Madurella mycetomatis* de un micetoma podal. Bol. Micológico 3:5-8
- 10- Mc Elroy, J. A.; De Almeida-Prestes, J. & Su, W. P. (1992). Mycetoma: infection with tumefaction, draining sinuses, and grains. Cutis 40:107-110

- 11- Rippon, J.W. (1982). Medical Mycology. The Pathogenic Fungi and Actinomyces. 2nd Ed. Philadelphia: W.B. Saunders. pp. 91-132
- 12- Negroni, R.; Helou, S.; Arechavala, A.; Robles, A.; Bianchi, A. (1998). Micetomas en el Hospital Muñiz. Acta de resúmenes VIII Congreso Argentino de Micología. Tucumán pp.125
- 13- Ríos Fabra, A.; Restrepo, A. & Istúriz, R.E. (1994). Fungal infection in Latin American countries. Infect. Dis. Clin. North. Am. 8:129-34
- 14- Castro, L. G. M.; Belda, W.; Salebian, A.; Cuccé, L.C. (1993). Mycetoma: a retrospective study of 41 cases seen in Sao Paulo, Brasil. from 1978 to 1989. Mycoses 36:89-95
- 15- López Martínez, R.; Méndez Tovar, L. J.; Lavalle, P.; Welsh, O.; Saul, A.; Macotela, R.; Ruiz, E. (1992). Epidemiología del micetoma en México: estudio de 2105 casos. Gac. Med. Mex. 128:477-81
- 16- Venugopal, P. L. & Venugopal, T. L. (1991). *Actinomyces madurae* causing mycetomas in Madras. Indian J. Pathol. Microbiol. 34:119-25
- 17- McGinnis, M.R. (1996). Mycetoma. Dermatol. Clin. 14:97-104
- 18- Ajello, L. (1978). Mycetomas in the United States. A critical review. In: Micetomas. Memorias del primer Simposio Internacional. Caracas, Venezuela. pp.252-268
- 19- Luque, A.; Mujica, M. T. & D'Anna, L. (1991). Micetoma podal por *Fusarium solani*. Bol. Micol. 6:55-57
- 20- Dávila del Real, M.; Arenas, R.; Salazar, J.J.; Suárez de la Torre, R.; Campos, P.; García, S.; Padilla, M.; Bonifaz, A. (1996). Micetomas en el estado de Guanajuato. Dermatol. Rev. Mex. 40:408-11
- 21- Mandell, G.L.; Douglas, R.G. & Bennett, J.E. (1990). Principles and Practice of Infectious Diseases. 3rd Edition Churchill Livingstone Inc. New York. pp.2092-2096
- 22- Altma, D.T.; Lubahn, J.D.; Kuhn, P.J.; Erie, P.A. (1994). A case Report and Review of Mycetoma of the Hand: A Diagnostic and Therapeutic Challenge. The Journal of Hand surgery 19A: 998-1002
- 23- Restrepo, A. (1994). Treatment of tropical mycoses. J. Am. Acad. Dermatol. 3: S91-S101
- 24- Ndiaye, B.; Develoux, M.; Langlade, A.; Kane, A. K. (1994). Les mycétomes Actinomycosiques. A propos de 27 observations dakaroises. traitement médical par le cotrimoxazole. Annales de dermatologie et de Vénérologie. 2:161-165
- 25- Giudice, P (1998). Treatment of eumycetoma. Journal of the American Academy of Dermatology 39:137
- 26- Souissi, R.; Hamida, F.B & Kamoun, N. (1990). Forme particulièrement extensive de Mycetome à actinomyces Madurae. La Tunisie Médicale 68:633-636