

CASOS CLÍNICOS

Úlcera de Buruli en Tumbes

Presentación de un caso y revisión de la literatura

Ulcer of Buruli in Tumbes. A case report and literature review

Fernando Caro¹, Guido Llerena².

RESUMEN

La úlcera de Buruli es una enfermedad infecciosa endémica causada por *Mycobacterium ulcerans*. Se presenta en diversas formas, siendo la ulcerada la más discapacitante. El cuadro clínico fluctúa desde el nódulo indoloro hasta extensas lesiones ulceradas que pueden curar espontáneamente, pero muy lentamente. Presentamos el caso de un varón de 53 años con esta patología. Se revisan los aspectos diagnósticos, de tratamiento y pronósticos.

Palabras Clave: Úlcera de Buruli; *Mycobacterium ulcerans*.

SUMMARY

The ulcer of Buruli is an endemic infectious disease caused by *Mycobacterium ulcerans*. It has different clinical forms, the ulcerative one is which causes more disability. The clinical picture fluctuates from the painless nodule up to extensive ulcerative injuries that can recover spontaneously, but very slowly. We present the case of a 53-year-old male with this pathology. The diagnostic, treatment and prognosis aspects are reviewed.

Key words: Ulcer of Buruli; *Mycobacterium ulcerans*.

INTRODUCCIÓN

La úlcera de Buruli es una enfermedad infecciosa endémica causada por *Mycobacterium ulcerans*. Se presenta en diversas formas, siendo la ulcerada la más espectacular y discapacitante. Propia de zonas intertropicales, con focos endémicos en África, Asia y Oceanía. En América Latina también se han reportado casos en zonas poco drenadas, pantanosas e irrigadas¹.

Su reservorio natural no es conocido actualmente con precisión, pero la bacteria se evidencia en muestras de agua y en diversos insectos asociados a raíces acuáticas en zonas endémicas². Mediante la detección de secuencias de ADN se han identificado tres variantes diferentes de la bacteria, Australiana, Africana y Americana. Se desconoce si estas diferencias en sus patrones secuenciales representan también

diferencias en la virulencia, pero estos datos pueden ayudar a seleccionar pruebas apropiadas para estudiar la prevalencia de *M. ulcerans* en regiones específicas del mundo.

La forma de transmisión no es clara, planteándose la inoculación directa al hombre desde el medio infectante a partir de un traumatismo o vector. También se ha postulado la vía aérea y la difusión hematológica. La contaminación interhumana sólo se ha reportado de manera ocasional.

Se constituye como la tercera enfermedad micobacteriana observada en el hombre, después de la tuberculosis y la lepra. Se presenta en todas las razas y edades. Se observa mayor frecuencia en varones mayores de 15 años y en mujeres adultas. Todas las partes del cuerpo pueden ser afectadas, preferentemente en áreas descubiertas, los brazos y piernas. Los menores de 15 años son más frecuentemente afectados a nivel de la parte alta del cuerpo que los adultos.

¹ Médico Residente de Dermatología, Hospital Central de la Policía Nacional del Perú.

² Jefe del Departamento de Dermatología, Hospital Central de la Policía Nacional del Perú.
Correo electrónico: dermando2005@yahoo.es

La bacteria produciría una toxina lipídica ocasionando una necrosis de la grasa subcutánea, la cual resulta un excelente medio de cultivo para *M. ulcerans*. La bacteria se multiplicaría y podría llegar al hueso por contigüidad, también ocurre la diseminación linfática y hematogena³.

El cuadro clínico fluctúa desde el nódulo indoloro hasta extensas lesiones ulceradas socavadas que pueden curar espontáneamente, pero muy lentamente. Se acompaña de escasa sintomatología sistémica, pero ocasionalmente las infecciones secundarias conducen a sepsis o tétanos provocando severa enfermedad sistémica y muerte. Las cicatrices extensas y viciosas pueden producir contracturas en extremidades, ceguera y otras secuelas adversas, afectando sustancialmente la salud y limitando al paciente económicamente.

En la clasificación de lesiones se considera los estadios activos I y II, y el estadio inactivo III. En el estadio I se encuentran lesiones no ulceradas: nódulos, lesiones edematosas y placas; en el estadio II se presentan lesiones ulceradas; y en el estadio III se observan lesiones cicatriciales, lesiones mixtas, y además formas diseminadas y óseas.

El diagnóstico se realiza por frotis directo, cultivo en medio Lowenstein Jensen (33°C), reacción en cadena de polimerasa e histopatología. Portaels y cols. desarrollaron un método para detectar la presencia de *M. ulcerans* en muestras clínicas mediante la técnica de captura en placa de hibridación de oligonucleótidos específicos⁴.

Se deberá diferenciar de cuadros con induración subcutánea como paniculitis, fomicosis, vasculitis nodular, piomiositis, blastomicosis, esporotricosis, nocardiosis, actinomicosis, micetoma y pioderma gangrenoso.

El tratamiento con antibióticos es poco satisfactorio hasta la fecha, aunque el organismo es sensible *in vitro* a algunos de los antibióticos usados en el tratamiento antituberculoso. Se ha observado curación de la úlcera de Buruli en ratones con una combinación de un aminoglucósido (amikacina o estreptomycin) y rifampicina⁵. La OMS, en el 2003, recomendó el uso de esta combinación. También se ha reportado la asociación de rifampicina con ethionamida, rifampicina y amikacina o etambutol, o TMP-SMX o clofazimina por cuatro a seis semanas⁶. Algunos reportan la eficacia de rifampicina sola en lesiones pre-ulcerativas, incluso en úlceras de pequeño tamaño, pero no así en las más grandes. Otra alternativa lo constituye la asociación de minociclina, TMP-SMX y quinolonas.

La escisión temprana de las lesiones pre-ulcerativas (pápulas y nódulos) es curativa. Después de la escisión la piel puede ser cerrada. Igualmente en las lesiones pre-ulcerativas extensas (placas y edematosas) el tratamiento quirúrgico puede ser eficaz, pero puede retrasarse por el diagnóstico incierto. Las lesiones necróticas son fácilmente reconocibles y deben ser escindidas. La totalidad de tejido necrótico debe ser cuidadosamente removido, comprendiendo incluso tejido

sano para prevenir la infección del tejido subcutáneo por bacilos residuales. Algunos prefieren esperar la formación de tejido de granulación adecuado en el tejido subyacente antes de proceder a injertar, otros aplican injertos inmediatamente después de la escisión. En pacientes con contracturas considerables y anquilosis provocadas por la ulceración y la fibrosis que comprometen articulaciones, se hace necesaria la fisioterapia y la cirugía plástica⁷.

La úlcera de Buruli produce discapacidad temporal o definitiva. Es importante el diagnóstico precoz y el tratamiento multidisciplinario, la instalación de la terapéutica incluso ante la sospecha de la enfermedad, así como la rehabilitación y la prevención de secuelas. La vacuna BCG ha demostrado un incompleto pero significativo efecto protector en dos estudios realizados en Uganda.

CASO CLÍNICO

Varón de 53 años, procedente de Tumbes, policía administrativo, quien con regularidad supervisa la seguridad en langostineras y arrozales (**Fotografía 1**). Presenta un tiempo de enfermedad de dos meses, que inicia con mácula eritematosa en dedo de mano derecha, evolucionando con eritema y flogosis que se extiende hasta la muñeca en 20 días. Recibe tratamiento antibiótico en su localidad sin mejoría. Es transferido al Hospital Nacional Luis N. Sáenz – PNP, donde el servicio de Medicina Interna diagnostica celulitis e indica antibióticos e incluso antimicóticos sistémicos, sin mejoría. Es transferido entonces al servicio de Dermatología.



Fotografía 1. Arrozales y langostineras en Tumbes. Larva de langostino.

Al examen clínico el paciente lucía buen estado general. Se evidenció una placa infiltrada, eritemato-violácea, descamativa, en dorso y lados del tercer dedo de la mano derecha, falange media y proximal, extendiéndose hasta el metacarpo III, IV y V. Escaso eritema y descamación en cara ventral. A la palpación se evidenció consistencia empastada, lesión indolora (**Fotografías 2-3**). La placa infiltrada incluía máculas equimóticas sobre piel de la articulación interfalángica media y metacarpo falángica. No se encontraron adenopatías, los movimientos propios en las estructuras afectadas estaban conservados.

Se plantea entonces los siguientes posibles diagnósticos: 1) mycobacteriosis: atípica vs. tuberculosa, 2) ameba de vida libre, 3) sarcoidosis, 4) leishmaniasis, 5) pseudolinfoma, y 6) micosis profunda.



Fotografías 2 y 3. Vista anterior y posterior de la lesión. Se aprecia edema, eritema y descamación.

Dos semanas más tarde la placa se ulceró en las zonas equimóticas progresando lentamente en extensión al confluír y en profundidad (**Fotografía 4**). Se observa entonces úlceras de forma irregular y de bordes definidos, eritematosos y en ciertos puntos necróticos, socavados, en el lecho fibrina y tejido graso desvitalizado dejando ver vainas tendinosas y escasa secreción serosa (**Fotografía 5**). Las lesiones continuaban siendo indoloras.

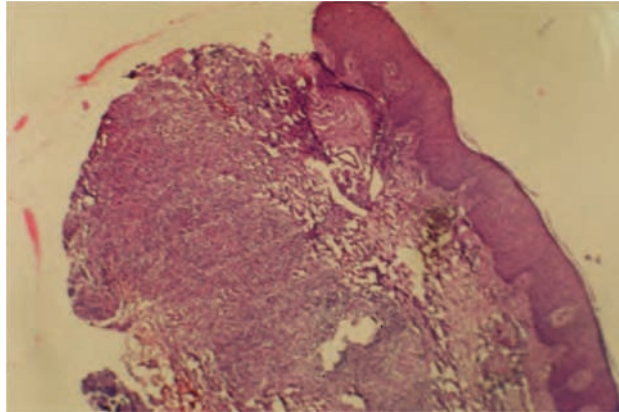


Fotografía 4. Coloración violácea, aumento del edema y aparición de úlceras.

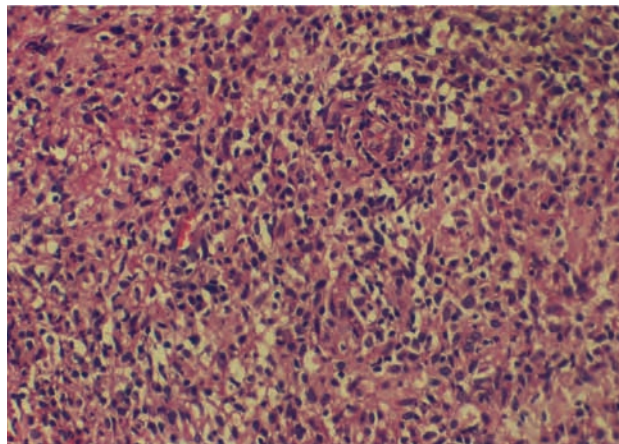


Fotografía 5. Lesión ulcerada con fibrina y visualización de ligamentos.(13.09.05)

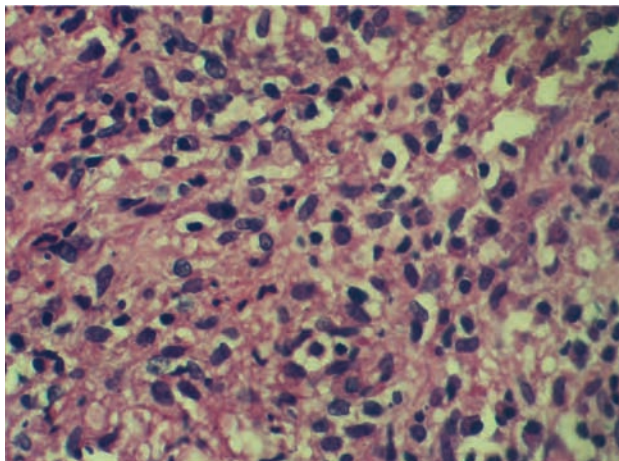
En la biopsia se reporta epidermis acantósica, infiltrado inflamatorio difuso linfohistiocitario en dermis, con algunos plasmocitos y escasos eosinófilos Tinción de Zielh Neelsen: BAAR +1, PAS y Grocott negativos. (Fotografías 6, 7, 8).



Fotografía 6. A menor aumento se aprecia acantosis e infiltrado inflamatorio denso.(10X) H-E.



Fotografía 7. Infiltrado linfo-histiocitario, plasmocitos y eosinófilos. (20X) H-E.



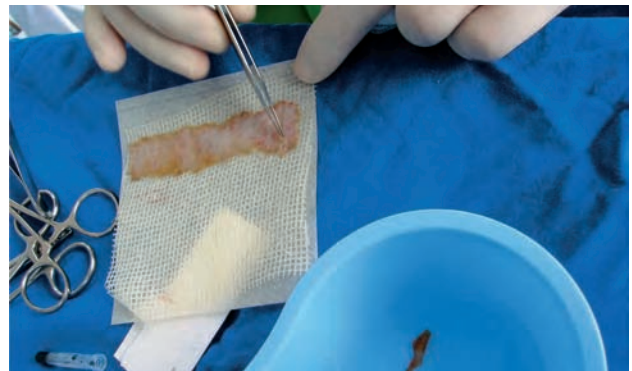
Fotografía 8. Detalle a mayor aumento. (40X) H-E.

La evolución abrupta de las lesiones y los avances en los exámenes auxiliares reforzaron la posibilidad diagnóstica de Mycobacteriosis atípica (*M. ulcerans*), por lo que se realizó una limpieza quirúrgica e inició tratamiento con rifampicina 600mg/d, isonicida 300mg/d, pirazinamida 1500mg/d y etambutol 800mg/d vía oral. Dos semanas después se complementa con estreptomocina 1g/d IM (Fotografía 9), se envía muestra para PCR para Mycobacterias . Se continúa con curaciones frecuentes y aplicación de xenoinjertos (Fotografía 10, 11).

Aproximadamente al término del primer mes de tratamiento se confirma el diagnóstico de úlcera de Buruli por PCR a *M. ulcerans* positivo.



Fotografía 9. Se agrega streptomocina a la terapia (20.09.05)



Fotografía 10. Preparación de autoinjerto.



Fotografía 11. Colocación de autoinjerto y vendaje.

El resto de exámenes auxiliares realizados comprendieron: hemograma - eosinófilos 8.4%, hemoglobina 14g/dl, VSG 26mm/h, leishmania en frotis negativo, cultivos negativos para gérmenes comunes, pseudomona, micosis profunda y ameba de vida libre, test de Montenegro negativo. En la gammagrafía ósea se reportó hipercaptación de partes blandas de mano derecha y falanges proximal y media del tercer dedo compatible con actividad de foco infeccioso, no osteomielitis aguda o crónica.

Se realizó a un autoinjerto a la quinta semana de tratamiento al observar una aparente buena evolución, con ligera retracción de la úlcera, disminución del eritema perilesional y tejido de granulación que ocupaba gran parte del defecto. Al décimo día post operatorio se observó solamente un 60% de fijación del injerto (**Fotografía 12**), sospechándose reactivación, por lo que se consideró rotar a ciprofloxacina 1g/d, SMX-TMP 800/160mg/d y minociclina 200mg/d vía oral y ambulatoriamente. A la séptima semana de este nuevo esquema se observó hasta un 90% de fijación del autoinjerto (**Fotografía 13**).



Fotografía 12. Recuperación al 60% (20.10.05)



Fotografía 13. Recuperación al 90% (12.12.06)

Los movimientos propios pasivos y activos del segmento se conservaban, se indicó una férula dinámica que se oponía a la flexión acentuada de la falange distal del dedo afectado como parte de su rehabilitación precoz (**Fotografía 14**).

En la décimo segunda semana del nuevo esquema el defecto ya había cerrado completamente (**Fotografía 15**), prolongándose la terapia hasta los cuatro meses y tres semanas.



Fotografía 14. Férula y rehabilitación (16.01.06)



Fotografía 15. Recuperación total (Marzo, 2006)

Actualmente el paciente se encuentra de alta, reincorporado a sus actividades en Tumbes, siguiendo controles periódicos.

DISCUSIÓN

La infección por *Mycobacterium ulcerans* es la tercera causa de micobacteriosis más común en el hombre inmunocompetente. Las áreas endémicas incluyen casi la totalidad del África Central y Occidental, tales como Zaire, Congo, Camerún, Nigeria, Benin, Ghana, Liberia y Costa de Marfil. Los casos han sido reportados en países contiguos a lo largo del África desde Uganda hasta Guinea. Otras áreas geográficas comprometidas incluyen Australia, el sureste del Asia, y esporádicos casos en América Central y América del Sur. En EEUU se han diagnosticado tres casos importados. Los terrenos subtropicales y/o pantanosos conforman los mayores focos endémicos para *M. ulcerans*. La úlcera de Buruli puede ocurrir en lugares que cuentan con fuentes de agua cercanas tales como ríos de flujo lento, pantanos y lagos. También en lugares donde se ha producido alteraciones del medio ambiente tales como deforestación, minería, construcción de represas y sistemas de irrigación⁸.

El propósito de esta presentación es dar a conocer la evolución que siguió el caso, la individualización del esquema ofrecido y contribuir a la ubicación de las zonas probablemente endémicas en el Perú. Los primeros casos fueron ubicados y estudiados por el Dr. Julio Saldaña Patiño⁹ en 1969 en dos reclutas procedentes del río Huallaga. Posteriormente se reporta otros pacientes procedentes de esa misma zona ribereña, asimismo del Marañón y el Amazonas. La úlcera de Buruli estaría distribuida ampliamente en el país, especialmente en zonas subtropicales, de áreas pantanosas

y de difícil drenaje, pero posiblemente otras enfermedades como la leishmaniasis ocasionarían un subdiagnóstico.

El paciente presentado es el tercero conocido procedente de Tumbes, departamento que goza de un clima subtropical y con accidentes geográficos y modificaciones del medio ambiente que favorecerían la existencia de una zona endémica.

La clínica y antecedentes del paciente sugerían el diagnóstico, por tal motivo se decidió iniciar un esquema en base a rifampicina y streptomycin. El tratamiento fundamentalmente exige limpieza quirúrgica frecuente y se recomienda el uso de rifampicina en combinación con aminoglucósidos, habiendo reportes de otras alternativas. Reportan que tras la escisión se puede proceder a la aplicación de autoinjertos. En nuestro caso se esperó hasta obtener un adecuado tejido de granulación, surgiendo la necesidad de corregir el esquema iniciado dada la evolución del autoinjerto, todo esto indica lo personalizado que debe ser el tratamiento de la úlcera de Buruli. Sin duda la rehabilitación temprana fue importante.

Aparentemente existiría diferencias en el agente causal existente en América del Sur y el de África y Australia. Asimismo, dadas las condiciones descritas de Tumbes, sería interesante investigar los casos subdiagnosticados en tal departamento, y su relación con los presentados en el vecino país de Ecuador. Los últimos casos descubiertos en Japón demuestran que la enfermedad no se limita a países tropicales, y puede alcanzar, potencialmente, cualquier parte del mundo.

AGRADECIMIENTO: Agradecemos el apoyo del IMT "Alexander Von Humbolt" por la realización del PCR, en especial al Dr. Humberto Guerra.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Textbook of Dermatology. Rook's, seventh edition, 2004 by Blackwell Science Ltd.
2. PORTAELS F, ELSEN P, GUIMARAES-PERES A, et al. Insects in the transmission of *Mycobacterium ulcerans* infection. *Lancet*. 1999;354:1013-18.
3. HAYMAN J, MOQUEEN A. The pathology of *M. ulcerans* infection. *Pathology*. 1985;17:594-600.
4. PORTAELS F, AGUIAR J, FISSETTE K, et al. Direct detection and identification of *Mycobacterium ulcerans* in clinical specimens by PCR and oligonucleotide-specific capture plate hybridization. *J Clin Microbiol*. 1997;35:1097-100.
5. THANGARAJ HS, ADJEI O, ALLEN BW, et al. In vitro activity of ciprofloxacin, sparfloxacin, ofloxacin, amikacin and rifampicin against Ghanaian isolates of *Mycobacterium ulcerans*. *J Antimicrob Chemother*. 2000;45:231-3.
6. PORTAELS F, TRAORE H, DE RIDDER K, et al. In vitro susceptibility of *Mycobacterium ulcerans* to claritromycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42:2070-3.
7. Review *Mycobacterium ulcerans* infection: Control, diagnosis and treatment. *The Lancet Infectious Diseases*. 2005;6:288-96.
8. Ecologie et mode de transmission de *mycobacterium ulcerans*. *Pathologie Biologie*. 2003;51:490-5.
9. SALDAÑA J. Primeros hallazgos en el Perú de *Mycobacteriosis* cutánea por *Mycobacterium ulcerans* y su tratamiento. UNMSM 1976. Lima-Perú.