



Ateneo Úlcera de Buruli

Presentan:

Dra. María Elena Calgaro (P1)
Dr. Ezequiel García (R1)

Coordinan:

Asist. Dr. Steven Tapia Villacís
Prof. Agda. Dra. Zaida Arteta

Docentes invitadas:

Prof. Adj. Dra. Pilar Gadea.
Prof. Adj. Dra. Magdalena Vola



CASO CLÍNICO

Ficha Patronímica:

- SM, 38 años.
- Procedente de La Habana, Cuba.
- Ex taxista.
- Vive en Uruguay desde hace 4 meses, en barrio Peñarol con su esposa. Trabajo informal.

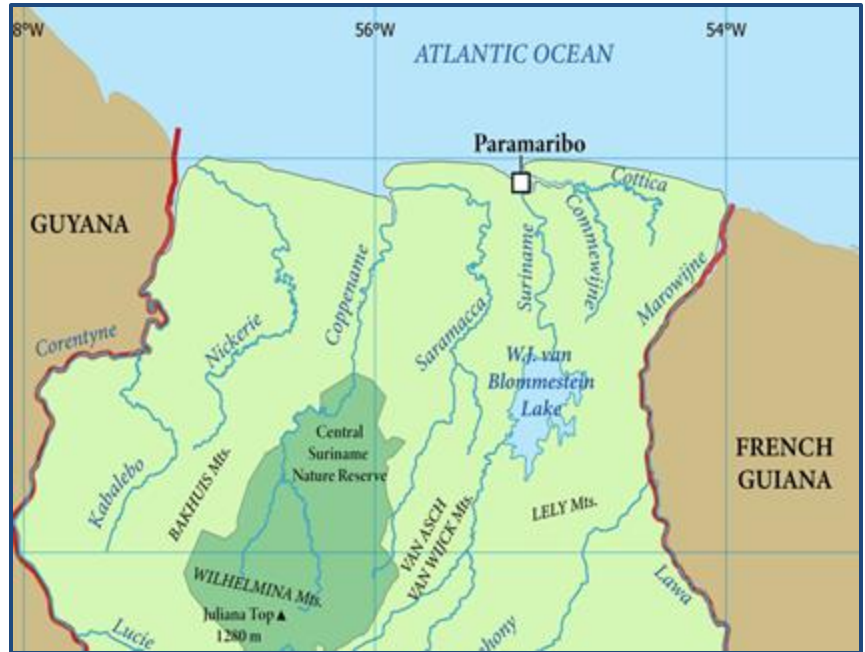
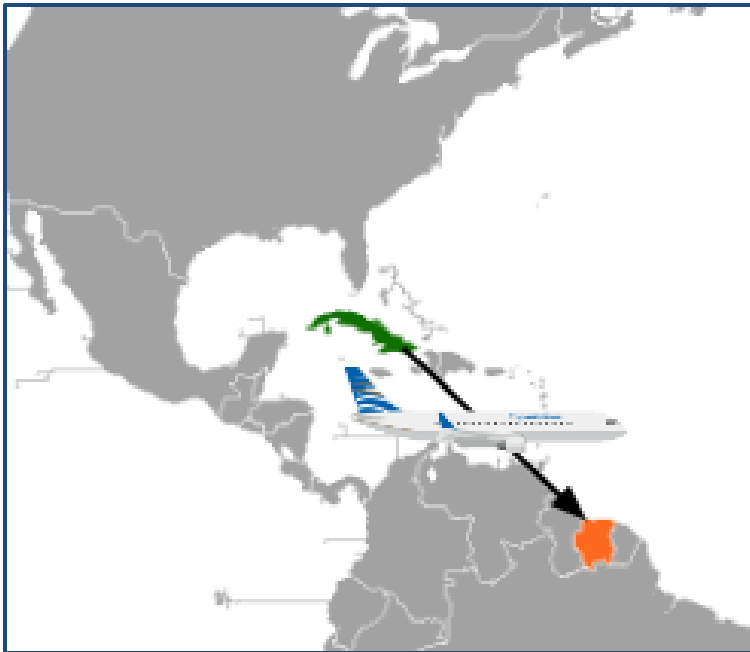
Antecedentes Personales:

- Niega patologías crónicas o antecedentes quirúrgicos
- Niega consumo de sustancias tóxicas.
- Niega alergias medicamentosas.

CASO CLÍNICO

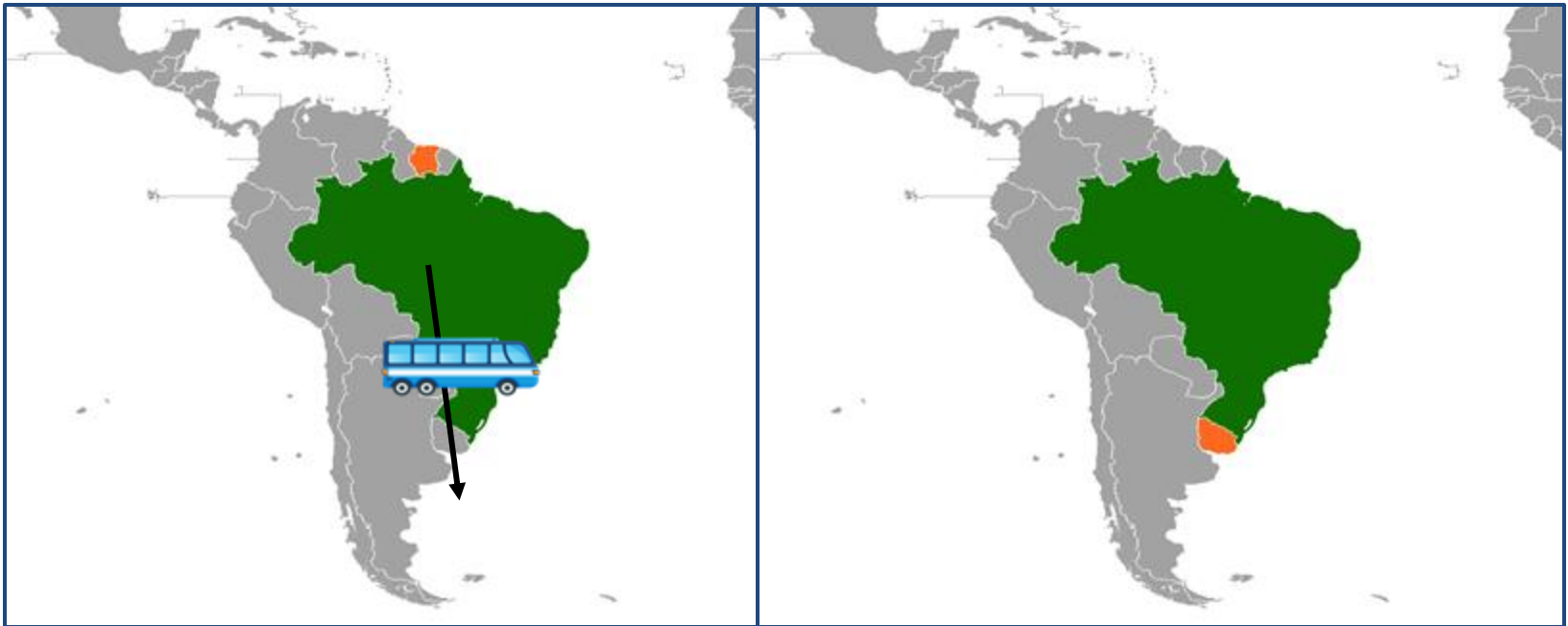
Antecedentes Epidemiológicos:

Previo a su arribo a Uruguay, viaja de forma aérea a Surinam donde se hospedan en Paramaribo para luego trasladarse a Saramacca, trabaja allí 9 meses como buzo, extrayendo oro, contacto con agua oceánica, dulce, vegetación marina y selvática



CASO CLÍNICO

Desde Surinam viaja por vía terrestre sin paradas hasta frontera Uruguay- Brasil donde se hospeda unas semanas para luego establecerse definitivamente en Montevideo.



CASO CLÍNICO

Enfermedad Actual:

- 5 meses previos a la consulta, en Surinam, comienza con lesión nodular de 2 cm de diámetro, a nivel de pantorrilla derecha, que evoluciona a la ulceración, indolora, bordes regulares, elevados, con marcada induración, asocia escozor y prurito, presenta salida de material serohemático. Refiere la lesión tiende a cicatrizar pero recidiva.
- En la evolución aumenta de tamaño. Sin otras lesiones ni adenomegalias satélite. Episodio febril aislado de 39 °C grados. Sin otra sintomatología a destacar.

CASO CLÍNICO

- Consulta en emergencia donde se le indica Azitromicina por 5 días, sin mejoría clínica.
- Consulta 9/7 en Policlínica de Enfermedades Infecciosas, referido desde puerta de emergencia.
- En la valoración inicial, paciente sin elementos de repercusión general

CASO CLÍNICO

Examen Físico:

Dermatosis localizada en pantorrilla, lesión de 5 cm de diámetro, redondeada con bordes elevados eritematosos, indurados, centro blanquecino con detritos celulares, no dolorosa a la palpación, escozor al roce, no se visualiza descamación en bordes, sin otras lesiones, sin adenomegalias. Sin supuración.



CASO CLÍNICO

Planteo diagnóstico:

Síndrome ulcerativo crónico de etiología infecciosa (Úlcera tropical) en paciente inmigrante que ha residido en zonas endémicas para enfermedades tropicales (infección cutánea primaria vs sistémica con expresión cutánea)

Como primeros planteos etiológicos:

- Parasitaria:
 - Leishmaniasis cutánea
- Bacteriana:
 - Micobacteriosis por bacterias no tuberculosas (Úlcera de Buruli)
 - Nocardiosis (Más alejado, sin noción de traumatismo)

Diagnóstico diferencial

Lesihmaniasis cutánea

- Enfermedad endémica en Surinam.
- Exposición a picadura de flebótomos
- Inicialmente pápula o nódulo eritematoso.
- Evoluciona a úlcera de bordes elevados, exudado, costra.
- Dolor ocasional, linfadenopatía satélite en algunos casos.
- Necrosis localizada en el sitio de la lesión
- Localización común extremidades

Úlcera de Buruli

- Casos reportados en América del Sur, especialmente en Guyana Francesa, se desconocen datos epidemiológicos Surinam
- Antecedente contacto con agua
- Evolución clínica compatible: nódulo indoloro subcutáneo que ulcera)
- Evolución a ulcera, bordes socavados pocos elementos de inflamación.
- Indolora, ocasionalmente fiebre y malestar.
- Localización común extremidades

CASO CLÍNICO

Conducta:

- Se solicitan rutinas generales.
- Se coordina cita en policlínica de dermatología para valoración y eventual toma de biopsia en H. Clínicas con la Dra. Vola y Dra. Reggiardo.
- Se coordina envío de muestras para bacteriología, micobacterias, micología, parasitología, anatomía patológica.

CASO CLÍNICO

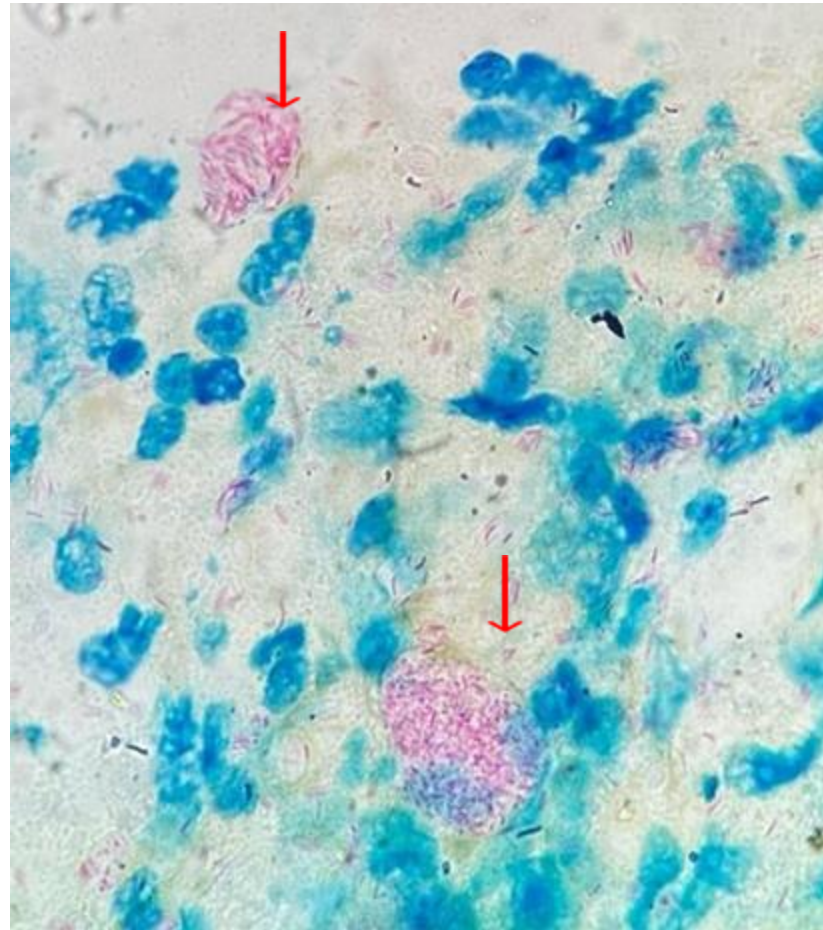
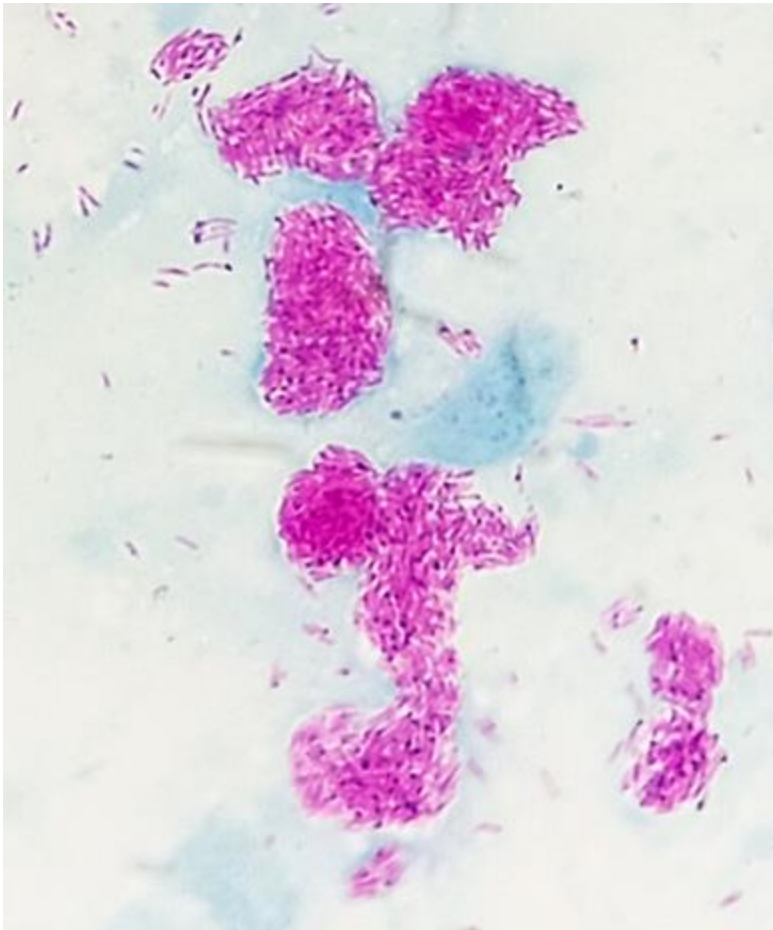
Paraclínica sanguínea:

- **Hemograma:** Hb: 16 g/dL, Plaquetas: 240,000 cel/ μ L, Leucocitos: 12,500 cel/ μ L, Neutrófilos: 7,200 cel/ μ L, Linfocitos: 3,800 cel/ μ L, Eosinófilos: 500 cel/ μ L.
- **Funcional renal:** sin alteraciones
- **Ionograma:** sin alteraciones
- **Funcional hepático:** BT 0,69 GGT 11 FA 19 TGO 17 TGP 19 LDH 149
- **Serología para infecciones:** VDRL no reactivo. VHC no reactivo. VHB patrón susceptible. VIH no reactivo.

Microbiología:

- **Bacteriológico: Examen directo:** se observan elementos sanguíneos, no se observan bacterias. Cultivo sin desarrollo
- **Micológico:** Directo: no se observan estructuras fúngicas. Cultivos sin desarrollo
- **Parasitológico:** Tinción de Giemsa: no se observan estructuras parasitarias
- **Baciloscopia...**

Bacteriológico: Tinción de Ziehl-Neelsen



Positivo (++): se observan 1 a 10 BAAR en acúmulos por campo en 50 observados

Cortesía: Dra. Pilar Gadea, Laboratorio Clínico, Hospital de Clínicas

CASO CLÍNICO

- Dado hallazgos microbiológicos se plantea Ulcera de Buruli, se comienza tratamiento empírico con Rifampicina 900mg/día + Moxifloxacina 400 mg día, en principio por 8 semanas. (Inicio 16/7)
- Se solicita radiografía de miembro inferior derecho que no evidencia compromiso óseo.





SINDROME DE ULCERA TROPICAL

- Cuadro clínico caracterizado por la presencia de **lesiones ulcerativas crónicas** de la piel y mucosas que predominan en climas tropicales y subtropicales, especialmente en regiones con condiciones sanitarias precarias y alta humedad.
- Este síndrome **no es una enfermedad única**, sino un término que engloba diferentes patologías que cursan con úlceras cutáneas y comparten características clínicas y epidemiológicas.

Etiología:

- Infecciosa
- Inflamatoria
- Neoplásica



Etiologías infecciosas

Parasitarias

- Leishmaniasis (*L. amazonensis*, *L. guyanensis* y *L. lainsoni*)
- Amebiasis (*Entamoeba histolytica*, *Acanthamoeba*)

Fúngicas

- Esporotricosis (*Sporothrix spp.*)
- Histoplasmosis primaria cutánea (*H. capsulatum*)
- Paracoccidioidomicosis (*Paracoccidioides spp.*)
- Cromoblastomicosis (*Fonsecaea pedrosoi*, *Phialophora verrucosa* y *Cladosporium carrionii*)

Bacterianas

- **Treponémicas:**
 - Frambesia/ Buba/ Pian (*T. pallidum pertenues*)
 - Bejel (*T. pallidum endemicum*)
- **No Treponémicas:**
 - **No Micobacterianas**
 - Ectima
 - Micetoma (*Nocardia spp, Actinomadura madurae*)
 - Úlcera fagedénica (*Fusobacterium spp*)
 - **Micobacterianas**
 - Úlcera de Buruli (*M. ulcerans*) *acuáticas de crecimiento lento
 - Granuloma de piscina (*M. marinum*)
 - Lepra (*M. leprae*)
 - Tuberculosis cutánea (*M. tuberculosis*)

ÚLCERA DE BURULI

- Causada por *Mycobacterium ulcerans*.
- Miembro del complejo *M. marinum*, micobacterias productoras de micolactona.
- Tercera causa en frecuencia de infección por micobacterias.
- Dentro de las 17 enfermedades tropicales desatendidas por la OMS. **Notificación obligatoria.**
- Casos registrados en 33 países del sudeste asiático, Australia, África, América del Sur y el Pacífico occidental.
- Comunidades rurales empobrecidas de África occidental y central son las más afectadas.
- Afecta predominantemente a niños menores de 15 años y a mayores de 60 años.

Ríos Barco, L. F., & Gaviria Muñoz, M. A. (2016). *Enfoque del paciente con síndrome de úlcera tropical (SUT)*. Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana

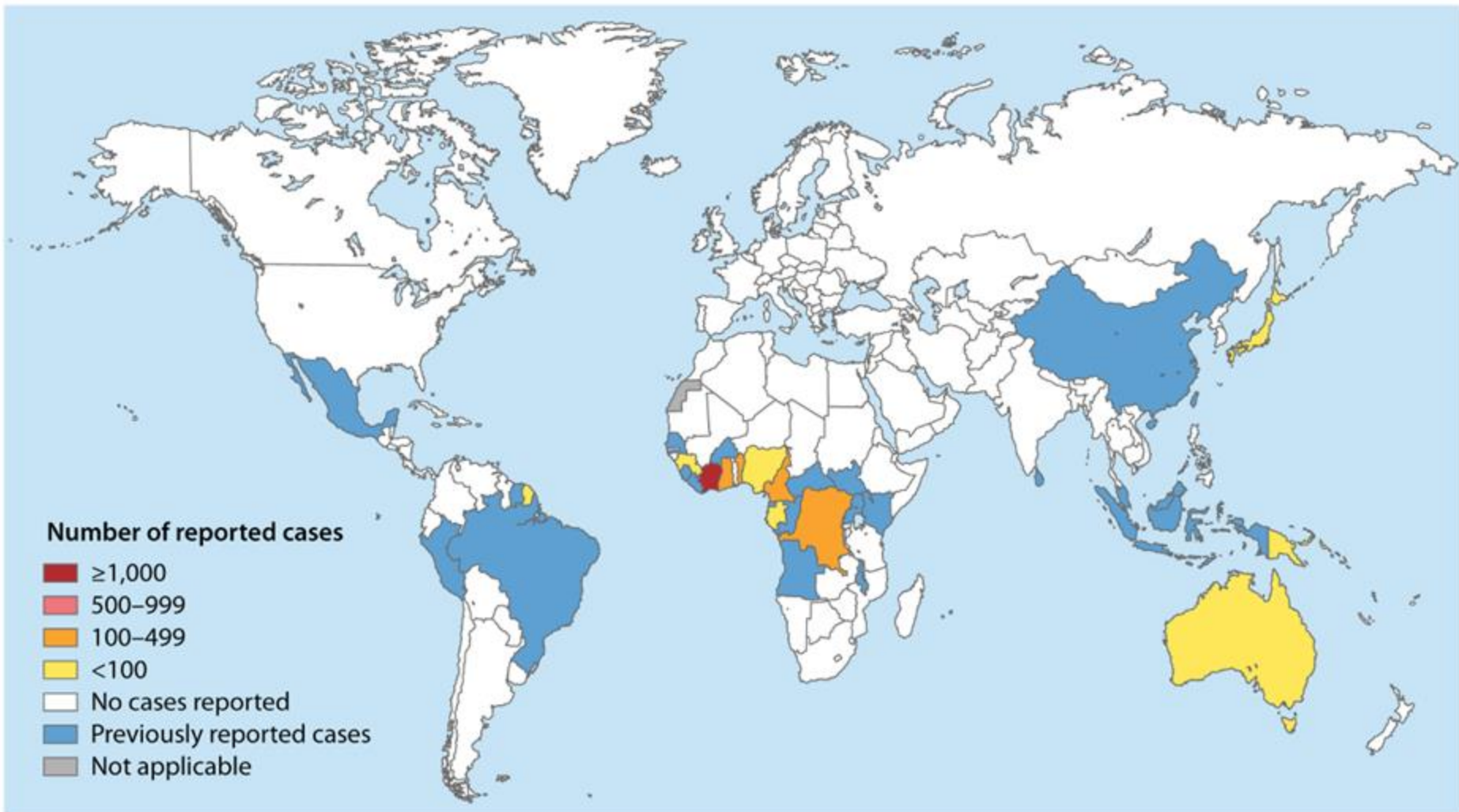


FIG 1 Global map representing countries that have reported cases of Buruli ulcer disease as of 2014 (344).

Zingue, D., Bouam, A., Tian, R. B. D., & Drancourt, M. (2018). Buruli ulcer, a prototype for ecosystem-related infection, caused by *Mycobacterium ulcerans*. *Clinical Microbiology Reviews*, 31(1), e00045-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.00045-17>

Faber, W. R., de Jong, B., de Vries, H. J. C., Zeegelaar, J. E., & Portaels, F. (2013). *Buruli ulcer in traveler from Suriname, South America, to the Netherlands. Emerging Infectious Diseases*, 19(12), 1993-1995.

- Ciclo de transmisión involucra insectos, vectores acuáticos, plantas acuáticas y animales acuáticos; plantas acuáticas favorecen crecimiento y producción de biofilm

Mecanismo de inoculación - hipótesis :

- picadura de un insecto o ectoparásito vector
- heridas previas y abiertas, contacto directo con ambiente contaminado

Patogenia relacionada con:

- Producción de toxina micolactona, propiedades citotóxicas, inmunosupresoras, anestésicas – explica la respuesta tisular local y sistémica: necrosis observada en histología, falta de reacción inflamatoria en tejido, ausencia de dolor y síntomas sistémicos.

Ferran-Farrés, M., Toll-Abelló, A., & Pujol-Vallverdú, R. M. (2005). *Diagnóstico diferencial de úlceras infecciosas en pacientes procedentes de países tropicales y subtropicales. Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana*, 33(3), 195-204.
[https://doi.org/10.1016/S0213-9251\(05\)72312-1](https://doi.org/10.1016/S0213-9251(05)72312-1)

Clínica

- Ulcera crónica profunda asociada con necrosis de la grasa subcutánea, causa limitaciones funcionales hasta un 25 a 50% de los casos.
- Incubación larga puede variar desde 3 semanas hasta 1 año
- **Presenta 3 etapas evolutivas**
 - I. Lesiones pre ulcerosas como nódulos, pápulas, placas o edemas
 - II. Lesiones ulcerosas que se agrandan y contaminan los tejidos subyacentes, caracterizadas por curación granulomatosa y mayor fibrosis.
 - III. Cicatriz
- Tiende a ser recidivante. Años con periodos de curación y reaparición.
- Por lo general única. Indolora, puede llegar a medir hasta 15 cm.

Guglielmetti, L., Mougari, F., Lopes, A., Raskine, L., & Cambau, E. (2015). *Human infections due to nontuberculous mycobacteria: The infectious diseases and clinical microbiology specialists' point of view. Future Microbiology.*



Organización Mundial de la Salud. (2012). *Treatment of Mycobacterium ulcerans disease (Buruli ulcer)*.

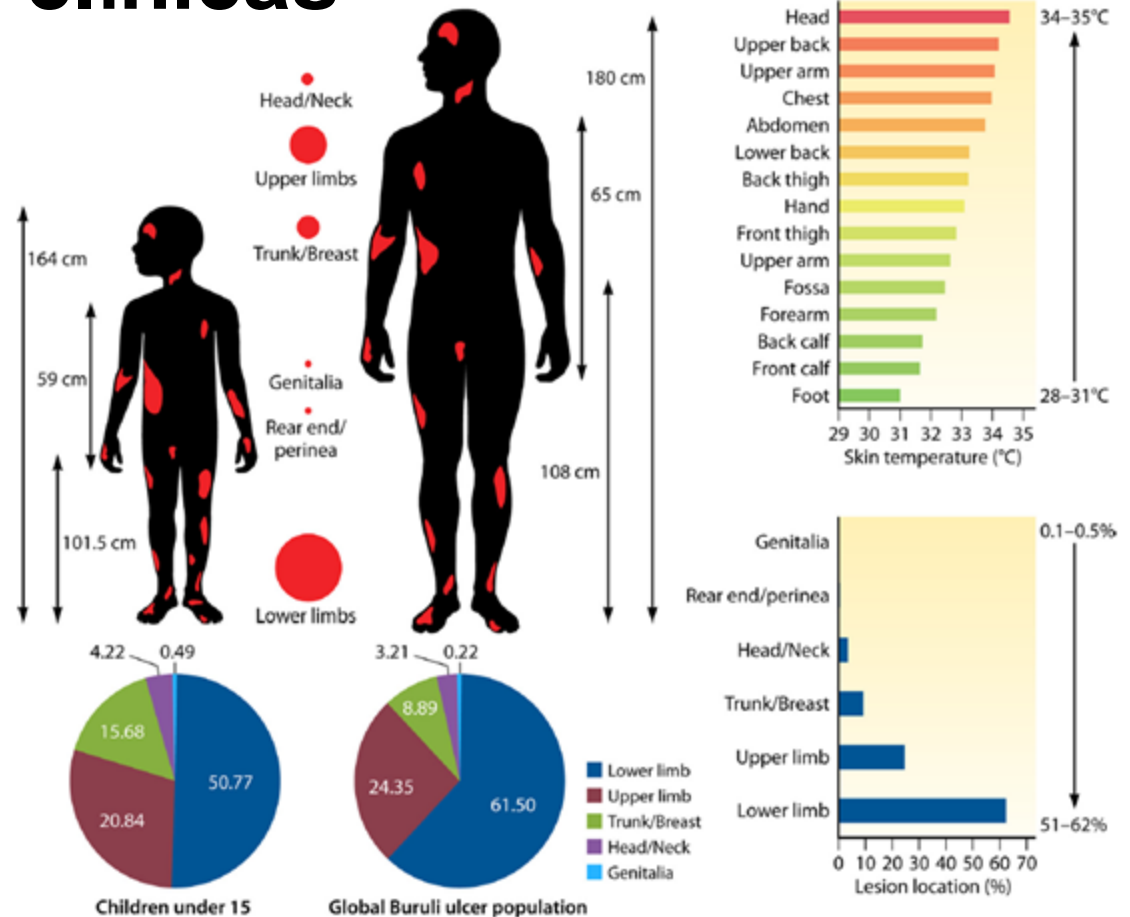
Manifestaciones clínicas

Afecta principalmente las extremidades, MMII (80%).

Independiente de sexo o edad

10% de los pacientes desarrollan compromiso óseo por contigüidad o por diseminación linfática.

El manejo de la coinfección con VIH es un desafío, un recuento bajo de CD4 se ha asociado a lesiones de mayor tamaño y menor tasa de curación.



Khan, M. Y., & Eickmann, M. (2018). Human infections due to nontuberculous mycobacteria: The infectious diseases and clinical microbiology specialists' point of view. *Clinical Microbiology Reviews*, 32(2), e00069-18. <https://doi.org/10.1128/cmr.00069-18>

Formas clínicas

Categoría I:

- Lesión única < 5 cm de diámetro.
- Pueden manejarse con tratamiento ATB exclusivo con buena respuesta.

Categoría II:

- Lesión única lesión entre 5 y 15 cm de diámetro.
- Respuesta variable a tratamiento antibiótico específico, puede requerir abordaje quirúrgico.

Categoría III:

- Lesión única > 15 cm de diámetro
- Lesiones múltiples o lesiones en sitios críticos (ojo, mama, genitales)
- Lesión asociada a osteomielitis.
- Requieren tratamiento ATB + quirúrgico.

Organización Mundial de la Salud. (2012). *Treatment of Mycobacterium ulcerans disease (Buruli ulcer)*.

Diagnóstico

Clínico:

- Ante úlcera crónica, indolora, recidivante, en pacientes que provienen de una zona endémica y presentan antecedentes ambientales de exposición a vegetación y agua.

Microbiológico:

- Cultivos: aunque específicos, poco sensibles. *M. ulcerans* se aísla sólo en un 35% de los casos.
- **Baciloscopía:** Se recomienda tomar muestra de la zona necrótica central, pueden visualizarse **abundantes de BAAR extracelulares que forman microcolonias asociadas a una mínima respuesta inflamatoria.**
 - Una tinción de Ziehl-Neelsen negativa no excluye el diagnóstico

Estudio histopatológico:

- Evidencia extensas zonas de necrosis grasa coagulativa.

Organización Mundial de la Salud. (2012). *Treatment of Mycobacterium ulcerans disease (Buruli ulcer)*.

LABORATORY DIAGNOSIS OF BURULI ULCER



2014



Microbiological confirmation is essential for several reasons:

- 1) to confirm that the disease is Buruli ulcer;
- 2) to determine the precise prevalence and incidence of Buruli ulcer in a given area;
- 3) to confirm new foci;
- 4) to appropriately manage the disease using antimycobacterial therapy with or without surgery;
- 5) to confirm the failure of treatment, or relapse or reinfection after treatment.

There is no point-of-care rapid diagnostic test. Researchers are working to develop one. Four laboratory tests are available to confirm the clinical diagnosis (Chapter 4):

- 1) direct smear examination for acid-fast bacilli (AFB);
- 2) in vitro culture;
- 3) polymerase chain reaction (PCR) targeting genomic region IS2404;
- 4) histopathological examination.

4.1 LABORATORY TESTS FOR DIAGNOSIS OF BURULI ULCER

Four laboratory-based tests are available to confirm the clinical diagnosis of Buruli ulcer:

- 1) direct smear examination for AFB;
- 2) in vitro culture;
- 3) PCR targeting genomic region IS2404;
- 4) histopathological examination.

TABLE 1. ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF METHODS USED FOR LABORATORY CONFIRMATION OF BURULI ULCER*

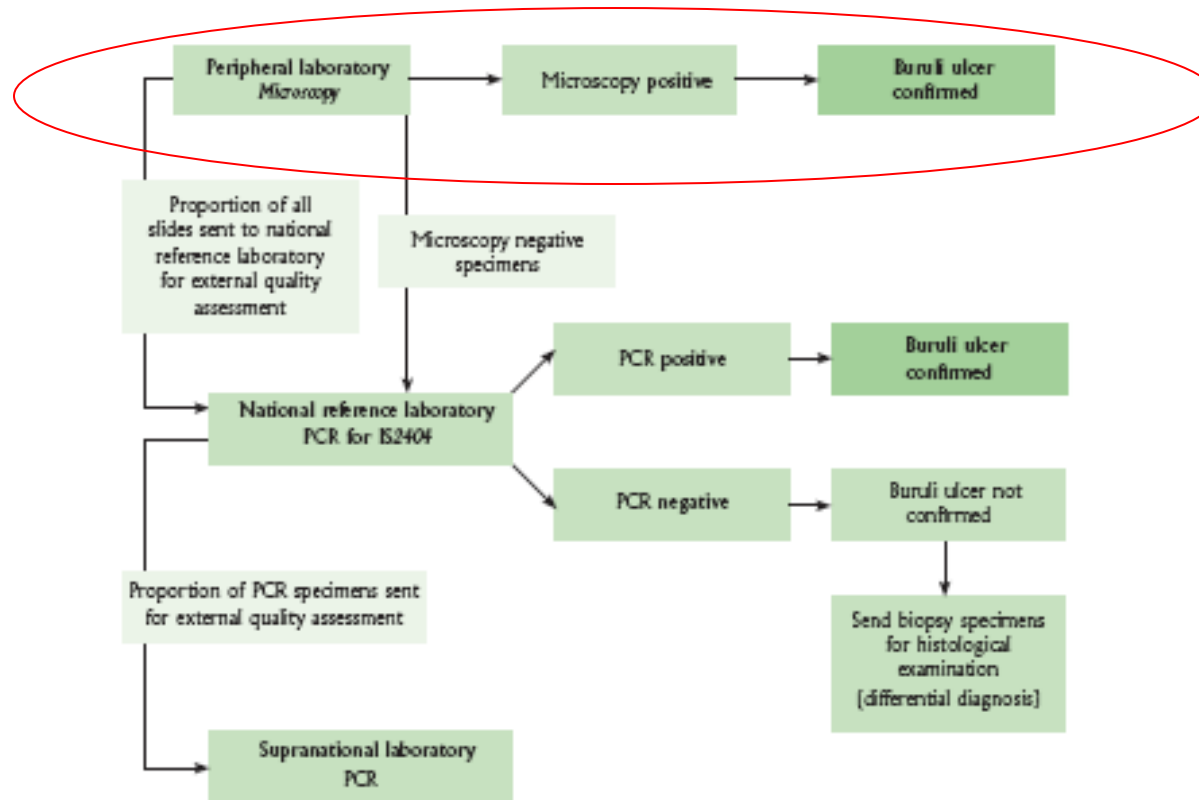
Method	Advantages	Disadvantages
Direct smear examination	<ul style="list-style-type: none">• Can be performed on samples collected by swab, FNA or biopsy• Easy to perform at local level• Does not require expensive materials and equipment• Rapid results	<ul style="list-style-type: none">• Low sensitivity (<60%)• Needs trained personnel• Does not distinguish between viable and nonviable organisms• Requires strict quality control
In vitro culture of <i>Mycobacterium ulcerans</i>	<ul style="list-style-type: none">• Can be performed on samples collected by swab, FNA or biopsy• Only method that can distinguish between viable and nonviable organisms• Can be used to monitor patients' response to antimycobacterial treatment	<ul style="list-style-type: none">• Requires a sophisticated laboratory• Needs trained personnel• Slow results (at least 6–12 weeks)• Low sensitivity (20–60%)• Not useful for immediate patient care• Requires strict quality control

TABLE 1. ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF METHODS USED FOR LABORATORY CONFIRMATION OF BURULI ULCER^a

Method	Advantages	Disadvantages
PCR for IS2404	<ul style="list-style-type: none"> • Can be performed on samples collected by swab, FNA or biopsy (fresh or embedded in paraffin) • Rapid results • High sensitivity and specificity (>90%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Requires a sophisticated laboratory • Expensive to perform • Needs highly trained personnel • Requires strict quality control • Does not distinguish between viable and nonviable organisms
Histopathology	<ul style="list-style-type: none"> • Fairly rapid results • High sensitivity (about 90%) • Useful in establishing differential diagnosis and monitoring response to treatment 	<ul style="list-style-type: none"> • Requires a sophisticated laboratory • Expensive to perform • Needs highly trained personnel • Requires invasive procedure (that is, a biopsy)

7. PROPOSED ALGORITHM FOR DIAGNOSING BURULI ULCER

FIGURE 27. ALGORITHM FOR DIAGNOSING BURULI ULCER AT THE PERIPHERAL, NATIONAL REFERENCE AND SUPRANATIONAL LEVELS [53]



PCR, polymerase chain reaction

Proposed algorithm for laboratories diagnosing Buruli ulcer at the peripheral, national reference and supranational levels [53] (Courtesy of Daxu Afolabi)

Tratamiento

Rifampicina asociada a 2^{da} droga: **macrólido** o **quinolona**

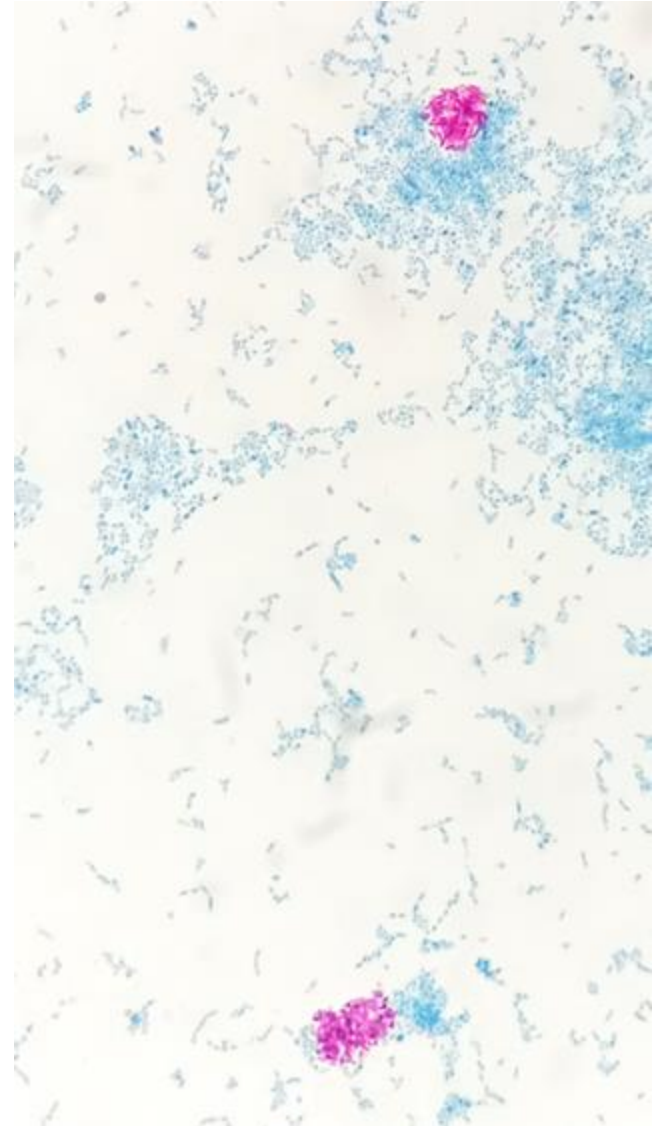
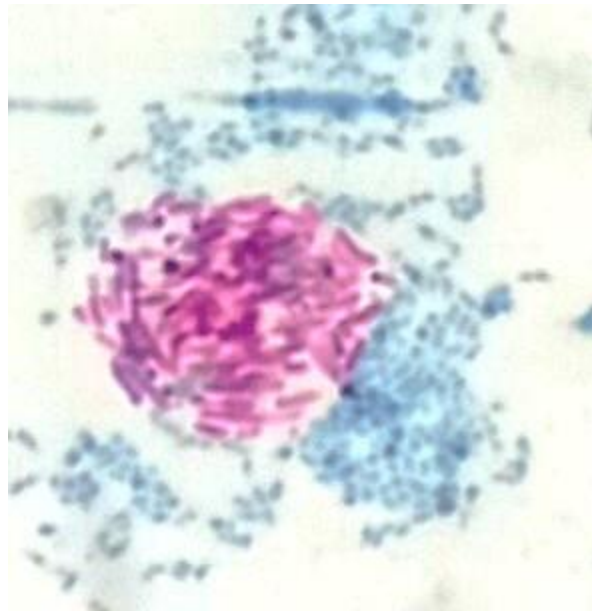
Disponibles en Uruguay:

- Rifampicina 10 mg/kg vo + estreptomicina 15 mg/kg i/m
- Rifampicina 10 mg/kg vo + claritromicina 500 mg c/12 hs vo
- Rifampicina 10 mg/kg vo + ciprofloxacina o moxifloxacina (Evidencia sugiere tasa de curación superior)

- **Duración:** Al menos 8 semanas, supeditado a evolución clínica
- **Termoterapia adyuvante:** aplicación de calor sobre la úlcera puede disminuir la progresión.
- **Lesiones Categorías II y III:** pueden requerir desbridamiento quirúrgico.

Mensa, J., & Soriano, A. (2024). *Guía de terapéutica antimicrobiana* (34ª ed.). Editorial Antares.

**Baciloscopia con tinción de ZN
de caldo de enriquecimiento
Sembrado a 33°C
13 días de incubación: 24 /07/24**



APRENDIZAJES



El abordaje interdisciplinario y buena comunicación con los colegas de otras especialidades es esencial para un diagnóstico y tratamiento oportuno, sobre todo en enfermedades que no son habituales en nuestro medio.



Resulta indispensable realizar una anamnesis exhaustiva, recabando datos fundamentales como itinerario de viaje, exposición ambiental y otros factores, en el caso de pacientes viajeros (migrantes y no migrantes) que se presentan en la consulta con una enfermedad infecciosa presunta.

Agradecimientos

- **Prof. Adj. Dra. Magdalena Vola**, UA de Dermatología, Hospital de Clínicas.
- **Prof. Adj. Dra. Pilar Gadea**, Microbiología, Laboratorio Clínico, Hospital de Clínicas.
- **Prof. Adj. Dr. Mauricio Carbia**, Parasitología y Micología, Laboratorio Clínico, Hospital de Clínicas.
- **Prof. Dra. Yester Basmadjian**, UA de Parasitología y Micología.



Unidad Académica de Enfermedades Infecciosas, 2024.