

Diego Martínez López¹
Antonio Pérez Blasco¹
Luis García Ferrer²
Juan J Camarena^{3,4}
Rosa González^{3,4}
José Luis Rodrigo Perez^{1,4}

Eumicetomas por *Fusarium oxysporum* y *Madurella mycetomatis*. Descripción de dos casos y revisión de la bibliografía

¹Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.

²Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.

³Servicio de Microbiología Clínica Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.

⁴Universidad de Valencia

Article history

Received: 9 March 2022; Revision Requested: 10 May 2022; Revision Received: 16 August 2022; Accepted: 17 August 2022; Published: 17 October 2022

Estimado Editor: El micetoma es una infección crónica de tipo inflamatorio con afectación de piel, tejido subcutáneo, fascia y hueso caracterizado por deformidad de la zona con aparición de lesiones de aspecto nodular y posible fistulización con drenaje de exudado en ocasiones en forma de granos. Una de sus localizaciones habituales, asociada al mecanismo de transmisión del agente causal, es la extremidad inferior, causando el denominado pie de Madura. Se considera una infección subcutánea clasificada en dos tipos según el agente etiológico [1]: el eumicetoma (por hongos filamentosos) y el actinomicetoma (por bacterias del Orden Actinomycetales entre las que destacan tres géneros [2]: *Nocardia*, *Streptomyces* y *Actinomadura*).

Los eumicetomas están producidos a su vez por dos tipos de hongo filamentosos tabicado: hongos negros (feohifomicetos del tipo *Madurella* spp.) y hongos blancos hialinos (hialohifomicetos del tipo *Pseudallescheria* spp., *Acremonium* spp., *Fusarium* spp. o incluso *Aspergillus* spp. o dermatofitos). Si bien se incluyen al menos 41 especies de hongos implicadas en estos procesos [3], a nivel mundial más del 90% de los mismos se asocian a cuatro agentes etiológicos: *Madurella mycetomatis*, *Madurella (Trematosphaeria) grisea*, *Pseudallescheria (Scedosporium) boydii* y *Leptophaeria (Falciformispora) senegalensis* [2]. Otras múltiples especies, entre las que destacan las de los géneros *Phialemonium* [4] y *Fusarium* [2] han sido descritas como causas de esta entidad, aunque con mucha menor frecuencia.

Esta infección tiene mayor incidencia en el área conocida como "cinturón o franja del micetoma". Algunos autores definen esta zona geográfica según países afectados ("Venezuela, Chad, Etiopía, India, Mauritania, México, Senegal, Somalia, Sudan y Yemen"), otros por la latitud geográfica dada entre 30°N y 15°S (próxima al Trópico de Cáncer) [5] y otros por el amplio término de "regiones tropicales y subtropicales".

Sin embargo, la creciente migración y la facilidad para los desplazamientos poblacionales han hecho que esta patología pueda presentarse en prácticamente todo el mundo. Se han descrito infecciones de micetoma en 102 países, muchos de ellos europeos [6].

El objetivo del trabajo es describir 2 casos de eumicetoma con afectación de piel, partes blandas y/o hueso en pie producidos por *Fusarium oxysporum* y *Madurella mycetomatis* recogidos en el Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia entre los años 2017 y 2020, analizando sus características clínico- radiológicas, diagnóstico etiológico y opciones terapéuticas médico- quirúrgicas adoptadas.



Figura 1 Lesión que provoca deformidad y tumoración en dorso de pie derecho.

Correspondencia:
Diego Martínez López
Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.
E-mail: diegoalicante@gmail.com



Figura 2 RM del pie derecho en secuencia STIR en la que se observa lesión heterogénea con el signo del punto central, sugestivo de micetoma.



Figura 3 Imagen del desbridamiento de la lesión en la que se observa la infiltración del micetoma y la presencia de trayectos fistulosos.

Caso 1. Varón de 40 años, procedente de Mali, que tras pinchazo con astilla de madera hace 6 meses en su país de origen, presentó tumoración con signos inflamatorios y fistulas en dorso de antepié derecho (Figura 1). En la radiografía simple no se apreció afectación ósea. Se solicita una ecografía en la que se observa una tumoración de partes blandas, de naturaleza predomi-

nantemente sólida, isoecoica, de aspecto polilobulado, con flujo vascular Doppler y presencia de zonas con marcada hipertrofia de los vasos asociada. Se realiza resonancia magnética (RM) en la que se aprecia una lesión heterogénea con hallazgos compatibles con infección por micetoma (actinomycetoma/eumicetoma) como es el signo del punto central (Figura 2)

Se realizó biopsia cutánea que fue remitida para estudio bacteriológico y micológico. En el examen microscópico tras procesamiento con hidróxido potásico (KOH) al 10% y tinción con blanco calcoflúor (en microscopio de fluorescencia) se informó de la presencia de formas compatibles con hongo filamentosos tabicado. La muestra fue cultivada en los medios de rutina, incluyendo siembra en medio de Sabouraud dextrosa agar. Se observó crecimiento a los 3-5 días de un hongo filamentosos hialino identificado mediante MALDI-TOF como *F. oxysporum*, que mostró sensibilidad *in vitro* a anfotericina B y voriconazol, siendo resistente a fluconazol.

Como tratamiento se realizó desbridamiento quirúrgico con exéresis completa de la lesión y piel afectada (Figura 3). Además, el tratamiento se completó con antifúngico (voriconazol oral 200mg cada 12 horas) durante 5 meses.

El paciente fue revisado periódicamente en consulta mostrando mejoría de la herida. A los 6 meses de la intervención el paciente se encontraba asintomático, realizándose una RM de control en la que se evidenció la ausencia de la tumoración.

Caso 2. Paciente de 23 años, procedente de Mali, sin antecedentes de interés, que tras pinchazo accidental con cuerpo extraño desconocido acude a urgencias, presentando tumoración en borde externo del pie y antepié derecho.

Se realiza radiografía simple de pie derecho en la que se aprecia una lesión lítica de 25 mm en hueso cuboideas, con bordes bien definidos, sin observar reacción perióstica ni otros hallazgos que sugieran malignidad. También se realiza una ecografía, en la que se identifica una lesión sólida de 7 cm, de estructura heterogénea muy vascularizada que afecta a musculatura de planta del pie. En el dorso del pie se identifica material ecogénico, no fluctuante y sin vascularización con componente sólido adyacente muy vascularizado y con extensión a musculatura del dorso.

Se realiza RM con contraste (Figuras 4 y 5) en la que se aprecia una amplia afectación del pie tanto en la vertiente plantar como dorsal. La estructura de la lesión es heterogénea, identificando en secuencia STIR signos radiológicos de afectación por micetoma (signo del punto central) en toda la infiltración muscular.

Tras los hallazgos radiológicos, se realiza biopsia cutánea, en la que se aprecia macroscópicamente minúsculos fragmentos de coloración negruzca. Se remite la muestra a Microbiología que confirma la presencia de granos negros eumicóticos al observar en el examen microscópico directo la presencia de estructura miceliales compatibles con hongo filamentosos y vesículas oscuras. El cultivo en medio de BHI agar y medio de Sabouraud positivizó a partir de los 10 días, siendo identificado *M. mycetomatis* sensible *in vitro* a anfotericina B y voriconazol.

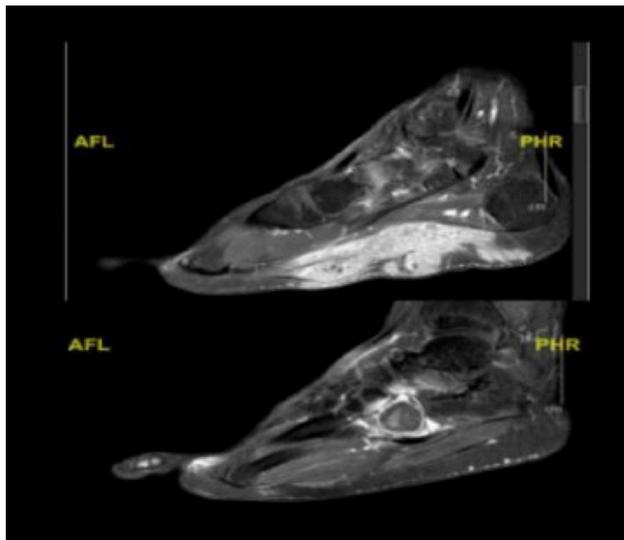


Figura 4 RM T1. A nivel dorsal, ocupación completa de hueso cuboides por componente hipointenso y anillo periférico hiperintenso que infiltra M.extensor de los dedos. A nivel plantar, amplia infiltración desde dermis a M. Flexor de los dedos.



Figura 5 En secuencia STIR, signo del punto central en infiltración muscular de región plantar.

Como tratamiento se realizó desbridamiento quirúrgico con exéresis completa de la lesión y piel afectada. Para el tratamiento de la lesión ósea del cuboides se usó un sustituto de sulfato de calcio absorbible (Stimulan®) impregnado con voriconazol.

La herida quirúrgica tuvo una evolución tórpida, necesitando dos nuevas intervenciones y tratamiento antifúngico endovenoso (voriconazol iv a dosis de 4mg/kg/12 horas), dilatando el ingreso hospitalario hasta los 60 días.

Tras dicho periodo el paciente fue dado de alta con voriconazol 200mg/12 horas durante 5 meses. A los 6 meses del alta hospitalaria, el paciente se encontraba sin clínica y se le realizó una nueva RM en la que se evidenció la ausencia de tumoración.

En los casos presentados, tanto el origen de los pacientes y la lesión desencadenante, así como la tríada tumor, tractos sinusales y gránulos macroscópicos son útiles para establecer un diagnóstico clínico de micetoma. Además, la presencia en la lesión de gránulos negros se considera indicativa una lesión de etiología fúngica (eumicetoma) por feohifomicetos [7].

En relación al estudio radiológico de este tipo de lesiones diversos autores [8-11] subrayan la importancia de la resonancia magnética para visualizar la afectación de tejidos blandos y destrucción ósea asociados a micetoma. En la RM se aprecian múltiples pequeñas lesiones hiperintensas esféricas separadas por tejidos de baja intensidad de señal. Algunas de estas lesiones muestran un pequeño foco hipointenso central. Estos focos hipointensos se denominan "dot-in-circle" y se observan aproximadamente en el 80% de los pacientes, definido como patognomónico de los micetomas, siendo útil en el diagnóstico diferencial de esta identidad con otras infecciones y tumores [10].

Sin embargo, si bien la clínica y la radiología nos ayudan a definir la presencia de micetoma, éstas no resultan suficientes para establecer el diagnóstico definitivo. Resulta necesario el procesamiento de las muestras de biopsia de la lesión para estudio microbiológico, incluyendo visión directa y cultivo micológico, y poder así llegar al diagnóstico etiológico del proceso y al estudio *in vitro* de sensibilidad de la cepa implicada. Para ajustar en su caso el tratamiento antifúngico asociado. En nuestros casos ambos pacientes presentaron hifas en la visión directa tras tratamiento con KOH al 10%, apoyando de forma rápida el diagnóstico inicial de lesión fúngica. El cultivo micológico y aislamiento de *M. mycetomatis* y de *F. oxysporum* confirmó el diagnóstico de eumicetoma.

La mayoría de los estudios publicados [6,8,12,13] indican, en relación al abordaje terapéutico de estas lesiones, la necesidad de una combinación médica (antifúngico) y quirúrgica (exéresis de la lesión) para lograr el éxito en el tratamiento del eumicetoma,

Las lesiones pequeñas tienen una buena respuesta clínica al itraconazol, siendo el antibiótico de elección [9]. Otra buena opción de primera línea también es el voriconazol 400-600 mg/día [9,12,14], menos empleado en la literatura por su escasa

accesibilidad en los países en desarrollo, pero con muy buenos resultados [9].

Sin embargo, en las lesiones medianas a grandes, el tratamiento quirúrgico cobra más importancia. En la mayoría de los estudios la escisión quirúrgica amplia del micetoma y cierre directo es la intervención más frecuentemente realizada en comparación con la amputación [14,15,17]. Las lesiones mayores de 10 cm pueden requerir cobertura mediante un colgajo [17]. La amputación está indicada cuando se identifica amplia destrucción ósea, múltiples recurrencias que ponga en riesgo la vida del paciente o pacientes ya discapacitados [17].

Como adyuvante al tratamiento quirúrgico, el itraconazol a dosis de 200 a 400 mg al día hasta que se logre la curación parece ser la estrategia terapéutica más indicada [9]. La duración óptima del tratamiento antifúngico para el eumicetoma es incierta y depende de las circunstancias de cada caso. En general, se considera adecuado mantener al menos 6-12 meses de terapia, aunque el tratamiento requerido puede alargarse hasta por dos años o más [16].

En los casos presentado el tratamiento se completó con antifúngico (voriconazol oral 200mg cada 12 horas) durante 5 meses

La tasa de recurrencia posoperatoria varía entre el 25 y el 50% [15] y puede ser local o a distancia, tanto en los ganglios linfáticos regionales o en órganos distales como el pulmón, el abdomen cavidad o médula espinal.

Para concluir, la mayoría de los casos de eumicetomas se producen en pacientes procedentes de países con alta incidencia. Sin embargo, la migración y/o la posible producción de casos autóctonos fuera del entorno geográfico habitualmente asociado a esta patología, nos obliga a su detección activa ante sospecha en nuestro medio.

La presencia de tumoraciones con tumefacción, fistulas y gránulos que responden mal a tratamiento antibiótico bacteriano en pacientes con antecedente epidemiológico sugerente, deben ser valorados como sospecha de infección eumicótica para mejorar la demora diagnóstica y el correcto tratamiento de estos pacientes.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no presentan ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Emery D, Denning D. The global distribution of actinomycetoma and eumycetoma. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(9):e0008397. doi:10.1371/journal.pntd.0008397
- Welsh O, Al-Abdely H, Salinas-Carmona M, Fahal A. Mycetoma Medial Therapy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(10):e3218. doi: 10.1371/journal.pntd.0003218
- van de Sande WW. Global burden of human mycetoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7:e2550. doi: 10.1371/journal.pntd.0002550
- Harrington TL, Eldredge D, Benson EK. Immigration Brings New Pathology with No Standardized Treatment Protocol. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2018 Nov;108(6):517-522. doi: 10.7547/17-058. PMID: 30742501.
- Agarwal P, Relhan V, Mahajan K, Garg V. Mycetoma: An update. *Indian J Dermatol*. 2017 Jul-Aug;62(4):332-340. doi: 10.4103/ijid.IJD_476_16
- Fasciana T, Colomba C, Cervo A, Di Carlo P, Scarlata F, Mascarella C, Giammanco A, Cascio A. Madura foot: an imported case of a non-common diagnosis. *Infez Med*. 2018 Jun 1;26(2):167-170. PMID: 29932092
- Rook A, Burns T. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th ed. West Sussex, UK; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2010.
- Abdelrahman M, Saad E, Abdulla G, Mohamed A. Reconstructive Surgery for Mycetoma. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*. 2019;7(4):e2197.
- Reis C, Reis-Filho E. Mycetomas: an epidemiological, etiological, clinical, laboratory and therapeutic review. 2018. doi: 10.1097/GOX.0000000000002197
- EL-Sobky T, Haleem J, Samir S. Eumycetoma Osteomyelitis of the Calcaneus in a Child: A Radiologic-Pathologic Correlation following Total Calcanectomy. *Case Rep Pathol*. 2015;2015:1-5. doi: 10.1155/2015/129020
- Guerra-Leal J, Medrano-Danés L, Montemayor-Martínez A, Pérez-Rodríguez E, Luna-Gurrola C, Arenas-Guzmán R et al. The importance of diagnostic imaging of mycetoma in the foot. *Int J Dermatol*. 2019 May;58(5):600-604. doi: 10.1111/ijd.14351.
- Emmanuel P, Dumre S, John S, Karbwang J, Hirayama K. Mycetoma: a clinical dilemma in resource limited settings. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2018 Aug 10;17(1):35. doi: 10.1186/s12941-018-0287-4
- Wang R, Yao X, Li R. Mycetoma in China: A Case Report and Review of the Literature. *Mycopathologia*. 2019 Apr;184(2):327-334. doi: 10.1007/s11046-019-00324-z
- Salim A, Mwita C, Gwer S. Treatment of Madura foot. *JBIS Database System Rev Implement Rep*. 2018 Jul;16(7):1519-1536. doi: 10.11124/JBISRIR-2017-003433.
- Suleiman S, Wadaella E, Fahal A. The Surgical Treatment of Mycetoma. *PLOS Negl Trop Dis*. 2016;10(6):e0004690. doi: 10.1371/journal.pntd.0004690
- Yu Am, Zhao S, Nie LY. Mycetomas in northern Yemen: identification of causative organisms and epidemiologic considerations. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 48:812 PMID: 8333574
- Gismalla M, Ahmed G, MohamedAli M, Taha S, Mohamed T, Ahmed A et al. Surgical management of eumycetoma: experience from Gezira Mycetoma Center, Sudan. *Trop Med Health*. 2019;47(1). doi: 10.1186/s41182-018-0129-2