

MICETOMA (Pie de Madura) DEBIDO A CEPHALOSPORIUM RECIFEI

*Dra. María Cecilia Bastardo de Albornoz**

"El género *Cephalosporium* Corda 1839 se caracteriza por poseer un micelio rampante, formando o no una especie de césped, los esporóforos nacen como ramas laterales, no son tabicadas, son rectas y no están dilatadas en su extremidad. Las conidias nacen una a una en la extremidad del esporóforo y permanecen aglutinadas por un mucílago formando una cabezuela redondeada hialina" (1). El género *Cephalosporium* es generalmente considerado como uno de los más usuales contaminantes del laboratorio; sin embargo, ha sido varias veces reportado como uno de los agentes etiológicos del micetoma podal (pie de Madura).

Cuatro especies de *Cephalosporium* han sido aislados de micetoma humanos y animales.

C. acremonium (Corda 1839) de un micetoma japonés (Nakamura 1933), de gomas cervicales, pseudo-actinomicóticos (Coutelen 1948) y de un tumor profundo observado en una culebra (Rodhain et Mattlet 1950).

C. recifei (Leao et Lobo 1934) de dos micetomas brasiliensis.

C. falciforme (Carrión 1940-1951), a quien se le ha atribuido tres micetomas en 1954.

C. granulomatis (Weidman et Kligman 1945) de un micetoma norteamericano.

C. acremonium y *C. granulomatis* serían una misma especie para Mackinnon (12), considerando igualmente este autor al *C. recifei* como una especie interesante y al *C. granulomatis* como la más auténtica patógena.

De tres micetomas fúngicos estudiados en Dakar a granos no pigmentados por *Cephalosporium*, de las cuales dos se semejaban al *C. falciforme* (2),

*Servicio de Dermatología, Escuela de Medicina José Vargas, Universidad Central de Venezuela.

Esta investigación ha sido realizada con la ayuda de una donación para investigación AI-04216-04, del "National Institute of Allergy and Infectious Diseases", "Public Health Service, U.S.A."

y el tercero al *C. recifei*. A. A. Padhye y col. (6) describen una nueva especie de *Cephalosporium*, *C. madura*, como agente de un pie de Madura, y M. L. Gaid y col., otra nueva especie de *Cephalosporium*, el *C. infestans* (5) también de un micetoma podal. Ambas especies son descritas en la India, y en vez de granos blancos, los autores describen granos negros.

Además de ser el agente etiológico de micetomas, el g. *Cephalosporium* ha sido descrito como el agente causal de otras entidades nosológicas Harry P. Ward y colaboradores, 1961 (3), describen una hidratosis de la rodilla, siendo el agente causal el *Cephalosporium vosea-griseum*.

En su trabajo "The role of so-called saprophytic fungi in eye infections" Frederick H. Theodore (4) informa varios casos en los cuales el *Cephalosporium* ha sido el agente etiológico de lesiones oculares: ataque a la córnea, produciendo queratitis por el *Cephalosporium Lecratitis* y en complicaciones posteriores a extracción de cataratas y traumatismos oculares, como causante de endoftalmitis. Boomer S. Haufe y Haufe U., reportan un caso diseminado de Cephalosporiosis de desenlace fatal, donde exámenes anatómicos, histológicos y micológicos confirman la presencia de piemia por *Cephalosporium acremonium* Corda (7) y (8).

En Venezuela como agentes etiológicos de micetomas han sido reportadas las siguientes especies: *Actinomyces bovis*, *Nocardia brasiliensis*, *Noecardia asteroides*, *Nocardia maduram*, *Streptomyces pelletieri* y *Madurella grisea*, *Madurella mycetomi*, *Allescheria Boydii* y *Pyrenochat e Rorneroi*.

El género *Cephalosporium* ha sido aislado en dos oportunidades, el primer caso por el doctor D. Borelli, pareciéndose mucho el *Cephalosporium* por el aislado al *C. granulomatis* (9), el segundo es el caso que reportamos a continuación siendo el agente causal el *C. recifei*.

CASO CLINICO

Paciente referido por el doctor D. López Parra de la consulta de Dermatología del Hospital Carlos J. Bello de la Cruz Roja Venezolana, J. S. 49 años, venezolano, mestizo, agricultor, nacido y residenciado siempre en Ocumare del Tuy.

HISTORIA: Hace tres años trabajando en la tierra sufrió traumatismo en dorso de pie izquierdo, el cual se hinchó y curó con aplicaciones de agua caliente. Hace un año notó aparición de tumoración en el sitio del traumatismo, la cual se abría y cerraba espontáneamente, dejando salir pus amarillento. Poco a poco esta tumoración fue aumentando de tamaño hasta comprender, en el momento del examen, todo el ancho del pie desde la base de los dedos hasta cuatro traveses del pliegue de flexión del mismo. A la inspección se aprecia en la parte superior de la tumo-

ración, costras melicéricas que al ser levantadas, permiten observar varios orificios de trayectos fistulosos, de consistencia dura a la palpación y dolorosos. (Fig. 1).



Foto N° 1 -Aspecto del pie mostrando la tumoración en su parte superior y algunos orificios fistulosos

El examen clínico restante, así como la exploración radiológica del tórax fueron normales.

La radiografía del pie demostró: intensas lesiones de osteoperiostitis a nivel del 3° y 4° espacios metatarsianos, y en menor grado en las primeras falanges del 3° y 4° dedos. (Fig. 2).



Foto N° 2.-Radiografía del pie mostrando claramente las lesiones de osteoperiostitis a nivel del 3° y 4° espacio metatarsiano

Histopatología. - En un corte histológico coloreado con P.A.S. se aprecia el corte de un grano y en éste dos zonas, una externa, clara y angosta como un halo que rodea la otra zona de color lila en esta preparación y en la cual en todo contorno se ve gran cantidad de células grandes de paredes gruesas colocadas en cadenas, dando la impresión de ser más grandes a medida que se acercan a la periferia, llegando en algunas ocasiones hasta la capa externa.

En su conjunto esta cadena de células (artrosporas) le dan al grano un aspecto radiado y en el interior de esta zona se aprecia una serie de trazos (hifas) y clamidosporas. (Fig. 3).

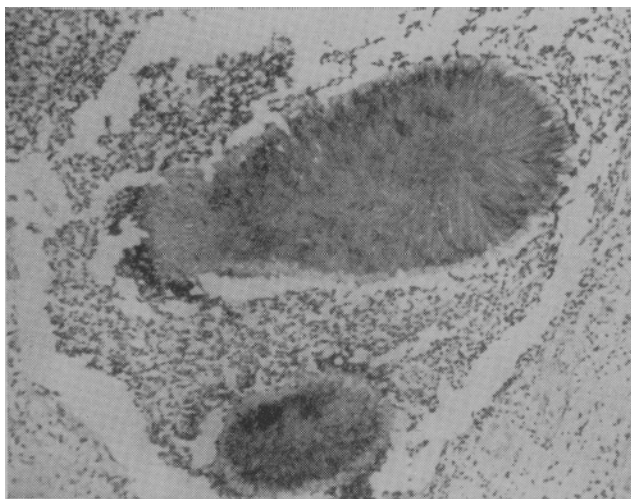


Foto N° 3.-Corte histológico del grano coloreado con P.A.S.; se observa la trama filamentososa en el centro y las esporas en la periferia (aprox. X 100)

Rodeando el grano se observa un tejido de granulación con vasos muy dilatados y depósito de un pigmento pardo (hemosiderina).

En la zona límite del grano y rodeándolo, se ve una infiltración de polinucleares neutrófilos, eosinófilos y células redondas e histiocitarias; alrededor del tejido de granulación se observa una fibroesclerosis muy importante. (Dr. J. Convit).

Examen micológico. - De los trayectos fistulosos se obtuvo escaso pus, en el cual se observaron granos blanco-amarillentos de 1 a 1,5 mm. de diámetro y de consistencia blanda. Al microscopio se observaron dos zonas : una externa, constituida por células redondeadas de contorno grueso (clamidosporas) y la interna, de color más pálido que la anterior con las mismas células e hifas. (Fig. 4).

Cultivo. - Temperatura óptima de crecimiento : temperatura del laboratorio (25° a 28°), temperatura máxima 37°. Se sembró en diferentes

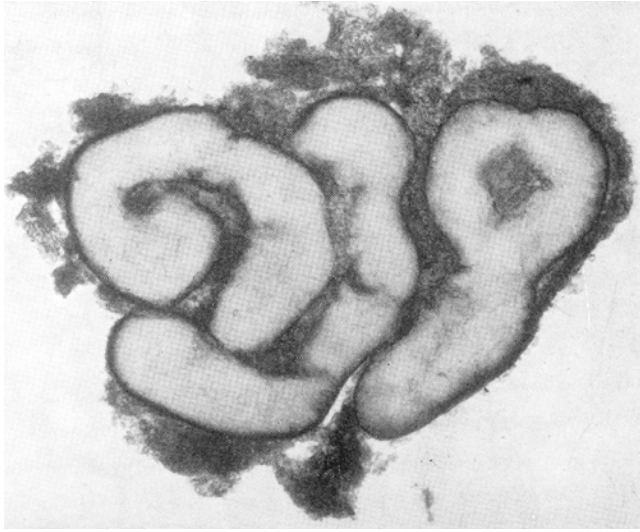


Foto N° 4. Examen directo de los granos con lactofenol (X 25)

medios de cultivo, tales como Sabouraud glucosado, "corn meal agar", Sablac (agar-pepto-glucosado-leche), medio casero (Dr. Borelli), y Czapek obteniéndose siempre como características constante : crecimiento vigoroso (excepto en Sabouraud glucosado a 37° de temperatura y en Czapek), forma generalmente circular con un diámetro que varía de 1/2 a 3 cm. de diámetro a los 15 días. Superficie lisa, siendo algo arrugada en Sablac y brillante en medios húmedos. Presencia de radiaciones que parten del centro a la periferia y formación de un montículo en el centro. Micelio blanco, corto y escaso, color rosado salmón tanto en el anverso como en el reverso, y en ningún medio presencia de pigmento que difundiera a éste. (Fig. 5).

Desde el punto de vista microscópico se hicieron cultivos en lámina según el método de Ridel (18) en todos los medios anotados anteriormente, encontrándose siempre las mismas características, variando solamente la intensidad de crecimiento: hifas tabicadas de (2-4 micras de diámetro) de las cuales se desprenden los conidióforos que salen en diferentes direcciones, de longitud variable, siendo algunos tabicados y otros no, los cuales sostienen en los cultivos jóvenes algunas conidias solas y otras conjunto de conidias unidas entre sí por una sustancia mucilaginosa, o sea forman cabezuelas tipo *Cet-jhalosporium*. Igualmente se ven dispersas gran cantidad de conidias en el medio y en bandas a los lados de las hifas. Las conidias tienen forma de semiluna, observándose en ocasiones en los cultivos viejos dos globos en los extremos de las mismas. En medio de Czapek, gran cantidad de clamidosporas tanto intercalares como terminales. (Fig. 6).

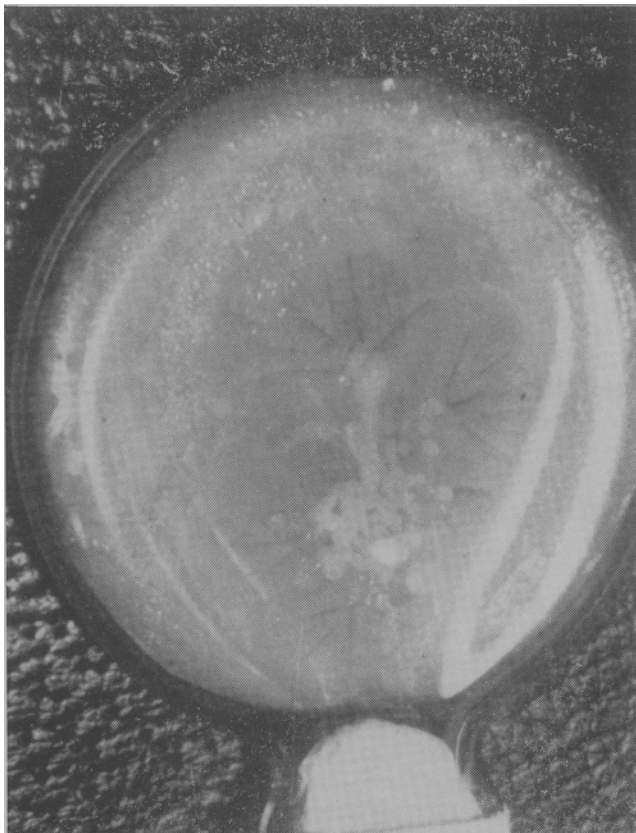
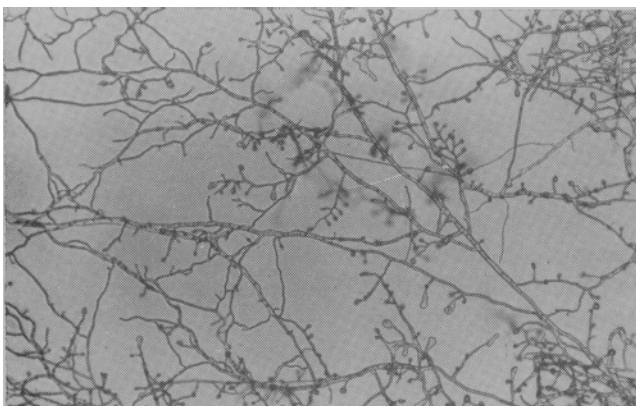


Foto N°5.-Cultivo del hongo a la temperatura del laboratorio (24° a 26°) a los 51 días de cultivo en Sabouraud glucosado.



*Foto N° 6.-Cultivo en laminas a los 5 días , en Sabouraud glucosado. Se observan las típicas cabezuelas del género *Cephalosporium* (X 100)*

Características fisiológicas. - Utilización de los azúcares: Glucosa: + + + ; maltosa- + + + ; Lactosa y control- + ; Utilización de los productos nitrogenados : Asparagina- + + + ; $\text{SO}_4 \text{NH}_4$ + + + ; Urea+ + + ; $\text{NO}_3 \text{NH}_4$ + ; Testigo- +.

Acción sobre la gelatina: licuefacción (formación de fovea en el medio).
Acción sobre la leche : proteólisis positiva (16).

Conclusión: por los datos expuestos, en los cuales he contado con la valiosa cooperación del profesor L. Montemayor, hemos llegado a la conclusión de que se trata de un hongo perteneciente al género *Cephalosporium*, Corda 1839, especie *Recifei*, Leao et Lobo 1934.

Tratamiento: por dos meses el paciente estuvo tomando griseofulvina a razón de dos gramos diarios, observándose los siguientes signos de mejoría: desaparición del dolor y por lo tanto, de la impotencia funcional relativa; cierre de los trayectos fistulosos antiguos sin aparecer nuevos; no hubo aparición de lesiones nuevas. Posteriormente el paciente no volvió a consulta, ya que este tratamiento fue dado en forma ambulatoria.

En vista de la mejoría clínica del paciente durante el tratamiento seguido con griseofulvina, se resolvió probar la sensibilidad del *C. recifei* in vitro a dicha droga, para la cual se siguió el mismo procedimiento utilizado por los doctores E. Drohuet y G. Segretain (10) en el trabajo "Sensibilité a la griseofulvine et a l'amphotericine B. des agents des mycetomes fongiques".

Además de utilizar como solvente de la griseofulvina alcohol de 96°, utilizamos también acetona y empleamos probetas con tapa de rosca de baquelita en lugar de fiolas de Erlenmeyer. La incubación de los tubos se hizo a la temperatura ambiente de laboratorio 24°. Las concentraciones finales del antibiótico en los medios de cultivo fueron : 100, 50, 30, 20, 10, 5, 2,5, y 1,25 microgramos/ml.

Sólo se obtuvo una inhibición total con la concentración de 100 microgramos/ml. disuelta en alcohol de 96° de solvente y una inhibición parcial a la misma concentración, cuando fue usada la acetona como solvente en lugar del alcohol de 96°. En el resto de las concentraciones se observó tanto macro como microscópicamente un crecimiento igual al de los tubos controles, por lo que se concluye, que al menos in vitro, el *C. recifei* no es sensible a la griseofulvina, ya que la inhibición presente en los tubos con 100 microgramos/ml. de griseofulvina disuelta en 1 cc. de alcohol de 96° la atribuimos al solvente y no a la droga, ya que con la misma concentración de griseofulvina disuelta en acetona, se obtuvo un crecimiento parcial del hongo.

RESUMEN

Se hace un recuento de los diferentes casos clínicos donde el género *Cephalosporium* aparece como el agente causal, y se describe un micetoma de pie (Pie de Madura) por *Cephalosporium recifei*, tratando el aspecto micológico del hongo. Se prueba la sensibilidad a la griseofulvina del hongo in vitro, basándose en la mejoría obtenida por el paciente bajo tratamiento con este antibiótico.

SUMMARY

The author makes a review of the different clinical cases in which the genera *Cephalosporium* is the etiologic agent. It is described a mycetoma of the foot (Madura foot) by *Cephalosporium recifei*, referred to the mycological aspect of the fungus. The improvement of the lesion with the use of griseofulvin conducted to study the in vitro sensibility of the fungus.

RESUME

L'auteur a fait une révision des cas cliniquement différents dont l'agent pathogène était le genre *Cephalosporium* en particulier a présenté un cas de pieds de Madura (Micotoma de pieds) provoqué par le *Cephalosporium recifei*. Ayant obtenu l'amélioration du malade sur le traitement avec griseofulvine l'auteur a aussi démontré la sensibilité du champignon au médicament in vitro.

BIBLIOGRAFIA

1. Negroni, P.: "Micosis profundas". Vol. I. Los micetomas. Buenos Aires, El Ateneo ed. 1954.
2. Rey, M.: "Les Mycétomas dans l'ouest africain". Paris. Imprimerie R. Foulon 1961.
3. Ward, H. H. P.; Martin, W. e Ivins, J. C.: "Cephalosporium arthritis". Proc. Mayo Clinic 36, 337-343. 1961.
4. Theodore, F. H.: "The role of so-called saprophytic fungi in eye infections Fungi and Fungous diseases". The New York Academy of Medicine, 22-31. 1962.
5. Gaiind, M. L.; Padhye, A. A. y Thirumalachar, M. J.: "Madura Foot in India caused by *Cephalosporium infestans* sp. nov. Sabourodia". Vol. 1:4, 230-232. 1962.
6. Padhye, A. A.; Sukapure, R. S. & Thirumalachar, M. J.: *Cephalosporium madurae* sp. nov. caused of Madurae Foot in India". Mycopathologia et Mycologia Applicata XVI: 4, 315-322. 1962.
7. Bommer, S.; Haufe, F. & Haufe, U.: "Cephalosporiosis". Univ. Hautklinik Greifswald; Pathol. Inst. der Charité, Berlin-Derm. Wschr. 14319. 1961.

8. Bommer, S.; Werner, W. & Haufe, F.: "The pathological aspects of Cephalosporiosis. Univ. Hautklin. Griefswald; Pathol. Inst. der Charité, Berlin-Derm. Wschr. 144134; 1961.
9. Borelli, D.: Comunicación a la Asovac.
10. Drouhet, E. & Segretain, G.: "Sensibilité a la griseofulvine et a l'amphotéricine B des agents des mycétomes fungiques". Bull. Soc. Path. Exot., 53, 863-869. 1960.
11. Abbot, P.: "Mycetoma in the Sudan". Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 50, 11-24. 1956.
12. Mackinnon, J. E.: "Los agentes de maduromycosis de los géneros *Monosporium*, *Allescheria*, *Cephalosporium* y otros de dudosa identidad". Ann. Fac. Med. Montevideo. 36, 153-180, 1951.
13. Mackinnon, J. E.: "Contribution to the study of the etiologic agent of maduromycosis". Tr. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg. 48, 470-480, 1954.
14. Mackinnon, J. E.; Ferrada-Urzuá, L. V. et Montemayor, L.: "Investigaciones sobre la maduromycosis y sus agentes". An. Fac. Med. Montevideo. 34, 231 1949.
15. Weidman, F. D. and Kligman, A. M.: "A new species of *Cephalosporium* in Madura foot". J. Bact., 50, 491-495, 1945.
16. Langeron, M.: "Les mycétomes". In Nouvelle Practique Dermatologique. Vol. II, Paris, Masson et Cie., 1936.
17. Mackinnon, J. E.: "Zimología Médica". Imp. El Siglo Ilustrado, Montevideo, 1954.
18. Riddell, R. W.: "Permanent stained mycological preparations obtained by slide culture". Mycologia 42: 265 1950.