

UN CASO DE INFECCION HUMANA POR MYCOBACTERIUM ULCERANS EN EL HEMISFERIO OCCIDENTAL NOTA PREVIA <sup>1</sup>

DR. PEDRO LAVALLE AGUILAR  
*Servicio de Dermatología, Hospital General  
México*

*Con la colaboración de*

DR. F. MARQUEZ ITURRIBARRIA  
*Histopatólogo del Hospital General*

Y DR. GARDNER MIDDLEBROOK  
*National Jewish Hospital, Denver, Colorado*

ANTECEDENTES

En la sesión ordinaria del 2 de octubre de 1952 de la Comisión de Estudios y Enseñanza de la Asociación Mexicana de Acción Contra la Lepra, el Dr. E. Bonilla, por indicación del Dr. F. Latapí, presentó un resumen de los datos hasta entonces conocidos sobre una nueva entidad en el hombre, llamada enfermedad de Bairnsdale y producida por un germen ácido-alcohol-resistente: el *Mycobacterium ulcerans*, descubierto en Australia, en 1948 por MacCallum y cols. (1). Además del trabajo fundamental de los autores australianos, el Dr. Bonilla mencionó una investigación llevada a cabo en Cuba por Pardo-Castelló y cols. (2), quienes utilizaron una cepa australiana para hacer estudios bacteriológicos e inmunológicos de los que concluyeron que el *M. ulcerans* parece diferente del *M. leprae* y del *M. tuberculosis* y que la enfermedad de Bairnsdale es diferente de la llamada en Cuba "lepra lazarina." También relató el caso estudiado primeramente en el Congo Belga por van Oye y Ballion (3) y después en los Estados Unidos por Meleney y col. (4), con la intervención de los bacteriólogos Dr. René Dubos y Dr. Gardner Middlebrook.

En aquella ocasión el Dr. Latapí recordó algunos casos observados en el Servicio de Dermatología del Hospital General con ulceraciones fagedénicas de etiología indefinida y que podrían corresponder al padecimiento en cuestión. Hizo, también, notar la falta, en la literature referida, de estudios histopatológicos en las lesiones humanas. El suscrito sugirió que tratándose

<sup>1</sup> Read at the VI Congreso Internacional de Leprología, Madrid, October 1953. Somewhat condensed.

de una enfermedad micobacteriana debería usarse en tales casos la DDS y la Isoniazida.

Este trabajo nos orientó hacia la búsqueda en México de esta rara enfermedad. Pocos días después fue enviado, a nuestro Laboratorio de Micología, un enfermo que presentaba una ulceración en una mano, lesión en la que hallamos, desde un principio, numerosos bacilos ácido-resistentes por lo que decidimos hacer un estudio minucioso del caso cuya historia clínica vamos a relatar.

#### HISTORIA CLINICA

*Ficha de identificación.*—S.G.E., masculino, edad 30 años, soltero, ocupación campesino, residencia Apan, Hg°. Ingresó al Servicio de Dermatología el 28 de Oct. de 1952.

*Exploración dermatológica.*—Topografía: Presenta una lesión en la mano izquierda que ocupa el pulgar, borde externo del dedo medio cerca de su implantación, la eminencia ténar y parte de la región dorsal de la mano. Se nota, desde luego, la falta casi absoluta del dedo medio que ha quedado reducido a un pequeño muñón.

*Morfología:* La lesión consiste en una gran ulceración que ocupa la porción palmar de las zonas señaladas, con bordes irregulares, escavados o ligeramente levantados de color rojo o negruzco; la ulceración es profunda, extendiéndose hasta el plano muscular y en algunos sitios descubre el hueso. Se encuentra cubierta, en parte, por una escara oscura y adherente y en parte, muestra una materia gelatinosa de color amarillo verdoso; alrededor de la lesión se observa un halo rojo vinoso. El dedo pulgar se ve completamente cianosado; hacia la región dorsal existe hiperpigmentación en unos sitios e hipopigmentación en otros. En la zona afectada se nota disminución de la temperatura; el enfermo acusa dolor espontáneo en algunos puntos de la lesión.

*Anexos de la piel, mucosa y ganglios:* Cejas y pestañas normales; lo mismo el vello del cuerpo; no se encontraron alteraciones en las uñas, las mucosas son normales y no hay ganglios palpables.

*Evolución.*—Se inició su padecimiento en junio de 1950, notando, en el dedo índice, hinchazón, enrojecimiento y, en algunos sitios, una coloración amoratada, pero sin ninguna molestia. Poco tiempo después aparecieron puntos negruzcos en la yema del dedo, quejándose de sensación de ardor y más tarde pérdida de la sensibilidad en el dedo afectado. Fue sometido a diversos tipos de terapéutica, desde la aplicación de antibióticos locales y parenterales, hasta la intervención quirúrgica pretendiendo hacer la limpieza de la lesión, llegando a quitar la uña del dedo y después las dos últimas falanges. No cicatrizó bien la herida y más bien se fue extendiendo hacia las zonas vecinas, siguiendo siempre la secuela siguiente: hinchazón del lugar con sensación dolorosa, coloración amoratada, y formación de escara; así creció la lesión hasta alcanzar las dimensiones que ahora tiene, siempre sometida a los mismos tipos de tratamiento. Se desarticuló la segunda falange del índice, y pudo observarse cierta mejoría cuando se utilizaron curaciones calientes y unguento de Aureomicina; pero esta misma ya no actuó cuando se aplicó sola. En estas condiciones el enfermo fue derivado al Servicio de Dermatología.

*Diagnóstico de presunción.*—Ante la lesión descrita, lo único que pudo orientarnos a pensar en una infección por *M. ulcerans*, fue la presencia constante de bacilos ácido-resistentes, ya que no era factible que se tratara de un caso de lepra o de tuberculosis cutánea. Sin embargo, nuestro estudio se encaminó a descartar estas dos posibilidades, y también se tuvo en cuenta un probable trastorno circulatorio que hubiese ocasionado una gan grena seca.

\* \* \* \* \*

Por lo que toca al sistema nervioso periférico, se encontró absolutamente normal la sensibilidad al contacto, al dolor, a la temperatura. Tampoco se percibieron los troncos nerviosos engrosados.

*Pruebas de Gabinete.*—Radiografía de la mano afectada: se observa un proceso de rarefacción ósea en la extremidad inf. del segundo metacarpiano y de la primera falange del pulgar.

Reacciones para la sífilis: Kahn y Mazzini negativas.

Examen de orina: no datos anormales.

Intradermorreacción de Mantoux (1:10,000): Positiva.

Leprominorreacción: Temprana, positiva; tardía, positiva.

Frotis de moco nasal, Ziehl-Neelsen: Negativa.

Citologías hemáticas:

	29-X-52	22-I-53	7-IX-53
Eritrocitos por m.m.c. . . . .	4 000 000	4 530 000	5 200 000
Hemoglobina % . . . . .	13.5 grs.	15.5 grs.	16.0 grs.
Leucocitos . . . . .	6 600	6 900	7 300
Linfocitos . . . . .	33%	25%	31%
Monocitos . . . . .	8%	4%	8%
Neutrocitos . . . . .	53%	70%	59%
Eosinocitos . . . . .	5%	1%	2%
Basocitos . . . . .	1%	0%	0%
Hematocrito . . . . .	58 mm. W.	49 mm. W.	52 mm. W.
Sed. Globular a los 30' . . . . .	0 mm.	1 mm.	1 mm.
a los 60' . . . . .	1 mm.	4 mm.	2 mm.

### HISTOPATOLOGIA

Estudio histopatológico (Dr. F. Márquez Iturribarría): 1) Fragmento del borde de la ulceración. La piel presenta los siguientes cambios patológicos: (a) Hiperqueratosis del epitelio; (b) ligera acantosis; (c) infiltrado de tipo granulomatoso inespecífico en la dermis constituido, especialmente, por neutrófilos, plasmacitos, linfocitos y monocitos. No hay células gigantes ni tubérculos.

2) Material necrosado del dedo pulgar: Las preparaciones examinadas muestran solamente porción de tejido necrótico sin estructuras dérmicas o epidérmicas. Cortes teñidos por el método de Ziehl demostraron presencia de abundantes masas de bacilos ácido-resistentes.

*Diagnóstico.*—Inflamación crónica granulomatosa. Imagen no específica de T.B. o alguna otra granulomatosis. Presencia de bacilos ácido-resistentes en el tejido necrosado procedente del dedo amputado.

<sup>2</sup> Two paragraphs of personal data and general physical findings, not contributory, are omitted.

## BACTERIOLOGIA

*Frotis.*—Como ya se dijo, en los frotis de la secreción o del tejido necrosado, teñidos con Ziehl-Neelsen se encontraron siempre bacilos ácido-alcohol-resistentes, más bien cortos y agrupados, semajándose al *M. leprae*, pues además de la disposición en cordones o en haces se observa la disposición "en globis" o en grandes acúmulos. Con la tinción de Gram se observó variada flora, constituida, principalmente, por bacilos largos Gram negativos y estafilococos y diplococos Gram positivos.

*Cultivos.*—Repetidas veces se sembró la secreción o los detritus de la lesión en el medio de Loewenstein-Jensen o en agar yema de huevo (Herrold) teniendo que ser desechados por las contaminaciones que se producían. Se recurrió a tratar el material necrosado y triturado con sosa cáustica al 4%, de acuerdo con la técnica de concentración de esputos para el cultivo del bacilo de Koch y se sembraron varios tubos, de los cuales, unos incubaron a 37°C y otros a 32°C.

En los primeros no se obtuvo ningún crecimiento después de 4 meses. En dos tubos con medio de Loewenstein-Jensen, incubados a 32°C a los 2 meses, aparecieron colonias de color crema pálido, algo extendidas y de crecimiento muy lento; en otro de los tubos apareció una colonia pequeña, recogida, de color amarillo oro. Frotis de estas colonias teñidos con Ziehl-Neelsen mostraron que estaban constituidas por bacilos ácido-alcohol-resistentes, exclusivamente, estos bacilos aparecían como bastoncitos cortos, de disposición irregular o en cordones, y mostrando algunos aspectos cocoides, que no se vieron más cuando las colonias tuvieron más edad. Estos bacilos mostraron ser Gram positivos si se calentaba el violeta de genciana.

*Inoculaciones.*—Con el mismo producto de concentración se inocularon dos cuyes en la ingle, los cuales fueron sacrificados al cabo de 3 meses, sin que hubieran desarrollado ningún tipo de lesión.

Una vez que hubimos aislado la cepa ácido-resistente mencionada nos pusimos en contacto con el Dr. G. Middlebrook, y enviamos, a petición suya, suero de nuestro paciente y una muestra de la cepa. El Dr. Middlebrook nos ha comunicado lo siguiente:

- a) Se trata de un bacilo ácido-resistente cuya morfología es idéntica a la del bacilo tuberculoso de los mamíferos.
- b) Se trata de un Mycobacterium que crece a 32°C pero no a 37°C.
- c) *In vitro*, fue sensible a la Estreptomycin (0.2 yg/ml), pero resistente al ácido para-amino-salicílico y a la Isoniazida.
- d) No produjo lesiones rápidamente progresivas (3 semanas) en las patas del ratón.
- e) El suero del paciente no demostró anticuerpos contra antígenos del bacilo tuberculoso.

## TRATAMIENTO

Ante este caso que parecía corresponder a una infección micobacteriana del tipo de las descritas por MacCallum y cols. (1) decidimos utilizar, de acuerdo con nuestra idea primitiva, la Diamino-difenil-sulfona que tan buenos resultados da en el tratamiento de la lepra. Primero, nuestra conducta estuvo orientada de acuerdo con el estado de la lesión; se quitaron las porciones necrosadas, teniendo que amputar, por esta razón, el dedo pulgar. La infección agredida la dominamos con el uso de la Bacitracina

(pomada) y con Terramicina por vía oral (250 mg. cada 6 horas, durante 4 a 6 días); en los frotis se veía desaparecer la flora asociada, pero persistían los ácido-resistentes.

Iniciamos el tratamiento con DDS a la dosis de 100 mg. diarios, durante 15 días y después 200 mg. diarios, con los que ha continuado, con cortos intervalos, desde hace 8 meses. La mejoría fue lenta pero progresiva; al cabo de 2 meses, la lesión tenía un aspecto completamente diferente, habiendo desaparecido, casi por completo la necrosis y presentándose la ulceración cubierta de tejido de gemación. Se constituyó el tejido cicatrizal, pero persistieron dos o tres puntos ulcerados en la periferia de la lesión, en los que se seguían encontrando bacilos ácido-resistentes. Decidimos entonces, seguir la sugestión del Dr. Middlebrook de calentar la lesión a 40°C; este expediente pareció controlar el proceso en forma más eficaz, pero, posteriormente, hubo una reactivación de los puntos ulcerados que progresaron nuevamente. Sin embargo, los bacilos ácido-resistentes eran escasos y de formas granulosas; en cambio, abundaba la flora asociada.

Suspendimos las curaciones calientes y recurrimos a la Terramicina a las dosis antes indicadas, persistiendo con el empleo de la DDS. Rápidamente se controló el relapso y, actualmente, la lesión casi ha perdido su actividad.

#### COMENTARIOS

Desde la descripción original de los australianos, se señaló como único caracter distintivo del *M. ulcerans*, en relación con el *M. tuberculosis*, que cultiva a los 32°C y no a los 37°C. Middlebrook (5) da un margen de 25 a 35°C, como temperaturas de crecimiento; este caracter fue bien demostrado en nuestra cepa.

Además, las inoculaciones negativas en el cuy descartan también la posibilidad de que se tratase de *M. tuberculosis*. La confusión con *M. leprae* no es posible, porque, además de que clínicamente el caso no corresponde, se logró obtener cultivo.

Quedaría aún la posibilidad de que esta micobacteria, simplemente fuese un contaminante de la lesión. El largo periodo de incubación que demostraron estas colonias parece estar a favor de *M. ulcerans* y en contra del caracter de crecimiento rápido exhibido por la mayoría de los saprofitos; sin embargo, este punto sólo puede ser aclarado cuando se demuestre su papel patógeno en el ratón. Como se ha dicho, el Dr. Middlebrook no obtuvo lesiones rápidas en el ratón, pero este es un caracter que sólo exhiben las cepas suecas (6) y en cambio, las australianas sólo dan lesiones muy tardías. De todos modos, mientras no se aclare este punto, a esta comunicación únicamente le damos el título de "nota previa." Si esto llega a comprarse nuestro caso sería el primero descrito en el Hemisferio Occidental.

No conocemos datos sobre la estructura microscópica de las lesiones humanas producidas por el *M. ulcerans* y creemos que el estudio del Dr. F. Márquez Iturribarria es una contribución a este aspecto.

Parece ser que la DDS mostró cierta actividad, *in vivo*, contra esta micobacteria, pero este será un punto que el Dr. Middlebrook aclarará mediante estudios *in vitro*.

El calentamiento de la lesión, por encima de la temperatura máxima tolerada por la micobacteria, expediente preconizado por Middlebrook, pareció aportar un beneficio relativo en dos momentos diferentes de su evolución.

Aunque no se sabe gran cosa respecto a la epidemiología de la enfermedad de Bairnsdale (5) es importante el hecho de que todos los casos estudiados han provenido de zonas rurales, y que, igual cosa sucede con el caso estudiado.

#### RESÚMEN

Se estudia el caso de un campesino mexicano que presenta una lesión ulcerosa crónica en la mano izquierda que abarca piel, tejido subcutáneo, músculos, tendones y descubre el plano óseo. El proceso es lentamente invasor, caracterizándose por la formación de grandes áreas de necrosis que han obligado a la amputación del pulgar y del índice. En el material de esta ulceración se encontraron numerosos bacilos ácido-resistentes cuya morfología recuerda al de *M. leprae*. Estos gérmenes cultivaron en medio de Loewenstein-Jensen después de 2 meses de incubación a 32°C, pero no cultivaron a 37°C. La inoculación al cuy, por vía subcutánea, no produjo lesiones.

El estudio histopatológico demostró una lesión de tipo granulomatoso inespecífico y abundantes bacilos ácido-resistentes en el tejido necrosado.

El Dr. G. Middlebrook está estudiando la cepa aislada y ha comprobado que, en efecto, esta micobacteria crece a 32°C, pero no a 37°C; que es sensible a la Estreptomina, pero resistente a la Isoniazida y al ácido para-amino-salicílico. No ha logrado producir lesiones rápidas en las patas del ratón pero continúa estudiando este y otros puntos, en relación con la cepa.

El estado general del paciente no parece estar afectado por su lesión. Después de recibir diferentes tipos de tratamiento, obtuvo una gran mejoría clínica con el empleo de la DDS a la dosis de 200 mg. diarios. A esta dosis, como sucede en la lepra, la droga ha sido perfectamente bien tolerada durante 8 meses, habiendo mejorado ostensiblemente sus cifras de eritrocitos.

El empleo del calor local, sólo pereció acelerar ligeramente el proceso de recuperación, sin embargo, se produjo una recaída que se juzgó debida a infección secundaria. Dominada ésta, volvió a quedar la lesión, prácticamente inactiva.

#### CONCLUSIONES

- a) Se hace la descripción de una probable infección por *M. ulcerans* en un campesino de la Meseta Central Mexicana.
- b) Se comunica el estudio histopatológico de esta lesión.
- c) Se comunica haber aislado una micobacteria que cultiva a 32°C, pero no a 37°C en diversos medios de los que se usan para el cultivo de *M. tuberculosis*. El Dr. Middlebrook está completando el estudio de esta cepa.
- d) Se exponen los resultados obtenidos con el empleo de la Diamino-difenil-sulfona, en unión de otros procedimientos coadyuvantes.

#### ABSTRACT

This is a report of a case in a Mexican farmer of infection of the hand by *M. ulcerans* (Bairnsdale disease, first reported from Australia and later from the Belgian Congo). The condition started in 1950, on the terminal of the index finger, and in spite of treatment during the two years before the patient was seen by the author it had progressed to that shown in Fig. 1. The two distal phalanges of that finger had been removed surgically because of the extent of the necrosis, and the distal phalynx of the thumb had to be removed later.

Various examinations revealed nothing significant; the tuberculin and lepromin tests elicited positive reactions. Histologically, tissue from the edge of the ulcer showed no specific picture. There and in the necrotic tissue acid-fast bacilli were demonstrated, but leprosy and tuberculosis were ruled out. After two months on Loewenstein-Jensen medium there developed a growth of an acid-fast bacillus which, studied by Middlebrook, had the cultural characteristics of *M. ulcerans*.

In view of these findings treatment with DDS was started, with antibiotics to control the secondary infection present. Improvement was slow but steady, and after two months only two or three points of ulceration persisted in the periphery of the lesion. Local heat treatment (40°C.) was then tried and proved beneficial temporarily, but the ulcerations then progressed because of the secondary invaders, and to control them Terramycin was resumed. Signs of activity had almost completely disappeared at the time this preliminary report was written, eight months after the beginning of the DDS treatment.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. MACCALLUM, P., TOLHURST, J. C., BUCKLE, G. and SISSONS, H. A. A new mycobacterial infection in man. *J. Path. & Bact.* **60** (1948) 93-122.
2. PARDO CASTELLÓ, V., CURBELO, A., TRESPALACIOS, E. y MÁRQUEZ, V. Contribución al estudio de la identidad del *Mycobacterium ulcerans*

- y la enfermedad de Bairnsdale. *Internat. J. Leprosy* **19** (1951) 187-194.
3. VAN OYE, E. et BALLION, M. Faudra-t-il tenir compte d'une nouvelle affection a bacilles acido-résistants en Afrique? (Note préliminaire.) *Internat. J. Leprosy* **19** (1951) 327-329.
  4. MELENEY, F. L. and JOHNSON, B. A. Supplementary report on the case of chronic ulceration of the foot due to a new pathogenic *Mycobacterium* (MacCallum). *Internat. J. Leprosy* **19** (1951) 330-333.
  5. MIDDLEBROOK, G. and DUBOS, R. J. *Bacterial and Mycotic Infections of Man*, 2nd Edition. Philadelphia: J. B. Lippincott Co., 1952.
  6. FENNER, F. Personal communication to Dr. G. Middlebrook, 1953.

#### DESCRIPCION DE PLACAS

##### PLACA (12)

FIG. 1. Appearance of the lesion at the beginning of the study of the case.

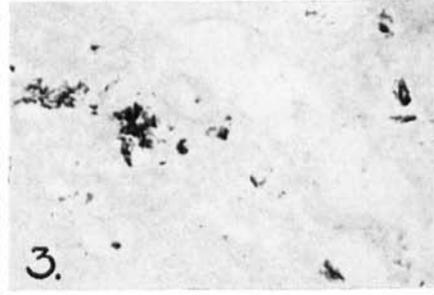
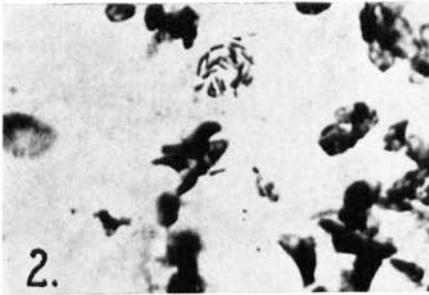
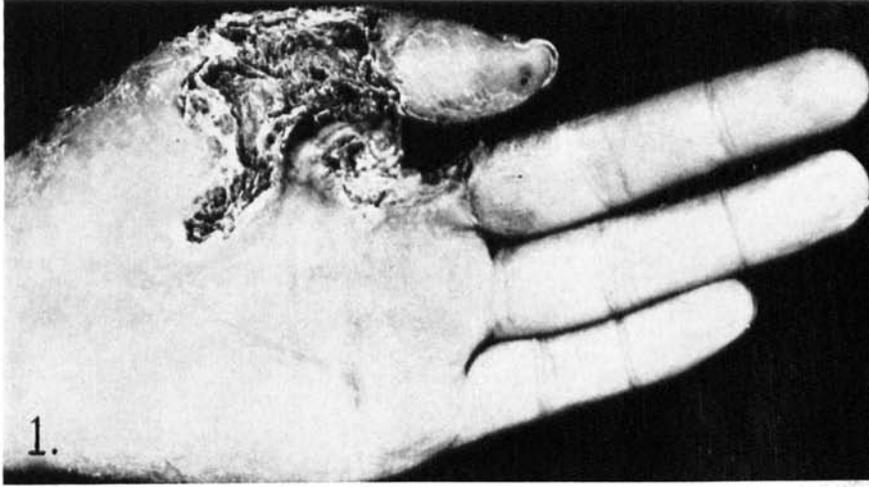
(*Note:* The two distal phalanges of the index finger had previously been removed surgically; the stump of that finger is not evident in this picture, but is seen in the others. The distal phalanx of the thumb was removed later, because of the condition shown here.)

FIG. 2. Acid-fast bacilli in a section of the border of the ulceration.

FIG. 3. Acid-fast bacilli in a section of the necrotic material from the thumb.

FIG. 4. Posterior surface of the hand at the time that treatment with DDS was begun.

FIG. 5. Residual condition at the end of treatment.



PLACA 12.