



Actinomicetoma en el embarazo. Reporte de un caso: ¿Qué hacer y cómo tratarlo?

Espinosa S,¹ Perales D,² Ponce RM,¹ Buitrón-García R,³ Bonifaz A⁴

Resumen

ANTECEDENTES: el micetoma es una infección causada por hongos y actinomicetos aeróbicos. Es un padecimiento frecuente en México, con mayor afectación en hombres que en mujeres (3:1). Se caracteriza por aumento de volumen, deformidad del sitio de lesión y formación de fístulas.

OBJETIVO: reportar un caso de actinomicetoma durante el embarazo y analizar el protocolo de tratamiento.

CASO CLÍNICO: paciente de 29 años de edad, en su cuarto embarazo, con 29 semanas de gestación. El padecimiento se inició 13 años atrás, con dermatosis localizada en la extremidad inferior izquierda, constituida por un nódulo indoloro, que permaneció sin cambios hasta el inicio de la gestación actual, cuando le aparecieron múltiples lesiones nodulares y fístulas. En el examen directo de la secreción se observaron granos y en el cultivo se identificó *Nocardia brasiliensis*. Después del embarazo a término y con recién nacido sano, se indicó lactancia durante 4 meses y se interrumpió para prescribir bromocriptina. La dermatosis se extendió al doble, sin afectación ósea; se indicó tratamiento con sulfametoxazol-trimetoprima y dapsona. El tiempo total de tratamiento fue de 15 meses y seguimiento sin medicación durante un año. Se obtuvo curación clínica y microbiológica.

CONCLUSIONES: el micetoma en mujeres embarazadas es excepcional. La mayor parte de los protocolos de tratamiento deben contraindicarse durante el embarazo. Cuando el micetoma se localiza en una zona que no afecta otros órganos ni se extiende, se sugiere continuar el embarazo y la lactancia sin prescripción de medicamentos pero iniciarla posterior al nacimiento.

PALABRAS CLAVE: micetoma, actinomicetoma, *Nocardia brasiliensis*, embarazo, sulfametoxazol-trimetoprim, dapsona, lactancia

Ginecol Obstet Mex. 2017 March;85(3):190-195.

Actinomycetoma in pregnancy. Case report: what to do, how to handle?

Espinosa S,¹ Perales D,² Ponce RM,¹ Buitrón-García R,³ Bonifaz A⁴

Abstract

BACKGROUND: Mycetoma is an infection caused by fungi and aerobic actinomycetes. It is a frequent condition in Mexico; it presents less in women than men (1:3). It is characterized by increased volume deformity of the region and sinuses.

¹ Dermatóloga.

² Infectóloga.

³ Ginecobstetra, servicio de Ginecología y Obstetricia.

⁴ Departamento de Micología, servicio de Dermatología.

Hospital General de México Dr. Eduaro Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: diciembre 2016

Aceptado: enero 2017

Correspondencia

Alexandro Bonifaz

a_bonifaz@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Espinosa S, Perales D, Ponce RM, Buitrón-García R, Bonifaz A. Actinomicetoma en el embarazo. Reporte de un caso: ¿Qué hacer y cómo tratarlo? Ginecol Obstet Mex. 2017 mar;85(3):190-195.



OBJECTIVE: We present a case of actinomycetoma in a pregnant patient and to analyze the behavior in its therapeutic management

CLINICAL CASE: We present female, 29 years old, attending her fourth pregnancy at 29 weeks of gestation. It began 13 years ago with a localized dermatosis of the lower left limb, constituted by a painless nodule, remained unchanged until the beginning of the current gestation, developed multiple nodules and sinuses. A direct examination of the secretion was performed, observing grains, *Nocardia brasiliensis* was identified. After product birth, lactation was allowed for 4 months and discontinued with bromocriptine. The dermatosis extended to double without bone affection, treatment with sulfamethoxazole/trimethoprim + dapsone was given. Total time was 15 months and follow-up without medication for one year. Clinical and microbiological cure was achieved.

CONCLUSIONS: The development of mycetoma in pregnant women is rare, it is important to know the etiology, in eumycetoma all the antimycotics are teratogenic and in actinomycetoma most antibiotics cannot be used in pregnancy with some exceptions. If mycetoma is located in an area that does not compromise other organs or does not spread it is best to leave the course of pregnancy and lactation and then start treatment.

KEY WORDS: Mycetoma; Actinomycetoma; *Nocardia brasiliensis*; Pregnancy; Sulfamethoxazole/trimethoprim; Dapsone; Lactation

¹ Dermatóloga.

² Infectóloga.

³ Ginecobstetra, servicio de Ginecología y Obstetricia.

⁴ Departamento de Micología, servicio de Dermatología.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Correspondencia

Alexandro Bonifaz

a_bonifaz@yahoo.com.mx

ANTECEDENTES

El micetoma es una enfermedad granulomatosa crónica. De acuerdo con su origen, se divide en eumicetoma (causada por hongos) y actinomicetoma (por actinomicetos aerobios o bacterias filamentosas).¹⁻³ Es un padecimiento frecuente en regiones tropicales y subtropicales específicas, conocidas como parte del “cinturón del micetoma”, ubicadas alrededor del trópico del Cáncer. La distribución geográfica del micetoma en México incluye, principalmente, los estados de Morelos, Guerrero, Oaxaca, Hidalgo, Jalisco y Veracruz.^{1,2}

Un estudio mexicano reciente¹ reportó la incidencia del eumicetoma en 3.4% y actinomicetoma en 96.5%, comparada con lo que sucede en el ámbito mundial² con 41.7 y 50.8%, respectivamente. En cuanto a los actinomicetomas,

el principal agente etiológico es *Nocardia* sp en 82.3% de los casos, donde *Nocardia brasiliensis* representa la especie predominante (78.2%). La enfermedad se origina por la implantación o inoculación traumática de los microorganismos en el tejido celular subcutáneo, que se encuentran en el suelo, plantas y materia orgánica en descomposición. Este padecimiento suele afectar a la población de zonas rurales (58.4% campesinos, seguido de amas de casa). Un estudio multicéntrico mexicano,³ en el que colaboraron 11 centros de diagnóstico, registraron 3,933 pacientes, con promedio de 73 casos nuevos al año; de éstos, 75.6% fueron hombres y 24.4% mujeres (proporción de 3:1). Los sujetos de entre 16-50 años de edad fueron los más afectados. La topografía anatómica con mayor afectación fueron los pies (68.7%), las piernas (9.9%), el tronco (6.1%) y los brazos (4%).³

El cuadro clínico del micetoma se caracteriza por aumento de volumen, deformidad de la región afectada y fístulas que drenan secreción purulenta que contienen los granos; estos últimos constituidos por masas compactas de micelio embebidos en cemento intercelular. Para confirmar el diagnóstico se realiza el examen directo de la secreción, donde se observan granos; el cultivo, estudio histopatológico y tipificación requiere hidrólisis de caseína, entre otras pruebas. Las radiografías, ultrasonido, tomografía helicoidal y resonancia magnética son útiles para determinar la extensión y área de las lesiones en el hueso y órganos, como seguimiento de la respuesta terapéutica.^{1,4-6}

El micetoma en mujeres es poco frecuente, pero cuando aparece, el principal agente identificado es *Actinomyces madurae*, seguido de *Nocardia brasiliensis*. Existen pocos reportes relacionados con el tratamiento del eumicetoma y actinomicetoma en pacientes embarazadas.^{1,5,7}

El objetivo de este artículo es reportar un caso de actinomicetoma durante el embarazo y analizar el protocolo de tratamiento.

CASO CLÍNICO

Paciente de 29 años de edad, originaria de San Jacinto Tlacotepec, Oaxaca (Sierra sur), dedicada al hogar, con embarazo de 29 semanas de evolución normal, sin otros antecedentes relevantes para el padecimiento actual. Acudió a servicio médico por dermatosis localizada en la extremidad inferior izquierda, que inició 13 años atrás, constituida por una lesión de aspecto nodular, indolora, de aproximadamente 2 cm de diámetro, tratada con penicilina por tiempo y dosis no especificados, sin mejoría. La lesión original permaneció sin cambios hasta el inicio del embarazo actual, en el que aparecieron múltiples lesiones de aspecto nodular, no confluentes y fístulas con drenaje purulento, para las que recibió diversos

esquemas antimicrobianos (clindamicina, metronidazol, rifampicina, dicloxacilina, gentamicina) y antiinflamatorios no esteroideos sin respuesta clínica satisfactoria.

La paciente fue enviada al servicio de Dermatología para valoración clínica, por dermatosis localizada en la extremidad inferior izquierda, en el tercio superior de la cara posterolateral de la pierna y hueso poplíteo, constituida por aumento de volumen, deformidad, algunas lesiones nodulares y fístulas con drenaje de líquido purulento y serohemático, cicatrices retráctiles y otras atróficas. Estos hallazgos sugirieron micetoma; la dermatoscopia reportó granos amarillentos. Se realizó examen directo de la secreción, obtenida de la fístula, con solución de lugol. La microscopia mostró gran cantidad de granos multilobulados, con abundantes clavas, de aproximadamente 50 µm. En el cultivo se identificó, mediante pruebas bioquímicas, *N. brasiliensis*, por lo que se estableció el diagnóstico de actinomicetoma por *N. brasiliensis*. Se decidió no obtener biopsia ni radiografías (Figura 1). En la semana 39 se realizó la cesárea, de la que se obtuvo un recién nacido de género femenino (cuarto embarazo de la paciente en estudio), en buenas condiciones clínicas, pero con bajo peso (2,200 g). Se indicó lactancia materna durante cuatro meses y, posteriormente, se interrumpió, pues se decidió prescribir bromocriptina de 5.0 mg al día (en dos tomas) durante 28 días.

A partir de la dermatosis inicial y al final del periodo de lactancia (6 meses de la 1a visita) se exacerbó el padecimiento, con mayor aumento de volumen y extensión en más del doble del cuadro original, ocupando el hueso poplíteo izquierdo, con edema, zona hiperpigmentada e hirsutismo (sólo en la zona de la dermatosis), y múltiples fístulas de las que drenaba material serohemático, con granos de *Nocardia*. Las radiografías lateral y anteroposterior no evidenciaron daños óseos y las pruebas de labo-



Figura 1. Actinomicetoma inicial (semana 29 del embarazo) (A). Granos de *Nocardia brasiliensis* identificados por dermatoscopia (B). Múltiples granos detectados por microscopia (C) (tinción con Lugol 10X).

ratorio (biometría hemática, química sanguínea y pruebas de función renal, examen general de orina) estuvieron dentro de los parámetros normales. Con base en lo anterior se decidió iniciar tratamiento con sulfametoxazol-trimetoprim (SMX/TMP): 400-80 mg dos veces al día, en combinación con diamino-difenilsulfona (DDS o dapsona): 100 mg al día. Este esquema de tratamiento se mantuvo durante 12 meses, con lo que se observó reducción de la dermatosis y se extendió tres meses más solo con SMX-TMP a dosis de 400-80 mg una vez al día. El tiempo total de tratamiento fue de 15 meses. Actualmente la paciente continúa en seguimiento cada tres meses durante un año, sin manifestaciones clínicas ni microbiológicas del padecimiento (Figura 2).

DISCUSIÓN

El micetoma es parte de los padecimientos de tipo “neglectos” o descuidados. Es una enfermedad relativamente frecuente en México, sólo sobrepasada en incidencia por algunos países africanos (Sudán y Mauritania).^{2,5}



Figura 2. Actinomicetoma después de 4 meses de lactancia; se observan múltiples fístulas y área con hirsutismo (A). Actinomicetoma después de reiniciar el tratamiento y seguimiento a 1 año.

La elevada incidencia del micetoma en hombres quizá se debe a una influencia hormonal, incluso por la exacerbación de la misma en mujeres embarazadas y escasos reportes en niños; sin embargo, se explica mejor la actividad de las hormonas en los pacientes con actinomiceto. Por ejemplo, Hernández-Hernández y su grupo⁸ y Méndez-Tovar y sus colaboradores⁹ señalan que en el micetoma experimental murino, los estrógenos aparentemente protegen a las hembras de padecer la enfermedad. Ramírez-Tamayo y sus coautores¹⁰ realizaron la determinación de hormonas sexuales esteroides en pacientes con micetoma por *N. brasiliensis* y *A. madurae*, con sus respectivos controles. De ese estudio resulta importante comentar que no sólo identificaron diferencias en los sujetos sanos, sino que el comportamiento hormonal entre ambos tipos de micetoma fue diferente. Para los causados por *N. brasiliensis* se observó disminución de la hormona folículo estimulante (FSH), luteinizante (LH), testosterona y dehidrotestosterona. Existió un probable abatimiento en el eje hipotálamo-

hipófisis-gónadas, mientras que en los casos con *A. madurae* aumentaron la concentraciones de hormonas gonadotrópicas hipofisiarias (FSH y LH). Este hallazgo quizá explique la razón por la que se observan dichos agentes infecciosos en pacientes de uno y otro género, es decir, la mayor parte de las cepas de *N. brasiliensis* suelen afectar a los hombres y *A. madurae* a las mujeres.⁸⁻¹⁰

Hernández-Hernández y su grupo⁸ observaron que la progesterona y testosterona inhiben el crecimiento *in vitro* de *N. brasiliensis*. En contraste, en el actinomicetoma experimental, el 17 β -estradiol limitó su evolución, mientras que los ratones tratados con testosterona o progesterona manifestaron un micetoma más grave, con mayor volumen de la almohadilla plantar y número de granos en el tejido. En el humano, algunas observaciones clínicas indican que el embarazo y la pubertad pueden agravar o disminuir el curso clínico de la enfermedad. Si el cuerpo humano libera hormonas permanentemente, es razonable sugerir que estas moléculas desencadenan o activan algunas cascadas de señalización, cuyo resultado es modificar el comportamiento del agente infeccioso en el hospedero. También debe considerarse que la respuesta inmunitaria celular es menor durante el embarazo, lo que resulta en mayor susceptibilidad de infecciones, como el actinomicetoma sistémico.^{7, 10}

Solo existe un reporte de una mujer en el tercer trimestre de embarazo, con actinomicetoma por *Actinomadura madurae*, tratada con amoxicilina y ácido clavulánico, pero retirado a consecuencia de los síntomas gastrointestinales. Tres semanas después del parto se reinició el tratamiento, sin reacción satisfactoria, por lo que se cambió a trimetoprim-sulfametoxazol, pero su condición empeoró; se le efectuó desbridamiento quirúrgico y meses más tarde se originó una nueva fístula, por lo que se añadió minociclina, con la que se obtuvo reacción favorable.⁷

El caso aquí expuesto tiene puntos de vista interesantes a considerar: se trata de un micetoma por *N. brasiliensis* en una mujer con comportamiento clásico de minimicetoma,⁴ es decir, se manifestó con pequeñas lesiones, de curso crónico (13 años), sin que se extendiera ni profundizara, aunque durante este periodo tuvo tres embarazos; sin embargo, en el actual mostró exacerbación del padecimiento y mayor actividad clínica, incluso llegó a multiplicarse varias veces el tamaño de la lesión original. Este hecho puede deberse a cierta influencia hormonal, previamente citada, e inmunosupresión relativa que provocó dicho proceso; sin embargo, nos planteamos algunas preguntas al respecto, ¿por qué en los embarazos anteriores no hubo exacerbación del padecimiento? ¿existen diferentes concentraciones hormonales? Esto se debe a que se ha comprobado que cepas de *N. brasiliensis* son claramente estimuladas por los cambios hormonales y relativa inmunosupresión para generar este estado de salud.⁸⁻¹⁰

La localización clínica que manifestó la paciente no afectó ningún órgano ni víscera, lo único preocupante fue la extensión hacia el hueco poplíteo, que en algunos casos puede actuar “como nido de múltiples granos” o provocar diseminación linfática hacia un ganglio inguinal.

En México, la mayoría de los casos en mujeres se originan por otro actinomiceto (*A. madurae*), cuyo comportamiento es inverso al ocurrido en nuestra paciente, es decir, que durante el embarazo se observa discreta reducción del cuadro clínico.^{1,3}

La pregunta que uno se plantea en estos casos es ¿Qué hacer y cómo tratarlo? Respecto del tratamiento con antibióticos se considera el esquema de primera línea: sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) y dapsona (DDS); sin embargo, ambos fármacos son categoría C, con riesgo de teratogenicidad, según la FDA (*Food and Drug*



Administration), sobre todo la trimetoprima, que está contraindicada durante el embarazo temprano, debido a la inhibición del metabolismo del ácido fólico. Del mismo modo, las sulfonamidas se encuentran contraindicadas durante el final del embarazo y la lactancia, debido al riesgo elevado de kernicterus o encefalopatía neonatal bilirrubínica.^{11,12} El tratamiento de segunda línea consiste en fluoroquinolonas (gatifloxacina y moxifloxacina), rifamicinas, carbapenémicos (imipenem, meropenem) y oxazolidinonas (linezolid), que también se incluyen en la categoría C de la FDA, excepto las tetraciclinas (minociclina) y los aminoglucósidos, que aparecen en la categoría D. Entre estos últimos, la estreptomicina y amikacina causan pérdida de la audición fetal al consumirlos durante el embarazo, aunque son seguros durante la lactancia.¹¹⁻¹³ Por tanto, el único esquema de tratamiento que puede prescribirse durante el embarazo o lactancia es la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico, pues se encuentran en la categoría B, cuyos estudios en animales y humanos no reportan riesgo teratogénico.^{12,13}

Existen pocos estudios de investigación farmacológica respecto de las concentraciones alcanzadas por estos medicamentos en la leche humana; desafortunadamente es limitada la información con este tipo de fármacos.^{5, 7, 11-13}

Con base en todo lo anterior y según las condiciones de la paciente, las semanas de gestación, localización clínica de las lesiones y el agente etiológico, solo se decidió la observación del proceso y establecer un periodo de cuatro meses de lactancia, con posterior interrupción y nuevo inicio del tratamiento, con el que se obtuvo curación clínica y micológica.

CONCLUSIONES

La evolución del micetoma tiene influencia hormonal importante; en pacientes embara-

zadas muestra exacerbación. En estos casos, el tratamiento consiste en amoxicilina y ácido clavulánico. El caso aquí expuesto demuestra que México es un país con gran incidencia de micetoma, que en ocasiones afecta a pacientes embarazadas; por tanto, es necesario saber qué hacer y cómo tratarlo.

REFERENCIAS

1. Bonifaz A, Tirado-Sánchez A, Calderón L, Saúl A. Araiza J, Hernández M, et al. Mycetoma: experience of 482 cases in a single center of Mexico. PLOS Negl Trop Dis 2014;8(8):e3102. Doi:10.1301/journal.pntd.003102
2. van de Sande W. Global burden of human mycetoma: a systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis 2013;7(11):e2550. doi:10.1371/journal.pntd.0002550
3. López-Martínez R, Méndez-Tovar L, Bonifaz A, et al. Actualización de la epidemiología del micetoma en México. Revisión de 3,933 casos. Gac Med Mex 2013;149:586-92.
4. Padilla M, Novales J, Juárez V, Flores AP. Minimicetoma. Presentación de un caso. Rev Cent Dermatol Pascua 2004;13:41-44.
5. Fahal A. Mycetoma: a thorn in the flesh. Trans R Soc Trop Med Hyg 2004; 98:3-11
6. Welsh O, Vera-Cabrera L, Salinas-Carmona M: Mycetoma. Clin Dermatol 2007;25:195-202.
7. Yeh I, Dhanireddy S. Madura foot caused by *Actinomyces madurae* in a pregnant woman. Arch Dermatol 2010;146:1189-1190.
8. Hernández-Hernández F, López Martínez R, Méndez Tovar, et al. *Nocardia brasiliensis*: in vitro and in vivo growth response to steroid sex hormones. Mycopatologia 1995;132:79-85.
9. Méndez-Tovar LJ, Bievre C, López-Martínez R, et al. Effets des hormones sexuelles humaines sur le développement in vitro des agents D'eumycétomes. J Mycol Med 1991;118:141-143.
10. Ramírez-Tamayo T. Determinación de hormonas sexuales esteroideas en pacientes con micetoma por *Nocardia brasiliensis* y *Actinomyces madurae*. Tesis de especialización en dermatología. Facultad de Medicina, UNAM, México, 1998.
11. Buhimschi C, Weiner C. Medications in pregnancy and lactation. Obstet Gynecol 2009;113:166-88.
12. Howland R. Evaluating the safety of medications during pregnancy and lactation. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv 2009;47:19-22.
13. Henderson E, Mackillop L. Prescribing in pregnancy and during breast feeding: using principles in clinical practice. Postgrad Med J 2011;87:349-354.